

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.19.002

单发皮层下缺血性卒中的 VCIND 患者认知及微结构改变*

王 红¹, 张 敬², 于春水², 程 焱³, 薛 蓉^{3△}

(1. 天津市中医药研究院附属医院脑病二科 300120; 2. 天津医科大学总医院放射科 300052; 3. 天津医科大学总医院神经内科 300052)

[摘要] **目的** 研究单发皮层下缺血性卒中的非痴呆型血管性认知障碍(VCIND)患者认知功能损害特征及在弥散张量成像(DTI)上的改变,探寻单发皮层下缺血性卒中患者发生 VCIND 的微结构改变特点。**方法** 选择单发皮层下缺血性卒中患者 50 例,完成认知功能评定,分为 VCIND 组,单纯缺血性卒中无 VCIND 组(SCI 组),无缺血性卒中及认知功能障碍志愿者组(NC)12 例。所有符合入组标准的受试者均行核磁 T1、T2 成像,DTI 检查、Hachinski 缺血量表评分,日常生活能力指数(ADL)评分,认知功能评分及 Hamilton 焦虑抑郁量表评分。采集的原始图像采用统计参数图(SPM8)进行影像数据处理,分析 VCIND 患者在 DTI 像上与其他两组的微结构差异。采用基于提分析(VBA)方法对 DTI 图像的各项异性(FA)及平均弥散率(MD)进行统计分析。**结果** VCIND 组蒙特利尔认知功能评分平均(22.78±3.68)分,SCI 组平均(26.87±0.82)分,NC 组平均(26.11±0.33)分,差异有统计学意义($P<0.05$);VCIND 组的执行功能、计算、即时记忆、注意力、语言流畅性、延迟回忆、定向力评分与 SCI 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);VCIND 组执行能力、延迟回忆领域得分明显低于 SCI 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 SCI 组比较,VCIND 组 FA 值下降最明显区域主要在右侧前额叶眶额回内侧皮层,前扣带区域,MD 增高区域在右侧眶额回;与 NC 组比较,VCIND 组 FA 值下降区域主要位于双侧海马旁回,左侧前额叶皮层,左侧颞中回,右侧额下回、岛叶,左侧枕叶,右侧距状皮层,楔叶及额下回盖部;VCIND 组在 MD 图上较 NC 组增高部位在左侧岛叶、额中回,脑室旁白质。**结论** 单发皮层下脑梗死 VCIND 的认知功能损害特点为多领域受损,以执行功能及延迟记忆较明显;DTI 有辅助诊断筛查 VCIND 的影像学意义。

[关键词] 缺血性卒中;非痴呆性血管认知障碍;弥散张量成像**[中图法分类号]** R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)19-2529-05

Cognition and microstructural change in single subcortical ischemic stroke patients with VCIND*

WANG Hong¹, ZHANG Jing², YU Chunshui², CHENG Yan³, XUE Rong^{3△}

(1. Second Department of Encephalopathy, Affiliated Hospital, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China; 2. Department of Radiology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 3. Department of Neurology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

[Abstract] **Objective** To explore the characteristics of cognitive impairment and (diffusion tensor imaging) change in the single subcortical ischemic stroke patients with non-vascular cognitive impairment not dementia(non-VCIND) and to explore the microstructural characteristics of VCIND occurrence. **Methods** Fifty patients with single subcortical ischemic stroke were selected and divided into the VCIND group and simple ischemic stroke without VCIND group(SCI group) after finishing the recognitive function evaluation. Other 12 volunteers without ischemic stroke and cognitive function impairment served as the normal control group (NC). The image adopted the voxel-based analysis (VBA) method. All subjects conforming to the grouping standard conducted T1, T2 image and DTI examination, Hachinski ischemic scale score, ADL score, cognitive function score and Hamilton anxiety and depression scale score. The image adopted the voxel-based analysis (VBA) method to analyse Fractional anisotropy(FA) and mean diffusivity(MD) of DTI image, in order to find the differences of microstructure between VCIND and the other groups. **Results** Three groups of Montreal cognitive function scores were as follows: the score of VCIND group was (22.78 ± 3.68) points, the score of SCI group was (26.87 ± 0.82) points, and the score of NC group was (26.11 ± 0.33) points, the difference was statistically significant($P<0.05$). The scores of executive ability, calculation ability, instant memory, att-

