

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170214

糖脂稳态失衡性动脉粥样硬化与血管衰老

张晓明¹, 郭景春², 周厚广^{1*}

1. 复旦大学附属华山医院老年病科, 国家老年疾病临床医学研究中心, 上海 200040

2. 复旦大学基础医学院神经生物实验室, 上海 200030

[摘要] 血管衰老是严重影响人类健康和生活质量的最常见老年疾病之一, 可发生于全身多种血管, 如主动脉、冠状动脉、脑内血管以及周围血管等。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是血管衰老的主要病理基础, 多种危险因素可促进 AS 的发生发展。糖脂稳态失衡引发的 AS 与老年性血管衰老密切相关, 在老年血管性疾病的发生发展中发挥了重要作用。糖脂稳态失衡性 AS 作为血管病变的发病基础, 如何参与血管衰老, 二者之间如何相互影响, 是目前学术界研究的热点。本文就糖脂稳态失衡性 AS 与血管衰老的相关性及其研究进展进行简要综述, 以帮助临床重新认识血管衰老并对其进行早期干预。

[关键词] 血管衰老; 糖脂稳态失衡; 动脉粥样硬化; 2 型糖尿病

[中图分类号] R 543.5 **[文献标志码]** A

Correlation between glycolipid homeostasis imbalance atherosclerosis and vascular aging

ZHANG Xiao-ming¹, GUO Jing-chun², ZHOU Hou-guang^{1*}

1. Department of Geriatrics, National Research Center for Geriatric Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

2. Laboratory of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200030, China

[Abstract] Vascular aging is one of the most common diseases, which affect human health and quality of life. It can occur in a variety of blood vessels, such as aorta, coronary artery, cerebral vessels and peripheral blood vessels. Atherosclerosis (AS) is the main pathological basis of vascular aging, and many risk factors can promote the development of AS. AS caused by the imbalance of glucose and lipid homeostasis is closely related to vascular aging, and plays an important role in the development of vascular diseases in the elderly. As a basis for the development of vascular disease, how AS participates in vascular aging and how AS and vascular aging influence each other are hot research topics in the academic field at present. This paper reviews the correlation between glucose-lipid homeostasis imbalance AS and vascular aging, and research progress. It is hoped that it will contribute to the understanding of vascular aging so as to provide early intervention.

[Key Words] vascular aging; glycolipid homeostasis imbalance; atherosclerosis; type 2 diabetes mellitus

2015 年, 我国 60 岁以上人口已达 2.22 亿, 占总人口的 16.15%。预计到 2020 年, 中国老年人口将达到 2.48 亿, 老龄化水平达到 17.17%, 接近深度老龄化社会。人口老龄化趋势加剧带来的健康问题日益增多, 包括: 心脑血管疾病、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、神经退行性疾病、骨质疏松症以及癌症等^[1]。其中, T2DM 作为最常见的老年慢性病之一, 中国的患病人数已达 1.2 亿, 为世界第一。T2DM 患者普遍伴发心脑血管已成为威胁老

年人群预期寿命和生活质量的最严重问题之一。T2DM 是心脑血管疾病最重要的独立危险因素之一^[2]。由该病引发的心脑血管疾病又称为糖尿病性心脑血管病(diabetic cardiovascular and cerebrovascular disease, DCCD), 后者已成为 T2DM 患者致死、致残的首要原因。糖脂代谢稳态是生物体实现正常生理功能的基础, 而 T2DM 患者普遍存在糖脂代谢稳态失衡, 但其内在机制尚未完全明确。由糖脂稳态失衡为主因所致的 AS 称为糖脂稳态失衡性 AS。糖脂稳态失衡性 AS 是糖尿病

[收稿日期] 2017-02-15

[接受日期] 2017-04-10

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81170322, 81571361), 上海市自然科学基金面上项目(11ZR1405300), 上海市人才发展资金资助计划(2012052)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81170322, 81571361), Natural Science Foundation of Shanghai (11ZR1405300), and Shanghai Talent Development Fund (2012052)。

[作者简介] 张晓明, 硕士生。E-mail: Zxming29@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-52887280, E-mail: zhg7376@163.com

性血管衰老及其血管病变的病理基础,但糖脂稳态失衡性 AS 与血管衰老之间是否存在因果关系,二者是如何引发 DCCD 并促进其发生发展的,目前学术界尚无统一观点。本文将就上述热点问题的研究进展作一简要综述。

