

# 血清脂联素水平与脑梗死后认知功能障碍的相关性分析

盛楠楠<sup>1</sup>, 冯丽娜<sup>1</sup>, 徐彩蓉<sup>1</sup>, 冯亿萌<sup>1</sup>, 汪丙芮<sup>2</sup>, 刘春红<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>石河子大学医学院第一附属医院神经内科, 新疆 石河子

<sup>2</sup>山东省精神卫生中心, 山东 济南

收稿日期: 2021年12月17日; 录用日期: 2022年1月6日; 发布日期: 2022年1月20日

## 摘要

目的: 探讨血清脂联素水平与脑梗死后认知功能障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)的相关性。方法: 收集2020年10月至2021年8月期间于石河子大学医学院第一附属医院神经内科住院患者88例, 采用酶联免疫法检测血清脂联素浓度。其中无脑梗死患者26例, 脑梗死患者62例, 在卒中发病后入院7天内根据蒙特利尔认知功能量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分进行认知功能评估, MoCA总分 < 26分为伴有认知功能障碍。采用多因素Logistic回归分析确定血清脂联素水平和PSCI之间相关性。结果: 1) 脑梗死组与健康对照组相比, 高血压、吸烟、糖化血红蛋白、中性粒细胞计数之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与脑梗死不伴有认知功能障碍组相比, 脑梗死伴有认知功能障碍组年龄、性别、吸烟、饮酒之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2) 脂联素是脑梗死有认知障碍患者的保护因素[OR = 0.938, 95% CI (0.890, 0.989),  $P = 0.017$ ]。结论: 脂联素水平低是PSCI的危险因素, 可作为脑梗死后出现认知障碍的一项血液标志物。而适当饮酒相对缺血性脑卒中而言是保护因素。

## 关键词

卒中, 脑梗死, 认知功能障碍, 脂联素

# Correlation between Serum Adiponectin Level and Post-Stroke Cognitive Impairment

Nannan Sheng<sup>1</sup>, Lina Feng<sup>1</sup>, Cairong Xu<sup>1</sup>, Yimeng Feng<sup>1</sup>, Bingrui Wang<sup>2</sup>, Chunhong Liu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of School of Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

<sup>2</sup>Shandong Mental Health Center, Jinan Shandong

Received: Dec. 17<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jan. 6<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 20<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者。

文章引用: 盛楠楠, 冯丽娜, 徐彩蓉, 冯亿萌, 汪丙芮, 刘春红. 血清脂联素水平与脑梗死后认知功能障碍的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(1): 229-235. DOI: 10.12677/acm.2022.121035

## Abstract

**Objective:** To investigate the serum adiponectin level and post-stroke cognitive impairment (PSCI) relevance. **Methods:** A total of 88 inpatients in the Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Shihezi University from October 2020 to August 2021 were collected. The serum adiponectin concentration was detected by Elisa. Among them, 26 patients without cerebral infarction and 62 patients with cerebral infarction were assessed for cognitive function according to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale score within 7 days after admission to hospital after the onset of stroke, and the MoCA score < 26 was classified as having cognitive dysfunction. Multivariate Logistic regression analysis was used to determine the correlation between serum adiponectin level and PSCI. **Results:** 1) Compared with the healthy control group, there were statistically significant differences in the biochemical indexes of hypertensive, smoking, hBA1c and neutrophil hormone in the cerebral infarction group ( $P < 0.05$ ). Compared with the group without cognitive dysfunction, there were statistically significant differences in age, gender, smoking and alcohol consumption in the group with cognitive dysfunction ( $P < 0.05$ ). 2) Adiponectin is a protective factor in patients with post-stroke cognitive impairment [ $P = 0.017$ , OR = 0.938, 95% CI (0.890, 0.989)]. **Conclusion:** Low adiponectin level is a risk factor for PSCI and can be used as a predictor of post-stroke cognitive impairment. Moderate alcohol consumption was a protective factor for ischemic stroke.

