

- [17] Bisaglia M, Tosatto L, Munari F, et al. Dopamine quinones interact with alpha-synuclein to form unstructured adducts. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(2): 424-428.
- [18] Yamakawa K, Izumi Y, Takeuchi H, et al. Dopamine facilitates alpha-synuclein oligomerization in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 129-134.
- [19] Lee HJ, Baek SM, Ho DH, et al. Dopamine promotes formation and secretion of non-fibrillar alpha-synuclein oligomers. *Exp Mol Med*, 2011, 43(4): 216-222.
- [20] Rekas A, Knott RB, Sokolova A, et al. The structure of dopamine induced alpha-synuclein oligomers. *Eur Biophys J*, 2010, 39(10): 1407-1419.
- [21] Herrera FE, Chesi A, Paleologou KE, et al. Inhibition of alpha-synuclein fibrillization by dopamine is mediated by interactions with five C-terminal residues and with E83 in the NAC region. *PLOS ONE*, 2008, 3(10): e3394.
- [22] Martinez-Vicente M, Tallozy Z, Kaushik S, et al. Dopamine-modified alpha-synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. *J Clin Invest*, 2008, 118(2): 777-788.

抗癫痫药物致畸性的研究进展及应对策略

位坤坤 韩涛 综述 刘学伍 审校

山东大学齐鲁医院神经内科,山东省济南市 250012

摘要:大部分女性癫痫患者妊娠期仍需要接受抗癫痫药物(AEDs)治疗,各种药物的对癫痫发作的控制率不同,对胎儿致畸形影响率也不同。传统药物,如丙戊酸在控制癫痫发作方面仍然具有其自身优势,但是致畸性风险也相对较高;相对而言,新型药物,如拉莫三嗪的妊娠安全性比较高,虽然在控制发作上稍逊于丙戊酸等传统药物。妊娠期按照个体化选择合适的AEDs,补充叶酸以及进行必要的监测,可以有效地降低胎儿严重畸形的发生。

关键词:抗癫痫药物;妊娠;致畸性;发病机制;血药浓度;监测;预防

女性癫痫患者(women with epilepsy, WWEs)是癫痫患者中的特殊群体。目前,药物治疗仍是癫痫治疗的主要手段,育龄期女性患者同样如此。癫痫患者及家属最关心的是抗癫痫药物(AEDs)是否可以有效地控制妊娠女性癫痫发作以及是否会导致胎儿畸形。多数AEDs具有致畸性^[1]。一项大样本回顾性研究结果显示,普通人群先天性畸形率是5.41%^[2],而女性癫痫患者孕期服用AEDs其胎儿畸变率比未用AEDs治疗者或未患癫痫者的胎儿畸变率均明显增高^[3]。但是,妊娠期继续AEDs治疗以控制癫痫发作仍是十分必要的,因为无论是全身性强直阵挛发作还是部分性发作均会对胎儿造成不同程度的危害,甚至是流产,也会给孕妇带来严重痛苦。妊娠期抗癫痫治疗的最终目的是有效控制患者癫痫发作,但同时必须充分衡量AEDs的获益和不良反应。现就各种AEDs致畸性及应对策略做一综述。

1 AEDs与妊娠期癫痫发作

1.1 AEDs控制妊娠期癫痫发作情况

妊娠期癫痫患者发作的控制情况因选择的抗癫痫药物而不同。Hernández-Díaz等^[3]研究发现,服用丙戊酸的妊娠期患者癫痫发作的比例是23%,服用卡马西平者是27.3%,服用苯妥英钠者是27.2%,服用氯硝西洋者是26.3%,服用拉莫三嗪者是31%,服用奥卡西平者是43.6%,服用左乙拉西坦者是31.9%,服用托吡酯者是33.1%,服用唑尼沙胺者是23.6%。这一定程度上反映了传统抗癫痫药物在控制孕期患者癫痫发作中具有部分优势。但同时研究显示,癫痫发作频率较高的孕妇胎儿发生严重畸形的风险却相对较低。仅丙戊酸钠和苯巴比妥两组患者,女性在怀孕期间尽管癫痫发作没有增加(7.3%和2.5%),但胎儿发生畸形的风险却明显增高(分别为9.3%和5.5%)^[4],AEDs剂量不能解

