

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.008

脑血管疾病专题

CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 对脑卒中后认知功能障碍的评估价值

白玉倩,薛照亭,白如玉,魏杜冰,田甜

基金项目: 陕西省 2022 年科技计划项目(2022JM-582)

作者单位: 716000 延安 陕西省延安市人民医院神经内科

通信作者: 白如玉 E-mail: 48104395@qq.com



【摘要】 目的 探究 CT 灌注参数联合血清活化转录因子 4(ATF4)、14-3-3 γ 蛋白(YWHAG)对脑卒中后认知功能障碍(PSCI)的评估价值。方法 选取 2023 年 3 月—2025 年 5 月延安市人民医院神经内科诊治的脑卒中患者 196 例为脑卒中组,均行 CT 脑灌注成像,根据是否发生 PSCI 分为 PSCI 亚组 121 例和非 PSCI 亚组 75 例,另选取同期医院健康体检者 160 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 ATF4、YWHAG 水平;多因素 Logistic 回归分析脑卒中患者发生 PSCI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 对脑卒中患者发生 PSCI 的预测价值。结果 脑卒中组血清 ATF4、YWHAG 水平高于健康对照组($t/P=14.681/<0.001$ 、 $15.167/<0.001$)。PSCI 亚组简易精神状态量表(MMSE)评分、脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)低于非 PSCI 亚组($t/P=25.742/<0.001$ 、 $4.724/<0.001$ 、 $7.455/<0.001$)。平均通过时间(MTT)、达峰时间(TTP)及血清 ATF4、YWHAG 水平高于非 PSCI 亚组($t/P=5.587/<0.001$ 、 $4.839/<0.001$ 、 $7.430/<0.001$ 、 $6.646/<0.001$)。Logistic 回归分析表明,MTT 长、TTP 长、ATF4 高、YWHAG 高是脑卒中患者 PSCI 发生的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.141(1.220\sim 3.758)$ 、 $2.512(1.363\sim 4.630)$ 、 $4.271(1.817\sim 10.038)$ 、 $5.455(2.063\sim 14.421)$]。MMSE 评分高、CBF 高、CBV 高是独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.651(0.428\sim 0.990)$ 、 $0.691(0.491\sim 0.972)$ 、 $0.643(0.438\sim 0.944)$]。ROC 曲线分析表明,CBF、CBV、MTT、TTP、ATF4、YWHAG 单独及六者联合预测脑卒中患者发生 PSCI 的 AUC 分别为 0.696、0.791、0.750、0.703、0.752、0.717、0.934。六者联合预测的 AUC 高于其各自单独预测的 AUC($Z/P=5.124/<0.001$ 、 $3.862/<0.001$ 、 $4.231/<0.001$ 、 $4.657/<0.001$ 、 $3.985/<0.001$ 、 $4.412/<0.001$)。结论 脑卒中患者血清 ATF4、YWHAG 水平异常高表达,二者联合 CT 灌注参数对脑卒中并发 PSCI 的预测效能更高,可辅助临床评估。

【关键词】 脑卒中; 认知功能障碍; CT 灌注参数; 活化转录因子 4; 14-3-3 γ 蛋白; 评估价值**【中图分类号】** R743.3**【文献标识码】** A

The evaluation value of CT perfusion parameters combined with serum ATF4 and YWHAG for post-stroke cognitive impairment Bai Yuqian, Xue Zhaoxing, Bai Ruyu, Wei Dubing, Tian Tian. Department of Neurology, Yan'an People's Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Funding program: Shaanxi Province 2022 Science and Technology Program (2022JM-582)

