脑卒中后认知功能障碍与病灶部位及其他认知功能相关脑病关联性研究进展

刘璐　南茜　谷文龙　王雅哲　杜宇征

【中图分类号】 R743　【文献标识码】 A　【文章编号】 1007-0478(2023)01-0084-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.017

脑卒中后认知功能障碍(Post-stroke cognitive impairment,PSCI)是脑卒中常见并发症,预后不良。病灶研究对PSCI早期识别、诊断和治疗有重大意义,探索PSCI发病与病灶部位的相关性,发现左侧脑卒中与PSCI的发生具有强相关性,关键脑区损害部位为左额颞叶、左基底节、左内囊、左丘脑、右顶叶,大脑网络连接中扣带皮层/楔前叶(Posterior cingulate cortex/Precuneus,PCC/PCu)、壳核和尾状核与PSCI发生密切相关,且PSCI与脑小血管病(Cerebral small vessel disease,CSVD)负荷和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)有关。目前,此类研究仍存在诊断不明、纳入偏倚、样本量少等问题,日后应积极开展大样本高质量研究,绘制认知功能障碍关键脑区及脑网络定位图,明确多种脑血管病及退行性神经病变与PSCI的关系。

2020年发布的《中国卒中报告》显示,我国脑卒中患病率为1114.8/10万,年发病率为246.8/10万,死亡率为149.49/10万[1-2]。脑卒中后认知功能障碍(Post-stroke cognitive impairment,PSCI)是脑卒中常见并发症,相比于未脑卒中人群,PSCI发病率高达83.8%[3]。PSCI属于血管性认知功能障碍(Vascular cognitive impairment,VCI)的范畴,具体指以脑卒中这一临床事件为起点至脑卒中事件发生6个月时仍存在认知功能损害(主要包括执行功能、语言表达、记忆力、注意力和视觉空间能力等核心认知域受到不同程度的损害)为特点的一系列临床表现的综合征[4]。由于血管再通、再灌注和脑可塑性等原因存在,MOK等[5]提出不同的分类标准:早发型PSCI(脑卒中后3～6个月)和迟发型PSCI(脑卒中6个月后)。这为PSCI病灶研究提供了更为宽泛的时间跨度。有研究表明,PSCI的发生与病灶大小、关键区域、阿尔茨海默(Alzheimer'sdisease,AD)病理和大脑的可塑性等因素密切相关[6-7]。因而,PSCI从病理上也可以分为血管性、神经退变性及混合性认知功能障碍。根据认知能力受损的严重程度可将PSCI分为非痴呆型(Post-stroke cognitive impairment no dementia,PSCIND)和痴呆型(Post-stroke dementia,PSD)。PSD全因死亡率和病死率升高,危害严重[8]。利用神经影像学技术将病灶部位与PSCI紧密结合,明确其临床病理类型,及早采取治疗,改善预后。故通过查阅整理近年来国内外相关文献,将PSCI与病灶部位及其他认知功能相关脑病的关联性研究做如下综述。

1　脑卒中病灶部位与PSCI的关系

1.1　病灶侧别研究

一项巴西前瞻性卒中队列研究纳入103例亚急性期脑卒中患者,进行了脑卒中后抑郁及PSCI的评估,结果显示与右侧脑卒中比较,左侧脑卒中与PSCI的发生具有强相关性,而脑卒中后抑郁与病灶侧别未显示相关性[9]。Alessandra等[10]对100例成年脑卒中后幸存患者进行了长达2年的随访,结果显示左侧半球脑卒中是认知功能障碍长期的独立预测因子,尤其表现为计算功能减退。另外,一项纳入5888例缺血性脑卒中患者的研究也表明PSCI和左侧半球脑卒中之间呈正相关,左侧半球脑卒中患者认知能力下降速度是右侧半球脑卒中患者的1.6倍[11]。然而,一项纳入366例急性脑卒中患者探究脑卒中病灶偏侧对于视觉忽视(核心认知缺陷是偏侧注意缺陷)有无相关性的研究发现,自我中心忽视和异地中心忽视在左右半球都普遍存在,未呈现明显病灶偏侧的相关性。