## Keywords

Stroke, Brain Ischemia, Post-Stroke Cognitive Impairment, Adiponectin

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

卒中(Stroke)是严重危害我国国民健康的重大疾病,我国总体卒中发病风险居全球首位,约占 39.9% [1]。其中 40~74 岁居民首次卒中标化发病率平均以每年 8.3% 的速度增长 [2] [3]。急性缺血性脑卒中俗称脑梗死(Acute Cerebral Infarction, ACI), 约占所有脑卒中人口数的 80% [4]。卒中后认知障碍(Post-Stroke Cognitive Impairment, PSCI)是卒中后的常见并发症,以记忆力和执行能力下降、理解障碍等为主要临床表现 [5], 约二分之一的脑梗死患者长期面临有认知功能障碍,甚至伴有残疾和抑郁症,给本人、家庭和社会增添了巨大压力 [6] [7] [8]。所以,脑梗死后认知功能障碍(PSCI)值得重视。脂联素与脑梗死后认知功能障碍(PSCI)之间是否有相关性目前尚不清楚。因此,本研究连续纳入急性缺血性卒中患者,在发病后 7 天内评估认知功能情况,从而探讨血清脂联素水平对 PSCI 的预测价值。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 研究对象

回顾性分析 2020 年 10 月~2021 年 8 月于石河子大学医学院第一附属医院入住神经内科患者 88 例,记录患者基本信息,包括性别、体重、年龄、实验室指标、既往史及影像学检查。纳入标准: 1) 临床症

状和体征均符合 2018 版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》[9]; 2) 年龄>18 岁; 3) 认知功能障碍患者符合认知障碍管理专家共识, 并由我科 2 名主治医师完成 MoCA 量表的测定; 4) NIHSS 评分  $\leq 7$  分; 5) 既往无脑卒中病史; 6) 无精神病史。排除标准: 1) 意识不清或昏迷患者; 2) 脑出血、TIA, 蛛网膜下腔出血; 3) 腔隙性脑梗死、运动性失语等不能配合完成检查者; 4) 既往有脑卒中病史或合并严重肝肾功能不全、肿瘤、急慢性感染性疾病; 5) 有自身免疫性疾病及其他炎性疾病; 6) 有急性冠脉综合征、心衰及其他周围血管病; 7) 3 个月内有手术及外伤史; 8) 阿尔兹海默症及非血管性认知障碍; 9) 抑郁患者。本研究得到石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会批准, 并获得患者及家属知情同意。

## 2.2. 方法

### 2.2.1. 研究方法

将筛选的 88 例患者分为三组, 分别为健康对照组 26 例、脑梗死伴有认知功能障碍组 37 例和脑梗死不伴有认知功能障碍组 25 例。同时收集相应基本临床资料, 包括人口统计学特征(性别、年龄)、危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒等)、一般实验室检查(糖化血红蛋白、同型半胱氨酸、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板)、NIHSS 评分和 MoCA 量表评分。对入选者进行美国国立卫生院卒中量表 NIHSS [10]评分, 依据 2021 版《卒中后认知障碍管理专家共识》[11]中的相关标准, 选用 MoCA 量表进行认知评定。采用 ELISA 法定量测定所有入选者的血清中脂联素浓度。

### 2.2.2. 疾病的诊断标准

脑梗死的诊断依据来源于中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的 2018 版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》[9]。认知障碍诊断依据来源于中国卒中杂志 2021 版《卒中后认知障碍管理专家共识》[11]。

### 2.2.3. 血液指标的检测

于清晨空腹抽取静脉血 2 ml, 测定血常规、生化指标等。于入院第二日清晨用抗凝管采集各入组对象血标本 3 ml, 放入离心机内以 3000 r/min, 离心 15 min 后取上清液 1 ml 置于做有标记的 EP 管中, 封闭 EP 管口, 冷冻保存在 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。采用酶联免疫法检测血清脂联素浓度。严格按照说明书进行操作, 所有样本检测均在同一批次下完成, 试剂盒由上海研谨生物有限公司提供。

### 2.2.4. 认知功能评估

在卒中发病后 7 天内, 采用蒙特利尔认知功能量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)进行认知功能评判鉴定, 总分 30 分。若患者受教育年限  $\leq 12$  年, 则总分加 1 分, 但总分不超过 30 分。其中 MoCA 评分  $< 26$  分者为脑梗死有认知功能障碍组, MoCA 评分  $\geq 26$  分者为脑梗死无认知功能障碍组[12]。

## 2.3. 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行处理, 计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 多因素分析应用二元 Logistic 回归。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 组间患者临床资料的比较

脑梗死组与健康对照组相比, 高血压、吸烟、糖化血红蛋白、中性粒细胞计数之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与脑梗死不伴有认知功能障碍组相比, 脑梗死伴有认知功能障碍组年龄、性别、吸烟、饮酒之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 具体见表 1、表 2。

**Table 1.** Comparison of clinical indicators between healthy control group and cerebral infarction group  
**表 1.** 健康对照组与脑梗死组临床指标比较