Corresponding author: Bai Ruyu, E-mail: 48104395@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the evaluation value of CT perfusion parameters combined with serum activating transcription factor 4 (ATF4) and 14-3-3 protein gamma (YWHAG) for post-stroke cognitive impairment (PSCI). **Methods** From March 2023 to May 2025, 196 stroke patients treated in the Department of Neurology at Yan'an People's Hospital were selected to constitute the stroke group. All patients underwent CT cerebral perfusion imaging and were divided into a PSCI subgroup ($n=121$) and a non-PSCI subgroup ($n=75$) based on the occurrence of PSCI. During the same period, 160 individuals undergoing routine health examinations at the hospital were selected as the healthy control group. CT cerebral perfusion parameters and serum ATF4 and YWHAG levels were compared among the groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for PSCI. ROC curve analysis was performed to evaluate the predictive value of CT perfusion parameters combined with serum ATF4 and YWHAG for PSCI. **Results** Serum ATF4 and YWHAG levels were significantly higher in the stroke group than in the healthy control group ($t/P=14.681/<0.001$, $15.167/<0.001$). In the PSCI subgroup, MMSE scores, cerebral blood flow (CBF), and cerebral blood volume (CBV) were significantly lower than those in the

non-PSCI subgroup ($t/P=25.742/<0.001$, $4.724/<0.001$, $7.455/<0.001$), while mean transit time (MTT), time to peak (TTP), and serum ATF4 and YWHAG levels were significantly higher ($t/P=5.587/<0.001$, $4.839/<0.001$, $7.430/<0.001$, $6.646/<0.001$). High MTT [$OR(95\%CI)=2.141(1.220-3.758)$], high TTP [$OR(95\%CI)=2.512(1.363-4.630)$], high ATF4 [$OR(95\%CI)=4.271(1.817-10.038)$], and high YWHAG [$OR(95\%CI)=5.455(2.063-14.421)$] were independent risk factors for PSCI, whereas high MMSE scores [$OR(95\%CI)=0.651(0.428-0.990)$], high CBF [$OR(95\%CI)=0.691(0.491-0.972)$], and high CBV [$OR(95\%CI)=0.643(0.438-0.944)$] were protective factors. The AUCs for predicting PSCI using CBF, CBV, MTT, TTP, serum ATF4, YWHAG, and the combination of all six factors were 0.696, 0.791, 0.750, 0.703, 0.752, 0.717, and 0.934, respectively. The combined prediction of these six factors was significantly superior to each individual predictor ($Z/P=5.124/<0.001$, $3.862/<0.001$, $4.231/<0.001$, $4.657/<0.001$, $3.985/<0.001$, $4.412/<0.001$). **Conclusion** ATF4 and YWHAG are abnormally overexpressed in the serum of PSCI patients. Their combination with CT perfusion parameters demonstrates higher predictive power for PSCI and may assist in the clinical evaluation of stroke complicated by cognitive impairment.

【Key words】 Stroke; Cognitive impairment; CT perfusion parameters; Activating transcription factor 4; 14-3-3 protein gamma; Evaluation value

脑卒中是一种全球高发的急性神经系统疾病,致死率高,常遗留不可逆的神经功能损伤^[1]。脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是其常见并发症,有 30%~60% 的患者在病程不同阶段出现记忆力减退、执行功能受损等表现,严重影响生活质量和社会功能^[2-3]。因此,建立有效的早期评估体系对 PSCI 的预防和干预至关重要。CT 灌注成像可定量评估脑血流状态,灵敏反映局部血流动力学变化,辅助判断脑功能区灌注损伤程度,为认知功能风险提供早期预警。但其参数受处理方式差异的影响,一致性尚待提高^[4-5]。血清生物标志物在中枢神经系统疾病评估中日益受到关注。活化转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)作为内质网应激的关键调控因子,在脑缺血环境中表达上调,参与神经元损伤进程^[6]。14-3-3 γ 蛋白(14-3-3 protein gamma, YWHAG)参与突触稳定性的维持与神经元存活,其表达水平与多种神经退行性疾病相关^[7-8]。目前,关于 CT 灌注参数与血清标志物联合用于 PSCI 早期预测的研究仍相对有限。本研究旨在综合分析 CT 灌注参数及血清 ATF4、YWHAG 水平,探讨其联合应用对 PSCI 的评估价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 3 月—2025 年 5 月延安市人民医院神经内科诊治的脑卒中患者 196 例为脑卒中组,男 106 例,女 90 例,年龄 41~82(62.82 $\pm$ 6.60)岁。另选取同期医院健康体检者 160 例为健康对照组,男 86 例,女 74 例,年龄 40~80(62.15 $\pm$ 6.55)岁。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准通过(2023-KY-0115),受试者和/或家属均知情同意并签署知情