* 基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(12KG132)。 作者简介:王红(1986—),住院医师,硕士,主要从事脑血管病的研究。

△ 通信作者, E-mail: xuerong1403@126.com。

ention, language fluency, delayed recall and orientation power had statistical difference between the VCIND group and SCI group ($P < 0.05$). The scores of execution ability and delayed recall in the VCIND group were significantly lower than those in the SCI group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the SCI group, the most obvious areas of FA value decrease in the VCIND group were mainly in medial orbitofrontal cortex the right prefrontal lobe, anterior cingulate area, and MD increased area was in the right orbit frontal cortex; compared with the NC group, the FA value decrease areas in the VCIND group mainly located in the bilateral parahippocampal gyrus, left prefrontal lobe cortex, left middle temporal gyrus, right inferior frontal gyrus, insular lobe, left occipital lobe, right calcarine, cuneus lobe and pars opercularis; compared with NC group, the increased locations of MD image in the VCIND group were in the left insular lobe, middle frontal gyrus and periventricular white matter. **Conclusion** The characteristics of cognitive function impairment in single subcortical infraction with VCIND are multi-field impairments, and the impairments in executive ability and delayed memory are the most obviously. DTI has the imagiological significance in the assisted diagnosis and screening of VCIND.

[Key words] brain infarction; vascular cognitive impairment not dementia; diffusion tensor imaging

皮层下小梗死灶又称腔隙灶,传统意义上主要指的是由于穿支动脉固有病变造成的皮层下的缺血性卒中。但是随着科学技术及检查手段的提高,发现其同时也提示着大血管病变^[1]。这就为研究无论是穿支动脉病变还是大动脉病变造成的单发皮层下缺血性卒中患者认知功能下降提供了一定的基础。卒中后认知障碍作为脑卒中的一大并发症,预防及延缓卒中后认知障碍的发生刻不容缓。而非痴呆型血管性认知障碍(vascular cognitive impairment not dementia, VCIND)为卒中后认知障碍的早期阶段,成为预防血管性痴呆发生、发展的必然关注焦点。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)能够检测出常规 MRI 不能发现的异常改变,从而达到早期发现筛查 VCIND。本研究旨在探讨单发的皮层下缺血性卒中的 VCIND 患者认知受损特征,应用 DTI 技术评价其脑部微结构受损情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择单发皮层下缺血性卒中患者 50 例。缺血性卒中患者核磁纳入标准:梗死病灶位于一侧皮层下,单发,最大直径小于 2 cm^[2]。8 例未能顺利完成量表测评被排除;根据纳入标准及排除标准,排除 7 例;6 例因不能耐受核磁扫描未完成数据采集。剩下 29 例,根据认知评价结果分为 VCIND 组 14 例,其中男 10 例,女 4 例,平均年龄(57.15±6.23)岁,平均受教育年限(10.15±2.51)年;SCI 组(无 VCIND) 15 例,其中男 8 例,女 7 例,平均年龄(57.60±7.33)岁,平均受教育年限(11.60±2.75)年。NC 组(无缺血性卒中及认知障碍志愿者)12 例,其中男 9 例,女 3 例,平均年龄(56.67±4.74)岁,平均受教育年限(11.00±2.12)年,1 例未完成核磁扫描。VCIND 组与其他两组比较,年龄及受教育年限差异无统计学意义($P > 0.05$)。VCIND 组入组标准:(1)认知功能减退的主诉或知情人提供的临床显著的认知功能减退;(2)不符合 DSM-IV 痴呆诊断标准;(3)临床痴呆量表(clinical dementia rating, CDR)=0.5;(4)简易智能状态检查表(mini mental state exam, MMSE)≥24

