

脑卒中后认知障碍的流行病学、危险因素及临床治疗的研究综述

崔金子 金玉玲^{*}

(佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯 154003)

[摘要] 脑卒中是一种脑血管病引起的神经功能缺损, 在老年人中非常常见。越来越多的证据表明, 脑卒中后认知障碍(PSCI)是全世界脑卒中后发病和死亡的主要原因。尽管以往对PSCI的研究在时间和诊断方法上不尽相同, 但大多数研究表明, 年龄较大、教育程度较低、社会经济差异、病前认知或功能衰退、血管危险因素以及既往卒中史均会增加PSCI的风险。了解急性卒中与既往脑病理学之间复杂的相互作用仍是当务之急, 这对制定个性化预测、预防、针对性干预和康复策略至关重要。该领域目前面临的挑战包括缺乏对急性卒中病理机制的了解。本文作者对PSCI的流行病学、危险因素及临床治疗的研究进行综述, 总结该领域的最新发展, 讨论未来可能的发展方向, 突出PSCI的研究轨迹, 为今后更多的创新性研究奠定基础。

[关键词] 脑卒中; 认知障碍; 流行病学; 危险因素

[中图分类号] R 741 **[文献标识码]** A

脑卒中是全球第二大死亡原因, 其发病率不断增加, 给家庭带来了巨大的精神和经济压力。除了对降低卒中发病率的关注外, 改善卒中后预后也很重要。脑血管疾病是导致获得性认知障碍的第二大原因。血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管疾病及其他危险因素引起的至少一个认知领域受损的临床综合征。近年来, 脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)受到越来越多的关注。

PSCI是脑卒中的主要并发症, 超过1/3的脑卒中幸存者均受到影响, 表现为脑卒中发病后3~6个月内出现的认知功能障碍。根据认知障碍的程度, PSCI可分为卒中后认知障碍(无痴呆)和卒中后痴呆^[1]。先前的一项研究发现, 约10%的卒中幸存者在首次卒中后出现卒中后痴呆, 30%的幸存者在复发卒中后出现卒中后痴呆^[2]。脑卒中后痴呆的特征是一个或多个核心认知领域(如注意力、记忆力、执行功能、语言和视觉空间能力)持续受损, 并且卒中发病后5年内死亡、残疾和抑郁的风险显著增加^[3]。作为VCI的一个亚型, PSCI的特点是脑成像结果相对固定, 卒中与认知功能之间有明确的因果关系。与其他亚型的脑卒中相比, PSCI可以得到及时诊断, 早期干预和治疗, 为社会带来更多益处和价值。因此, 对PSCI进行更多的研究是必要的, 也是有价值的。本研究将综述PSCI的现有研究趋势, 包括流行病学、发病机

制、危险因素以及临床治疗等方面。

1 PSCI的流行病学

缺血性或出血性卒中后认知功能障碍的患病率因评估时间、诊断标准、人口统计学(如年龄、种族或民族)、研究发表年代和病例组合(如卒中严重程度、既往/复发卒中、卒中前痴呆、基于人群还是基于医院、卒中的间隔时间、是否纳入失语患者)的不同而不同, 导致报告的估计值存在很大的异质性^[4]。卒中后痴呆最常见于卒中后的第1年, 在卒中幸存者中发生率高达60%(累积发生率)。约44%的患者在卒中后2~6个月出现整体认知功能障碍^[5]。然而, 大量卒中幸存者的认知功能障碍不足以达到痴呆的诊断标准, 但仍会影响生活质量。一项纳入1995年至2017年间发表的23项研究的系统性综述发现, 卒中后第1年的PSCI合并无痴呆的患病率为38%。因此得出结论: 每10位卒中幸存者中就有4位存在未达到痴呆标准的认知障碍^[6]。

在对卒中后而非卒中前的认知表现进行评估的研究中, PSCI的估计值可能会受到卒中发病前可能已经存在的损伤的影响。例如, 在一项主要针对轻度卒中的多中心前瞻性队列研究中^[7], 3个月和18个月时分别有59%和51%的参与者出现PSCI(包括痴呆), 在这项研究中, 9%的参与者在卒中前患有轻度或重度认知障碍。在另