同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①经头颅磁共振成像明确诊断为脑卒中,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中的诊断标准^[9];②发病时间 <7 d,入院 24 h 内完成 CT 灌注成像;③年龄均 >18 岁;④病历资料完整。(2) 排除标准:①既往有认知障碍或痴呆史;②合并严重系统性疾病;③严重器官衰竭患者;④无法配合完成认知功能检测者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集性别、年龄、BMI、基础疾病、吸烟史、饮酒史、脑卒中家族史、发病至溶栓时间、病程、发病诱因、卒中类型、梗死部位、急性卒中治疗试验(trial of Org 10172 in acute stroke treatment, TOAST)分型、简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分。

1.3.2 CT 灌注参数测定: 患者入院 24 h 内完成 CT 灌注成像检查。采用德国西门子双源 CT 扫描仪(SOM-ATOM Definition Flash, 西门子医疗系统有限公司)患者仰卧位固定头部,以扫描线与听眦线平行,扫描参数:管电压 80 kV,管电流 200 mA,层厚 5 mm,矩阵 512 $\times$ 512。于患者肘静脉注射碘海醇 40 ml 及生理盐水 20 ml,延时 5 s 后连续扫描 60 s 计 120 帧图像,经软件处理,自动分析脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)及达峰时间(time to peak, TTP)等脑血流相关参数,由 2 名高年资影像科副主任医师独立测量,取均值作为最终结果。

1.3.3 血清 ATF4、YWHAG 水平检测: 于患者治疗前及健康者体检时采集空腹肘静脉血 5 ml,4 $^{\circ}$ C 下离心留取血清-80 $^{\circ}$ C 保存。采用 ELISA 法检测血清 ATF4(武

汉菲恩生物科技有限公司试剂盒,货号 EH2677)、YWHAG(上海纪宁生物科技有限公司试剂盒,货号 JN18279)水平。

1.3.4 PSCI 判定及分组:所有脑卒中患者均在出院后 1 个月内由经专业培训的神内科医师统一评估其发生 PSCI 的情况,确保分组准确性。采用 MMSE 进行评估^[10],评分<27 分定义为认知功能障碍(PSCI 亚组 121 例),MMSE 评分≥27 分评为认知功能未见明显异常者(非 PSCI 亚组 75 例)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归分析脑卒中患者发生 PSCI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 对脑卒中患者发生 PSCI 的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 ATF4、YWHAG 水平比较 脑卒中组血清 ATF4、YWHAG 水平高于健康对照组,差异有统计学意义(P 均<0.01),见表 1。

表 1 健康对照组与脑卒中组血清 ATF4、YWHAG 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum ATF4 and YWHAG expression between healthy control group and stroke group

组别	例数	ATF4(ng/L)	YWHAG($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	160	337.45±40.192	29.02±4.37
脑卒中组	196	406.59±47.2	38.46±6.81
t 值		14.681	15.167
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组临床资料及血清 ATF4、YWHAG 水平比较

PSCI 亚组 MMSE 评分、CBF、CBV 低于非 PSCI 亚组,MTT、TTP 及血清 ATF4、YWHAG 水平高于非 PSCI 亚组(P 均<0.01),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析脑卒中患者发生 PSCI 的影响因素 以 PSCI 发生为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),纳入表 2 中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:MTT 长、TTP 长、ATF4 高、YWHAG 高是脑卒中患者 PSCI 发生的独立危险因素,MMSE 评分高、CBF 高、CBV 高是独立保护因素($P<0.05$),见表 3。

2.4 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 对脑卒中患者发生 PSCI 的预测价值 绘制 CT 灌注参数联合

表 2 非 PSCI 亚组与 PSCI 亚组脑卒中患者临床资料及血清 ATF4、YWHAG 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical characteristics and serum ATF4 and YWHAG expression levels between patients in the non-PSCI subgroup and the PSCI subgroup

