

脑卒中患者脑萎缩的相关危险因素分析

毛 蕾 王 博 刘团结 沈 滔 徐玉萍

摘 要 **目的** 探索影响脑卒中后脑萎缩的独立危险因素。**方法** 选取合并有脑卒中史的脑萎缩患者 150 例作为观察组,同期 182 例脑卒中患者为对照组。收集患者的一般情况及既往史,用颈动脉超声对患者进行双侧颈总动脉检测,利用磁共振成像进行颅内动脉狭窄检测。利用 Logistic 多因素回归分析脑卒中后脑萎缩的独立影响因素。利用 ROC 曲线分析脑卒中后脑萎缩的潜在评估指标。**结果** Logistic 回归分析显示,心肌梗死或心绞痛,心房颤动、大脑中动脉平均血流速度、颈内动脉颅内段平均血流速度、糖尿病对脑卒中后脑萎缩发生的独立危险因素 ($P < 0.05$),ROC 曲线分析发现,大脑中动脉平均血流速度联合颈内动脉颅内段平均血流速度评估脑卒中后脑萎缩的准确性较高 ($AUC = 0.864$)。**结论** 大脑中动脉和颈内动脉颅内段检测可预防脑卒中后脑萎缩,对于有相关病史的脑卒中患者及早进行脑萎缩预防有重要临床意义。

关键词 脑卒中 脑萎缩 影响因素

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.022

Analysis of Risk Factors Related to Brain Atrophy in Stroke Patients. Mao Lei, Wang Bo, Liu Tuanjie, et al. Neurology Department, Shanghai First People's Hospital Baoshan Branch, Shanghai 200940, China

Abstract **Objective** To explore the independent risk factors of brain atrophy after stroking. **Methods** One hundred fifty stroke patients with atrophy were involved as observation group and 182 patients with stroke were involved with control group. The general condition and history of patients were collected. The carotid artery was examined by ultrasonography and the internal carotid artery was detected by magnetic resonance imaging. The relevant indicators of the patient's age and other index were analyzed by SPSS19.0 and the impact factors of brain atrophy were select into Logistic regression analysis. The ROC curve was used to assess the value of the relevant factors in the occurrence of brain atrophy in stroke patients. **Results** Logistic regression analysis showed that myocardial infarction or angina pectoris, atrial fibrillation, middle cerebral artery mean blood flow velocity, internal carotid artery intracranial mean blood flow velocity, diabetes were the independent risk factors of brain atrophy after stroking ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the accuracy of the evaluation of brain atrophy after stroking by middle cerebral artery mean blood flow velocity combined with internal carotid artery intracranial mean blood flow velocity was highest ($AUC = 0.864$). **Conclusion** In the brain atrophy of stroke patients, intracranial stenosis of middle cerebral artery and internal carotid artery has a great influence. For the stroke patients with related history, early prevention for brain atrophy has important clinical significance.

Key words Stroke; Brain atrophy; Influencing factors

痴呆或认知缺失是脑卒中较为严重的后遗症之一,严重影响患者的生活质量。脑萎缩作为痴呆的重要危险因素之一,在脑卒中病变后时常常被忽略^[1]。王崇等^[2]发现超过半数的脑卒中患者呈现不同程度的脑萎缩。对患者进行智力测试后,发现中度和重度脑萎缩与智力下降有关。曲明磊等^[3]提出脑卒中及其再发史与老年期血管性脑萎缩有着密切关系。在脑卒中及再发过程中,脑部长期供血不足会直接或间接导致神经元细胞变形、凋亡及死亡。Xiong 等^[4]在

脑卒中 1 年后的小鼠中发现,小鼠的大脑中出现了脑细胞凋零,在脑损伤的同侧发生了进行性脑萎缩,为脑卒中后脑萎缩的病理机制提供了理论支持。然而现有的研究并未对脑卒中后脑萎缩的影响因素进行深入研究。杨洁等^[5]提出对于短暂性脑缺血发作的患者,脑萎缩可由多重因素导致,但并未对其进行定量分析。因此,探寻脑卒中后脑萎缩的危险因素可以对患者进行针对性的预防,对临床治疗有重要意义。本研究通过探索影响脑卒中后脑萎缩的多种可能危险因素,并对其进行定量分析,为预防脑卒中后脑萎缩的发生提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:选取笔者医院 2014 年 5 月 ~ 2017

