

- assessment of movement disorder society criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2015, 21(2): 137-145.
- [23] Zhang JR, Chen J, Yang ZJ, et al. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Symptoms Correlate with Domains of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(4): 379-385.
- [24] Ferri R, Cosentino FI, Pizza F, et al. The timing between REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease [J]. Sleep Breath, 2014, 18(2): 319-323.
- [25] Nomura T, Kishi M, Nakashima K. Differences in clinical characteristics when REM sleep behavior disorder precedes or comes after the onset of Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 2017, 382: 58-60.
- [26] Lenka A, Hegde S, Jhunjhunwala KR, et al. Interactions of visual hallucinations, rapid eye movement sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease: A review [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 22: 1-8.
- [27] 吴俊丽, 黄卫. 伴快速眼动期睡眠行为障碍帕金森病患者认知功能与睡眠结构的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(23): 5823-5825.
- [28] Meyer PM, Strecker K, Kendziorra K, et al. Reduced alpha4beta2 * -nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in parkinson disease [J]. Arch Gen Psychiatry, 2009, 66(8): 866-877.
- [29] Latreille V, Carrier J, Gaudet-Fex B, et al. Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease [J]. Brain, 2016, 139 (Pt 4): 1189-1199.
- [30] Gagnon JF, Fantini ML, Bedard MA, et al. Association between waking EEG slowing and rem sleep behavior disorder in pd without dementia [J]. Neurology, 2004, 62(3): 401-406.
- [31] Rodrigues Brazete J, Montplaisir J, Petit D, et al. Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment [J]. Sleep Med, 2013, 14(11): 1059-1063.
- [32] Cilia R, Tunesi S, Marotta G, et al. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters [J]. Ann Neurol, 2016, 80(5): 662-673.
- [33] Gan-Or Z, Mirelman A, Postuma RB, et al. GBA mutations are associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2015, 2(9): 941-945.
- [34] Thaler A, Gurevich T, Bar Shira A, et al. A "dose" effect of mutations in the GBA gene on Parkinson's disease phenotype [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 36: 47-51.
- [35] Huertas I, Jesus S, Garcia-Gomez FJ, et al. Genetic factors influencing frontostriatal dysfunction and the development of dementia in Parkinson's disease [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175560.

卒中后认知障碍预警因子的研究进展

安东侠^{1,3}, 李瑶^{2,3} 综述 董艳红^{1,3} 审校

1. 河北医科大学研究生学院, 河北省石家庄市 050000

2. 河北北方学院研究生院, 河北省张家口市 075000

3. 河北省人民医院, 河北省石家庄市 050051

摘要: 卒中后认知障碍 (PSCI) 是指卒中后 6 个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征, 是血管性认知障碍的一种亚型。目前的研究认为, 血清微小 RNA、氧化应激因子、血清代谢物等生物学标志物, 脑小血管病以及心房颤动、高血压、糖尿病等危险因素均可作为 PSCI 的预警因子。本文阐述了 PSCI 警示因子的研究进展, 探讨了对这些警示因子的早期发现和早期干预的意义, 并有望为预防和延缓卒中后认知障碍的发生和发展开启新思路。

关键词: 脑卒中; 卒中后认知障碍; 生物学标志物; 脑小血管病; 微梗死; 可干预因素

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.023

基金项目: 河北省科学技术厅项目 (16397795D)

收稿日期: 2018-08-07; 修回日期: 2019-05-05

作者简介: 安东侠 (1992-), 女, 医师, 在读硕士研究生。

通信作者: 董艳红 (1971-), 女, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事脑血管病和血管性认知功能障碍研究。电话: 0311-85989995。

