

超选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓治疗大动脉粥样硬化型脑梗死的临床效果

戴永武 蔡秀曲 贺文麟 林佛财

【摘要】 目的 探讨超选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓治疗大动脉粥样硬化 (Large artery atherosclerosis, LAA) 型脑梗死的临床效果。**方法** 选择本院 2017 年 1 月-2020 年 8 月收治的 LAA 型脑梗死患者 98 例,按照随机数字表法分为 2 组,每组各 49 例,2 组患者均接受急性脑梗死的常规治疗,在此基础上对照组接受超选择性动脉溶栓治疗,联合组接受超选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓;比较 2 组治疗前、治疗后第 1、3、7 d 美国国立卫生研究院卒中量表 (National institutes of health stroke scale, NIHSS) 评分;比较 2 组治疗前后血清内皮细胞特异性分子 (Endothelial cell specific molecule, Endocan)、血管内皮细胞钙黏蛋白 (Vascular endothelial-cadherin, VE-Ca) 水平;比较 2 组血管再通率、总有效率和不良反应发生率。**结果** 治疗后第 3、7 d 联合组 NIHSS 评分均低于对照组 ($P < 0.05$);联合组血管再通率、总有效率高于对照组;治疗后第 30 d 血清 Endocan, VE-Ca 水平低于对照组 ($P < 0.05$);2 组不良反应发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** 选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓可提高血管再通率,改善神经功能缺损症状,降低血清 Endocan, VE-Ca 水平,减轻血管炎症反应,保护血管内皮功能,治疗 LAA 型脑梗死效果确切,安全性好。

【关键词】 大动脉粥样硬化型脑梗死 超选择性动脉溶栓 支架取栓

【中图分类号】 R743.32 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)01-0008-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.002

Clinical effect of superselective intra-arterial thrombolysis combined with solitaire AB stent in the treatment of large atherosclerotic cerebral infarction Dai Yongwu, Cai Xiuqu, He Wenlin, et al. Department of Neurology, Huizhou Third People's Hospital, Huizhou Guangdong 516000

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of superselective arterial thrombolysis combined with solitaire AB stent thrombectomy in the treatment of large artery atherosclerosis (LAA) cerebral infarction. **Methods** 98 patients with LAA type cerebral infarction in our hospital from January, 2017 to August, 2020 were selected and randomly divided into two groups, with 49 cases in each group. The patients the both groups received conventional treatment of acute cerebral infarction. The control group received super selective arterial thrombolysis, and the combined group received super selective arterial thrombolysis combined with solitaire AB stent thrombectomy. The NIHSS scores were compared before treatment and in 1D, 3D and 7 d after treatment, and the levels of serum endothelial cell specific molecule (Endocan) and vascular endothelial cell cadherin (VE-CA) were compared between the two groups before and after treatment, and the vascular recanalization rate, the total effective rate and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The NIHSS score of the combined group was lower than that of the control group in 3 days and 7 days after treatment ($P < 0.05$); The recanalization rate and the total effective rate of the combined group were higher than those of the control group, and the serum endocan and ve Ca levels after treatment were lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Selective intra-arterial thrombolysis combined with solitaire AB stent thrombectomy can improve vascular recanalization rate, improve neurological deficit symptoms, decrease the level of Endocan, VE-Ca, reduce the inflammatory response of blood vessels and protect vascular endothelial function. It is effective and safe in the treatment of LAA type cerebral infarction.

【Key words】 Large atherosclerotic cerebral infarction Superselective arterial thrombolysis Stent thrombectomy

大动脉粥样硬化型(Large artery atherosclerosis,LAA)型脑梗死是由于大动脉粥样硬化引起血管狭窄或闭塞而导致的大面积脑梗死,也是脑梗死 TOAST (Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment)分型的常见类型^[1-2]。本病起病急、病情进展快、致死率高,对患者的生命和健康产生严重威胁。快速疏通狭窄或闭塞的动脉血管,及时恢复脑组织血氧供应,挽救缺血半暗带是 LAA 型脑梗死治疗的关键^[3]。静脉溶栓是急性脑梗死首选的治疗方案,但其治疗时间窗窄,且容易并发出血性转化^[4]。超选择性动脉溶栓虽将治疗时间窗也延长至 6~8 h,但也存在起效慢、溶栓时间长、容易发生缺血再灌注损伤等不足^[5]。Solitaire AB 支架是美国食品和药品管理局批准应用于急性脑梗死治疗的血管内机械再通装置^[6],Solitaire AB 支架取栓通过支架机械支撑责任血管,可快速取出血栓,开通狭窄或闭塞的血管,可提高血管的再通率。本研究旨在探讨超选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓治疗 LAA 型脑梗死的疗效和安全性,以期提高该病的临床疗效,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月 - 2020 年 8 月本院收治的 LAA 型脑梗死患者 98 例,按照随机数字表法分为 2 组,每组各 49 例,纳入标准:①符合《中国各类主要脑血管病诊断要点 2019》^[7]中脑梗死的诊断标准;②TOAST 分型为 LAA 型脑梗死;③初次发病,发病时间<6 h;④年龄 25~75 岁;⑤神经功能缺损症状可量化评估;⑥患者家属知情同意,并签署协议书。排除标准:①出血性脑梗死或有出血倾向;②已接受静脉溶栓治疗;③凝血功能障碍;④既往有脑卒中史或颅脑手术史;⑤入院前应用溶栓、抗血小板聚集、抗凝药物;⑥颅脑肿瘤;⑦生命体征不稳定;⑧临床资料不完整。

