

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.10.1130

· 综述 ·

卒中后认知功能障碍的临床研究进展

秦鲁平, 王 诺, 张 萍, 邓本强*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院脑血管病中心, 上海 200433

[摘要] 卒中后认知障碍(PSCI)是脑卒中后残疾的重要原因,也是脑卒中研究的重点之一。PSCI发病率高,影响脑卒中后神经功能的康复,进而降低患者的生活质量。因此,在临床工作中神经科医师应警惕PSCI的发生,并指导患者积极预防PSCI以改善患者预后。本文就PSCI的发病率、影响因素、神经心理评估、影像学、预防等方面的研究进展等予以综述。

[关键词] 卒中; 认知障碍; 神经心理评估; 影像学研究

[中图分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)10-1130-05

Clinical research of post-stroke cognitive impairment: an update

QIN Lu-ping, WANG Nuo, ZHANG Ping, DENG Ben-qiang*

Stroke Center, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is an important cause of post-stroke disability, and it is also one of focuses of stroke research. The incidence of PSCI is high, which affects the recovery of neurologic function and lowers the quality of life of patients. Therefore, neurologists should be alert to PSCI, and guide patients to actively prevent PSCI to improve the prognosis. In this paper, we reviews the research status of the incidence, influencing factors, neuropsychological assessment, imaging research and prevention measures of PSCI.

[Key words] stroke; cognition disorders; neuropsychological assessment; neuropsychological assessment

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(10): 1130-1134]

脑卒中和认知障碍在老年人中发病率高,认知功能受损会加重脑卒中后残疾,造成沉重的家庭和社会负担。认知功能是脑卒中研究的重点之一。卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)指在脑卒中这一临床事件发生后6个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征,强调了脑卒中与认知障碍之间潜在的因果关系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脑卒中事件引起的认知障碍,以及脑退行性病变^[1]。

1 PSCI的发病率及临床表现

1.1 发病率 不同研究报道的PSCI发病率不同。一项在10个国家开展的横断面研究以简易智力状态检查量表(mini-mental state examination,

MMSE)评分低于27分为标准,发现约30%的缺血性脑卒中患者表现出认知障碍^[2]。在欧洲国家,如英国和瑞典,根据MMSE评分标准,脑卒中后3个月认知障碍的发病率为24%~39%^[3-4]。Yu等^[5]在韩国的12家医院连续纳入620例缺血性脑卒中患者,通过MMSE评分发现脑卒中3个月后PSCI发病率高达69.8%。我国学者研究表明脑卒中后3个月内认知障碍的发病率为56.6%^[6]。PSCI发病率的不同可能是由于人群选择、评估时间、评估工具及诊断标准有所不同导致,但综合各项研究发现PSCI发病率高,影响神经功能的康复、降低患者的生活质量和生存时间。

1.2 临床表现 PSCI患者的临床表现主要是注意力、记忆力、视空间力、语言能力及执行力等不同程度的认知损害,有时还伴有精神行为异常,常导

[收稿日期] 2019-05-19 [接受日期] 2019-09-19

[基金项目] 上海市科委医学引导类项目(124119a8900)。Supported by Medical Guiding Project of Shanghai Science and Technology Commission (124119a8900)。

[作者简介] 秦鲁平, 硕士生。E-mail: 15821309384@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161940, E-mail: xiaocalf@163.com

致患者的学习能力、工作能力、日常生活能力及社会交往能力明显减退。卢宏艳^[7]研究发现脑卒中患者存在广泛的认知功能减退, 主要表现在额叶及颞叶相关的认知功能下降, 如视空间与执行功能、注意力及回忆。Jokinen 等^[8]研究指出 83% 的脑卒中患者存在 1 个及以上认知领域的功能减退, 50% 的患者有 3 个以上认知领域的功能下降; 并且在脑卒中后 3 个月时部分患者的认知功能损害有所恢复, 但记忆力及执行功能仍存在损害。Fens 等^[9]研究认为约 50% 的小卒中及短暂性脑缺血发作患者出现生活能力和回归社会能力下降的情况, 约 39%~49% 的患者出现交流困难。还有研究表明, 脑卒中患者后续出现的工作学习障碍, 包括疲劳、焦虑抑郁、创伤后应激障碍等, 若未得到正规治疗会对患者回归社会造成影响^[10]。

