

# 轻度认知损害脑白质病变的扩散张量成像研究

高峰 王鲁宁 蒋田仔 安宁豫 王奇峰

**【摘要】** 目的 通过扩散张量成像(DTI)和基于体素的分析方法进行全脑部分各向异性(FA)差异性分析,尝试发现遗忘型轻度认知损害(aMCI)患者脑白质的特征性改变。方法 根据遗忘型轻度认知损害诊断标准和单项神经心理学测验(词表记忆、相似性、领悟力、连线 A、图形自由回忆等),16 例遗忘型轻度认知损害患者接受头部 DTI,所得影像资料行基于体素的分析,并与认知功能正常者(对照组)比较全脑 FA 值差异性。结果 (1)对照组简易智能状态检查量表总评分为  $28.69 \pm 1.03$ ,高于 aMCI 组的  $27.50 \pm 1.65$  ( $t = 1.278, P = 0.035$ )。(2)对照组蒙特利尔认知评价量表总评分为  $25.85 \pm 1.52$ ,高于 aMCI 组的  $22.50 \pm 1.91$  ( $t = 0.900, P = 0.000$ )。(3)对照组词语流畅性词汇数目为  $(19.08 \pm 4.92)$  个,多于 aMCI 组的  $(15.14 \pm 4.66)$  个 ( $t = 0.012, P = 0.043$ )。(4)对照组词表记忆、延迟词表回忆、词语辨认、图形自由回忆测验评分分别为  $5.54 \pm 0.88$ 、 $5.15 \pm 1.77$ 、 $9.15 \pm 1.07$  和  $14.69 \pm 2.25$ ,高于 aMCI 组的  $3.98 \pm 1.07$ 、 $2.14 \pm 1.23$ 、 $7.00 \pm 2.04$  和  $10.57 \pm 2.31$  (均  $P = 0.000$ )。(5) aMCI 组左侧额中回、右侧额中回白质区 FA 值显著低于对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ )。结论 额叶白质病变可能参与遗忘型轻度认知损害的早期病理生理学过程。

**【关键词】** 认知障碍; 脑白质病,进行性多灶性; 神经心理学测验; 磁共振成像

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.020

**A diffusion tensor imaging study of white matter lesion in amnesic mild cognitive impairment** GAO Feng\*, WANG Lu-ning, JIANG Tian-zi, AN Ning-yu, WANG Qi-feng. \*the Health Section of Security Bureau of Chinese PLA General Staff Department, Beijing 100017, China  
Corresponding author: WANG Lu-ning (Email: ln\_wang301@sohu.com)

**【Abstract】 Objective** Diffusion tensor imaging (DTI) technique with voxel-based analysis was applied to analyze the differences of whole-brain fractional anisotropy (FA) in an attempt to find out the characteristic changes of white matter in amnesic mild cognitive impairment (aMCI) patients. **Methods** According to the diagnostic criteria of aMCI and individual neuropsychological tests (verbal memory, similarity, perceptive, connection A, graphics memory, etc.), 16 aMCI patients received brain DTI and voxel-based analysis were compared with the normal cognitive (NC) function subjects (control group) by differences of whole-brain FA value. **Results** 1) The overall rating of Mini-Mental State Examination (MMSE) in the control group was  $28.69 \pm 1.03$ , higher than  $27.50 \pm 1.65$  of the aMCI group ( $t = 1.278, P = 0.035$ ). 2) The overall rating of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in the control group was  $25.85 \pm 1.52$ , higher than  $22.50 \pm 1.91$  of the aMCI group ( $t = 0.900, P = 0.000$ ). 3) The number of Verbal Fluency in control group was  $19.08 \pm 4.92$ , which was more than  $15.14 \pm 4.66$  of the aMCI group ( $t = 0.012, P = 0.043$ ). 4) The scores of vocabulary memory, delayed vocabulary recall, word recognition, graphic recall were  $5.54 \pm 0.88$ ,  $5.15 \pm 1.77$ ,  $9.15 \pm 1.07$  and  $14.69 \pm 2.25$ , respectively, higher than those of the aMCI group  $3.98 \pm 1.07$ ,  $2.14 \pm 1.23$ ,  $7.00 \pm 2.04$  and  $10.57 \pm 2.31$  ( $P = 0.000$ , for all). 5) The FA value in the left middle frontal gyrus and right middle frontal gyrus white matter of the aMCI group was significantly lower than that of the control group. The difference was statistically significant ( $P < 0.001$ , for all). **Conclusion** White matter lesion (WML) of frontal lobe may be involved in the early pathophysiological processes of aMCI, and may be a new evidence for the early non-invasive diagnosis of aMCI.

