

# 经颅直流电刺激治疗脑卒中后认知功能障碍的静息态功能性磁共振研究

谢晓明<sup>1</sup> 韩会建<sup>2</sup> 刘宏亮<sup>3</sup> 侯景明<sup>3</sup>

<sup>1</sup>郑州大学第三附属医院康复科 450000; <sup>2</sup>郑州大学医学院脑瘫外科研究治疗中心 450000;

<sup>3</sup>重庆西南医院康复科 400038

通信作者:谢晓明, Email: seafamily@sina.com

**【摘要】** **目的** 利用静息态功能性磁共振(rs-fMRI)技术,观察脑卒中后认知功能障碍(PSCI)患者在经颅直流电刺激(tDCS)治疗前和治疗4周后脑部默认网络(DMN)的重塑情况,探讨tDCS改善PSCI患者认知功能的中枢机制。**方法** 本研究选取PSCI患者18例(PSCI组)和健康受试者20例(健康对照组)。采用tDCS刺激PSCI组患者的背外侧前额叶,刺激强度2.0 mA,每次20 min,每日1次,每周5 d,共4周。治疗前及治疗4周后(治疗后),运用rs-fMRI观察PSCI患者DMN的改变情况,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价患者的认知功能。**结果** PSCI患者DMN明显异常,主要表现为后扣带回/楔前叶功能连接降低,左侧海马和内侧前额叶的功能连接增高。经4周tDCS治疗,患者的MoCA评分[(24.1±2.5)分]显著升高,DMN中后扣带回/楔前叶功能连接明显增加,左侧海马功能连接较治疗前降低。相关性分析显示,PSCI患者后扣带回/楔前叶功能连接程度与MoCA评分呈正相关。**结论** PSCI患者存在大脑DMN异常,tDCS刺激背外侧前额叶能够明显改善PSCI患者的MoCA评分,其机制可能与提高大脑DMN中后扣带回/楔前叶的功能连接程度有关。

**【关键词】** 经颅直流电刺激; 脑卒中后认知功能障碍; 静息态功能磁共振; 默认网络

**基金项目:**国家重点研发计划课题(2017YFC1308503)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.05.002

## Transcranial direct current stimulation promotes recovery of cognitive function after a stroke

Xie Xiaoming<sup>1</sup>, Han Huijian<sup>2</sup>, Liu Hongliang<sup>3</sup>, Hou Jingming<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; <sup>2</sup>Center for Surgical Research & Treatment of Cerebral Palsy, School of Medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; <sup>3</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Southwestern Hospital, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Xie Xiaoming, Email: seafamily@sina.com

**【Abstract】 Objective** To observe the functional remodeling of the default mode network (DMN) of patients with post-stroke cognitive impairment (PSCI) in response to transcranial direct current stimulation (tDCS) and to explore the mechanisms involved. **Methods** Eighteen PSCI patients and twenty healthy controls were enrolled. The PSCI patients were given 20 minutes of tDCS at 2.0mA on the dorsolateral prefrontal cortex every weekday for four weeks. The subjects were scanned using resting state functional magnetic resonance imaging before and after the intervention to explore any functional changes in the DMN. Montreal cognitive assessment (MoCA) scoring was performed before and after the treatment. **Results** Compared to the healthy controls, the cognitively impaired patients showed significant abnormalities in the DMN on admission, including decreased functional connection (FC) in the posterior cingulate cortex and/or precuneus (PCC/PCu), as well as increased FC in the medial prefrontal cortex (MPFC) and left hippocampus. After the treatment, a significant improvement in the PSCI patients' average MoCA score was observed. The average FC of the PCC/PCu had also increased significantly, while that of the left hippocampus had decreased significantly, on average. The FC in the PCC/PCu after tDCS was found to be positively related to the MoCA score measured at 4 weeks after admission. **Conclusions** PSCI patients show functional abnormalities in the DMN. tDCS applied to their dorsolateral prefrontal cortex can significantly improve their average MoCA scores, which may be related to the increasing FC of the PCC/PCu.

