

丁苯酞软胶囊对中重度脑白质疏松患者认知功能、血清 VEGF、Ang-2、S100 β 、NSE 水平的影响

王 妍¹, 李国策², 吕建萍¹, 马洪霞³, 周英文²

1. 沧州市中心医院 神经内五科, 河北 沧州 061001

2. 沧州市中心医院 磁共振成像科, 河北 沧州 061001

3. 沧州市中心医院 护理部, 河北 沧州 061001

摘要: 目的 分析丁苯酞软胶囊对中重度脑白质疏松患者认知功能、血清血管内皮生长因子 (VEGF)、血管生成素-2 (Ang-2)、S100 β 、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平的影响。方法 选取2019年9月—2020年9月沧州市中心医院收治的中重度脑白质疏松患者98例作为研究对象, 按治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组各49例。对照组患者给予常规治疗, 包括常规监测血压、血糖等相关危险因素, 给予对症处理。观察组在对照组治疗的基础上口服丁苯酞软胶囊, 2粒/次, 3次/d, 两组共治疗12周。比较两组 Van Swieten 量表分级情况, 认知功能, 血清 VEGF、Ang-2、S100 β 、NSE 水平, 大脑中动脉血流速度和 PI 值。结果 治疗后两组 Van Swieten 量表分级情况均优于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组 Van Swieten 量表分级情况优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 VEGF、Ang-2 水平均高于治疗前, S100 β 、NSE 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组血清 VEGF、Ang-2 水平均高于对照组, S100 β 、NSE 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 MMSE 评分、MoCA 评分均高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组 MMSE 评分、MoCA 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组收缩期峰值血流速度 (V_s)、平均血流速度 (V_m) 均高于治疗前, PI 均低于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组 V_s 、 V_m 高于对照组, PI 低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 丁苯酞软胶囊能减缓或逆转中重度脑白质疏松, 改善患者认知功能、脑血流情况, 调节血清 VEGF、Ang-2、S100 β 、NSE 水平, 值得临床应用推广。

关键词: 丁苯酞软胶囊; 脑白质疏松; 血管内皮生长因子; 血管生成素-2; 神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 08-1722-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.023

Effects of Butylphthalide Soft Capsules on cognitive function, serum VEGF, Ang-2, S100 β , NSE levels in patients with moderate and severe leukoencephalopathy

WANG Yan¹, LI Guoce², LÜ Jianping¹, MA Hongxia³, ZHOU Yingwen²

1. Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

2. Department of MRI, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

3. Department of Nursing, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

Abstract: Objective To analyze the effects of Butylphthalide Soft Capsules on cognitive function, serum VEGF, Ang-2, S100 β , NSE levels in patients with moderate and severe leukoencephalopathy. **Methods** A total of 98 patients with moderate to severe leuko-matter osteoporosis admitted to Cangzhou Central Hospital from September 2019 to September 2020 were selected as the research subjects. According to the treatment methods, the patients were divided into control group and observation group, with 49 patients in each group. Patients in the control group were given routine treatment, including routine monitoring of blood pressure, blood glucose and other risk factors, and given symptomatic treatment. Patients in the observation group were additively treated with Butylphthalide Soft Capsules, 2 pills/time, 3 times daily. The two groups were treated for 12 weeks. The classification of Van Swieten scale, cognitive function, serum levels of VEGF, Ang-2, S100 β , NSE, blood flow velocity of middle cerebral artery, and PI

收稿日期: 2021-03-11

基金项目: 沧州市重点研发计划指导项目 (172302020)

第一作者: 王 妍 (1982—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑小血管病变。E-mail: wad314@163.com

were compared between two groups. **Results** After treatment, the classification of Van Swieten scale in two groups was better than that before treatment ($P < 0.05$), and the classification of Van Swieten scale in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum VEGF and Ang-2 were higher than before treatment, but the levels of S100 β and NSE were lower than before treatment ($P < 0.05$). The levels of serum VEGF and Ang-2 in observation group were higher than those in control group, and the levels of S100 β and NSE in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, MMSE and MOCA scores in two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and MMSE and MOCA scores in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, V_s and V_m in both groups were higher than before, and PI was lower than before ($P < 0.05$). V_s and V_m in observation group were higher than those in control group, and PI in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide Soft Capsules can slow down or reverse moderate to severe cerebral white matter osteoporosis, improve cognitive function, cerebral blood flow, regulate serum VEGF, Ang-2, S100 β , NSE levels, worthy of clinical application and promotion.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; leukoaraiosis; vascular endothelial growth factor; angiogenin-2; neuron specific enolase