1 糖脂稳态失衡与 AS

糖稳态失衡包括空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)、糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)以及 T2DM。T2DM 患者存在胰岛素抵抗(insulin resistance, IR);也存在 IRS/PI3K/Akt 信号通路受损,Shc/Ras/MAPK 生长信号通路代偿性增强,前者具有抗 AS 作用,而后者可促进 AS 的发生发展。T2DM 高血糖主要通过激活 4 条途径^[3]促进血管并发症的发生和发展,即:多元醇通路活性增加、晚期糖基化终末产物形成增多、核因子- κ B(NF- κ B)增加以及己糖胺通路活性增加。此外,高血糖还可直接抑制血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)增殖,诱导 VEC 凋亡,同时促进黏附分子表达,使单核细胞黏附于动脉 VEC 上,导致动脉内膜中层增厚,从而促进糖稳态失衡性 AS 的发生^[4]。与非 T2DM 患者相比,T2DM 患者缺血性卒中的发病率高 2~3 倍,其中伴有心血管病患者缺血性卒中的发病率是无心血管病患者的 2 倍^[5]。

除糖稳态失衡外,T2DM 引发 AS 的另一主要因素是脂稳态失衡。脂稳态是在不同生理条件下,血液及组织中脂含量及脂代谢活动保持相对稳定的状态,是生物体实现正常生理功能的基础。脂质代谢异常是 T2DM 患者并发 DCCD 的重要原因,高浓度游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)可诱发人脑血管 VEC 的氧化应激和细胞凋亡^[6],其可能机制是通过调控人类细胞周期蛋白 14(human cell division cycle protein 14A, Hcdc14A),进而调节细胞增殖与凋亡^[7]。T2DM 患者脂稳态失衡主要表现为三酰甘油水平升高、高密度脂蛋白水平降低、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平升高。LDL 可氧化 VEC、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和巨噬细胞,并促进活性氧(ROS)的释放^[8]。只有当 LDL 被氧化为氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)时,单核细胞才会对 Ox-LDL 进行吞噬并形成泡沫细胞^[9],故 Ox-LDL 在脂稳态失衡性 AS 的发展过程中起着至

关重要的作用。此外,T2DM 患者体内糖化 LDL 水平升高^[10],糖化 LDL 与 VEC 受体特异性结合能力下降,一方面导致体内糖化 LDL 水平升高,另一方面可激活清道夫途径,导致单核巨噬细胞大量吞噬糖化 LDL,进而造成细胞内脂质积聚和血管 AS 斑块形成。

2 血管衰老

血管衰老可分为多种疾病引起的病理性血管衰老和增龄导致的生理性血管衰老,在细胞水平上可见 VEC、VSMC 形态学异常,VEC 产生缩血管和舒血管物质的平衡被打破,伴随着 ROS 产生增加^[11],在组织学上则表现为胶原增加、弹力纤维减少,从而导致动脉硬化和血管钙化,最终导致动脉顺应性降低,以及灌注器官功能衰退。随着年龄的增长,机体内器官以及多个系统的自我修复能力不断下降,特别是在心血管系统中,血管自我修复受到血管系统衰老的严重影响^[12]。血管衰老的发病机制复杂,有炎症学说、自噬障碍学说、端粒酶学说、DNA 损伤学说以及线粒体学说等。

近年来慢性炎症学说日益受到重视,认为血管衰老从某种程度上说是一种慢性进展性炎性过程,故也可称为“炎性老化”^[13]。适当的促炎症反应状态对机体来说是有益的,但若该状态过激,即使其产生的炎性标志物仅增加 2~4 倍^[14],远远少于急性炎症反应,也会对机体组织造成伤害,并引起年龄及代谢相关的多种疾病,比如 AS。同时,在衰老过程中,细胞以及器官功能进行性下降,线粒体功能异常,引起自噬功能明显下降,多种研究证实衰老过程中线粒体摄取和降解不足导致 ROS 生成增加,激活炎性体^[15],加重炎性衰老。因此,血管衰老与糖脂稳态失衡性 AS 之间内在关系还有待进一步阐明。

3 糖脂稳态失衡性 AS 与血管衰老

糖脂稳态失衡性 AS 同样是以动脉内膜脂质沉积、粥样斑块形成为主要特征的慢性病理性损害,是导致缺血性心脑血管病和周围血管疾病的主要病理基础^[16]。病理研究资料显示,糖脂稳态失衡性 AS 是一种人类早年即开始的缓慢病理发展过程,其检出率和病变严重程度随年龄增高而增加,且与动脉壁的年龄性变化有关^[17]。同时,在关于 AS 损伤的组织学研究中,也发现血管内皮细胞确实存在