分;(5)Hachinski 缺血指数大于 7;(6)日常生活活动能力(ADL)<25 分;(7)符合核磁入组标准。NC 组入组标准:(1)无认知功能减退主诉;(2)MMSE≥28 分;(3)CDR 评分为 0;(4)ADL<25 分。本试验排除标准:(1)抑郁自评量表(SDS)标准分大于 50 分;(2)因头部损伤或脑肿瘤出现认知障碍的患者;(3)嗜酒、吸毒或其他精神性药物滥用者,伴有严重的神经功能缺损患者。(4)严重焦虑抑郁(HAMD)≥17 分等精神疾病史患者。

1.2 研究方法 所有符合入组标准的受试者均行核磁 T1、T2 成像,弥散张量(diffusion tensor imaging, DTI)检查、Hachinski 缺血量表评分,ADL 评分,认知功能评分及 Hamilton 焦虑抑郁量表评分。认知功能评分包括:CDR 评分、MMSE 评分、蒙特利尔认知功能评分(montreal cognitive assessment, MoCA)。按照三维平移超过 2 mm、三维旋转超过 2°影像学剔除标准,剔除 3 例影像学数据,数据统计用 SPM8.0 软件。

1.3 成像设备和成像参数 采用 GE HD-X 3.0T 超导电磁共振扫描仪,头部八通道相控阵线圈。

扫描参数如下:重复时间(repetition time, TR)=7.8 ms,回波时间(echo time, TE)=3 ms,反转角=13°,矩阵(matrix)=256×256,视野(field of view, FOV)=25.6 cm×25.6 cm,层厚 1 mm,层间距 0 mm,层数 176 层。

DTI 数据扫面参数如下:TE=72.1 ms,TR=11 000.0 ms,矩阵=128×128,激励次数:1 次,FOV=25.6 cm,层厚=3 mm,层间距=0 mm,层数 50 层,b=1 000 层。

1.4 统计学处理 采集的原始图像采用统计参数图 SPM8.0 软件进行处理,在 MATLAB7.8.0(Matrix Laboratory)环境下运行,首先对数据进行格式转换,之后将病灶位于左侧大脑半球的图形进行镜像翻转处理,然后进行头动校正、配准等预处理。采用基于提分析(VBA)方法对 DTI 图像的各项异性(Fractional anisotropy, FA)及平均弥散率(mean diffusivi-

ty,MD)进行统计分析,采用 SPSS17.0 对数据进行处理,数据中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。VCIND 组与 SCI 组、NC 组组间比较采用双样本 *t* 检验,年龄、性别及受教育年限作为斜变量去除影响因素,结果经 AlphaSim 校正,采用双侧检验,取显著水平 $\alpha=0.05$,64 个体素为有效体素,并予以显示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DTI 数据 在严格控制头动等影响因素后,最终符合要求进入统计的数据为 SCI 组 15 例,VCIND 组 13 例,NC 组 9 例。

2.2 VINCD 组与其他两组认知评估比较分析 对入组者进行 MoCA 评分,VCIND 组 MoCA 平均 (22.78 ± 3.68)分,SCI 组平均 (26.87 ± 0.92)分,NC 组平均 (26.11 ± 0.33)分,VCIND 组与其他两组总体评分差异有统计学意义 ($P<0.05$)。VCIND 组在计算、即时记忆、注意力、语言流畅性、延迟回忆、定向力领域得分情况与 SCI 组比较差有统计学意义 ($P<0.05$),其余各领域得分与 SCI 组比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);VCIND 组执行能力、延迟回忆领域得分明显低于 SCI 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 VCIND 组与各组各认知领域得分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

