

- [20] Cohen-Inbar O, Xu Z, Sheehan JP. Focused ultrasound-aided immunomodulation in glioblastoma multiforme: a therapeutic concept. J Ther Ultrasound, 2016,4:2.
- [21] Martin E, Jeanmonod D, Morel A, et al. Highintensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. Ann Neurol, 2009, 66(6):858-861.
- [22] Monteith SJ, Medel R, Kassel NF, et al. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for trigeminal neuralgia: A cadaveric and laboratory feasibility study. J Neurosurg, 2013, 118(2):319-329.
- [23] Harnof S, Zibly Z, Hananel A, et al. Potential of magnetic resonance-guided focused ultrasound for intracerebral hemorrhage: An in vivo feasibility study. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(6):1585-1591.
- [24] Fry FJ, Ades HW, Fry WJ. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound. Science, 1958, 127(3289):83-84.
- [25] Yang FY, Chang WY, Lin WT. Focused ultrasound enhanced molecular imaging and gene therapy for multifusion reporter gene in glioma-bearing rat model. Oncotarget, 2015, 6(34):36260-36268.
- [26] Jung HH, Chang WS, Rachmitevitch I, et al. Different magnetic resonance imaging patterns after transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound of the ventral intermediate nucleus of the thalamus and anterior limb of the internal capsule in patients with essential tremor or obsessive-compulsive disorder. J Neurosurg, 2014, 122(1):162-168.

血流导向装置治疗床突旁动脉瘤临床进展

孙军 综述 方兴根,徐善水 审校*

皖南医学院弋矶山医院神经外科 241001

摘要:床突旁动脉瘤是指位于颈内动脉远端硬脑膜环和后交通动脉起始部之间的动脉瘤。使用血流导向装置是一种新型的血管内治疗手段,现在这类动脉瘤的治疗趋于广泛。本文主要对血流导向装置治疗床突旁动脉瘤的安全性、有效性及并发症等进行综述。

关键词:床突旁动脉瘤;血流导向装置;血管内治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.020

1 床突旁动脉瘤和血流导向装置(flow diverter, FD)介绍

床突旁动脉瘤是指位于颈内动脉远端硬脑膜环和后交通动脉起始部之间的动脉瘤^[1]。由于床突旁区神经、血管及骨性结构复杂,且该区域动脉瘤为大型或巨大型概率较高,显微外科手术具有较大风险。而对于血管内治疗而言,动脉瘤周围的邻近结构如前床突或者视神经并不增加其治疗风险,因而其较显微手术更易被采纳^[2]。单纯弹簧圈栓塞床突旁宽颈、大型或巨型动脉瘤存在术后易复发、治疗费用昂贵等问题。近年来随着血管内治疗技术的不断发展和对血流动力学研究的深入,基于

这一理念的血流导向装置也逐步应用于临床中。FD具有高金属覆盖、低网孔率特征,其作用机制是利用将载瘤动脉向动脉瘤内的冲击血流导向远端血管,以减少局部血流对动脉瘤的冲击,创造有利于血栓形成的条件,最终达到血管重建的目的^[3]。目前国内外报道的应用于载瘤动脉的FD共有五种:PED(pipeline embolization device,美国EV3公司)、SFD(silk flow diverting stent,法国Balt Extrusion公司)、Surpass(美国Stryker Neurovascular公司)、FRED(美国Microvention公司)、Tubridge(国产)。本文主要对FD治疗床突旁动脉瘤的临床应用最新进展作一综述。