**【Key words】** Cognition disorders; Leukoencephalopathy, progressive multifocal; Neuropsychological tests; Magnetic resonance imaging

作者单位:100017 北京,解放军总参谋部警卫局卫生保健处(高峰);解放军总医院南楼神经内科(王鲁宁);中国科学院自动化研究所(蒋田仔,王奇峰);解放军总医院南楼放射科(安宁豫)

通信作者:王鲁宁 (Email:ln\_wang301@sohu.com)

阿尔茨海默病(AD)是老年性痴呆最为常见的类型,随着我国人口老龄化,其患病率呈逐年上升趋势,所带来的家庭及社会问题日益明显。遗忘型轻度认知损害(aMCI)是转化为阿尔茨海默病的高风险因素之一<sup>[1]</sup>,对其早期诊断并进行干预可能延缓或阻止病情进展<sup>[2]</sup>。新近研究显示,脑白质病变(WML)可能加快认知功能减退的进程,增加遗忘型轻度认知损害转化为痴呆的风险<sup>[3]</sup>,且于疾病早期即可出现<sup>[4]</sup>。在本研究中,我们采用扩散张量成像(DTI)和基于体素的分析(VBA)对认知功能正常和遗忘型轻度认知损害老年人进行全脑部分各向异性(FA)差异性分析,期望发现遗忘型轻度认知损害患者脑白质的特征性改变。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1)遗忘型轻度认知损害组(aMCI组):参照轻度认知损害国际工作组(International Working Group on Mild Cognitive Impairment)推荐的广义轻度认知损害诊断标准<sup>[5]</sup>和 Petersen 等<sup>[6]</sup>的诊断标准,有记忆力减退的主诉,临床记忆相关量表测验较年龄和受教育程度相匹配的正常对照者低 1.50 个标准差(SD);总体认知功能正常,无严重认知功能损害;无日常生活活动能力(ADL)损害;简易智能状态检查量表(MMSE)评分  $\geq 24$  分;尚未达到痴呆的诊断标准;临床痴呆评价量表(CDR)评分为 0.50 分;认知功能减退持续  $\geq 6$  个月。(2)正常对照组(对照组):无认知功能减退主诉;总体认知功能正常;MMSE 评分  $\geq 27$  分;神经心理学测验等客观检查无认知功能减退,CDR 评分为零;日常生活活动能力良好,日常生活活动能力问卷评分  $< 26$  分。

2. 排除标准 (1)有晚期、严重或不稳定性其他内科疾病可影响神经功能或影响认知功能评价。(2)3 个月内有急性脑血管疾病史。(3)目前诊断为活动性癫痫。(4)有精神疾病病史,例如抑郁、焦虑、谵妄等。(5)Hachinski 缺血评分(HIS)  $> 4$  分。(6)头部 MRI 检查呈显著脑白质病变。(7)其他原因引起的认知功能减退。

### 二、研究方法

1. 神经心理学测验 测验内容包括简易智能状态检查量表、日常生活活动能力问卷、临床痴呆评

价量表和蒙特利尔认知评价量表(MoCA),以及单项神经心理学测验,如画钟测验(CDT),词语记忆测验(包括词表记忆测验、延迟词表回忆测验和词语辨认测验),领悟力测验,连线测验,图形自由回忆测验,图形命名测验。所有患者随访  $\geq 6$  个月。

