

卒中后认知障碍和卒中后抑郁相关性分析

公 蕾, 牟 君*

重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

摘 要

脑卒中是世界上第二大死亡原因, 也是中国国民第一位死亡原因。它与各种长期的生理及病理改变和神经心理变化有关。这篇文章的目的是介绍卒中后认知障碍和卒中后抑郁及其相关性的研究结果。通过对卒中后认知障碍和卒中后抑郁的介绍, 以及对这两类疾病在解剖学基础、流行病学、发病机制、临床表现及治疗手段方面进行分析, 显示二者在多方面呈相关性, 多项临床研究支持这一结论。卒中后认知障碍和卒中后抑郁的相关性值得研究者进一步关注。

关键词

卒中, 认知障碍, 痴呆, 抑郁症, 相关性

Analysis of the Relationship between Post-Stroke Cognitive Impairment and Post-Stroke Depression

Lei Gong, Jun Mu*

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 1st, 2022; published: Jun. 15th, 2022

Abstract

Stroke is the second leading cause of death in the world and the first cause of death in China. It is related to various long-term physiological and pathological changes and neuropsychological changes. The purpose of this article is to introduce the results of studies on post-stroke cognitive impairment and post-stroke depression and their correlation. Through the introduction of

*通讯作者 Email: jmu@hospital.cqmu.edu.cn

post-stroke cognitive impairment and post-stroke depression, and the analysis of the anatomical basis, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of these two diseases, it is shown that they are related in many aspects. A number of clinical studies support this conclusion. The correlation between post-stroke cognitive impairment and post-stroke depression deserves further attention.

Keywords

Stroke, Cognitive Impairment, Dementia, Depression, Relativity

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑卒中是我国中老年人口中最常见的疾病。2019 年全球疾病负担研究显示, 在中国每 5 个人约有 2 个人在一生中发生脑卒中[1]。2021 年中国卫生健康统计年鉴显示, 在 2019 年我国城市居民主要疾病死亡率中, 脑血管病占比为 20.61%, 在农村居民中占比更高, 为 23.17% [2]。在脑卒中急性期及发病后的五年甚至十年中, 患者仍可能存在有多种后遗症, 如残疾、认知障碍、抑郁等[3]。这些后遗症的存在严重影响脑卒中患者的预后, 影响病人的日常生活活动, 降低了病人的生活质量, 并与脑卒中的复发率、死亡率的增加有关[4]。

卒中后认知障碍和卒中后抑郁作为卒中中发病后长期存在的精神障碍, 已有多项研究对这两种疾病的发病率、危险因素及与卒中的关系进行描述和总结[5] [6]。卒中后认知障碍指在卒中发生后出现的整体或各认知领域的受损, 在不同的研究中, 其患病率在 20%~80%之间, 年龄、教育水平、血管危险因素、卒中前认知水平、炎症介质等危险因素被报道与 PSCI 的发病有关。患有卒中后认知障碍的患者, 肢体功能的康复疗效更差, 更难回归社会生活, 并有着更高的死亡率[5]。卒中后出现情绪障碍被人们所发现已有 100 多年的历史, 19 世纪 70 年代以来, 许多研究者更加关注卒中后抑郁这一特殊疾病并进行了系统性的研究[6]。在不同的研究中, 卒中后抑郁的发病率也有着很大差异(11%~41%) [7]。遗传因素、年龄、性别、病史和精神病史、中风的类型和严重程度、病变位置、残疾程度和社会支持等多种因素与卒中后抑郁的发病有关。卒中后抑郁与脑卒中患者的生活质量下降、残疾、死亡、自杀等不良预后有关[6]。

在 1988 年 Starkstein 等人的研究中就有提到, 在中风后急性期, 即使卒中部位和病变大小相同的患者, 卒中后抑郁患者的认知障碍程度显著高于没有卒中后抑郁的患者[8]。临床中也可以见到卒中后认知障碍合并卒中后抑郁的患者。这两种疾病在解剖位置、流行病学、发病机制、临床表现、预测因素和治疗方法等多方面的联系得到人们的注意, 而这两种疾病共病人群的存在或许能为疾病的研究和探索打开新道路。