收稿日期:2016-01-28;修回日期:2016-06-24

作者简介:孙军(1990-),男,在读硕士研究生,研究方向为脑血管病基础与临床。

通讯作者:徐善水(1958-),男,大学本科,主任医师,副教授,研究方向:脑血管病基础与临床

2 FD 治疗床突旁动脉瘤的安全性及有效性

2.1 Pipeline 支架

PED (pipeline embolization device, 美国 EV3 公司) 是 48 股铂和钴镍的合金构成, 长度达 35 mm, 直径 2.5 ~ 5.0 mm, 由微导管输送的自膨式的圆柱网状管形支架^[4]。2011 年 4 月 FDA (美国食品与药品监督管理局) 批准 PED 用于治疗颈内动脉床突段大型、巨型以及宽颈颅内动脉瘤以来, 早期的临床结果显示, 相比于传统的血管内治疗方法, PED 对于复杂床突旁动脉瘤具有更高的闭塞率, 且更加有效和持久。Becke 等^[5] 回顾一组分析多中心研究结果, 应用 PED 治疗 108 例颈内动脉近端大型或巨型未破裂宽颈动脉瘤 6 个月内的完全闭塞率达 73.6%。一年后造影随访 91 位病人完全闭塞率已达到 86.8%。另外, 术后颅内出血的发生率是 4.7%, 而同侧大脑的中风和死亡的发生率共 5.6%。这项研究结果证实了使用 PED 治疗颈内动脉复杂动脉瘤的安全性和有效性, 因而 FDA 批准 PED 应用于临床。Durst 等^[6] 回顾一组分别应用 PED (19 例) 和弹簧圈栓塞 (38 例) 治疗眼动脉段动脉瘤, 一年后的造影随访显示 FD 治疗组完全闭塞率 (74%) 明显高于弹簧圈栓塞组 (47%)。此外需要再治疗的比率中, FD 治疗组 (11%) 明显低于弹簧圈栓塞组 (24%); 出现永久的神经功能障碍的 FD 治疗组患者数为 2 例, 弹簧圈栓塞组为 1 例。

2.2 SILK 支架

SFD (silk flow diverting stent, 法国 Balt Extrusion 公司) 是由 44 股镍钛合金丝和铂金丝构成的, 长度 15 ~ 40 mm, 直径 2 ~ 5 mm, 金属覆盖率达 35%, 材质柔韧的自膨式网状管形支架^[7]。SFD 中编有 8 根铂金丝使支架显影更清晰, 保证支架准确释放, 支架远端较近端细, 适用于近端和远端直径不同的血管, 支架释放不超过 90% 时可撤回重新释放^[8]。Briganti 等^[9] 对应用 PED 或者 SFD 的疗效和并发症进行回顾性研究, 治疗 295 例动脉瘤 (其中 80.9% 为床突旁区。3 个月的完全闭塞率 85%, 并发症率 3.7%, 死亡率 5.9%, 与其它文献报道的相近。

2.3 Surpass 支架

Surpass (美国 Stryker Neurovascular 公司) 是由钴铬合金丝编织而成, 30% 表面金属覆盖率的自膨式管形支架, 具有不同直径和长度的各种型号, 单

一的支架即可满足动脉瘤的闭塞^[10]。De Vries 等^[10] 应用 Surpass 治疗 37 例 49 枚未破裂动脉瘤, 其中床突旁动脉瘤 15 例, 平均随访 6 个月, 13 例完全闭塞, 2 例不完全闭塞。一例出现短暂性脑缺血症状, 经治疗后症状缓解; 一例出现装置未完全展开并发颅内小的出血, 经治疗后好转。

2.4 FRED 支架

FRED (美国 Microvention 公司) 是由镍钛合金丝构成, 具有良好可视性及释放准确性的自膨式支架, 其优点是释放不超过 50% 时仍可撤回重新释放^[11]。Diaz 等^[11] 应用 FRED 治疗 13 例患者共 14 枚动脉瘤, 其中床突旁动脉瘤 5 枚, 术中未出现并发症, 术后造影动脉瘤均不显影, 所有瘤颈被各型号的支架很好地覆盖, 长期随访报道目前未见。

2.5 Tubridge 支架

Tubridge (国产) 是由我国长海医院研制的由合金丝构成, 高金属覆盖率, 低网孔率, 两根螺旋式显影丝增加可视性的自膨式支架^[12]。刘建民等^[12] 应用 Tubridge 装置治疗 14 例患者 14 枚动脉瘤, 其中 3 枚眼动脉段动脉瘤, 所有装置顺利到位, 未出现任何出血或者缺血并发症。周宇等^[13] 配对分析应用 Tubridge 装置和支架辅助弹簧圈治疗颅内大型或者巨型动脉瘤结果显示: 并发症发生率相近的情况下, Tubridge 装置治疗组具有更高的完全闭塞率和较低的再复发率。