变量	健康对照组(n = 26)	脑梗死组(n = 62)	t 值或 $\chi^2$ 值	P 值
年龄	58.15 ± 11.38	59.69 ± 12.25	0.549	0.40
性别(男)	14(53.85%)	51 (82.26%)	2.345	0.126
高血压	13 (50.0%)	53 (85.48%)	9.326	0.002
糖尿病	5 (19.23%)	16 (25.81%)	0.604	0.437
吸烟	5 (19.23%)	35 (56.5%)	10.236	0.001
饮酒	6 (23.08%)	18 (29.03%)	0.328	0.567
空腹血糖	5.42 ± 1.50	6.51 ± 3.48	1.535	0.153
胆固醇	4.19 ± 0.89	4.28 ± 1.38	0.287	0.208
甘油三脂	1.63 ± 0.86	1.84 ± 1.19	0.824	0.367
低密度脂蛋白	2.33 ± 0.72	2.45 ± 0.95	0.613	0.266
糖化血红蛋白	6.07 ± 0.82	6.25 ± 1.84	0.460	0.015
同型半胱氨酸	16.27 ± 11.76	19.05 ± 13.46	0.913	0.247
白细胞计数	6.47 ± 1.99	7.88 ± 2.59	2.492	0.218
中性粒细胞计数	8.02 ± 14.96	16.50 ± 24.36	1.648	0.002

注: n 为例数,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**Table 2.** Comparison of clinical indicators between PSCI group and No-PSCI group  
**表 2.** 脑梗死后有认知功能障碍组与脑梗死后无认知功能障碍组临床指标比较

变量	脑梗死有认知障碍 (n = 37)	脑梗死无认知障碍 (n = 25)	t 值或 $\chi^2$ 值	P 值
年龄	84.00 ± 11.62	52.08 ± 8.83	4.653	0.003
性别(男)	24 (64.86%)	22 (88.0%)	4.171	0.041
高血压	30 (81.08%)	20 (80.0%)	0.050	0.823
糖尿病	10 (27.03%)	5 (20.0%)	0.552	0.458
吸烟	16 (43.24%)	19 (76.0%)	6.512	0.011
饮酒	6 (16.22%)	12 (48.0%)	7.315	0.007
空腹血糖	6.80 ± 4.26	6.11 ± 1.93	0.747	0.311
胆固醇	3.91 ± 1.30	4.84 ± 1.33	-2.698	0.587
甘油三脂	1.61 ± 1.03	2.21 ± 1.36	-1.966	0.227
低密度脂蛋白	2.19 ± 0.81	2.86 ± 1.02	-2.842	0.159
糖化血红蛋白	6.29 ± 2.11	6.20 ± 1.33	0.171	0.300
同型半胱氨酸	18.81 ± 11.66	19.40 ± 16.06	-0.163	0.382
白细胞计数	7.35 ± 2.82	8.67 ± 2.01	-2.022	0.245
中性粒细胞计数	16.31 ± 25.10	16.80 ± 23.75	-0.077	0.817

注: n 为例数,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3.2. 组间脂联素水平比较

与健康对照组相比, 脑梗死组血清脂联素水平较低, 两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。脑梗死有认知障碍组血清脂联素水平低于无认知功能障碍组, 两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )具体见表 3。

**Table 3.** Comparison of serum adiponectin levels between healthy control group and cerebral infarction group, PSCI group and No-PSCI group

**表 3.** 健康对照组与脑梗死组、脑梗死无认知障碍与脑梗死有认知障碍组血清脂联素水平比较

变量	健康对照组 n = 26	脑梗死组 n = 62	t 值	P 值	脑梗死无认知 障碍 n = 25	脑梗死有认知 障碍 n = 37	t 值	P 值
脂联素 (ng/ml)	34.297 ± 11.267	25.824 ± 17.843	-2.238	0.03*	34.218 ± 21.360	20.152 ± 12.381	-3.280	0.014*

注:  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3.3. 脑梗死组和脑梗死有认知障碍组患者多因素 Logistic 回归分析

吸烟是脑梗死患者的危险因素( $OR > 1$ ), 脂联素是脑梗死患者的保护因素( $OR < 1$ ); 年龄是脑梗死有认知障碍患者的危险因素( $OR > 1$ ), 脂联素和饮酒是脑梗死有认知障碍患者的保护因素( $OR < 1$ )具体见表 4、表 5。

