

血脑屏障结构与功能及其在缺血性脑血管病中的研究进展

刘超 综述 李明昌,陈谦学 审校

武汉大学人民医院神经外科,湖北省武汉市 430060

摘要:血脑屏障(BBB)对机体发挥着重要作用。BBB结构和功能的完整对于维持神经元功能,使中枢神经系统免受病原体、炎性因子、损伤的影响有重要意义。缺血性脑血管病的发生、发展与BBB结构和功能的破坏密切相关。本文将就BBB结构与功能及其在缺血性脑血管病的研究进展进行综述。

关键词:血脑屏障;缺血性脑血管病;血管内皮细胞;星形胶质细胞;周细胞

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.017

血脑屏障(blood-brain-barrier, BBB)指脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆与脑脊液之间的屏障。BBB的基本结构和功能单位是神经血管单元(neuro-vascular unit, NVU)。研究证明,多种神经系统疾病,如多发性硬化、阿尔兹海默氏病、癫痫以及创伤性脑损伤等存在BBB的结构和功能破坏。BBB主要由血管内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞、细胞外连续的基底膜和细胞外基质及神经元构成,也包括一些免疫细胞、分子等。下面对相关细胞及分子结构的研究进展分别予以阐述。

1 细胞组成及相关功能

1.1 血管内皮细胞

血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)是由中胚层衍生的单层鳞状上皮细胞,细胞之间通过紧密连接(tight junctions, TJs)和黏着连接(adheren junctions, AJs)相互联系。内皮细胞存在三类特异性转运系统。可阻止潜在的神经毒性成分、血细胞以及病原体进入脑组织^[1],并实现血液-脑组织间营养物质、能量代谢分子和脑组织代谢产物的转运。

1.1.1 外向泵主动转运系统 为多磷酸腺苷区域蛋白(multiple ATP-binding cassette (ABC) proteins),呈极性分布于血管腔面,能限制多数毒性物质及治疗性药物进入脑组织^[2]。ABC高表达于内皮细胞,是BBB产生耐药性的主要原因。

1.1.2 载体调节转运系统 载体调节转运系统(carrier-mediated transport, CMT)通过可溶性载体转

运(solute carrier, SLC)基因家族编码,包括大于300的编码膜结合蛋白的转运基因^[3]。碳水化合物、氨基酸、激素、胺类、胆碱类和维生素等分子均通过BBB上的SLC进行跨膜转运。

1.1.3 受体调节转运系统 受体调节转运系统(receptor-mediated transport, RMT)主要包括:转铁蛋白受体、淀粉样蛋白和低密度相关脂蛋白,其中转铁蛋白受体已被用于中枢神经系统给药研究^[4]。神经活性肽、调节蛋白、激素和生长因子能借助RMT缓慢穿过BBB^[5]。

1.2 周细胞

周细胞(pericyte)是构成血管壁的重要结构,其沿内皮细胞表面伸出足突,跨过多个内皮细胞胞体。周细胞包含的收缩蛋白能调节毛细血管的直径^[6]。周细胞对维持BBB完整性、促进血管生成、调节细胞外基质分布、损伤修复^[1,7]、调节免疫细胞浸润、吞噬毒性代谢产物等^[8]均具有重要作用。周细胞参与了BBB的发生过程,并具有维持成熟及老化期BBB的功能^[9,10]。另有报道称周细胞具有多能干细胞作用^[7,11]。

1.3 星形胶质细胞

星形胶质细胞(astrocyte)位于微血管周围,伸出极化的足突覆盖血管内皮细胞和周细胞。足突表达的功能蛋白主要包括:dystroglycan、dystrophin和水通道蛋白4(aquaporin4, AQP4)。Dysroglycan-dystrophin复合体将足突连接到血管内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞分泌形成的细胞外基质

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81371272)

收稿日期:2016-08-23;修回日期:2016-11-27

作者简介:刘超(1984-),男,主治医师,在职博士研究生,主要从事脑血管疾病研究。

通讯作者:李明昌(1974-),男,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要从事脑血管病基础和临床研究。

陈谦学(1963-),男,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事颅底肿瘤脑血管病研究。

上^[12,13],形成了中枢神经系统特有的神经-血管偶联,此偶联在神经元激活后使星形胶质细胞通过调节小动脉周围的血管平滑肌细胞和毛细血管周围的周细胞收缩/扩张,进而传递调节血流量的信号^[14,15]。AQP4则负责维持脑内的水平衡^[16]。

