

遗传性痉挛性截瘫的研究进展

曹丽荣¹ 综述 赵澎²,蔡春泉³ 审校

1. 天津医科大学研究生院,天津市 300070

2. 天津市儿童医院康复科,天津市 300134

3. 天津市儿童医院神经外科,天津市 300134

摘要:遗传性痉挛性截瘫(HSP)是一组由于轴索变性,合并或不合并脱髓鞘和神经元脱失而造成的神经系统变性疾病。目前,其发病机制还不明确,临床表现具有高度临床及遗传异质性,且遗传方式多样,基因诊断复杂。该文主要对HSP的分型、临床表现、病理改变、发病机制、诊断及鉴别诊断和治疗方法的研究进展进行阐述,以利于该病的早期诊断与治疗。

关键词:痉挛性截瘫;遗传性;病理;诊断;治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.020

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP),又称 Strumpell-Lorrain 病,是一组具有明显临床及遗传异质性的神经系统变性疾病。临床上以下肢缓慢进行性肌无力和迟缓性痉挛性截瘫为主要症状。其发病率约为 1.8/10 万^[1]。目前,已发现 HSP 致病基因位点超过 80 个,58 个致病基因被克隆^[2]。

1 HSP 的分型

根据遗传方式,HSP 分为常染色体显性遗传(autosomal dominant, AD)、常染色体隐性遗传(autosomal recessive, AR)、X 连锁遗传(X linked inheritance, XL)和线粒体遗传(mitochondria, Mit),其中 AD 最常见,占 70%~80%。在 AD-HSP 中,SPG4、SPG3A 和 SPG31 型最常见,分别占 40%、10% 和 6.5%^[3]。在 AR-HSP 中,SPG11、SPG15 和 SPG7 型最常见,分别占 20%^[4]、15% 和 1.5%~7%。在 XL-HSP 中,SPG1 和 SPG2 型多见^[2]。线粒体遗传只包括一个基因位点 MT-ATP6。

根据发病年龄,HSP 分为早发型(10 岁前)和晚发型(20~40 岁)。早发型病情进展缓慢,少数患者老年时丧失行走能力。晚发型病情进展迅速,60 岁左右步行能力丧失^[5]。根据临床表现,分为单纯型与复杂型,其中,复杂型多见,常为 AR,且

发病年龄较早,单纯型多为 AD,发病年龄较晚^[6]。单纯型以下肢缓慢进行性肌无力和迟缓性痉挛性截瘫为主要临床表现,合并脊髓损害者,可伴膀胱括约肌功能障碍和下肢感觉障碍。根据发病年龄,单纯型又可分为 I 型和 II 型。I 型:35 岁前发病,病情进展缓慢;II 型:35 岁后发病,病情严重且进展快。复杂型的临床表现除包括以上症状外,还伴神经或非神经系统损害症状。根据临床表现的特点,可构成不同的综合征,如 Troyer 综合征(伴远端肌肉萎缩)、Kjellin 综合征(伴视网膜变性)、Allan-Herndon-Dudley 综合征(伴甲状腺功能异常)和 Silver 综合征(伴双手肌肉萎缩)等^[7]。

2 HSP 的病理改变

主要病理改变为轴索变性,合并或不合并脱髓鞘和神经元脱失等,病变主要累及脊髓内长的下行纤维束远端末梢(皮质脊髓束和胸段脊髓受累最重),上行纤维束远端末梢(薄束和颈段脊髓受累最重)。双侧脊髓小脑束也有不同程度病变,此外,脊髓前角细胞、巨锥体细胞、基底节、胼胝体、小脑、脑干、大脑皮质和视神经也可累及。Parodi 等^[2]根据运动神经元受损情况,将 HSP 分为只累及上运动神经元和上下运动神经元均累及两类。见表 1。

基金项目:国家自然科学基金(81771589);天津市卫生行业重点攻关项目(16KG166)

