

卒中后认知功能障碍变化与静息态功能核磁的相关研究

扈杨 左丽君 王拥军

100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心(扈杨、左丽君、王拥军), 国家神经系统疾病临床医学研究中心(王拥军)

通信作者: 王拥军, Email: yongjunwang@nrcnd.org.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.11.002

【摘要】目的 研究缺血性卒中患者认知功能障碍发病3个月认知功能动态变化特点及其与静息态功能核磁功能连接的关系。**方法** 收集2016年9月至2017年2月就诊于首都医科大学附属北京天坛医院神经内科脑血管病房的基底节区急性缺血性卒中伴认知障碍患者23例, 基底节区急性缺血性卒中不伴认知障碍患者17例, 在卒中后2周及3个月时对患者进行认知功能评价及采集静息态功能核磁(fMRI)影像, 另选取30名年龄、性别、文化程度匹配的健康自愿者为对照组。进行认知评估和静息态fMRI影像采集。比较基线及3个月认知功能变化及功能连接强度变化情况, 采用多重线性回归分析卒中后认知功能障碍与功能连接强度变化的关系。**结果** 在卒中发病2周时, 与对照组比较, 卒中伴认知障碍组的听觉词语学习测验(AVLT)总分、Rey-Osterrieth复杂图形测验(RCFT)-延迟回忆、波士顿命名(BNT)、词语流畅性(VFT)、符号数字转换测验(SDMT)得分明显下降, 连线测验(TMT)-A、TMT-B耗时和Stroop色词测验(CWT)耗时明显延长($P < 0.05$)。与卒中不伴认知障碍组相比, 卒中伴认知障碍组RCFT-延迟回忆得分显著下降, TMT-A耗时明显延长。卒中伴认知障碍组在卒中发病2周时额叶功能连接强度较对照组显著增强(GRF校正后, 体素 $P < 0.05$, 簇 $P < 0.05$)。在3个月时, 卒中伴认知障碍组RCFT-延迟回忆得分较基线(发病2周)时显著改善($P < 0.05$); 卒中伴认知障碍组额叶功能连接强度较基线(发病2周)显著降低(GRF校正后, 体素 $P < 0.05$, 簇 $P < 0.05$); 且额叶功能连接强度下降值与视觉延迟回忆改善值呈正相关(GRF校正后, 体素 $P < 0.05$, 簇 $P < 0.05$)。**结论** 基底节区急性缺血性卒中后认知障碍患者在急性期额叶功能连接强度明显增强, 发病3个月较2周时视觉延迟回忆得分明显改善, 额叶功能连接强度逐渐下降, 与视觉延迟回忆改善有关。

【关键词】 卒中; 认知功能障碍; 静息态功能核磁; 功能连接强度; 视觉延迟回忆

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1308404)

Investigation on relationship between changes of functional connectivity and cognitive function after ischemic stroke

Hu Yang, Zuo Lijun, Wang Yongjun

Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Hu Y, Zuo LJ, Wang YJ); National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100050, China (Wang YJ)

Corresponding author: Wang Yongjun, Email: yongjunwang@nrcnd.org.cn

【Abstract】Objective To explore the characteristics and changes of cognitive function after ischemic stroke and their relationship with changes of functional connectivity (FC) in resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) in ischemic stroke patients after 3 months. **Methods** From September 2016 to February 2017, a total of 23 patients with post-stroke cognitive impairment (PSCI) in basal ganglia and 17 ischemic stroke patients in basal ganglia with no cognitive impairment (NCI) in the Cerebrovascular ward of Neurology Department of Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University were recruited. At 2 weeks and 3 months after stroke, the cognitive function of the patients was evaluated and restingstate fMRI images were collected. Another 30 age, gender and education matched healthy volunteers were selected as the control group, and the cognitive function and restingstate fMRI data were collected. The changes of cognitive function and functional connection intensity at baseline and 3 months were compared, and the relationship between cognitive dysfunction and functional connection intensity after stroke was analyzed by multiple linear