近期研究表明,星形胶质细胞分泌的多种因子对血脑屏障和多种疾病有调节作用,比如其分泌的 connexin43 对脑组织能发挥免疫静息作用^[17];其合成的视黄酸 (retinoic acid) 可通过防止血脑屏障受到炎症侵害而对神经炎症反应起到内源性保护作用^[18]。放射状胶质细胞作为星形胶质细胞的前体,其与免疫激活的星形胶质细胞有相同标记物,可能参与 BBB 的形成^[19]。

1.4 免疫细胞

BBB 的免疫细胞主要包括巨噬细胞和小胶质细胞。巨噬细胞属于单核细胞系,来自于造血干细胞,通常位于中枢神经系统血管周围间隙。嵌合体实验证实此类细胞可通过 BBB,且 80% 的细胞能在 3 个月内进行更新。这些细胞通过吞噬细胞碎片形成第一道“防线”。

小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫细胞,起源于卵黄囊并在胚胎发育过程中进入脑组织^[20]。早期研究发现,其他的血源性免疫细胞,如中性粒细胞、T 细胞和巨噬细胞被激活后也能和中枢神经系统血管建立联系,并被认为能通过释放活性氧类物质增加血管通透性,进而调节 BBB 特性。

2 BBB 分子组成及相关功能

BBB 相关的分子主要包括通过血管内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞本身表达和三种细胞间所分泌的分子蛋白。

2.1 紧密连接

紧密连接 (tight junctions, TJs) 蛋白是内皮细胞上一些跨膜分子的统称,主要包括紧密连接蛋白 (claudin)、密封蛋白 (occludin)、连接黏附分子 (junctional adhesion molecules, JAMs) 和紧密连接蛋白 (zonula occludens, ZO-1, ZO-2, ZO-3)^[21],其将相邻的血管内皮细胞连接在一起,对分子和金属离子形成高阻屏障。

2.1.1 紧密连接蛋白 紧密连接蛋白 (claudin) 是一种有 25 个不同亚型的四次跨膜蛋白^[22]。不同组织的上皮屏障表达不同的紧密连接蛋白家族成员。Claudin-5 在中枢神经系统的内皮细胞高表达,一旦缺乏该基因, BBB 表现为选择性漏出。此

外,其他的紧密连接蛋白,包括 claudin1-2 和 claudin-3 也已被证实存在于 BBB。

2.1.2 密封蛋白 密封蛋白 (occludin) 是表达于上皮细胞和中枢神经系统内皮细胞的四跨膜蛋白分子,它在中枢神经系统内皮细胞中表达明显高于非神经组织。敲除该基因的小鼠在上皮组织中仍表现为较高屏障功能和正常的 BBB 功能,且此类小鼠均出现了中枢神经系统钙化,故有学者认为该蛋白可能特异性调节 BBB 中钙的代谢^[23]。

2.1.3 连接黏附分子 连接黏附分子 (JAMs) 是免疫球蛋白超家族成员。其中, JAM4 表达于中枢神经系统内皮细胞,调节淋巴细胞浸润和细胞旁转运^[1]。研究表明,细胞旁转运屏障作用的发挥,需要在血管内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞三种细胞的结合点有一种特殊分子蛋白,即脂解应激受体 (lipolysis-stimulated lipoprotein receptor, LSR), 此种受体是上述三种细胞黏附局限化所必需的^[24]。目前关于内皮细胞上蛋白形成的特异性孔道的特性,及其功能是否随神经元的活性变化而改变,还不得而知。

2.1.4 紧密连接蛋白 紧密连接蛋白 (zonula occludens) 对细胞骨架的维持具有重要意义。紧密连接蛋白通过胞内肽段与 ZO-1、ZO-2、ZO-3 等蛋白和一系列细胞质适配器,如 cingulin、jacob、MAGIs 等相互作用,进而调节细胞骨架结构^[25]。

2.2 基底膜

基底膜 (basement membrane, BM) 由 IV 型胶原蛋白、层粘连蛋白、巢蛋白、硫酸肝素蛋白多糖和其他糖蛋白组成。分为内侧的血管基膜和外侧的薄壁组织膜。前者是 ECs 和 PCs 分泌的细胞外基质,由层粘连蛋白 $\alpha 4$ 和 $\alpha 5$ 组成;后者是星形胶质细胞分泌的基质,由层粘连蛋白 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 组成^[26]。基底膜为许多细胞因子 (VEGF、norrin、Wnt 等) 的信号转导提供了结合位点,也是神经组织外的分子和细胞需要通过的屏障。基质金属蛋白酶能破坏基膜,促进白细胞浸润,引起 BBB 结构和功能破坏。

