



电子、语音版

·综述·

不同类型痴呆与心率变异性关系的研究

刘伯芹, 王滨, 刘国力, 王国峰

青岛市市立医院(青岛市老年病医院), 山东 青岛 266002

摘要: 痴呆是老年人的常见病、多发病, 是老年人失能和死亡的主要原因, 痴呆防治刻不容缓。心率变异性(heart rate variability, HRV)即心率的变化情况, 作为一种评估心脏自主神经功能重要且新颖的工具, 由于其敏感、直观、便捷等特点, 已广泛应用于临床心血管疾病的预后与评估。痴呆与HRV关系密切, 不同类型痴呆患者一定程度上都会出现HRV改变, 同时, HRV变化可能通过多种机制影响认知障碍的发生和发展。该文总结了不同类型痴呆与HRV关系的研究, 以期从预防的角度评估患者HRV的改变, 减少认知障碍发生风险, 为临床更精确诊断和多靶点防治提供依据。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(4): 80-84]

关键词: 阿尔茨海默病; 血管性痴呆; 心率变异性

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.04.015

Relationship between different types of dementia and heart rate variability

LIU Boqin, WANG Bin, LIU Guoli, WANG Guofeng

Qingdao Municipal Hospital (Qingdao Geriatric Hospital), Qingdao, Shandong 266002, China

Corresponding author: WANG Guofeng, Email: 272098720@qq.com

Abstract: Dementia is a common and frequently occurring disease in the elderly. It is the main cause of disability and death among the elderly, thus making it urgent to prevent and control dementia. Heart rate variability (HRV), or changes in the heart rate, is an important and novel tool for assessing cardiac autonomic function. HRV has been widely used in the prognosis prediction and evaluation of clinical cardiovascular diseases due to its sensitivity, intuitiveness, and convenience. Dementia and HRV are closely related. HRV occurs in different types of dementia to some degree, and HRV may affect the development and progression of cognitive impairment through various mechanisms. This article summarizes the relationship between different types of dementia and HRV in order to evaluate HRV in patients from the perspective of prevention, reduce the risk of developing cognitive impairment, and provide a basis for more accurate diagnosis and multi-target prevention and treatment of the disease in clinical practice.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(4): 80-84]

Keywords: Alzheimer's disease; vascular dementia; heart rate variability

随着人口老龄化的加剧, 痴呆已成为老年人群常见病和多发病, 其患病率和患者数量逐年增加。痴呆已成为老年人群失能和死亡的主要原因, 并逐渐成为严重影响国民健康和生活质量的重大公共健康问题, 痴呆防治刻不容缓^[1-2]。然而, 到目前为止, 尚无特效疗法能阻止或逆转痴呆病情的进展。但是越来越多的流行病学研究

表明, 痴呆是可以预防的, 合理利用痴呆的保护因素、有效控制痴呆的危险因素, 可以显著降低痴呆的患病率和发病率^[3-4]。

心率变异性(heart rate variability, HRV)是指相邻心跳之间的时间间隔波动, 即心率的变化情况, 是反映心脏自主神经功能的无创性指标。因其便捷、敏感、直观、无

收稿日期: 2022-07-20; 修回日期: 2023-07-18

作者简介: 刘伯芹, 副主任医师, 主要从事心脏康复及心脏电生理的基础和临床研究。

通信作者: 王国峰, 男, 副主任医师, 主要从事神经内科常见病、多发病的诊疗。Email: 272098720@qq.com。

创等特点,目前已广泛应用于多种心脏疾病的预后评估^[5]。近几年来,大量研究发现,不同类型痴呆都与HRV相关^[6],如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)痴呆、血管性痴呆(vascular dementia, VaD)、路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)、帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD)、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)等。一方面,痴呆患者会出现不同程度的HRV改变;另一方面,HRV的变化也会影响痴呆的发生和发展。HRV不但影响老年人的认知功能,还可能是老年人发生痴呆的预测因子。