脑白质疏松并非疾病名称,是由加拿大神经学家 Hachinski 最先提出的影像学诊断术语,主要用于描述脑室周围或皮质下区脑白质在医学影像(CT或MRI)成像表现,系指CT上弥漫性低密度带或MRI T2加权像上的弥漫性高信号区^[1]。脑白质疏松多见于罹患痴呆、皮层下动脉硬化性脑病等疾病的人群,随着损害进展,患者除了表现出原发病症状外,还会出现认知功能障碍、情感障碍等表现^[2]。国内外相关文献均有报道^[3-4],脑白质疏松可致认知功能受损,建议给予及时适当的科学治疗,以延缓或阻止脑白质疏松进展。丁苯酞软胶囊是我国自主研发的新药,用于脑血管病治疗领域。研究表明,丁苯酞有助于改善急性脑梗死神经功能、认知功能^[5]。本研究采用丁苯酞软胶囊治疗中重度脑白质疏松患者,探讨其临床疗效。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年9月—2020年9月沧州市中心医院收治的中重度脑白质疏松患者98例作为研究对象,其中男55例,女43例;年龄44~75岁,平均(65.52 $\pm$ 3.93)岁。

1.2 诊断标准、纳入标准、排除标准

诊断标准:全部患者均行脑CT检查,采用Van Swieten量表判断脑白质疏松严重程度。对3个连续CT断面的脑白质疏松严重程度进行评分,中央沟前区、后区分别分级,标准是:无病变(计0分)、部分累及白质(计1分)、延伸至皮质下区(计2分),两个区得分相加即为Van Swieten量表总分。中重度脑白质疏松:患者Van Swieten量表总得分2~4分^[6]。

纳入标准:经脑CT检查提示有中、重度脑白质疏松;具备正常语言能力;患者知情本次研究,且已签订知情同意书。

排除标准:重要脏器功能不全;脑梗死、脑出血患者;脑肿瘤,或合并其他肿瘤;脑萎缩,或患有精神疾患,或痴呆患者;非脑白质疏松所致的认知障碍。

1.3 治疗方法

对照组患者给予常规治疗,包括常规监测血压、血糖等相关危险因素,给予对症处理。观察组在对照组治疗的基础上口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20050299,规格:0.1 g/粒,生产批号:20190712),2粒/次,3次/d,两组共治疗12周。

1.4 观察指标

1.4.1 Van Swieten量表分级情况及认知功能 治疗前后采用Van Swieten量表各评价1次。采用简易智力状态检查(Mini-mental State Examination, MMSE)评分^[7]、蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)^[8]评分评价患者的认知功能。MMSE量表能较全面反映受试者认知功能缺损程度,包括30个问题,每个问题得分0分(回答错误)或1分(回答正确),满分30分,临界值27分, ≥ 27 分表示认知功能正常。MoCA量表能快速筛查受试者认知功能障碍情况,量表评估内容包括命名、记忆、注意等多个方面,满分30分,临界值26分, ≥ 26 分表示认知功能正常。

1.4.2 血清学指标 治疗前后采集清晨空腹静脉血约5 mL,离心处理,条件是4 $^{\circ}$ C以2 000 r/min离心15 min,留取血清,低温保存待测。以酶联免疫吸附法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素-2(angiogenin-2, Ang-2)、S100 β 、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平,试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.4.3 大脑中动脉血流速度、搏动指数(PI)值比较 选用经颅多普勒超声检测仪(型号: MultiDopX4型, 厂家: 德国DWL公司)与1.6 MHz探头监测双侧大脑中动脉的收缩期峰血流速度(V_s)、舒张期末血流速度(V_d)、平均血流速度(V_m), 大脑中动脉 $PI = (V_s - V_d) / V_m$, 取双侧均值, 探头探测深度范围40~65 mm。