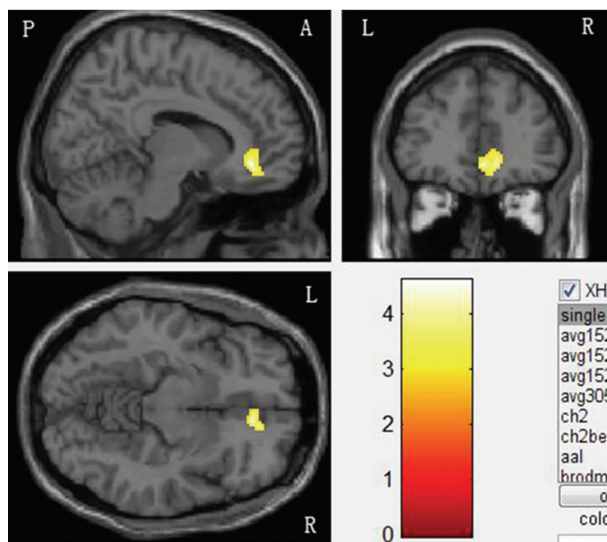
领域	VCIND 组	NC 组	SCI 组	P_1	P_2
执行功能	3.62±1.04	4.44±0.53	4.33±0.72	0.041	0.042
命名	2.85±0.38	2.78±0.44	2.93±0.26	0.700	0.476
即时记忆	7.38±1.50	7.00±1.22	8.60±1.40	0.533	0.036
注意力	5.15±0.80	5.56±0.53	5.73±0.59	0.203	0.037
计算	2.31±0.75	2.67±0.50	2.80±0.41	0.226	0.038
语言流畅性	1.38±0.87	1.67±0.50	2.40±0.51	0.392	0.001
抽象	1.23±0.83	1.56±0.53	1.73±0.46	0.314	0.054
延迟回忆	1.69±0.95	3.78±0.67	3.33±0.98	0.000	0.000
定向力	5.46±0.88	5.78±0.44	6.00±0.00	0.333	0.025
MoCA 总分	22.78±3.68	26.11±0.33	26.87±0.92	0.014	0.002

P_1 为 VCIND 组与 NC 组比较, P_2 为 VCIND 组与 SCI 组比较

2.3 VCIND 组与 SCI 组 DTI 数据比较 VCIND 组与 SCI 组比较,FA 值下降最明显区域主要在右侧前额叶眶额回内侧皮层,前扣带区域,团块大小为 193 个体素, $t=4.61$,峰值坐标为 $X=12, Y=38, Z=-6$ (图 1),两组比较,MD 图 VCIND 增高部位在右侧眶额回,团块大小为 73 个体素, $t=6.48$,峰值坐标为 $X=56, Y=32, Z=-4$ (图 2)。AlphaSim 校正团块大于或等于 64 个体素 ($P<0.05$)。

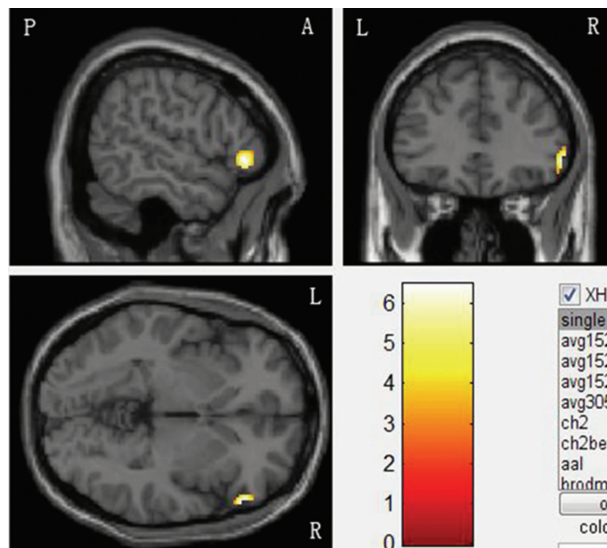
2.4 VCIND 组与 NC 组 DTI 数据比较 VCIND 组与 NC 组比较 FA 值下降区域主要位于双侧海马旁回,左侧前额叶皮层,左侧颞中回,右侧额下回、岛叶,左侧枕叶,右侧距状皮层,楔叶及额下回盖部(表 2、图 3)。两组比较,VCIND 组在 MD 图上较 NC 组增高部位在左侧岛叶、额中回,脑室旁白质(表 3、图 4),

