

## · 卒中后认知障碍专题 ·

## 多种血清标志物预测老年急性缺血性脑卒中患者卒中后

## 认知障碍的研究

杨乐 刘婷婷 刘丹 魏然

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 杨乐, Email: 197782296@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.02.002

**【摘要】目的** 分析多种血清标志物预测老年急性缺血性脑卒中(AIS)患者卒中后认知障碍(PSCI)的价值。**方法** 回顾性收集2019年1月至2023年1月哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科收治的326例老年AIS患者的资料。根据发病后6个月的简易精神状态量表(MMSE)评分,将患者分为PSCI组(MMSE评分 $\leq$ 26分)和非PSCI组(MMSE评分 $>$ 26分)。比较两组患者的一般资料和血清指标。采用多因素Logistic回归分析老年AIS患者发生PSCI的危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分析血清标志物预测老年AIS患者发生PSCI的效能。**结果** 326例患者中,127例(38.96%)在发病后6个月发生PSCI。PSCI组年龄 $>$ 75岁、患糖尿病、有脑卒中史的患者比例,入院时NIHSS评分,同型半胱氨酸、尿酸水平,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,C-反应蛋白(CRP)水平均高于非PSCI组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ );高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于非PSCI组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄 $>$ 75岁( $OR=1.422$ , 95% $CI$ : 1.050~1.926,  $P=0.023$ )、入院时NIHSS评分高( $OR=1.791$ , 95% $CI$ : 1.324~2.423,  $P < 0.001$ )、CRP水平高( $OR=1.305$ , 95% $CI$ : 1.077~1.581,  $P=0.007$ )、NLR高( $OR=1.520$ , 95% $CI$ : 1.196~1.933,  $P < 0.001$ )、LDL-C高( $OR=1.387$ , 95% $CI$ : 1.132~1.699,  $P=0.002$ )均是老年AIS患者发生PSCI的独立危险因素。ROC曲线分析结果显示,CRP、NLR、LDL-C预测老年AIS患者发生PSCI的AUC分别为0.655(95% $CI$ : 0.595~0.715)、0.813(95% $CI$ : 0.766~0.859)、0.735(95% $CI$ : 0.680~0.789)。**结论** CRP、NLR、LDL-C是老年AIS患者发生PSCI的独立危险因素,对PSCI具有一定的预测能力,其中NLR的预测性能最高。

**【关键词】** 卒中; 急性缺血性脑卒中; 认知障碍; 炎症; 代谢

**基金项目:** 黑龙江省卫生健康委科研课题(2020-104)

**Research of multiple serological markers predicting post-stroke cognitive impairment in elderly patients with acute ischemic stroke**

Yang Le, Liu Tingting, Liu Dan, Wei Ran

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Yang Le, Email: 197782296@qq.com

**【Abstract】Objective** To assess the role of multiple serological markers in the prediction of post-stroke cognitive impairment (PSCI) in elderly patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 326 patients with AIS treated in the Department of Neurology of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University from January 2019 to January 2023 were retrospectively enrolled. According to the Mini Mental State Scale (MMSE) score at 6 months after onset, patients were divided into PSCI group (MMSE score  $\leq$  26 points) and non PSCI group (MMSE score  $>$  26 points). General information and serological indicators were compared between the two groups. Risk factors for PSCI were screened using multifactorial Logistic regression. The efficacy of serological markers in predicting PSCI was rated using receiver operating characteristic (ROC) area under curve (AUC). **Results** Among 326 patients, 127 (38.96%) experienced PSCI 6 months after onset. The proportion of patients with age  $>$  75, diabetes and stroke history, NIHSS score, homocysteine, uric acid, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), C-reactive protein (CRP) at admission of PSCI group were significantly higher than those of non PSCI group ( $P < 0.05$ ); The high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) of PSCI group was lower than that of non PSCI group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of multifactorial logistic regression analysis showed that age  $>$  75 years ( $OR=1.422$ , 95% $CI$ : 1.050-1.926,  $P=0.023$ ), high NIHSS score at admission ( $OR=1.791$ , 95% $CI$ :

1.324–2.423,  $P < 0.001$ ), high CRP ( $OR=1.305$ , 95%CI: 1.077–1.581,  $P=0.007$ ), high NLR ( $OR=1.520$ , 95%CI: 1.196–1.933,  $P < 0.001$ ), and high LDL-C ( $OR=1.387$ , 95%CI: 1.132–1.699,  $P=0.002$ ) were all the independent risk factors for the development of PSCI in elderly patients with AIS. The ROC curve analysis results showed that the AUC of CRP, NLR, and LDL-C predicting PSCI in elderly AIS patients were 0.655 (95%CI: 0.595–0.715), 0.813 (95%CI: 0.766–0.859), and 0.735 (95%CI: 0.680–0.789), respectively.