regression. **Results** At 2 weeks after stroke onset, the PSCI group showed significantly lower scores of total Auditory Verbal Learning Test (AVLT), Rey-Osterreith Complex Figure (RCFT)-delayed memory, Boston Naming Test (BNT), Verbal Fluency Test (VFT) and Symbol Digital Modalities Test (SDMT), prominently longer time of Trail Making Test (TMT)-A, TMT-B and Stroop Color-Word Test (CWT) than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with NCI patients, the PSCI patients showed dramatically lower score of RCFT-delayed memory and longer time of TMT-A. At 3 months, the PSCI group exhibited significantly improved RCFT-delayed memory score than that in baseline (2 weeks after onset) ($P < 0.05$). The PSCI group showed significantly lower FC in frontal lobe than that in baseline (GRF corrected, voxel $P < 0.05$, cluster $P < 0.05$). The declined FA value in frontal lobe were positively related to the improved score of RCFT-delayed memory (GRF corrected, voxel $P < 0.05$, cluster $P < 0.05$). **Conclusions** In the patients with cognitive impairment after acute ischemic stroke in the basal ganglia, the intensity of functional connection in the frontal lobe increased significantly in the acute phase, and the scores of visual delayed recollection improved significantly in 3 months after onset compared with 2 weeks. The intensity of functional connection in the frontal lobe decreased gradually, which was related to the improvement of visual delayed recall.

【Key words】 Stroke; Cognitive dysfunction; Resting state functional MRI; Functional connection strength; Visual delayed recall

Fund program: National Key Research and Development Project (2017YFC1308404)

卒中后认知功能障碍(post stroke cognitive impairment, PSCI)是血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的重要部分,也是目前临床研究的热点。研究发现,由于量表选择、定义及评测时间不同,PSCI发病率波动在21%~70%^[1]。VCI患者认知障碍以非痴呆性血管性认知障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VICND)为主,表现为注意力缺乏^[2]、工作记忆障碍^[3]、执行功能障碍^[4]。研究发现,PSCI患者随时间进展,延迟回忆明显改善^[5]。VCI是目前可以治疗的认知障碍疾病,如果能早期发现、早期诊断,将为VCI的早期治疗提供可靠依据,极大减轻社会及患者家庭负担。但目前PSCI的发病机制仍不清楚。近年来,采用静息态功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)来探索多种疾病状态下大脑神经网络组建和变化情况^[6],如阿尔茨海默病(AD)^[7]、卒中^[8]、抑郁^[9]等,发现卒中患者认知功能障碍与海马功能连接强度变化相关^[10]。基底节区卒中在卒中患者中十分常见,基底节区在认知功能的形成和维持中起重要作用,存在多条环路。基底节区-前额叶环路参与认知过程,基底节区卒中患者认知功能障碍可能与此环路破坏相关^[11-13]。多项研究采用fMRI研究发现,卒中患者肢体运动功能的恢复与皮层功能的重组及修复有关^[14-16]。但是目前缺少关于基底节区卒中认知功能障碍改善与功能连接强度变化的相关研究。

对象与方法

一、研究对象

收集2016年9月至2017年2月就诊于首都医

科大学附属北京天坛医院卒中门诊及病房的基底节区急性缺血性卒中后认知障碍患者23例(左侧基底节区13例,右侧基底节区10例),基底节区急性卒中后不伴认知障碍组17例(左侧基底节区13例,右侧基底节区4例)。入组标准:(1)年龄18~65岁;(2)发病7 d内;(3)根据WHO诊断标准确诊为急性缺血性卒中,且为首次卒中;(4)完善成套神经心理学量表测评,低于年龄、性别、教育和社会文化背景相似人群神经心理学量表测验常模的1.5个标准差(standard deviation, SD)的患者为认知障碍组,反之为无认知障碍组。排除标准:(1)无症状及体征的静止性脑梗死;(2)文盲;(3)卒中前有认知障碍病史或卒中前5年老年人认知功能减退知情者问卷(informant questionnaire on cognitive decline in the elderly, IQCODE) ≥ 3.38 ;(4)听力障碍、视力障碍、配合程度差;(5)严重神经功能缺损(如失语等)、严重的偏侧忽视、阅读障碍等不能配合神经心理学量表检查者;(6)颅内严重的白质病变、腔隙性脑梗死等;(7)抑郁症或精神分裂症等精神疾病。