认知障碍是卒中后常见临床表现,目前临床评定卒中后认知障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 的主要手段是量表评分,但对于失语症患者、情感障碍等欠合作的患者,量表并不能完全正确反映患者的认知水平。因此,能直接从血液中检测到客观指标,对 PSCI 的早期发现至关重要。脑小血管病作为卒中和痴呆的共同危险因素,为 PSCI 的发生敲响了警钟。血清学检测和磁共振技术的应用为 PSCI 预警因子的检出提供了帮助。对这些预警因子的早期发现和早期干预有望改善 PSCI 患者的预后。

1 生物学标志物

1.1 血清微小 RNA 与 PSCI

血清微小 RNA (microRNA, miRNAs) 是一类全长约 18~24 个核苷酸的非编码单链小分子,在突触可塑性、学习及记忆、神经系统认知相关疾病中发挥重要作用。Huang 等^[1]对 38 例 PSCI、37 例卒中非认知障碍 (post-stroke non-cognitive impairment, PSNCI) 及 38 例年龄匹配的对照组血清中 miR-132 水平进行研究,结果表明,在 PSCI 患者中血清 miR-132 明显升高,且患者的 MoCA 评分与血清 miR-132 水平呈负相关。Xie 等^[2]从先前的横断面队列研究中收集了 66 例轻度认知障碍 (MCI) 者和 76 例正常对照者,使用定量实时 PCR 法检测血清中与阿尔茨海默病相关的 7 种循环 miRNA,结果发现,miR-206 及 miR132 在轻度认知障碍患者血清中显著升高。与 Huang 等^[1]研究不同,该研究中 Spearman 相关分析结果显示,miR-206 相关表达与 MoCA 评分呈正相关,miR-132 水平与 MoCA 评分也呈正相关。因此,miRNA 与 MoCA 评分的相关性值得进一步研究。但 miRNA 检测可作为 PSCI 早期诊断的一类新型预警因子,且对其基因靶点的研究有望为 PSCI 的预防和治疗带来新的希望。

1.2 氧化应激标志物与 PSCI

越来越多的证据表明氧化应激通路在调节认知损害的相关进程中起重要作用。Liu 等^[3]纳入 193 例首次卒中患者,在入院 24 h 内测量氧化应激标志物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和 8-羟基脱氧肌苷 (8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG),1 个月后应用 MMSE 评估认知功能,结果表明,与 PSNCI 组相比,PSCI 组患者血清 MDA 和 8-OHdG 水平均明显升高,且二者联合检测的判别能力更高。多因素分析提示,8-OHdG 水平超过 185.63 ng/L

时 PSCI 的风险增加,MDA 水平超过 2.59 nmol/L 时 PSCI 风险增加。此外,血清 8-OHdG 与 MDA 水平均与 MMSE 评分呈负相关。

1.3 血清代谢物与 PSCI

脑卒中患者血清中可出现多种代谢物水平的增高,一项对 PSNCI 和 PSCI 患者血清代谢物水平的病例对照研究表明,谷氨酰胺、犬尿黑酸、溶血磷脂酰胆碱 (18:2) 三种血清代谢物被认定为诊断 PSCI 的生物标记物^[4]。也有研究证实,促炎性细胞因子可激活吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO),导致色氨酸的耗竭和犬尿氨酸的产生,因此外周血中犬尿氨酸/色氨酸比值 (kynurenine/tryptophan, K/T) 可作为测定 IDO 活性的指标。基于此,Gold 等^[5]对 41 名老年缺血性卒中患者外周血中 K/T 比值的研究发现,K/T 比值增高的患者 MMSE 分值降低,进而证实了 IDO 活性与 PSCI 的发生相关。为探讨 CRP 水平的升高是否会增加中国汉族人口 PSCI 的风险以及这一关联是否取决于患者存在颅内动脉狭窄 (intracranial arterial stenosis, ICAS)。Guo 等^[6]纳入了 1116 名非致残性缺血性卒中患者,发现入院时 CRP 水平的升高与卒中 6 个月时的认知功能无关。而对 311 例伴有 ICAS 的患者进行亚组分析,发现二者间存在显著关联,在不伴有 ICAS 患者的亚组分析中这种关联则不存在。此前瞻性队列研究表明,入院时检测 CRP 水平升高可以预测中国汉族人口中伴有 ICAS 的卒中患者的认知功能。