收稿日期:2018-01-31;修回日期:2018-07-08

作者简介:曹丽荣(1993-),女,天津医科大学在读研究生,学士,主要从事神经管发育畸形的研究。

通信作者:蔡春泉(1974-),男,主任医师,博士,博士生导师,主要从事神经管发育畸形的研究。Email:tjpn@126.com。

表 1 根据运动神经元累及情况分类

部位	HSP 的类型
累及上运动神经元	AD:SPG3A、SPG4、SPG6、SPG8、SPG12、SPG13、SPG31、SPG42、SPG58、SPG72、SPG73 AR:SPG5A、SPG7、SPG18、SPG21、SPG35、SPG44、SPG45、SPG47、SPG48、SPG50、SPG51、 SPG52、SPG53、SPG54、SPG56、SPG58、SPG59、SPG60、SPG62、SPG63、SPG64、SPG67、SPG68、 SPG69、SPG70、SPG71、SPG72、SPG76、SPG78、HACE1、LYST、TPPI XL:SPG1、SPG2、SPG22 Mit:MT-ATP6
累及上下运动神经元	AD:SPG10、SPG17、SPG9A、SPG30、BICD2 AR:SPG11、SPG15、SPG26、SPG28、SPG30、SPG39、SPG43、SPG46、SPG49、SPG57、SPG55、 SPG61、SPG66、SPG74、SPG75、EXOSC3、FAM134B

注:参考文献^[2]

3 HSP 的发病机制

目前,HSP 的发病机制尚不明确,且不同类型 HSP 的发病机制不同,同一类型可有多种发病机制。

3.1 线粒体功能和内质网形态异常

PARAPLEGIN (SPG7) 基因编码的 paraplegin 蛋白与线粒体 AAA 蛋白激酶家族高度同源,参与呼吸链的形成、未组装亚单位的降解及蛋白质的激活。其突变可致线粒体 DNA 复制或质量控制异常,导致线粒体呼吸率下降,氧化应激敏感性增加^[4],导致 SPG7。ATL1 (SPG3A) 编码的 atlastin 蛋白介导内质网膜融合,为内质网形成所必需^[8]。在轴索中,内质网以管状的滑面内质网形式存在,纵横交错成网络,但其形成机制目前尚不明确。Yalcin 等^[9]在果蝇模型中发现轴索细胞膜“发夹”状结构的缺失导致轴索中内质网膨胀和缺失,内质网网络不连续,致轴索变性。所以,内质网在维持轴索功能方面起重要作用,轴索细胞膜上的“发夹”状结构可能为内质网网络形成和连续所必需。

3.2 轴索运输及发育障碍和囊泡转运异常

SPAST (SPG4) 基因编码的 spastin 蛋白包括 M1 与 M87 两个亚型,其中只有 M1 蛋白存在于成人脊髓中,其可抑制快速轴浆运输,与 SPG4 型 HSP 皮质脊髓束退行性变有关。Leo 等^[10]进一步发现 M1 型蛋白通过影响酪蛋白激酶 2 的活性,而影响快速轴浆运输。在 SLC33A1 (SPG42) 基因敲除的小鼠模型中,Liu 等^[11]发现基因 SLC33A1 缺失致 BMP 信号通路 (bone morphogenetic protein signaling) 上调,抑制轴索生长,加速神经退行性变,导致 SPG42。在培养的 PC-12 细胞中,Li 等^[12]发现 ATL1 (SPG3A) 突变影响基质相互作用分子 1“斑”状结构的形成,从而破坏钙库操纵的钙内流,并抑制基质相互作用分子 1 与 Ca²⁺ 释放激活 Ca²⁺ 通道蛋白质 1 的相互作用,阻碍神经生长因子诱导的轴

索生长。该研究提示钙库操纵的钙内流在神经元再生中有重要的作用,SPG3A 的发病机制可能与钙库操纵的钙内流障碍有关。此外,基因 KIF5A (SPG10)、KIF1A (SPG30) 和 KIF1C (SPG58) 均编码参与囊泡转运的驱动蛋白,其基因突变可致囊泡转运障碍,导致 HSP。Bettencourt 等^[13]对一希腊 SPG50 家系进行基因分析发现基因 AP4M1 (SPG50) 编码的蛋白 AP4M1 功能障碍,可致囊泡转运的谷氨酸受体循环障碍,影响大脑发育和神经传递,其可能与 SPG50 的发病有关。