1 HRV

2017年欧洲心脏病学会和北美心脏起搏与电生理学工作组联合更新了HRV的相关指标规范和临床应用建议^[7]。HRV分析包括线性分析法和非线性分析法。线性分析法又包括时域分析法、频域分析法和时频分析法^[8]。常用的时域分析指标有:R-R间期标准差、R-R间期差值均方根、R-R间期差的标准差、R-R间期平均值的标准差、相差大于50 ms相邻R-R间期占R-R间期总数的百分比、相差大于50 ms相邻R-R间期总数等。常用的频域分析指标有:总均值、超低频、极低频、低频、高频以及低频/高频比等。常用的时频分析法有:基于自回归模型的时频分析法、短时傅里叶逆变换、小波变换法及时频分布法等。线性分析法简单明了,使用较广,但信号特征提取少,不能体现其时序信息,不能定量检测交感神经、迷走神经的均衡性及张力变化,其敏感性和特异性相对较低。HRV非线性法有散点图法、非线性参数估算法、非线性预测与建模法等,但是由于非线性指标的复杂性特点,目前尚未得到普遍使用。

HRV发生机制十分复杂,目前仍未完全明了^[9]。心率变化是交感和副交感神经共同作用的结果,二者相互协调,维持正常的心跳节律及心脏活动,当机体罹患某些疾病时,内在调节平衡系统会被打破,一旦这种协调作用失去平衡,就会出现心率和心律的改变及心血管系统功能紊乱,从而导致HRV改变,这是HRV分析的生理基础。此外,HRV还受性别、年龄、体重、环境、体位、呼吸、运动、社会压力、情绪、认知、健康状态、生活方式等诸多因素影响^[7,10]。因此,HRV的测量一般在安静的房间中进行,至少保证记录前数十小时内无饮酒、饮茶、饮咖啡以及未服用其他可能影响自主神经系统功能的药物。HRV的记录和分析时间不等,目前,24 h记录仍是HRV评估的黄金标准,但是,短HRV(5 min)和超短HRV(小于5 min)记录被认为是一种更实用的HRV测量方法。

2 AD与HRV

近年来,学者们逐渐认识到AD是一种复杂的多因素疾病,除去性别、年龄、家族史和携带载脂蛋白Eε4等位基因等不可控危险因素外,尚有多种可控危险因素,包括

血管相关危险因素、生活行为方式、社会心理因素等。由于目前尚无有效阻止AD发生或延缓其进展的治疗药物,因此AD的早期预防尤为关键^[3,4]。Issac等^[11]研究了AD患者的HRV改变,发现AD患者高频明显减少,而低频、低频/高频均明显增加,认为AD患者存在交感神经活动激活和副交感神经活动抑制,但具体机制未进一步阐明。也有学者通过动物实验研究了不同严重程度的AD对心脏和自主神经功能的影响,结果发现AD小鼠在5个月左右就已经出现认知功能障碍,达到轻度痴呆的水平,并且痴呆程度随着病程的发展而加重。AD组小鼠各月心电图间期无明显变化。R-R间期差值均方根R-R间期差值均方根、间隔>6 ms与前一间隔的百分比、高频降低,而低频/高频和低频均增加,AD早期小鼠交感和副交感神经的调节机制已经失衡,表现为交感神经活动增加和副交感神经活动抑制。该研究最后指出,基于心电图的HRV分析可成为AD患者日常监测的一种手段,这对痴呆的早发现、早干预可能有重要意义^[12]。