按照随机数字表法将 98 例患者分为 2 组,每组

各 49 例。对照组男 27 例,女 22 例;年龄 39~79 岁,平均年龄(62.5±10.6)岁;病程 0.5 min - 5.5 h,平均病程(4.2±1.3) h,基础疾病:高血压病 12 例,高脂血症 9 例,2 型糖尿病 15 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 6 例;梗死部位:大脑中动脉 M1-M2 段 15 例,颈内动脉颅内段 13 例,基底动脉 13 例,椎动脉-小脑前下动脉 8 例。联合组男 29 例,女 20 例,年龄 41~79 岁,平均年龄(63.3±10.2)岁,病程 0.5 min~6 h,平均病程(4.3±1.4) h,基础疾病:高血压病 15 例,高脂血症 8 例,2 型糖尿病 14 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 5 例;大脑中动脉 M1-M2 段 12 例,颈内动脉颅内段 14 例,基底动脉 16 例,椎动脉-小脑前下动脉 7 例。2 组基线资料均衡($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

1.2 治疗

2 组患者均接受急性脑梗死的常规治疗,包括纠正水电解质酸碱平衡紊乱、控制血糖和血压、营养支持等。对照组给予超选择性动脉溶栓,患者取仰卧位,局麻后经右侧股动脉应用 Seldinger 法穿刺,置入 6F 导管鞘,经导管注入造影剂进行血管造影,了解梗死的位置和范围,在 x 线透视下和导丝引导下将导管前端置入接近梗死灶血管近端,抽出导丝,经微量泵缓慢泵注重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant human tissue-Plasminogen activator,rt-PA),泵注速度为 1 mg/min,最多应用 25 mg,再次注射造影剂进行血管造影,观察责任血管开通情况;之后抽出导管,加压包扎穿刺口,结束手术。联合组给予超选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓,动脉穿刺和导管置入过程同对照组,动脉溶栓结束后经微导管引入 Solitaire AB 支架至责任动脉的狭窄或闭塞处,之后释放 Solitaire AB 支架,使之完全覆盖狭窄或闭塞区域,静置 5 min 后负压抽吸下将 Solitaire AB 支架回撤,再次行脑血管造影,显示狭窄或闭塞血管再通,血流恢复情况满意,血管壁基本光滑,各分支血流通畅,流速正常后将导管鞘撤出,加压包扎伤口,结束手术。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,h)	基础疾病(例)				梗死部位(例)			
		男	女			高血压病	高脂血症	糖尿病	冠心病	大脑中动脉 M1-M2 段	颈内动脉颅内段	基底动脉	椎动脉-小脑前下动脉
对照组	49	27	22	62.5±10.6	4.2±1.3	12	9	15	6	15	13	13	8
联合组	49	29	20	63.3±10.2	4.3±1.4	15	8	14	5	12	14	16	7

1.3 观察指标

1.3.1 神经功能缺损情况 治疗前、治疗后第1、3、7 d应用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale,NIHSS)评价2组神经功能缺损情况,共包括意识水平、面瘫、视野、肢体运动、感觉等10个维度,最高评分42分,评分越高表示神经功能缺损越严重^[8]。

1.3.2 血管再通情况 术后第30 d对2组进行脑血管造影检查观察TIMI血流分级,判断再通情况,0级:无血流灌注,血管闭塞;1级:部分造影剂通过,但不能将远端血管完全充盈;2级:可缓慢地将远端血管完全充盈;3级:可快速将远端血管完全充盈。3级为血管完全再通;2级为部分再通;0~1级为不通畅^[9];再通率=[(2级例数+3级例数)/总例数]×100%。