3.3 脂质和核苷酸代谢异常

氧化型胆固醇,尤其是 27-羟基胆甾醇与神经退行性变有关。CYP7B1 (SPG5) 编码的 CYP7B1 蛋白,在肝脏中,参与胆固醇代谢旁路途径;在脑中,参与神经类固醇脱氢表雄酮的修饰与代谢,对神经有保护作用。CYP7B1 缺乏可致具有神经毒性的氧化型胆固醇堆积,导致 SPG5。Schols 等^[14]对 34 个 SPG5 患者的血清和脑脊液进行检测,发现 27-羟基胆甾醇均升高,且其在血清中的浓度与疾病的严重程度和病程长短有关,氧化型胆固醇的浓度升高可影响大脑皮质神经元的代谢活性。在 KIAA1840 (SPG11 型) 基因敲除的小鼠模型中,Branchu 等^[15]发现 spatacsin 蛋白功能缺失使溶酶体的脂质清除能力下降,脂质堆积,致上下行运动神经元退行性变。此外,腺苷在中枢神经系统髓鞘形成中起关键作用,其可抑制少突胶质前体细胞的增殖,促进其分化为成熟的少突胶质细胞,并调节神经元、胶质细胞与轴索之间的联系^[16]。Coppi 等^[17]发现 NT5C2 (SPG45 型) 参与维持脑和脊髓中核苷酸、核苷和嘌呤的浓度,保护大脑白质的结构,具有促进腺苷释放的作用。

3.4 髓鞘形成障碍与自噬功能异常

PLP1 (SPG2 型) 编码的 PLP1 蛋白,是中枢神

经系统中最为丰富的内源性髓鞘蛋白,具有促进髓鞘成熟和维持膜结构稳定的功能。Luders 等^[18] 在小鼠模型中证明,PLP1 突变致少突胶质细胞功能障碍,为 SPG2 轴索退行性变的主要原因。此外,AP-4 复合物由 4 种亚单位 ($\beta 4$ 、 ε 、 $\mu 4$ 和 $\sigma 4$) 组成,4 种亚单位分别由不同基因编码,可导致不同类型的 HSP: $\beta 4$ (AP4B1, SPG47)、 ε (AP4E1, SPG51)、 $\mu 4$ (AP4M1, SPG50) 和 $\sigma 4$ (AP4S1, SPG52)。AP-4 可促进自噬相关蛋白 ATG9A 从反

式高尔基体网络到周围细胞质的运输,有利于自噬蛋白 LC3B 的脂化和自噬体的成熟,提示 AP-4 参与自噬功能的调节,其缺乏导致自噬功能改变,HSP 疾病的发生^[19]。同时,Vantaggiato 等^[20] 发现在 ZFYVE26 (SPG15 型) 突变患者的淋巴母细胞和成纤维细胞中,自噬体成熟障碍及未成熟自噬体增加,推断其可能与 SPG15 的发病有关。除了以上描述的发病机制外,其它 HSP 相关发病机制。见表 2。

表 2 HSP 的发病机制

发病机制	HSP 的类型
线粒体功能异常	SPG7、SPG13、SPG20、SPG31、SPG55、ATPsyn6、OPA3
内质网形态异常	SPG3A、SPG4、SPG12、SPG17、SPG31、SPG33、SPG61、SPG69、SPG72
轴索运输障碍	SPG3A、SPG4、SPG10、SPG30、SPG42、SPG58
膜转运异常	SPG3A、SPG4、SPG6、SPG8、SPG10、SPG11、SPG15、SPG17、SPG20、SPG21、SPG22、SPG31
囊泡与内体转运异常	SPG3A、SPG4、SPG6、SPG8、SPG10、SPG11、SPG15、SPG20、SPG21、SPG30、SPG47、SPG48、SPG50、SPG51、SPG52、SPG53、SPG57、SPG58
脂肪代谢异常	SPG5A、SPG11、SPG17、SPG26、SPG28、SPG35、SPG39、SPG46、SPG54、SPG56、SPG66、SPG67
DNA 修复与核苷酸代谢异常	SPG45、SPG48、SPG63、SPG64、SPG65、SPG70
BMP 信号通路异常	SPG3A、SPG4、SPG6、SPG20
内质网介导的降解途径	SPG18、SPG62
蛋白质折叠异常	SPG6、SPG8、SPG17、CCT5
髓鞘形成障碍	SPG1、SPG2、SPG17、SPG35、SPG39、SPG42、SPG44、SPG67、MAG
氧化应激	SPG4、SPG7、SPG13、SPG31
自噬功能异常	SPG15、SPG47、SPG49、SPG50、SPG51、SPG52

