

脑卒中后认知功能障碍生物标志物的研究进展

齐冬园 刘路然

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)06-0856-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.06.037

脑卒中后认知功能障碍(Post-stroke cognitive impairment, PSCI)是指在脑卒中后6个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征,包括从脑卒中后认知障碍非痴呆(Post-stroke cognitive impairment nodementia, PSCIND)到脑卒中后痴呆(Post-stroke dementia, PSD)的不同程度的认知障碍^[1]。认知是人脑接受外界信息,经过加工处理,转换为内在的心理活动,从而获取知识或应用知识的过程。它包括记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面。PSCI患者可存在一个或多个认知领域的损害,其中核心症状是执行功能障碍^[2]。PSCI对脑卒中患者的恢复具有消极影响,阻碍其回归家庭和社会。因此,PSCI的早期评估、诊断和治疗尤为重要,已经成为当前脑卒中研究的热点。PSCI诊断通常依赖神经心理学量表,但是其客观性和准确性易受到年龄、教育程度和评估人员等多种因素的影响。近年来的研究表明,血液、脑脊液以及遗传学的一些生物标志物与PSCI的诊断具有相关性。本研究将对与PSCI相关的生物标志物的研究进展进行综述。

1 氧化应激生物标志物

1.1 8-羟基脱氧鸟苷(8-Hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG) 8-OHdG是活性氧自由基攻击DNA分子中的鸟嘌呤碱基第8位碳原子而产生的氧化物,是评估氧化应激过度激活的敏感指标^[3]。有研究表明,氧化应激可通过多种不同途径参与PSCI的发生发展如介导神经炎症反应、破坏血脑屏障的完整性等^[4]。Liu^[5]等人研究了氧化应激标志物与PSCI的关系,结果显示血清8-OHdG水平与PSCI独立相关,8-OHdG作为PSCI诊断标志物的最佳截点值为185.63 ng/L,该截点值的敏感性为68.3%,特异性为67.4%,AUC为0.700(95%CI=0.626~0.773, $P<0.001$)。

1.2 丙二醛(Malondialdehyde, MDA) MDA是脂质过氧化的最终产物,能够反映人体内组织氧化损伤的严重程度。有研究显示,PSCI组血清MDA水平显著高于非PSCI组($P<0.001$),而且血清MDA水平与MMSE评分呈负相关。根据ROC曲线分析,MDA作为PSCI诊断标志物的最佳截点值为2.59 nmol/mL,该截点值的敏感性为83.2%,特异性为62.0%,AUC为0.793(95%CI=0.731~0.856, $P<0.001$)^[5]。辅酶Q10作为内源性抗氧化剂可以有效预防氧

化应激。Simansi等^[6]人的研究发现,脑卒中患者血清辅酶Q10水平显著低于对照组。此外,他们的研究显示MDA和辅酶Q10呈负相关。Jorat等^[7]人证实,辅酶Q10能提高超氧化物歧化酶活性,有效降低MDA水平。

2 炎症生物标志物

2.1 白细胞介素(Interleukin, IL) IL是具有多种功能的细胞因子包括IL-1 β , IL-6, IL-7等。IL在信息传递、免疫调节、介导淋巴细胞增殖分化和炎症反应中起着重要的作用。正常情况下神经系统中存在少量的IL,但是当神经系统受到损伤和感染时会显著增加。与正常人比较,痴呆患者的IL表达水平发生变化^[8]。Kulesh等^[9]人的研究结果显示,PSCI患者脑脊液中IL-6, IL-1 β 和IL-10水平明显高于对照组。此外,有研究还发现IL-1 β 和IL-10的表达水平与脑卒中急性期的整体认知和执行功能相关,而IL-6的表达水平仅与脑卒中急性期的整体认知有关。一项前瞻性研究结果表明,缺血性脑卒中患者血清IL-8表达水平升高与基线认知功能损害独立相关,而IL-12表达水平升高与PSCI相关^[10]。这些研究表明IL对PSCI的诊断具有一定的价值,但两者之间的关系仍需进一步研究。

2.2 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP) CRP作为肝脏产生的急性期蛋白,是全身炎症的公认指标。越来越多的证据表明,CRP不仅是炎症标志物,而且是一种活性成分,除了具有直接神经毒性,还可以导致内皮细胞功能紊乱,改变单核/巨噬细胞功能^[11]。Irimie等^[12]人研究表明,缺血性脑卒中患者的认知障碍与CRP水平升高相关。此外,有研究指出CRP与三碘甲状腺原氨酸联合对PSCI的预测率达80.42%。一项涉及5267例参与者的研究发现,在10年的随访期内高敏CRP水平与认知功能(特别是记忆和执行功能)下降存在相关性,高敏CRP水平可能是1个有效的生物标志物,可用来识别出有可能发展为认知功能障碍和痴呆的患者^[13]。