2 脑小血管病与磁共振技术

2.1 脑白质病变与 PSCI

脑白质高信号 (white matter hyperintensities, WHMs) 多发生在脑基底节区及半卵圆中心,这一部位存在与学习、记忆等认知功能相关的神经元和神经纤维。严重的 WHMs 再发卒中的危险性高,且能预测 PSCI 的发生。Kang 等^[7]研究发现,脑深部及脑室周围的 WHMs 与 PSCI 相关。Chen 等^[8]对存在严重额叶 WHMs 的卒中患者进行临床病理学研究发现,额叶白质血脑屏障处星形胶质细胞的不可逆损害及胶质血管相互作用的紊乱和老年脑卒中后认知障碍相关,并提出 WHMs 以及额叶白质的改变相关的星形细胞突破折 (clasmatodendrosis) 可能和 PSCI 相关。弥散张量成像是一种无创显示活体组织水分子扩散特性的成像技术,可用于评价脑白质纤维完整性,有助于脑白质病变的早期检出。

2.2 脑微出血与 PSCI

国内外研究表明^[9,10],脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)及其数量与缺血性脑卒中患者的认知功能损害独立相关,随着 CMBs 数量的增多,缺血性卒中患者在某些方面的认知功能损害更为突出。尤其是在记忆和语义流畅性方面的损害^[11]。磁敏感加权成像对 CMBs 有较高的敏感性和可靠性。

2.3 腔隙性脑梗死、脑微梗死与 PSCI

多发性腔隙性脑梗死患者认知功能损害较为明显,其认知功能以近期记忆、定向感及空间概念减退为临床特征。然而,一项系统评价发现,在有症状的腔隙性卒中患者中,PSCI 的区域并没有明显的选择性,包括执行能力、信息处理速度、记忆力、注意力及视空间能力都会受累及^[12]。

脑微梗死(cerebral microinfarcts, CMI)是脑小血管病的一种表现形式,多发生于老年人。美国国立神经疾病和卒中研究所与加拿大卒中网联合发布血管性认知障碍统一标准中将微梗死定义为肉眼无法看到仅组织病理可见的梗死灶^[13]。Arvanitakis 等^[14]对 425 例社区居住交流能力减退的已故老年人尸解后完成脑病理学检查,并将病理结果与临床做对照,结果发现,脑微梗死率为 30%,CMI 使痴呆风险率增加 1.77 倍,尤其是多发性皮质微梗死。CMI 是记忆力下降的独立危险因素,也与视觉感知速度、语义及情景记忆力降低相关。随着影像学技术的发展,应用高场强 7.0 T 磁共振可使脑内大小不等的皮质微梗死病灶显而易见。这也为早期发现 CMI 提供了支持^[15]。CMI 在 7.0 T 磁共振中表现为与白质高信号不相邻的小皮质高信号病灶,最大直径 5 mm,圆形或椭圆形,不与其他结构有连接(管状、白质高信号或白质纤维)^[16]。虽然 7.0 T 磁共振检测 CMI 具有较高的诊断价值,但却受其安全性及收费较高等方面的限制。Auriel 等^[17]应用弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)检测到单个高信号区来间接估测 CMI 负荷,结果表明 DWI 上单个病变可表明每年发生数百个新的 CMI,这些病变累积影响可能直接导致小血管相关的血管性认知障碍。此外,3.0 T 磁共振成像的双反转恢复序列(double inversion recovery, DIR)和 3D 液体衰减反转恢复序列(3D-fluid attenuated inversion recovery, 3D-FLAIR)成像也有助于 CMI 的发现^[18]。