尽管大量文献研究表明左侧半球脑卒中与PSCI的发生存在较强的相关性,这可能与大多数人的优势半球为左半球有关。优势半球有4个语言区:运动性语言中枢、听觉性语言中枢、书写中枢、视觉性语言中枢,较非优势半球受损更易发生认知功能障碍。但关于病灶侧别与PSCI发生风险尚未得出统一结果,还需进一步研究。

1.2　不同脑叶、基底节、丘脑等部位与PSCI的关系

近期的影像学研究发现关键梗死部位为PSCI的独立危险因素,且已有研究证实脑卒中病灶部位是脑卒中后3个月蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive scale,MoCA)评分的独立预测因子[12]。Lei zhao等[6]在410例急性缺血性脑卒中患者中应用多变量病变-症状图谱(Multivariate lesion-symptom mapping,MLSM)来确定脑卒中后认知功能障碍的战略性脑区域,研究得出病灶部位多为左侧基底节(尤其是左侧尾状核)、左侧内囊前肢、左侧额叶皮质和左侧额叶白质。与语言功能相关的脑区域为左皮质背侧区、右颞叶、左枕叶皮层区和基底神经节。其中,关联性最大的为左皮质背侧区。此外,记忆和执行功能仅与左半球相关;注意和视空间能力与右顶叶相关;小脑的病变只与注意力相关。随后,

基金项目:国家重点研发计划(NO. 2019YFC0840700; NO. 2019YFC0840709);天津市科技计划项目(18PTLCSY00060)

作者单位:300193　天津中医药大学第一附属医院针灸科、国家中医针灸临床医学研究中心,天津中医药大学(刘璐　南茜　王雅哲);天津中医药大学第一附属医院针灸科、国家中医针灸临床医学研究中心[杜宇征(通信作者)　谷文龙]

一项 PSCI 战略性梗死部位的大规模多队列病变-症状映射研究表明左额颞叶、右顶叶和左丘脑的梗死与 PSCI 显著相关,右侧枕叶、脑干和小脑的梗死发生 PSCI 的风险较低;其亚组分析也观察到 PSCI 相关的梗死部位与既往所知的个体认知域相关脑区相对应,如语言和非语言记忆与左额颞叶和左丘脑有关,视空间感知和记忆与右侧顶叶有关[13]。

综上所述,与 PSCI 发生相关的主要部位是左额颞叶、左基底节、左内囊、左丘脑、右顶叶,而其他相关研究未发现 PSCI 与脑桥相关[6,12-14]。

1.3 默认模式网络(Default modenetwork,DMN)、显著网络(Salience network,SN)和小脑网络(Cerebellum network,CN)连接障碍与 PSCI 的关系

多项研究发现脑卒中可能会引起广泛的脑神经网络损伤,导致局部自发神经活动与相关网络的功能连接(Functional connectivity,FC)变化[15-17]。这掀起了众多学者研究脑部网络连接与 PSCI 的关系的热潮。Tuladhar 等[18]纳入 21 例首次幕上脑梗死的 PSCI 患者和与之匹配的健康人,采用独立变量分析识别和比较 DMN 的组间差异,并基于感兴趣区域探讨 DMN 之间的 FC,结果发现与对照组比较,PSCI 患者左内侧颞叶、后扣带和内侧前额叶皮层的 DMN 的 FC 降低,且这些区域之间的 FC 也减少,组间脑卒中病灶体积没有统计学差异。因此,首次脑卒中患者认知功能障碍的发生可能与 DMN 连接减少有关。另一项探讨 DMN 连接与 PSCI 患者预后关系的研究发现,与健康对照者比较,脑卒中后认知功能正常的患者和 PSCI 患者的扣带皮层/楔前叶(Posterior cingulate cortex/Precuneus,PCC/PCu)FC 明显降低,内侧前额叶皮层(Medial prefrontal cortex,MPFC)和左侧海马的 FC 显著增加,而脑卒中后认知功能正常患者的 PCC/PCu 区域的 FC 明显高于 PSCI 患者;PCC/PCu 的 FC 强度与脑卒中10 d后的 MoCA 评分相关,左侧海马的 FC 能够预测脑卒中 3 个月后的 MoCA 评分[19]。因此,脑卒中患者 DMN 异常与 PSCI 有关,PCC/PCu 静息态 FC 的降低可能在 PSCI 的发病机制中起重要作用,而 MPFC 和海马静息态 FC 的升高可能起到代偿作用。有研究强调,PCC/PCu 的静息态 FC 与患者当时认知功能损害的严重程度相关,而左侧海马的静息态 FC 可以预测脑卒中患者未来认知功能损害的严重程度。Sirui Wang 等[20]采用功能磁共振成像技术和 T_1 加权图像,计算 16 例出血性 PSCI 和 20 例缺血性 PSCI 患者在静息状态下的低频振荡分数振幅(Fractional amplitude of low-frequency fluctuations,fALFF)和基于种子的 FC 值,结果显示与健康人比较,PSCI 患者的自发脑活动和功能连接异常,并且出血性和缺血性脑卒中产生不同的网络,hPSCI 患者 DMN 内 PCC 和 ACC 的 fALFF 值降低,而 iPSCI 患者 DMN 中的额上回和 SN 中的壳核 fALFF 值降低,从而得出 hPSCI 患者 DMN 和 iPSCI 患者 SN 的 fALFF 和 FC 减少可能是认知功能障碍的发病机制,这也可能是评估认知功能受损严重程度的潜在标志物。随后,其团队进一步发现与健康人比较,PSCI 患者认知相关网络(DMN,SN,CN 和眼窝前额皮质)中的局部连接,特别是涉及尾状核的连接显著减少[21]。