1.5 统计学处理

数据分析使用SPSS 23.0。计量资料符合正态分布, 均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内比较行配对样本 t 检验; 计数资料用百分比表示, 组间比较行 χ^2 检验; 等级资料两组间比较行秩和检验。

2 结果

2.1 基线资料

按治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组各49例。对照组男26例, 女23例; 年龄44~75岁, 平均(65.43±3.98)岁; 其中吸烟者20例, 饮酒者19例, 糖尿病患者24例, 高血压患者23例。观察组男

29例, 女20例; 年龄45~74岁, 平均(65.57±3.84)岁; 其中吸烟者19例, 饮酒者22例, 糖尿病患者26例, 高血压患者24例。两组上述资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

2.2 Van Swieten量表分级情况比较

治疗后, 两组Van Swieten量表分级情况均优于治疗前(对照组: $Z = -2.330$ 、 $P = 0.020$, 观察组: $Z = -5.537$ 、 $P = 0.000$); 且观察组Van Swieten量表分级情况优于对照组($Z = -3.285$ 、 $P = 0.001$), 见表1。

2.3 两组认知功能比较

治疗后, 两组MMSE评分、MoCA评分均高于治疗前($P < 0.05$), 且观察组MMSE评分和MoCA评分高于对照组($P < 0.05$), 见表2。

2.4 两组血清VEGF、Ang-2、S100 β 、NSE水平比较

治疗后, 两组血清VEGF、Ang-2水平均显著高于治疗前, S100 β 、NSE水平均低于治疗前($P < 0.05$); 且观察组血清VEGF、Ang-2水平均高于对照组, 血清S100 β 、NSE水平均低于对照组($P < 0.05$), 见表3。

表1 两组Van Swieten量表分级情况比较

Table 1 Comparison of Van Swieten scale grading between two groups

组别	n/例	观察时间	Van Swieten量表分级情况				
			0分/例	1分/例	2分/例	3分/例	4分/例
对照	49	治疗前	0	0	15	24	10
		治疗后	0	6	18	20	5
观察	49	治疗前	0	0	13	26	10
		治疗后	1	16	21	9	2

表2 两组认知功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cognitive function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE评分		MoCA评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	22.42±2.17	23.59±2.43*	21.84±2.98	23.14±3.32*
观察	49	22.63±2.22	24.65±2.74*#	22.08±3.03	24.53±3.28*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清VEGF、Ang-2、S100 β 、NSE水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of VEGF, Ang-2, S100 β , and NSE between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		Ang-2/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		S100 β /($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	10.78±1.47	13.56±1.89*	1.84±0.59	2.68±0.71*	1.59±0.16	1.33±0.23*	28.37±4.14	25.33±3.42*
观察	49	10.56±1.51	16.75±2.32*#	1.76±0.54	3.78±0.83*#	1.54±0.18	0.95±0.31*#	27.78±4.09	22.04±2.72*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组大脑中动脉血流速度、PI值比较

治疗后,两组 V_s 、 V_m 均高于治疗前,PI 低于治疗

前($P<0.05$);且观察组 V_s 、 V_m 高于对照组,PI 低于对照组($P<0.05$),见表4。

表4 两组大脑中动脉血流速度、PI值比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of blood flow velocity and PI values of the middle cerebral artery between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	$V_s/(\text{cm}\cdot\text{s}^{-1})$		$V_m/(\text{cm}\cdot\text{s}^{-1})$		PI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	61.73±18.54	68.58±19.03*	44.52±12.32	50.46±13.47*	1.12±0.36	0.97±0.32*
观察	49	60.43±18.47	75.72±14.49*#	43.18±12.29	55.83±12.98*#	1.08±0.34	0.83±0.29*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