**【Key words】** Transcranial direct current stimulation; Stroke; Cognitive impairment; Magnetic resonance imaging; Default mode networks

**Funding:** China's National Key Research and Development Program (2017YFC1308503)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.05.002

脑卒中后认知功能障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 在临床上较为常见, 极大影响着脑卒中患者的康复及预后<sup>[1]</sup>。据文献报道, 有超过 64% 的脑卒中患者存在着不同程度的认知功能障碍<sup>[2]</sup>, 其中近 25% 的患者在 1 年后发展为血管性痴呆<sup>[3]</sup>。随着我国人口老龄化趋势加剧, 脑卒中患者的发病率不断增加, PSCI 患者的数量也呈增长趋势。目前临床上可用于 PSCI 的治疗手段不多。有研究报道, 采用经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 刺激背外侧前额叶皮质对 PSCI 具有一定疗效, 但相关神经重塑机制并不清楚<sup>[4]</sup>。

静息态功能性磁共振技术 (resting state functional MRI, rs-fMRI) 是近年来新兴的脑功能成像技术, 能够反映静息状态下大脑的自发神经波动情况。以往有较多研究利用 rs-fMRI 证实阿尔茨海默病<sup>[5]</sup>、血管性认知功能障碍<sup>[6]</sup>等认知相关疾病中存在着默认网络 (default-mode network, DMN) 功能的明显异常。有研究认为 DMN 在大脑监控外界环境、记忆提取和控制心理状态等多种脑功能任务中发挥着重要作用<sup>[7]</sup>, 其网络组成主要包括后扣带回/楔前叶皮质 (PCC/PCu)、内侧前额叶皮质、顶下小叶、内侧颞叶以及海马等脑区<sup>[8]</sup>。目前利用 rs-fMRI 观察 PSCI 患者 DMN 改变的相关研究较少, 对于采用 tDCS 治疗的 PSCI 患者的 DMN 改变情况也缺乏相应了解。本研究采用 tDCS 刺激背外侧前额叶, 观察其对 PSCI 患者认知功能的影响, 并进一步利用 rs-fMRI 观察 PSCI 患者治疗前后 DMN 的改变情况, 旨在为 tDCS 治疗 PSCI 患者提供影像学机制。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2017 年 11 月至 2018 年 5 月在我院诊断为 PSCI 的脑卒中患者 20 例。所有 PSCI 患者均为首发脑卒中, 并经 CT 或 MRI 确诊, 纳入时病程为 2 周至 1 个月。入选标准<sup>[9-10]</sup>: ①年龄 18~65 岁; ②脑卒中后认知、感知或日常生活能力下降; ③认知功能障碍程度

尚未达到痴呆标准; ④蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评分为 19~25 分; ⑤右利手; ⑥均签署治疗知情同意书。排除标准: ①发病前有痴呆或明显的认知功能障碍; ②意识障碍; ③存在失语或构音障碍、无法完成 MoCA 量表评估者; ④既往有神经或精神疾病史; ⑤脑卒中发病部位在脑 DMN 区域内; ⑥有 MRI 扫描禁忌证。20 例患者中, 1 例患者因肺部感染加重转 ICU 治疗, 1 例患者因治疗 2 周后提前出院, 退出研究, 最终纳入 18 例 PSCI 患者, 作为 PSCI 组。其中男 10 例, 女 8 例; 年龄 39~65 岁, 平均年龄 (55.6±9.6) 岁; MoCA 评分 19~25 分, 平均 (21.3±2.2) 分; 13 例为右侧脑卒中, 5 例为左侧脑卒中; 丘脑 5 例, 基底节区 5 例, 脑干 3 例, 顶叶 2 例, 岛叶 2 例, 枕叶 1 例。

同时纳入年龄、性别以及利手相匹配的 20 例健康人作为健康对照组, 其中男 11 例, 女 9 例; 年龄 39~65 岁, 平均年龄 (54.6±6.3) 岁。健康对照组受试者均签署知情同意书。2 组受试者在年龄、性别、受教育年限等方面比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性, 详见表 1。

### 二、治疗方法

采用单通道 tDCS 治疗仪对 PSCI 患者背外侧前额叶进行刺激, 刺激方法参照文献<sup>[11]</sup>, 将 3.5 cm×3.5 cm 的等渗盐水明胶海绵电极片阳极置于左背外侧前额叶, 阴极置于右侧眶上区域。电流强度为 2 mA, 每次刺激 20 min, 每周治疗 5 次, 共治疗 4 周。在 tDCS 治疗基础上, 所有患者均实行脑卒中二级预防, 相关药物根据患者病情调整, 主要包括他汀类药物、抗血小板聚集药物、控制血糖药物、控制血压药物等, 为尽量排除干扰, 本研究患者均未使用神经营养类药物。康复内容主要包括: 偏瘫肢体综合训练、关节松动训练、蜡疗、肢体气压、上/下肢康复机器人、平衡功能训练等。