基金项目:上海市科学技术委员会基金资助项目(16411972900)

作者单位:200940 上海市第一人民医院宝山分院神经内科

通讯作者:王博,副主任医师,电子信箱:wangero@tom.com

年 1 月期间确认合并有脑卒中史的脑萎缩患者,共 150 例,其中男性 80 例,女性 70 例,患者年龄 51 ~ 83 岁,平均年龄 65.19 ± 13.53 岁。入选标准:依据临床检查及脑部 CT 或 MRI 确诊为脑萎缩,患者既往有明确的经影像学证实的脑卒中发作史(包括缺血性和出血性脑卒中),且脑卒中发生时的影像学检查未发现脑萎缩。将 150 例患者作为观察组,再选取同期来笔者医院复查的有脑卒中发作史,但临床或影像学检查未发现脑萎缩的患者 182 例,定义为对照组。两组排除标准:①无症状脑梗死;②非脑血管病事件;③患者资料不完整及不配合研究的患者。观察对象本人或家属签署知情同意书,本实验符合医院伦理委员会要求并通过审批。

2. 研究方法:(1)记录患者一般资料:对患者进行统一的信息收集,包括年龄、性别、心血管疾病既往史(既往心肌梗死、心绞痛、心房颤动等)、吸烟(既往曾有)、饮酒(既往曾有)、既往病史(糖尿病、高脂血症、高血压)。(2)血清学检查:测量患者的血清学指标,留取患者入院后清晨空腹静脉血 2 ~ 4ml 于离心管中,3500r/min 离心 5min,使用西门子 ADVIA 2400 自动生化分析仪进行检测基础生化指标:总胆固醇、空腹血糖值和糖化血红蛋白(HbA1c)。根据美国糖尿病协会(ADA)2010 年的推荐标准,空腹血糖值 $> 7.0\text{mmol/L}$ 或糖化血红蛋白 $> 6.5\%$ 以上诊断为高血糖;根据 2005 年国家卫生部颁布的《中国脑血管病防治指南》的诊断标准,总胆固醇高于 5.18mmol/L 诊断为高血脂。(3)测量患者的颈动脉及颅内动脉狭窄:对两组患者采用多普勒超声进行脑内血流速度测量,选择超声仪器为 Sequoia512 型超声诊断仪,探头频率设为 2.0MHz。经颅超声检查选用设置“TCI”。受试者在平卧位下接受检查,受试者先将头偏向左侧,再偏向右侧,经两侧颞窗分别进行检查。在获得清晰的颅脑二维图像后,通过倾斜或者转换探头方向来达到最佳血流图像。注意脉冲多普勒取样线与血流方向最大校正角度 $< 60^\circ$ 测量包括大脑中动脉平均血流速度,颈内动脉颅内段平均血流速度,大脑前动脉及大脑后动脉及椎动脉/基底动脉平均血流速度。(4)影像学检查:CT 和 MRI 检查使用日本岛津 SCT-100N 型 CT 检查和西德 Bruker 公司生产的 Tomikon BMT 1100 型 MR 扫描机。MR 机主磁体为超导型,磁场强度为 0.282 Tesla,扫描序列 Spin Echo 法,层厚为 10mm。患者采取仰卧位,头部放置于头架上,两外耳孔与台面距离相等,听眦线与台面垂直,保持下颌内

收。记录脑卒中发作部位,分为 3 类:外侧型(即壳核、外囊附近)、内侧型(即丘脑及其附近)、混合型(涉及外侧内侧两类)。在基于标准基底节区侧脑室前角水平下,当患者满足以下其中一个要求则诊断为脑萎缩:①侧脑室体部横径指数(经室间孔水平颅脑内径:同层面侧脑室体横径) > 5.0 ;②Huckman 指数(侧脑室前角最大距离 + 前角间最小距离) $> 50\text{mm}$,第三脑室 $> 8\text{mm}$,认为有脑室扩大;③脑沟宽度测量(最高扫描层面的 4 条)平均值超过 5.0mm ,即为脑沟扩大,测量的精确度为 1mm(图 1)。