基于以上研究结果, 在可以接受的手术风险范围内, FD 比传统血管内方法在治疗床突旁动脉瘤上可以达到更高的闭塞率。对于床突旁动脉瘤这个特殊部位动脉瘤使用其它技术挑战性较大, 这些研究为 FD 治疗床突旁动脉瘤短期疗效的优越性提供了证据, 但是长期的安全性还需要更多的研究来证实。

3 FD 治疗床突旁动脉瘤并发症

早期的研究报道显示 FD 能够很好地重建载瘤动脉的血流并且达到长期影像学上的完全闭塞, 其治疗效果是令人鼓舞的。然而不可预测的 FD 治疗并发症值得关注。Brinjikji 等^[14] 的研究显示尽管 FD 治疗的安全性和有效性被证实, 且忽略瘤体大小的完全闭塞率可达 76%, 但是不可忽略的治疗相关的并发症率和死亡率分别为 5% 和 4%。迟发性动脉瘤破裂和远端脑实质出血是 FD 治疗两种最为危险的并发症, 其发生机制我们依旧知之甚少。

3.1 迟发性动脉瘤破裂

国外一些文献报道动脉瘤迟发性破裂通常发生在置入FD后的4周以内,并且可能给患者带来致命性的结果^[15,16]。Kulcsar等^[17]回顾报道12个中心的13例FD治疗后动脉瘤迟发性破裂出血病例,10例出血在术后三个月以内,3例在三个月以后。他们总结认为:动脉瘤有症状,体颈比 >1.6 及冲击域的部位等因素增加了动脉瘤迟发性破裂出血的风险。随着术者操作技巧的提高,近期研究报告提示迟发性动脉瘤破裂出血的发生率正逐渐降低。Berge等^[18]报道多中心应用SFD治疗65例患者77枚动脉瘤,3例发生了迟发性动脉瘤破裂,发生率为4.7%,其中1例死亡,1例经过再治疗获得良好预后,1例致残。一项应用PED或者SFD治疗239例床突旁动脉瘤的研究结果显示15例发生出血,其中7例迟发性破裂出血(发生率2.6%),6例死亡,1例致残^[9]。Byrne等^[19]随访研究18个中心应用FD治疗70例颅内动脉瘤,其中仅有一例发生了致命性的迟发性破裂。Saatci等^[20]的报道应用FD治疗的251例动脉瘤,仅有1例在术后4月发生迟发性破裂出血,并且通过积极治疗得到完全康复。Fisher等^[21]报道了应用一例PED联合弹簧圈治疗宽颈床突旁动脉瘤,术后第4天发生了致命的破裂出血。越来越多的临床中心尝试应用FD联合弹簧圈栓塞的方法去降低出血风险,但是实用性还有待进一步证实^[9,22]。

3.2 远端脑实质出血

远离动脉瘤部位的脑实质出血是使用FD治疗颅内动脉瘤的另一个并发症。Velat等^[16]首次报道该并发症出现在一个应用PED治疗巨型瘤体残余眼动脉段动脉瘤术后第5天。行脑血管造影检查未发现如装置移位、瘤颈处载瘤动脉瘤闭塞、动脉瘤破裂、血栓形成和狭窄等引起出血的因素。Becske等^[5]回顾分析108例未破裂大型或者巨型颈内动脉瘤中出现了5例同侧脑实质出血,总体的卒中或死亡占5.6%。Tomas等^[23]报道在两个中心应用FD治疗颅内动脉瘤出现了4例远端脑实质出血,急诊行开颅血肿清除术,术后恢复良好。Fisher等^[21]应用PED治疗96例未破裂动脉瘤3例出现同侧脑实质出血。Saatci等^[20]报道使用FD治疗251例动脉瘤,其中2例出血远端脑实质出血。部分学者发现远端脑实质的出血极少出现在支架辅助弹簧圈治疗病例中,故而认为远端脑实质的出血