**Conclusions** CRP, NLR and LDL-C are independent risk factors for the occurrence of PSCI in elderly patients with AIS, and they have a certain predictive ability for PSCI, with NLR having the highest predictive performance.

**【Key words】** Stroke; Acute ischemic stroke; Cognitive impairment; Inflammation; Metabolism

**Fund program:** Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (2020–104)

统计数据显示,在所有疾病引起的死亡原因中,脑卒中居第2位,而在所有致残原因中,脑卒中居第1位,提示在全球范围内卒中已成为主要的公共卫生健康问题<sup>[1-2]</sup>。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是脑卒中的主要类型,占比超过70%,具有较高的复发率、致残率、病死率,可引起多种并发症,对患者预后产生不利影响,而卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是其较常见的一种并发症<sup>[3]</sup>。PSCI是患者在脑卒中后数月内发生的神经系统并发症,可影响患者的运动能力、语言表达能力及正常社交活动,严重降低了患者的生活质量<sup>[4]</sup>。PSCI具有不可逆性,目前临床尚缺乏特效的干预手段,因此需要加强PSCI的识别与预防。确定适宜的分子标志物,是辅助PSCI早期筛查的重要方式和路径。目前,PSCI相关研究主要集中于危险因素分析方面,少数研究者建立了相关的预测模型,但PSCI发病机制复杂,不同研究之间的异质性较强,且预测模型组成参数的可及性及临床实用性也需要考量<sup>[5-6]</sup>。血清指标测定方便,是较易获得、有潜力的PSCI分子诊断标志物。本研究评估多种血清标志物预测老年AIS患者发生PSCI的作用,以期为PSCI分子标志物的筛选提供思路。

### 一、对象与方法

1. 研究对象: 回顾性选取2019年1月—2023年1月哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科收治的326例AIS患者为研究对象。纳入标准:(1)根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[7]</sup>确诊为AIS,且得到影像学证实;(2)年龄 $\geq 60$ 岁;(3)发病距入院治疗时间 $< 7$  d。排除标准:(1)合并AD、PD、癫痫、颅脑肿瘤等可能引起认知功能异常的疾病;(2)合并言语表达异常;(3)合并抑郁、焦虑、躁狂等精神疾病;(4)合并严重的心脏、肝脏、肾脏功能障碍。本研究已通过哈尔滨医科大学附属第一医院伦理委员会审核批准(伦理批号:2023069),所有受试者及监护人均自愿参加本研究。

2. 研究方法:(1)收集临床资料。通过电子病历系统收集所有患者的临床资料:①一般资料。年

龄、性别、受教育程度、糖尿病、高血压病、脑卒中史、TOAST分型、入院时NIHSS评分。②血清指标。血红蛋白、同型半胱氨酸、肌酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、Tau蛋白、 $A\beta_{42/40}$ 、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、CRP。(2)研究分组。根据发病后6个月是否发生PSCI,将326例AIS患者分为PSCI组和非PSCI组。MMSE评分 $\leq 26$ 分认为存在PSCI(文盲患者 $\leq 17$ 分,小学文化程度患者 $\leq 20$ 分)<sup>[8]</sup>。

3. 统计学分析: 采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料用频数、百分数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。脑卒中患者发生PSCI的危险因素采用多因素Logistic回归分析,通过逐步筛选法筛选自变量。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线对血清标志物预测PSCI的效能进行评定,并计算曲线下面积(area under curve, AUC), $AUC > 0.8$ 表示预测效能“高”, $0.6 \sim 0.8$ 表示预测效能“中”, $< 0.6$ 表示预测效能“低”。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 二、结果

1. 两组患者的临床资料比较:326例AIS患者中,PSCI组127例(38.96%),非PSCI组199例(61.04%)。两组患者年龄,有糖尿病、有脑卒中史患者比例,入院时NIHSS评分,同型半胱氨酸、尿酸、NLR、LDL-C、CRP、HDL-C水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表1。

2. 老年AIS患者发生PSCI危险因素的多因素Logistic回归分析:以是否发生PSCI为因变量(未发生PSCI=0,发生PSCI=1),以单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量为自变量进行多因素Logistic回归分析。结果显示,年龄 $> 75$ 岁、入院时NIHSS评分高、CRP高、