2. 卒中后认知障碍

目前, 国内将卒中后认知障碍(Post-Stroke Cognitive Impairment, PSCI)定义为卒中事件后出现并持续到 6 个月时仍存在的以认知损害为特征的临床综合征[9]。1993 年, Hachinski 教授首次提出血管性痴呆的概念[10]。然而, 在临床和研究中, 卒中后发生的痴呆和血管性痴呆往往缺少区分。同时, 卒中患者认知能力下降的差异, 并不都符合痴呆的诊断标准, 血管性认知障碍(Vascular Cognitive Impairment, VCI)

逐渐取代了过去的“血管性痴呆”。2017年,血管性认知损伤分类共识研究提出,VCI定义为所有可能由血管因素导致的认知损害[11]。这是一个更广泛的概念,卒中的发生不再是诊断的必要条件。与此同时,研究证明阿尔茨海默病的发病机制也可能在卒中后认知障碍起到一定作用,卒中伴阿尔茨海默病与1/3的脑卒中后痴呆有关[12]。Snowdon DA等人的尸检研究也在中风患者的大脑中发现脑淀粉样蛋白- β 沉积[13],这与阿尔茨海默病的病理特征类似[14]。

因此,卒中后认知障碍定义中包含在不同的卒中事件之后,如短暂性脑缺血发作、出血性卒中和缺血性卒中,出现的认知障碍,也包括脑退行性病变在卒中后的进展引起认知障碍[15]。按照认知受损的严重程度分类,PSCI包括卒中后的轻度认知障碍至卒中后痴呆(poststroke dementia) [16]。在中国,脑卒中后一年内卒中后认知障碍的发病率高达53.1%,且诊断为卒中后痴呆的患者5年生存率仅为39% [5]。

3. 卒中后抑郁

卒中后抑郁是指发生于卒中后,表现出卒中症状以外的一系列以情绪低落、兴趣缺失为主要特征的情感障碍综合征,常伴有躯体症状。卒中后抑郁是卒中后最常见的精神障碍[17]。目前针对卒中后抑郁的诊断尚没有明确的标准和分类,尽管临床上常使用美国精神障碍诊断和统计手册第5版(DSM-V)中关于重度抑郁障碍(Major Depressive Disorder, MDD)的诊断标准协助诊断,但作为卒中后抑郁仍应归类于器质性精神障碍或由于其他躯体疾病所致抑郁障碍。目前研究中,卒中前抑郁相关临床研究等级不高,且卒中患者发病前的抑郁发生率(17%)与一般人群中情绪障碍的发病率差距不大(12%) [18],故研究者更加关注脑血管事件在卒中后抑郁这一个疾病中的特殊作用。

在一项包含61个研究的大型meta分析中,卒中后抑郁在卒中病人中的发病率为31%。[7]。而卒中后抑郁的患者,其病死率高于单纯脑卒中患者[19]。除此之外,卒中后抑郁相比于一般卒中人群,往往有着更严重的结局。PSD是卒中后生活质量的预测因素[20],也与卒中后的残疾、睡眠障碍、康复效果差、认知障碍、社交退缩和孤立以及死亡率增加有关[21] [22]。一项2016年中国调查研究发现,抑郁症与脑卒中后5年的残疾率有关。而在急性期和卒中后期,卒中后抑郁患者的自杀意念发生率分别为6.60%和11.30% [19]。

4. 卒中后认知障碍和卒中后抑郁的特点及其相关性

4.1. 解剖学基础

病灶位置在PSD和PSCI的发生均起着重要作用,且存在相同之处。2015年的一篇纳入43篇、共计5507例卒中患者的meta分析中,在所有的左半球卒中和右半球卒中的患者中,两组人群的卒中后抑郁风险没有明显差别(OR = 0.99, 95% CI 0.88~1.11);通过亚组分析,在亚急性组(卒中后1~6个月时),右半球卒中和卒中后抑郁风险之间存在统计学联系(OR = 0.79, 95% CI 0.66~0.93) [23]。在2017年另一篇纳入86项研究的meta分析中,在卒中发病后15天到6个月时,卒中后抑郁的发生与额叶(OR = 1.72, 95% CI 1.34~2.19)和基底节(OR = 2.25, 95% CI 1.33~3.84)的病灶显著相关[24]。病灶和卒中后抑郁的发生引起很多学者的关注,有人认为,卒中后抑郁可能与额颞叶-基底节-腹侧脑干回路受损和相应的化学神经传递(单胺类神经递质系统)障碍有关[25] [26]。Tomoko O等人的研究发现卒中患者中丘脑病变与卒中30天内的PSD显著相关[27]。而在认知功能障碍的患者中,与其相关的血管病变主要出现在大脑皮层下区域,特别是额叶皮层下回路,且与认知领域中的执行功能障碍和视空间障碍相关[28]。除此之外,优势丘脑或角回、额叶深区的单一梗死也和PSCI的发生有一定关系[28]。在最新的meta分析中,对12个队列研究进行分析总结,左侧额颞叶、左侧丘脑和右侧顶叶梗死与PSCI的显著相关[29]。