目前越来越多研究证实 PSCI 的发生与 DMN 和 SN 连接障碍有关。PSCI 患者 DMN 中多存在内侧颞叶、ACC,PCC/PCu,MPFC 和海马等脑区的连接功能障碍,以 PCC/PCu 最为显著。这可能是因为 PCC 起到关键的整合作用,且与 DMN 其他区域存在显著的相关性[22]。PSCI 患者 SN 中多存在与壳核、尾状核部位连接障碍,这可能与脑卒中破坏了与认知功能相关的前额-基底节回路特定有效网络连通性之间的关联有关[23]。同时,PSCI 患者的 CN 连通性降低,可能与小脑可以在大脑和小脑之间形成广泛的神经回路有关,其输出通道涉及到相关大脑区域的大量投射,如前额叶皮质[24]。

2 脑小血管病与 PSCI 的关系

越来越多的研究证据表明,脑卒中前脑小血管病(Cerebral small vessel disease,CSVD)负荷在 PSCI 发病中起到重要作用。CSCV 指多种病因导致脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉病变出现的一系列临床、影像、病理综合征。神经影像学特征包括脑白质高信号、腔隙性梗死灶、微出血灶、脑体积萎缩、微梗死灶和血管周围间隙增大等。利用神经影像学将脑小血管病与 PSCI 结合,实现早期干预并改善预后。

2.1 脑白质高信号(Whitematterhyperintensity,WMH)与 PSCI 的关系

Emma 等[25]在老年脑卒中后幸存者中发现 PSCI 的发生与 WMHs 的体积和位置具有一定的相关性,其中发生于额叶的 WMHs 与认知处理速度和注意力的表现有显著关联,而发生于颞叶的 WMHs 与记忆障碍相关。Jokinen 等[26]认为老年患者 WMH 的位置与 PSCI 独立相关,沿着侧脑室周围的 WMHs 与 PSCI 相关,而额角和枕角的 WMHs 则与 PSCI 无关。此外,一项基于 MLSM 模型的研究发现,导致脑卒中后短期和长期认知功能障碍的部位主要集中在胼胝体、辐射冠和丘脑后辐射[27]。这说明额叶、颞叶、侧脑室、胼胝体、辐射冠和丘脑后辐射等部位的 WMHs 与 PSCI 的发生密切相关。

2.2 腔隙性脑梗死与 PSCI 的关系

腔隙性脑梗死约占缺血性脑梗死的 20%~35%,以 55~75 岁的中老年人多见,发病率随着年龄的增长而增高[28]。有研究发现首次腔隙性脑梗死的患者出现认知功能障碍的比例高达 50%[29]。一项针对有症状性腔隙性脑梗死患者的 Meta 分析表明,患者的所有核心认知域均有不同程度的损伤[30]。Chen 等[31]和 Grau-Olivares 等[32]的研究表明,急性腔隙性脑梗死后出现认知功能障碍很常见,主要受损认知域为近期记忆力和执行能力,这可能与腔隙性脑梗死的位置有关。Bo Norrving 等[33]的研究进一步表明基底神经节、丘脑或深部白质的腔隙性梗死发生 PSCI 的风险是健康人的 20 倍。因此,腔隙性梗死灶,尤其是基底节、丘脑和深部脑白质部位,与 PSCI 的发生存在相关性。这可能是由于纹状体、苍白球或丘脑的腔隙性梗死中断了前额叶-皮层下环路[34-35]。