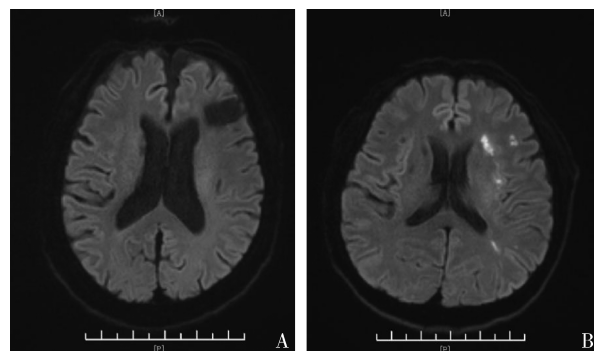


图 1 患者 MRI 结果对比

A. 脑萎缩患者;B. 非脑萎缩患者的 MRI 结果

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对收集的数据进行统计分析,计量资料用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用例数或百分比表示。首先进行单因素分析,筛选出影响脑卒中后脑萎缩的潜在影响因素并将其引入多因素 Logistic 回归分析。建立 ROC 曲线,评估潜在指标诊断脑卒中后脑萎缩的价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床表现:在观察组中,通过 CT/MRI 检查可发现,脑萎缩分为顶叶、额叶、颞中叶及广泛脑萎缩,其中额叶萎缩为 32 例,顶叶萎缩 36 例,颞中叶萎缩 56 例,广泛脑萎缩 72 例,综合所有脑萎缩,98 例有 2 种或以上部位发生脑萎缩。多数脑萎缩患者大脑皮质均有不同程度的低灌注现象,局部脑萎缩患者的发生部位也出现局部血流量较低的情况。额叶或颞叶部位发生萎缩时,在 CT 上可见球状的神经元肿胀;广泛性脑萎缩患者 CT 中可观察到神经元纤维变粗或曲张;MRI 则提供了病变形态学的改变,提供了更加准确的线型测量。

在收集患者资料后进行单因素分析,结果显示,两组患者中性别、吸烟、饮酒、脑卒中发作次数,脑卒

中发病年限,脑卒中发作部位、大脑前动脉平均血流速度、大脑后动脉及椎动脉/基底动脉平均血流速度、高血脂及高血压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组中年龄、心肌梗死或心绞痛、心房颤动、

大脑中动脉平均血流速度、颈内动脉颅内段平均血流速度和糖尿病也高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 影响脑卒中脑萎缩因素的单因素分析

项目	观察组	对照组	t/χ^2	P
n	150	182		
性别(女性/男性)	70/80	87/95	0.028	0.866
年龄(岁)	65.19 ± 13.53	62.46 ± 12.75	2.253	0.025
吸烟(n)	39	45	0.102	0.749
饮酒(n)	16	23	0.374	0.541
心肌梗死或心绞痛(n)	25	13	8.759	0.003
心房颤动(n)	36	24	7.872	0.005
脑卒中发病年限(年)	4.25 ± 1.28	3.96 ± 1.61	1.789	0.075
脑卒中发作次数(年)	1.22 ± 0.43	1.17 ± 0.37	1.139	0.256
外侧型脑卒中(n)	47	62	3.496	0.629
内侧型脑卒中(n)	61	69	0.963	0.758
混合型脑卒中(n)	42	51	2.583	0.687
大脑中动脉平均血流速度(cm/s)	142.98 ± 12.73	139.17 ± 11.73	3.365	0.001
颈内动脉颅内段平均血流速度(cm/s)	122.58 ± 14.74	118.81 ± 13.15	1.367	0.014
大脑前动脉平均血流速度(cm/s)	116.14 ± 10.81	117.85 ± 12.81	1.622	0.105
大脑后动脉及椎动脉/基底动脉平均血流速度(cm/s)	98.85 ± 13.58	99.81 ± 12.85	0.788	0.431
糖尿病(n)	68	58	9.117	0.003
高血脂(n)	85	100	0.178	0.673
高血压(n)	108	127	0.288	0.592

2. 影响脑卒中脑萎缩因素的多因素 Logistic 回归分析:筛选出可能影响脑卒中后脑萎缩的危险因素,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄对脑卒中后脑萎缩发生无明显影响($P > 0.05$);而心肌梗死或心绞痛,心房颤动、大脑中动脉平均血流速度、颈内动脉颅内段平均血流速度、糖尿病是脑卒中后脑萎缩

发生的独立危险因素($P < 0.05$);进一步分析可发现,根据 OR 值,对脑卒中脑萎缩的影响从大到小依次是:大脑中动脉平均血流速度、心房颤动、糖尿病、颈内动脉颅内段平均血流速度、心肌梗死或心绞痛,详见表 2。