项目	非 PSCI 亚组 ($n=121$)	PSCI 亚组 ($n=75$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 67(55.37) 女 54(44.63)	39(52.00) 36(48.00)	0.212	0.645
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	62.68±6.52	63.05±6.71	0.382	0.703
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	22.30±2.14	22.15±2.36	0.458	0.647
吸烟史[例(%)]	30(24.79)	16(21.33)	0.309	0.579
饮酒史[例(%)]	37(30.58)	24(32.00)	0.044	0.835
脑卒中家族史[例(%)]	22(18.18)	18(24.00)	0.965	0.326
高血压[例(%)]	78(64.46)	51(68.00)	0.257	0.612
糖尿病[例(%)]	28(23.14)	16(21.33)	0.087	0.768
高脂血症[例(%)]	32(26.45)	20(26.67)	0.001	0.973
冠心病[例(%)]	54(44.63)	31(41.33)	0.205	0.651
发病至溶栓时间($\bar{x}\pm s$,h)	3.65±0.60	3.71±0.58	0.689	0.492
发病诱因[例(%)]			0.294	0.863
劳累/情绪激动	42(34.71)	28(37.33)		
无明显诱因	58(47.93)	36(48.00)		
其他	21(17.36)	11(14.67)		
卒中类型[例(%)]			0.382	0.537
脑梗死	98(80.99)	58(77.33)		
脑出血	23(19.01)	17(22.67)		
梗死部位[例(%)]			1.483	0.476
前循环	72(59.50)	38(50.67)		
后循环	35(28.93)	26(34.67)		
混合	14(11.57)	11(14.66)		
TOAST 分型[例(%)]			0.460	0.928
大动脉粥样硬化	52(42.98)	35(46.67)		
心源性栓塞	31(25.62)	18(24.00)		
小动脉闭塞	28(23.14)	15(20.00)		
其他/不明	10(8.26)	7(9.33)		
MMSE 评分($\bar{x}\pm s$,分)	28.15±1.02	18.59±3.88	25.742	<0.001
CBF($\bar{x}\pm s$, $\text{ml}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot \text{min}^{-1}$)	47.82±7.38	43.19±5.32	4.724	<0.001
CBV($\bar{x}\pm s$, $\text{ml}/100\text{g}$)	2.16±0.52	1.64±0.39	7.455	<0.001
MTT($\bar{x}\pm s$,s)	3.39±0.63	3.92±0.67	5.587	<0.001
TTP($\bar{x}\pm s$,s)	4.01±0.58	4.46±0.71	4.839	<0.001
ATF4($\bar{x}\pm s$, ng/L)	386.75±44.13	438.59±52.45	7.430	<0.001
YWHAG($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	35.89±6.57	42.61±7.33	6.656	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析脑卒中患者发生 PSCI 的影响因素

Tab.3 Analysis of influencing factors of PSCI occurrence using a multi-factor Logistic regression model

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
MMSE 评分高	-0.429	0.214	4.023	0.045	0.651	0.428~0.990
CBF 高	-0.370	0.174	4.512	0.034	0.691	0.491~0.972
CBV 高	-0.442	0.196	5.077	0.024	0.643	0.438~0.944
MTT 长	0.761	0.287	7.036	0.008	2.141	1.220~3.758
TTP 长	0.921	0.312	8.716	0.003	2.512	1.363~4.630
ATF4 高	1.452	0.436	11.088	<0.001	4.271	1.817~10.038
YWHAG 高	1.697	0.496	11.699	<0.001	5.455	2.063~14.421

血清 ATF4、YWHAG 水平预测脑卒中患者发生 PSCI 的 ROC 曲线,并计算 AUC。结果显示:CBF、CBV、MTT、TTP、ATF4、YWHAG 单独及六者联合预测脑卒中患者发生 PSCI 的 AUC 分别为 0.696、0.791、0.750、0.703、0.752、0.717、0.934,六者联合预测的 AUC 高于其各自单独预测的 AUC($Z/P=5.124/<0.001$ 、 $3.862/<0.001$ 、 $4.231/<0.001$ 、 $4.657/<0.001$ 、 $3.985/<0.001$ 、 $4.412/<0.001$) ,见表 4、图 1。

表 4 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 预测脑卒中患者发生 PSCI 的价值

Tab.4 Comparison of the value of CT perfusion parameters combined with serum ATF4 and YWHAG expression levels in predicting PSCI