AD以进行性发展的神经系统变性为主要特征。Liu等^[13]研究了与神经退行性变性疾病认知行为相关的HRV变化。这项荟萃分析回顾了27项HRV研究的特征、方法和结果,并在18项研究中横向评估了这种关系的强度。结果显示,较高的HRV与较好的认知行为相关,且不受平均年龄或认知状态的影响,故作者认为HRV可能是神经退行性疾病(如AD)自我调节过程的标志物。神经退行性疾病常出现与前额叶皮质功能障碍相关的神经精神症状,其可以改变参与中枢自主神经系统调节神经网络的完整性,因此建议以HRV作为评估心脏自主神经系统活动的指标。当然,不排除发表偏倚及其他因素可能导致的研究之间的异质性,需进一步研究HRV与神经精神症状和神经影像学之间的关联。目前,AD患者HRV改变发生机制仍不明确。有研究发现,AD患者的神经退行性改变可能通过岛叶皮质和脑干自主神经的紊乱影响HRV^[14]。一方面,该类患者在出现中枢自主神经核破坏之前,已经出现岛叶皮质和脑干损伤,因此HRV改变可能是早期AD患者相关神经退行性变化的另一种表现。另一方面,AD患者早期阶段,自主神经系统的失调可导致脑组织出现慢性低灌注状态,而脑组织长期低灌注和缺氧状态会促进β-淀粉样蛋白产生,而β-淀粉样蛋白在AD的发生、发展中扮演重要角色。

3 VaD与HRV

VaD通常是指脑血管损伤引起的以大脑认知和记忆功能受损为主要症状的临床综合征,可能是由于大脑特定区域的缺血性或出血性脑组织损伤转化为临床上显著的认知功能障碍,约占痴呆类型的20%^[15-16]。VaD与多种脑血管疾病危险因素相关。一项动脉粥样硬化的多种族研究,发现HRV可能与VaD的血管性危险因素有关,较

大的HRV通常有着更好的认知表现^[17]。有学者对VaD患者进行24 h动态心电图监测,并进行HRV分析,结果显示VaD患者时域指标(R-R间期标准差、R-R间期差值均方根、R-R间期差的标准差)、频域指标(总域值、低频、高频)、矢量角度指数及矢量长度指数均低于对照组。同时,VaD组散点图形状呈彗星状者显著低于对照组。因此作者认为HRV可作为评价VaD患者心脏自主神经功能无创、可靠方法^[18]。VaD患者出现HRV改变,具体发病机制仍不明确。心脏活动的高级神经中枢位于下丘脑、脑干和边缘系统。大脑特定部位的损伤,无论是脑缺血、还是脑出血等均可导致VaD的发生。因此,杨瑞洁等^[18]认为VaD患者的大脑损伤部位靠近自主神经高级调节中枢,引起自主神经功能紊乱,继而出现HRV改变。而自主神经失调以及血压、心率的昼夜节律失衡可导致颅内小动脉硬化缺血,继发脑白质广泛脱髓鞘改变,主要累及脑室周围和半卵圆中心的脑白质,这是VaD的常见原因^[19]。由此可见,VaD患者可以出现HRV改变,同时HRV的变化在一定程度上参与了VaD患者认知功能的损伤。因此,有必要对VaD患者进行HRV检查并监测其HRV变化,以评估其自主神经功能状态,并为临床更精确诊断和多靶点防治提供依据。

4 FTD与HRV

FTD是与基因突变有关的因额叶和(或)颞叶的神经退行性变导致的一组临床综合征,以进行性精神行为异常、执行功能障碍、语言损害为主要表现,可伴有其他运动障碍,FTD是65岁之前最常见的痴呆类型之一,也是最容易被漏诊的痴呆类型之一^[20]。与AD相比,FTD进展更为迅速。目前关于FTD的病因及发病机制尚不完全清楚,FTD与HRV关系的临床研究也相对较少。一项关于FTD患者自主神经功能障碍的前瞻性研究,纳入26例FTD患者和18例AD患者,受试者在自主神经单元中进行临床自主神经功能测试,副交感神经测试包括静息HRV、深呼吸和瓦尔萨尔瓦动作。交感神经功能测试包括对瓦尔萨尔瓦的血压调节、皮肤冷刺激和70度倾斜抬头等,结果发现,42%的FTD患者和44%的AD患者中出现了自主神经功能障碍。19%的FTD患者和33%的AD患者存在明显的直立性低血压。FTD和AD之间自主神经功能障碍和直立性低血压的发生率没有差异,但明显高于健康对照组^[21]。Issac等^[11]研究了心脏自主神经障碍在FTD和AD患者中的差异,实验者接受HRV和常规心脏自主功能测试的评估,结果显示,在FTD组,67%的患者观察到明确的心脏自主神经功能障碍,67%的患者瓦尔萨尔瓦动作和等长握力试验异常。HRV方面,FTD组平均TP明显降低,R-R间期标准差和R-R间期差值均方根也较对照组显著降低。而在AD组患者,还存在低频、低频/高频明显升高,提示交感神经活跃,同时高频减低,存在副交