### 三、fMRI 数据采集及数据处理

采用德国西门子公司生产的 Magnetom Trio Tim 3.0 T 超导磁共振全身扫描仪, 应用 8 通道扫描头线圈。受试者呈舒适仰卧位, 平躺在磁共振检查床上, 头

表 1 2 组受试者一般资料

| 组别     | 例数 | 性别(例) |   | 平均年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ ) | 受教育年限(年, $\bar{x}\pm s$ ) | 病程(d, $\bar{x}\pm s$ ) |
|--------|----|-------|---|--------------------------|---------------------------|------------------------|
|        |    | 男     | 女 |                          |                           |                        |
| PSCI 组 | 18 | 10    | 8 | 55.6±9.6                 | 10.3±3.3                  | 15.1±9.3               |
| 健康对照组  | 20 | 11    | 9 | 54.6±6.3                 | 10.8±3.9                  | -                      |

部采用泡沫填充垫固定,同时佩戴防噪音耳塞。嘱咐其扫描过程中闭上眼睛并尽量保持头部不动。首先行 T1、T2 常规扫描,然后进行 rs-fMRI 扫描,扫描采用单次激发回波平面成像技术(echo planar imaging, EPI),扫描层面平行于前后联合连线,成像参数:轴位扫描,层数 36 层,TR 2000 ms,TE 30 ms,翻转角 90°,横切面探测视野(field of view, FOV)为 256 mm×256 mm,层厚 4 mm,矩阵 64×64,体素大小为 4×4×4 mm。

fMRI 数据预处理采用 DPARSF 软件和 SPM8 软件。首先去除最初由于初始磁场信号不稳定的 10 个时间点数据,然后进行数据预处理,包括时间校正(slice timing)、头动校正(realignment)、空间标准化(normalization)和空间平滑(smooth),高斯平滑半全宽值为 6 mm。然后将功能图像进行去线性漂移(detrend)以及低频滤波(0.01~0.08 Hz)处理。运用 GIFT 软件自动提取每个受试者的 DMN 网络。数据处理流程参照文献<sup>[12]</sup>。

四、统计学方法

采用 SPSS 18.0 版软件进行数据处理。计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,性别比较采用卡方检验,组内治疗前

后比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用双独立样本 *t* 检验。提取 PSCI 患者 DMN 中功能异常脑区的连接强度 Z 值,运用 SPSS 软件将其与患者的 MoCA 评分做 Pearson 相关性分析, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