2. 影像学检查 (1)图像采集:采用美国通用电气公司生产的 GE-Hc-3.0T 磁共振扫描仪进行 MRI 检查,以 8 通道头颅线圈作为发射和接收线圈。受试者仰卧位,头部用固定带固定,行单次激发回波平面成像(EPI),采集矩阵为  $128 \times 128$ ,重建矩阵为  $256 \times 256$ ,平面内分辨率  $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ ,自旋角度  $90^\circ$ ,重复时间(TR)6000 ms,回波时间(TE)87 ms,视野为  $256 \text{ mm} \times 256 \text{ mm}$ ,共扫描 45 个连续水平层面,层厚 4 mm,层间距 0 mm;扩散敏感梯度在 25 个非线性方向,扩散梯度 b 值分别为 0 和  $1000 \text{ s/mm}^2$ 。(2)图像分析:两组受试者的 DTI 图像资料分别与各自的 b0 配准,采用 FMRIB Software Library 软件中的 Eddy Current Correction 程序对图像进行涡流校正;DTI Tracking 软件进行图像分析和重建,获得 FA 图和特征值图,其中 b0 平均值用于 FA 图与头部影像的配准,特征值图用于分析各脑区特征值的变化并获得不同脑区之间的变化差异;基于 Matlab 平台的 SPM2 软件作进一步分析和统计。将 FA 图配准至三维通用影像模板(EPI 模板),行高斯平滑,半高宽为 8 mm 即获得经校正和标准化的通过 FA 值表达的三维叠加影像。选择 Cluster = 20 对所得数据进行双样本 t 检验,以  $P \leq 0.001$  为差异具有统计学意义的判断标准,FA 值差异有统计学意义的解剖区域可直观反映于三维影像上。以上数据分析软件均来自中国科学院自动化研究所。

### 三、统计分析方法

采用 SPSS 12.0 软件进行统计分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组受试者年龄、受教育程度、神经心理学测验评分的比较采用成组资料的 t 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

受试者均为驻京部队男性离退休干部,右手利,年龄 75 ~ 85 岁,平均( $79.30 \pm 2.97$ )岁。(1)遗忘型轻度认知损害组(aMIC组):16 例患者,均为男性;年龄 75 ~ 85 岁,平均( $79.28 \pm 3.43$ )岁;受教育程度

为初中及以上。(2)对照组:18 例受试者,均为男性;年龄 75~85 岁,平均(79.31±2.52)岁;受教育程度为初中及以上。由表 1 可见,两组受试者年龄和受教育程度比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),表明一般资料均衡可比。

组别	样本例数	年龄(岁)	受教育程度(年)
对照组	18	79.31±7.25	10.58±2.53
aMCI 组	16	79.28±8.52	11.50±2.41
<i>t</i> 值		0.019	-0.971
<i>P</i> 值		0.985	0.341

## 二、神经心理学测验

1. MMSE 评分及单项神经心理学测验 表 2 结果显示,aMCI 组患者 MMSE 总评分低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。aMCI 组患者与记忆相关的词表记忆、延迟词表回忆、词语辨认和图形自由回忆测验评分均高于对照组,组间差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );两组受试者领悟力测验、连线测验、画钟测验和图形命名测验比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

2. MoCA 评分 由表 3 可见,aMCI 组患者 MoCA 总评分、延迟回忆评分均低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );aMCI 组患者词语流畅性词汇数目为(15.14±4.66)个,少于对照组的(19.08±4.92)个,差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ );其他单项测验比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

## 三、DTI 和基于体素的分析

如图 1,2 所示,在以 FA 值表达的三维叠加影像上,矢状位、冠状位、横断面分别直观显示了两组受试者 FA 值差异显著的左侧额中回和右侧额中回白质(均  $P < 0.001$ , Cluster = 20)。

## 讨 论

长期以来,阿尔茨海默病的临床治疗一直是神经病学的热点,在病程后期,特别是发生痴呆后,再开始治疗虽仍可能延缓认知功能减退的进程,但已发生的损害多不可逆转,因此,早期干预具有重要临床意义。轻度认知损害是介于痴呆和正常老龄化之间的一种不稳定的临床认知功能损害状态,其中遗忘型轻度认知损害主要转化为阿尔茨

表 2 两组受试者 MMSE 评分及单项神经心理学测验的比较( $\bar{x} \pm s$ )

测验项目	对照组 ( <i>n</i> = 18)	aMCI 组 ( <i>n</i> = 16)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
MMSE				
总评分	28.69±1.03	27.50±1.65	1.278	0.035
延迟回忆	2.62±0.65	2.07±0.83	0.000	0.071
领悟力	6.15±1.57	5.79±1.80	0.219	0.578
连线(s)	74.08±32.08	76.71±22.74	1.067	0.806
画钟	2.54±0.52	2.57±0.76	1.017	0.897
词表记忆	5.54±0.88	3.98±1.07	0.099	0.000
延迟词表回忆	5.15±1.77	2.14±1.23	1.363	0.000
词语辨认	9.15±1.07	7.00±2.04	2.265	0.002
图形命名	29.77±0.60	29.57±0.85	1.273	0.495
图形自由回忆	14.69±2.25	10.57±2.31	0.040	0.000