感神经抑制。所有入组FTD患者,与对照组相比,尽管有独立的日常生活能力,而且在日常生活中也没有表现出心脏自主神经功能受累的症状,但是通过实验监测发现,在心脏自主神经功能的大部分领域都出现异常,主要表现为交感神经活跃增加。心脏自主神经功能障碍可能是早期FTD患者的重要表现。当然,该研究纳入样本数量更为偏低,仅有6例FTD患者,因此HRV与FTD的关系有待于大样本、多中心数据的支撑。

5 DLB与HRV

DLB是以波动性认知功能障碍、反复发作的视幻觉和类似帕金森病的运动症状为主要临床特点的神经变性病,占老年痴呆患者的10%~20%^[22]。DLB患者的认知障碍常在运动症状之前出现,主要病理特征为路易体,其广泛分布于大脑皮质及脑干,而自主神经功能异常在DLB中也更为常见,直立性低血压是其最严重的症状,其他如便秘、出汗减少、尿失禁、性功能减退、心脏交感神经功能下降等都可出现。有研究发现,DLB患者的副交感神经活动明显低于健康人,痴呆患者的静息HRV和总变异性降低。其中,轻度认知功能障碍和DLB患者HRV改变更为明显;且相较于AD患者,DLB患者的HRV降低更为明显^[6]。Omoya等^[23]分析了DLB和AD之间心脏自主神经功能障碍的差异。这项横断面研究纳入97例患者,参与者经历姿势变化,包括仰卧位5 min、坐位1 min和直立位3 min,记录他们的HRV,并分析坐姿心率与直立后15 s内的峰值心率之间的差异及峰值心率和此后的负峰值心率之间的差异,结果发现,DLB组早期心率增加和早期心率恢复均低于健康对照组;与AD组相比,DLB组低频显著降低。此外,DLB组患者站立时心率反应受损,其心脏自主神经功能受损在疾病早期就已出现,这种损伤可能是一个相对独立的过程。因此,HRV相关指标可能是DLB发生的早期独立预测因子。但该研究的样本量偏小,HRV改变与DLB关联的具体病理生理机制也有待于进一步实验研究。

6 PDD与HRV

帕金森病患者中,约有四分之一被诊断为PDD^[24]。早期诊断和及早治疗可以改善PDD患者的社会功能和生活质量^[25]。目前的研究倾向于将PDD和DLB囊括于路易体病的概念之下,因为二者存在共同的特征性病理改变,即路易体,后者可能是DLB和PDD的共同的病因和发病机制。但无论是DLB还是PDD,疾病早期都可出现明显的心脏自主神经功能损害,而反映心脏自主神经功能的临床指标HRV在DLB和PDD患者中都有明显的降低。梅爱农等^[26]回顾性地分析了DLB和PDD患者HRV的差异及相关影响因素,研究纳入71例痴呆患者,其中PDD 41例,DLB 30例。对所有患者进行24 h动态心电图监测,对比分析2组HRV的指标,包括R-R间期标准差、R-R