2.3 脑微出血(Cerebral microbleeds,CMBs)与 PSCI 的关系

CBMs 病理表现为脑小血管壁受损，血管内红细胞为主的成分渗出导致含铁血黄素沉积，好发于老年人。越来越多的证据表明，不同数量和位置的 CBMs，对脑卒中后认知领域的损害是不同的。一项对 55 例脑卒中患者的病例对照研究表明，基底节和额叶的 CMBs 对脑卒中患者的执行功能具有独立于 WMHs 的影响，且随着 CBMs 数量的增多，认知功能损伤可能更为广泛[36]。Gregoire 等[37]对 26 例脑卒中患者进行了平均 5.7 年的随访后发现，执行功能障碍与额叶 CMBs 相关，且 CMBs 的存在可能造成脑卒中患者远期认知功能的减退。另一项研究调整年龄、性别、教育程度、抑郁症状、总脑容量、WMHs 体积、腔隙性和区域性脑梗死等影响因素后发现，CBMs 的位置和数量与整体认知功能、思维反应速度和注意力有关。其中，额叶、颞叶和皮质下 CBMs 与认知功能障碍相关性最大。

2.4 其他 CSVD 与 PSCI 的关系

关于脑萎缩、微梗死、血管周围间隙增大与 PSCI 的关系研究相对较少。

脑萎缩(Brain atrophy)是指由于各种原因导致脑组织本身发生器质性病变而形成萎缩的疾病，病理表现为脑组织体积缩小，细胞数目减少，脑室和蛛网膜下腔扩大。Stebbins 等[38]利用基于体素的 MRI 技术评估了 91 例 PSCI 患者脑灰质体积的差异，结果发现与脑卒中后认知功能正常患者比较，PSCI 患者脑灰质体积明显减少，主要见于丘脑、扣带回、额叶、颞叶、顶叶和枕叶，其中以丘脑体积减少最为明显。这一研究突出了丘脑萎缩对 PSCI 发生的主导作用。另外，Kebets 等[39]发现即使在年龄、性别和其他类型的 CSVD 等多种干预因素的存在下内侧颞叶萎缩依然对 PSCI 具有独立的影响，强调了 PSCI 与内侧颞叶萎缩之间的密切联系。

脑微梗死(Cerebral micro-infarcts，CMI)是肉眼无法观察到的微小缺血性病变，可能是老年人脑组织最常见的缺血性损伤类型[40]。Allan 等[41]对 355 例脑卒中患者进行 8 年的随访研究，并对 46 名捐赠大脑的参与者进行神经病理学检查，结果发现 PSD 患者往往比认知功能正常的脑卒中患者表现出更高比例的 CMI。此研究表明微梗死可能与 PSCI 的发病及进展有关。

已有研究证实严重血管周围间隙(Perivascular space，PVS)扩张是独立于其他脑小血管疾病，导致认知功能下降和痴呆的危险因素[42]。近期，一项纳入 414 例患有 PVS 扩张的老年人研究表明，基底神经节和半卵圆中心出现 PVS 扩张的患者，4 年内整体认知功能下降较其他部位更显著[42]。同样，Arba 等[43]的回顾性分析显示，基底神经节部位的 PVS 增大与 PSCI 相关。

综上所述，CSVD 与 PSCI 的发生密切相关。脑白质病变、腔隙性脑梗死、脑微出血、脑萎缩、微梗死和血管周围间隙增大等病灶的确定有助于早期预判 PSCI，但关于 CSVD 的病灶部位和数量与 PSCI 的相关性仍有待多中心、大样本的高质量研究验证。

3 AD 与 PSCI 的关系

目前，已有大型临床病理研究及 Meta 分析证实 PSCI 的发病并不是单一因素造成的，而是多种因素混杂，其中不仅包括脑血管疾病(如脑卒中、脑小血管疾病、脑淀粉样血管病、脑动脉粥样硬化等)，而且还包括阿尔兹海默病(AD)及其他神经退行性病变[如额颞叶痴呆(Frontotemporal dementia，FTD)[44-45]。下面就研究较多的 AD 与 PSCI 的关系做如下总结。