**Table 4.** Multivariate Logistic regression analysis of cerebral infarction group

**表 4.** 脑梗死组的多因素 Logistic 回归分析

变量	B 值	SE 值	Wals	P 值	OR (95% CI)
性别	0.471	0.753	0.392	0.531	1.602 (0.367, 7.002)
脂联素	-0.054	0.023	5.761	0.016	0.947 (0.906, 0.990)
高血压	0.803	0.675	1.418	0.234	2.233 (0.595, 8.376)
吸烟	2.296	0.902	6.485	0.011	9.939 (1.697, 58.200)
糖化血红蛋白	0.248	0.230	1.162	0.281	1.282 (0.816, 2.012)
中性粒细胞计数	0.003	0.018	0.025	0.875	1.003 (0.969, 1.038)

注: \* $P < 0.05$  有统计差异。

**Table 5.** Multivariate Logistic regression analysis of PSCI group

**表 5.** 脑梗死有认知障碍组的多因素 Logistic 回归分析

变量	B 值	SE 值	Wals	P 值	OR (95% CI)
性别	1.457	1.121	1.688	0.194	4.292 (0.477, 38.642)
年龄	0.153	0.047	10.827	0.001	1.165 (1.064, 1.277)
脂联素	-0.064	0.027	5.698	0.017	0.938 (0.890, 0.989)
吸烟	0.317	0.896	0.125	0.723	1.374 (0.237, 7.956)
饮酒	-1.738	0.869	3.997	0.046	0.176 (0.032, 0.966)

注: \* $P < 0.05$  有统计差异。

## 4. 讨论

脑梗死后认知功能障碍(PSCI)是血管性认知障碍(VCI)的一种亚型,指在卒中事件后长期持续存在的以认知功能损害为特征的临床综合征。流行病学调查显示 PSCI 的发病率在逐渐升高,但仍未引起人们足够的重视。由于卒中后谵妄和一过性认知功能损伤等可以早期恢复,所以 PSCI 可以进行早期的识别、管理和干预[11]。虽然目前 PSCI 的发病机制尚不明确,但更多的研究认为梗死后认知功能障碍(PSCI)是由多种因素共同作用的结果,例如脑梗死部位、机体代谢紊乱、脑神经通路联络出现异常以及脑实质受损等,均在 PSCI 的发病过程中起着一定作用[13] [14]。所以我们需要在早期对 PSCI 进行确切的诊断,尽量防止患者因发病时间过长而错过最佳的临床治疗时期。

脂联素是具有生物活性的脂肪细胞因子,由脂肪细胞分泌的一种激素蛋白,可参与调节大脑认知和情感功能的过程[15]。并进一步参与了脑卒中患者血管内皮功能障碍以及动脉粥样硬化形成等的一系列过程。有研究表明,脂联素能够抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转化,具有保护血管内皮、抗动脉粥样硬化等作用,从而降低了脑梗死的发生,而当脂联素含量降低时,机体促炎性细胞因子可出现增高,破坏脑神经元的结构,进而促进了 PSCI 的发生[13] [16]。大量研究证实,炎症因子介导斑块破裂,甚至脱落形成栓子,继而栓塞脑血管[17]。有研究发现,脑海马区受损或体积缩小均与 PSCI 显著相关,是因为脂联素可通过调节海马区功能及体积来进一步参与 PSCI 的发生[18]。脑梗死事件发生后,局部脑组织缺血缺氧可促进小胶质细胞的激活,所产生的氧化物和反应性氮物质可导致神经元细胞受损,进一步促进认知功能障碍的发生[19]。临床上关于脂联素对脑缺血性疾病的作用机制尚不明确。本研究发现,与健康对照组相比,脂联素在脑梗死组中含量明显降低( $P < 0.05$ ),而在脑梗死后是否出现认知功能障碍中对比发现,有认知障碍组中脂联素的含量进一步下降( $P < 0.05$ ),说明脂联素水平低是 PSCI 的危险因素。在本研究中我们也进行了多因素 Logistic 回归分析,其结果提示脂联素在脑梗死患者和脑梗死后认知功能障碍患者中均是保护因素( $OR < 1$ ),所以我们可以将脂联素水平低作为脑梗死后出现认知功能障碍的一项血液标志物。本研究结果还表明饮酒是脑梗死有认知障碍患者的保护因素( $OR < 1$ ),有研究显示,大量饮酒会增加脑卒中的危险,而适当饮酒相对缺血性脑卒中而言是保护因素[20]。在后续的研究中我们会进一步探讨饮酒作为脑梗死保护因素的机制。

