

炎症反应在卒中后认知功能障碍患者中的研究进展

高 兴综述, 卢燕婉审校

摘要: 卒中后认知功能障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是急性缺血性脑血管事件后常见的并发症之一,它不仅严重影响着卒中幸存者的生活质量,而且也增加了患者的死亡率。炎症反应(Inflammatory response)已经被证实参与急性缺血性卒中的发生和发展,它会损伤机体的神经细胞,使得机体的炎症反应更加活跃,释放出更多的炎症因子,破坏了神经环路的完整性,从而导致患者的认知功能障碍。既往的国内外研究探讨了炎症生物标志物与认知功能之间的关系,但关于两者关系的研究仍然较少,因此本文主要通过观察炎症生物标志物的水平变化来探讨炎症反应在 PSCI 患者中的作用。

关键词: 卒中后认知功能障碍; 炎症反应; 缺血性脑血管病; 生物标志物

中图分类号: R749.1⁺3 **文献标识码:** A

Research advances in inflammatory response in patients with post-stroke cognitive impairment GAO Xing, LU Yanwan. (Henan University, Kaifeng 475001, China)

Abstract: Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is a common complication following acute ischemic cerebrovascular events. It not only seriously affects the quality of life of stroke survivors, but also increases the mortality of the patients. Inflammatory response has been proven to participate in the development and progression of acute ischemic stroke, which injures neural cells to further activate the body's inflammatory response and release of inflammatory factors, destroy the integrity of neural circuits, and thereby lead to cognitive dysfunction in patients. Evidence on the relationship between inflammatory biomarkers and cognitive function is insufficient. Therefore, this paper focused on the changes in the levels of inflammatory biomarkers to discuss the role of inflammatory response in patients with PSCI.

Key words: Post-stroke cognitive dysfunction; Inflammatory response; Ischemic cerebrovascular disease; Biomarker

卒中后认知功能障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是急性缺血性脑卒中患者常见的并发症之一,它是指在卒中事件之后出现并且持续到 6 个月时仍存在的以认知损害为特征的临床综合征,其诊断常常需要在卒中后 3~6 个月进行认知量表的评估来确定。现阶段,国内外有研究显示其发病机制可能与炎症反应有一定的关系^[1]。近些年来,人们更关注的是通过炎症生物标志物来观察患者的认知功能,而且国内外关于炎症反应和 PSCI 之间关系进行的研究结果显示某些炎症因子可能会加重认知功能障碍,但也有一些炎症因子可以改善认知功能^[2]。因此,本文就关于炎症生物标志物与认知功能之间的关系进行了讨论。

1 卒中后认知功能障碍

脑卒中后认知功能障碍强调的是卒中和认知功能之间的关系,是急性缺血性脑血管病的并发症之一,通常表现为记忆力、注意力、执行功能、定向力和语言功能障碍。它延长了住院时间,降低了生活质量,并且给患者家属和社会带来了更大的负担。脑

卒中后认知功能不是恒定的,而是动态的,卒中幸存者可能会在卒中后立即经历认知功能和神经精神症状的急剧下降^[3],其中一些患者可能在 3~6 个月后恢复到基线状态,但是一小部分患者则无法恢复^[4]。现阶段我国的脑血管疾病的负担很重,60 岁以上的老年人患 PSCI 的风险为 1.5%,是第二大致残的常见病因,在这其中脑血管的危险因素和脑血管病导致的认知障碍人数达 20.8%^[5]。相关研究证实,大约有 1/3 的脑卒中患者会出现卒中后认知功能障碍^[6]。Baba 等的研究数据显示,与正常受试者相比,脑卒中幸存者在卒中后的前 3 个月中认知障碍的患病率很高^[7]。此外, Jokinen 等^[8]对 409 例受试者进行了 3 个月的研究,结果显示至少大约有 83% 的受试者在脑梗死之后会出现一个及以上的领域的认知障碍,即视空间能力、执行功能及延迟记忆

收稿日期:2022-12-20;修订日期:2023-02-14

基金项目:中国卒中学会脑血管病全程管理项目-启航基金(2020017)

作者单位:(河南大学,河南 开封 475001)

通信作者:卢燕婉, E-mail:lyw103@sina.com

功能是 PSCI 患者最常受累的领域,这一结果与 Lugtmeijer^[9] 和刘娜^[10] 一致。既往研究结果表明,缺血性脑卒中使患者认知功能障碍的风险增加 5 ~ 8 倍,反过来卒中后认知功能障碍也使得脑卒中的发病率升高,然后脑卒中再次加快认知功能的下降,这样的模式让我们可以通过观察患者的认知功能障碍程度来判断脑卒中患者的功能预后。