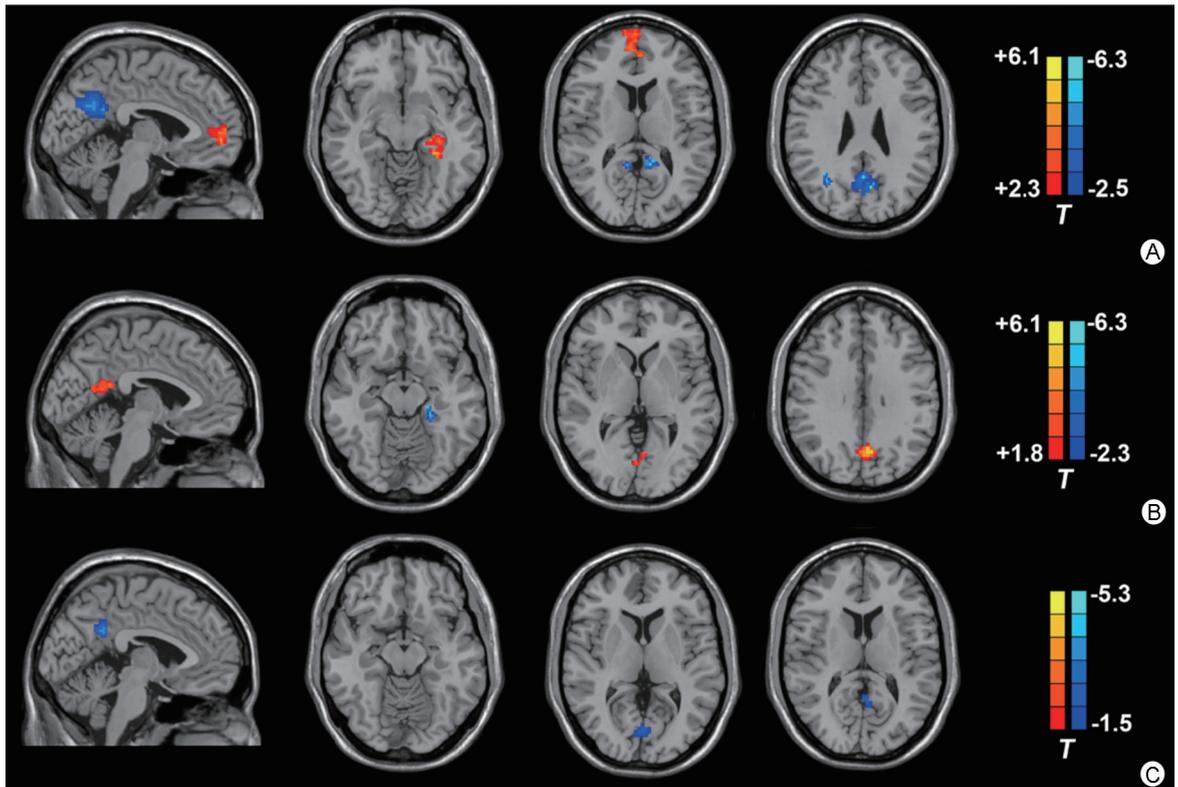
结 果

一、PSCI 患者治疗前、后 MoCA 评分情况

治疗前,PSCI 组患者的 MoCA 评分为(21.35 ± 2.23)分。治疗后,MoCA 评分为(24.16 ± 2.52)分,较组内治疗前提高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

二、PSCI 患者治疗前、后 DMN 功能连接异常区域

与健康对照组比较,治疗前 PSCI 患者 DMN 存在明显的功能连接异常区域,具体表现为:后扣带回/楔前叶功能连接降低,左侧海马、内侧前额叶功能连接增高(表 2、图 1A)。经 4 周 tDCS 治疗后,与治疗前比较,PSCI 患者 DMN 中后扣带回/楔前叶功能连接明显增加,左侧海马功能连接较治疗前降低(表 3、图 1B)。与健康对照组比较,治疗后 PSCI 患者 DMN 中后扣带回/楔前叶功能连接较健康对照组降低,无功能连接增加区域(表 3、图 1C)。



注:图中红色代表功能连接增高的区域,蓝色代表功能连接降低的区域

图 1 PSCI 患者治疗前后 DMN 功能连接异常区域

表 2 治疗前 PSCI 患者功能连接异常脑区

| 脑区         | 位置  | BA 分区 | 团块体积<br>(体素) | MNI 坐标 |     |     | t 值  |
|------------|-----|-------|--------------|--------|-----|-----|------|
|            |     |       |              | x      | y   | z   |      |
| 左侧海马       | 左   | 20    | 39           | -25    | -13 | -20 | 5.12 |
| 双侧内侧前额叶    | 左/右 | 10    | 103          | -3     | -63 | 7   | 5.66 |
| 双侧楔前叶/后扣带回 | 左/右 | 30、31 | 92           | 11     | -52 | 35  | 6.89 |

注:BA 为 Broadmann 分区

表 3 治疗后 PSCI 患者功能连接异常脑区

| 脑区         | 位置  | BA 分区 | 团块体积<br>(体素) | MNI 坐标 |     |     | t 值  |
|------------|-----|-------|--------------|--------|-----|-----|------|
|            |     |       |              | x      | y   | z   |      |
| 双侧楔前叶/后扣带回 | 左/右 | 30、31 | 61           | 13     | -50 | 33  | 5.65 |
| 左侧海马       | 左   | 20    | 33           | -27    | -13 | -16 | 6.13 |
| 双侧楔前叶/后扣带回 | 左/右 | 30、31 | 25           | 12     | -51 | 36  | 5.32 |

注:BA 为 Broadmann 分区

### 三、功能连接情况与 MoCA 评分的相关性分析

将功能连接异常脑区的连接强度  $z$  值与 PSCI 患者入院时的 MoCA 评分进行相关性分析,结果发现 DMN 中后扣带回/楔前叶的连接强度  $z$  值与患者入院时的 MoCA 评分存在正相关( $r=0.56, P=0.02$ )。经 4 周 tDCS 治疗,DMN 中的后扣带回/楔前叶功能连接强度  $z$  值与患者治疗后的 MoCA 评分仍呈正相关( $r=0.63, P<0.01$ )。