变 量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
CBF	44.25 ml • 100g ⁻¹ • min ⁻¹	0.696	0.627~0.760	0.800	0.512	0.312
CBV	1.88 ml/100g	0.791	0.727~0.745	0.800	0.686	0.486
MTT	3.61 s	0.750	0.684~0.809	0.707	0.694	0.401
TTP	4.39 s	0.703	0.634~0.766	0.547	0.769	0.316
ATF4	402.20 ng/L	0.752	0.686~0.811	0.760	0.636	0.396
YWHAG	39.50 μg/L	0.717	0.649~0.779	0.600	0.744	0.344
六者联合		0.934	0.890~0.964	0.853	0.876	0.729

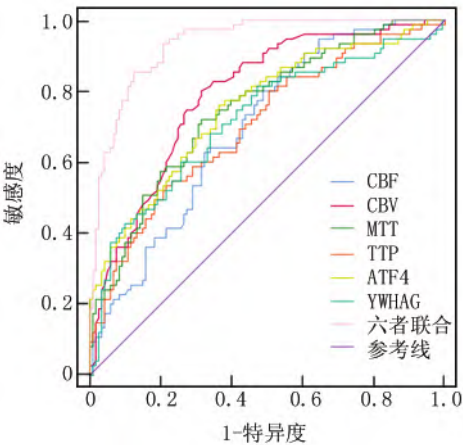


图 1 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 水平预测脑卒中患者发生 PSCI 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting PSCI using CT perfusion parameters combined with serum ATF4 and YWHAG expression levels

3 讨 论

脑卒中是因脑部血流突然中断或出血而导致的功能缺损性疾病。1990—2021 年间,全球脑卒中发病率上升 70% ,死亡人数增加 44%^[11-12]。PSCI 作为脑

卒中常见并发症,可显著影响患者的康复进程与生存质量^[13]。PSCI 的发生涉及多种病理机制,包括脑灌注不足、神经炎症反应、氧化应激及突触功能障碍等^[14-15]。因此,探索可早期识别高风险患者的生物标志物与影像学指标具有重要临床意义。

CT 灌注成像通过动态监测对比剂通过脑组织的时间-密度变化,可定量反映脑微循环状态^[16-17]。已有研究表明,CT 灌注参数异常在认知障碍患者中具有较高的预测价值,尤其在血管性认知障碍的判断方面具有重要意义^[18]。本研究结果显示,PSCI 亚组患者 CBF、CBV 显著降低,MTT、TTP 显著延长。CBF 下降和 CBV 减少通常提示脑组织处于缺血或低灌注状态,MTT 与 TTP 延长则反映脑血流滞留或侧支循环代偿不足,提示脑灌注障碍可能是 PSCI 发生的重要生理基础^[17]。卒中后责任血管狭窄或闭塞导致远端灌注压下降,当脑自动调节功能受损时,首先表现为 MTT 代偿性延长以维持 CBF;代偿机制耗竭后,CBF 和 CBV 随之下落,局部脑组织氧供不足,进而影响海马、前额叶等认知相关脑区的能量代谢与神经递质合成^[16-17,19]。本研究结果进一步证实,CT 灌注参数可用于评估卒中后早期脑部灌注状态,为认知功能变化提供量化依据。

ATF4 是细胞内应激反应的重要调控蛋白,广泛参与内质网应激、氧化损伤、蛋白质错误折叠反应及细胞凋亡过程^[20-21]。Kumar 等^[22]研究发现,调节 ATF4 表达可影响卒中后神经可塑性与功能恢复。另有研究显示,ATF4 可通过与线粒体单碳代谢通路形成动态交互调控网络,在神经元存活的分子机制中发挥关键调控作用^[23]。本研究中,PSCI 亚组患者血清 ATF4 浓度显著升高,且是 PSCI 发生的影响因素,提示其可作为卒中后神经损伤的潜在标志物。推测脑缺血后,局部组织 ATP 耗竭导致内质网内蛋白质错误折叠,触发未折叠蛋白反应,进而促使 ATF4 表达上调。一方面 ATF4 通过诱导分子伴侣表达以恢复内质网稳态,另一方面持续过度激活可启动 C/EBP 同源蛋白依赖性凋亡通路,加剧神经元丢失^[20]。

