

· 综述 ·

## 缺血性卒中后认知障碍的动态演变及影响因素

焦旭瑞 孙伟

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院群力院区神经内二科

通信作者: 孙伟, Email: 13634809995@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.023

**【摘要】** 缺血性卒中是神经内科常见病之一, 不仅可以导致卒中幸存者运动功能残疾, 还可以引起不同程度及类型的认知障碍。卒中后认知障碍(PSCI) 不仅对卒中幸存者生活质量以及工作能力产生影响, 而且与其预后也息息相关。现结合近年来国内外的相关研究, 对急性缺血性卒中患者PSCI的动态演变, 卒中后神经功能重塑、人口学资料、生化指标以及缺血性卒中后影像学特征与PSCI的关系进行逐一阐述。

**【关键词】** 缺血性卒中; 认知障碍; 动态演变; 影响因素; 神经功能重塑; 综述

**Dynamic evolution and influencing factors of cognitive impairment after ischemic stroke** Jiao Xurui, Sun Wei

The Second Ward of Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Sun Wei, Email: 13634809995@qq.com

**【Abstract】** Ischemic stroke is one of the common diseases in neurology department. It can not only cause disability in the motor function of stroke survivors, but also cause different degrees and types of cognitive impairment. Post-stroke cognitive impairment (PSCI) not only has a negligible effect on the quality of life and work ability of stroke survivors, but also is closely related to the prognosis of stroke survivors. This article will

- [ 17 ] Ozkul A, Ayhan M, Akyol A, et al. The effect of insulin resistance on inflammatory response and oxidative stress in acute cerebral ischemia[ J ]. Neuro Endocrinol Lett, 2013, 34(4): 52-57.
- [ 18 ] Liu A, Carmichael KA, Schallom ME, et al. Detecting and Managing Diabetes Mellitus and Prediabetes in Patients With Acute Stroke[ J ]. Diabetes Educ, 2015, 41(5): 592-598. DOI: 10.1177/0145721715599267.
- [ 19 ] Kobayashi M, Tanaka R, Yamashiro K, et al. Pre-existing Mobile Cardiac Thrombus and the Risk of Early Recurrent Embolism after Intravenous Thrombolysis: A Case Report[ J ]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(6): e161-e163. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.001.
- [ 20 ] Berge E, Cohen G, Lindley RI, et al. Effects of Blood Pressure and Blood Pressure-Lowering Treatment During the First 24 Hours Among Patients in the Third International Stroke Trial of Thrombolytic Treatment for Acute Ischemic Stroke[ J ]. Stroke, 2015, 46(12): 3362-3369. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010319.
- [ 21 ] Morita N, Harada M, Uno M, et al. Evaluation of Initial Diffusion-weighted Image Findings in Acute Stroke Patients using a Semiquantitative Score[ J ]. Magn Reson Med Sci, 2009, 8(2): 47-53. DOI: 10.2463/mrms.8.47.
- [ 22 ] Haeusler KG, Gerischer LM, Vatankhah B, et al. Impact of Hospital Admission During Nonworking Hours on Patient Outcomes After Thrombolysis for Stroke[ J ]. Stroke, 2011, 42(9): 2521. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.612697.
- [ 23 ] Tanne D, Macko RF, Lin Y, et al. Hemostatic activation and outcome after recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke[ J ]. Stroke, 2006, 37(7): 1798-1804. DOI: 10.1161/01.STR.0000226897.43749.27.
- [ 24 ] Manno EM, Nichols DA, Fulgham JR, et al. Computed Tomographic Determinants of Neurologic Deterioration in Patients With Large Middle Cerebral Artery Infarctions[ J ]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(2): 156-160. DOI: 10.4065/78.2.156.
- [ 25 ] Strambo D, Zambon AA, Roveri L, et al. Defining minor symptoms in acute ischemic stroke[ J ]. Cerebrovasc Dis, 2015, 39(3/4): 209-215. DOI: 10.1159/000375151.
- [ 26 ] Gauberti M, Potzaha F, Vivien D, et al. Impact of Bradykinin Generation During Thrombolysis in Ischemic Stroke[ J ]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 195. DOI: 10.3389/fmed.2018.00195.
- [ 27 ] Grotta JC, Welch KMA, Fagan SC, et al. Clinical Deterioration Following Improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial[ J ]. Stroke, 2001, 32(3): 661-668. DOI: 10.1161/01.str.32.3.661.
- [ 28 ] Wang C, Yi X, Zhang B, et al. Clopidogrel Plus Aspirin Prevents Early Neurologic Deterioration and Improves 6-Month Outcome in Patients With Acute Large Artery Atherosclerosis Stroke[ J ]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(5): 453-461. DOI: 10.1177/1076029614551823.