AlphaSim 校正团块大于或等于 64 个体素 ($P<0.05$)。



L:左侧,R:右侧,A:前部,P:后部

图 1 VCIND 组与 SCI 组比较 FA 值下降区域



L:左侧,R:右侧,A:前部,P:后部

图 2 VCIND 组与 SCI 组比较 MD 值增高区域

表 2 VCIND 组与 NC 组比较 FA 值下降解剖区、*t* 值、坐标值

脑区	团块大小(体素)	<i>t</i>	MNI 坐标(X、Y、Z)
左侧海马旁回及梭状回	153	8.33	-16,-40,-12
右侧海马旁回	174	5.46	26,-28,-16
左侧额中下回	220	6.25	-18,36,36
右侧岛叶、丘脑	145	4.60	30,14,-12
右侧岛叶-壳核-豆状核	270	6.00	30,-16,-18
左侧颞枕交界区	169	6.29	-30,-74,14
右侧距状皮层,楔叶	404	7.06	4,-74,12
右侧额下回盖部	156	6.30	5,16,32
左侧颞中回	180	5.70	-46,-22,-14

MNI 坐标指由 montreal neurological institute(MNI)制订的人脑三维坐标定位系统

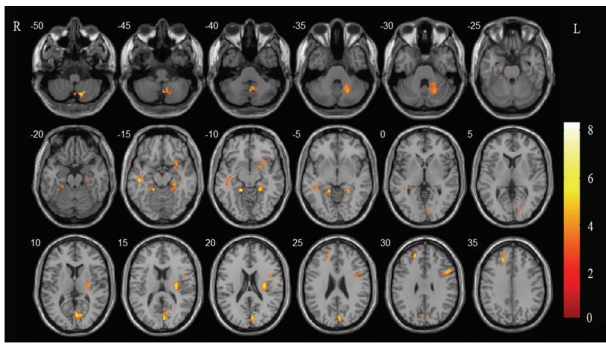
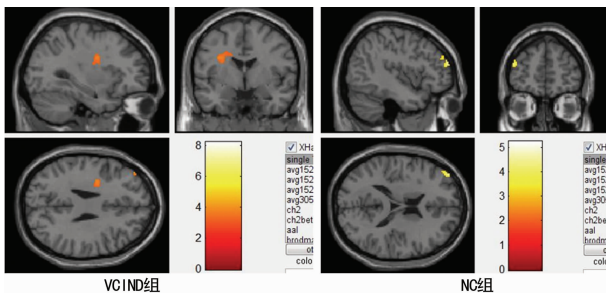


图 3 VCIND 组与 NC 组比较 FA 值下降脑区

表 3 VCIND 与 NC 组比较 MD 值增高解剖区、 t 值、坐标值

脑区	团块大小(体素)	t	MNI 坐标(X,Y,Z)
左侧岛叶	93	8.20	-42,10,-2
左侧额中回	72	5.21	-40,56,22
左侧脑室旁白质	112	3.75	-32,-2,30

MNI 坐标指由 montreal neurological institute(MNI)制订的人脑三维坐标定位系统



左侧脑室旁白质、左侧岛叶、左侧额中回皮层

图 4 VCIND 与 NC 组比较 MD 值增高脑区

3 讨论

加拿大健康老龄化研究所研究发现,大于 65 岁人群中 VCIND 的患病率为 2.6%,而血管性痴呆(VaD)为 1.5%^[3],认知下降 50%的原因是因为血管因素^[4],其痴呆的转化率为认知功能正常人群的 3 倍^[5]。随着筛查手段及认识的提高,痴呆的患病率越来越高^[6]。由此可见对 VCIND 的早期识别、筛查及诊断尤为重要。

本研究对认知受损情况分析显示,VCIND 患者在执行功能、即时记忆、注意力、计算、语言流畅性、延迟回忆、定向力领域均明显低于 SCI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对血管性认知障碍(VCI)认知功能损害的传统观念认为,其执行功能损害严重,而记忆功能相对保留^[7]。本研究虽然与其不一致,但随着近年来对 VCI 的深入研究显示,其认知功能损害呈现多样性,各个研究结果不尽相同,本研究结果与以往部分研究结果一致^[8]。

DTI 技术正是利用人体不同组织具有不同的微结构,对水分子的阻碍能力不同,导致水分子在各个方向上扩散能力不同,从而具有不同的 FA 值。MD 是度量水分子平均运动速度的指标,与水分子运动方向无关,受细胞大小和完整性的影响;FA 则是反映水