3 可干预的危险因素

3.1 心房颤动与 PSCI

所有伴有房颤的卒中患者都应高度警惕 PSCI 的发生。影像学研究发现^[19],房颤患者脑白质病变(white matter lesion, WML)会加重,同时发生大面积皮质下梗死及颅内动脉狭窄的可能性很大。大脑低灌注、脑微出血及神经炎性病变也可能发挥了作用。因此,伴有房颤的卒中患者,无论何种类型的房颤,均应该警惕 PSCI 的发生。一项基于全国人口的队列研究显示^[20],在随访过程中,29 012 名房颤患者表现为痴呆,其年发病率为 2.12%,明显高于非房颤患者(1.5%)。Chou 等^[21]研究表明,应用 CHADS2 评分可有效预测房颤或房扑患者发生血管性痴呆或阿尔茨海默病的风险。Liao 等^[20]则发现,CHA2DS2-VASc 评分预测房颤患者痴呆风险的 c 指数为 0.611 明显高于 CHADS2 预测的 c 指数 0.589。因此,应用 CHA2DS2-VASc 评分来评估房颤患者发生痴呆危险性更佳。

3.2 高血压与 PSCI

众所周知,高血压是 PSCI 的危险因素。Matsumoto 等^[22]研究发现,家庭血压(home blood pressure, HBP)的测量对未来认知下降有极大的预测价值。然而,家庭血压组成部分及测量时间在 PSCI 中的作用尚未得到充分研究。因此,Yamamoto 等^[23]进行了一项前瞻性研究,纳入了 249 例非心源性栓塞的脑缺血性卒中患者,要求其测量每日的清晨家庭血压(morning home blood pressure, m-HBP)和睡前家庭血压(bedtime home blood pressure, b-HBP)。经过平均 4.1 ± 1.3 年的门诊随访,并进行 MMSE 检查,最终结果表明,收缩期 HBP 升高与认知功能下降相关,且 b-HBP 升高较 m-HBP 升高与认知功能下降关系更为密切。因此,通过测量 HBP 来严格控制血压变化有望成为预防和延缓 PSCI 的方法。

3.3 糖尿病与 PSCI

糖尿病前期是介于正常生理和糖尿病之间的一种状态,其特征为空腹血糖和/或糖耐量受损和/或糖化血红蛋白水平紊乱。一项对 201 名急性缺血性卒中患者随访一个月后的研究发现,糖尿病前期组比非糖尿病组发生 PSCI 的风险更高(35.7% vs 18.1%),可以预测卒中一个月后 PSCI 的发展。该项研究表明卒中后控制糖尿病前期患者血糖至正常水平可能成为 PSCI 的一个治疗方法^[24]。Lim 等^[25]研究发现,急性缺血性卒中期间

的血糖变异性和高血糖被认为是 PSCI 的新预测因子。该研究表明,监测血糖指数并控制其在缺血性卒中急性期的变异性,可能有助于预防认知损害。此外,周邑东等^[26]研究表明,应激性高血糖是非糖尿病缺血性卒中患者发生血管性认知功能障碍的独立危险因素,且应激性高血糖的发生预示了缺血性脑卒中患者早期出现认知功能减退、生活质量下降的风险增加。因此,监测非糖尿病患者血糖应激性升高程度成为早期筛查卒中后血管认知障碍的重要手段。