注:参考文献^[6,21-23]

4 HSP 的诊断及鉴别诊断

HSP 的诊断主要根据发病年龄、首发症状、病情进展及有无阳性家族史,并排除其他疾病。其确诊的关键是鉴别诊断(表 3)。此外,影像学检查有利于疾病的诊断。90% 的 SPG11 和 60% 的 SPG15 患者头颅磁共振可见薄胼胝体^[24]。SPG7 患者头颅磁共振常伴小脑萎缩。SPG5、SPG7、SPG21 和 SPG35 等患者头颅磁共振可见脑白质损害。弥散张量成像技术能有效观察脑及脑白质微观结构的改变及评估疾病进展。SPG11 和 SPG4 患者可见各向异性分数下降和平均弥散率增加。基因检测为诊断的金标准。AD-HSP 患者,建议首先检测 SPG4、SPG3A 和 SPG31 型的致病基因。AR-HSP 患者,应首先筛查 SPG11、SPG15 和 SPG7 的致病基因。对于 XL-HSP 患者,建议先筛查 SPG2 和 SPG22 的致病基因。散发型,应首先检测 SPG4 的致病基因,若发病年龄小于 10 岁,则应先检测 SPG3A 的致病基因。对于家族史阳性者,遗传咨询有助于产前诊断,但是应该注意至少 2 种类型的 HSP (SPG7 和

SPG32) 既是 AD 又是 AR。

5 HSP 的治疗

目前,HSP 尚无有效治疗方法,以缓解临床症状,提高生活质量为主。除传统的治疗方法外(物理和康复治疗),机器人辅助步态训练可有效提高平衡与行走能力^[25]。水疗对提高晚发型 HSP 患者的步速与步幅有一定疗效^[26]。同时,有报道^[27] 显示脐带间充质干细胞治疗可有效改善患者的临床症状,延缓病情的进展。Marelli 等^[28] 对 12 例 SPG5 患者进行二期临床试验,显示阿托伐他汀可有效降低血清胆固醇与 27-羟胆固醇的浓度,鹅去氧酸有利于胆汁酸的合成与代谢。所以,对于 SPG5 患者,建议联合使用阿托伐他汀与鹅去氧胆酸,但是其对神经系统的疗效作用有待评估。在 SPAST (SPG4 型) 突变的线虫、果蝇和斑马鱼模型中,亚甲基蓝、胍那苄、吩嗪和 N-乙酰半胱氨酸可抑制内质网应激所致的微管损害,有效改善动物的运动能力,为 HSP 的治疗提供了新的思路与方向^[29]。

表 3 HSP 的鉴别诊断

疾病类型	疾病
脑或脊髓疾病	Arnold-Chiari 畸形、肿瘤、脊髓血管畸形、脊椎病、脊髓病、脊髓损伤、脊髓栓系、寰枢椎半脱位、颈椎病等
神经变性疾病	脊髓小脑性共济失调、肌萎缩侧索硬化症、远端型遗传性运动神经病、遗传性痉挛性共济失调等
代谢性疾病	脑白质营养不良、中枢神经系统脱髓鞘疾病、佩－梅病、亚力山大病、Sjogren-Larsson 综合征、遗传性运动失凋性多发性神经炎、脑腱黄瘤病、脊髓亚急性联合变性、氨基酸代谢紊乱、线粒体病、无 β -脂蛋白血症、维生素缺乏(E、B12)、肌张力障碍、生物素酶缺乏症、苯丙酮尿症等
感染	神经梅毒、热带痉挛性截瘫、艾滋病、巨细胞病毒感染等
炎症	原发性渐进型或复发性缓解型多发性硬化症、僵人综合征等
脑内金属蓄积	肝豆状核变性(渐进型)、脑铁沉积性神经退行性疾病等
中毒	羽扇豆、山黧豆、苏铁、重金属等中毒、有机磷中毒致迟发型神经病