YWHAG 具有调控多种信号通路、维持细胞功能稳定及促进突触可塑性的作用。在神经系统中,YWHAG 参与神经元轴突导向、树突发育及突触稳态调节,是维持认知功能的重要分子基础^[24]。肖品岚等^[25]研究表明,YWHAG 在阿尔茨海默病中表达异常,与神经退行性变密切相关。本研究发现,PSCI 患者血清 YWHAG 水平显著升高且为危险因素,与 Guo 等^[8]在阿尔茨海默病中的研究结果一致,提示其可能

参与卒中后神经可塑性改变或代偿性调节机制。在脑缺血再灌注损伤发生后,YWHAG 可通过调控核因子- κ B 信号通路减轻炎症反应,同时参与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路的激活以促进神经元存活^[24]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,单一 CT 灌注参数或血清标志物对 PSCI 的预测能力有限,CT 灌注参数虽能反映血流动力学状态,但易受扫描技术及后处理算法影响;血清标志物则受采样时间、个体代谢差异等因素干扰。将影像学参数与血清标志物整合构建联合模型,其 AUC 达 0.934,显著优于各指标单独预测。提示联合模型不仅整合了结构性灌注信息与动态分子表达特征,还克服了单一指标受生理变异影响较大的局限性,有助于实现 PSCI 的早期精准识别。

4 结 论

综上所述,血清 ATF4、YWHAG 在 PSCI 患者中异常高表达,二者联合 CT 灌注参数对 PSCI 的预测效能较高,可辅助 PSCI 的临床评估。多指标整合模型为卒中患者认知功能的动态评估与个体化干预提供了新的思路与工具。但本研究仍存在一定局限:为横断面分析,未能评估 CT 灌注参数与生物标志物的动态变化对认知状态的持续预测效力。其次,样本量相对较小,未进行外部验证。未来研究可结合多模态认知测试及脑功能磁共振技术,提升评估的全面性。进一步探讨通过药物干预或康复训练调控 ATF4、YWHAG 表达水平对认知功能的影响,探索其作为潜在干预靶点的可行性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

白玉倩:设计研究方案,实施研究过程、论文撰写与修改;薛照亭:数据采集与处理;白如玉:研究方案指导与审定、论文审阅;田甜:统计学分析,论文修改;魏杜冰:资料搜集整理

参考文献

- [1] Jiang Y, Shen J, Chen P, et al. Association of triglyceride glucose index with stroke: From two large cohort studies and Mendelian randomization analysis [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(9): 5409-5416. DOI: 10.1097/JIS.0000000000001795.
- [2] Gallucci L, Sperber C, Guggisberg AG, et al. Post-stroke cognitive impairment remains highly prevalent and disabling despite state-of-the-art stroke treatment [J]. *Int J Stroke*, 2024, 19(8): 888-897. DOI: 10.1177/17474930241238637.
- [3] Shin S, Yeo SM, Lee BC, et al. Factors associated with post-stroke cognitive impairment: A narrative review [J]. *Brain Neurorehabil*, 2024, 17(3): e20. DOI: 10.12786/bn.2024.17.e20.
- [4] Gragnano E, Cocozza S, Rizzuti M, et al. Evolution of CT perfusion software in stroke imaging: From deconvolution to artificial intelligence [J]. *Eur Radiol*, 2026, 36(1): 687-696. DOI: 10.1007/s00330-025-11779-8.