2 PSCI 的影响因素

2.1 人口学因素 从人口学信息上看, 年龄和文化教育程度与 PSCI 有关。年龄不仅是脑卒中的危险因素, 也是认知功能下降的重要因素。研究认为 65 岁以上人群认知障碍发病率随着年龄增长成倍增高^[11]。但也有研究发现青年脑卒中患者的 PSCI 发病率较高。Schaapsmeeders 等^[12]研究显示 20.4%~34.8% 的年轻缺血性脑卒中患者存在认知功能受损。教育程度同样是影响 PSCI 发病的重要因素。Elbaz 等^[13]对 4 010 名健康志愿者进行的队列研究发现, 高等教育与较好的认知表现有关。Singh-Manoux 等^[14]研究表明, 受教育程度不同的人群在认知功能下降速度上没有统计学差异。此外, 有证据表明职业也会影响 PSCI 的发病率。Douiri 等^[4]的一项研究表明, 体力劳动者在缺血性脑卒中后发生认知障碍的概率更大。

2.2 血管因素 大多数 PSCI 相关的危险因素与脑卒中有关, 高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、吸烟等血管危险因素均可能会增加 PSCI 的发生风险。高血压被认为是 PSCI 潜在的血管性危险因素, 尤其是收缩压。单独的高血压也可引起认知障碍, 其机制为高血压所致的脑小血管病变、氧化应激、炎症反应及血脑屏障的破坏等^[15]。多数研究已经证实血糖升高对认知功能有损害作用, 目前被广泛接受的机制是神经毒性作用和血管损伤假说^[16-17]。

在 1 型糖尿病患者中, 认知能力下降似乎与微血管并发症有关, 但与严重低血糖发作或代谢控制不良无关。2 型糖尿病患者认知功能减退与血糖控制不良有关, 血糖控制和微血管并发症是重要的危险因素。研究表明, 在老年人群中 2 型糖尿病增加了痴呆的风险^[18]。此外, 糖尿病也与大脑的结构和功能变化有关。利用磁共振扩散加权成像技术, Reijmer 等^[19]发现与健康人相比糖尿病患者脑白质网络的微观结构发生异常和紊乱, 这些异常与信息处理速度减慢有关。高脂血症增加 PSCI 发生风险的机制尚不清楚, 但胆固醇升高是动脉粥样硬化斑块形成的危险因素。有研究发现, 中年时胆固醇水平超过 6.6 mmol/L 与老年痴呆的风险显著相关^[20]。慢性心房颤动与脑卒中、心力衰竭的发生率增加有关。患有慢性心房颤动但影像学上无梗死灶的患者, 其海马萎缩与记忆功能损害有关^[21]。已有有力证据证明, 吸烟是血管危险因素之一, 可增加脑卒中和 PSCI 的风险^[22]。

出血性脑卒中、左半球卒中、失语症、脑卒中严重程度、梗死体积, 以及既往脑卒中、多发性梗死、脑卒中复发均与 PSCI 有关^[23]。研究表明, 复发性脑卒中增加 PSCI 的发病率, 首次卒中后痴呆的发病率约为 10%, 复发性脑卒中则为 30%^[24]。认知障碍又容易导致脑卒中, 痴呆患者脑卒中严重程度更高, PSCI 发病率也会更高^[25]。

3 PSCI 的神经心理学评估

3.1 评估时间 目前关于 PSCI 的研究通常采用脑卒中后 3 个月作为认知评估时间, 是因为在该时期肢体运动、语言等神经功能缺损症状的恢复达到平台期, 而认知功能障碍开始凸显^[26]。但将脑卒中后 3 个月作为认知评估最佳时间的观点尚未得到广泛认可, 也有研究采用脑卒中后 6 个月或 1 年等作为评估时间, 甚至有学者对脑卒中患者急性期认知障碍进行研究^[27]。

3.2 评估量表 2017 年《卒中后认知障碍管理专家共识》^[1]推荐的神经心理学评估量表有记忆障碍自评量表 (Alzheimer's disease-8, AD8)、MMSE、蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA)、数字符号转化测验、连线测验、画钟试验等。其中, MMSE 和 MoCA 是国内外最常用的认知筛查量表, Salvadori

等^[28]的研究表明 MoCA 可以用于脑卒中患者急性期的认知评估。此外,也有学者将韦氏成人智力量表(Wechsler adult intelligence scale, WAIS)用于视神经脊髓炎疾病谱、轻度认知障碍、阿尔茨海默病等患者的认知功能研究^[29-30]。WAIS 是国际通用智力量表,主要用来检测语言理解能力、记忆能力与注意能力以及评估精神发育迟滞、痴呆导致的智力障碍严重程度、认知功能损害程度。