同时收集年龄、性别、受教育程度匹配的我院附近社区的健康自愿者30名为对照组。入组标准:意识清楚、语言清晰,能够配合随访。排除标准:(1)脑积水、脑炎、脑膜炎、脑外伤、脑肿瘤等颅内疾病;(2)抑郁症或精神分裂症等精神疾病;(3)有痴呆或轻度认知障碍病史,或其他能导致痴呆的病史,如维生素B₁₂缺乏、神经梅毒和人类免疫缺陷病毒感染等;(4)颅内严重的白质病变、腔隙性脑梗死等。本研究通过首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准通过(KY2015-001-09),所有受试者或其法

定监护人签署知情同意书。

二、方法

1. 一般资料收集: 记录受试者年龄、性别、受教育程度等人口学资料, 对卒中患者进行临床症状评价。采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评价神经功能缺损程度, 采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评价独立能力。缺血性卒中病因诊断采用TOAST(Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment criteria)分型。

2. 量表评价: 卒中患者于卒中发病2周、对照者于入组后完成以下量表评价。(1) 认知功能筛查: 采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)(北京版)进行快速筛查。(2) 成套神经心理学量表评价: 按照美国国立神经疾病和卒中研究院-加拿大卒中网络(National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Canadian Stroke Network, NINDS-CSN)共同发表的相关性认知障碍协作标准, 采用统一的神经心理学量表测评方案进行评测。成套神经心理学量表测评包括记忆力[听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)]和视觉延迟回忆[复杂图形测验(Rey-Osterreith complex figure test, RCFT)], 视空间能力(RCFT)、语言[波士顿命名(Boston naming test, BNT)和词语流畅性(verbal fluency test, VFT)等], 注意/执行功能[Stroop色词测验(stroop color-word test, CWT)]和连线测验(trail making test, TMT)A和B, 视空间运动速度[符号数字转换测验(symbol digit modalities test, SDMT)]。(3) 精神行为症状评价量表: 采用汉密尔顿抑郁量表对卒中患者进行抑郁症状评价。(4) 生活能力评价: 采用日常生活能力量表(Activities of Daily Living Scale, ADL)进行评价, 包括基本性ADL(basic ADL)和工具性ADL(instrumental ADL)。

3. fMRI扫描: 采用prisma 3.0 T MR扫描仪, 所有被试者均进行静息态fMRI扫描。采用单次激发回波平面成像(single shot echo planar imaging, SS-EPI)序列。扫描时要求被试者闭目不思考, 清醒状态, 尽量减少身体移动。

扫描参数: TE=40 ms, TR=2 500 ms, 反转角 90° , 层厚4 mm, 层距3.1 mm, 共43层, 矩阵 70×70 , 体素大小 2.86×2.86 , 共采集200个时间点的图像。

使用统计参数图(Statistical Parametric Mapping, SPM)12.0软件包和DPASFA软件对所有静息态fMRI

数据进行常规预处理。(1) 去除前10个时间点、层面时间差校正、头动校正、配准到蒙特利尔神经科学研究所(MNI)标准空间、去线性漂移、带通滤波($0.01 \sim 0.1$ Hz)、回归无关信号(头动参数、白质、脑脊液及全脑信号)等。(2) 全脑功能连接强度分析: 首先, 计算所有体素对之间时间序列的Pearson相关性以构建每一个被试者的全脑功能连接矩阵。然后, 为了增强数据分布的正态性, 对相关值 r 值进行Fisher r -to- z 变换转化成 Z 值。最后, 对于每一个体素, 通过计算该体素与全脑其他灰质体素的连接总和得到FCS值。将相关性阈值设为 $r=0.2$, 以消除由于噪声影响所产生的弱相关。(3) 与行为学的相关性分析: 将功能连接强度与神经心理学认知异常的量表评分进行相关性分析, 采用GRF校正, 体素 $P < 0.05$, 簇 $P < 0.05$ 。