分子运动方向性的指标,反映纤维束内细胞结构排列的一致性和这些结构的完整性。病变破坏了脑白质纤维束的走形及完整性,从而导致相关组织结构的 FA 值下降及 MD 的升高。利用 DTI 技术对 VCI 研究多采用感兴趣区的研究方法,为了克服对操作者的依赖及感兴趣研究方法知识的局限性,采用了基于体素分析(voxel-based analysis,VBA)研究该方法。

本研究显示,VCIND 组与 NC 组比较 FA 值下降区域主要位于双侧海马旁回,左侧前额叶皮层,左侧颞中回,右侧额下回、岛叶,左侧枕叶,右侧距状皮层,楔叶及额下回盖部。这与其他地区 VCIND 研究结果一致^[9]。VCIND 组在 MD 图上较 NC 组增高部位在左侧岛叶、额中回,脑室旁白质,这与利用 VBA 研究 VCIND 的上海仁济医院结果一致,VCIND 患者与 NC 组比较,FA 普遍减低。进一步证实,认知功能改变与幕上结构受损有关,而幕下结构影响不大^[9-11]。VCIND 主要病因为小血管病变,而 DTI 对检测小血管病变具有特异性。以往研究显示,无论是正常脑白质还是看似正常脑白质都有 FA 的下降^[10],可能与轴突缺失,局部缺血造成脱髓鞘改变及胶质增生、细胞凋亡、血管密度减少等有关。研究显示,不同于阿尔茨海默病患者脑血流量减低在大脑后部,VaD 患者的脑血流量减低部位主要在大脑前部^[12-13]。本研究进一步说明 VCIND 患者存在较为广泛的脑微结构损害。

本研究 VCIND 与同样发生了单发缺血性卒中中无认知功能障碍 SCI 组比较,FA 值下降最明显区域主要在右侧前额叶眶额回内侧皮层,前扣带区域,VCIND 组 MD 增高部位在右侧眶额回,这与以往通过 DTI 技术对 VCIND 研究前期结果相一致^[9]。在矫正了梗死病灶对结果影响后,VCIND 组仍存在额叶及扣带区域 FA 值下降。扣带回的纤维束完整性影响着认知功能^[14],可能与扣带回连接后扣带回及海马有关。说明发生 VCIND 的患者额叶白质及扣带回完整性受损明显。额叶皮层下环路受损与执行功能密切相关,有研究针对皮层下缺血性脑血管病的执行能力与脑白质结果相关性研究表明,皮层下缺血性脑血管病的执行能力与脑白质完整性相关^[10,15-16]。针对缺血性卒中患者认知功能恢复者与无恢复者研究显示,认知功能无恢复的患者执行功能损害严重,认知恢复者与无恢复者与梗死病灶数量、体积及部位无差异,而无恢复者额叶白质损害较重^[17]。

综上所述,单发皮层下缺血性卒中的 VCIND 患者执行功能及延迟记忆受损明显。VCIND 患者存在广泛微结构受损,额叶白质结构完整性受损可能与认知功能受损有关。DTI 作为唯一检测微结构病变的无创性检查手段,有助于临床应用筛查、识别 VCIND。本研究的样本量相对比较少,对单发皮层下缺血性卒中造成 VCIND 的研究为横向研究,对缺血性卒中的具体部位没有做进一步分型,如关键部位:丘脑、尾状核等,以后可在增大样本量基础上尽量能做到长程