AD 是一种多因素的神经退行性疾病，其特征是记忆丧失、多种认知功能障碍以及人格、行为改变。大量研究发现大部分的 PSCI 患者存在 AD 等其他神经变性改变，即混合型 PSCI。目前，有研究发现 PSCI 与 AD 共有的神经变性改变包括内侧颞叶萎缩、淀粉样蛋白正电子发射型计算机断层显像(Positron Emission Tomography，PET)显示的淀粉样 β 沉积等。

一项研究纳入了 3846 例脑卒中和短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack，TIA)患者，探讨 AD 和 CSVD 对 PSCI 影响的 Meta 分析表明，AD 的神经影像学标志内侧颞叶萎缩与 PSCI 的发生密切相关，这加强了神经退行性病变与 PSCI 同步相关的证据[45]。目前，血管内 Aβ 的沉积已作为诊断 AD 特征性的神经病理表现；也有研究发现 PSCI 患者认知功能损害也可能与 Aβ 的血管沉积密切相关[46-47]，而且脑卒中可能会通过增强和加重 Aβ 沉积产生“雪球效应”，导致 AD 加速[48]。然而，另一项研究纳入了 395 例缺血性脑卒中患者，探究关于血管和神经退行性标志物预测脑卒中后认知功能损害的研究发现，血管病理学因素比与 AD 相关的标记有更好的预测作用[49]。

迄今为止，关于脑卒中和 PSCI 与 AD 之间因果关系及共享的生物学途径尚未明确，但利用神经影像学将 PSCI 与 AD 联系起来，早期筛查识别认知功能障碍，及时治疗，预防其逐渐演变为痴呆，提高患者的生存率及生活质量，这显得尤为重要。

4 小 结

基于此综述，PSCI 与病灶部位及其他认知功能相关脑病关联性研究存在以下几点局限：(1)PSCI 诊断不明确，研究纳入患者发病时间间隔 7 d-2 年，目前共识建议 PSCI 最佳评估及诊断时间为脑卒中 3～6 个月后[50]；(2)纳入标准存在选择偏倚及多种混杂因素影响。部分研究将 TIA 患者纳入研究[45]，亦有部分将其排除[13]。流行病学发现，TIA 后也会出现认知功能下降[51]。这一认知功能下降是否也属于 PSCI？这一问题仍需进一步研究；(3)研究中使用评估认知功能量表存在差异，以蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment，MoCA)、简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination，MMSE)常见，会导致评估结果的不一致性；(4)关于大脑网络连接与 PSCI 关系研究较为单一，多集中于 DMN，这可能与 DMN 解剖结构与认知功能联系紧密有关；(5)部分研究未设计随访或随访时间较短，缺乏对 PSCI 患者远期认知功能的评估，未来应规范 PSCI 定期随访时间；(6)样本量少：多集中于 15～40 例，单组不足 20 例。但此类研究的研究类型丰富：前瞻性、回顾性、横断面研究、建模等；(7)神经影像学技术多样：功能性磁共振成

像技术[网络弥散加权成像(Diffusion Weighted imaging, DWI)、动态磁敏感对比增强(Dynamic susceptibility weighted contrast enhanced, DSC)、动态对比剂增强(Dynarnic contrast-enhanced,DCE)、磁共振波谱(Magnetic resonance spectroscopy,MRS)、化学位移选择饱和(Chemical shift selective saturation,CHESS)、血氧水平依赖(Blood oxygenation level dependent,BOLD)等],18-氟脱氧葡萄糖正电子发射成像(18F-Flurodeoxyglucose positron emission tomography,18-FDP PET)、匹兹堡正电子发射成像(Pittsburgh compound B-positron emission tomographyy,PiB PET)等。这也在一定程度上增加了 PSCI 与病灶部位相关性研究的广度和维度。