发生与FD的使用相关^[24,25]。

3.3 眼动脉闭塞

使用FD治疗动脉瘤,支架覆盖分支血管是不可避免的,低网孔率的FD会降低分支血管的血流量,使分支血管闭塞的可能性更大。Darsaut等^[26]通过动物模拟实验发现使用FD治疗动脉瘤,在动脉瘤闭塞的情况下,可以获得良好的分支血管保留率。Puffer等^[27]发现床突旁段仅置入一枚FD时,眼动脉段闭塞的概率甚至可达到25%;通过6.5至11.9个月的脑血管造影随访,眼动脉段出现闭塞、射入血流正常和减少的概率分别为21%(4/19)、68%(13/19)和11%(2/19)。尽管出现了眼动脉闭塞或者血流受限的情况,研究者却未发现视力障碍及原有临床症状加重的病例。上述分析表明使用FD治疗床突旁动脉瘤致眼动脉闭塞是存在的,但病人可以很好耐受,可能是由于眼动脉具有丰富的颈外供血分支网^[27]。

3.4 动脉瘤瘤体占位效应

床突旁动脉瘤是大型或者巨型动脉瘤的比率较高,经常出现动脉瘤瘤体对周围组织的压迫症状。因而目前床突旁动脉瘤治疗不仅需要预防动脉瘤破裂出血,还需要解除动脉瘤瘤体的占位效应。FD治疗避免了瘤体占位效应和显微外科手术入路选择困难的问题,使其成为合适的替代治疗方法。使用FD不会即刻栓塞动脉瘤,血栓形成时会因动脉瘤体积临时增大而加剧压迫症状。Szikora等^[28]使用PED治疗30例未破裂大型或者巨型动脉瘤,18个月后脑血管造影随访,27例完全解除占位效应,2例动脉瘤体积减小,一例未发现明显体积改变。15例具有神经压迫症状的病例中,5例视力丧失症状得到改善,10例复视的病例中7例彻底恢复,3例得到改善。

4 结论

随着装置性能的提升和术者经验的丰富,使用FD治疗相关的风险正逐渐降低。尽管使用FD治疗的风险不可忽视,但认识到对于床突旁大型、巨型及宽颈动脉瘤治疗的固有风险。鉴于FD治疗的床突旁动脉瘤多为大型、巨型及宽颈动脉瘤,许多研究者开始扩大FD的应用范围。Chalouhi等^[29]应用PED治疗100例颅内微小动脉瘤,其中83例为床突旁动脉瘤,共出现3例并发症,1例远端脑实质出血,2例缺血梗塞。平均临床随访6.3个月,72%的动脉瘤完全闭塞,13%的动脉瘤闭塞

率达 90%,15% 的动脉瘤闭塞率小于 90%,8% 的动脉瘤需要再次治疗。这项研究表明应用 PED 治疗床突旁微小动脉瘤的短期随访结果是安全且有效的。根据现有使用 FD 治疗床突旁动脉瘤的研究,我们可以认为这项新技术比传统的血管内治疗方法在动脉瘤闭塞上更加有效和安全。随着研究的不断深入,技术的不断进步,装置设计和工艺不断完善,FD 将更好地适用于床突旁动脉瘤。