4.2. 流行病学上卒中后认知障碍合并卒中后抑郁人群的存在

多项研究证实卒中后抑郁卒中后认知障碍患者共病人群的存在, 且有一定的发病率。Naarding P 等人的研究中, 对明确诊断卒中后痴呆的患者进行评估, 有 39% 符合 MDD 的诊断标准[30]。而在一项中国大规模多中心前瞻性队列研究(Incidence and Outcome of Patients with Poststroke Depression in China, PRIOD)的 820 名 PSD 患者中, 卒中后 2 周的 MMSE 评分为 24.66 ± 5.26 [31]。在另外一项针对卒中后人群的队列研究中, 患有 PSD 的患者通过 MoCA 进行认知筛查后, 严重损伤的几率增加约两倍[32]。

4.3. 发生机制

卒中后认知障碍和卒中后抑郁的发病机制目前尚不清楚。神经解剖结构的受损、脑微出血、血脑屏障的破坏、炎症反应可能共同作用于卒中后认知障碍[33] [34]。而卒中后抑郁的发病被认为是与多种因素相关, 包括生物因素和心理社会因素。目前的研究中认为遗传易感性、炎症反应、缺血、神经发生以及下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的激活可能参与卒中后抑郁的发病[26]。尽管如此, 卒中后认知障碍和卒中后抑郁可能在以下方面存在共同的发病机制。

4.3.1. 氧化应激

脑卒中后大脑缺血缺氧, 分子水平的一系列级联事件发生, 刺激氧化应激, 导致大量线粒体功能障碍[35]。而研究证实了在抑郁症的动物模型中还观察到了线粒体功能障碍, 认为抑郁症与氧化应激存在潜在关系[25]。而对氧化应激的抑制能够改善缺血性脑卒中动物模型的脑损伤和认知障碍[36]。

4.3.2. 炎症反应

脑卒中后梗死部位的缺血和细胞凋亡, 激活了小胶质细胞和星形细胞, 炎性细胞的聚集和炎症因子的增加均有发生[37]。TABASCO 研究的结果表明, 脑血管缺血事件患者的炎症反应可能长期存在, 而非只发生在急性期[38]。而 PSCI 与 PSD 均有可能在卒中急性期过后发病。卒中后抑郁中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活以及炎性细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 TNF- α 的上调已得到众多研究的证实[26]。炎症反应在卒中后认知障碍人群中的临床研究也有所提示。在多个临床研究中, IL-8, IL-12, IL-6、IFN- γ 被证实与卒中后的认知损害有关[34] [38] [39]。

4.4. 临床表现

研究表明, PSCI 的认知损害可存在于任何单一领域, 如记忆力、注意力、空间能力、语言和执行力等[40]。合并磁共振影响中有皮质下病变和脑白质高信号的抑郁症患者较一般抑郁症患者发病年龄更晚, 且往往能观察到更严重的认知损害, 其抑郁症家族史和个人史也更少[6]。而 Mohd 等人对卒中后抑郁患者进行认知评价, 发现合并有认知损害的患者在记忆力、组织能力、解决问题能力及推理能力等领域受损, 最后经多因素分析发现抑郁是 PSCI 的唯一重要预测因子[41]。

4.5. 预测因素

PSD 和 PSCI 的危险因素多与脑血管病相关预测因素重叠。在 2019 年的研究中, 年龄、教育水平、磁共振上脑室旁高信号、糖尿病、急性非腔隙性梗死的数量与 6~12 个月 PSCI 独立相关[5]。2013 年 meta 研究指出, 认知障碍是卒中后抑郁的主要预测因素[42]。而 Jyotirekha Das 在一篇针对卒中后抑郁的综述中总结, 卒中后抑郁的预测因素有: 女性、缺乏社会或家庭支持、中风严重程度、躯体残疾、既往卒中史、中风前的抑郁史和精神障碍史、卒中前的应激生活事件、精神疾病家族史、认知障碍、焦虑[43]。Mohd 等人的研究认为抑郁是 PSCI 的唯一重要预测因子[41]。抑郁和认知障碍对对方的提示作用体现了