脑白质疏松的主要病因可归为大脑低灌注与慢性缺血,绝大多数学者均认为,脑白质疏松与缺血性脑血管疾病存在关联^[1]。丁苯酞软胶囊是脑血管疾病用药,丁苯酞为主要成分,实验研究表明,丁苯酞具有多重药理作用,主要体现在以下3个方面^[5]: (1) 重构缺血区微循环; (2) 保护线粒体功能; (3) 拮抗氧自由基。本研究中,治疗后,观察组 Van Swieten 量表分级情况均优于对照组。说明丁苯酞软胶囊能减缓或逆转中重度脑白质疏松。吴贤丽等^[9]报道,脑白质疏松是认知功能障碍的重要原因之一,脑白质疏松轻重程度与认知功能障碍程度呈线性相关。提示需要对脑白质疏松患者进行早期合理防治措施。本研究结果显示,治疗后,观察组 MMSE 评分、MoCA 评分显著高于对照组。说明丁苯酞软胶囊能改善中重度脑白质疏松患者认知功能。丁苯酞能多途径起效,阻断脑缺血引起的病理生理过程,修复受损神经细胞功能,减轻认知功能障碍程度^[10]。高立伟^[11]、官俏兵等^[12]发现,丁苯酞能通过作用于不同的信号通路显著改善认知功能障碍。

VEGF 是促血管内皮细胞生长因子,具有高特异性,经研究证实,其能增加血管通透性,保护血脑屏障完整,与多种中枢神经系统疾病均相关^[13]。Ang-2 能影响内皮细胞,起到趋化、聚集作用,进而拮抗内皮细胞凋亡^[14]。NSE 与神经损伤关系密切,其表达水平与神经损伤程度呈正相关,神经损伤后 NSE 表达升高^[15]。S100 β 常用于中枢神经系统损伤的临床评价,能参与调节神经细胞增殖、分化等^[16]。本研究中,通过测定血清 VEGF、Ang-2、S100 β 、NSE 水平,以反映中枢神经系统损伤程度,辅助性判断认知障碍程度。结果显示,治疗后观察组血清 VEGF、Ang-2 水平均高于对照组,血清 S100 β 、NSE

水平均低于对照组。说明,丁苯酞软胶囊能调节中重度脑白质疏松患者血清 VEGF、Ang-2、S100B、NSE 水平。分析认为可能是,丁苯酞软胶囊能多途径保护脑组织,恢复受损神经功能,比如通过调节 VEGF、Ang-2 表达,促进缺血区血管新生、再生,改善局部微循环,良好恢复缺血区氧供、血供,同时起到神经保护作用,促进神经再生,加速受损脑组织修复,缓解神经功能缺损表现。

国内外均有研究指出^[17-18],脑白质疏松病变区域脑血流量减少,随着损害进展,脑灌注显著下降。经颅多普勒超声检查属于非侵入性检查手段,能较准确反映颅内动脉血流动力学变化,展现颅内主干动脉结构变化。本研究利用经颅多普勒超声检查,重点监测大脑中动脉的 V_s 、 V_m 、PI 值等指标,以反映大脑中动脉的供血情况。结果显示,治疗后观察组 V_s 、 V_m 高于对照组,PI 低于对照组。说明丁苯酞软胶囊能改善中重度脑白质疏松患者血供。

综上所述,丁苯酞软胶囊能减缓或逆转中重度脑白质疏松,改善患者认知功能、脑血流情况,调节血清 VEGF、Ang-2、S100B、NSE 水平,值得临床应用推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾芳. 脑白质疏松症影像及临床研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(17): 85.
Jia F. Imaging and clinical study of cerebral white matter osteoporosis [J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med Electron, 2018, 6(17): 85.
- [2] 刘玉洁, 谭华. 脑白质疏松发病机制及临床研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(18): 4605-4607.
Liu Y J, Tan H. Advances in pathogenesis and clinical research of cerebral white matter osteoporosis [J]. Chin J Geronto, 2018, 38(18): 4605-4607.