2 炎症反应与卒中后认知功能障碍的关系

炎症反应是机体重要的防御反应,其目的就是消除导致细胞损伤的原因。TABASCO 研究的发现提出一种可能性,即许多脑血管缺血事件的个体都有长期和持久的促炎背景。根据一项国外的研究结果提示在发生脑卒中后 1 个月,脑卒中后认知障碍的患病风险达到高峰,其中可能与该患者在本次出现脑卒中事件之前就存在的未被诊断的认知障碍相关。因此,卒中后存在的长期且持久的促炎背景可能加重了患者的认知功能。此外,关于 PSCI 的发病机制,目前提出的有炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等学说。其中神经炎症是脑卒中后认知功能障碍发病机制的一个显著特征。最早的炎症反应发生在发病后 4 ~ 6 h 左右,起初是白细胞的浸润,随后大概 72 h 后为单核细胞的浸润,接着在 1 ~ 2 周之后,巨噬细胞浸润变得突出。神经炎症是由中枢神经系统的先天免疫驻留细胞——神经胶质细胞介导的级联免疫反应,可由缺血和缺氧等损伤过程触发^[11]。在缺氧条件下,大多数临床和实验数据表明神经炎症具有双重影响,一方面,神经炎症可以维持微环境的稳定;另一方面,也会由于炎症反应的过度激活而损害脑细胞和神经元^[12,13]。在此过程中,免疫细胞被激活,炎症介质和炎症途径被调节。当炎症反应途径被激活时,小胶质细胞、促炎细胞因子和炎症相关代谢物相继被激活,促进炎症的持续发生,最终造成组织的持续性损伤^[14,15]。这种炎症反应可分为 4 个时期^[16~18]:(1)在急性期,小胶质细胞或巨噬细胞清除坏死和碎片细胞;(2)亚急性期发生氧化应激,促进细胞因子、黏附分子等炎症介质的产生,持续诱导炎症反应;(3)在慢性期,炎症介质和活性氧导致线粒体和 DNA 损伤,引发细胞坏死和凋亡,持续数天;(4)在恢复期,随着炎症反应水平的降低,各种营养因子会被释放出来,补充凋亡引起的细胞损伤。这种炎症级联反应会导致细胞凋亡、血脑屏障损伤和脑水肿,引起一系列的病理级联反应,直接或间接导致细胞凋亡等病理改变^[19]。在 PSCI 患者中,脑血管的病理改变会导致缺血缺氧,进而导致过度的神经炎症。过度的神经炎症是慢性脑灌注不足

发生发展的主要启动和促进因素,持续的慢性脑低灌注会导致脑内持续的缺血和缺氧环境,从而会诱发神经炎症、氧化应激等一系列病理反应,最终导致认知功能障碍^[20]。左丽君等也表明,过度的炎症反应可能会使缺血损伤加重,从而导致卒中更加容易发展成为 PSCI^[21]。此外,对于脑卒中患者,我们已经发现其血浆和脑脊液中的炎症生物标志物水平发生了明显的改变,这再次验证神经炎症参与了 PSCI 的发生与发展。目前,研究表明,炎症标志物水平的增加与脑卒中后认知功能障碍发病率的增加相关,其水平可作为长期认知损害的一个附加标准^[22]。Cui 等的研究结果也再次证实了高炎症水平会增加缺血性脑卒中患者认知损害的风险^[23]。因此,过度的神经炎症可能是卒中后认知功能障碍的重要原因。