二者的相关性。

4.6. 治疗方案

目前研究证实, 抗抑郁药物在卒中后抑郁治疗中有可靠的有效性和安全性的证据, 同时对认知功能的改善也有一定影响, 卒中后抑郁患者中抗抑郁药物的使用提高了患者的执行功能水平, 并对卒中后的长期预后有益, 这包括西酞普兰、舍曲林、艾斯西酞普兰、帕罗西汀等[6] [44] [45]。

重复经颅磁刺激是一种无创性脑刺激技术, 通过调节皮质回路的兴奋性来改善中风患者的功能状态, 对卒中患者的认知水平和抑郁情绪的改善有着一定作用[28] [46]。然而目前的研究样本量有限, 且因个体差异, 需要进一步的研究来寻找合适的刺激部位、最佳参数和刺激方案[28]。重复经颅磁刺激治疗后的不良反应包括头痛、局部不适, 但症状多较轻微、可耐受并可自然缓解。同时, 在研究中重复经颅磁刺激的不良反应发生率远远低于药物治疗[47]。

生活方式干预包括体育锻炼、健康饮食、适度饮酒和戒烟等。其中运动锻炼对中风后认知水平的改善和抑郁评分的下降已有相应研究和系统评价证实[26] [28] [48]。科学的运动方案也不断得以完善, 这也避免了相应的不良反应[49]。

5. 结论

综上所述, 卒中后认知障碍和卒中后抑郁是脑卒中常见并发症, 存在这两类疾病的共病人群, 二者在流行病学、发病机制、临床表现、治疗方案等方面存在相关性。卒中后认知障碍和卒中后抑郁相关性的存在, 对研究者深入思考这两类疾病提供了新的思路 and 方向。PSCI 和 PSD 发病机制仍有困惑, 更需要探寻到新的可能。另外, 目前针对 PSCI 和 PSD 的诊断更多地依赖于主观症状, 缺乏客观标志物以帮助诊断。目前, 这一共病人群的研究仍数量有限, 对卒中、认知障碍、抑郁三者关系的探究仍需继续, 以更好地指导临床。

基金项目

重庆市科卫联合医学科研项目(Grant No. 2020MSXM038), 广东省医学会青年医生项目(Grant No. Z20210305)。

参考文献

- [1] Roth, G.A., Mensah, G.A., Johnson, C.O., *et al.* (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- [2] 国家卫生健康委员会编. 2021 中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
- [3] Wolfe, C.D., Crichton, S.L., Heuschmann, P.U., *et al.* (2011) Estimates of Outcomes up to Ten Years after Stroke: Analysis from the Prospective South London Stroke Register. *PLOS Medicine*, **8**, e1001033. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001033>
- [4] Singh, R.J., Chen, S., Ganesh, A., *et al.* (2018) Long-Term Neurological, Vascular, and Mortality Outcomes after Stroke. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, **13**, 787-796. <https://doi.org/10.1177/1747493018798526>
- [5] Ding, M.Y., Xu, Y., Wang, Y.Z., *et al.* (2019) Predictors of Cognitive Impairment after Stroke: A Prospective Stroke Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **71**, 1139-1151. <https://doi.org/10.3233/JAD-190382>
- [6] Robinson, R.G. and Jorge, R.E. (2016) Post-Stroke Depression: A Review. *The American Journal of Psychiatry*, **173**, 221-231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030363>
- [7] Guo, J., Wang, J., Sun, W., *et al.* (2022) The Advances of Post-Stroke Depression: 2021 Update. *Journal of Neurology*, **269**, 1236-1249. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10597-4>
- [8] Starkstein, S.E., Robinson, R.G. and Price, T.R. (1988) Comparison of Patients with and without Poststroke Major De-