2.3 纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB) FIB不仅是一种重要的凝血因子,而且在全身炎症反应中也发挥着重要的作用。有研究发现,高水平的FIB会增加脑卒中的风险,而且与脑卒中后的预后不良有关^[14]。进一步研究发现,FIB水平与大脑萎缩、认知障碍和阿尔兹海默病也存在相关性^[15]。Liu等^[16]人的研究共纳入210例急性缺血性脑卒中患者,所有患者在入院时完成凝血检查,3个月后进行MMSE评估,结果显示与非PSCI组比较PSCI组患者的纤维蛋白原水平更高,且与MMSE评分呈负相关。纤维蛋白原水平升高与

基金项目:哈尔滨医科大学附属第四医院特别资助项目(编号为HYDSYTB201914)

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科

PSCI 的发生以及严重程度相关,是潜在的预测 PSCI 的生物标志物。

3 生长因子

3.1 脑源性神经生长因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) BDNF 作为重要的神经营养因子之一,不仅对神经系统的正常发育具有重要意义,而且在突触可塑性、记忆形成和认知等方面也起着关键作用^[17]。在动物实验中通过敲除基因或反义 RNA 抑制 BDNF 信号转导可损害空间学习和记忆^[18]。Chen 等^[19]人研究发现脑卒中患者血清中 BDNF 水平降低,且与 MMSE 评分呈正相关。一项随访研究显示,在脑卒中后 10 个月内患者认知障碍的高发生率与外周血中 BDNF 水平降低有关^[20]。这些研究结果提示 BDNF 可能是评价 PSCI 的有效的生物学标志物。

3.2 胰岛素样生长因子 1(Insulin-like growth factor 1, IGF-1) IGF-1 是一种多效性因子,能够促进神经干细胞增殖、分化和成熟,调节神经元迁移和定位^[21]。有研究发现,缺血性脑卒中后 6 h 内高水平的 IGF-1 与 3 个月后神经功能的良好预后相关^[22]。Ploughman 等^[23]人的研究表明基线时血清 IGF-1 水平能够有效预测脑卒中患者认知功能的改善,因此他们支持将 IGF-1 作为 PSCI 的生物学标志物。

3.3 类风湿因子(Rheumatoid factor, RF) RF 是一种针对 IgG 抗体 Fc 片段的自身抗体。有研究发现,与一般人群比较类风湿关节炎患者的脑卒中发生率增高,而且预后较差^[24]。进一步研究发现自身免疫过程参与了 PSCI 的发生,自身抗体可抑制中枢神经系统的信号传递和干扰神经功能^[25]。一项多中心前瞻性研究显示,RF 水平与 PSCI 独立相关,随着 RF 水平的升高,PSCI 的风险增加^[26]。Zhu 等^[27]人在缺血性脑卒中患者中发现,急性期 RF 水平升高与 3 个月认知功能障碍相关。

4 代谢生物学标志物

4.1 同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy) 血浆 Hcy 水平升高不仅增加颈动脉硬化、心血管疾病和脑卒中的风险,而且还是轻度认知功能障碍和痴呆的独立危险因素^[28]。Wu 等^[29]人研究显示同型半胱氨酸与 PSCI 密切相关($OR = 1.018, 95\%CI: 0.994 \sim 1.042, P = 0.010$),可提高 PSCI 早期诊断的敏感性。一项横断面研究显示,血清 Hcy 水平越高,痴呆的风险越高,而教育程度、叶酸和维生素 B12 是保护因素^[30]。因此,调整膳食结构和补充 B 族维生素以降低血清 Hcy 水平可能是治疗 PSCI 的潜在措施。

4.2 三甲胺-N-氧化物(Trimethylamine N-oxide, TMAO)

TMAO 是肠道菌群的代谢产物,已经被证实可通过脑-肠轴影响大脑生理、行为和认知功能。有研究发现,轻度认知功能障碍和痴呆的患者脑脊液中 TMAO 水平高于正常人,而且 TMAO 水平升高与脑脊液中总 tau 蛋白和神经丝轻链蛋白水平相关^[31]。Zhu 等^[32]人探讨了血浆 TMAO 水平升高与 PSCI 的相关性,结果显示血浆 TMAO 水平是 PSCI 的独立预测因素($95\%CI: 1.335 \sim 8.178, P = 0.010$)。