(收稿日期: 2018-12-24)

(本文编辑: 赵金鑫)

refer to relevant research in China and abroad in recent years. The following will be explained one by one: the dynamic evolution of PSCI, the relationship between post-stroke neurological function plasticity and PSCI, the relationship between demographic data and PSCI, the relationship between biochemical markers and PSCI and the relationship between imaging features after ischemic stroke and PSCI.

**【Key words】** Ischemic stroke; Cognitive impairment; Dynamic evolution; Influencing factors; Neurological function plasticity; Review

卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是指在卒中这一临床事件后6个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征,强调了卒中与认知障碍之间潜在的因果关系以及两者之间临床管理的相关性,包括多发性梗死、关键部位梗死、皮质下缺血性梗死和脑出血等卒中事件引起的认知障碍,同时也包括脑退行性病变如阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)在卒中后6个月内进展引起认知障碍<sup>[1]</sup>。通过查阅近年来相关研究,本文将对患者急性缺血性卒中后不同时期的PSCI演变情况、卒中后神经功能重塑情况与PSCI的关系以及影响PSCI动态演变的因素进行逐一阐述,为PSCI的临床防治提供思路和依据。

### 一、PSCI的动态演变

Oh等<sup>[2]</sup>为探索PSCI动态演变模式,收集了52例卒中患者,分别于卒中后2周,3个月,6个月,12个月和24个月时对患者进行认知功能评估,结果显示,PSCI发生率为23.1%~42.3%,3个月时最高,6个月时最低,且随时间变化呈现“S形”曲线,表明于卒中后3个月内患者认知功能有恶化趋势,而在卒中后6个月时有显著改善。

Nijse等<sup>[3]</sup>的研究共纳入324例脑卒中患者,分别于卒中后2个月和6个月利用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对所有患者进行认知功能评估,发现PSCI的患病率分别为66.4%和51.9%,且卒中后2~6个月的平均MoCA评分从23.7分提高至24.7分,表明于卒中后6个月患者PSCI患病率显著下降,认知障碍明显改善。

Jacquín等<sup>[4]</sup>也对PSCI动态变化进行研究,他们选取首发轻型脑卒中且不包括卒中前已经患有认知障碍疾病的患者,分别于住院期间和卒中后3个月使用MoCA和简易精神状态检查量表(MMSE)对所有入组患者进行认知功能(MoCA < 26分、MMSE < 26分诊断为有认知障碍,当二者分数不一致时,综合评估后确定患者认知水平),发现PSCI在基线时与卒中后3个月的发病率分别为56.8%和47.3%,表明PSCI于卒中后3个月呈改善趋势。

综上所述,PSCI在卒中后不同时间段的发病率

与严重程度各不相同,随着时间的推移呈现出动态变化现象,变化较明显的时间段是卒中后6个月内,特别是卒中后3个月内。各位学者意见一致的是,脑卒中后患者的认知功能障碍大多会得到改善,且在卒中后6个月时表现出显著的恢复现象;而在卒中后3个月时却持有不同意见,有人认为患者PSCI在卒中后3个月时出现好转现象,也有人认为3个月时表现出恶化趋势。可能的原因是基于不同研究所使用的研究方法、研究对象以及测量工具不同,得出的结论有所不同;也可能是卒中后3个月内与认知功能有关的脑功能区对细胞生存微环境及外界刺激比较敏感,患者PSCI随作用于机体干扰因素的不同而呈现出截然不同的转归。

### 二、卒中后神经功能重塑与PSCI的关系

有研究显示,患者受损脑组织在梗死后最初的1~3个月内出现明显的自发性神经功能和结构的恢复,特别是在语言和认知功能方面,且卒中后3个月是大脑对外源性刺激做出快速反应的敏感期,也是增强可塑性的时期<sup>[5]</sup>。