4. 随访: 在卒中发病3个月时对卒中患者进行全套认知量表随访及fMRI评价, 其中卒中伴认知障碍组有2例患者失访。最后卒中伴认知障碍组21例患者完成随访。

三、统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组均数比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用Kruskal-Wallis U 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 各认知域评分与功能连接强度值的相关性采用线性回归分析方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 三组一般临床特点比较: 见表1。3组工具性ADL评分比较差异有统计学意义, 卒中伴认知障碍组比两组高, 余一般临床资料如年龄、性别构成、文化程度、基本性ADL得分等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两患者组的病灶直径、左侧基底节区为病灶的比例均无统计学意义($P < 0.05$)。

2. 三组发病2周时认知功能比较: 见表2。与对照组比较, 卒中伴认知障碍组在AVLT总分、RCFT-延迟回忆、BNT、VFT、SDMT得分明显下降, 在TMT-A、TMT-B耗时和CWT-C耗时明显延长($P < 0.05$)。与卒中不伴认知障碍组比较, 卒中伴认知障碍组RCFT-延迟回忆得分显著下降($P < 0.017$)。

3. 卒中伴认知障碍组在卒中发病2周和3个月时认知功能的比较: 见表3。与基线(发病2周)比较, 卒中伴认知障碍组在发病3个月时RCFT-延迟回忆

表1 对照组、卒中不伴认知障碍组及卒中伴认知障碍组基线人口学及临床资料

项目	对照组 (n=30)	卒中不伴认知障碍组 (n=17)	卒中伴认知障碍组 (n=23)	F/ χ^2 /Z值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.74 ± 7.37	54.61 ± 9.11	48.15 ± 8.32	1.66	0.20
男性[例(%)]	20(66.67)	14/17 ^a	18(78.29)	1.68	0.43
文化程度(年, $\bar{x} \pm s$)	10.68 ± 2.38	9.68 ± 1.79	10.84 ± 1.99	2.29	0.11
入院NIHSS评分[分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	-	2.00(2.50)	2.00(2.75)	-0.81	0.41
改良Rankin评分[分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	-	1.00(2.00)	1.00(1.00)	-0.80	0.42
HAMD[分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.00(0, 3.00)	3.00(0.25, 5.75)	3.00(0.25, 5.75)	3.07	0.21
基本性ADL(分, $\bar{x} \pm s$)	6.00 ± 0.00	6.00 ± 0.00	6.07 ± 0.27	0.85	0.43
工具性ADL(分, $\bar{x} \pm s$)	8.00 ± 0.00	8.29 ± 0.73	8.37 ± 0.90	13.30	<0.01
病灶直径(mm, $\bar{x} \pm s$)	-	14.55 ± 4.74	19.02 ± 9.64	9.67	0.09
左侧基底节区[例(%)]	-	13/17 ^a	13(56.52)	1.67	0.32

注: NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; HAMD 汉密尔顿抑郁量表; ADL 日常生活能力量表; - 无数据; ^a 总数少于20, 用分数表示