间期差值均方根、总域值、低频、高频等,并进行相关对数转换,同时对患者进行左旋多巴等效剂量换算、简易智力状态检查量表和蒙特利尔认知评估量表、Hoehn-Yahr分期和统一PD评定量表及AD合作研究日常生活能力量表评分,分析HRV的影响因素,结果发现,DLB组和PDD组R-R间期标准差、总域值、低频较对照组均明显下降,同时DLB患者和PDD患者所有HRV指标相比较,差异无统计学意义。PDD患者HRV各指标与患者的认知水平、运动障碍程度、日常生活能力、PD药物的使用剂量均无关。此外,PDD患者和DLB患者存在相似的心脏自主神经功能损害,这种损害与患者的病情严重程度无关。但该研究并未进一步探讨PDD患者HRV改变的发病机制。

7 未来展望

现阶段的研究多集中于AD和VaD与HRV的关系研究,HRV与FTD、DLB及PDD的关系研究较少。一项回顾性研究发现,交感神经活动增加和副交感神经活动减少与认知功能下降有关,HRV被认为是非痴呆人群认知障碍的早期生物学指标^[27]。因此,可以从预防的角度评估HRV,以减少认知障碍发生的风险。有研究者认为HRV可能通过影响痴呆的血管性危险因素,参与痴呆的发生和发展,而血管性危险因素(如高血压和2型糖尿病等)是认知功能下降的重要诱因,脑血管病变和神经退行性病变在病理发生过程互相作用,对认知损害有累加效应^[28]。且大量证据表明,HRV降低可能先于这些危险因素影响认知功能^[17]。也有研究发现,HRV可能通过与血压失调相关的机制损害认知功能^[14]。HRV节律失衡不但可导致脑内小动脉硬化缺血,出现脑室周围和半卵圆中心脑白质脱髓鞘改变,还会引起血压变异性增加、压力反射敏感度降低及直立性低血压的发生,出现脑内低灌注,导致脑组织缺血、缺氧事件的发生。颅内低灌注、缺血、缺氧等又可进一步增加 β -淀粉样蛋白的产生,而 β -淀粉样蛋白的产生和沉积是影响AD发生、发展和预后的重要因素,最终导致脑内神经元变性、损伤,并出现认知功能损害^[19]。而在另一方面,发生痴呆后自主神经高级调节中枢受损,会通过脑皮质或自主神经通路导致心脏自主神经功能紊乱。同时,神经退行性疾病常出现与前额叶皮质功能障碍相关的神经、精神症状,破坏中枢自主神经系统调节网络的完整性,从而出现HRV改变^[14]。而长期的心脏自主神经功能失衡会引起颅内慢性低灌注的维持,影响大脑自我调节和神经血管单元功能^[29],进一步加剧了痴呆的发生与发展。因此,可以推测,认知功能损害和HRV改变可能互为叠加,并且HRV改变可能通过多种机制参与认知功能的损伤。当然,不同类型痴呆和HRV变化的具体机制仍有待于进一步的实验研究。