收稿日期:2012-10-29;修回日期:2012-11-30

作者简介:位坤坤(1987-),女,在读研究生,主要从事癫痫、脑血管病及神经遗传性疾病研究。

通讯作者:刘学伍(1966-),教授,博导,主任医师,主要从事癫痫、脑血管病及神经遗传性疾病研究。E-mail: snlxw1966@yahoo.com.cn.

释这个现象。仅丙戊酸和苯巴比妥两组患者,女性在妊娠期间癫痫发作完全控制者,其胎儿发生畸形的风险(分别是10.6%和6.3%),较妊娠期间仍有癫痫发作患者所生育胎儿的畸形风险高(分别是7.3%和2.5%)^[4], AEDs 剂量不能解释这个现象。这提示胎儿发生先天性畸形主要与应用 AEDs 有关。

1.2 影响孕期癫痫患者癫痫发作控制的 因素

女性在妊娠期间机体经历一系列的生理变化,从而导致药代动力学和药效学发生改变。首先,妊娠期血浆容量逐渐增大,药物分布、消除及半衰期都将随着孕龄的变化而发生改变,最终影响体内药物代谢,使总药物血浆浓度下降,对控制癫痫发作产生不利影响。此外,妊娠期女性体内储存的脂肪增加,脂溶性药物消除速度随之减慢;同时,心输出量和肾血流量的增加,影响肾脏对药物的消除^[5]。以上多种因素作用使妊娠期癫痫发作控制难度增加。

2 AEDs 致畸性具有药物特异性

AEDs 对胎儿的影响是多方面的,不仅可致胎儿宫内生长发育迟缓,还能导致不同程度的畸形,而且抗癫痫药物致畸性具有药物特异性。

2.1 丙戊酸

丙戊酸是治疗癫痫的一线广谱药物,其致畸性是公认的^[6],即使是低剂量(< 1000 mg)也能增加致畸风险^[7],且呈剂量依赖性^[8],日剂量 ≤ 1500 mg 和 > 1500 mg 致畸性的 OR 值分别是 3.7 和 10.7^[9]。Hernández-Díaz 等^[4]对 323 例服用丙戊酸作为单药治疗的妊娠女性研究发现,严重畸形的发生率是 9.3%,主要与神经管畸形、尿道下裂、心血管畸形有关。诸多研究结果一致认为,妊娠前 3 个月服用丙戊酸具有明显增加神经管缺陷发生的风险^[10, 11]。另有研究表明,丙戊酸可以增加尿道下裂^[8, 10, 11]、唇腭裂^[10]、心脏室间隔缺损^[8, 10, 11]、肢体残缺^[10, 11]等发生的风险。尽管丙戊酸对胎儿有明显的毒性作用,但是丙戊酸在孕妇群体中还是有所应用,因为它是治疗特发性全身性癫痫,尤其是青少年肌阵挛性癫痫的有效药物。此外,产前暴露于丙戊酸钠还与神经发育延迟和孤独症有关^[12]。

2.2 卡马西平

部分性发作时常选用卡马西平,一些学者认为卡马西平是较为安全的药物,但亦对胎儿存在致畸影响。Samrén 等^[13]多名专家分别就妊娠期间服用卡马西平所导致胎儿畸形进行研究,严重畸形发生