## 讨 论

本研究发现,经 4 周 tDCS 治疗后,PSCI 患者的 MoCA 评分较治疗前和健康对照组明显好转,提示 tDCS 刺激背外侧前额叶对患者的认知功恢复有积极作用,此结论与既往已有文献报道基本一致<sup>[4,11,13-15]</sup>。

本研究通过 rs-fMRI 技术观察 tDCS 患者治疗前后 DMN 区域的功能变化。功能连接主要用于反映大脑某一功能区神经元与区域内其他神经元的协作、协同关系。近年来研究发现,功能连接也能反映大脑区域内的结构连接。功能连接值增高,表明该区域神经元与网络内其他神经元突触联系增加,神经活动同步性增强,即在该网络中发挥重要作用;功能连接降低,表明该区域神经元与网络内其他神经元协同性下降,提示该脑区神经元活动异常,即该区域神经元可能出现凋亡、突触减少,相应白质纤维束发生 Wallerian's 变性,与网络内神经元联系减少。

本研究发现 PSCI 患者 DMN 功能连接降低的区域主要位于后扣带回/楔前叶区域,以上表现在阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者上也有所体现<sup>[5-6]</sup>。后扣带回/楔前叶是人体静息状态下代谢最活跃的大脑区域,可以不断地从人体自身和周边环境收集信息,并自动对这些信息进行分配。有研究发现,楔前叶/后扣带回在短时记忆回想的提取中起着非常重要的作用<sup>[16]</sup>。后扣带回/楔前叶区域功能连接降低,可

能是导致患者认知功能出现异常的重要原因。本研究发现,PSCI 患者内侧前额叶、左侧海马存在着功能连接的增高。目前对于此现象的机制还不太清楚,推测内侧前额叶和海马功能连接的增高可能与扣带回/楔前叶区域功能的降低有一定关系。

海马体位于大脑丘脑和内侧颞叶之间,属于边缘系统的一部分,主要负责长时记忆的存储转换和定向功能<sup>[17]</sup>。内侧前额叶目前认为与执行功能、情感调控及社会认知处理等有关<sup>[18]</sup>。本研究推测由于脑卒中患者后扣带回/楔前叶功能连接降低,大脑需要协调更多的脑区来参与到认知功能活动中,因而表现出海马和内侧前额叶区域功能连接的增加,以此来代偿认知功能的下降。

本研究潜在的临床意义:①目前对 PSCI 的疗效评估多采用神经心理学量表,少有报道将 fMRI 等客观指标用于 PSCI 的治疗评估。本研究将 MoCA 量表与影像学 rs-fMRI 相结合,发现 PSCI 患者楔前叶/后扣带回皮质功能连接较健康人显著降低,且该区域功能连接  $z$  值与 MoCA 评分显著正相关。说明 fMRI 在 PSCI 患者康复评定和疗效评价中具有一定的潜在临床应用价值;②目前利用 tDCS 或 rTMS 治疗认知功能障碍多选择背外侧前额叶作为治疗靶点,是否存在更有效的靶点目前仍不太清楚<sup>[19]</sup>。本研究发现,后扣带回/楔前叶区域的功能连接强度与患者的 MoCA 评分正相关,鉴于后扣带回/楔前叶区域在认知功能中的重要作用,今后能否可以将此区域作为刺激靶点,从而获得更好的认知康复疗效,在未来的临床研究中可以对此问题展开探讨。值得说明的是,本研究选取的研究对象为脑卒中后轻度认知功能障碍的患者,中重度认知功能障碍患者是否也有此表现尚需进一步研究。

本研究存在的不足之处:①受试者样本量不足,未设置 tDCS 假刺激组作为对照,以进一步排除 PSCI 患者认知功能自行恢复的影响;②本研究的认知功能评

定仅采用了 MoCA 量表评定,未使用简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)及与言语、记忆、执行功能相关的量表<sup>[10, 20]</sup>。在今后的研究中,可增加执行功能/注意力、记忆、语言能力、视空间能力等认知域的评估;③本研究随访时间仅为 1 个月,应延长随访时间,观察 tDCS 的后续治疗效应。

综上所述,本研究发现 PSCI 患者存在着 DMN 的功能异常,主要表现为后扣带回/楔前叶功能连接降低,左侧海马和内侧前额叶的功能连接增高,且后扣带回/楔前叶功能连接程度与患者的 MoCA 评分正相关。经 tDCS 治疗 4 周后,患者的 MoCA 评分明显提高,主要与 tDCS 可以增加患者后扣带回/楔前叶功能连接程度有一定关系。在今后的研究中,可以将 DMN 内一些关键区域,如本研究发现的后扣带回/楔前叶区域作为刺激靶点,探讨其效果是否优于目前常用的背外侧前额叶刺激区域。

### 参 考 文 献

[1] Lee B, Pyun SB. Characteristics of cognitive impairment in patients with post-stroke aphasia[J]. *Ann Rehabil Med*, 2014, 38(6): 759-765. DOI: 10.5535/arm.2014.38.6.759.