表2 对照组、卒中不伴认知障碍组及卒中伴认知障碍组发病2周时认知功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=30)	卒中不伴认知障碍组(n=17)	卒中伴认知障碍组(n=23)	F值	P值
MoCA(分)	26.21 ± 2.41	23.98 ± 4.63	19.94 ± 5.56	15.73	<0.01
记忆力					
AVLT总分(分)	36.17 ± 8.56	24.82 ± 12.30	22.82 ± 11.74 ^a	10.30	<0.01
RCFT-延迟回忆(分)	17.97 ± 5.62	16.59 ± 5.42	5.62 ± 5.34 ^{ab}	30.99	<0.01
视空间能力					
RCFT(分)	32.14 ± 5.37	33.12 ± 1.69	26.95 ± 10.06	2.81	0.09
语言能力					
BNT(分)	27.21 ± 2.09	23.82 ± 5.51	21.90 ± 4.12 ^a	11.21	<0.01
VFT(分)	19.76 ± 5.01	16.47 ± 4.16	13.33 ± 5.03 ^a	9.55	<0.01
视空间运动速度					
SDMT(分)	49.24 ± 10.62	34.76 ± 8.14	25.38 ± 14.58 ^a	24.59	<0.01
注意力/执行功能					
TMT-A耗时(s)	50.55 ± 20.45	60.88 ± 22.81	86.95 ± 33.98 ^{ab}	13.51	<0.01
TMT-B耗时(s)	127.83 ± 42.50	168.94 ± 53.95	197.19 ± 53.82 ^a	11.61	<0.01
CWT-C耗时(s)	68.76 ± 20.12	91.94 ± 47.03	114.67 ± 64.40 ^a	5.33	<0.01
CWT-C正确数	49.72 ± 1.00	47.19 ± 7.46	45.67 ± 9.61	2.58	0.08

注: MoCA 蒙特利尔认知评估量表; AVLT 听觉词语学习测验; RCFT Rey-Osterrieth 复杂图形测验; BNT 波士顿命名; VFT 词语流畅性; SDMT 符号数字转换测验; TMT 连线测验; CWT-C Stroop 色词测验; 与对照组比较, ^aP < 0.05; 与卒中不伴认知障碍组比较, ^bP < 0.05

得明显改善(P < 0.05)。

4. 基线时卒中伴认知障碍组和对照组全脑功能网络连接强度比较: 见图1(见本期封二)、表4。基线时与对照组比较, 卒中伴认知障碍组在额叶等区域功能连接明显增强(P < 0.05)。

5. 基线时卒中伴认知障碍组和卒中不伴认知障碍组全脑功能网络连接强度比较: 见图2(见本期封二)、表4。与卒中不伴认知障碍组比较, 卒中伴认知障碍组在额叶等区域功能连接强度明显增强(P < 0.05)。

6. 卒中伴认知障碍组在卒中发病2周和3个月时全脑功能连接强度变化: 见图3(见本期封三)。

7. 卒中伴认知障碍组全脑功能连接强度改变

值与认知功能改善值的相关性分析: 见图4(见本期封三)、表5。卒中伴认知障碍组发病3个月功能连接强度较基线明显下降(P < 0.05)。

讨论

本研究对基底节区轻型卒中患者发病3个月的认知功能进行随访研究发现, 卒中伴认知障碍组急性期(发病2周)各认知领域包括记忆、视空间能力、语言、视空间运动速度、注意力/执行功能较对照组明显下降。进一步分析发现, 卒中伴认知障碍组患者在发病3个月时视觉延迟回忆得分较基线时明显改善, 而其他领域认知功能未见明显改变。另一项研究采用MoCA量表分别在短暂性脑缺血发作/轻

表3 21例卒中伴认知障碍患者发病2周和3个月时认知功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	发病2周	发病3个月	t值	P值
MoCA(分)	18.33 ± 5.29	22.00 ± 3.16	-2.99	0.008
记忆力				
AVLT总分(分)	23.00 ± 11.87	23.05 ± 8.43	-0.02	0.98
RCFT-延迟回忆(分)	6.42 ± 6.21	12.33 ± 8.47	-3.16	< 0.05
视空间能力				
RCFT(分)	26.38 ± 11.15	28.86 ± 5.94	-1.18	0.25
语言				
BNT(分)	21.76 ± 4.81	24.04 ± 2.87	-1.65	0.11
VFT(分)	13.23 ± 4.86	13.23 ± 4.66	< 0.01	1.00
视空间运动速度				
SDMT(分)	25.28 ± 11.42	31.05 ± 10.70	-1.60	0.12
注意力/执行功能				
TMT-A耗时数(s)	86.95 ± 27.10	101.81 ± 65.79	-0.86	0.40
TMT-B耗时数(s)	203.42 ± 49.52	185.52 ± 59.66	0.97	0.34
CWT-C耗时数(s)	108.80 ± 51.08	107.60 ± 61.04	0.06	0.95
CWT-C正确数	46.75 ± 7.15	48.70 ± 5.29	-0.95	0.35