4 小结

利用血清学检测及磁共振技术对示警因子的早期检测,有助于 PSCI 高风险患者的筛选,并有望为 PSCI 的预防提供新靶点。对 PSCI 危险因素的早期干预可延缓 PSCI 的进程。然而,这些预警因子与 PSCI 之间相互联系的具体机制尚有待未来更多的研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Huang SE, Zhao J, Huang D, et al. Serum miR-132 is a risk marker of post-stroke cognitive impairment [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 615: 102-106.
- [2] Xie B, Zhou H, Zhang R, et al. Serum miR-206 and miR-132 as Potential Circulating Biomarkers for Mild Cognitive Impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(3): 721-731.
- [3] Liu Z, Liu Y, Tu X, et al. High Serum Levels of Malondialdehyde and 8-OHdG are both Associated with Early Cognitive Impairment in Patients with Acute Ischaemic Stroke [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9493.
- [4] Liu M, Zhou K, Li H, et al. Potential of serum metabolites for diagnosing post-stroke cognitive impairment [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(12): 3287-3296.
- [5] Gold AB, Herrmann N, Swardfager W, et al. The relationship between indoleamine 2,3-dioxygenase activity and post-stroke cognitive impairment [J]. *J Neuroinflamm*, 2011, 8(1): 17.
- [6] Guo J, Su W, Fang J, et al. Elevated CRP at admission predicts post-stroke cognitive impairment in Han Chinese patients with intracranial arterial stenosis [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(4): 292-296.
- [7] Kang HJ, Stewart R, Park MS, et al. White Matter Hyperintensities and Functional Outcomes at 2 Weeks and 1 Year after Stroke [J]. *Cerebrov Dis*, 2013, 35(2): 138-145.
- [8] Chen A, Akinyemi RO, Hase Y, et al. Frontal white matter hyperintensities, clasmotodendrosis and gliovascular abnormalities in ageing and post-stroke dementia [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 1): 242-258.
- [9] 徐瑶,吴宇飞. 缺血性脑卒中合并脑微出血患者认知功能的临床研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(5): 332-337.
- [10] Wu R, Feng C, Zhao Y, et al. A Meta-Analysis of Association between Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2189-2198.
- [11] Christ N, Mocke V, Fluri F. Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline early after ischemic stroke [J]. *J Neurol*, 2019, 266(5): 1091-1094.
- [12] Edwards JD, Jacova C, Sepehry AA, et al. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke [J]. *Neurology*, 2013, 80(3): 315-322.
- [13] Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards [J]. *Stroke*, 2006, 37(9): 2220-2241.
- [14] Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, et al. Microinfarct Pathology, Dementia, and Cognitive Systems [J]. *Stroke*, 2011, 42(3): 722-727.
- [15] Van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Rozemuller AJ, et al. The spectrum of MR detectable cortical microinfarcts: a classification study with 7-tesla postmortem MRI and histopathology [J]. *J Cerebral Blood Flow Metabol*, 2015, 35(4): 676-683.
- [16] Sanneke VR, Goos JDC, Opstal AMV, et al. Increased number of microinfarcts in Alzheimer disease at 7-T MR imaging [J]. *Radiology*, 2014, 270(1): 205-211.
- [17] Auriel E, Westover MB, Bianchi MT, et al. Estimating Total Cerebral Microinfarct Burden From Diffusion-Weighted Imaging [J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2129-2135.
- [18] Ueda Y, Satoh M, Tabei KI, et al. Neuropsychological Features of Microbleeds and Cortical Microinfarct Detected by High Resolution Magnetic Resonance Imaging [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(1): 315-325.
- [19] Chander RJ, Lim L, Handa S, et al. Atrial Fibrillation is Independently Associated with Cognitive Impairment after Ischemic Stroke [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(3): 867-875.
- [20] Liao JN, Chao TF, Liu CJ, et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation-A nationwide population-based cohort study [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199: 25-30.
- [21] Chou RH, Chiu CC, Huang CC, et al. Prediction of vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with atrial fibrillation or atrial flutter using CHADS₂ score [J]. *J Chinese Med Assoc*, 2016, 79(9): 470-476.