[2] Jin YP, Di Legge S, Ostbye T, et al. The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population[J]. *Alzheimers Dement*, 2006, 2(3): 171-178. DOI: 10.1016/j.jalz.2006.03.006.

[3] Deramecourt V, Pasquier F. Neuronal substrate of cognitive impairment in post-stroke dementia[J]. *Brain*, 2014, 137(9): 2404-2405. DOI: 10.1093/brain/awu188.

[4] Cruz Gonzalez P, Fong KNK, Chung RCK, et al. Can transcranial direct-current stimulation alone or combined with cognitive training be used as a clinical intervention to improve cognitive functioning in persons with mild cognitive impairment and dementia? a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12(1): 416. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00416.

[5] Jovicich J, Babiloni C, Ferrari C, et al. Two-year longitudinal monitoring of amnesic mild cognitive impairment patients with prodromal Alzheimer's disease using topographical biomarkers derived from functional magnetic resonance imaging and electroencephalographic activity[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(1): 15-35. DOI: 10.3233/JAD-180158.

[6] Chand GB, Hajjar I, Qiu D. Disrupted interactions among the hippocampal, dorsal attention, and central-executive networks in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(12): 4987-4997. DOI: 10.1002/hbm.24339.

[7] Grieder M, Wang DJJ, Dierks T, et al. Default mode network complexity and cognitive decline in mild Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12(1): 770. DOI: 10.3389/fnins.2018.00770.

[8] Mak LE, Minuzzi L, MacQueen G, et al. The default mode network in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Connect*, 2017, 7(1): 25-33. DOI: 10.1089/brain.2016.0438.

[9] 董强, 郭起浩, 罗本燕, 等. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(6): 519-531. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2017.06.011.

[10] Nijse B, Visser-Meily JM, van Mierlo ML, et al. Temporal evolution of poststroke cognitive impairment using the Montreal cognitive assessment [J]. *Stroke*, 2017, 48(1): 98-104. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014168.

[11] Figlewski K, Blicher JU, Mortensen J, et al. Transcranial direct current stimulation potentiates improvements in functional ability in patients with chronic stroke receiving constraint-induced movement therapy [J]. *Stroke*, 2017, 48(1): 229-232. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014988.

[12] Teipel SJ, Bokde AL, Meindl T, et al. White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(3): 2021-2032. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.067.

[13] Meinzer M, Lindenberg R, Phan MT, et al. Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: behavioral effects and neural mechanisms[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(9): 1032-1040. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.07.159.

[14] Zamboni G, Griffanti L, Jenkinson M, et al. White matter imaging correlates of early cognitive impairment detected by the Montreal cognitive assessment after transient ischemic attack and minor stroke[J]. *Stroke*, 2017, 49(3): 2021-2032. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.067.

[15] Karunanayaka PR, Lee EY, Lewis MM, et al. Default mode network differences between rigidity and tremor-predominant Parkinson's disease[J]. *Cortex*, 2016, 81(1): 239-250. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.04.021.

[16] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(1): 253-258. DOI: 10.1073/pnas.0135058100.

[17] Wu W, Brickman AM, Luchsinger J, et al. The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(6): 698-706. DOI: 10.1002/ana.21557.

[18] Déziel RA, Ryan CL, Tasker RA. Ischemic lesions localized to the medial prefrontal cortex produce selective deficits in measures of executive function in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 293(1): 54-61. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.07.003.

[19] Randver R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex to alleviate depression and cognitive impairment associated with Parkinson's disease: a review and clinical implications[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 393(1): 88-99. DOI: 10.1016/j.jns.2018.08.014.

[20] He M, Wang J, Liu N, et al. Effects of blood pressure in the early phase of ischemic stroke and stroke subtype on poststroke cognitive impairment [J]. *Stroke*, 2018, 49(7): 1610-1617. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020827.

(修回日期: 2020-04-03)

(本文编辑: 凌 琛)