注: MoCA 蒙特利尔认知评估量表; AVLT 听觉词语学习测验; RCFT Rey-Osterrieth 复杂图形测验; BNT 波士顿命名; VFT 词语流畅性; SDMT 符号数字转换测验; TMT 连线测验; CWT-C Stroop 色词测验

表4 发病2周时卒中伴认知障碍组与对照组、卒中不伴认知障碍组脑区功能连接强度脑区坐标

脑区	X	MNI坐标(mm)			T值
		Y	Z		
CI组 > NCI组					
左岛盖部额下回	-48	15	36	2.02	
CI组 > 对照组					
左眶部额中回	-36	45	-6	2.02	

注: CI 卒中伴认知功能障碍; NCI 卒中不伴认知功能障碍; NCI 组与对照组无差异

表5 卒中伴认知障碍组发病2周时和3个月功能连接强度比较

脑区	X	MNI坐标(mm)			T值
		Y	Z		
内侧额上回	0	32	32	2.03	

型卒中发病1、7、30和90 d时分别评价患者认知功能发现,到短暂性脑缺血发作/轻型卒中发病30 d时,患者语言延迟回忆功能恢复最明显^[5],而本研究发现基底节区缺血性卒中发病90 d时,视觉延迟回忆改善最明显,与本研究结果有一定差异性。考虑可能与以下两点有关,一是所入组患者不同,前者入组的是短暂性脑缺血发作/轻型卒中患者,而不论病灶部位及大小,因此语言类记忆领域认知功能改善最明显;本研究入组患者是基底节区轻型卒中患者,由于基底节区损伤,对基底节区-前额叶

皮层环路破坏,导致非语言类认知功能-视觉延迟回忆等下降明显,随着卒中康复,视觉延迟回忆改善最明显。二是两个研究所选择量表不同,前者采用MoCA筛查量表,仅有语言类延迟回忆测试项目。而本研究采用成套的神经心理学量表,包括视觉延迟回忆,评测认知领域更详细和全面。因此,视觉延迟回忆改善程度可能作为基底节区轻型卒中认知功能变化的敏感指标之一。

静息态fMRI是近年来常用的影像学检查手段,能够发现轻微的认知网络功能异常,且早于结构的异常。本研究发现卒中伴认知障碍组较对照组和卒中不伴认知障碍组比较,存在多部位功能连接强度明显增强,尤其是额叶区域。这些部位功能连接增强提示大脑功能发生的非适应性的重塑过程。本研究发现,与基线比较,卒中伴认知障碍组在发病3个月时额叶功能连接强度较基线明显下降,这表明卒中伴认知障碍组大脑功能连接可能发生重组,提示这个时间段是神经功能修复的关键时期。而在进一步相关性分析中发现,额叶功能连接强度下降值与视觉延迟回忆改善值呈正相关。表明,随着额叶功能连接强度发生适应性改变,视觉延迟回忆得到改善。有研究发现,额叶皮层参与视觉工作记忆的过程,因此,额叶功能连接强度的改变,可能会引起视觉延迟回忆改变,与本研究结果一致。因此轻型卒中3个月时表现额叶功能连接强度下降可能是认知功能改善的影像学标志物之一。