近些年来,国内外的研究表明神经炎症与小胶质细胞之间关系密切。当患者出现脑梗死之后,机体随之迅速引起炎症反应,比如小胶质细胞的激活、招募血液来源的巨噬细胞和其他粒细胞^[24]。有人认为小胶质细胞的激活似乎具有神经保护作用,促进神经再生和修复,但是随着免疫细胞的聚集,使得炎症因子的表达增加,从而导致神经元死亡和脑水肿^[25]。脑卒中具有迁移、分化、分泌和吞噬作用,激活了大量的小胶质细胞,活化的小胶质细胞会受到缺血缺氧的刺激,分泌大量的炎症因子。随着炎症因子的释放,炎症反应被激活,从而加重脑组织的损伤,由于神经元的受损以及神经传导通路的破坏,认知功能及神经功能都会受到影响。众所周知,小胶质细胞有两个亚型,即 M1 和 M2 型。其中 M1 型可以释放细胞毒性因子,如炎症细胞因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6),导致神经损害的发生;M2 型分泌抗炎因子,清除细胞碎片,促进血管生成以及损伤周围神经的修复,起到保护作用。在出现缺血性脑卒中后,小胶质细胞早期表现出保护性的 M2 表型,然后在后期逐渐过渡到与神经损伤相关的更经典激活的 M1 表型,这种转变表明,小胶质细胞在脑卒中后不同阶段对损伤的反应可呈现动态变化。既往的研究已经证实小胶质细胞通过某些信号通路的转导,影响突触可塑性,参与患者的学习功能和认知功能。例如,最近相关研究表明,AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和核因子 κ B 信号通路 (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 在小胶质细胞从促炎表型向抗炎表型的转变中起着至关重要的作用^[26]。AMPK 是一个丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,调节细胞增殖和存活,参与了缺血引起的神

经炎症^[27]。AMPK 通路被称为体内的中枢调节因子^[28],通过关闭能量消耗途径和磷酸化抗氧化转录因子来刺激能力产生,从而维持代谢和细胞能量稳态^[29]。Rui Dong 等认为抑制 M1 型和促进 M2 型小胶质细胞对神经损伤具有保护作用^[30]。AMPK 的激活可以促进 M2 型的转化,减少促炎因子的释放,发挥其抗炎作用,这是因为 AMPK 是炎症和代谢途径的重要调控分子,可以对其下游的信号通路产生影响。NF- κ B 是一种经典的炎症反应信号通路,它在调节中枢神经系统炎症和免疫方面有着重要的作用。NF- κ B 几乎在所有的细胞中都可以表达,它在小胶质细胞 M1 型的激活中起着关键作用,是小胶质细胞释放炎症细胞因子的活化剂。因此,抑制 NF- κ B 的激活可以促进 M1 向 M2 的转化。一般情况下,NF- κ B 和 NF- κ B 抑制蛋白(I- κ B)结合停滞在细胞质中,并且处于失活的状态。当 I- κ B 降解或磷酸化后,其与 NF- κ B 解离,NF- κ B 转移到细胞核当中,并启动下游的炎症因子参与基因转录,从而调节炎症反应。NF- κ B/Rel 家族有 5 个成员:p65 (RelA/NF- κ B3)、p50 (NF- κ B1)、p52 (NF- κ B2)、Rel (cRel) 及 RelB,其中和小胶质细胞活化密切相关的是 p65。Zhang 以及他的团队^[31]研究发现,脑缺血后孤核受体 NR4A1 (nuclear receptor subfamily 4, group A-1) 在小胶质细胞中的表达明显增加,而 NR4A1 会直接诱导 NF- κ B p65 的激活,促使小胶质细胞激活为 M1 型,导致炎症反应介导的神经损伤加重,然而在敲除 NR4A1 之后可以抑制 NF- κ B p65 的激活,诱导小胶质细胞转化为 M2 型,从而减轻了炎症反应介导的神经损伤。此外,AMPK 激活后会降低 NF- κ B p65 核转位的能力,从而发挥其神经保护作用。综上所述,AMPK 和 NF- κ B 通路的激活促进了小胶质细胞 M2 极化,减少了脑卒中后的炎症反应,起到了防止进一步炎症反应的作用。

目前越来越多的研究已经证实脂联素和 IL-6 的水平变化可以作为 PSCI 患者认知功能的预测因子,下面我们阐述了这两种炎症因子与卒中后认知功能障碍之间的关系:IL-6 是一种最常见的促炎性细胞因子,在中枢神经系统中,主要由两种细胞合成和分泌:即星形胶质细胞和小胶质细胞,其本质是蛋白质,分子量为 26 kD,由 184 个氨基酸组成,是机体中重要的炎症介质,具有很多生物学活性,参与机体细胞免疫及炎症反应等过程。在正常大脑中,IL-6 水平很低,但是在损伤、感染、脑卒中和炎症中会出现表达上调,例如患者发生脑卒中时,小胶质细胞在中枢神经系统中活化,然后释放大量的 IL-6,损伤