综上,不同类型痴呆患者常伴有HRV的变化,而HRV改变可能通过多种机制影响认知功能的发生和发

展。在临床工作中需要重视HRV的改变,对于痴呆患者早期测定其HRV改变、评估其自主神经功能状态,可能有助于对患者实施个体化管理、精准化干预和多靶点防治。

参 考 文 献

- [1] 田金洲,解恒革,王鲁宁,等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3): 269-283.
- [2] 方雯婷,陈晓春. 重视痴呆防治刻不容缓[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(3): 179-183.
- [3] YU JT, XU W, TAN CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(11): 1201-1209.
- [4] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 中国阿尔茨海默病一级预防指南[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(35): 2721-2735.
- [5] TIWARI R, KUMAR R, MALIK S, et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability[J]. Curr Cardiol Rev, 2021, 17(5): e160721189770.
- [6] CHENG YC, HUANG YC, HUANG WL. Heart rate variability in patients with dementia or neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2022, 56(1): 16-27.
- [7] CATAI AM, PASTRE CM, GODOY MFD, et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures[J]. Braz J Phys Ther, 2020, 24(2): 91-102.
- [8] SOUZA HCD, PHILBOIS SV, VEIGA AC, et al. Heart rate variability and cardiovascular fitness: what we know so far[J]. Vasc Health Risk Manag, 2021, 17: 701-711.
- [9] DE MARIA B, DALLA VECCHIA LA, PORTA A, et al. Autonomic dysfunction and heart rate variability with Holter monitoring: a diagnostic look at autonomic regulation[J]. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2021, 32(3): 315-319.
- [10] STRÜVEN A, HOLZAPFEL C, STREMMEL C, et al. Obesity, nutrition and heart rate variability[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4215.
- [11] ISSAC TG, CHANDRA SR, GUPTA N, et al. Autonomic dysfunction: a comparative study of patients with Alzheimer's and frontotemporal dementia - a pilot study[J]. J Neurosci Rural Pract, 2017, 8(1): 84-88.
- [12] GENG DY, WANG Y, GAO ZY, et al. Effects of Alzheimer's disease of varying severity on cardiac and autonomic function[J]. Braz J Med Biol Res, 2022, 55: e11504.
- [13] LIU KY, ELLIOTT T, KNOWLES M, et al. Heart rate variability in relation to cognition and behavior in neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2022, 73: 101539.
- [14] IMBIMBO C, SPALLAZZI M, FERRARI-PELLEGRINI F, et al. Heart rate variability and cognitive performance in adults with

- cardiovascular risk[J]. *Cereb Circ Cogn Behav*, 2022, 3: 100136.
- [15] BIR SC, KHAN MW, JAVALKAR V, et al. Emerging concepts in vascular dementia: a review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8): 105864.
- [16] 解丽,刘山,秦雪娇,等. 白藜芦醇对血管性痴呆大鼠认知功能的影响及其对沉默调节蛋白1/叉头框转录因子O3a通路的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(4): 1-6.
- [17] SCHAICH CL, MALAVER D, CHEN HY, et al. Association of heart rate variability with cognitive performance: the Multi-Ethnic study of Atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7): e013827.
- [18] 杨瑞洁,朱慧楠. 血管性痴呆患者心率变异性分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2011, 10(4): 318-320.
- [19] 康丽媛,徐辉,姚燕雯,等. 心率变异性与脑白质高信号严重程度的相关性分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(5): 43-48.
- [20] PUPPALA GK, GORTHI SP, CHANDRAN V, et al. Frontotemporal dementia - current concepts[J]. *Neurol India*, 2021, 69(5): 1144-1152.
- [21] STRUHAL W, JAVOR A, BRUNNER C, et al. The phoenix from the ashes: cardiovascular autonomic dysfunction in behavioral variant of frontotemporal dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(3): 1041-1046.
- [22] ORAD RI, SHINER T. Differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an update on imaging modalities[J]. *J Neurol*, 2022, 269(2): 639-653.
- [23] OMOYA R, MIYAJIMA M, OHTA K, et al. Heart rate response to orthostatic challenge in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. *Psychogeriatrics*, 2021, 21(1): 62-70.
- [24] SEVERIANO E SOUSA C, ALARCÃO J, PAVÃO MARTINS I, et al. Frequency of dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2022, 432: 120077.
- [25] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组,中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二版)[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(8): 762-771.
- [26] 梅爱农,黄欢,肖建敏,等. 路易体痴呆和帕金森病痴呆患者心率变异性的改变和影响因素[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(8): 855-859.
- [27] FORTE G, FAVIERI F, CASAGRANDE M. Heart rate variability and cognitive function: a systematic review[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 710.
- [28] LIU WY, WONG A, AU L, et al. Influence of amyloid- β on cognitive decline after stroke/transient ischemic attack: three-year longitudinal study[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3074-3080.
- [29] IADECOLA C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*, 2017, 96(1): 17-42.

责任编辑:龚学民