- pression Matched for Size and Location of Lesion. *Archives of General Psychiatry*, **45**, 247-252. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800270061007>
- [9] 任源水, 苏志强, 沈翠茹. 轻型脑卒中后认知功能障碍的相关研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(3): 367-370.
- [10] Hachinski, V. (1994) Vascular Dementia: A Radical Redefinition. *Dementia*, **5**, 130-132. <https://doi.org/10.1159/000106709>
- [11] Skrobot, O.A., O'Brien, J., Black, S., et al. (2017) The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, **13**, 624-633. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.007>
- [12] Desmond, D.W., Moroney, J.T., Paik, M.C., et al. (2000) Frequency and Clinical Determinants of Dementia after Ischemic Stroke. *Neurology*, **54**, 1124-1131. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.5.1124>
- [13] Snowdon, D.A., Greiner, L.H., Mortimer, J.A., et al. (1997) Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer Disease. The Nun Study. *Journal of the American Medical Association*, **277**, 813-817. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540340047031>
- [14] Jendroska, K., Poewe, W., Daniel, S.E., et al. (1995) Ischemic Stress Induces Deposition of Amyloid Beta Immunoreactivity in Human Brain. *Acta Neuropathologica*, **90**, 461-466. <https://doi.org/10.1007/BF00294806>
- [15] 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.
- [16] Sun, J.H., Tan, L. and Yu, J.T. (2014) Post-Stroke Cognitive Impairment: Epidemiology, Mechanisms and Management. *Annals of Translational Medicine*, **2**, 80.
- [17] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685-693.
- [18] Taylor-Rowan, M., Momoh, O., Ayerbe, L., et al. (2019) Prevalence of Pre-Stroke Depression and Its Association with Post-Stroke Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychological Medicine*, **49**, 685-696. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002003>
- [19] Yang, Y., Shi, Y.Z., Zhang, N., et al. (2016) The Disability Rate of 5-Year Post-Stroke and Its Correlation Factors: A National Survey in China. *PLOS ONE*, **11**, e0165341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165341>
- [20] Boudokhane, S., Migaou, H., Kalai, A., et al. (2021) Predictors of Quality of Life in Stroke Survivors: A 1-Year Follow-Up Study of a Tunisian Sample. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **30**, Article ID: 105600. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105600>
- [21] Hadidi, N., Treat-Jacobson, D.J. and Lindquist, R. (2009) Poststroke Depression and Functional Outcome: A Critical Review of Literature. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, **38**, 151-162. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2008.05.002>
- [22] Cheng, C., Liu, X., Fan, W., et al. (2018) Comprehensive Rehabilitation Training Decreases Cognitive Impairment, Anxiety, and Depression in Poststroke Patients: A Randomized, Controlled Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 2613-2622. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.038>
- [23] Wei, N., Yong, W., Li, X., et al. (2015) Post-Stroke Depression and Lesion Location: A Systematic Review. *Journal of Neurology*, **262**, 81-90. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7534-1>
- [24] Douven, E., Köhler, S., Rodriguez, M.M.F., et al. (2017) Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, **27**, 202-219. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9356-2>
- [25] Zhao, F.Y., Yue, Y.Y., Li, L., et al. (2018) Clinical Practice Guidelines for Post-Stroke Depression in China. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, **40**, 325-334. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2343>
- [26] Villa, R.F., Ferrari, F. and Moretti, A. (2018) Post-Stroke Depression: Mechanisms and Pharmacological Treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, **184**, 131-144. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005>
- [27] Omura, T., Kimura, M., Kim, K., et al. (2018) Acute Poststroke Depression Is Associated with Thalamic Lesions and Clinical Outcomes: A Case-Control Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 499-505. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.028>
- [28] Mijajlović, M.D., Pavlović, A., Brainin, M., et al. (2017) Post-Stroke Dementia—A Comprehensive Review. *BMC Medicine*, **15**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0779-7>
- [29] Weaver, N.A., Kuijf, H.J., Aben, H.P., et al. (2021) Strategic Infarct Locations for Post-Stroke Cognitive Impairment: A Pooled Analysis of Individual Patient Data from 12 Acute Ischaemic Stroke Cohorts. *The Lancet Neurology*, **20**, 448-459. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00060-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00060-0)
- [30] Naarding, P., De Koning, I., Van Kooten, F., et al. (2007) Post-Stroke Dementia and Depression: Frontosubcortical Dysfunction as Missing Link? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **22**, 1-8. <https://doi.org/10.1002/gps.1599>