认知的产生必须依赖于相对完整的神经通路,任何部位的脑细胞坏死均可能导致广泛分布的认知神经通路中断,表现出不同程度和类型的PSCI。但脑梗死后缺损的神经功能并非一定表现出永久性丧失,随恢复期脑组织新生或代偿血管的形成及脑水肿消退,受累神经组织会出现部分恢复,或其他残存脑组织部分重新组合的取代作用,可使卒中后缺损神经功能出现部分或完全恢复的情况,认知功能也可表现出不同程度的好转。卒中后3个月内是神经功能重塑的关键时期,同时也是PSCI动态演变较明显的时期。可见,卒中后神经功能重塑与PSCI存在密切的联系。

### 三、PSCI动态演变的影响因素

1. 社会人口学因素与PSCI: (1) 年龄。年龄是影响PSCI的一个关键因素,年龄>70岁的患者卒中后早期发生认知功能恶化的相对危险度是年龄≤70岁患者的2.509倍,高龄患者卒中后更容易合并PSCI,并发生认知功能的进一步恶化<sup>[6]</sup>。可见,高龄不仅增加PSCI的发病率,还对PSCI动态演变产生负面

影响。(2)婚姻状况。单身、丧偶或离婚的脑卒中幸存者普遍存在的孤独感和社交孤立感对其PSCI的动态变化产生不利影响,相比之下,卒中后的社交和情感支持是PSCI动态变化中的保护性因素,同时可减轻残疾和抑郁对认知功能的影响,促进认知功能障碍的恢复<sup>[7]</sup>。(3)教育水平。教育水平较高的卒中患者认知功能缺损程度较轻,当我们不断学习与接受教育的同时,会使机体脑血流量增加,为脑组织提供更多的能量与氧,促进突触的形成,提高机体的认知储备能力,因此对神经退行性病变和认知能力下降具有较高的耐受性,对PSCI起到一定的保护作用,相反,教育水平较低的卒中患者认知储备能力差,认知障碍程度较重<sup>[8]</sup>。此外,高教育水平者可能具有较高的社会经济地位,获得更多的经济支持,享有更完善的医疗服务,无疑对缺血性脑梗死后患者认知障碍的恢复是有利的。综上可知,高龄、单身、丧偶或离婚和低教育水平是PSCI动态演变中的不利因素。

2.生物学指标与PSCI:生理情况下,人体脑细胞与血液通过完整的血脑屏障分隔,从而阻止血液中的有害物质进入脑组织产生毒性作用,其重要结构有内皮细胞和周细胞,卒中时脑组织缺血缺氧,使内皮细胞及周细胞受损,血脑屏障的完整性被破坏,血液中有毒成分进入脑组织并对其产生破坏作用,从而加重脑组织生理功能及解剖结构的损害<sup>[9]</sup>,破坏与认知功能相关的结构域及传导通路,是PSCI发生的主要机制之一<sup>[10]</sup>。(1)高同型半胱氨酸(Hcy)。高浓度Hcy使内皮细胞生长受到抑制,诱发血脑屏障的中断,增加血管的通透性,抑制血脑屏障的恢复,加重脑组织损伤程度<sup>[11]</sup>;此外,血脑屏障破坏后神经元细胞、脑胶质细胞及内皮细胞长时间暴露于血液高浓度Hcy中,遭到Hcy的毒性损害,进一步促使其凋亡及退行性变,促进PSCI的发生与发展,是PSCI早期预测及可控指标<sup>[12]</sup>。(2)高血脂。高脂血症患者的脂质成分促进动脉粥样硬化的进展,且能引起脑组织淀粉样蛋白形成及神经纤维缠结,从而损伤认知功能<sup>[13]</sup>。血清过量的低密度脂蛋白(LDL)促进微血管内皮细胞分泌炎性介质,如TNF- $\alpha$ 、IL-6增加,这些炎性介质破坏内皮细胞紧密连接的完整性及内皮细胞屏障,此外,LDL能减少紧密连接蛋白ZO-1的膜定位,从而引发血脑屏障完整性的丧失,具有活性及被修饰的LDL便从外周进入中枢神经系统,对神经细胞产生毒性作用,增加了PSCI发生率及严重程度<sup>[14]</sup>。综上可知,高Hcy