率从 2.2% 至 6.3% 不等。Hernández-Díaz 等^[4]对 1033 例卡马西平单药治疗的妊娠女性研究发现,严重畸形的发生率是 3.0%。怀孕期间暴露于卡马西平,腭裂^[14]、神经管畸形^[14, 15]、尿道下裂、心血管缺陷^[14]发生风险增加。Tomson 等^[16]研究发现,患者在孕期服用卡马西平可增加胎儿严重畸形的发生率,增加胎儿口面裂发生的风险。胎儿脊柱裂的发生也与卡马西平显著相关(OR = 2.6, 95% CI: 1.2 - 5.3)^[17]。然而,Harden 等^[18]研究结果却没有显示暴露于卡马西平者能增加胎儿严重畸形的发生率。Morrow 等^[19]曾做过一项样本数量为 900 例的研究,结果是卡马西平作为单药治疗时致畸率最低,为 2.2% (95% CI: 1.4 - 3.4),比较暴露组与未暴露组差异没有统计学意义。Meador 等^[20]就此做过一项 meta 分析,得到的结果是严重畸形率是 4.6% (95% CI: 3.48 - 5.76),较其他 AEDs 导致畸形的风险要低。

2.3 苯巴比妥

全身性发作、简单部分性发作、复杂部分性发作时常选用苯巴比妥治疗。Hernández-Díaz 等^[4]对应用苯巴比妥单药治疗的 199 例妊娠女性研究发现,严重畸形的发生率是 5.5%,苯巴比妥与唇腭裂和心血管畸形和泌尿生殖系统缺陷有关。

2.4 苯妥英钠

苯妥英钠是全身强直-阵挛发作和简单部分性发作的首选药物,癫痫持续状态时常用苯妥英钠注射治疗。Hernández-Díaz 等^[4]对应用苯妥英钠单药治疗的 416 例妊娠女性进行研究,发生严重畸形的比例是 2.9%。妊娠期应用苯妥英钠可导致多种畸形,包括神经管畸形^[21]等。

2.5 新型抗癫痫药物

过去 10 年中,拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦等新型抗癫痫药物在临床中使用增加,因此评估其安全性至关重要^[22]。其中,关于拉莫三嗪的研究最多。与传统的 AEDs 相比,拉莫三嗪的致畸风险较低,单药治疗时所致畸形中常见的是唇裂、腭裂^[22, 23],致畸风险无剂量相关性^[22, 23]。Hernández-Díaz 等^[4]对应用拉莫三嗪的 1562 例妊娠女性进行研究,发生严重畸形的比例是 2.0%。其他新型 AEDs 致畸性研究较少,Hernández-Díaz 等^[4]研究显示,左乙拉西坦导致畸形的发生率是 1.2% (95% CI: 0.6 - 2.5),托吡酯是 4.2%。与未暴露的对照组相比,左乙拉西坦严重畸形的 RR 为 2.2

(0.8 - 6.4), 托吡酯为 3.8 (1.4 - 10.6), 其中托吡酯所致畸形主要是唇腭裂。

抗癫痫药物致畸作用的评价是复杂的, 事实上癫痫本身可能会增加出生缺陷的风险。然而, 一些证据表明, 癫痫的分型和怀孕期间癫痫发作次数并不影响畸形的风险^[23-25]。抗癫痫药物治疗的女性比那些未经治疗的女性后代畸形发生风险高^[4, 24, 25], 有癫痫病史的妇女但未接受 AEDs 治疗者发生重大畸形的风险并未增加^[26]。然而, 后者的观察也可能反映疾病严重程度的影响, 因为癫痫一般都及时治疗, 未经治疗的妇女可能没有可比性。

3 抗癫痫药物致畸的危险因素和致畸机制

AEDs 的致畸机制尚不明确, 可能与代谢过程中产生的毒性代谢产物有关。卡马西平代谢过程中产生的卡马西平-10, 11 环氧化物^[27]、苯妥英钠代谢过程产生的芳香族氧化物^[28, 29]、苯巴比妥代谢过程中产生超氧化物自由基^[30]均具有致畸性。丙戊酸对胎儿发育的影响具有剂量依赖性, 剂量增加超出安全范围时能抑制谷氨酸羧基转移酶的活性从而减低叶酸活性。虽然每种药物的代谢途径不尽相同, 但是产生致畸的机制主要是具有致畸作用的中间氧化代谢产物, 新型 AEDs, 如拉莫三嗪、奥卡西平, 不产生具有致畸的中间代谢产物, 因此致畸性较小。