脂联素的调查研究已有大量报道,但关于脂联素和脑梗死后有无认知障碍这方面的研究较少,内容也不尽相同。本研究尚存在一些不足:1) 本研究样本量较小;2) 在对 PSCI 产生影响的指标选取中可能没有完全纳入等。

本研究初步探讨了脂联素水平与 PSCI 的相关性,结果显示,脂联素水平低可能是 PSCI 的危险因素。但为了进一步探究脂联素在脑梗死后认知功能障碍(PSCI)中远期所起的作用,还需动态监测血清脂联素水平来加以研究。此次纳入人群为本院神经内科患者,后期将在石河子市三级以上医院进行研究,进一步扩大样本量,从而指导临床工作。

## 参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.
- [2] Katan, M. and Luft, A. (2018) Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*, **38**, 208-211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
- [3] Zhou, M., Wang, H., Zhu, J., et al. (2016) Cause-Specific Mortality for 240 Causes in China during 1990-2013: A Systematic Subnational Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet (London, England)*, **387**, 251-272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00551-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00551-6)
- [4] Malik, R., Traylor, M., Pulit, S., et al. (2016) Low-Frequency and Common Genetic Variation in Ischemic Stroke: The METASTROKE Collaboration. *Neurology*, **86**, 1217-1226. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002528>

- [5] Wu, S., Wu, B., Liu, M., *et al.* (2019) Stroke in China: Advances and Challenges in Epidemiology, Prevention, and Management. *The Lancet Neurology*, **18**, 394-405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30500-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30500-3)
- [6] Tatemichi, T., Desmond, D., Stern, Y., *et al.* (1994) Cognitive Impairment after Stroke: Frequency, Patterns, and Relationship to Functional Abilities. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **57**, 202-207. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.2.202>
- [7] Nys, G., van Zandvoort, M., van der Worp, H., *et al.* (2006) Early Cognitive Impairment Predicts Long-Term Depressive Symptoms and Quality of Life after Stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, **247**, 149-156. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.04.005>
- [8] Pendlebury, S. and Rothwell, P. (2009) Prevalence, Incidence, and Factors Associated with Pre-Stroke and Post-Stroke Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Neurology*, **8**, 1006-1018. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70236-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70236-4)
- [9] 彭斌, 吴波. 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.
- [10] Brott, T., Adams, H., Olinger, C., *et al.* (1989) Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale. *Stroke*, **20**, 864-870. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.7.864>
- [11] 汪凯, 董强, 郁金泰, 等. 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.
- [12] Lees, R., Selvarajah, J., Fenton, C., *et al.* (2014) Test Accuracy of Cognitive Screening Tests for Diagnosis of Dementia and Multidomain Cognitive Impairment in Stroke. *Stroke*, **45**, 3008-3018. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005842>
- [13] Zhong, C., Bu, X., Xu, T., *et al.* (2018) Serum Matrix Metalloproteinase-9 and Cognitive Impairment after Acute Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e007776. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007776>
- [14] 胡昔权, 窦祖林, 万桂芳, 等. 脑卒中患者认知功能障碍的发生率及其影响因素的探讨[C]//2003 年康复医学发展论坛暨庆祝中国康复医学会成立 20 周年学术大会, 北京, 2003: 152-156.
- [15] Benavente, K., Palmer, R. and Royall, D. (2020) Serum Adiponectin Is Related to Dementia. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **75**, 779-783. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz102>
- [16] Hietaharju, A., Kuusisto, H., Nieminen, R., *et al.* (2010) Elevated Cerebrospinal Fluid Adiponectin and Adipsin Levels in Patients with Multiple Sclerosis: A Finnish Co-Twin Study. *European Journal of Neurology*, **17**, 332-334. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02701.x>
- [17] 徐华, 陈东风, 王少春, 等. 颈动脉内中膜厚度结合血清 MMP-9 及 APN 预测冠状动脉斑块稳定性[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(1): 47-51.
- [18] Gemmell, E., Bosomworth, H., Allan, L., *et al.* (2012) Hippocampal Neuronal Atrophy and Cognitive Function in Delayed Poststroke and Aging-Related Dementias. *Stroke*, **43**, 808-814. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636498>
- [19] Zhu, X., Su, B., Wang, X., *et al.* (2007) Causes of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **64**, 2202-2210. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7218-4>
- [20] Reynolds, K., Lewis, B., Nolen, J., *et al.* (2003) Alcohol Consumption and Risk of Stroke: A Meta-Analysis. *JAMA*, **289**, 579-588. <https://doi.org/10.1001/jama.289.5.579>