4.3 维甲酸(Retinoic acid, RA) RA 是维生素 A 的代谢产物,具有神经保护作用。有研究表明,RA 能够减轻神经炎症,减少海马细胞死亡,改善神经功能^[33]。一项研究发现,低水平 RA 与缺血性脑卒中患者的高病死率相关。Hou 等^[34]人的前瞻性研究显示,RA 水平降低与脑卒中后 3 个月的 PSCI 相关($P = 0.003$),而且这种关联与已确定的危险因素无关,提示血清 RA 水平可能是 PSCI 的潜在分子标志物。

4.4 甲状腺激素(Thyroid hormone) 甲状腺激素分为三碘甲状腺原氨酸(T3)和四碘甲状腺素(T4),在中枢神经系统的发育、分化和成熟中起着重要作用。Chen 等^[35]人研究显示,缺血性脑卒中急性期的低 T3 综合征与 1 个月 PSCI 高患病率相关。另一项研究表明,PSCI 组 T3 水平低于非 PSCI 组,是 PSCI 的独立危险因素。此外,脑卒中后 T3 水平的变化与疾病进展相关,可以动态监测和评估疾病^[36]。低 T3 综合征影响 PSCI 的作用机制尚不清楚,可能与参与大脑能量代谢障碍、破坏血脑屏障完整性、激活炎症反应有关。

5 遗传学

5.1 基因多态性

5.1.1 胱抑素 C 基因(Cystatin C gene, CST3) Cystatin C 是由 CST3 编码的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,参与动脉粥样硬化、淀粉样蛋白沉积、神经再生和变性以及认知保护等过程^[37]。有研究发现,CST3 BB 基因型是阿尔兹海默病的易感基因^[38]。Zeng 等^[39]人研究了急性缺血性脑卒中患者血清 Cystatin C 和 CST3 基因多态性与认知功能障碍的关系,结果显示 PSD 组患者血清 cystatin C 水平明显高于对照组,而且 PSD 组 CST3 B 等位基因频率高于 PSCIND 组($18.5\% vs 7.7\%, P = 0.006$)。Logistic 分析显示,PSCI 与血清 Cystatin C($OR = 3.837 (1.176 \sim 12.520)$)和 CST3 B 等位基因 [$OR 2.038 (1.048 \sim 3.963), P = 0.036$]显著相关。因此,检测血清 Cystatin C 和 CST3 基因多态性对早期诊断 PSI 具有重要意义,仍需进一步研究。

5.1.2 BDNF 基因 BDNF 基因的多态性体现在缬氨酸(Val)取代位于密码子 66 处的甲硫氨酸(Met),因此目前各种研究都集中在 BDNF-Val66Met 基因多态性与 PSCI 的相关性上。有研究发现,BDNF-Val66Met 基因多态性与脑卒中后严重程度、身体残疾和认知功能相关^[40]。Rezaei 等^[41]人的研究结果表明,与 Met/Met 基因型比较缺血性脑卒中后 Val/Met 基因型患者更易发展为 PSCI。有研究结果提示,BDNF-Val 是 PSCI 的危险等位基因,可加速认知功能障碍的发生发展。

5.1.3 钙蛋白酶 10 基因(CAPN10) CAPN10 在阿尔兹海默病、帕金森病等神经退行性疾病中发挥着重要的作用。CAPN10 的上调可增加淀粉样蛋白的沉积,诱导中枢神经系统过度磷酸化和神经元变性^[42]。Wu 等人研究了 CAPN10 SNP43(G/A)多态性与认知功能障碍的关系,结果显示与 GA 和 AA 基因型患者比较,GG 基因型的患者更易发生认知障碍。

5.2 miRNA miRNA 是一种非编码单链小 RNA,通过调节转录后基因表达而发挥作用。miRNA 参与神经可塑性的

调节,与学习记忆等高级脑功能相关。MiRNA 的异常表达不仅能在中枢神经系统中可以检测到,在血浆和脑脊液等外周体液中也可以检测到^[43]。有研究发现,血清 miR-93、miR-146a 和 miR-31 的表达上调与 PSCI 显著相关^[44]。Huang 等^[45]人研究结果显示,PSCI 患者血清 miR-132 的表达显著增加,与 MoCA 评分呈负相关。ROC 曲线分析显示 AUC 为 0.961(95%CI = 0.931~0.991, $P < 0.01$),敏感性为 94.9%,特异性为 86.7%,准确性为 89.5%。目前为止,miRNA 相关的研究仍有限,但是它在与认知功能障碍相关的神经系统疾病中的作用已被证实。因此,miRNA 作为 PSCI 的预测分子标志物具有很大的潜力。