[收稿日期] 2023-06-10

[作者简介] 崔金子, 女, 在读医学硕士, 拟研究方向是卒中后认知障碍。

[*通信作者] 金玉玲 (E-mail: 975795903@qq.com; Tel: 15694548223)

一个轻度卒中患者（无卒中前认知障碍）队列中，3 个月 PSCI 的总体发生率为 47.3 %^[8]。

在颅内出血（intracerebral hemorrhage, ICH）患者中，卒中前认知障碍和 PSCI 的发生率很高，且在脑叶 ICH 患者中发生率更高^[9]。一项前瞻性观察队列研究对 218 名无痴呆症的患者进行了研究，结果显示，ICH 后 1 年的新发痴呆症发病率为 14.2 %，4 年的发病率为 28.3 %，并且脑叶分叶状 ICH 患者 1 年后新发痴呆症的发生率为 23.4 %，是其他不规则形状 ICH 患者（1 年后发生率为 9.2 %）的 2 倍以上^[10]。

2 PSCI 的的发病机制

在普通人群中，小血管疾病是导致 VCI 和痴呆的最大因素，而在卒中后人群中，面积更大、破坏性更强的栓塞性梗死对 VCI 和痴呆的影响相对更大。由于对特定卒中亚型（即急性缺血、ICH 或动脉瘤性蛛网膜下腔出血（aneurysmal subarachnoid hemorrhage, SAH）的影响知之甚少，加之损伤的严重程度、病变的位置以及原有脑病理和急性卒中事件之间的相互作用各不相同^[11]，PSCI 的确切病理生理学机制尚不十分清楚。目前与脑健康相关的脑储备和脑恢复力的概念在不断发展。其中脑储备是指观察到的个体脑损伤程度与该损伤的临床表现之间的差异。脑恢复力是大脑抵御终生累积损伤的能力和可用于减轻损伤影响的代偿机制的组合^[12]。在卒中中相关脑损伤的情况下，脑储备和脑恢复力以及影响脑储备和脑恢复力的因素很可能也会对认知障碍的程度产生影响。

在受卒中影响的大多数大脑中存在与年龄相关的弥漫性变化，涉及脑实质的最小构成部分，即神经血管单元，包括神经元、星形胶质细胞、周细胞、小胶质细胞和血管。神经血管单元是所谓大脑健康的关键结构元素，即在没有或尽管受到与脑血管功能障碍、代谢紊乱、蛋白病或炎症反应有关的隐性或突发性损伤影响的情况下，大脑仍能以其结构和功能完整性的最佳状态运行^[13]。神经血管单元的结构元素通常会因卒中相关损伤而受损，从而可能导致 PSCI^[14]。然而，对于未来的治疗、康复和预防策略（包括终生环境暴露、血管危险因素调整，甚至基因治疗），也可以考虑采取有效措施来修复受损的神经血管单元，以期达到最佳的治疗效果。

3 PSCI 的的危险因素

相关研究认为，PSCI 与多种因素有关，包括人口统计学因素、卒中相关因素和血管危险因素^[15]。年龄越大，罹患 PSCI、VCI 和阿尔茨海默病（Alzheimer disease, AD）的风险越高。受教育水平较低的人罹患帕金森综合

征的可能性是受教育水平较高者的 3.03 倍。另一种假设是，受过高等教育的人有更多的认知储备，这可能会通过补偿机制推迟认知障碍的发生。女性 PSCI 患病率较高的原因可能是两性之间脑卒中易感性和平均预期寿命的差异，女性更容易发生心脏栓塞性脑卒中，而男性更容易发生腔隙性脑卒中。此外，卒中前认知功能障碍或痴呆会增加死亡和认知功能障碍的风险^[16]，因此，卒中前认知功能障碍可能与神经退行性病变并存，可能会导致 PSCI 的发生。