和高血脂对PSCI的发生发展起促进作用。

3.既往史与PSCI:(1)卒中。既往卒中会引起慢性脑组织结构改变,破坏大脑皮质与皮质下白质的联系,引起神经功能改变,且反复脑梗死使脑容量变小,再次卒中后发生认知功能受损的风险明显增高<sup>[15]</sup>。(2)高血压病。高血压能导致患者动脉粥样硬化形成,引起患者脑血管自身调节功能丧失,损害患者脑组织的血液灌注,影响大脑的新陈代谢和破坏大脑结构,增加卒中的发生率,影响卒中后受损神经功能的恢复,增加PSCI发病率且在其恢复过程中产生不利作用<sup>[16]</sup>。(3)糖尿病。有学者就糖尿病对PSCI的影响进行研究发现,糖尿病组患者PSCI发病率明显高于非糖尿病组,且3个月时糖尿病组患者MMSE和MoCA分数较非糖尿病组患者改善幅度小,甚至较出院时分数低,此外,血糖控制不佳的糖尿病患者会因多种血管并发症对认知功能产生不利影响,患者糖化血红蛋白水平与PSCI严重程度有显著相关性,因此,糖尿病在PSCI动态变化中产生负面影响,阻碍PSCI的恢复<sup>[17]</sup>。因此,既往存在卒中、高血压病和糖尿病史的患者,其PSCI发病率高,且在PSCI演变过程中产生不利作用。

4.影像学特征与PSCI:利用影像学工具可在某种程度上反映卒中发生特点与PSCI的相关性。主要体现在卒中发生的部位及大小和扩大的血管周围间隙。(1)部位与大小。脑梗死部位直接影响患者PSCI严重程度。有研究显示,发生于背侧丘脑、左侧额叶及左侧枕叶的脑梗死是PSCI发生的危险因素,其中,额叶梗死可引起患者记忆与执行功能受损、丘脑梗死后除了影响患者执行功能外,还可影响患者对信息的处理速度、枕叶与信息的储存及提取有关,梗死后可损害患者的记忆功能<sup>[18]</sup>。重要部位的急性腔隙性脑梗死也可引起卒中后认知功能的改变,丘脑是其好发部位,可明显影响患者的执行功能及对信息的处理速度,此外,脑梗死面积大小亦是PSCI的直接影响因素,梗死病灶面积大的患者早期即可表现出严重的认知障碍,且后期认知功能改善较差<sup>[19]</sup>。(2)扩大的血管周围间隙。血管周围间隙,即Virchow-Robin腔(VRS),是软脑膜随着穿通动脉和流出静脉进出脑实质的延续而成,充满组织间液,而不是脑脊液,生理意义是作为脑组织间液排出的一个主要通路,其直径 $> 2\text{ mm}$ 即为VRS扩大。VRS扩大是缺血性卒中患者PSCI的危险因素,特别是发生于基底节区的VRS与卒中后认知功能的损害密切相关,此外,VRS在PSCI恢复过程中起

阻碍作用<sup>[20]</sup>。提示发生于额叶及丘脑等关键部位的卒中、面积较大的脑梗死灶以及VRS是PSCI发生的危险因素,且在PSCI的演变过程中产生不利影响。

综上所述,患者发生缺血性卒中后常出现认知功能的减退,且于卒中后不同时期内PSCI患病率及严重程度存在很大差异。卒中后患者的神经功能可表现出一定程度的重塑现象,这与PSCI恢复有着密切的联系。此外,年龄、婚姻状况、教育水平、同型半胱氨酸、血脂、既往卒中病史、高血压病病史、糖尿病病史、卒中发生的部位及大小、扩大的血管周围间隙均是PSCI的影响因素。目前已经证实的影响PSCI演变与最终转归的因素尚不足,未来还需要进一步努力来明确更多相关危险因素及其演变过程,以便及早对PSCI进行干预及治疗,积极改善患者PSCI预后,提高患者生活质量,减轻患者经济负担。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无任何相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写为焦旭瑞,论文审校为孙伟