4 PSCI 的影像学研究

大多数急性脑卒中患者接受脑计算机断层扫描(computed autography, CT)检查,脑 CT 可以检出脑萎缩及脑白质病变,这些神经成像特征有助于预测患者的认知功能。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)因具有较高的特异性和灵敏性,是 PSCI 重要的神经影像学评估方法。头颅 MRI 研究发现,脑白质改变、静脉梗死、微出血、全脑萎缩、内侧颞叶萎缩等可作为 PSCI 重要的预测因子^[31]。对小样本的观察研究认为内囊、尾状核和角回等梗死可导致严重的认知障碍^[32-33]。影像学上关键部位的梗死对 PSCI 有一定的提示作用,然而由于样本量和研究方法的限制,仍然缺乏关于 PSCI 的大脑区域关键部位的全面地图^[34-36]。

脑功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可测量脑神经元活动导致的血流动力学改变,从而确定脑功能的反应区域。fMRI 可对结构成像扫描中显示的不明显损伤或形态异常提供更多有价值的信息,弥补了神经心理学测试不能准确揭示特定大脑区域认知功能的缺陷。一项关于 PSCI 特定功能网络改变的研究中,脑卒中后 fMRI 检查发现 PSCI 患者中存在一个离散的功能网络改变,局灶性梗死可改变远端脑区的连接,导致全脑网络和多个认知区域的损伤;并且与未发生 PSCI 的患者相比, PSCI 患者的全脑网络的连接性更强,而不是全脑性的紊乱^[37]。另有一项研究表明,急性脑卒中与整个功能网络的整体紊乱有关^[38]。目前国内关于应用 fMRI 对 PSCI 进行研究的文献相对较少,由于 fMRI 分析方法众多,各研究中使用的方法也不统一,需要进一步的深入研究。

5 PSCI 的预防

积极控制脑卒中的危险因素、减少脑卒中发

生及延缓脑卒中进展是预防 PSCI 的根本方法^[23]。越来越多的证据表明,降低与脑卒中相关的血管危险因素可降低 PSCI 的风险^[11]。

5.1 控制高血压 一项纳入 6 249 名参与者的队列研究表明,控制血压可使年龄 ≤ 75 岁人群的痴呆风险每年降低 8%^[39]。在脑卒中慢性期,动脉高压应被作为脑卒中复发、认知功能障碍的常见危险因素而予以治疗。未治疗的高血压和控制不良的高血压与动脉粥样硬化患者脑血流量下降有关。然而对于患有颅内血管狭窄的 PSCI 患者,强化降压药治疗可能导致低灌注。因此,需要结合患者的年龄、颅内血管情况等进一步研究 PSCI 患者的最佳目标血压,以降低 PSCI 的发病率。

5.2 控制糖尿病 糖尿病药物在预防认知功能下降方面的作用仍存在争议^[40-41]。严重低血糖与血管损伤有关,认知障碍患者比认知正常患者发生严重低血糖的风险更高^[42]。在脑卒中后糖尿病的控制中,应评估患者的认知状态和自我管理治疗能力,以减少低血糖的发生,从而降低 PSCI 的发病率。

5.3 其他 除高血压、糖尿病外,对脑卒中有影响的心房颤动、吸烟、饮酒等其他血管危险因素也是预防 PSCI 的方向。一项包括血管风险监测和体育活动在内的多领域干预研究显示,多领域干预可预防老年人 PSCI,这表明二级预防可对认知能力和整体大脑健康产生独立影响^[43]。然而,二级预防的指南相当复杂,包括二级预防药物的干预和健康的生活方式,后者包括戒烟、适度饮酒、健康饮食和定期体育锻炼等。然而,许多 PSCI 患者对药物和生活方式干预的依从性并不理想。有证据表明,运动可以改善脑卒中后的认知功能,尤其是轻度认知障碍患者的执行功能。一篇纳入了 14 项随机对照试验的 meta 分析显示,运动对脑卒中后认知功能有显著的积极影响^[44]。另一方面,久坐行为已被确认为血管疾病的危险因素,并被假设为可增加 PSCI 的风险因素^[45]。

6 小结与展望

PSCI 在脑卒中幸存患者中的发病率较高,且因国家、种族及诊断标准的不同而有所差异。血管因素、年龄、文化教育程度、职业等都是 PSCI 的影响因素。在临床工作中应重视 PSCI 的早期识别和干预,以提高脑卒中患者的临床康复效果和生活