NLR高、LDL-C高均是老年AIS患者发生PSCI的独立危险因素(均 $P < 0.05$ ),见表2。

3. CRP、NLR、LDL-C预测老年AIS患者发生PSCI的ROC曲线分析:CRP、NLR、LDL-C的AUC为0.655、0.813、0.735,见图1。根据约登指数最大时,进一步计算灵敏度、特异度等指标,见表3。

**讨论** PSCI是脑卒中患者的常见并发症,其发生与脑血管病变有关,但具体机制尚未阐明。随着年龄增长,神经功能退化,老年脑卒中患者是PSCI的高危人群。本研究结果显示,年龄 $> 75$ 岁是PSCI的独立危险因素,进一步说明需要加强老年AIS患者PSCI的识别。尤其随着人口老龄化进程加速,老年人寿命延长,在总人口中的占比增高,因此需重视老年脑卒中患者的PSCI防治。报告显示,全球PSCI的患病率约为30%,部分研究中可超过50%,数据差异明显<sup>[9]</sup>。Li等<sup>[10]</sup>针对我国人群的回溯性

队列研究显示,1 502例老年脑卒中患者随访1年时有111例(7.39%)发生PSCI。Hai等<sup>[11]</sup>的研究纳入了202例脑卒中患者,结果显示PSCI的患病率为30.2%。此外,一项纳入796例AIS患者的研究显示,脑卒中患者发病后3个月的PSCI患病率为72%<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,老年AIS患者发病后的PSCI患病率为38.96%,与上述报道结果相近,提示老年人群PSCI的防治任重道远。

由于PSCI影响了患者的正常生活及社交活动,不利于脑卒中后的康复锻炼,且疾病后期进展为痴呆的风险可升高数倍或数十倍<sup>[13]</sup>,因此,加强PSCI预防有重要的临床意义。PSCI的发生与多种原因导致脑血管灌注不足,进而导致有害因子沉积、神经细胞损伤等有关,但具体机制尚不明确。老年患者发生AIS后,由于局部组织缺血,可直接引发氧化应激反应和炎症反应,导致脑损伤,脑组织对缺氧

表1 两组老年AIS患者的临床资料比较

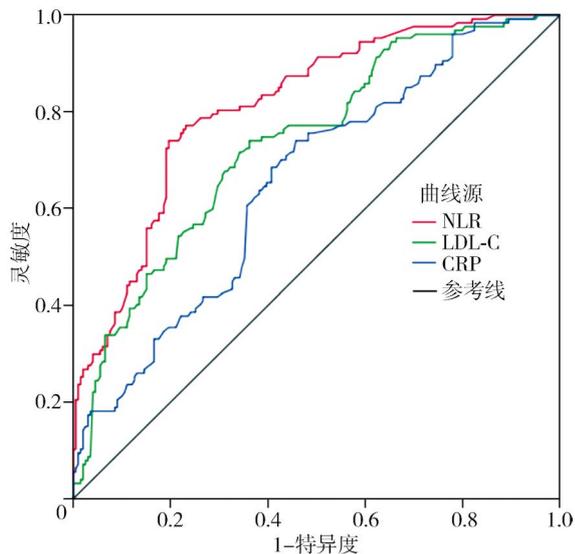
项目	PSCI组 (n=127)	非PSCI组 (n=199)	$\chi^2/t$ 值	P值	项目	PSCI组 (n=127)	非PSCI组 (n=199)	$\chi^2/t$ 值	P值
年龄[例(%)]					入院时NIHSS评分( $\bar{x} \pm s$ )	9.28 ± 2.78	7.69 ± 2.06	5.917	<0.001
60~75岁	45(35.43)	112(56.28)	13.497	<0.001	血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	143.78 ± 10.49	141.65 ± 12.62	1.584	0.114
>75岁	82(64.57)	87(43.72)			同型半胱氨酸( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	19.13 ± 4.35	17.82 ± 3.16	3.144	0.002
男[例(%)]	77(60.63)	106(53.27)	1.707	0.191	肌酐( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	68.05 ± 15.66	65.37 ± 13.83	1.620	0.106
有脑卒中史[例(%)]	48(37.80)	44(22.11)	9.415	0.002	尿酸( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	266.31 ± 56.29	251.84 ± 62.67	2.113	0.035
有糖尿病[例(%)]	49(38.58)	55(27.64)	4.274	0.039	甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.82 ± 0.45	1.76 ± 0.40	1.257	0.210
有高血压病[例(%)]	87(68.50)	127(63.82)	0.754	0.385	总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.11 ± 0.98	3.96 ± 0.93	1.391	0.165
受教育程度[例(%)]					LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.72 ± 0.62	2.30 ± 0.56	6.332	<0.001
小学及以下	76(59.84)	98(49.25)			HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.97 ± 0.28	1.04 ± 0.30	-2.108	0.036
中学	30(23.62)	51(25.63)	4.383	0.112	PLR( $\bar{x} \pm s$ )	132.81 ± 30.59	127.59 ± 28.30	1.573	0.117
高中及以上	21(16.54)	50(25.13)			NLR( $\bar{x} \pm s$ )	4.35 ± 1.02	3.43 ± 0.84	8.861	<0.001
TOAST分型[例(%)]					Tau蛋白(pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	18.35 ± 4.59	17.56 ± 4.15	1.608	0.109
大动脉粥样硬化型	48(37.80)	67(33.67)			A $\beta_{42/40}$ ( $\bar{x} \pm s$ )	30.83 ± 7.32	32.16 ± 8.08	-1.503	0.134
心源性栓塞型	15(11.81)	33(16.58)	2.870	0.412	CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.86 ± 0.92	3.40 ± 0.78	4.838	<0.001
小动脉闭塞型	44(34.65)	76(38.19)							
其他	20(15.75)	23(11.56)							