综上,基底节区轻型卒中患者发病3个月时,认知功能中记忆领域视觉延迟回忆功能会有明显改善,并与额叶功能连接逐渐下降有关。因此,额叶功能连接强度变化可能是卒中后认知功能改善的敏感指标之一,为卒中后认知障碍发病机制探讨提供一定的依据。

但是,本研究存在一定的局限性。首先,本研究为探索性研究,纳入患者例数偏少,需要进一步扩大样本量,验证相关结果。其次,为避免变性病等因素混入,本研究人群平均年龄是50岁左右,比以往研究人群年龄偏小。因此本研究的结论可能不适用于其他患者身上。再次,卒中后认知功能障碍动态变化,未来需要延长认知功能的随访时间,长期监测认知功能变化。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为左丽君,研究实施、资料收集为左丽君、扈杨,论文撰写为扈杨,论文修订为王拥军

参 考 文 献

- [1] Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, et al. Severity of CIND and MCI predict incidence of dementia in an ischemic stroke cohort[J]. *Neurology*, 2009, 73(22): 1866-1872. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c3fcb7.
- [2] Jo JM, Kim YH, Ko MH, et al. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2009, 88(5): 404-409. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181a0e4cb.
- [3] Vataja R, Pohjasvaara T, Mäntylä R, et al. Depression-executive dysfunction syndrome in stroke patients[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13(2): 99-107. DOI: 10.1176/appi.ajgp.13.2.99.
- [4] van Oers CA, Vink M, van Zandvoort MJ, et al. Contribution of the left and right inferior frontal gyrus in recovery from aphasia. A functional MRI study in stroke patients with preserved hemodynamic responsiveness[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(1): 885-893. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.057.
- [5] Sivakumar L, Kate M, Jeerakathil T, et al. Serial montreal cognitive assessments demonstrate reversible cognitive impairment in patients with acute transient ischemic attack and minor stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(6): 1709-1715. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004726.
- [6] Song M, Jiang T. A review of functional magnetic resonance imaging for Brainnetome[J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(4): 389-398. DOI: 10.1007/s12264-012-1244-4.
- [7] Golbabaei S, Dadashi A, Soltanian-Zadeh H. Measures of the brain functional network that correlate with Alzheimer's neuropsychological test scores: An fMRI and graph analysis study[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2016, 2016: 5554-5557. DOI: 10.1109/EMBC.2016.7591985.
- [8] Dacosta-Aguayo R, Graña 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. DOI: 10.1002/hbm.22439.
- [9] Zhu X, Zhu Q, Shen H, et al. Rumination and Default Mode Network Subsystems Connectivity in First-episode, Drug-Naive Young Patients with Major Depressive Disorder[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43105. DOI: 10.1038/srep43105.
- [10] Das SR, Pluta J, Mancuso L, et al. Increased functional connectivity within medial temporal lobe in mild cognitive impairment[J]. *Hippocampus*, 2013, 23(1): 1-6. DOI: 10.1002/hipo.22051.
- [11] Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1996, 22(3): 229-244. DOI: 10.1016/s0165-0173(96)00011-2.
- [12] Yang S, Jiang C, Ye H, et al. Effect of integrated cognitive therapy on hippocampal functional connectivity patterns in stroke patients with cognitive dysfunction: a resting-state FMRI study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 962304. DOI: 10.1155/2014/962304.
- [13] Bonnelle V, Ham TE, Leech R, et al. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(12): 4690-4695. DOI: 10.1073/pnas.1113455109.
- [14] Gerloff C, Bushara K, Sailer A, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 3): 791-808. DOI: 10.1093/brain/awh713.
- [15] Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(2): 236-246. DOI: 10.1002/ana.21228.
- [16] Strens LH, Asselman P, Pogosyan A, et al. Corticocortical coupling in chronic stroke: its relevance to recovery[J]. *Neurology*, 2004, 63(3): 475-484. DOI: 10.1212/01.wnl.0000133010.69694.f8.

(收稿日期: 2019-10-09)

(本文编辑: 戚红丹)