此外, 有研究认为, 畸形产生的病因可能与胚胎褶皱融合时的改变有关。胚胎细胞黏附相关的细胞通路可能与神经信号传导有相同的机制^[26], 参与突触传递的神经递质, 后来可参与胚胎细胞间的相互作用^[23]。由于抗癫痫药物通过各种途径影响神经元的传输, 可以推测, 药物抑制神经传导越强, 控制妊娠女性癫痫发作的作用越强, 同时改变胚胎发育过程中的细胞-细胞黏附的影响也越强。这个假设可以解释怀孕期间癫痫发作的低风险和畸形的高风险同时存在的现象。

4 AEDs 所致畸形的预防

妊娠女性患者可以选择合适的 AEDs 种类和剂量, 补充叶酸以及进行必要监测, 以减少胎儿发生畸形的风险。

4.1 合理应用抗癫痫药物

妊娠前癫痫发作已停止 2~3 年, 神经系统检查未见明显异常且脑电图正常者, 可以考虑停用 AEDs。继续应用抗癫痫药物治疗的妊娠女性患者, 尽量选用单药、最低有效剂量治疗, 避免致畸作

用大的药物如丙戊酸、苯巴比妥及托吡酯等。维持小剂量治疗, 同时可以避免药物初始剂量过大、加量过快而给妊娠女性造成人为的难治性癫痫的困扰^[32]。

4.2 定期检测 AEDs 血药浓度

建议妊娠患者在孕第 6 周、第 10 周、之后每 3 个月测一次血药浓度, 定期检测 AEDs 的血药浓度。游离状态的 AEDs 可以直接通过胎盘, 是胎儿致畸性和毒性的主要成分, 因此条件允许情况下检测药物的游离浓度更有意义。维持药物在最低治疗量, 避免血药浓度过高。但是血药浓度检测不是调整药物剂量的唯一标准, 还应结合临床发作的控制情况, 对于血药浓度在有效浓度或低于有效浓度, 可以适当增加药物的剂量。

4.3 补充叶酸

在妊娠前期开始应用功能叶酸, 可以有效减少神经管畸形的发生。处于妊娠期, 尤其是有高度神经管畸形危险性的女性患者, 每日应补充 800 μg ~ 5 mg 叶酸^[33]。

4.4 产前检查

妊娠第 16~20 周时进行超声检查对检测严重先天性畸形较为有效, 可以发现 90% 以上的神经管畸形、大部分的心脏畸形、骨骼发育不全以及口面部裂^[34]。如能够终止 AEDs 治疗, 将会大大降低后代畸形的风险。进一步检查时, 可以行羊水穿刺检测 AFP, 但有 0.5%~1.0% 的流产风险^[35]。

5 总结与展望

综上所述, 妊娠期接受 AEDs 治疗有可能引起畸形, 妊娠期癫痫女性患者在使用 AEDs 治疗时, 应综合考虑 AEDs 对其自身和胎儿畸形风险的获益和影响。在药物的选择上, 新型抗癫痫药如拉莫三嗪和左乙拉西坦, 较传统的抗癫痫药物如丙戊酸钠、苯巴比妥, 导致胎儿畸形的风险低。安全起见, 妊娠女性癫痫患者可以考虑选择新型 AEDs。妊娠期恰当地补充叶酸制剂, 进行必要的监测, 对预防妊娠期 AEDs 可能导致的畸形具有相当重要的意义。目前国外研究几乎均存在入组偏倚, 国内更缺乏相应研究。有关癫痫患者 AEDs 治疗方法仍需进行多中心、大样本、随机对照研究, 还应考虑患者和胎儿两方面的安全、提高患者生活质量等因素, 做到个体化治疗。