注: AIS 急性缺血性脑卒中; PSCI 卒中后认知功能障碍; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇; PLR 血小板/淋巴细胞比值; NLR 中性粒细胞/淋巴细胞比值; CRP C-反应蛋白

表2 老年AIS患者发生PSCI危险因素的多因素Logistic回归分析

变量	$\beta$ 值	SE	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
常数项	-1.589	0.476	11.130	<0.001	0.204	-
年龄 $> 75$ 岁	0.352	0.155	5.169	0.023	1.422	1.050 ~ 1.926
入院时NIHSS评分	0.583	0.154	14.281	<0.001	1.791	1.324 ~ 2.423
LDL-C	0.327	0.104	9.954	0.002	1.387	1.132 ~ 1.699
NLR	0.419	0.122	11.708	<0.001	1.520	1.196 ~ 1.933
CRP	0.266	0.098	7.363	0.007	1.305	1.077 ~ 1.581

注: 本表只展示有统计学意义的数据; AIS 急性缺血性脑卒中; PSCI 卒中后认知障碍; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; NLR 中性粒细胞/淋巴细胞比值; CRP C-反应蛋白; - 无数据



注: CRP C-反应蛋白; NLR 中性粒细胞/淋巴细胞比值; LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; AIS 急性缺血性脑卒中; PSCI 卒中后认知障碍; ROC 受试者工作特征

图1 CRP、NLR、LDL-C预测老年AIS患者发生PSCI的ROC曲线

表3 CRP、NLR、LDL-C预测老年AIS患者发生PSCI的价值

变量	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)
LDL-C	2.55 mmol/L	77.16	57.79	0.735(0.680 ~ 0.789)
NLR	4.10	75.59	80.40	0.813(0.766 ~ 0.859)
CRP	3.65 mg/L	73.22	63.82	0.655(0.595 ~ 0.715)

注: CRP C-反应蛋白; NLR 中性粒细胞/淋巴细胞比值; LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; AIS 急性缺血性脑卒中; PSCI 卒中后认知障碍; AUC 曲线下面积

极其敏感,即使及时进行了溶栓治疗,也可能造成迟发性不可逆神经损伤。CRP是非特异性炎症标志物,一定程度上可反映炎症水平,还可通过补体激活途径进一步加剧认知损伤。一项纳入21 782例年龄>45岁的成年脑卒中患者的研究评估了CRP与认知功能的相关性,结果显示在调整了相关人口统计学健康因素后,较高的CRP与较差的记忆力及基线语言流畅性相关<sup>[14]</sup>。一项前瞻性研究证实,CRP是PSCI的独立预测因素,其联合年龄、受教育程度等指标建立的模型在验证集中显示出PSCI有良好的预测价值<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,CRP是PSCI的独立危险因素,与上述研究结果一致。进一步通过评估了对PSCI的预测能力,ROC曲线分析结果显示,基线CRP预测老年AIS患者发生PSCI的AUC为0.655,提示预测能力有待提高,可能是由于CRP受患者年龄、营养状况、病变情况等因素的影响较大,进而削弱了其PSCI的相关性。针对我国汉族人群的研究显示,在全人群中CRP与PSCI无相关性,而在颅内动脉狭窄亚组中,两者存在相关性<sup>[16]</sup>。