1.3.3 实验室检查 治疗前及治疗后第30 d抽取2组清晨空腹静脉血2 mL,以3000 r/min离心10 min,室温下静置60 min,收集血清,应用酶联免疫法测定血清内皮细胞特异性分子(Endocan)、血管内皮细胞钙黏蛋白(Vascular endothelial-cadherin,VE-Ca)水平,试剂盒购自深圳精美生物制品有限公司。

1.3.4 疗效评价 治疗后第3 d根据临床表现及NIHSS评分变化情况评价疗效:患者症状明显缓解,可独立缓慢地完成日常动作,NIHSS评分减少≥6分为显效;神经功能缺损症状有所缓解,NIHSS评分减少4分或5分为有效;神经功能缺损症状仍存在,NIHSS评分减少≤3分为无效。总有效率=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.3.5 不良反应 术后对2组随访30 d,比较2组颅内出血、消化道出血、尿路出血等并发症发生情况。

1.4 统计学处理

应用SPSS 23.0软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较应用 t 检验,多组间计量资料比较采用ANOVA方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验。计数资料以例数(n)或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组NIHSS评分比较

治疗前及治疗后第1 d 2组NIHSS评分无明显差异($P > 0.05$);治疗后第3、7 d联合组NIHSS评分均低于对照组($P < 0.05$)(表2)。

表2 2组不同时间NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	NIHSS评分			
		治疗前	治疗后第1 d	治疗后第3 d	治疗后第7 d
对照组	49	13.69±4.20	10.56±3.82△	8.68±2.16△▲	4.13±1.04△▲○
联合组	49	13.77±4.50	9.89±3.71△	7.23±2.09*△▲	3.04±0.95*△▲○

注:与对照组同时点比较,* $P < 0.05$;与同组治疗前比较,△ $P < 0.05$;与同组治疗后第1 d比较,▲ $P < 0.05$;与同组治疗后第3 d比较,○ $P < 0.05$

2.2 2组血管再通情况

联合组血管再通率达到91.84%,高于对照组的73.47%($P < 0.05$)(表3)。

表3 2组血管再通情况[例(%)]

组别	例数	完全再通	部分再通	不通	再通率
对照组	49	19(38.78)	17(34.69)	13(26.53)	36(73.47)
联合组	49	29(59.18)	16(32.65)	4(8.16)	45(91.84)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 2组血清Endocan,VE-Ca比较

治疗前2组血清Endocan,VE-Ca水平无明显差异($P > 0.05$);术后第30 d 2组血清Endocan,VE-Ca水平均降低,且联合组均低于对照组($P < 0.05$)(表4)。

表4 2组治疗前后血清Endocan,VE-Ca水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	例数	Endocan		VE-Ca	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	1.43±0.45	1.07±0.37△	4.65±1.41	3.09±1.32△
联合组	49	1.47±0.43	0.75±0.22*△	4.70±1.38	2.71±1.01*△

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

2.4 2组临床疗效比较

联合组总有效率为93.88%,高于对照组的71.43%($P < 0.05$)(表5)。

表5 2组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	49	17(34.69)	18(36.73)	14(28.57)	35(71.43)
联合组	49	32(65.31)	14(28.57)	3(6.12)	46(93.88)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.5 2组不良反应比较

2组不良反应无明显差异($P > 0.05$)(表6)。

表6 2组不良反应比较[例(%)]

组别	例数	脑出血	尿路出血	消化道出血	血管再闭塞	不良反应发生率
对照组	49	1(2.04)	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	5(10.20)
联合组	49	1(2.04)	0(0.00)	1(2.04)	1(2.04)	3(6.12)

3 讨论

LAA 型脑梗死的病理基础为大动脉粥样硬化和血管狭窄或闭塞,导致脑组织血液供应中断,进而发生坏死;如果脑组织血液供应不能及时恢复,就会产生不可逆的神经功能损伤;快速开通闭塞的血管、恢复脑组织血流灌注是本病治疗的关键^[10]。静脉溶栓操作简便、费用低廉,是本病首选的治疗方案,但该方案仅限于发病在 4.5 h 以内患者,且治疗后血管再闭塞发生率较高^[11]。动脉溶栓可在明确狭窄或闭塞血管部位和侧枝循环情况后经导管直接给药,可提高血管再通率,但同时也会增加颅内出血的发生概率,在一定程度上影响治疗效果^[12]。