- [31] Huang, J., Zhou, F.C., Guan, B., *et al.* (2018) Predictors of Remission of Early-Onset Poststroke Depression and the Interaction between Depression and Cognition during Follow-Up. *Frontiers in Psychiatry*, **9**, Article No. 738. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00738>
- [32] Swardfager, W. and Macintosh, B.J. (2017) Depression, Type 2 Diabetes, and Poststroke Cognitive Impairment. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **31**, 48-55. <https://doi.org/10.1177/1545968316656054>
- [33] Nation, D.A., Sweeney, M.D., Montagne, A., *et al.* (2019) Blood-Brain Barrier Breakdown Is an Early Biomarker of Human Cognitive Dysfunction. *Nature Medicine*, **25**, 270-276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>
- [34] Rothenburg, L.S., Herrmann, N., Swardfager, W., *et al.* (2010) The Relationship between Inflammatory Markers and Post Stroke Cognitive Impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **23**, 199-205. <https://doi.org/10.1177/0891988710373598>
- [35] 朱紫衣, 李毓龙, 李阳超, 等. 氧化应激在缺血性脑卒中中的作用研究进展[J]. 广西医学, 2021, 43(21): 2605-2608.
- [36] Zhang, X., Yuan, M., Yang, S., *et al.* (2021) Enriched Environment Improves Post-Stroke Cognitive Impairment and Inhibits Neuroinflammation and Oxidative Stress by Activating Nrf2-ARE Pathway. *The International Journal of Neuroscience*, **131**, 641-649. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1797722>
- [37] Price, C.J., Menon, D.K., Peters, A.M., *et al.* (2004) Cerebral Neutrophil Recruitment, Histology, and Outcome in Acute Ischemic Stroke: An Imaging-Based Study. *Stroke*, **35**, 1659-1664. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130592.71028.92>
- [38] Kliper, E., Bashat, D.B., Bornstein, N.M., *et al.* (2013) Cognitive Decline after Stroke: Relation to Inflammatory Biomarkers and Hippocampal Volume. *Stroke*, **44**, 1433-1435. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000536>
- [39] Narasimhalu, K., Lee, J., Leong, Y.L., *et al.* (2015) Inflammatory Markers and Their Association with Post Stroke Cognitive Decline. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, **10**, 513-518. <https://doi.org/10.1111/ij.12001>
- [40] Srikanth, V.K., Thrift, A.G., Saling, M.M., *et al.* (2003) Increased Risk of Cognitive Impairment 3 Months after Mild to Moderate First-Ever Stroke: A Community-Based Prospective Study of Nonaphasic English-Speaking Survivors. *Stroke*, **34**, 1136-1143. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000069161.35736.39>
- [41] Mohd Zulkifly, M.F., Ghazali, S.E., Din, N.C., *et al.* (2016) The Influence of Demographic, Clinical, Psychological and Functional Determinants on Post-Stroke Cognitive Impairment at Day Care Stroke Center, Malaysia. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*, **23**, 53-64.
- [42] Ayerbe, L., Ayis, S., Wolfe, C.D., *et al.* (2013) Natural History, Predictors and Outcomes of Depression after Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, **202**, 14-21. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.107664>
- [43] Das, J. and Rajanikant, G.K. (2018) Post Stroke Depression: The Sequelae of Cerebral Stroke. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **90**, 104-114. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.005>
- [44] Mbelesso, P., Senekian, V.P., Yangatimbi, E., *et al.* (2014) [Depression Post Stroke in Africa: Myth or Reality]. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, **107**, 350-355. <https://doi.org/10.1007/s13149-014-0399-9>
- [45] Starkstein, S.E. and Hayhow, B.D. (2019) Treatment of Post-Stroke Depression. *Current Treatment Options in Neurology*, **21**, 31. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0570-5>
- [46] Hadidi, N.N., Huna Wagner, R.L. and Lindquist, R. (2017) Nonpharmacological Treatments for Post-Stroke Depression: An Integrative Review of the Literature. *Research in Gerontological Nursing*, **10**, 182-195. <https://doi.org/10.3928/19404921-20170524-02>
- [47] 阎萧萧. 观察重复高频经颅磁刺激治疗抑郁的安全性和有效性[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(12): 83-84.
- [48] Zhang, W., Liu, Y., Yu, J., *et al.* (2021) Exercise Interventions for Post-Stroke Depression: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e24945. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002495>
- [49] Marzolini, S., Oh, P., Mcilroy, W. and Brooks, D. (2013) The Effects of an Aerobic and Resistance Exercise Training Program on Cognition Following Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **27**, 392-402.