NLR是新型炎症标志物,可反映炎症-免疫状况,在多种疾病中已证实其与炎症反应存在相关性。中性粒细胞是非特异性免疫的重要成分,在无菌性炎症中也发挥重要作用,如发生AIS后,数小时内即可观察到中性粒细胞呈指数型升高,通过释放氧自由基直接损伤神经细胞,并通过分泌蛋白水解酶破坏血脑屏障,引起脑水肿,进一步加剧脑组织损伤<sup>[17]</sup>。此外,中性粒细胞还可通过中性粒细胞胞外陷阱的形式诱发血栓形成,进一步降低脑组织血流量<sup>[18]</sup>。淋巴细胞参与组织修复,中性粒细胞增高可诱使淋巴细胞凋亡增多,不利于损伤恢复。因此,NLR可综合反映中性粒细胞和淋巴细胞的功能,进而预测认知异常的发生风险。术后谵妄是认知异常的一种形式,既往研究发现NLR升高是术后谵妄的独立危险因素和强有力的预测因子<sup>[19]</sup>。一项针对我国人群开展的研究显示,AIS急性期NLR与PSCI独立相关,高NLR患者整体的执行功能较差<sup>[20]</sup>。Lee等<sup>[21]</sup>开展的研究得到了类似的结果,在调整年龄、性别、受教育程度、血管危险因素和卒中类型后,NLR升高与整体认知、视觉空间和记忆领域的表现较差显著相关,可作为PSCI的显著预测因子。本研究结果显示,NLR是PSCI的独立危险因素,且NLR预测老年AIS患者PSCI的AUC为0.813,提示预测效能较高。

除炎症反应外,代谢因素是影响PSCI进展的另一重要机制。血脂升高一方面可诱发血栓形成和颅内血管狭窄,为脑灌注不足的重要促发因素,且血脂可影响大脑对氧气、葡萄糖等营养物质的摄取以及有害物质的清除,诱发海马神经元凋亡和退行性病变,增加PSCI发生风险<sup>[22]</sup>。在众多血脂指标中,LDL-C与PSCI的相关性得到了广泛的关注。一项回顾性队列研究比较了基线LDL-C在PSCI与非PSCI人群中的差异,结果显示PSCI组LDL-C显著升高,差异有统计学意义<sup>[23]</sup>。此外,一项针对天津市老年人的研究评估了LDL-C与PSCI的相关性,调整混杂因素后LDL-C呈不同程度的升高,提示LDL-C是PSCI的独立危险因素<sup>[24]</sup>。多项荟萃分析表明,LDL-C升高可增加PSCI发生风险<sup>[6,25]</sup>。本研究结果也显示,LDL-C是PSCI的独立危险因素。可能是由于LDL-C水平升高会促进其携带的胆固醇沉积于血管壁,进而导致脑血管狭窄和脑组织低灌注<sup>[26-27]</sup>。本研究ROC曲线分析结果显示,LDL-C预测PSCI的AUC为0.735,提示其有一定的预测效能,但稍低于NLR,可能与NLR可通过免疫与炎症两种机制影响PSCI,而LDL-C作用机制较单一有关。

综上所述, CRP、NLR、LDL-C是老年AIS患者发生PSCI的独立危险因素,对PSCI有一定的预测能力,其中NLR的预测性能最高。由于本研究为回顾性研究且样本量较小,同时结果缺乏内外部验证,因此尚需前瞻性大样本多中心研究进一步验证。