神经通路,从而导致早期的神经功能损伤和认知障碍^[32]。Narasimhalu 等的研究结果证实与卒中后认知功能正常者相比,认知障碍患者的 IL-6 水平较高,并证实其可以作为卒中后认知功能障碍患者的预测因子^[33]。王凌雪等^[34]研究表明,认知功能障碍较重的受试者伴有更高的 IL-6 水平,并证实其水平与 MOCA 评分呈负相关,即 MOCA 的评分随着 IL-6 的水平升高而降低。此外,在国外的一项研究中,作者纳入了 92 例急性缺血性脑卒中患者,并检测了其血清 IL-6 的水平,结果显示与 PSCI 患者相比,卒中后非认知障碍患者血清中 IL-6 水平显著降低^[35]。综上所述,IL-6 主要是通过损伤神经细胞、破坏神经环路,从而导致患者认知功能障碍。因此,我们可以通过其水平的高低来提前预测患者的认知功能。

3 细胞因子与卒中后认知功能障碍的关系

脂联素 (adiponectin, APN) 是由脂肪组织释放的一种细胞因子,由 244 个氨基酸组成,在代谢调节和炎症控制中具有重要作用,一开始人们对于 APN 的认识仅仅局限在其具有代谢的作用,但经过长时间的研究发现,在人体的中枢神经系统当中存在着 APN 的受体,即 APN 受体 1 和 APN 受体 2,受体 1 的主要作用是增加了胰岛素的敏感性,而受体 2 的作用是可以抑制炎症反应和氧化应激来保护神经细胞,所以它被人们认为是用于保护脑血管疾病的因素^[36]。脂联素及其受体在大脑中大量表达,可能对认知功能有重要的影响。研究发现,较高的脂联素浓度与以下几点有关:即较低的血管性痴呆症的风险、改善脑血管功能障碍和认知减退以及减轻神经炎症的程度。此外,Li 等回顾性分析了 80 例缺血性脑卒中患者脂联素水平与认知障碍发生的潜在关系,研究结果表明缺血性脑卒中患者血清脂联素水平对卒中后认知功能障碍有预测价值,并且可用于指导治疗计划^[37]。李谦等^[38]纳入了 141 例急性脑卒中患者,并对其血清脂联素与认知功能之间的关系进行了研究,结果显示 PSCI 组的 APN 浓度与 PSNCI 组相比明显降低,他们同时证实了 APN 和认知功能之间是呈正相关的,即 APN 的浓度升高,MOCA 的评分也越高,从而 PSCI 的患病风险就会显著降低。Gilbert^[39]和他的团队研究了关于 65 岁以上的老年人血清 APN 的水平 and 认知障碍的关系,结果表明 APN 对于认知功能方面主要起到保护性的作用。这一结果与 Cezaretto^[40]的研究结果一致。

C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 是炎症反应的一个敏感指标,在脑卒中急性期,机体内合成大

量 CRP, 诱导内皮细胞的黏附分子的表达, 导致血管炎症的发生, 从而使得脑组织损伤更加严重^[41]。CRP 是一种血浆蛋白质, 主要由人体的肝脏合成, 一直被认为是非特异性炎症反应生物标志物。一项涉及 5 267 例参与者的 10 年随访研究报告称, CRP 水平与长期认知能力下降有关^[42]。有一些研究证实 CRP 的高水平与痴呆风险和脑血管病风险增加有关^[43]。在 Kim 等发表的一篇文章中, 结果显示与非 PSCI 组患者比较, CRP 在 PSCI 组的水平明显升高^[44], 这与我们未使用药物治疗时的结果是一致的, 我们的实验在此基础上予以依达拉奉右苄醇对症处理后 CRP 水平较前明显降低, 患者的认知功能也有所改善。关韧^[45]认为与无认知功能障碍的患者相比, PSCI 患者血清中 CRP 的浓度是显著升高的, 并且笔者证实脑卒中后患者的 CRP 浓度与简易精神状态评估量表 (MMSE) 的评分呈显著负相关, 这提示 CRP 可以反应出 PSCI 患者受损的严重程度。这其中的机制可能有几种可能: (1) CRP 可以激活机体的补体系统、降低一氧化氮的产生以及促使平滑肌细胞的增生, 导致内皮细胞的功能失调, 改变了大脑中的血管, 从而破坏了大脑额叶的皮质下环路的完整性, 引起了认知障碍; (2) 当大脑出现局部的缺血时会引起大脑的病理改变, 使机体释放 IL, 从而进一步产生 CRP; (3) CRP 具有促炎性反应的特征, 会引起神经元的毒性作用, 导致认知功能受损程度的加重; (4) CRP 会抑制新生血管的形成, 从而阻碍了认知功能的恢复。一般情况下, 机体出现急性缺血性脑卒中后, CRP 的水平会迅速升高, 并且其高低与病情的严重程度呈正相关, 高水平的 CRP 对于神经功能的恶化以及不良的临床结局有预测价值。孟林等^[46]的研究也证实随着 CRP 浓度的升高, 认知功能障碍的风险也随之增加, 认为其是反应 PSCI 的敏感指标。Alexandrova 和 Danovska 等^[47]的研究结果也表明 PSCI 患者中 CRP 的水平明显高于认知正常的患者, 并且笔者还认为高水平的 CRP 表达使认知能力下降的概率增加了 18.9%。Irimie 等表明^[48]根据受试者工作特征曲线 (ROC) 分析结果显示, CRP 曲线下面积 (AUC) 为 74.8%, 预测认知预后不良的敏感性为 75.6%, 特异性为 83.3%。