- [22] Matsumoto A, Satoh M, Kikuya M, et al. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study [J]. *Hypertension*, 2014, 63(6): 1333-1338.
- [23] Yamamoto Y, Nagakane Y, Tomii Y, et al. High Morning and Bedtime Home Blood Pressures Strongly Predict for Post-Stroke Cognitive Impairment [J]. *J Stroke Cerebrov Dis*, 2016, 25(8): 1856-1863.
- [24] Wang Q, Zhao K, Cai Y, et al. Prediabetes is associated with post-stroke cognitive impairment in ischaemic stroke patients [J]. *Brain Res*, 2018, 1689: 137-143.
- [25] Lim JS, Kim C, Oh MS, et al. Effects of glycemic variability and hyperglycemia in acute ischemic stroke on post-stroke cognitive impairments [J]. *J Diabetes Complic*, 2018, 32(7): 682-687.
- [26] 周邑东, 袁怀武, 计仁杰, 等. 缺血性卒中后应激性高血糖与早期血管性认知功能障碍的相关性 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(6): 749-755.

丁苯酞对神经系统疾病的保护作用研究进展

陈雅静 综述 吴云成 审校

上海交通大学附属第一人民医院神经内科, 上海市 200080

摘要: 丁苯酞 (NBP) 是临床上用于治疗急性缺血性卒中患者的药物, 具有多靶点的神经保护作用, 如线粒体保护、抗氧化应激、抗凋亡、抗炎、调控自噬、抗血小板聚集、改善循环等。本文重点论述丁苯酞的作用机制及其在缺血性卒中、神经退行性疾病、脑创伤及神经免疫疾病等领域的研究发现。

关键词: 神经保护; 丁苯酞; 缺血性卒中; 神经退行性疾病; 创伤性脑损伤

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.024

丁苯酞 (dl-3-n-butylphthalide, NBP) 即消旋-3-正丁基苯酞, 与芹菜籽中提取的左旋芹菜甲素结构相同, 为其人工合成的消旋体。自 2004 年起丁苯酞被广泛应用于治疗缺血性卒中及其后遗症。越来越多的证据显示, 丁苯酞对神经退行性疾病、脑创伤、神经免疫疾病等也能发挥保护作用^[1-4]。近年来, NBP 的作用机制及临床应用研究取得明显进展。

1 NBP 的作用机制

1.1 保护线粒体

线粒体是细胞内氧化应激的源头和细胞凋亡的场所, 因此保护线粒体是神经保护的关键策略。有研究发现, NBP 能显著提高 Na^+/K^+ -ATP 酶活性, 保证正常的线粒体膜电位, 从而维持线粒体的结构和功能^[5]。此外, NBP 还能提高线粒体复合体 I、线粒体复合体 V 及 ATP 合酶的活性, 保证对细胞的能量供应^[6]。

1.2 抗氧化应激

氧化应激损伤是脑卒中、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等多种神经系统疾病的共同病理过程。NBP 能减轻缺氧、线粒体毒性物质等刺激所致的氧化应激损伤^[7,8]。脑缺血时会产生丙二醛等活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产物, 给予 NBP 能减少自由基积聚, 增加 SOD、GSH 等抗氧化酶含量, 提高机体对自由基的清除能力^[9]。

1.3 抗凋亡

神经细胞凋亡是多种脑损伤的共同过程。研究表明, NBP 可减轻缺血、创伤及神经毒性物质等损伤导致的神经元凋亡^[10-12]。在甲基苯丙胺诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤模型中, NBP 处理能逆转凋亡相关蛋白 cleaved caspase-3/caspase-3 和 Bcl-2/Bax 的比值变化, 减轻细胞损伤^[12]。JNK-caspase-3 等信号通路参与 NBP 的抗凋亡作用^[11]。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81671251)

收稿日期: 2018-10-17; 修回日期: 2019-05-06

作者简介: 陈雅静 (1989-), 女, 在读博士, 主要从事帕金森病及脑血管疾病的研究。

通信作者: 吴云成 (1972-), 男, 医学博士, 教授, 博士生导师, 主要从事脑血管病、神经变性病及运动障碍疾病的临床与基础研究。E-mail: drwu2006@163.com。