纵向的研究,同时能针对不同部位造成的认知损害特点进一步研究,为临床提供更多的临床价值。

参考文献

- [1] ADACHI T, KOBAYASHI S, YAMAGUCHI S, et al. MRI findings of small subcortical "lacunar-like" infarction resulting from large vessel disease[J]. *J Neurol*, 2000, 247(4):280-285.
- [2] WEN L, FENG J, ZHENG D. Heterogeneity of single small subcortical infarction can be reflected in lesion location[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(7):1109-1116.
- [3] ROCKWOOD K, WENTZEL C, HACHINSKI V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging [J]. *Neurology*, 2000, 54(2):447-451.
- [4] BROOKMEYER R, JOHNSON E, ZIEGLER-GRAHAM K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(3):186-191.
- [5] DI CARLO A, LAMASSA M, BALDERESCHI M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. [J]. *Neurology*, 2007, 68(22):1909-1916.
- [6] GORELICK P B, COUNTS S E, NYENHUIS D. Vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5):860-868.
- [7] SMITH E E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(11):1059-1068.
- [8] GANDY S, BARTFAI T, LEES G V, et al. Midlife interventions are critical in prevention, delay, or improvement of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia[J]. *F1000Res*, 2017(6):413.
- [9] KIM S H, PARK J S, AHN H J, et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor imaging in patients with subcortical

vascular cognitive impairment: correlates with cognitive and motor deficits[J]. *J Neuroimaging*, 2011, 21(4):317-324.

- [10] LIU Q, ZHU Z, TEIPEL S J, et al. White Matter Damage in the Cholinergic System Contributes to Cognitive Impairment in Subcortical Vascular Cognitive Impairment, No Dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017(9):47.
- [11] 曾瑞, 李春芳, 刘蕾, 等. 急性缺血性卒中患者血管性认知障碍及其亚型的相关因素分析[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(4):255-261.
- [12] GOLD B T, ZHU Z, BROWN C A, et al. White matter integrity is associated with cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's disease in normal adults[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(10):2263-2271.
- [13] ATRI A. Imaging of neurodegenerative cognitive and behavioral disorders: practical considerations for dementia clinical practice[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016(136):971-984.
- [14] ZHANG Y, SCHUFF N, JAHNG G H, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2007, 68(1):13-19.
- [15] 孙璇. 轻度脑白质病变结构和功能的损伤与认知功能的相关性研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院, 2014.
- [16] MASCALCHI M, GINESTRONI A, TOSCHI N, et al. The burden of microstructural damage modulates cortical activation in elderly subjects with MCI and leuko-araiosis. A DTI and fMRI study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(3):819-830.
- [17] WILLIAMSON J B, NYENHUIS D L, PEDELTY L, et al. Baseline differences between vascular cognitive impairment no dementia reverts and non-reverts[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(11):1208-1214.

(收稿日期:2017-11-20 修回日期:2018-01-23)

(上接第 2528 页)

- mTOR in cancer[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(2):124-135.
- [11] MAIESE K. Targeting molecules to medicine with mTOR, autophagy and neurodegenerative disorders [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(5):1245-1266.
- [12] 丁亦含, 李玉峰. mTOR 信号通路自噬, 凋亡之间的相互关系[J]. *现代医学*, 2015, 43(6):801-804.
- [13] AYLETT C H, SAUER E, IMSENG S, et al. Architecture of human mTOR complex 1[J]. *Science*, 2016, 351(6268):48-52.
- [14] 陆建国, 俞松. mTOR 信号通路自噬与肿瘤研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(2):199-202.
- [15] ZHAO D, PAN C, SUN J, et al. VEGF drives cancer-initiating stem cells through VEGFR-2/Stat3 signaling to up-regulate Myc and Sox2[J]. *Oncogene*, 2015, 34(24):3107-3119.
- [16] LAPEYRE-PROST A, TERME M, PERNOT S, et al.

Immunomodulatory activity of VEGF in cancer[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2017, 330(1):295-342.

- [17] MARINO G, NISO-SANTANO M, BAEHRECKE E H. Self-consumption; the interplay of autophagy and apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2):81-94.
- [18] 李乐兴, 戴汉川. 细胞自噬调控的分子机制研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2015, 37(2):263-270.
- [19] HUANG R, XU YF, WAN W, et al. Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation [J]. *Mol Cell*, 2015, 57(3):456-466.
- [20] 王丽华, 张競, 王亮亮, 等. Beclin 1, LC3-II 及 P62 蛋白在上皮性卵巢癌中的表达及意义[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2014, 19(1):58-61.
- [21] ROHATGI R A, SHAW L M. An autophagy-independent function for Beclin 1 in cancer[J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3(1):e1030539.

(收稿日期:2017-11-22 修回日期:2018-01-25)