参 考 文 献

[1] Pennell PB. Using Current Evidence in Selecting Antiepileptic

- Drugs for Use During Pregnancy. *J Epilepsy Curr*, 2005, 5 (2): 45-51.
- [2] 郭淑惠,王婧岚,李慧丽. 新生儿性别及双胎率和畸形率调查结果分析. *中国妇幼保健*, 2006, 21(7): 977-978.
- [3] Kaneko S, Kono T. Antiepileptic agent and birth defects. Incidence, mechanisms and prevention. *J CNS Drugs*, 1995, 3(1): 41-55.
- [4] Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurology*, 2012, 78(21): 1692-1700.
- [5] Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *J Neurology*, 2003, 61(2): S35-S42.
- [6] Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *J Lancet*, 1982, 320(8304): 937-937.
- [7] Vajda F, O'Brien T. Valproic acid use in pregnancy and congenital malformations. *J N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1771-1772.
- [8] Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate evidence of dose relationship in teratogenic effect. *J CNS Drugs*, 2008, 22(4): 325-334.
- [9] Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al. Antiepileptic use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *J Neurology*, 2005, 64(11): 1874-1878.
- [10] Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *J N Engl J Med*, 2010, 362(23): 2185-2193.
- [11] Arpino C, Brescianini S, Robert E, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *J Epilepsia*, 2000, 41(11): 1436-1443.
- [12] Dean JC, Hailey H, Moore SJ, et al. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet*, 2002, 39(4): 251-259.
- [13] Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *J Ann Neurol*, 1999, 46(5): 739-746.
- [14] Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *J BMJ*, 2010, 341: c6581-c6587.
- [15] Czeizel AE, Bod M, Halász P. Evaluation of anticonvulsant drugs during pregnancy in a population-based Hungarian study. *J Eur J Epidemiol*, 1992, 8(1): 122-127.
- [16] Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *J Neurol Clin*, 2009, 27(4): 993-1002.
- [17] Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *J N Engl J Med*, 1991, 342(10): 674-677.
- [18] Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology subcommittee of the american academy of neurology and the american epilepsy society. *J Epilepsia*, 2009, 50(5): 1237-1246.
- [19] Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(2): 193-198.
- [20] Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: Asystematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *J Epilepsy Res*, 2008, 81(1): 1-13.
- [21] Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. Antiepileptic drug pregnancy registry: increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *J Neurology* 2005, 64(6): 961-965.
- [22] Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*, 2011, 305(19): 1996-2002.
- [23] Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *J Neurology*, 2008, 70(22 Pt 2): 2152-2158.
- [24] Finnell RH, Bielec B, Nau H. Anticonvulsant drugs: mechanisms and pathogenesis of teratogenicity. In: Kavlock RJ, Daston GP, eds. *Drug Toxicity in Embryonic Development II*. Berlin: Springer, 1997, 121-159.
- [25] Dansky LV, Finnell RH. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades. 2: human studies. *J Reprod Toxicol*, 1991, 5(4): 301-335.
- [26] Fried S, Kozer E, Nulman I, et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *J Drug Saf*, 2004, 27(3): 197-202.
- [27] Lindhout D, Hoppener RJ, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia*, 1984, 25(1): 77-83.
- [28] Jerina DM, Daly JW. Arene oxides: A new aspect of drug metabolism. *Science*, 1974, 185(4151): 573-582.
- [29] Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, et al. Genetic predisposition to phenytoin induced birth defects. *Lancet*, 1985, 2(8458): 746-749.
- [30] Waxman DJ, Azaroff L. Phenobarbital induction of cytochrome P-450 gene expression. *Biochem J*, 1992, 281(Pt 3):

577-592.