- [5] 许英冬,李致文,李瑞英,等. CT 灌注成像参数与血清非对称性二甲基精氨酸、脂蛋白相关磷脂酶 A2 对急性脑梗死患者静脉溶栓疗效的评估价值 [J]. *心脑血管病防治*, 2025, 25(1): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2025.01.016.
- [6] Goswami P, Akhter J, Mangla A, et al. Downregulation of ATF-4 attenuates the endoplasmic reticulum stress-mediated neuroinflammation and cognitive impairment in experimentally induced Alzheimer's disease model [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(8): 5071-5082. DOI: 10.1007/s12035-023-03861-3.
- [7] Peng Y, Zhu L, Bai Q, et al. Serum level of YWHAG as a diagnostic marker of cognitive impairment in Parkinson's disease patients [J]. *Acta Neurol Belg*, 2024, 124(3): 879-885. DOI: 10.1007/s13760-023-02441-5.
- [8] Guo Y, Chen SD, You J, et al. Multiplex cerebrospinal fluid proteomics identifies biomarkers for diagnosis and prediction of Alzheimer's disease [J]. *Nat Hum Behav*, 2024, 8(10): 2047-2066. DOI: 10.1038/s41562-024-01924-6.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [10] 吕晓飞,张金苹,朱超霞,等. 血清乙酰胆碱酯酶、脂蛋白相关磷脂酶 A2、程序性细胞死亡因子 4 表达水平对急性脑梗死患者并发生卒中后认知功能障碍的评估价值 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2025, 46(11): 1030-1035. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2025.11.005.
- [11] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025 [J]. *Int J Stroke*, 2025, 20(2): 132-144. DOI: 10.1177/17474930241308142.
- [12] Yoshimoto T, Yamagami H, Matsumaru Y. Recent advances in stroke genetics-unraveling the complexity of cerebral infarction: A brief review [J]. *Genes (Basel)*, 2025, 16(1): 59. DOI: 10.3390/genes16010059.
- [13] Ma Y, Chen Y, Yang T, et al. Blood biomarkers for post-stroke cognitive impairment: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33(8): 107632. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107632.
- [14] 涂舒婷,林嘉滢,庄金阳,等. 脑卒中后认知障碍发病现状及相关因素分析: 一项基于脑卒中全周期康复的多中心横断面研究 [J]. *中国全科医学*, 2024, 27(23): 2829-2837. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0784.
- [15] 赵雪姣,李娟,李雨洁,等. 中国脑卒中后认知障碍患病趋势及影响因素的 Meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2026, 29(3): 380-392. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0073.
- [16] Olthuis SGH, Pinckaers FME, Robbe MMQ, et al. CT perfusion imaging after selection for late-window endovascular stroke treatment: Secondary analysis of the MR CLEAN-LATE randomized trial [J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82(6): 589-596. DOI: 10.1001/jamaneurol.2025.0716.

(下转 944 页)

- 卒中患者脑血流动力学及神经功能的影响[J].海南医学,2020,31(5):579-581. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.05.009.
- [18] Yu LT, Huang LY, Zhao YY, et al. Atorvastatin promotes pro/anti-inflammatory phenotypic transformation of microglia via wnt/ β -catenin pathway in hypoxic-ischemic neonatal rats[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(6): 3559-3577. DOI: 10.1007/s12035-023-03777-y.
- [19] Wagner J, Park LM, Mukhopadhyay P, et al. PCSK9 inhibition attenuates alcohol-associated neuronal oxidative stress and cellular injury[J]. Brain Behav Immun, 2024, 119(2): 494-506. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.04.022.
- [20] Hendawy N, Salaheldin TH, Abuelezz SA. PCSK9 Inhibition reduces depressive like behavior in cums-exposed rats: Highlights on HMGB1/RAGE/TLR4 pathway, NLRP3 inflammasome complex and IDO-1[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2023, 18(1-2): 195-207. DOI: 10.1007/s11481-023-10060-3.
- [21] 俞佳, 蒋科, 郭莹. 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(14): 66-70. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.14.010.
- [22] 石叶军, 荆玉雷, 李超生, 等. 依洛尤单抗与阿利西尤单抗对缺血性脑卒中的预防作用及用药安全性的 Meta 分析[J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(7): 673-682. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20230508-00266.
- [23] 齐畅, 张萌, 刘海颖, 等. 血清 LDL-C/HDL-C、non-HDL-C、RLP-C、sdLDL-C 与老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的相关性[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(7): 127-133. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.07.027.
- [24] Zhang K, Li T, Tian J, et al. Subtypes of anterior circulation large artery occlusions with acute brain ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 3442-3452. DOI: 10.1038/s41598-020-60399-3.
- [25] Wang YQ, Yang S, Zhang SY, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism effects on lipid metabolism and risk of cerebral infarction in northwest han Chinese population[J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2023, 16(5): 303-312. DOI: 10.2147/PGPM.S404663.
- [26] 陈宏丹, 李慧, 柳雯, 等. 阿利西尤单抗联合匹伐他汀治疗老年动脉粥样硬化患者的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2022, 31(6): 693-698. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2022.06.08.
- [27] Barale C, Melchionda E, Morotti A, et al. PCSK9 biology and its role in atherothrombosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5880-5890. DOI: 10.3390/ijms22115880.
- [28] Gao YJ, Chen ZG, Li XJ, et al. The efficacy and safety of the Xuesaitong soft capsule in the treatment of patients with ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(8): 2695-2708. DOI: 10.21037/apm-22-748.
- [29] 凌雪辉, 许文杰, 秦勇, 等. 急性脑梗死患者血清 miR-22-3p、NLRP3 水平与炎症因子及预后不良的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(1): 86-92. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.015.
- [30] Geng HJ, Zhang LD, Xin C, et al. Xuesaitong oral preparation as adjuvant therapy for treating acute cerebral infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 285(1): 114849-114859. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114849.
- [31] 黄建申, 黄金武, 黄智伟, 等. PVIs、Sestrin2、Pannexin1 与急性脑梗死 NIHSS 评分关系及预测溶栓预后效能分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6): 589-594. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.006.
- [32] Yi YH, Zhang GH, Lv SM, et al. Comparative efficacy and safety of traditional Chinese medicine injections in patients with transient ischemic attack: A systematic review and network meta-analysis[J]. PLoS One, 2024, 19(7): e0307663-e0307673. DOI: 10.1371/journal.pone.0307663.