参 考 文 献

- [1] Javalkar V, Banerjee A D, Nanda A. Paraclinoid carotid aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2011, 18 (1): 13-22.
- [2] Yadla S, Campbell P G, Grobelny B, et al. Open and endovascular treatment of unruptured caroti-ophthalmic aneurysms: clinical and radiographic outcomes. *Neurosurgery*, 2011, 68 (5): 1434-1443.
- [3] Simgen A, Junk D, Reith W. Flow diverter: a new therapy option for intracranial aneurysms. *Der Radiolog*, 2012, 52 (12): 1118-1124.
- [4] Lylyk P, Miranda C, Ceratto R. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*, 2009, 64 (4) 632-642.
- [5] Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology*, 2013, 267 (3): 858-868.
- [6] Durst C R, Starke R M, Clopton D, et al. Endovascular treatment of ophthalmic artery aneurysms: ophthalmic artery patency following flow diversion versus coil embolization. *Journal of neurointerventional surgery*, 2015;7 (8): neurintsurg-2015-011887.
- [7] Gross B A, Frerichs K U. Stent usage in the treatment of intracranial aneurysms: past, present and future. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2013, 84 (3): 244-253.
- [8] Alurkar A, Prasanna Karanam L S, Modh S, et al. Reconstructive endovascular treatment of fusiform basilar aneurysm with SILK flow diverter. *Neurology India*, 2013, 61 (4): 425-426.
- [9] Briganti F, Napoli M, Tortora F, et al. Italian multicenter experience with flow-diverter devices for intracranial unruptured aneurysm treatment with periprocedural complications—a retrospective data analysis. *Neuroradiology*, 2012, 54 (10): 1145-1152.
- [10] Vries J D, Boogaarts J, Norden A V, et al. New generation of Flow Diverter (surpass) for unruptured intracranial aneurysms: a prospective single-center study in 37 patients. *Stroke*, 2013, 44 (6): 1567-1577.
- [11] Diaz O, Gist T L, Manjarez G, et al. Treatment of 14 intracranial aneurysms with the FRED system. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 2014, 6 (8): 614-617.
- [12] 杨鹏飞, 刘建民, 黄清海, 等. 新型血流导向装置 TUBridge 治疗颅内动脉瘤的初步经验. *介入放射学杂志*, 2011, 20 (5): 357-362.
- [13] Zhang Y, Yu Z, Yang P, et al. Comparison of the flow diverter and stent-assisted coiling in large and giant aneurysms: safety and efficacy based on a propensity score-matched analysis. *European Radiology*, 2015: 1-9.
- [14] Brinjikji W, Murad M H, Lanzino G, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters a meta-analysis. *Stroke*, 2013, 44 (2): 442-447.
- [15] Turowski B, Macht S, Kulcsár Z, et al. Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK-Stent). *Neuroradiology*, 2011, 53 (1): 37-41.
- [16] Velat G J, Fargen K M, Lawson M F, et al. Delayed intraparenchymal hemorrhage following pipeline embolization device treatment for a giant recanalized ophthalmic aneurysm. *Journal of neurointerventional surgery*, 2011: neurintsurg-2011-010129.
- [17] Kulcsár Z, Houdart E, Bonafe A, et al. Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment. *American Journal of Neuroradiology*, 2011, 32 (1): 20-25.
- [18] Berge J, Biondi A, Machi P, et al. Flow-diverter silk stent for the treatment of intracranial aneurysms: 1-year follow-up in a multicenter study. *American Journal of Neuroradiology*, 2012, 33 (6): 1150-1155.
- [19] Byrne J V, Beltechi R, Yarnold J A, et al. Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: a multicentre prospective study. *PloS one*, 2010, 5 (9): e12492.
- [20] Saatci I, Yavuz K, Ozer C, et al. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. *American Journal of Neuroradiology*, 2012, 33 (8): 1436-1446.
- [21] Fischer S, Vajda Z, Perez M A, et al. Pipeline embolization device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial aneurysms and dissections. *Neuroradiology*, 2012, 54 (4): 369-382.
- [22] Chalouhi N, Tjoumakaris S, Starke R M, et al. Comparison of flow diversion and coiling in large unruptured intracranial saccular aneurysms. *Stroke*, 2013, 44 (8): 2150-2154.