表 2 影响脑卒中脑萎缩因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄	0.450	0.241	1.011	0.214	1.568	0.953 ~ 2.580
心肌梗死或心绞痛(既往曾有 = 1,无既往史 = 0)	0.148	0.074	4.834	0.031	1.159	1.003 ~ 1.340
心房颤动(既往曾有 = 1,无既往史 = 0)	0.654	0.186	5.879	0.023	1.924	1.336 ~ 2.770
大脑中动脉平均血流速度(cm/s)	0.943	0.219	4.742	0.028	2.568	1.672 ~ 3.945
颈内动脉颅内段平均血流速度(cm/s)	0.284	0.074	6.216	0.014	1.329	1.150 ~ 1.536
糖尿病(既往曾有 = 1,无既往史 = 0)	0.522	0.212	4.215	0.031	1.685	1.112 ~ 2.553

3. ROC 曲线评估脑卒中脑萎缩影响准确性:大脑中动脉平均血流速度和颈内动脉颅内段平均血流速度在 ROC 曲线下面积分别为 0.644 及 0.605。两者比较,大脑中动脉平均血流速度最高,颈内动脉颅内段平均血流速度相对较低。经分析,大脑中动脉平

均血流速度最佳诊断点为 154.78,其敏感度为 73.2%,特异性为 63.6%;颈内动脉颅内段平均血流速度最佳诊断点为 135.15,敏感度、特异性为 62.1%、51.2%,二者联合诊断的 ROC 曲线下的面积为 0.864,大脑中动脉平均血流速度和颈内动脉颅内

段平均血流速度联合诊断的曲线下面积高于大脑中动脉平均血流速度及颈内动脉颅内段平均血流速度(图2)。

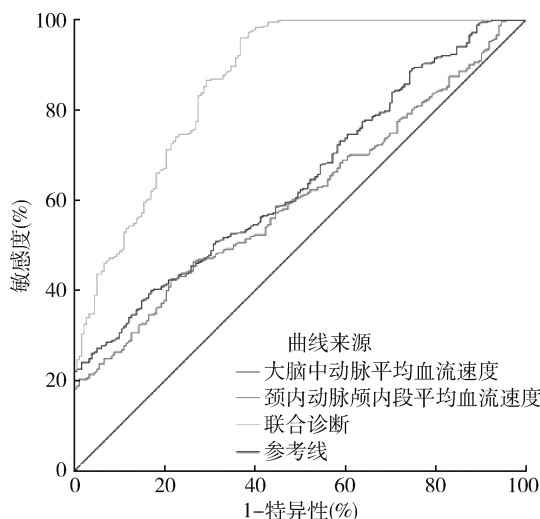


图2 大脑中动脉舒张末期血流速度、颈内动脉颅内段平均血流速度及两者联合指标评估脑卒中脑萎缩的 ROC 曲线分析

讨 论

脑萎缩作为脑卒中患者发生痴呆的重要危险因素,容易诱发患者的认知功能障碍,对患者的预后产生不良影响。脑萎缩患者在临床表现上缺乏明显特征,多以痴呆为突出症状,部分患者伴有神经衰弱。而且在脑卒中后,因脑卒中症状覆盖脑萎缩的特征,因此不易在临床表现上察觉。脑卒中发病后,患者会不同程度的出现认知障碍和痴呆,临床上常把这一后遗症作为脑卒中对脑细胞损伤的后果,忽略了患者可能会出现脑萎缩,然而脑萎缩对患者认知水平的损伤往往是不可逆转的。既往研究仅仅将脑萎缩作为脑卒中后痴呆发生的不可干预因素,把它归纳为一种临床表现,并未探究导致脑萎缩的危险因素。李萍等^[6]将脑卒中前的脑萎缩发生作为引发缺血性脑卒中的影响因素,有脑萎缩病史的患者在发生脑卒中后,脑部出血的状况会更加严重。但脑萎缩也是脑卒中后痴呆发生的危险因素。脑萎缩可能由多种因素综合而成,根据既往研究,本研究纳入了患者的一般资料、合并症、脑卒中类型、血流速度等指标,进行脑卒中后脑萎缩发生的因素分析,以上因素均与脑卒中或脑萎缩的发生相关,通过对这些因素的分析有望提高对脑卒中后脑萎缩影响因素的认识,及时预防脑萎缩、降低认知障碍的发生,提高患者生活质量。