### 参 考 文 献

- [1] 中国卒中学会.卒中后认知障碍管理专家共识[J].中国卒中杂志, 2017, 12(6): 519-531. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2017.06.011.
- [2] Oh H, Park J, Seo W. A 2-year prospective follow-up study of temporal changes associated with post-stroke cognitive impairment[J]. Int J Nurs Pract, 2018, 24(2). DOI: 10.1111/ijn.12618.
- [3] Nijssen B, Visser-Meily JM, van Mierlo ML, et al. Temporal Evolution of Poststroke Cognitive Impairment Using the Montreal Cognitive Assessment[J]. Stroke, 2016, 48(1): 98-104. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014168.
- [4] Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40(4): 1029-1038. DOI: 10.3233/JAD-131580.
- [5] Dromerick AW, Edwardson MA, Edwards DF, et al. Critical periods after stroke study: translating animal stroke recovery experiments into a clinical trial[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 231. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00231.
- [6] 周琼,袁怀武,阮婕,等.缺血性卒中后早期认知功能恶化的相关危险因素[J].第二军医大学学报, 2015, 36(12): 1360-1364. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.01360.  
Zhou Q, Yuan HW, Ruan J, et al. Risk factors for early-stage cognitive deterioration after ischemic stroke[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2015, 36(12): 1360-1364.
- [7] Mahon S, Parmar P, Barkercollo S, et al. Determinants, Prevalence, and Trajectory of Long-Term Post-Stroke Cognitive Impairment: Results from a 4-Year Follow-Up of the ARCOS-IV Study[J]. Neuroepidemiology, 2017, 49(3/4): 129-134. DOI: 10.1159/000484606.
- [8] Mirza SS, Portegies ML, Wolters FJ, et al. Higher Education Is Associated with a Lower Risk of Dementia after a Stroke or TIA. The Rotterdam Study[J]. Neuroepidemiology, 2016, 46(2): 120-127.
- [9] Fisher M, Iadecola C, Sacco R. Introduction to the Stroke Compendium[J]. Circ Res, 2017, 120(3): 437-438. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310453.
- [10] 许志祥,吴云成.卒中后认知功能障碍发病机制的研究进展[J].上海医药, 2018, 39(17): 5-8, 17.
- [11] 马红妮,颜飞,李再利,等.社区卒中高危人群同型半胱氨酸水平与认知功能调查[J].中华流行病学杂志, 2014, 35(7): 769-772. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.07.003.  
Ma HN, Yan F, Li ZL, et al. Investigation on plasma homocysteine level and cognition in population at high risk for stroke in Xi'an[J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(7): 769-772. DOI: 10.3760/Cma.j.issn.0254-6450.2014.07.003.
- [12] 余元勋.中国分子神经病学[M].合肥:安徽科学技术出版社, 2015: 420.
- [13] Da L, Pan L, Zhou Y, et al. Association between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke[J]. BMC Neurol, 2016, 16(1): 154. DOI: 10.1186/s12883-016-0668-2.
- [14] Dias HK, Brown CL, Polidori MC, et al. LDL-Lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: Mitigation by statin intervention[J]. Clin Sci, 2015, 129(12): 1195-1206. DOI: 10.1042/CS20150351.
- [15] 何雯,刘艳云,李莉娜,等.急性缺血性卒中后认知功能障碍危险因素分析[J].脑与神经疾病杂志, 2017, 25(11): 699-703. DOI: CNKI: SUN: LYSJ.0.2017-11-012.  
He W, Liu YY, Li LN, et al. Analysis of risk factors of cognitive impairment after acute ischemic stroke[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2017, 25(11): 699-703.
- [16] An XL, Li CL. Analysis of Risk Factors for Vascular Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Infarction[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(2): 673-677. DOI: 10.1007/s12013-014-0246-4.
- [17] Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment: High Prevalence and Determining Factors in a Cohort of Mild Stroke[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40(4): 1029-1038. DOI: 10.3233/JAD-131580.
- [18] 徐丽丽,王云甫,王娜.缺血性脑卒中患者继发轻度认知功能障碍与脑组织病变部位的关系[J].实用医学杂志, 2016, 32(7): 1061-1063. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.07.008.
- [19] Benjamin P, Lawrence AJ, Lambert C, et al. Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease[J]. Neuroimage Clin, 2014, 4(C): 828-837. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.05.009.
- [20] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack[J]. Int J Stroke, 2018, 13(1): 47-56. DOI: 10.1177/1747493016666091.

(收稿日期: 2018-10-22)

(本文编辑: 赵金鑫)