6 结束语

PSCI 是脑卒中后的重要并发症。流行病学调查显示,半数以上的脑卒中患者存在不同程度的 PSCI^[46]。同阿尔兹海默病等神经退行性疾病所导致的痴呆比较,PSCI 具有自身特点,其中可预防和可治疗是 PSCI 的重要特点。生物标志物的价值在于结合危险因素建立一套对 PSCI 的评估体系。根据现有研究成果,可大致分为氧化损伤标志物、炎症因子、生长因子、代谢标志物、遗传学标志物。但是目前仍缺乏大规模的临床试验进一步验证现有的研究成果。在 PSCI 的生物标志物研究中应该着重寻找与 PSCI 病理生理机制密切相关的标志物,明确随脑卒中后病程的进展生物标志物水平的动态变化,为 PSCI 的早期干预提供条件。

参 考 文 献

- [1] 董强,郭起浩,罗本燕,等. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志,2017,12(06):519-531.
- [2] Carlson MC, Xue QL, Zhou J, et al. Executive decline and dysfunction precedes declines in memory: the Women's Health and Aging Study II[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2009, 64(1): 110-117.
- [3] Fukuda M, Yamauchi H, Hitoshi Y, et al. The evaluation of oxidative DNA damage in children with brain damage using 8-hydroxydeoxyguanosine levels[J]. Brain and Development, 2008, 30(2): 131-136.
- [4] Bulzacka E, Boyer L, Schürhoff F, et al. Chronic peripheral inflammation is associated with cognitive impairment in schizophrenia: results from the multicentric FACE-SZ dataset[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(5): 1290-1302.
- [5] Liu ZH, Liu YT, Tu XJ, et al. High serum levels of malondialdehyde and 8-OHdG are both associated with early cognitive impairment in patients with acute ischaemic stroke[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9493.
- [6] Simani L, Ryan F, Hashemifard S, et al. Serum coenzyme Q10 is associated with clinical neurological outcomes in acute stroke patients[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2018, 66(1): 53-58.
- [7] Jorat MV, Tabrizi R, Kolahdooz F, et al. The effects of coenzyme Q10 supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in among coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(2): 233-248.
- [8] Chen AQ, Arthur EO, Monteiro M, et al. Multiplex analyte assays to characterize different dementias: brain inflammatory cytokines in poststroke and other dementias[J]. Neurobiol Aging, 2016, 38: 56-67.
- [9] Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, et al. Cytokine response, Tract-Specific fractional anisotropy, and brain morphometry in Post-Stroke cognitive impairment[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2018, 27(7): 1752-1759.
- [10] Narasimhalu K, Lee J, Leong YL, et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline[J]. International Journal of Stroke, 2015, 10(4): 513-518.
- [11] Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet Neurology, 2005, 4(6): 371-380.
- [12] Irimie CA, Vărciu M, Irimie M, et al. C-Reactive protein and T3: new prognostic factors in acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(10): 2731-2737.
- [13] Zheng F, Xie WX. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing[J]. Psychol Med, 2018, 48(8): 1381-1389.
- [14] Slaven P, Vladimir T, Mutzenbach JS, et al. Fibrinogen consumption is related to intracranial clot burden in acute ischemic stroke: a retrospective hyperdense artery study[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 250.
- [15] Tampubolon G. Repeated systemic inflammation was associated with cognitive deficits in older Britons[J]. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2016, 3(1): 1-6.
- [16] Liu YT, Chen HJ, Kai Z, et al. High levels of plasma fibrinogen are related to post-stroke cognitive impairment[J]. Brain Behav, 2019, 9(10): e01391.
- [17] Siuda J, Patalong-Ogiewa M, Zmuda W, et al. Cognitive impairment and BDNF serum levels[J]. Neurol Neurochir Pol, 2017, 51(1): 24-32.
- [18] Guzowski JF, Gregory LL, Stevenson GD, et al. Inhibition of Activity-Dependent arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of Long-Term potentiation and the consolidation of Long-Term memory[J]. J Neurosci, 2000, 20(11): 3993-4001.
- [19] Chen HG, Wang M, Jiao AH, et al. Research on changes in cognitive function, beta-amyloid peptide and neurotrophic factor in stroke patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(19): 6448-6455.
- [20] Tasneem MH, Isyaku UY. Peripheral brain-derived neurotrophic factor is reduced in stroke survivors with cognitive impairment[J]. Pathophysiology, 2018, 25(4): 405-410.
- [21] Nieto-Estévez V, Deferali Ç, Vicario-Abejón C. IGF-I: A key growth factor that regulates neurogenesis and synaptogenesis from embryonic to adult stages of the brain[J]. Front Neurosci, 2016, 10: 52.
- [22] De Smedt A, Brouns R, Uyttenboogaart M, et al. Insulin-Like growth factor I serum levels influence ischemic stroke outcome[J]. Stroke, 2011, 42(8): 2180-2185.
- [23] Ploughman M, Eskes GA, Kelly LP, et al. Synergistic benefits of combined aerobic and cognitive training on fluid intelligence