(收稿日期: 2026-04-03)

(上接 938 页)

- [17] Picchi E, Di Giuliano F, Pucci N, et al. CT perfusion imaging in patients with acute ischemic stroke: The role of pre-morbid statin treatment[J]. Tomography, 2025, 11(5): 54. DOI: 10.3390/tomography11050054.
- [18] 贾倩, 陈秀晓, 董中君. 头颅 CT 灌注成像和 ERP 相关电位在症状性大脑中动脉狭窄支架置入术后并发认知功能障碍评估的价值[J]. 生物医学工程与临床, 2024, 28(5): 654-660. DOI: 10.13339/j.cnki.sgcl.20240819.010.
- [19] 王楠, 孙嘉林, 张蕊蕊, 等. 外周血 LMP2、RVD1 水平与急性缺血性脑卒中患者认知障碍的相关性[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(8): 900-905. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.002.
- [20] Li Y, Chen T, Xue Y, et al. DJ-1 inhibits ferroptosis in cerebral ischemia-reperfusion via ATF4/HSPA5 pathway[J]. Neurochem Int, 2023, 171(1): 105628. DOI: 10.1016/j.neuint.2023.105628.
- [21] 贾乾, 王洁, 李雯. 内质网应激信号通路 PERK 与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(12): 56-61. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.12.012.
- [22] Kumar A, Karuppagounder SS, Chen Y, et al. 2-Deoxyglucose drives plasticity via an adaptive ER stress-ATF4 pathway and elicits stroke recovery and Alzheimer's resilience[J]. Neuron, 2023, 111(18): 2831-2846.e10. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.06.013.
- [23] Liu Y, Cui F, Xu A, et al. Interaction between the PERK/ATF4 branch of the endoplasmic reticulum stress and mitochondrial one-carbon metabolism regulates neuronal survival after intracerebral hemorrhage[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(11): 4277-4296. DOI: 10.7150/ijbs.93787.
- [24] Oh HS, Urey DY, Karlsson L, et al. A cerebrospinal fluid synaptic protein biomarker for prediction of cognitive resilience versus decline in Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 2025, 31(5): 1592-1603. DOI: 10.1038/s41591-025-03565-2.
- [25] 肖品岚, 魏连宇, 郑瑞茂. 血浆及脑脊液 YWHAG 与 NPTX2 比值可预测阿尔茨海默病[J]. 生理科学进展, 2025, 56(4): 323. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2025.04.004.

(收稿日期: 2026-03-02)