注:参考文献[4,21-22]

6 小结

HSP 是具有高度临床及遗传异质性的神经系统变性疾病,其发病机制复杂且遗传方式多样。基因检测有利于疾病的诊断。对家族史阳性的患者早期进行基因检测和发病风险的评估,对已确诊患者进行症状评估有利于疾病的治疗。随着现代分子遗传学与基因组学的发展,相信其致病机制会越来越明确,将有利于疾病的治疗。

参考文献

[1] Ruano L, Melo C, Silva MC, et al. The Global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies [J]. Neuroepidemiology, 2014, 42(3): 174-183.

[2] Parodi L, Fenu S, Stevanin G, et al. Hereditary spastic paraplegia: More than an upper motor neuron disease [J]. Rev Neurol (Paris), 2017, 173(5): 352-360.

[3] Zhao GH, Liu XM. Clinical features and genotype-phenotype correlation analysis in patients with ATL1 mutations: A literature reanalysis [J]. Transl Neurodegener, 2017, 6: 9.

[4] Tesson C, Koht J, Stevanin G. Delving into the complexity of hereditary spastic paraplegias: how unexpected phenotypes and inheritance modes are revolutionizing their nosology [J]. Hum Genet, 2015, 134(6): 511-538.

[5] Fjermestad KW, Øivind J. Kanavin, Næss EE, et al. Health survey of adults with hereditary spastic paraparesis compared to population study controls [J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 98.

[6] Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms [J]. Exp Neurol, 2014, 261: 518-539.

[7] 刘蕊,胡晓,李玫,等. 特殊类型遗传性痉挛性截瘫的研究进展 [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(8): 659-663.

[8] O'Donnell JP, Byrnes LJ, Cooley RB, et al. A hereditary spastic paraplegia-associated atlastin variant exhibits defective

allosteric coupling in the catalytic core [J]. J Biol Chem, 2018, 293(2): 687-700.

[9] Yalcin B, Zhao L, Stofanko M, et al. Modeling of axonal endoplasmic reticulum network by spastic paraplegia proteins [J]. ELife, 2017, 6. pii: e23882.

[10] Leo L, Weissmann C, Burns M, et al. Mutant spastin proteins promote deficits in axonal transport through an isoform-specific mechanism involving casein kinase 2 activation [J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(12): 2321-2334.

[11] Liu P, Jiang B, Ma J, et al. S113R mutation in SLC33A1 leads to neurodegeneration and augmented BMP signaling in a mouse model [J]. Dis Model Mech, 2017, 10(1): 53-62.

[12] Li J, Yan B, Si H, et al. Atlastin regulates store-operated calcium entry for nerve growth factor-induced neurite outgrowth [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43490.

[13] Bettencourt C, Salpietro V, Efthymiou S, et al. Genotype-phenotype correlations and expansion of the molecular spectrum of AP4M1-related hereditary spastic paraplegia [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 172.

[14] Schöls L, Rattay TW, Martus P, et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial [J]. Brain, 2017, 140(12): 3112-3127.

[15] Branchu J, Boutry M, Sourd L, et al. Loss of spatacsin function alters lysosomal lipid clearance leading to upper and lower motor neuron degeneration [J]. Neurobiol Dis, 2017, 102: 21-37.

[16] Elsaid MF, Ibrahim K, Chalhoub N, et al. NT5C2 novel splicing variant expands the phenotypic spectrum of Spastic Paraplegia (SPG45): case report of a new member of thin corpus callosum SPG-Subgroup [J]. BMC Med Genet, 2017, 18(1): 33.

[17] Coppi E, Cellai L, Maraula G, et al. Role of adenosine in oligodendrocyte precursor maturation. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 155.