综上所述,关于 PSCI 与病灶部位研究主要体现在病灶侧别、病灶具体部位、数量、体积和病损部位与神经通路之间的联系,这几方面与 PSCI 发生发展的关系。越来越多的研究发现 PSCI 相关的梗死部位与个体认知域相关的梗死部位相对应,但关于病变部位与 PSCI 的关系仍存在争议,这一矛盾无法明确 PSCI 的神经解剖模型。开展基于影像学表型的多组学研究,绘制认知功能障碍(包括全面和特定认知域功能障碍)相关的关键脑区或脑网络定位图谱是未来的研究方向。关于多种脑血管病和神经退行性病变与 PSCI 的因果关系及易感性的关系,尚需要进一步研究证实,利用多样的神经影像学技术,以实现从不同研究水平进一步探索 PSCI 与其他认知功能相关脑病的关联性。这将有助于临床上早期识别及诊断 PSCI 的临床类型[如早发型 PSD(多发梗死型)、晚发型 PSCIND(PSCI-AD 混合型)]、制订 PSCI 的治疗方案及预防措施,以缩短住院时间,提高生活质量,降低发病率和病死率。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 王拥军,李子孝,谷鸿秋,等. 中国卒中报告 2019(中文版)(3)[J]. 中国卒中杂志,2020,15(12):1251-1263.

[2] Yong-Jun W, Zi-Xiao L, Hong-Qiu G, et al. China stroke statistics 2019: a report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations[J]. Stroke and Vascular Neurology, 2020,5(3):211-239.

[3] Donnelly N, Sexton E, Merriman N, et al. The prevalence of cognitive impairment on admission to nursing home among residents with and without stroke: a Cross-Sectional survey of nursing homes in Ireland[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(19): 7203.

[4] 汪凯,董强. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志,2021,16(4):376-389.

[5] Mok VC, Lam BY, Wong A, et al. Early-onset and delayed-onset poststroke dementia - revisiting the mechanisms[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(3): 148-159.

[6] Zhao L, Biesbroek JM, Shi L, et al. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(8): 1299-1311.

[7] Puy L, Barbay M, Roussel M, et al. Neuroimaging determinants of poststroke cognitive performance[J]. Stroke, 2018, 49(11): 2666-2673.

[8] Harnod T, Lin CL, Hsu CY, et al. Post-stroke dementia is associated with increased subsequent all-cause mortality: A population-based cohort study[J]. Atherosclerosis, 2019, 284(1): 148-152.

[9] Baccaro A, Wang YP, Candido M, et al. Post-stroke depression and cognitive impairment: Study design and preliminary findings in a Brazilian prospective stroke cohort (EMMA study)[J]. J Affect Disord, 2019, 245: 72-81.

[10] Baccaro A, Wang YP, Brunoni AR, et al. Does stroke laterality predict major depression and cognitive impairment after stroke? Two-year prospective evaluation in the EMMA study[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 94: 109639.

[11] Toole JF, Bhadelia R, Williamson JD, et al. Progressive cognitive impairment after stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2004, 13(3): 99-103.

[12] Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, et al. Stroke location is an Independent predictor of cognitive outcome[J]. Stroke, 2016, 47(1): 66-73.

[13] Weaver NA, Kuijf HJ, Aben HP, et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(6): 448-459.

[14] Demarco AT, Turkeltaub PE. A multivariate lesion symptom mapping toolbox and examination of lesion-volume biases and correction methods in lesion-symptom mapping[J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39(11): 4169-4182.

[15] Rehme AK, Grefkes C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans[J]. J Physiol, 2013, 591(1): 17-31.

[16] Dacosta-Aguayo R, Grana M, Savio A, et al. Prognostic value of changes in Resting-State functional connectivity patterns in cognitive recovery after stroke: a 3T fMRI pilot study[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(8): 3819-3831.

[17] Carter AR, Shulman GL, Corbetta M. Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function?[J]. Neuroimage, 2012, 62(4): 2271-2280.

[18] Tuladhar AM, Snaphaan L, Shumskaya EA, et al. Default mode network connectivity in stroke patients[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66556.

[19] Ding X, Li CY, Wang QS, et al. Patterns in default-mode network connectivity for determining outcomes in cognitive function in acute stroke patients[J]. Neuroscience, 2014, 277(1): 637-646.