- [23] Tomas C, Benaissa A, Herbreteau D, et al. Delayed ipsilateral parenchymal hemorrhage following treatment of intracranial aneurysms with flow diverter. *Neuroradiology*, 2014, 56(2): 155-161.
- [24] Fargen KM, Velat GJ, Lawson MF, et al. Review of reported complications associated with the Pipeline Embolization Device. *World Neurosurgery*, 2012, 77(3-4): 403-404.
- [25] Jabbour PM, Chalouhi N, Rosenwasser R H. The pipeline embolization device: what have we learned? *World Neurosurgery*, 2013, 80(6): 798-799.
- [26] Darsaut TE, Bing F, Salazkin I, et al. Flow diverters can occlude aneurysms and preserve arterial branches: a new experimental model. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33(10): 2004-2009.
- [27] Puffer RC, Kallmes DF, Cloft HJ, et al. Patency of the ophthalmic artery after flow diversion treatment of paraclinoid aneurysms: clinical article. *J Neurosurg*, 2012, 116(4): 892-896.
- [28] Szikora I, Marosfoi M, Salomvary B, et al. Resolution of mass effect and compression symptoms following endoluminal flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms. *American J Neuroradiol*, 2013, 34(5): 935-939.
- [29] Chalouhi N, Zanaty M, Whiting A, et al. Safety and efficacy of the Pipeline Embolization Device in 100 small intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 2015, 122(6): 1498-1502.

microRNAs 调控小胶质细胞极化在神经炎症中的作用

白若靖¹, 高华斌², 韩召利¹, 黄山², 葛歆瞳², 陈芳莲², 雷平^{1*}, 张建宁²

1. 天津医科大学总医院保健医疗部(老年病科), 天津市老年病学研究所, 天津 300052

2. 天津医科大学总医院神经外科, 天津市神经病学研究所, 天津 300052

摘要: microRNAs (miRNAs) 是一类长度约为 19-25 个核苷酸稳定的内源性小分子非编码 RNA, 小胶质细胞是广泛分布于中枢神经系统的常驻免疫细胞, miRNAs 与小胶质细胞的极化有着密切的关系。本文综述近年来促炎型/抗炎型 miRNAs 调控小胶质细胞 M1 型/M2 型极化及其在相关炎症介导的神经系统疾病中的研究进展, 充分阐明小胶质细胞极化过程中 miRNAs 调控机制, 为寻找治疗与小胶质极化相关炎症介导的神经系统疾病的新靶点提供了有力的理论依据。

关键词: microRNAs; 小胶质细胞极化; 神经炎症; 神经免疫

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.021

miRNAs 是长度约为 19-25 个核苷酸的稳定的小分子, 参与转录后基因表达调控。在 DroshaR-Nase 和它的辅助因子 Pasha 的共同作用下, 将转录后具有帽子结构(7MGpppG)和多聚腺苷酸尾巴的原 miRNA (pri-miRNAs) 进行剪切, 形成 70 nt 茎环结构的 miRNAs 前体 (pre-miRNAs)。然后, 在转运蛋白 RAN-GTP 和 exportin5 作用下, 细胞核内的 pre-miRNA 被转运到细胞质。接着, 在细胞质中 Dicer 酶的作用下, pre-miRNAs 被加工成双链 miRNAs。链解后, 单链 miRNAs 进入沉默复合体

(RISC)。随后, miRNAs 与靶基因 mRNAs 的 3'-非翻译区(3' UTR) 部分碱基配对, 在转录后水平抑制靶基因 mRNAs 的表达^[1]。众多报道表明, miRNAs 在神经形成和再生过程中起到重要作用。miRNAs 不仅是基因表达的翻译后调节物, 还与很多重要的基本生物学过程密切相关, 如炎症、凋亡、再生、增殖等^[2, 3]。

小胶质细胞起源于胚胎期卵黄囊中的原始巨噬细胞, 其免疫监视作用贯穿整个生命过程^[4]。小胶质细胞的极化是指经外源性物质刺激后获得特

基金项目: 国家自然科学基金(81471252); 天津市科委自然科学基金面上项目资金(13JCYJC23700); 国家青年自然科学基金(81501055)

收稿日期: 2016-04-11; **修回日期:** 2016-07-05

作者简介: 白若靖(1992-)女, 硕士研究生, 主要研究方向: 脑损伤致认知功能障碍的分子机制研究及基因干预策略。

通讯作者: 雷平(1974-)男, 博士, 职称: 副院长、副所长、科主任, 主要研究方向: 脑损伤致认知功能障碍的分子机制研究及基因干预策略。