本研究发现,糖尿病是脑卒中后脑萎缩的独立危

险因素。笔者认为这可能是由于糖尿病患者长期存在晚期糖化,可能导致角质细胞活化的缘故。根据周莉等^[7]的总结,在脑卒中发生后,患者大脑皮质更易发生淀粉样物质堆积,从而导致脑萎缩的发生。此外,糖尿病患者本身因胰岛素抵抗,血管内皮受损,因此更易发生大脑小血管病变从而导致脑细胞的萎缩^[8]。研究同时发现,心房颤动、心肌梗死或心绞痛也是脑卒中后脑萎缩的独立危险因素。心房颤动可能导致小血栓流入脑内,微小血栓并不能造成明显的临床症状,却能造成脑内微小血管的梗死^[9]。而缺血性心血管疾病患者多存在脑灌注量不足的状况,在脑部长期缺氧的时候,脑细胞更易发生坏死甚至凋零^[10]。因此,在收治患者,应对具有相关病史的患者进行必要的治疗手段,控制血糖水平并预防脑内微小血管栓塞的形成,尽量减少此类合并症对脑萎缩发生的影响,有利于脑卒中的恢复。

已知血管狭窄与脑卒中后脑萎缩的发生有关。研究表明,当大脑缺氧或者缺血时,神经元会造成损伤坏死,当一个区域的神经元坏死时,经过 Caspase 介入会造成这个区域的脑细胞凋零,进而引发脑萎缩^[11]。杨洁等^[12]研究表明,颅内外大血管狭窄是颞中叶萎缩的独立危险因素,但并未探究之中具体的相关生理因素。既往研究亦发现双侧颈动脉或单侧严重的颈动脉狭窄可导致广泛的皮层及皮质下萎缩^[13]。本研究选取大脑中动脉、颈内动脉颅内段、大脑前动脉及大脑后动脉及椎动脉/基底动脉4条大脑主要动脉,测量其平均血流速度,其中大脑中动脉平均血流速度和颈内动脉颅内段平均血流速度是脑卒中后脑萎缩的独立危险因素,在观察组中两条血管的血流速度明显高于对照组。

多因素 Logistic 回归显示,大脑中动脉平均血流速度的 OR 值最高,影响最大;进一步研究发现在大脑中动脉血流速度较快的患者中,其中颞叶、顶叶及额叶均有明显的萎缩情况出现,且流速越快的患者出现的严重萎缩情况的比重越大。临床上多选择内科治疗或外科介入治疗进行改善脑部供血,研究表明,颈内动脉支架置入手术可明显改善由大脑缺血引起的缺血性痴呆^[14]。本研究 ROC 曲线结果提示大脑中动脉平均血流速度联合颈内动脉颅内段平均血流速度有助于评估脑卒中后脑萎缩。这提示在影像学诊断脑萎缩的基础上,可同时选择测量大脑中动脉平均血流速度和颈内动脉颅内段平均血流速度作为脑萎缩发生的评估手段,然而是否可以通过干预改善血

流速度达到预防脑萎缩的目的,则需要进一步研究。

本研究采用的是病例对照研究的设计,虽然在选择研究对象时为了避免选择性偏移而尽量选择年龄、性别、发病年限等近似的患者,但仍存在无法避免的不足。如患者回忆的偏差、无法了解脑萎缩患者在脑卒中患者中的比例等。所以建议临床进一步开展大样本、多中心的队列研究,对于诊断为脑卒中的患者进行长期的随访观察,以脑萎缩为随访终点,比较不同结局患者的差异,从而为脑卒中后脑萎缩的危险因素研究提供更有力的证据。

综上所述,本研究表明大脑中动脉和颈内动脉颅内段狭窄对脑萎缩发生有较大影响,心房颤动、糖尿病和心肌梗死或心绞痛是脑卒中患者脑萎缩发生的独立危险因素,对于有相关病史的脑卒中患者及早进行脑萎缩预防有重要临床意义。

参考文献

- 1 Wisse LEM, de Bresser J, Geerlings M I, *et al.* Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 344(1): 32 – 36
- 2 王崇,王建明,董瑞国,等. 缺血性脑卒中患者血管性认知功能障碍的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(15): 4165 – 4167
- 3 曲明磊. 老年性脑萎缩并发脑出血 38 例的临床研究[J]. *中西医结合心血管病杂志:电子版*, 2014,15: 9 – 10
- 4 Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(2): 128 – 142
- 5 杨洁,区腾飞,蒲蜀湘,等. 卒中及短暂性脑缺血发作患者不同部