- [31] Chen EH, Olson EN. Unveiling the mechanisms of cell-cell fusion. *J Sci*, 2005, 308(5720): 369-373.
- [32] Buznikov GA, Schmukler YB. Possible role of "pre-nervous" neurotransmitters in cellular interactions of early embryogenesis: a hypothesis. *J Neurochem Res*, 1981, 6(1): 55-68.
- [33] 陈柳静,周珏倩. 抗癫痫药物临床治疗的误区. *国际神*

经病学神经外科学杂志, 2008, 35(3): 255-258.

- [34] Dolk H, McElhatton P. Assessing epidemiological evidence for the teratogenic effects of anticonvulsant medications. *J J Med Genet*, 2002, 39(4): 243-244.
- [35] Shrvon S. Antiepileptic drugs therapy during pregnancy: the neurologist's perspective. *J Med Genet*, 2002, 39(4): 248-250.

脑白质疏松与神经精神综合征

王龙 综述 孙中武 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

摘要:脑白质疏松(LA)是一种常见的神经系统影像学表现,常见于老年神经系统疾病患者及部分正常老年人。以往研究证实LA与认知功能损害密切相关,并可导致痴呆。近来,越来越多的研究表明,LA也可导致抑郁、焦虑、情感淡漠以及幻觉、妄想、异常行为等神经精神综合征(NPS)。

关键词:脑白质疏松;抑郁;情感淡漠;幻觉;神经精神综合征

脑白质疏松(leukoaraiosis, LA)又称脑白质病变(white matter lesions, WMLs)是指CT上表现为斑点状或点片状的低密度灶或MRI T2W和FLAIR像上表现为斑点状、融合状或弥漫存在的高信号区域。根据白质病变的部位进一步分为脑室旁白质病变(PWMLs)和脑深部白质病变(DWMLs)。LA的病理表现有胶质细胞增生、棘细胞层水肿、血管周围间腔扩大,少突胶质细胞、髓鞘和轴突的丢失,还可见深穿支小动脉硬化、血管壁增厚、管腔狭窄、血管钙化等病理改变。LA在老年人群中可导致特定的认知功能损害,主要表现为心理运动速度减慢、执行功能损害和注意障碍等。此外,越来越多的研究表明,LA可对情感情绪、精神行为等非认知功能产生影响,从而导致神经精神行为异常。

神经精神综合征(neuropsychiatric syndromes, NPS)是一组与神经系统疾病相关的行为和精神症状,大致分为情感障碍和精神行为障碍两大类。情感障碍以心境或情感异常改变为主要临床特征,包括抑郁、焦虑、情感淡漠、躁狂等;精神行为障碍指的

是大脑机能活动紊乱,导致认知、情感、行为和意志等精神活动不同程度障碍的总称,包括幻觉、妄想、异常行为等。研究表明NPS是痴呆患者的基本临床特征之一^[1],由于方法学差异及痴呆人群的异质性,NPS在痴呆人群中的患病率在25%~80%之间^[2,3]。NPS可增加患者的住院率,导致不良预后,给家庭成员和照料者带来沉重的精神和经济负担,并且NPS本身也可增加老年人患痴呆的风险^[4]。本文将就LA与神经精神行为障碍间的关系做一综述。

1 LA与情感障碍

1.1 抑郁

老年期抑郁(late-life depression, LLD)是指发病年龄超过65岁的老年期抑郁症,其发病机制被认为是由皮质下缺血性改变引起。既往研究表明,LA与LLD症状密切相关,且LA部位对其影响更为重要。1996年,O'Brien等^[5]对39例正常对照、60例抑郁患者和61例阿尔兹海默病(AD)患者的研究表明,在控制血管危险因素的情况下,与正常对照组相比,DWMLs在抑郁症患者中更常见,并且

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2011A170)

收稿日期:2012-10-29;修回日期:2012-11-26

作者简介:王龙(1987-),男,硕士研究生在读。主要从事老年神经病学研究。

通讯作者:孙中武(1964-),男,教授,主任医师,医学博士,博士生导师。Email: sunzhwu@hotmail.com.