因此, 对于发生急性缺血性脑卒中的患者, 我们可以通过观察患者血清脂联素和 CRP 的水平来提前预测其认知功能。

4 结论与展望

综上所述, PSCI 的早期筛查和识别, 对患者早

期的干预有很大的意义。许多研究表明神经炎症反应会加重脑卒中后患者的认知功能障碍, 也有人通过血清生物标志物来预测患者的认知功能, 但关于两者之间关系的研究仍然较少, 因此, 未来仍需要大量的临床研究来探讨炎症反应与脑卒中后认知功能障碍的关系。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 高兴负责撰写论文、文献收集; 卢燕婉负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Cheng YW, Chiu MJ, Chen YF, et al. The contribution of vascular risk factors in neurodegenerative disorders: from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2020, 12(1): 91.
- [2] 张红, 解忠祥, 车峰远. 炎症因素在血管性痴呆中的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(5): 1230-1234.
- [3] Lee KP, Chang AYW, Sung PS. Association between blood pressure, blood pressure variability, and post-stroke cognitive impairment [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(7): 773.
- [4] 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): e12618.
- [5] 王俊. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(2): 158-166.
- [6] Mijajlovi MD. Post-stroke dementia-a comprehensive review [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 11.
- [7] Baba SS, Yarube IU. Raised high-sensitivity C-reactive protein and cognitive impairment among African stroke survivors within the first three months following stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 88: 191-196.
- [8] Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(9): 1288-94.
- [9] Lugtmeijer S, Lammers NA, Haan EHF, et al. Post-stroke working memory dysfunction: a meta-analysis and systematic review [J]. *Neuropsychol Rev*, 2021, 31: 202-219.
- [10] 刘娜, 孟品, 耿闪, 等. 脑卒中后认知障碍患者蒙特利尔认知评估量表变化特征及其与 TOAST 亚型的关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(4): 345-348.
- [11] Sha S, Tan J, Miao Y, et al. The role of autophagy in hypoxia-induced neuroinflammation [J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(6): 733-739.
- [12] Dhapola R, Hota SS, Sarma P, et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(6): 1669-1681.
- [13] Uddin MS, Kabir MT, Mamun AA, et al. Pharmacological approaches to mitigate neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106479.
- [14] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 14.