**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** 资料收集为刘婷婷、魏然,论文撰写为杨乐,数据分析、论文修订为刘丹

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7609. DOI: 10.3390/ijms21207609.
- [ 2 ] Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[ J ]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S6-S16. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012781.
- [ 3 ] Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[ J ]. *JAMA*, 2021, 325(11): 1088-1098. DOI: 10.1001/jama.2020.26867.
- [ 4 ] Huang YY, Chen SD, Leng XY, et al. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, risk factors, and management[ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86(3): 983-999. DOI: 10.3233/JAD-215644.
- [ 5 ] Zhang X, Bi X. Post-stroke cognitive impairment: a review focusing on molecular biomarkers[ J ]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(8): 1244-1254. DOI: 10.1007/s12031-020-01533-8.
- [ 6 ] Kim KY, Shin KY, Chang KA. Potential biomarkers for post-stroke cognitive impairment: a systematic review and Meta-analysis[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 602. DOI: 10.3390/ijms23020602.
- [ 7 ] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [ J ]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7876.2018.09.004.  
Chinese Medical Association Neurology Branch, Chinese Medical Association Neurology Branch Cerebrovascular Disease Group. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischaemic stroke 2018 [ J ]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [ 8 ] Lees R, Selvarajah J, Fenton C, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke[ J ]. *Stroke*, 2014, 45(10): 3008-3018. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005842.
- [ 9 ] Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups[ J ]. *Neurology*, 2019, 93(24): e2257-e2271. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008612.
- [ 10 ] Li W, Sun L, Xiao S. Prevalence, incidence, influence factors, and cognitive characteristics of amnesic mild cognitive impairment among older adult: a 1-year follow-up study in China[ J ]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 75. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00075.
- [ 11 ] Hai S, Dong B, Liu Y, et al. Occurrence and risk factors of mild cognitive impairment in the older Chinese population: a 3-year follow-up study[ J ]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27(7): 703-708. DOI: 10.1002/gps.2768.
- [ 12 ] Geng S, Liu N, Meng P, et al. Midterm blood pressure variability is associated with poststroke cognitive impairment: a prospective cohort study[ J ]. *Front Neurol*, 2017, 8: 365. DOI: 10.3389/fneur.2017.00365.
- [ 13 ] Chi NF, Chao SP, Huang LK, et al. Plasma amyloid beta and tau levels are predictors of post-stroke cognitive impairment: a longitudinal study[ J ]. *Front Neurol*, 2019, 10: 715. DOI: 10.3389/fneur.2019.00715.
- [ 14 ] Arce Rentería M, Gillett SR, McClure LA, et al. C-reactive protein and risk of cognitive decline: the REGARDS study[ J ]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244612. DOI: 10.1371/journal.pone.0244612.
- [ 15 ] Ji W, Wang C, Chen H, et al. Predicting post-stroke cognitive impairment using machine learning: a prospective cohort study[ J ]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(11): 107354. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107354.
- [ 16 ] Guo J, Su W, Fang J, et al. Elevated CRP at admission predicts post-stroke cognitive impairment in Han Chinese patients with intracranial arterial stenosis[ J ]. *Neurol Res*, 2018, 40(4): 292-296. DOI: 10.1080/01616412.2018.1438224.
- [ 17 ] Kang L, Yu H, Yang X, et al. Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke[ J ]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2488. DOI: 10.1038/s41467-020-16191-y.
- [ 18 ] Guo Y, Zeng H, Gao C. The role of neutrophil extracellular traps in central nervous system diseases and prospects for clinical application[ J ]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9931742. DOI: 10.1155/2021/9931742.
- [ 19 ] Guldolf K, Vandervorst F, Gens R, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts delirium after stroke[ J ]. *Age Ageing*, 2021, 50(5): 1626-1632. DOI: 10.1093/ageing/afab133.
- [ 20 ] Shang T, Ma B, Shen Y, et al. High neutrophil percentage and neutrophil-lymphocyte ratio in acute phase of ischemic stroke predict cognitive impairment: a single-center retrospective study in China[ J ]. *Front Neurol*, 2022, 13: 907486. DOI: 10.3389/fneur.2022.907486.
- [ 21 ] Lee M, Lim JS, Kim CH, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio predicts post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke patients[ J ]. *Front Neurol*, 2021, 12: 693318. DOI: 10.3389/fneur.2021.693318.
- [ 22 ] Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health[ J ]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(10): 639-654. DOI: 10.1038/S41581-021-00430-6.
- [ 23 ] Jia H, Li H, Liu Y, et al. Elevated serum alkaline phosphatase as a predictor of cognitive impairment in patients with acute ischaemic stroke: a retrospective cohort study[ J ]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2020, 89: 104104. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104104.
- [ 24 ] 刘柯杉, 竹丽萍, 吴晓敏, 等. 天津市社区老年人血脂水平与轻度认知障碍发生关系病例对照研究[ J ]. *中国公共卫生*, 2023, 39(3): 348-352. DOI: 10.11847/zgggws1138304.  
Liu KS, Zhu LP, Wu XM, et al. Association of blood lipid levels with mild cognitive impairment in the elderly: community-based case-control study in Tianjin city[ J ]. *Chin J Publ Heal*, 2023, 39(3): 348-352.