质量,除了预防血管危险因素外,健康、积极的生活方式更值得提倡。

目前,国内外对PSCI的管理筛查和诊断越来越受到重视,也需要开展更多的研究以阐明PSCI的发病机制。对PSCI的影像学研究能为PSCI的早期诊断、疾病进展、病理生理学机制及早期干预和治疗提供更多的依据,但目前相关研究较少。此外,结合脑卒中后急性期的认知情况、临床特点及影像学改变,积极探索更有价值的PSCI评估筛查工具,将对PSCI的研究有重大意义。

[参考文献]

- [1] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017,12:519-531.
- [2] RIST P M, CHALMERS J, ARIMA H, ANDERSON C, MACMAHON S, WOODWARD M, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44: 1790-1795.
- [3] SUN J H, TAN L, YU J T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2014, 2: 80. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
- [4] DOURI A, RUDD A G, WOLFE C D. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010[J]. *Stroke*, 2013, 44: 138-145.
- [5] YU K H, CHO S J, OH M S, JUNG S, LEE J H, SHIN J H, et al; Korean-Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Study Group. Collaborators (20). Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea[J]. *Stroke*, 2013, 44: 786-788.
- [6] 曲艳吉,卓琳,詹思延. 中国脑卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013,15:1294-1301.
- [7] 卢宏艳. 缺血性小卒中患者认知功能损害的初步分析[J]. 世界临床医学,2017,11:44,48.
- [8] JOKINEN H, MELKAS S, YLIKOSKI R, POHJASVAARA T, KASTE M, ERKINJUNTTI T, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22: 1288-1294.
- [9] FENS M, VAN HEUGTEN C M, BEUSMANS G H, LIMBURG M, HAEREN R, KAEMINGK A, et al. Not as transient: patients with transient ischaemic attack or minor stroke experience cognitive and communication problems; an exploratory study[J]. *Eur J Gen Pract*, 2013, 19: 11-16.
- [10] MORAN G M, FLETCHER B, FELTHAM M G, CALVERT M, SACKLEY C, MARSHALL T. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21: 1258-1267.
- [11] EDWARDS J D, KAPOOR A, LINKEWICH E, SWARTZ R H. Return to work after young stroke: a systematic review[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13: 243-256.
- [12] SCHAAPSMEERDERS P, MAAIJWEE N A, VAN DIJK E J, RUTTEN-JACOBS L C, ARNTZ R M, SCHOONDERWALDT H C, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults[J]. *Stroke*, 2013, 44: 1621-1618.
- [13] ELBAZ A, VICENTE-VYTOPILOVA P, TAVERNIER B, SABIA S, DUMURGIER J, MAZOYER B, et al. Motor function in the elderly: evidence for the reserve hypothesis[J]. *Neurology*, 2013, 81: 417-426.
- [14] SINGH-MANOUX A, MARMOT M G, GLYMOUR M, SABIA S, KIVIMÄKI M, DUGRAVOT A. Does cognitive reserve shape cognitive decline?[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70: 296-304.
- [15] LIU Y, DONG Y H, LYU P Y, CHEN W H, LI R. Hypertension-induced cerebral small vessel disease, leading to cognitive impairment[J]. *Chin Med J*, 2018, 131: 615-619.
- [16] STRACHAN M W. R D Lawrence Lecture 2010. The brain as a target organ in type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia[J]. *Diabet Med*, 2011, 28: 141-147.
- [17] 饶颖,何小俊. 脑卒中后血管性认知障碍影响因素的meta分析[J]. 护理研究,2016,30:1047-1054.
- [18] MOHEET A, MANGIA S, SEAQUIST E R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1353: 60-71.
- [19] REIJMER Y D, BRUNDEL M, DE BRESSER J, KAPPELLE L J, LEEMANS A, BIESSELS G J; Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group. Microstructural white matter abnormalities and cognitive functioning in type 2 diabetes: a diffusion tensor imaging study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36: 137-144.
- [20] KIVIPELTO M, HELKALA E L, LAAKS O M P, HÄNNINEN T, HALLIKAINEN M, ALHAINEN K, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 149-155.
- [21] KNECHT S, OELSCHLÄGER C, DUNING T, LOHMANN H, ALBERS J, STEHLING C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29: 2125-2132.
- [22] BRAYNE C. Smoking and the brain: no good evidence exists that smoking protects against dementia[J]. *BMJ*, 2000, 320: 1087-1088.
- [23] PENDLEBURY S T. Stroke-related dementia: rates, risk factors and implications for future research[J]. *Maturitas*, 2009, 64: 165-171.
- [24] PENDLEBURY S T, ROTHWELL P M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and