2.3 白细胞黏附分子

白细胞由血液进入脑实质需要多种白细胞黏附分子 (leukocyte adhesion molecules, LAMs) 参与,如 E-selection 和 P-selection。生理状态下,这些分子在 CNS ECs 的表达比外周 ECs 明显降低,但在病理状态下,如卒中和多发性硬化,则表达明显升高。不

同疾病, LAMs 诱导组织浸润的炎性细胞有所差异, 如在多发性硬化, 病灶区以 T 细胞、B 细胞、中性粒细胞和巨噬细胞为主; 卒中发病后, 则以中性粒细胞和巨噬细胞为主, 其具体机制尚不清楚。

3 BBB 破坏在缺血性脑血管病中的作用

脑卒中是一种急性脑血管病, 缺血性脑血管病约占脑卒中的 80%。缺血性脑血管病是由于各种因素引起脑组织局部血液循环障碍, 诱发脑组织缺血、缺氧甚至坏死, 最终导致神经功能异常的疾病^[27]。BBB 破坏是导致缺血性脑血管病病情进展和恶化的重要原因之一。缺血性脑血管病伴随 BBB 主要细胞结构变化及相关分子蛋白表达异常。

3.1 内皮细胞及其相关分子

脑缺血动物模型及临床卒中患者 BBB 通透性均明显增高^[28]。体外缺氧条件下的内皮细胞培养也显示跨上皮细胞电阻抗 (trans epithelial electric resistance, TEER) 降低及血管周围通透性增加。其主要机制与内皮细胞上 TJs 缺失相关^[29], 例如通过对体外实验模拟体内缺血/再灌注损伤能导致内皮细胞的 TJ 蛋白 claudin-5、occludin 和基膜上 ZO-1、ZO-2 分子减少。脑缺血/再灌注 120 h 内, 与假手术组相比, 脑缺血组 claudin-5、occludin、ZO-1 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著下降, 与 BBB 渗漏双向模式的时间依赖性变化相对应, 且蛋白激酶 C 的表达水平显著增加, 亦有相似的双向模式, 提示再灌注损伤时, 蛋白激酶 C 途径可能参与 TJ 开放和 BBB 渗漏^[29]。转基因分析发现, 卒中发生后, BBB 的破坏涉及多环节改变, 伴有胞吞作用增加^[30], 首先发生改变的是紧密连接, 同时伴有金属离子通道、水通道蛋白和内皮细胞 efflux 转运系统的表达和激活。

3.2 星形胶质细胞及其相关分子

相对于内皮细胞, 星形胶质细胞对缺氧敏感性较低, 但缺氧一段时间以后, 其结构和功能也受影响。通过电子透射电镜技术观察大鼠大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型, 可见星形胶质细胞的足突因为渗透或血管间失去彼此联系而膨胀^[31]。研究表明, MCAO 实验对照组的微血管表面足突覆盖率于实验后 4 h、16 h 分别由 94% 下降至 74% 和 16%, 并在 48 h 后完全消失^[32]。脑缺血/再灌注后, 星形胶质细胞和血管内皮细胞能分泌肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素等细胞因子, 进一步加重 BBB 损伤。其主要机制有: ①早

期主要通过对毛细血管的直接毒性作用, 使毛细血管的通透性增加, 开放 BBB。②损伤内皮细胞, 上调 MMPs 的表达^[32], 并与 IL-1 β 协同作用加剧 BBB 破坏^[26]。③诱导黏附分子或其他炎性介质表达, 增加 BBB 通透性, 加重缺血性损伤。Connexin43 为分布于星形胶质细胞的一种连接蛋白, 最新研究表明, 缺血性脑卒中的治疗中, tPA 导致 BBB 通透性增高而引起的出血性转化可能是由于 p-Cx43 激活 PI3K-ERK 信号通路^[33]。

3.3 周细胞及其相关分子

缺血或卒中初期阶段, 周细胞激活并使毛细血管收缩^[34], 抑制 NO 合酶或者清除过氧硝酸盐类的超氧化物会使血管收缩加强及梗死面积增大^[35], 表明过氧硝酸盐的形成与卒中后周细胞所致的毛细血管收缩可能相关, 从而导致脑组织能量供应障碍和神经元功能障碍加重。卒中发生后, 周细胞迁移并突破基膜^[36], 此种迁移机制有助于保护周细胞防止受到缺血性损伤, 并在血管重塑过程中对内皮细胞发挥导向作用, 但也会破坏周细胞-紧密连接进而引起微血管通透性增加^[37]。因此, BBB 通透性的增高除了由于 TJ 的破坏, 其相关支撑细胞的变化将加重 BBB 破坏。