- and the role of IGF-1 in chronic stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33(3): 199-212.
- [24] Sodergren A, Stegmayr B, Ohman ML, et al. Increased incidence of stroke and impaired prognosis after stroke among patients with seropositive rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(4): 641-644.
- [25] Kristian PD, Buckwalter MS. Does B lymphocyte-mediated autoimmunity contribute to post-stroke dementia? [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 1-8.
- [26] Zhu ZB, Zhong CK, Guo DX, et al. Multiple biomarkers covering several pathways improve predictive ability for cognitive impairment among ischemic stroke patients with elevated blood pressure[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287: 30-37.
- [27] Zhu ZB, Chen LH, Guo DX, et al. Serum rheumatoid factor levels at acute phase of ischemic stroke are associated with post-stroke cognitive impairment[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2019, 28(4): 1133-1140.
- [28] Ji YF, Lyu P, Wei J, et al. Homocysteine: a modifiable culprit of cognitive impairment for us to conquer? [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 404: 128-136.
- [29] Wu JX, Jian X, Lei Z, et al. Plasma parameters and risk factors of patients with post-stroke cognitive impairment[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(1): 45-52.
- [30] Meng HX, Yang L, Wei Z, et al. The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a B12 and folate deficient population in China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(47): e17970.
- [31] Vogt NM, Romano KA, Darst BF, et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 124.
- [32] Chen Z, Li GZ, Lv ZY, et al. Association of plasma trimethylamine-N-oxide levels with post-stroke cognitive impairment: a 1-year longitudinal study[J]. *Neurological Sciences*, 2020, 41(1): 57-63.
- [33] Ramani M, Groen TV, Kadish I, et al. Vitamin a and retinoic acid combination attenuates neonatal hyperoxia-induced neurobehavioral impairment in adult mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017, 141: 209-216.
- [34] Hou L, Ding CX, Zhao C, et al. Serum retinoic acid level and the risk of poststroke cognitive impairment in ischemic stroke patients[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2019, 28(11): 104352.
- [35] Chen HJ, Wu YM, Huang GQ, et al. Low Tri-iodothyronine Syndrome Is Associated With Cognitive Impairment in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study[J]. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2018, 26(12): 1222-1230.
- [36] Mao L, Chen XH, Zhuang JH, et al. Relationship between beta-amyloid protein 1-42, thyroid hormone levels and the risk of cognitive impairment after ischemic stroke[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(1): 76-87.
- [37] Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, et al. Plasma cystatin C and risk of developing Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(3): 985-991.
- [38] Lars B, Matthew BM, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(1): 17-23.
- [39] Qiong Z, Huang ZH, Wei L, et al. Correlations of serum cystatin C level and gene polymorphism with vascular cognitive impairment after acute cerebral infarction[J]. *Neurological Sciences*, 2019, 40(5): 1049-1054.
- [40] Jae-Min K, Robert S, Man-Seok P, et al. Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and Long-Term stroke outcomes in an East Asian cohort[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51280.
- [41] Rezaei S, Karim AM, Saberi A, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and post-stroke dementia: a hospital-based study from northern Iran[J]. *Neurological Sciences*, 2016, 37(6): 935-942.
- [42] Kai W, Ying C. The SNP43 (G/A) polymorphism in CAPN10 gene confers an increased risk of cognitive impairment in cerebral small vessel disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(9): e22615.
- [43] Packer AN, Xing Y, Harper SQ, et al. The bifunctional microRNA miR-9/miR-9* regulates REST and CoREST and is downregulated in huntington's disease[J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(53): 14341-14346.
- [44] Mijajlovic MD, Pavlovic A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia-a comprehensive review[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 11.
- [45] Huang SE, Zhao JP, Huang DX, et al. Serum miR-132 is a risk marker of post-stroke cognitive impairment[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 615: 102-106.
- [46] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 915-925.

(2020-06-04 收稿)