衰老的形态学特征^[18]。因此糖脂稳态失衡性 AS 与血管衰老之间存在密切关系。

T2DM 引起的糖脂代谢失衡加速血管衰老进程,各种 AS 危险因素如高血糖、高血脂等,均可打破血管内皮细胞增殖与凋亡之间的动态平衡,诱导血管内皮细胞的损伤以及过度凋亡^[19]。血管内皮损伤后易导致血流障碍,血管中炎症因子增加,可通过 NF- κ B 促进 VEC 分泌促炎因子和黏附分子,导致内皮功能紊乱,血管内中膜增厚或者血管重建,动脉 VSMC 减少,胶原蛋白沉积,弹性蛋白破裂,血管扩张和内径增加,使血管弹性下降,硬度增加。炎症反应、氧化应激会导致细胞自噬功能障碍^[20],阻碍血管新生,进一步加重血管 AS 病变。Minamino 等^[21]研究发现,存在 AS 人群的冠状动脉 VEC 中 β -半乳糖苷酶活性表达增高,提示 VEC 的抗衰老功能下降,引发细胞衰老,进而导致 AS。AS 患者颈动脉斑块纤维帽处 VSMC 表现出明显的衰老特征,其端粒明显缩短,且端粒缩短程度与 AS 的严重程度密切相关^[22]。

老年 T2DM 患者伴发的 AS 和血管衰老不同于非 T2DM 的老年血管病变患者,T2DM 特有的高血糖和胰岛素抵抗均可影响血管内皮功能,使血管病变提前发生,且更具有侵袭性,可同时累及多支动脉。由于 T2DM 常常同时导致大血管及相关微血管病变,因此多数患者不易接受血管内血运重建的外科治疗^[23]。研究发现 T2DM 患者的端粒酶长度较正常人群缩短,因此 T2DM 患者血管衰老征象较常人更加明显^[24],而血管内皮细胞衰老和增殖能力下降,可进一步加重 T2DM 患者血管内皮功能紊乱,导致血管并发症的发生发展^[25]。

4 血管衰老的干预策略

通过上述糖脂稳态失衡性 AS 与血管衰老相关性的探讨不难得知,衰老虽不可逆,但可通过适当手段减慢其发生发展进程。若想预防并延缓血管衰老须从多方面入手,减轻血管衰老对机体造成的功能损伤和不良影响,改善患者生活质量,延长预期寿命。

4.1 改善生活方式 T2DM、高血压、高血脂、肥胖等多种代谢相关疾病的前期,均可通过改善生活方式在一定程度上预防或延缓疾病的发生发展进程,包括合理饮食、适量运动、戒烟、限量饮酒等,这些是代谢性疾病一级预防中最重要的生活方式干预

手段。研究显示,对超重或肥胖的 IGT 患者采用生活方式干预来控制体重,增加日常运动量,每天进行 20 min 以上中等强度运动,同时增加蔬菜摄入量,减少糖类和酒精的摄入,经过 6 年干预,随访 14 年后该人群 T2DM 发生率下降达 43%,有效控制疾病的发生发展^[26]。而对于新诊断的 T2DM 患者,如果能在发病 1 年内改善饮食,并积极运动,则能够显著降低其未来 5 年内发生心脑血管疾病的风险^[27]。

4.2 维持糖脂稳态平衡 虽然改善生活方式可以很大程度上预防并减少 T2DM、高血脂以及肥胖,延缓衰老等,但仍有较大部分患者单纯依靠生活方式干预无法达到预期效果,因此早期的药物干预治疗亦特别重要。糖化血红蛋白(HbA_{1c})做为评价 2~3 个月内血糖控制水平的主要指标,在空腹血糖正常的老年人群中可以做为老年人群颈动脉粥样硬化的亚临床监测指标^[28]。但是在相同 HbA_{1c} 患者中,血糖波动明显者血管并发症的发生率明显升高^[29],血糖控制在正常范围可降低 T2DM 患者死亡率 4.6 倍^[30]。因此,T2DM 前期及 T2DM 患者应严格将血糖控制在正常水平。目前使用最多的口服降糖药物是二甲双胍,除了有良好的降糖作用外,还可以减小体质量、改善 IR、抑制 AS、降低心脑血管事件^[31],延缓衰老。美国糖尿病学会(ADA)在 2016 年提出,经生活方式干预以及二甲双胍治疗后,如果 HbA_{1c} $\geq 7.0\%$,以及新诊断有明显体重减轻或其他严重并发症患者,应尽早使用基础胰岛素。若 2~3 个月后,HbA_{1c} 仍不达标,加用餐前胰岛素。但胰岛素不良反应较多,最常见的是低血糖反应,此外还有过敏反应、肥胖、IR、皮下脂肪萎缩等。