支架取栓可对病变血管进行有效支撑,避免了血管壁塌陷,有利于保持病变血管治疗后通畅,促进缺血脑组织血液供应,改善神经功能,且术中无需应用药物,减少了诱发颅内出血的风险,且与静脉溶栓比较,治疗的时间窗可延长至 8~12 h^[13-14]。本研究应用超选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓治疗 LAA 型脑梗死,发现临床疗效及血管再通率均高于对照组,术后第 3、7 d NIHSS 评分也低于对照组,表明两种方法联合应用有利于促进动脉血管再通,从而增加脑组织血液供应,改善神经功能缺损症状。在动脉溶栓后应用 Solitaire AB 支架取栓,可利用 Solitaire AB 支架的网眼捕获并取出血栓,提高血栓清除率。另外,对于血栓负荷量较大或溶栓失败时应用 Solitaire AB 支架取栓,可有效清除血栓;如果一次取栓不彻底,可多次取栓,直至血管壁较光滑,分支通畅,血流量正常,从而提高血栓的清除效果^[15-16]。杨占辉等^[17]的研究表明 rt-PA 动脉溶栓联合支架取栓有利于对支架无法进入的小血管内的栓子进行有效清除,从而发挥更佳的治疗效果,进一步增加病变区域血流灌注。李粉根等^[18]的研究发现超选择性动脉溶栓联合支架取栓应用于急性大脑中动脉闭塞的临床救治,可有效提高血管再通率,降低 NIHSS 评分,改善患者预后,这与本研究结果一致。

Endocan 是一种可溶性多糖蛋白,主要由血管内皮细胞分泌,可促进多种黏附分子对炎症因子的吸附、聚集作用,是近年来应用于临床的反应血管内皮功能的新指标^[19]。VE-Ca 是一种内皮细胞特异性钙黏蛋白,其血液水平增高有利于维持血管内皮的完整性,并对血管的通透性产生影响^[20]。机体的

炎症反应可促进血管内皮细胞分泌 Endocan,而血液中 Endocan 水平增高可进一步激活黏附分子,增加白细胞的黏附、聚集,导致并加重血管内皮功能障碍;血管内皮功能受损后可激活 VE-Ca 以增加内皮细胞的连接,保持内皮细胞的完整性。本研究发现治疗前 2 组血清 Endocan,VE-Ca 水平差异无统计学意义,治疗后第 30 d 2 组血清 Endocan,VE-Ca 水平均明显降低,且治疗后联合组低于对照组,差异有统计学意义,表明超选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓有利于减轻血管的炎症反应,保护血管内皮功能,使大动脉粥样硬化性脑梗死患者获益。目前,国内已有超选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓治疗脑梗死的相关报道^[21-22],本研究通过观察患者手术前后血清 Endocan,VE-Ca 水平的水平变化,进一步证实了这种手术方式在减轻血管的炎症反应和保护血管内皮功能方面的临床价值,为临床应用提供更多的依据。另外,本研究结果显示 2 组不良反应发生率差异无统计学意义,表明联合治疗方案并未增加患者的不良反应,安全性较好。

综上所述,超选择性动脉溶栓联合 Solitaire AB 支架取栓可提高血管再通率,改善神经功能缺损症状,降低血清 Endocan,VE-Ca 水平,减轻血管炎症反应,保护血管内皮功能,治疗 LAA 型脑梗死效果确切,安全性好,可使更多的 LAA 型脑梗死患者获益。

参考文献

- [1] Xiong Y, Manwani B, Fisher M. Management of acute ischemic stroke[J]. Am J Med, 2019, 132(3): 286-291.
- [2] Patel AR, Patel AR, Desai S, et al. The underlying stroke etiology: a comparison of two classifications in a rural setup[J]. Cureus, 2019, 11(7): e5157.
- [3] 李华钢,刘煜敏,孙冬. 远隔缺血后处理联合脑心通对大动脉粥样硬化型脑梗死的脑保护作用[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(3): 282-285.
- [4] 孙炎,孙健,薛茜,等. 抗血小板聚集预处理联合静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床效果和安全性[J]. 中国医药, 2020, 15(10): 1545-1548.
- [5] 杨华,王硕,严明锦,等. 亚低温联合动脉溶栓治疗急性脑梗死的临床应用价值[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(4): 448-451.
- [6] 张立红,范铁平,陈忠军,等. Solitaire AB 支架取栓治疗心房颤动患者急性脑梗死疗效及转归不良因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(7): 715-719.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019(9): 710-715.
- [8] 张磊,刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(1): 79.