[20] Wang S, Rao B, Chen L, et al. Using fractional amplitude of Low-Frequency fluctuations and functional connectivity in patients with post-stroke cognitive impairment for a simulated stimulation program[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13:

724267.
[21] Miao G, Rao B, Wang S, et al. Decreased functional connectivities of Low-Degree level rich club organization and caudate in post-stroke cognitive impairment based on Resting-State fMRI and radiomics features[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 796530.
[22] Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in, the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis[J]. Neuroimage, 2008, 42(3): 1178-1184.
[23] Zhang J, Li Z, Cao X, et al. Altered Prefrontal-Basal ganglia effective connectivity in patients with poststroke cognitive impairment[J]. Front Neurol, 2020, 11: 577482.
[24] Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging[J]. Neuron, 2013, 80(3): 807-815.
[25] Burton EJ, Kenny RA, O'brien J, et al. White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients [J]. Stroke, 2004, 35(6): 1270-1275.
[26] Jokinen H, Kalska H, Mäntylä R, et al. White matter hyperintensities as a predictor of neuropsychological deficits post-stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(9): 1229-1233.
[27] Zhao L, Wong A, Luo Y, et al. The additional contribution of white matter hyperintensity location to post-stroke cognitive impairment: insights from a Multiple-Lesion symptom mapping study[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 290.
[28] Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(5): 617-619.
[29] Grau-Olivares M, Arboix A, Bartrés-Faz D, et al. Neuropsychological abnormalities associated with lacunar infarction[J]. J Neurol Sci, 2007, 257(1/2): 160-165.
[30] Edwards JD, Jacova C, Sepehry AA, et al. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke[J]. Neurology, 2013, 80(3): 315-322.
[31] Chen CF, Lan SH, Khor GT, et al. Cognitive dysfunction after acute lacunar infarct[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2005, 21(6): 267-271.
[32] Grau-Olivares M, Arboix A. Mild cognitive impairment in stroke patients with ischemic cerebral small-vessel disease: a forerunner of vascular dementia? [J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(8): 1201-1217.
[33] Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction[J]. Lancet Neurol, 2003, 2(4): 238-245.
[34] Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1994, 6(4): 358-370.
[35] Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior [J]. J Psychosom Res, 1998, 44(6): 627-628.
[36] Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2 * -weighted gradient-echo MRI[J]. Brain, 2004, 127(Pt 10): 2265-2275.
[37] Gregoire SM, Smith K, Jäger HR, et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 33(5): 430-435.
[38] Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment[J]. Stroke, 2008, 39(3): 785-793.
[39] Akinyemi RO, Firbank M, Ogbole GI, et al. Medial temporal lobe atrophy, white matter hyperintensities and cognitive impairment among Nigerian African stroke survivors[J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 625.
[40] Honig A, Leker RR. Cerebral micro-infarcts; the hidden missing Link to vascular cognitive decline[J]. J Neurol Sci, 2021, 420: 117171.
[41] Allan LM, Rowan EN, Firbank MJ, et al. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors[J]. Brain, 2011, 134(Pt 12): 3716-3727.
[42] Paradise M, Crawford JD, Lam B, et al. Association of dilated perivascular spaces with cognitive decline and incident dementia[J]. Neurology, 2021, 96(11): e1501-e1511.
[43] Francesco A, Terence JQ, Graeme JH, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack[J]. International Journal of Stroke, 2018, 13(1): 47-56.
[44] Boyle PA, Yu L, Wilson RS, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age[J]. Ann Neurol, 2018, 83(1): 74-83.
[45] Wang F, Hua S, Zhang Y, et al. Association between small vessel disease markers, medial temporal lobe atrophy and cognitive impairment after stroke: a systematic review and Meta-Analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(1): 105460.
[46] Ouyang F, Jiang Z, Chen X, et al. Is cerebral amyloid-β deposition related to post-stroke cognitive impairment? [J]. Transl Stroke Res, 2021, 12(6): 946-957.
[47] Mao L, Chen XH, Zhuang JH, et al. Relationship between β-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.
[48] Goulay R, Mena RL, Hol EM, et al. From stroke to dementia: a comprehensive review exposing tight interactions between stroke and amyloid-β formation[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(4): 601-614.
[49] Molad J, Hallevi H, Korczyn AD, et al. Vascular and neurodegenerative markers for the prediction of Post-Stroke cognitive impairment: results from the Tabasco study[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 70(3): 889-898.
[50] 王俊. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(02): 158-166.
[51] Van Rooij FG, Kessels RP, Richard E, et al. Cognitive impairment in transient ischemic attack patients: a systematic review[J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 42(1/2): 1-9.

(2022-06-24 收稿)