[18] Lüders KA, Patzig J, Simons M, et al. Genetic dissection of oligodendroglial and neuronal Plp1 function in a novel mouse

• 527 •

- model of spastic paraplegia type 2 [J]. *Glia*, 2017, 65 (11): 1762-1776.
- [19] Mattera R, Park SY, De Pace R, et al. AP-4 mediates export of ATG9A from the trans-Golgi network to promote autophagosome formation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(50): E10697-E10706.
- [20] Vantaggiato C, Crimella C, Airolidi G, et al. Defective autophagy in spastizin mutated patients with hereditary spastic paraplegias type 15 [J]. *Brain*, 2013, 136 (Pt 10): 3119-3139.
- [21] de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinical and genetic hallmarks [J]. *Cerebellum*, 2017, 16 (2): 525-551.
- [22] Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: Clinical principles and genetic advances [J]. *Semin Neurol*, 2014, 34 (3): 293-305.
- [23] Blackstone C, O Kane CJ, Reid E. Hereditary spastic paraplegias: membrane traffic and the motor pathway [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12 (1): 31-42.
- [24] Siesiek A, Kirker S, Reid E. Diagnosis, investigation and management of hereditary spastic paraplegia in the era of next-generation sequencing [J]. *J Neurol*, 2015, 262 (7): 1601-1612.
- [25] Bertolucci F, Di Martino S, Orsucci D, et al. Robotic gait training improves motor skills and quality of life in hereditary spastic paraplegia [J]. *NeuroRehabilitation*, 2015, 36 (1): 93-99.
- [26] Zhang Y, Roxburgh R, Huang L, et al. The effect of hydrotherapy treatment on gait characteristics of hereditary spastic paraplegias patients [J]. *Gait Posture*, 2014, 39 (4): 1074-1079.
- [27] 杨华强,王云甫,李东升,等. 脐带间充质干细胞移植治疗遗传性痉挛性截瘫 2 例 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15 (1): 167-170.
- [28] Marelli C, Lamari F, Rainteau D, et al. Plasma oxysterols: biomarkers for diagnosis and treatment in spastic paraplegia type 5 [J]. *Brain*, 2018, 141 (1): 72-84.
- [29] Julien C, Lissouba A, Madabattula S, et al. Conserved pharmacological rescue of hereditary spastic paraplegia-related phenotypes across model organisms [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25 (6): 1088-1099.

血脂异常和他汀类药物对认知功能的影响

李睿¹, 刘扬¹, 陈伟红¹ 综述 吕佩源^{1,2} 审校

1. 河北医科大学研究生学院, 河北省石家庄市 050017

2. 河北省人民医院神经内科, 河北省石家庄市 050051

摘要: 血脂异常与认知功能的关系非常复杂和矛盾。目前, 关于血脂异常和认知功能的研究很多, 这些研究认为血脂异常可能是通过破坏血脑屏障、氧化损伤、炎症损伤、影响 Aβ 的沉积以及神经保护作用对认知功能造成影响, 但尚无定论。迄今为止, 关于中期或长期使用他汀类药物是否会改善认知功能和痴呆仍然难以确定, 同时他汀类药物可能导致认知障碍的不良反应也不容忽视。未来的研究应旨在确定血脂异常和他汀类药物对认知功能影响的机制, 探索治疗和预防认知障碍的新策略。

关键词: 血脂异常; 阿尔兹海默病; 血管性痴呆; 认知障碍; 他汀类药物

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.021

随着年龄的增长, 老年人患慢性神经变性病的概率逐年增加, 而痴呆将是导致这种概率增加的主要

因素。世界卫生组织报告称, 在 2015 年全球将有 4750 万人患有痴呆, 并预测在 2030 年将有

基金项目: 河北省科技计划项目(142777870); 河北省重大医学科研课题项目(zd2013005)

收稿日期: 2017-11-20; 修回日期: 2018-04-18

作者简介: 李睿(1992-), 女, 在读硕士生, 主要从事认知障碍相关研究。

通信作者: 吕佩源(1962-), 男, 医学博士, 博士生导师, 主任医师, 教授, 主要从事神经内科临床及血管性认知障碍研究。E-mail: peiyuanlu@163.com。