- [15] Alkhalil M. A promising tool to tackle the risk of cerebral vascular disease, the emergence of novel carotid wall imaging [J]. *Brain Circ*, 2020, 6(2): 81-86.
- [16] Fidahic M, Jelacic Kadic A, Radic M, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD012095.
- [17] Tahsili-Fahadan P, Farrokh S, Geocadin RG. Hypothermia and brain inflammation after cardiac arrest [J]. *Brain Circ*, 2018, 4(1): 1-13.
- [18] Esenwa CC, Elkind MS. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(10): 594-604.
- [19] Lin L, Wang X, Yu Z. Ischemia-reperfusion injury in the brain: mechanisms and potential therapeutic strategies [J]. *Biochem Pharmacol (Los Angel)*. 2016, 5(4): 213.
- [20] Tian Z, Ji X, Liu J. Neuroinflammation in vascular cognitive impairment and dementia: current evidence, advances, and prospects [J]. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(11): 6224.
- [21] 左丽君, 廖晓凌, 李子孝, 等. 卒中后认知功能障碍研究新进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(10): 962-967.
- [22] Alexandrova ML, Danovska MP. Cognitive impairment one year after ischemic stroke: predictors and dynamics of significant determinants [J]. *Turk J Med Sci*. 2016, 46(5): 1366-1373.
- [23] Cui L, Lu P, Li S, et al. Relationship among homocysteine, inflammation and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021, 17: 3607-3616.
- [24] 左洪州, 褚堃, 唐玲, 等. 脑卒中后认知障碍血液学生物标志物的研究进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(4): 412-416.
- [25] Shi K, Tian DC, Li ZG, et al. Global brain inflammation in stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1058-1066.
- [26] Chu X, Cao L, Yu Z, et al. Hydrogen-rich saline promotes microglia M2 polarization and complement-mediated synapse loss to restore behavioral deficits following hypoxia-ischemic in neonatal mice via AMPK activation [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 104.
- [27] Yang S, Wang H, Yang Y, et al. Baicalein administered in the subacute phase ameliorates ischemia-reperfusion-induced brain injury by reducing neuroinflammation and neuronal damage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109102.
- [28] Joo MS, Kim WD, Lee KY, et al. AMPK Facilitates nuclear accumulation of Nrf2 by phosphorylating at serine 550 [J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36(14): 1931-1942.
- [29] Garcia D, Shaw RJ. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 789-800.
- [30] Dong R, Huang R, Wang J, et al. Effects of microglial activation and polarization on brain injury after stroke [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 620948.
- [31] Zhang YJ, Song JR, Zhao MJ. NR4A1 regulates cerebral ischemia-induced brain injury by regulating neuroinflammation through interaction with NF- κ B/p65 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(1): 59-65.
- [32] Frøyshov HM, Bjørnerem Å, Engstad T, et al. Elevated inflammatory markers predict mortality in long-term ischemic stroke-survivors: a population-based prospective study [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29(3): 379-385.
- [33] Narasimhalu K, Lee J, Leong YL, et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(4): 513-518.
- [34] 王凌雪, 李双阳, 梁 岚, 等. 脑卒中患者认知功能情况及血管性认知障碍的影响因素 [J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 32(5): 376-380.
- [35] Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, et al. Cytokine response, tract-specific fractional anisotropy, and brain morphometry in post-stroke cognitive impairment [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(7): 1752-1759.
- [36] Rizzo MR, Fasano R, Paolisso G. Adiponectin and cognitive decline [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2010.
- [37] Li Z, Zhu M, Meng C, et al. Predictive value of serum adiponectin and hemoglobin levels for vascular cognitive impairment in ischemic stroke patients [J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(3Part-I): 705-710.
- [38] 李 谦. 急性脑梗死患者血清 APN、sCD40L、Hey 水平与认知功能的研究 [D]. 新乡医学院, 2021.
- [39] Gilbert T, Roche S, Blond E, et al. Association between peripheral leptin and adiponectin levels and cognitive decline in patients with neurocognitive disorders ≥ 65 years [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(3): 1255-1264.
- [40] Cezaretto A, Suemoto CK, Bensenor I, et al. Association of adiponectin with cognitive function precedes overt diabetes in the Brazilian longitudinal study of adult health: ELSA [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10: 54.
- [41] Lyu J, Xie Y, Sun M, et al. Efficacy and safety of xueshuantong injection on acute cerebral infarction: clinical evidence and GRADE assessment [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 822.
- [42] Zheng F, Xie W. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English longitudinal study of ageing [J]. *Psychol Med*, 2018, 48(8): 1381-1389.
- [43] Zhang X, Bi X. Post-stroke cognitive impairment: a review focusing on molecular biomarkers [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(8): 1244-1254.
- [44] 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.
- [45] 关 韧. 西酞普兰和血清 NSE、CRP 对脑卒中后认知功能障碍影响 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(10): 631-635.
- [46] 孟 林, 刘蔚玲, 孙畅园. 血浆白蛋白球蛋白和 C 反应蛋白水平与急性缺血性脑卒中后认知功能障碍的关系 [J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(9): 1474-1477.
- [47] Alexandrova ML, Danovska MP. Cognitive impairment one year after ischemic stroke: predictors and dynamics of significant determinants [J]. *Turk J Med Sci*, 2016, 46(5): 1366-1373.
- [48] Irimie CA, Varcui M, Irimie M, et al. C-reactive protein and T3: new prognostic factors in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10): 2731-2737.

引证本文: 高兴, 卢燕婉. 炎症反应在卒中后认知功能障碍患者中的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(7): 617-621