各种卒中相关因素，如既往卒中病史和卒中病变部位，都会影响 PSCI 的风险。不同脑区（包括基底节、丘脑、胼胝体、内囊后肢和扣带皮层）的病变均与 PSCI 有关。尤其是左侧额颞叶、右侧顶叶和左侧丘脑的梗塞与 PSCI 的发展密切相关^[17]。颞叶内侧萎缩和海马萎缩被认为是注意力缺失症的关键生物标志物，也与血管性痴呆（vascular dementia, VD）和卒中后痴呆有关。萎缩的机制包括慢性脑灌注不足改变了神经元之间的突触连接^[18]。研究发现，白质变化与内侧颞叶萎缩显著相关，额叶和顶枕叶区域的变化与海马萎缩相关^[19]。认知障碍患者通常会白质增生。磁共振成像可用于测量白质增生，而弥散峰度成像也可作为一种评估工具，用于检测 PSCI 患者白质的微结构改变^[20]。

血管损伤的危险因素包括心房颤动、颈动脉疾病、慢性肾病、糖尿病、高血压、饮酒和吸烟。尤其是心房颤动与心源性脑卒中密切相关，心房颤动会加剧梗死面积，导致 PSCI^[21]。此外，颈动脉粥样硬化钙化的逐渐发展和颈动脉僵硬度的增加会导致脑血流量减少和神经血管耦合的破坏，最终加速认知功能障碍^[22]。慢性肾病患者在卒中后易出现记忆力和视觉空间障碍，而 2 型糖尿病患者卒中后 2 年后主要出现记忆力、执行功能和注意力障碍。此外，同时患有 2 型糖尿病和慢性肾病的患者出现认知功能障碍的风险增加了 4 倍。吸烟被认为是认知障碍和脑血管事件的风险因素。饮酒也与急性认知功能障碍有关，相关研究认为，其损害程度取决于饮酒量。值得注意的是，习惯性轻度至中度饮酒与降低卒中风险有关，而较高水平的饮酒则会增加卒中风险^[23]。

4 PSCI 的的临床治疗

由于 PSCI 风险随着卒中复发而增加，因此包括降压治疗、他汀类药物、糖尿病控制和心房颤动抗凝在内的卒中二级预防是预防 PSCI 风险或恶化的重要方法。迄今为止，为达到卒中后的目标血压而进行的高血压治疗和生活方式计划未能显示出对认知功能的积极影响。目前的证据不足以证明某些类抗高血压药在保护认知功能方

面是否优于其他类^[24]。然而,高血压治疗可降低卒中的新发和复发风险,而卒中和复发是PSCI的危险因素。在一般人群中,与采用安慰剂的对照相比,使用抗高血压药进行降压与认知损害和新发痴呆风险降低相关^[25]。此外还需要开展更多研究,以缩小生活方式因素之外的高血压控制差距,以及生活方式因素对PSCI发生率和进展的影响。

虽然吸烟、肥胖、糖尿病、高脂血症和阻塞性睡眠呼吸暂停被普遍认为是预防认知功能衰退的其他重要可改变风险因素,但对这些因素的干预对降低PSCI风险的效果还存在知识空白^[26]。与只治疗一种或几种血管风险因素相比,同时治疗多种血管风险因素可减缓注意力缺失患者的认知功能衰退,并可改善或维持普通人群中高危老年人的认知功能^[27]。

在研究急性卒中治疗获益的随机试验中,认知结果历来不被视为一种结果测量指标,因此,尽管推测PSCI会因急性病灶缩小和功能预后改善而降低,但有关其对认知影响的证据有限。少数对急性卒中治疗后对认知结果进行评估的研究表明,与不治疗相比,静脉溶栓和机械取栓可改善认知结果,但这些益处与功能结果密切相关^[28]。