表 3 两组受试者 MoCA 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

测验项目	对照组 ( <i>n</i> = 18)	aMCI 组 ( <i>n</i> = 16)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
视空间	4.08±1.03	3.79±1.42	3.193	0.552
命名	3.00±0.00	2.86±0.36	11.556	0.165
数字广度				
正背	1.00±0.00	1.00±0.00		
倒背	0.85±0.38	1.00±0.00	14.083	0.165
总评分	1.85±0.38	2.00±0.00	14.083	0.165
注意力	5.77±0.44	5.93±0.27	6.167	0.261
语句重复	1.62±0.51	1.43±0.65	1.587	0.414
词语流畅性				
评分	1.00±0.00	0.93±0.27	4.347	0.336
词汇数目	19.08±4.92	15.14±4.66	0.012	0.043
语言	2.62±0.51	2.36±0.84	1.347	0.348
相似性	1.77±0.44	1.36±0.74	6.655	0.092
延迟回忆	2.69±1.03	0.50±0.94	0.336	0.000
总评分	25.85±1.52	22.50±1.91	0.900	0.000

海默病。对遗忘型轻度认知损害进行研究有利于揭示阿尔茨海默病早期病理学改变的特征,因此,被视为早期发现和干预的最佳切入点。

既往对遗忘型轻度认知损害的研究主要集中在灰质的病理生理改变,新近研究发现,脑白质病变在阿尔茨海默病和遗忘型轻度认知损害的发病及进展过程中发挥十分重要的作用。脑白质病变是延迟回忆最显著的结构预测因子<sup>[7]</sup>。随访研究显示,不同程度脑白质病变患者发生遗忘型轻度认知损害和阿尔茨海默病的概率有所不同,脑白质病变的严重程度每增加一个标准差,其相对危险度(*RR*