- [9] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 11-20.
- [10] 张炎, 钱小燕, 沈芳, 等. 大动脉粥样硬化型和小动脉闭塞型脑梗死患者 Lp-PLA2 水平与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(10): 1227-1230.
- [11] Ma J, Shui S, Han X, et al. Mechanical thrombectomy with Solitaire AB stents for the treatment of intracranial venous sinus thrombosis[J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(12): 1524-1530.
- [12] 惠文, 赵文博, 居文慧, 等. 血管再通策略治疗前循环大血管闭塞急性缺血性卒中的成本效果分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(3): 126-134 + 168.
- [13] Nagel S, Pfaff J, Herweh C, et al. Distal arterial occlusions in patients with mild strokes - is endovascular therapy superior to thrombolysis alone? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(7): 104868.
- [14] 贺辰龙, 宋增平, 白冰, 等. 颈动脉穿刺桥接血管内技术治疗急性脑梗死的效果[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(6): 727-733.
- [15] 朱其义, 王浩, 韩红星, 等. 急性缺血性卒中血管内治疗的术式转换和补救[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(10): 1118-1122.
- [16] Singh RK, Chafale VA, Lalla RS, et al. Acute ischemic stroke treatment using mechanical thrombectomy: a study of 137 patients[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2017, 20(3): 211-216.
- [17] 杨占辉, 尹学敬. 组织型纤溶酶原激活剂动脉溶栓联合机械取栓治疗急性缺血性脑梗死效果观察[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(8): 45-49.
- [18] 李粉根, 刘大军, 那士杰, 等. 超选择性动脉溶栓联合支架取栓治疗急性大脑中动脉闭塞[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2018, 23(5): 215-218.
- [19] 赵蓉. Endocan——脓毒症的一种新型生物标志物[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(8): 679-682.
- [20] Zhang Y, Zhang L, Li Y, et al. Different contributions of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis of vascular endothelial cadherin to lipopolysaccharide-induced vascular hyper-permeability[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106328.
- [21] 桂林英, 杨军政, 孟祥会, 等. 支架机械取栓与动脉溶栓对中重度急性脑梗死患者血管再通、神经功能及预后的影响研究[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(1): 100-104.
- [22] 尚淑玲, 沈海涛, 李迺, 等. 超选择性动脉溶栓联合支架取栓在治疗大动脉脑梗死患者中的应用[J]. *中华保健医学杂志*, 2020, 22(3): 161-163.

(2021-06-10 收稿)

(上接第 7 页)

- [7] García-Casas P, Arias-Del-Val J, Alvarez-Illera P, et al. Inhibition of Sarco-Endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase extends the lifespan in *C. elegans* worms[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 669. Doi: 10.3389/fphar.2018.00669.
- [8] Pham AH, Mccaffery JM, Chan DC. Mouse lines with photo-activatable mitochondria to study mitochondrial dynamics[J]. *Genesis*, 2012, 50(11): 833-843.
- [9] Li XC, Hu Y, Wang ZH, et al. Human wild-type full-length tau accumulation disrupts mitochondrial dynamics and the functions via increasing mitofusins[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24756. Doi: 10.1038/srep24756.
- [10] Ahnaou A, Walsh C, Manyakov NV, et al. Early electrophysiological disintegration of hippocampal neural networks in a novel locus coeruleus Tau-Seeding mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neural Plast*, 2019: 6981268. Doi: 10.1155/2019/6981268
- [11] Chastagner P, Loria F, Jy V, et al. Fate and propagation of endogenously formed Tau aggregates in neuronal cells[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(12): e12025.
- [12] Sanders DW, Kaufman SK, Devos SL, et al. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies[J]. *Neuron*, 2014, 82(6): 1271-1288.
- [13] Obara K, Miyashita N, Xu C, et al. Structural role of countertransport revealed in Ca^{2+} pump crystal structure in the absence of Ca^{2+} [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(41): 14489-14496.
- [14] Bauman BM, Jeong C, Savage M, et al. Dr. jekyll and Mr. Hyde: oxidizable phenol-generated reactive Oxygen species enhance sulforaphane's antioxidant response element activation, even as they suppress Nrf2 protein accumulation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 124: 532-540. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.039.
- [15] Lam LK, Garg P. Tumorigenicity of di-tert-butyl-substituted hydroquinone and hydroxyanisoles in the forestomach of Syrian golden hamsters[J]. *Carcinogenesis*, 1991, 12(7): 1341-1344.
- [16] Imazawa T, Mitsumori K, Kitajima S, et al. Time course of ultrastructural changes and immunoelectron microscopic localization of neurocalcin in motor endplates of the lumbrical muscles of rats given a single administration of 2,5-di(tert-butyl)-1,4-hydroquinone[J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99(2): 109-116.
- [17] Goedert M, Spillantini MG. Propagation of Tau aggregates [J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1): 18.

(2021-06-12 收稿)