3.4 免疫细胞及其相关分子

缺血性脑卒中发生后, 小胶质细胞迅速激活、增殖并分泌大量促炎症因子 (TNF- α 、IL-1)、基质金属蛋白酶 (MMPs) 及氧化应激相关因子等, 这些免疫因子能激活免疫反应、清除细胞碎片、调整神经元生长微环境, 但过度激活的小胶质细胞吞噬功能增强, 释放大量氧自由基、MMPs 引起血脑屏障通透性改变, 进而导致缺血脑组织过度损伤^[38, 39]。

综上所述, 缺血性脑卒中发生后, BBB 破坏涉及到其各种细胞结构组成, 引起各自功能障碍, 使 BBB 通透性增加。其中主要包括氧化应激反应、炎性介质及细胞因子释放、机体免疫系统激活等环节, 每一环节相互影响、相互促进, 最终导致病情加重和预后不良。

4 展望

BBB 的结构完整和功能稳定对维持脑组织细胞正常的新陈代谢, 保持神经功能稳定有重要作用。BBB 成分“质”和“量”的变化均可能造成病理状态或者疾病。缺血性脑血管病与 BBB 破坏密切相关, 从 BBB 调节和修复的角度研究缺血性脑血管病的致病原因、发病机理以及治疗方法, 相信能

为其精准治疗提供新的机遇。

参 考 文 献

- [1] Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV. Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat Neurosci*, 2011, 14 (11): 1398-1405.
- [2] Miller DS. Regulation of ABC transporters blood-brain barrier: the good, the bad, and the ugly. *Adv Cancer Res*, 2015, 125: 43-70.
- [3] Lin L, Yee SW, Richard B, et al. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 543-560.
- [4] Pardridge WM. Blood-brain barrier endogenous transporters as therapeutic targets: a new model for small molecule CNS drug discovery. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19 (8): 1059-1072.
- [5] Bray N. Biologics: Transferrin' bispecific antibodies across the blood brain barrier. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14 (1): 14-15.
- [6] Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*, 2014, 508 (7494): 55-60.
- [7] Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: Developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell*, 2011, 21 (2): 193-215.
- [8] Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun*, 2013, 4: 2932.
- [9] Armulik A, Genove G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*, 2010, 468 (7323): 557-561.
- [10] Daneman R, Zhou L, Kebede AA, et al. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature*, 2010, 468 (7323): 562-566.
- [11] Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, et al. Brain vascular pericytes following ischemia have multi potential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells. *Stem Cells*, 2015, 33 (6): 1962-1974.
- [12] Noell S, Wolburg-Buchholz K, Mack AF, et al. Evidence for a role of dystroglycan regulating the membrane architecture of astroglial endfeet. *Eur J Neurosci*, 2011, 33 (2): 2179-2186.
- [13] Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Fallier-Becker P, et al. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2011, 287: 1-41.
- [14] Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 2010, 468 (7321): 232-243.
- [15] Gordon GR, Howarth C, MacVicar BA. Bidirectional control of arteriole diameter by Astrocytes. *Exp Physiol*, 2011, 96 (4): 393-399.
- [16] Haj-Yasein NN, Vindedal GF, Eilert-Olsen M, et al. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (43): 17815-17820.
- [17] Boulay AC, Mazeraud A, Cisternino S, et al. Immune quiescence of the brain is set by astroglial connexin43. *J Neurosci*, 2015, 35 (10): 4427-4439.
- [18] Mizze MR, Nijland PG, van der Pol SM, et al. Astrocyte-derived retinoic acid: a novel regulator of blood-brain barrier function in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*, 2014, 128 (5): 691-703.
- [19] Cheslow L, Alvarez JI. Glial-endothelial crosstalk regulates blood-brain barrier Function. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 26: 39-46.
- [20] Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 2010, 330 (6005): 841-845.
- [21] Furuse M. Molecular basis of the core structure of tight junctions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2 (1): a002907.
- [22] Gupta IR, Ryan AK. Claudins: Unlocking the code to tight junction function during embryogenesis and in disease. *Clin Genet*, 2010, 77 (4): 314-325.
- [23] Chen JT, Lin YL, Chen TL, et al. Ketamine alleviates bradykinin-induced disruption of the mouse cerebrovascular endothelial cell-constructed tight junction barrier via a calcium-mediated redistribution of occludin polymerization. *Toxicology*, 2016, 368-369: 142-151.
- [24] Masuda S, Oda Y, Sasaki H, et al. LSR defines cell corners for tricellular tight junction formation in epithelial cells. *J Cell Sci*, 2011, 124 (pt 4): 548-555.
- [25] Van Itallie CM, Anderson JM. Claudin interactions in and out of the tight junction. *Tissue Barriers*, 2013, 1 (3): e25247.
- [26] Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (10): 712-723.
- [27] Davis SM, Donnan GA. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2012, 366 (20): 1914-1922.
- [28] Israeli D, Tanne D, Daniels D, et al. The application of MRI for depiction of subtle blood brain barrier disruption in stroke. *Int J Biol Sci*, 2010, 7 (1): 1-8.
- [29] Jiao H, Wang Z, Liu Y, et al. Specific role of tight junction proteins claudin-5, occludin, and ZO-1 of the blood-brain barrier in a focal cerebral ischemic insult. *J Mol Neu-*