- [3] 杨银雪, 苏小吏, 温昌明, 等. 脑白质疏松与认知功能障碍的相关性研究 [J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2020, 3(2): 113-117.
Yang Y X, Su X L, Wen C M, et al. Study on the correlation between leukoaraiosis and cognitive impairment [J]. China J Alzheimers Dis Relat Disord, 2020, 3(2): 113-117.
- [4] Khan M, Heiser H, Bernicchi N, et al. Leukoaraiosis predicts short-term cognitive but not motor recovery in ischemic stroke patients during rehabilitation [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6): 1597-1603.
- [5] 袁志俊, 李小刚, 何晓英, 等. 丁苯酞对中重度脑白质疏松患者认知功能和大脑中动脉搏动指数的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(1): 33-37.
Yuan Z J, Li X G, He X Y, et al. Effects of butylphthalide on cognitive function and middle cerebral artery pulsatility index in patients with moderate to severe leukoaraiosis [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2018, 37(1): 33-37.
- [6] 冯涛, 王拥军. 脑白质疏松的影像学评测量表 [J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(3): 226-230.
Feng T, Wang Y J. Imaging assessment scales for leukoaraiosis [J]. Chin J Stroke, 2009, 4(3): 226-230.
- [7] Tombaugh T N, McIntyre N J. The mini-mental state examination: a comprehensive review [J]. J Am Geriatr Soc, 1992, 40(9): 922-935.
- [8] Nasreddine Z S, Phillips N A, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [9] 吴贤丽, 李先锋, 吴育朗, 等. 脑白质疏松与认知功能障碍的关系研究 [J]. 吉林医学, 2019, 40(8): 1718-1720.
Wu X L, Li X F, Wu Y L, et al. A study on the relationship between white matter loosening and cognitive dysfunction [J]. Jilin Med J, 2019, 40(8): 1718-1720.
- [10] 于海永, 杜振元. 通脉颗粒联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 252-257.
Yu H Y, Du Z Y. Clinical study on Tongmai Granules combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction [J]. Drugs Clin, 2020, 35(2): 252-257.
- [11] 高立伟. 丁苯酞通过Nrf2/SIRT3通路影响血管性痴呆小鼠认知功能的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
Gao L W. Effect of butylphthalide on cognitive function of vascular dementia mice through NRF2/SIRT3 pathway [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2019.
- [12] 官俏兵, 韩晨阳, 储志远, 等. 丁苯酞通过激动cAMP/CREB/BDNF信号通路改善小鼠缺血再灌注后认知障碍的作用机制 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(2): 152-157.
Guan Q B, Han C Y, Chu Z Y, et al. Butylphthalide ameliorates cognitive impairment after ischemia reperfusion in mice by activating cAMP/CREB/BDNF signaling pathway [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2019, 24(2): 152-157.
- [13] 胡玥, 胡丽娜. 血管内皮生长因子多效性及其机制的探讨 [J]. 华夏医学, 2020, 33(6): 192-196.
Hu Y, Hu L N. Pluripotency of vascular endothelial growth factor and its mechanism [J]. Acta Med Sin, 2020, 33(6): 192-196.
- [14] 李华军, 李巍, 邵延伸, 等. 大鼠局灶性脑缺血/再灌注后血管生成素-1和-2的动态表达变化 [J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(4): 407-409.
Li H J, Li W, Shao Y S, et al. Dynamic changes of angiogenesis-1, -2 after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Chin J Gerontol, 2005, 25(4): 407-409.
- [15] 韩雪梅, 屈秋民, 乔晋, 等. 白质疏松患者三种神经组织相关生化标志物的测定及意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(24): 11-13.
Han X M, Qu Q M, Qiao J, et al. Study on the concentrations of three neurohistology-related biochemical Markers and their significance in cerebral vascular disease-related leukoaraiosis [J]. China J Mod Med, 2002, 12(24): 11-13.
- [16] 林玫君, 区铭乾, 孙芙蓉, 等. S100B蛋白在中枢神经系统疾病中的临床意义及研究进展 [J]. 海南医学, 2020, 31(6): 767-771.
Lin M J, Qu M Q, Sun F R, et al. Clinical significance and progress of S100B protein in central nervous system diseases [J]. Hainan Med, 2020, 31(6): 767-771.
- [17] Turk M, Zaletel M, Pretnar Oblak J. Characteristics of cerebral hemodynamics in patients with ischemic leukoaraiosis and new ultrasound indices of ischemic leukoaraiosis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(4): 977-984.
- [18] 肖海萍, 冯晓东, 秦志平, 等. 脑白质疏松症的经颅多普勒超声联合颈部血管彩超研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(17): 1915-1922.
Xiao H P, Feng X D, Qin Z P, et al. Study of transcranial Doppler ultrasonography and cervical vascular ultrasound on leukoaraiosis [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2018, 21(17): 1915-1922.

[责任编辑 高源]