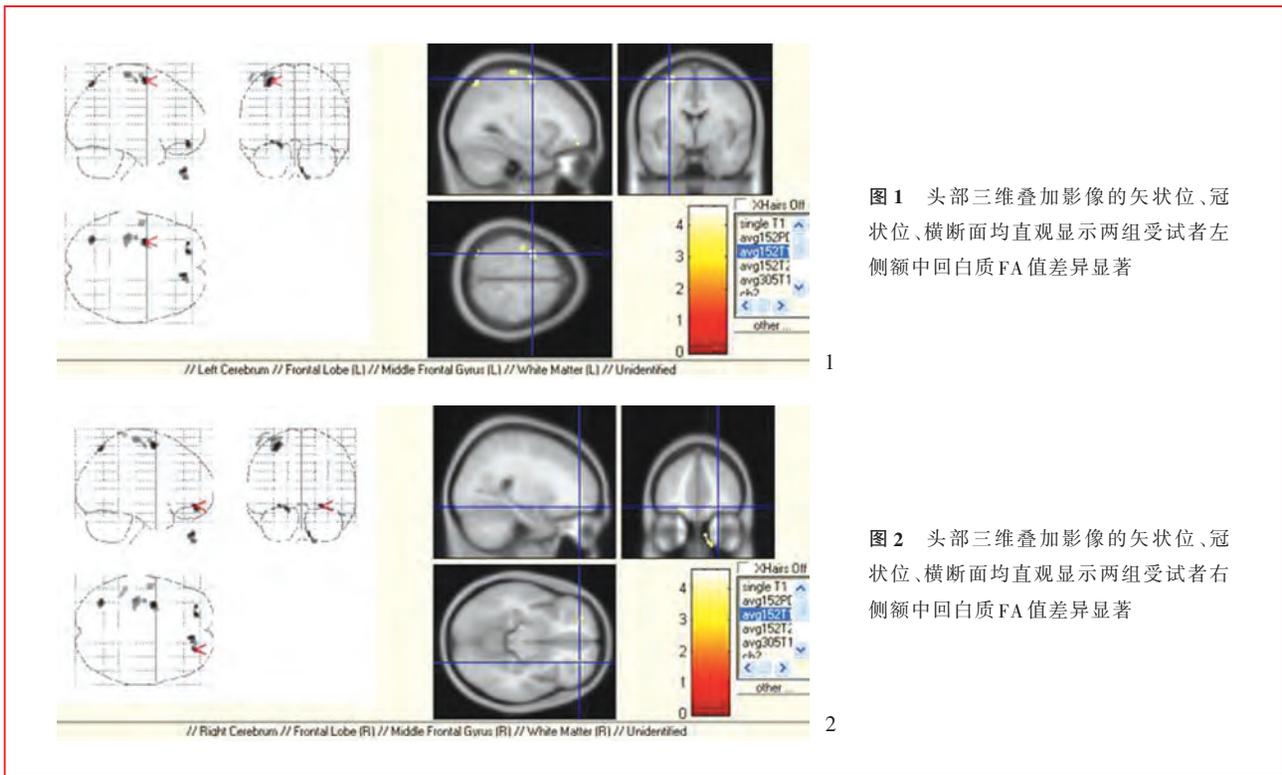


图 1 头部三维叠加影像的矢状位、冠状位、横断面均直观显示两组受试者左侧额中回白质 FA 值差异显著

图 2 头部三维叠加影像的矢状位、冠状位、横断面均直观显示两组受试者右侧额中回白质 FA 值差异显著

值)为 1.67(95%CI: 1.250 ~ 2.240)<sup>[8]</sup>。一般而言,脑白质病变早于临床出现认知功能减退,对脑白质病变进行干预治疗有可能阻止遗忘型轻度认知损害向阿尔茨海默病转化<sup>[9]</sup>。DTI 是利用部分各向异性推断白质纤维束的病理过程及其与邻近病变的解剖关系,微观评价脑组织结构的完整性<sup>[10]</sup>,是目前唯一可在体无创性显示白质纤维束、进行纤维跟踪并定量检测其损害程度的影像学研究方法,业已成为观察早期脑白质病变的最佳手段。目前,多采用基于感兴趣区(ROI)法进行 DTI 研究,结论差异较大。一些研究显示,遗忘型轻度认知损害患者的病理损害范围与阿尔茨海默病相似,主要位于双侧海马、颞叶、胼胝体压部及后扣带回<sup>[11]</sup>;而另一些研究结果则并未发现颞叶白质的异常病变<sup>[12]</sup>。在本研究中,我们采用三维基于体素的分析方法,避免了基于感兴趣区法易受操作者依赖性、部分容积效应、结构性萎缩、体积全局测量无法提供脑区微妙变化的详细空间特性等因素影响的缺陷;其优势在于无需脑区差异的先验假设,对任意特定结构的分析均无偏倚,采用高度自动化的计算机软件从而实现了影像资料便捷和可重复的分析,基本避免了操作者的主观误差,可对 DTI 指标的差异进行更为全面、准确、客观地综合性评价。在研究对象的

筛选过程中,我们引入了对识别轻度认知损害敏感性和特异性均较高的蒙特利尔认知评价量表<sup>[13]</sup>,同时参考单项神经心理学测验结果,以提高遗忘型轻度认知损害患者临床诊断的可靠性。本研究结果显示,遗忘型轻度认知损害患者左侧和右侧额中回白质 FA 值均低于正常对照者( $P < 0.001$ ),在白质纤维连接层面提示该区域神经纤维髓鞘的完整性可能受到破坏,而髓鞘是否完好是保证轴突传导功能的基础,由此推测,前额叶白质病变可能是引起遗忘型轻度认知损害记忆力、词语流畅性等认知功能损害的重要原因之一。Rose 等<sup>[14]</sup>和 Medina 等<sup>[12]</sup>采用体素图像分析方法所获得的研究结果也支持上述研究结论。

额叶是人脑最为复杂的脑区之一,既往认为其主要参与运动行为、情绪、心理等的调控,近年研究发现,额叶-皮质下环路在认知功能中起着非常重要的作用。前额叶在认知活动中承担较高级的整合功能,这一点得到多数学者的赞同。皮质下结构集中了与学习、记忆和认知功能相关的大量神经元和神经纤维,并与额叶形成广泛联系。Hatazawa 等<sup>[15]</sup>研究发现,皮质-皮质通路、丘脑-皮质通路和皮质-纹状体通路病变可造成额叶-皮质联系中断而发生认知功能损害。情景记忆损害是早期阿尔茨海默