- roschi, 2011, 44(2): 130-139.
- [30] Knowland D, Arac A, Sekiguchi KJ, et al. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*, 2014, 82(3): 603-617.
- [31] Kwon I, Kim EH, del Zoppo GJ, et al. Ultrastructural and temporal changes of the microvascular basement membrane and astrocyte interface following focal cerebral ischemia. *J Neurosci Res*, 2009, 87(3): 668-676.
- [32] Guo S, Stins M, Ning M, et al. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyrindamole in brain endothelial cells. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(3): 290-296.
- [33] Yang X, Chu H, Tang Y, et al. The role of connexin43 in hemorrhagic transformation after thrombolysis in vivo and in vitro. *Neuroscience*, 2016, 329: 54-65.
- [34] Hamilton NB, Attwell D, Hall CN. Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: a component of neurovascular coupling in health and disease. *Front Neuroenergetics*, 2010, 2: pii:5.
- [35] Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitritative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1031-1037.
- [36] Nishioku T, Dohgu S, Takata F, et al. Detachment of brain pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood-brain barrier caused by lipopolysaccharide-induced sepsis in mice. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(3): 309-316.
- [37] Liu S, Agalliu D, Yu C, et al. The role of pericytes in blood-brain barrier function and stroke. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(25): 3653-3662.
- [38] Jin R, Liu L, Zhang S, et al. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(5): 834-851.
- [39] Morrison HW, Filosa JA. A quantitative spatiotemporal analysis of microglia morphology during ischemic stroke and reperfusion. *J Neuro inflammation*, 2013, 10: 4.

听觉事件相关电位对意识障碍患者预后评估的研究进展

吴敏¹ 综述 罗本燕² 审校

1. 浙江大学医学院附属第一医院神经内科,浙江省杭州市 310003

2. 浙江大学医学院附属第一医院神经内科/脑科学协同创新中心,浙江省杭州市 310003

摘要:意识障碍预后的有效评估对临床决策和医疗资源分配至关重要。行为学量表是目前最为常用的评估手段,但其主观性强、误诊率高。事件相关电位,尤其是长潜伏期事件相关电位逐渐被应用于意识水平的评估。本文主要综述听觉事件相关电位不同成分在意识障碍预后评估中的应用价值。

关键词:意识障碍;听觉事件相关电位;预后

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.018

长期以来,意识障碍(disorders of consciousness, DOC)的预后评估是困惑临床医生的一大难题,其根本原因在于缺少客观直接的手段去测量意识水平。以往的DOC预后判断主要采用临床行为学即通过量表进行评估,主观性强且难以反映意识的微小变化,误诊率高达40%^[1]。事件相关电位(event related potential, ERP)因其无创性、时间分辨率高

等优点,逐渐被用于认知功能和意识水平的评估。

1 ERP概述

ERP是指当人对客体进行认知加工(如注意、记忆、思维)时,通过平均叠加从头颅表面记录到的大脑电位,它可以反映认知过程中大脑神经电生理的变化,也被称作“认知电位”。ERP按感觉通路可分为听觉诱发电位、视觉诱发电位、体感诱发

收稿日期:2016-08-23;修回日期:2016-11-10

作者简介:吴敏(1993-),女,在读研究生,主要从事神经电生理的研究与临床应用。

通讯作者:罗本燕(1962-),女,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事缺血性脑血管病、神经心理学与认知障碍的临床与基础研究。