- post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 1006-1018.
- [25] ROSTAMIAN S, MAHINRAD S, STIJNEN T, SABAYAN B, DE CRAEN A J. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Stroke*, 2014, 45: 1342-1348.
- [26] KENNEDY R E, WADLEY V G, MCCLURE L A, LETTER A J, UNVERZAGT F W, CROWE M, et al. Performance of the NINDS-CSN 5-minute protocol in a national population-based sample[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2014, 20: 856-867.
- [27] 俞梁,顾大东,杨越,赵轲,傅江,傅锋. 老年急性期脑梗死患者中 FIB 和 HbA_{1c} 的水平变化及其与认知功能的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2019, 17: 141-143.
- [28] SALVADORI E, PASI M, POGGESI A, CHITI G, INZITARI D, PANTONI L. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment[J]. *J Neurol*, 2013, 260: 2220-2227.
- [29] FUJIMORI J, NAKASHIMA I, BABA T, MEGURO Y, OGAWA R, FUJIHARA K. Cognitive impairment in neuromyelitis optica spectrum disorders: a comparison of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III and the Wechsler Memory Scale Revised with the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery[J]. *eNeurologicalSci*, 2017, 9: 3-7.
- [30] RUCHINSKAS R. Wechsler adult intelligence scale-4th edition digit span performance in subjective cognitive complaints, amnesic mild cognitive impairment, and probable dementia of the Alzheimer type[J]. *Clin Neuropsychol*, 2019: 1-9.
- [31] MEHRABIAN S, RAYCHEVA M, PETROVA N, JANYAN A, PETROVA M, TRAYKOV L. Neuropsychological and neuroimaging markers in prediction of cognitive impairment after ischemic stroke: a prospective follow-up study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2711-2719.
- [32] GORELICK P B, SCUTERI A, BLACK S E, DECARLI C, GREENBERG S M, IADECOLA C, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2011, 42: 2672-2713.
- [33] BIESBROEK J M, WEAVER N A, BIESSELS G J. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131: 715-728.
- [34] MUNSCH F, SAGNIER S, ASSELINEAU J, BIGOURDAN A, GUTTMANN C R, DEBRUXELLES S, et al. Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome[J]. *Stroke*, 2016, 47: 66-73.
- [35] BIESBROEK J M, VAN ZANDVOORT M J, KAPPELLE L J, SCHOO L, KUIJF H J, VELTHUIS B K, et al. Distinct anatomical correlates of discriminability and criterion setting in verbal recognition memory revealed by lesion-symptom mapping[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36: 1292-1303.
- [36] BIESBROEK J M, VAN ZANDVOORT M J, KAPPELLE L J, VELTHUIS B K, BIESSELS G J, POSTMA A. Shared and distinct anatomical correlates of semantic and phonemic fluency revealed by lesion-symptom mapping in patients with ischemic stroke[J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221: 2123-2134.
- [37] BOES A D, PRASAD S, LIU H, LIU Q, PASCUAL-LEONE A, CAVINESS V S Jr, et al. Network localization of neurological symptoms from focal brain lesions[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 10): 3061-3075.
- [38] ZHU Y, BAI L, LIANG P, KANG S, GAO H, YANG H. Disrupted brain connectivity networks in acute ischemic stroke patients[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11: 444-453.
- [39] HAAG M D, HOFMAN A, KOUDESTAAL P J, BRETHER M M, STRICKER B H. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study[J]. *Neurology*, 2009, 72: 1727-1734.
- [40] YAFFE K, FALVEY C M, HAMILTON N, HARRIS T B, SIMONSICK E M, STROTMEYER E S, et al; Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173: 1300-1306.
- [41] LAUNER L J, MILLER M E, WILLIAMSON J D, LAZAR R M, GERSTEIN H C, MURRAY A M, et al; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 969-977.
- [42] PUNTHAKEE Z, MILLER M E, LAUNER L J, WILLIAMSON J D, LAZAR R M, CUKIERMAN-YAFFEE T, et al; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35: 787-793.
- [43] NGANDU T, LEHTISALO J, SOLOMON A, LEVÄLAHTI E, AHTILUOTO S, ANTIKAINEN R, 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: 2255-2263.
- [44] OBERLIN L E, WAIWOOD A M, CUMMING T B, MARSLAND A L, BERNHARDT J, ERICKSON K I. Effects of physical activity on poststroke cognitive function: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2017, 48: 3093-3100.
- [45] JANSSEN H, DUNSTAN D W, BERNHARDT J, WALKER F R, PATTERSON A, CALLISTER R, et al. Breaking up sitting time after stroke (BUST-Stroke)[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12: 425-429.