中国成人血脂防治指南指出,应根据老年患者危险分层确定血脂目标水平及治疗策略,合理使用调脂药物,如无禁忌,应鼓励使用调脂药物。对于伴有血管病的高危、极高危患者应积极调脂^[32]。目前调脂药物主要以他汀类为主,该类药物同时具有调脂、抗炎、抗栓、改善内皮功能等抗 AS 作用。最新的《血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识》推荐,合并 AS 型心血管病老年人的调脂目标水平为 LDL < 1.8 mmol/L、非高密度脂蛋白水平 < 2.6 mmol/L。

近年来,新型药物胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon like peptide 1 receptor agonist, GLP-

1RA) 的出现及使用让 T2DM 患者获益较多。GLP-1RA 能改善多种代谢紊乱,包括强效降糖、减轻体重、控制血压及调节血脂等^[33],可明显改善心血管病发病的危险因素。GLP-1RA 呈葡萄糖依赖性,作用于胰岛 β 细胞和 α 细胞,调节激素分泌,维持血糖稳态,减少低血糖发生率^[34]。同时 GLP-1 可以抑制氧化应激,减少炎症反应,改善内皮功能,进而使动脉内膜增生减缓,延缓糖脂稳态失衡性 AS 的发生和发展^[35]。我们以往研究发现,还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)可通过调控 Akt 等信号通路,减轻高糖高脂低氧等体外 T2DM 环境诱导的 HBVEC 老化及凋亡,提示 GSH 可能具有一定抗糖尿病性血管衰老作用^[36]。同时研究还发现,粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)作为一种多肽细胞生长因子,对血管系统有保护作用,能够促进血管新生。

综上所述,T2DM 患者普遍伴发糖脂稳态失衡,糖脂稳态失衡又极易诱发 AS 即所谓糖脂稳态失衡性 AS,而血管衰老在糖脂稳态失衡性 AS 的发生和发展机制中扮演了至关重要的角色。糖脂稳态失衡可通过多种机制加速血管衰老进程,后者又进一步促进 AS 的发生发展。而 AS 作为 DCCD 的发病基础反过来又促进血管衰老的发展进程,加速血管病变的发生和发展。因此,在预防和干预 T2DM 患者伴发糖脂稳态失衡和血管衰老的过程中,我们应该积极改善生活方式,密切监测并控制血糖,合理调控血脂,努力纠正糖脂稳态失衡,减慢血管衰老进程,预防或延缓 AS 的发生和发展,从而减少 DCCD 等糖尿病血管并发症的发生,提高 T2DM 患者的预期寿命和生活质量。