对多巴胺激动剂和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂的系统综述显示,其对脑卒中后的认知没有一致的益处^[29-30]。个别小型临床试验报告了可能对整体认知有潜在益处的各种药物,包括:神经营养素、多肽(如脑溶酶和松弛素)、胞二磷胆碱(胞苷-5'-二磷酸胆碱)和硝酸盐(三硝酸甘油酯)等^[31-33]。另外特定药物可能会影响认知的特定方面,包括多巴胺激动剂对半侧注意力的影响和西格列汀对注意力和执行功能的影响。胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、利伐斯的明和加兰他敏)和美金刚(N-甲基d-天冬氨酸受体拮抗剂)有时被用于治疗卒中后痴呆患者,但是还需要更多的研究来确定这些药物在这一人群中的安全性和有效性^[34]。通过一系列的随机试验证明多奈哌齐、利伐斯敏、加兰他敏或美金刚对认知能力有小幅改善,但临床相关性不确定。并且,这些试验因不良事件(包括头晕和腹泻)和患者停药而变得复杂^[35]。

5 总结与展望

随着全球人口老龄化的加剧,脑健康正成为公共卫生优先事项中最重要的概念之一,以优化生活质量和控制全球医疗成本为目标。脑健康意味着最佳的功能和免受神经损伤,这与预防脑卒中综合征密切相关。虽然目前还无法对卒中后认知障碍的发展轨迹进行个性化预测,但随着对卒中后幸存者流行病学的研究,已经能够看到一些趋势。例如,目前临床治疗下卒中老年人存活时间

较以往更长。此外,在早期的康复过程中,许多患者可能会出现短暂的记忆问题和注意力缺陷,这些症状通常会在几个月内缓解。然而,对于某些患者来说,这种恢复可能需要数年的时间。因此,在治疗脑卒中时,需要特别关注PSCI的危险因素,从而减少PSCI的发生风险。同时实现全民脑健康的关键在于通过预防卒中来降低痴呆症的发病率,减轻脑血管和心血管疾病的总体负担,并借此增强个人和社区的潜在脑储备和脑恢复力。因此,下一步的工作是结合正在进行的PSCI和痴呆症的机理研究,开发个性化的方法来诊断、管理和预防PSCI和痴呆症,从而探索脑健康的新领域。

[参考文献]

- [1] QUINN T J, RICHARD E, TEUSCHL Y, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28 (12): 3883-3920.
- [2] JI S, SUN H, JIN X, et al. Cognitive recovery in patients with post-stroke subjective cognitive complaints [J]. *Front Neurol*, 2022 (13): 977641.
- [3] OBAID M, FLACH C, MARSHALL I, et al. Long-Term Outcomes in Stroke Patients with Cognitive Impairment: A Population-Based Study [J]. *Geriatrics (Basel)*, 2020, 5 (2): 32.
- [4] ZHANG B, LI D, LIU Y, et al. Virtual reality for limb motor function, balance, gait, cognition and daily function of stroke patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Adv Nurs*, 2021, 77 (8): 3255-3273.
- [5] LO J W, CRAWFORD J D, DESMOND D W, et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups [J]. *Neurology*, 2019, 93 (24): e2257-e2271.
- [6] SEXTON E, MCLOUGHLIN A, WILLIAMS D J, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke [J]. *Eur Stroke J*, 2019, 4 (2): 160-171.
- [7] AAM S, EINSTAD M S, MUNTHE-KAAS R, et al. Post-stroke Cognitive Impairment-Impact of Follow-Up Time and Stroke Subtype on Severity and Cognitive Profile: The Nor-COAST Study [J]. *Front Neurol*, 2020 (11): 699.
- [8] KOREN D, SLAVKOVSKA M, VITKOVA M, et al. Importance of Retesting for the Final Diagnosis of Post-Stroke Cognitive Impairment [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59 (3): 637.
- [9] BANERJEE G, WILSON D, AMBLER G, et al. Cognitive Impairment Before Intracerebral Hemorrhage Is Associated With Cerebral Amyloid Angiopathy [J]. *Stroke*, 2018, 49 (1): 40-45.
- [10] MOULIN S, LABREUCHE J, BOMBOIS S, et al. Dementia

- risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (8): 820-829.
- [11] ROST N S, MESCHIA J F, GOTTESMAN R, et al. Cognitive Impairment and Dementia After Stroke: Design and Rationale for the DISCOVERY Study [J]. *Stroke*, 2021, 52 (8): e499-e516.
- [12] MONTINE T J, CHOLERTON B A, CORRADA M M, et al. Concepts for brain aging: resistance, resilience, reserve, and compensation [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11 (1): 22.
- [13] FINGER C E, MORENO-GONZALEZ I, GUTIERREZ A, et al. Age-related immune alterations and cerebrovascular inflammation [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27 (2): 803-818.
- [14] STERN Y, BARNES C A, GRADY C, et al. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience [J]. *Neurobiol Aging*, 2019 (83): 124-129.
- [15] GONG L, GU Y, YU Q, et al. Prognostic Factors for Cognitive Recovery Beyond Early Poststroke Cognitive Impairment (PSCI): A Prospective Cohort Study of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 278.
- [16] LOURIDA I, HANNON E, LITTLEJOHNS T J, et al. Association of Lifestyle and Genetic Risk With Incidence of Dementia [J]. *JAMA*, 2019, 322 (5): 430-437.
- [17] WEAVER N A, KUIJF H J, ABEN H P, 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.
- [18] KALARIA R N, IHARA M. Medial temporal lobe atrophy is the norm in cerebrovascular dementias [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24 (4): 539-540.
- [19] AKINYEMI R O, FIRBANK M, OGBOLE G I, et al. Medial temporal lobe atrophy, white matter hyperintensities and cognitive impairment among Nigerian African stroke survivors [J]. *BMC Res Notes*, 2015 (8): 625.
- [20] HE C, GONG M, LI G, et al. Evaluation of White Matter Microstructural Alterations in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment at the Sub-Acute Stage [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022 (8): 563-573.
- [21] HUA J, ZHOU Y, CHEN L, et al. How do cardiovascular risk factors correlate with post-stroke cognitive function: Directly or indirectly through stroke severity? [J]. *Front Neurol*, 2022 (13): 917295.
- [22] JEFFERSON A L, CAMBRONERO F E, LIU D, et al. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults [J]. *Circulation*, 2018, 138 (18): 1951-1962.
- [23] O'KEEFE J H, BHATTI S K, BAJWAA, et al. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89 (3): 382-393.
- [24] PETERS R, YASAR S, ANDERSON C S, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis [J]. *Neurology*, 2020, 94 (3): e267-e281.
- [25] HUGHES D, JUDGE C, MURPHY R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2020, 323 (19): 1934-1944.
- [26] LAZAR R M, HOWARD V J, KERNAN W N, et al. A Primary Care Agenda for Brain Health: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Stroke*, 2021, 52 (6): e295-e308.
- [27] NGANDU T, LEHTISALO J, SOLOMON A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9984): 2255-2263.
- [28] LATTANZI S, COCCIA M, PULCINI A, et al. Endovascular treatment and cognitive outcome after anterior circulation ischemic stroke [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 18524.
- [29] LEGG L A, RUDBERG A S, HUA X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11 (11): CD009286.
- [30] SUMIYOSHI E, MATSUZAKI K, SUGIMOTO N, et al. Sub-chronic consumption of dark chocolate enhances cognitive function and releases nerve growth factors: A parallel-group randomized trial [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (11): 2800.
- [31] GIL-MIRAVET I, MANAS-OJEDA A, ROS-BERNAL F, et al. Involvement of the nucleus incertus and Relaxin-3/RXFP3 signaling system in explicit and implicit memory [J]. *Front Neuroanat*, 2021 (15): 637922.
- [32] JEONG H, YOON S, SUNG Y H, et al. Effects of cytidine-5'-diphosphate choline on gray matter volumes in methamphetamine-dependent patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Psychiatr Res*, 2021 (143): 215-221.
- [33] APPLETON J P, WOODHOUSE L J, ADAMI A, et al. Imaging markers of small vessel disease and brain frailty, and outcomes in acute stroke [J]. *Neurology*, 2020, 94 (5): e439-e452.
- [34] BATTLE C E, ABDUL-RAHIM A H, SHENKIN S D, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 2 (2): CD013306.
- [35] MCSHANE R, WESTBY M J, ROBERTS E, et al. Memantine for dementia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3 (3): CD003154.