- 位脑萎缩的危险因素[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(10): 609 – 615
- 6 李萍,赵树明,胡亚男,等. 脑出血发病机制研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015,2: 214 – 215
- 7 周莉,房辉,徐刚,等. 血清 β – 淀粉样蛋白及可溶性糖基化终末产物受体与新诊断 2 型糖尿病患者认知功能损害的关系[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(2): 150 – 153
- 8 Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 1007 – 1021
- 9 Choudhury A, Lip GYH. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice[J]. *Pathophysiol Haemostas Thromb*, 2003, 33(5 – 6): 282 – 289
- 10 Azoulay L, Dell’Aniello S, Simon T A, *et al.* Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(28):1881
- 11 刘小英,侯玉立. 大脑中动脉经颅多普勒脉动指数与缺血性脑卒中及其危险因素的分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014, 21(5): 375 – 376
- 12 杨洁,区腾飞,解龙昌,等. 卒中前痴呆的危险因素分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(12): 724 – 727
- 13 Mapstone M, Cheema A K, Fiandaca M S, *et al.* Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults[J]. *Nat Med*, 2014, 20(4): 415 – 418
- 14 石向群,张志强,张亮,等. 无症状性颈内动脉中重度狭窄及支架置入对患者认知功能的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 12:4

(收稿日期:2018 – 01 – 02)

(修回日期:2018 – 03 – 18)

(上接第 87 页)

- 8 Zhao Y, Tyshkovskiy A, Munoz – Espin D, *et al.* Naked mole rats can undergo developmental, oncogene – induced and DNA damage – induced cellular senescence[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018,115(8): 1801 – 1806
- 9 Tassone B, Saoncella S, Neri F, *et al.* Rictor/mTORC2 deficiency enhances keratinocyte stress tolerance via mitohormesis [J]. *Cell Death Differ*, 2017,24(4): 731 – 746
- 10 Childs BG, Durik M, Baker DJ, *et al.* Cellular senescence in aging and age – related disease: from mechanisms to therapy[J]. *Nat Med*, 2015,21(12): 1424 – 1435
- 11 Marazita MC, Dugour A, Marquioni – Ramella MD, *et al.* Oxidative stress – induced premature senescence dysregulates VEGF and CFH expression in retinal pigment epithelial cells: implications for age – related macular degeneration[J]. *Redox Biol*, 2016,7: 78 – 87
- 12 Gurjula AN, Liu WR, Mogford JE, *et al.* Age – dependent response of primary human dermal fibroblasts to oxidative stress: cell survival, pro – survival kinases, and entrance into cellular senescence [J]. *Wound Repair Regen*, 2005 13(6): 565 – 575
- 13 Lecardonnell J, Deshayes N, Genty G, *et al.* Ageing and colony – forming efficiency of human hair follicle keratinocytes[J]. *Exp Der-*

matol, 2013,22(9): 604 – 606

- 14 Berkenkamp B, Susnik N, Baisanry A, *et al.* In vivo and in vitro analysis of age – associated changes and somatic cellular senescence in renal epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2014,9(2): e88071
- 15 Pan H, Finkel T. Key proteins and pathways that regulate lifespan [J]. *J Biol Chem*, 2017,292(16): 6452 – 6460
- 16 Yosef R, Pilpel N, Papisrnadov N, *et al.* p21 maintains senescent cell viability under persistent DNA damage response by restraining JNK and caspase signaling[J]. *EMBO J*, 2017,36(15): 2280 – 2295
- 17 Martins MJ, Constancia M, Neves D, *et al.* Biomarkers of aging: from cellular senescence to age – associated diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017,2017:7280690
- 18 Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonja T, *et al.* Cellular senescence drives age – dependent hepatic steatosis[J]. *Nat Commun*, 2017,8: 15691
- 19 Kim HN, Chang J, Shao L, *et al.* DNA damage and senescence in osteoprogenitors expressing *Osx1* may cause their decrease with age [J]. *Aging Cell*, 2017,16(4): 693 – 703

(收稿日期:2018 – 02 – 08)

(修回日期:2018 – 03 – 20)