参考文献

- [1] VASILOPOULOS T, KOTWAL A, HUISINGH-SHEETZ M J, et al. Comorbidity and chronic conditions in the National Social Life, Health and Aging Project (NSHAP), Wave 2[J]. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2014,69 Suppl 2:S154-S165.
- [2] 周厚广,董强,胡仁明. 糖尿病性脑血管病的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2009,6(1):49-53.
- [3] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. Nature, 2001, 414 (6865): 813-820.
- [4] ZHOU H, ZHANG X, LU J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2014,14 (4):185-190.
- [5] 周厚广,胡仁明,董强. 糖化血红蛋白与缺血性卒中[J]. 中国卒中杂志, 2007,2(7):601-605.
- [6] ZHOU H, LIU X, LIU L, et al. Oxidative stress and apoptosis of human brain microvascular endothelial cells induced by free fatty acids[J]. J Int Med Res, 2009,37(6): 1897-1903.
- [7] SU J, ZHOU H, TAO Y, et al. HCdc14A is involved in cell cycle regulation of human brain vascular endothelial cells following injury induced by high glucose, free fatty acids and hypoxia[J]. Cell Signal, 2015,27(1):47-60.
- [8] TOMKIN G H, OWENS D. LDL as a Cause of Atherosclerosis[J]. Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal, 2012,5(1):13-21.
- [9] NIU N, SUN S Z, HAN B, et al. Relationship of ox-LDL/LOX-1 and vascular endothelial dysfunction of diet-induced obese immature rats and nicotinic acid's intervention outcomes [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013,93(42):3388-3393.
- [10] PONTIROLI A E, ALBERTO M, PAGANELLI M, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and diabetes mellitus after gastric banding: the role of aging and of duration of obesity[J]. Surg Obes Relat Dis, 2013,9(6):894-900.
- [11] HERRERA M D, MINGORANCE C, RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ R, et al. Endothelial dysfunction and aging: an update[J]. Ageing Res Rev, 2010,9(2):142-152.
- [12] OLIVIERI F, RECCHIONI R, MARCHESELLI F, et al. Cellular senescence in cardiovascular diseases: potential age-related mechanisms and implications for treatment[J]. Curr Pharm Des, 2013,19(9):1710-1719.
- [13] FRANCESCHI C, BONAFÈ M, VALENSIN S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 908: 244-254.
- [14] KRABBE K S, PEDERSEN M, BRUUNSGAARD H. Inflammatory mediators in the elderly[J]. Exp Gerontol, 2004,39(5):687-699.
- [15] GREEN D R, GALLUZZI L, KROEMER G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging[J]. Science, 2011,333(6046):1109-1112.
- [16] GARCÍA DE TENA J. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005,353(4): 429-430.
- [17] CICCONE M M, BILIANOU E, BALBARINI A, et al. Task force on: 'early markers of atherosclerosis: influence of age and sex'[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2013,14 (10):757-766.
- [18] STANCU C S, TOMA L, SIMA A V. Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis [J]. Cell Tissue Res, 2012,349(2):433-446.
- [19] LIBBY P, LICHTMAN A H, HANSSON G K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans[J]. Immunity, 2013,38(6):1092-1104.

- [20] GUAN Z F, ZHOU X L, ZHANG X M, et al. Beclin-1-mediated autophagy may be involved in the elderly cognitive and affective disorders in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Transl Neurodegener*, 2016,5;22.
- [21] MINAMINO T, MIYAUCHI H, YOSHIDA T, et al. [Endothelial cell senescence in human atherosclerosis; role of telomeres in endothelial dysfunction][J]. *J Cardiol*, 2003,41(1):39-40.
- [22] MATTHEWS C, GORENNE I, SCOTT S, et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis; effects of telomerase and oxidative stress[J]. *Circ Res*, 2006,99(2):156-164.
- [23] MADONNA R, NOVO G, BALISTRERI C R. Cellular and molecular basis of the imbalance between vascular damage and repair in ageing and age-related diseases: As biomarkers and targets for new treatments[J]. *Mech Ageing Dev*, 2016, 159:22-30.
- [24] DUDINSKAYA E N, TKACHEVA O N, SHESTAKOVA M V, et al. Short telomere length is associated with arterial aging in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr Connect*, 2015,4(3):136-143.
- [25] YUAN Q, HU C P, GONG Z C, et al. Accelerated onset of senescence of endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes mellitus; role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 and asymmetric dimethylarginine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015,458(4):869-876.
- [26] LI G, ZHANG P, WANG J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study [J]. *Lancet*, 2008,371(9626):1783-1789.
- [27] LONG G H, COOPER A J, WAREHAM N J, et al. Healthy behavior change and cardiovascular outcomes in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a cohort analysis of the ADDITION-Cambridge study[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6):1712-1720.
- [28] LEE S W, KIM H C, LEE Y H, et al. Association between HbA_{1c} and carotid atherosclerosis among elderly Koreans with normal fasting glucose [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171761.
- [29] RODRIGUEZ-FONTAL M, KERRISON J B, ALFARO D V, et al. Metabolic control and diabetic retinopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2009,5(1):3-7.
- [30] BIESELS G J, DEARY I J, RYAN C M. Cognition and diabetes: a lifespan perspective[J]. *Lancet Neurol*, 2008,7(2):184-190.
- [31] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998,352(9131):837-853.
- [32] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.
- [33] 李红, 时立新. 胰高血糖素样肽1受体激动剂在2型糖尿病中的治疗进展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(11): 658-661.
- [34] FEHSE F, TRAUTMANN M, HOLST J J, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005,90(11):5991-5997.
- [35] USSHER J R, DRUCKER D J. Cardiovascular biology of the incretin system[J]. *Endocr Rev*, 2012,33(2):187-215.
- [36] ZHOU H G, LIU L, ZHANG Y, et al. Glutathione prevents free fatty acids-induced oxidative stress and apoptosis in human brain vascular endothelial cells through Akt pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013,19(4):252-261.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军