病的敏感指标,常先于其他认知功能损伤出现<sup>[16]</sup>。工作记忆是在认知过程中临时贮存和操纵复杂认知功能所必须的信息的功能,是大脑高级功能实现的前提,是记忆等认知活动的功能基础,体现了前额叶功能<sup>[17]</sup>。情景记忆和工作记忆联合损伤是轻度认知损害转化为阿尔茨海默病的强有力预测因子<sup>[18]</sup>。神经影像学研究显示,前额叶腹侧对维持、回忆等基础记忆功能具有重要作用;前额叶病变可影响接受和处理信息的过程,导致情景记忆和工作记忆障碍<sup>[19]</sup>。Kalus 等<sup>[20]</sup>发现,轻度认知损害患者首先出现穿通纤维损伤,但对他们同时进行的体积测量和 DTI 研究并未发现海马和内嗅区皮质发生任何异常改变,穿通纤维是海马联系其他脑区的通路,结果显示,轻度认知损害的早期损害可能出现在海马或颞叶以外并与之有密切纤维联络的其他脑区。因此,前额叶白质病变很可能是遗忘型轻度认知损害患者先于颞叶病变的早期脑白质特征性改变,而遗忘型轻度认知损害向阿尔茨海默病转化的过程有可能就是病变范围由额叶向海马或内嗅区皮质扩展的过程。

综上所述,遗忘型轻度认知损害的早期诊断对阿尔茨海默病的预防和延缓其病情进展极具临床价值。前额叶白质病变可能参与了遗忘型轻度认知损害的早期病理生理过程,为其发病机制、诊断技术和方法等方面的深入研究提供了借鉴依据,将有助于解决遗忘型轻度认知损害的诊断难题,改善疾病预后。

参 考 文 献

[1] Bronge L, Bogdanovic N, Wahlund LO. Postmortem MRI and histopathology of white matter changes in Alzheimer brains: a quantitative, comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 13:205-212.  
 [2] 丁蓓, 凌华威, 陈克敏. 轻度认知功能障碍的神经影像学研究进展. *国外医学临床放射学分册*, 2007, 30:77-80.  
 [3] Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, et al. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neural Scand Suppl*, 2003, 179:52-76.  
 [4] Han X, M Holtzman D, McKeel DW Jr, et al. Substantial sulfatide deficiency and ceramide elevation in very early Alzheimer's disease: potential role in disease pathogenesis. *J Neurochem*, 2002, 82:809-818.  
 [5] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus. Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Inter Med*, 2004, 256:240-246.  
 [6] Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter.

Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence - based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001, 56:1133-1142.  
 [7] Petkov CI, Wu CC, Eberling JL, et al. Correlates of memory function in community-dwelling elderly: the importance of white matter hyperintensities. *J INT Neuropsychol Soc*, 2004, 10:371-381.  
 [8] Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol*, 2004, 61: 1531-1534.  
 [9] de Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, et al. Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. *Stroke*, 2000, 31:425-429.  
 [10] Hagmann PJ, Thiran PL, Jonasson L, et al. DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. *Neuroimage*, 2003, 19:545-554.  
 [11] Chua TC, Wen W, Slavin MJ, et al. Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21:83-92.  
 [12] Medina D, De Toledo-Morrell L, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*, 2006, 27:663-672.  
 [13] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53:695-699.  
 [14] Rose SE, McMahon KL, Janke AL, et al. Diffusion indices on magnetic resonance imaging and neuropsychological performance in amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77:1122-1128.  
 [15] Hatazawa J, Shimosegawa E, Satoh T, et al. Subcortical hypoperfusion associated with asymptomatic white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke*, 1997, 28:1944-1947.  
 [16] Baudic S, Barba GD, Thibaudet MC, et al. Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol*, 2006, 21:15-21.  
 [17] Postle BR, Locascio JJ, Corkin S, et al. The time course of spatial and object learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 1997, 35:1413-1422.  
 [18] Belleville S, Sylvain-Roy S, de Boysson C, et al. Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. *Prog Brain Res*, 2008, 169:365-375.  
 [19] Fournet N, Moreaud O, Roulin JL, et al. Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology*, 2000, 14:247-253.  
 [20] Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, et al. Examining the gateway to the limbic system with diffusion tensor imaging: the perforant pathway in dementia. *Neuroimage*, 2006, 30:713-720.

(收稿日期:2010-01-12)

本期广告目次

尼膜同(拜耳医药保健有限公司) .....	封二
美敦力(美敦力上海有限公司) .....	封三
脑膜建(广东冠昊生物科技有限公司) .....	封四