

肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化的临床诊治进展

陈永平, 商慧芳

(四川大学华西医院神经内科, 成都 610041)



【摘要】肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种致死性神经系统变性疾病,主要累及锥体束、脑干和脊髓前角运动神经元,临床表现为进行性加重的肌肉萎缩、无力及延髓麻痹,最终因呼吸衰竭死亡。随着研究的深入,ALS 除运动症状外,其非运动症状也越来越受到重视。尽管目前该病的诊断主要基于病史、临床表现和电生理,辅助检查仅作为协助排除临床表现相似的其他疾病,遗传学和生物标记物的研究进展为 ALS 的早期诊断、病理生理机制的揭示、疾病进展及预后的评估提供了客观的参考。虽然目前 ALS 的治疗药物并不能有效阻止疾病的进展,然而以基因修饰及干细胞移植为代表的新的治疗方法在未来的治疗中显示了巨大的应用前景。

【关键词】肌萎缩侧索硬化; 诊断; 治疗

【中图分类号】R749.1+5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-07

Research advances in clinical diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis

Chen Yongping, Shang Huifang

(Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan university)

【Abstract】Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease which mainly involves the pyramidal tract, the brain stem, and spinal cord anterior horn motor neuron. Major clinical manifestations include progressive aggravation of muscle atrophy, weakness, and bulbar palsy, and patients may eventually die of respiratory failure. In addition to the motor symptoms of ALS, its non-motor symptoms have attracted more and more attention. At present, the diagnosis of ALS is mainly based on medical history, clinical manifestation, and electrophysiological results, and auxiliary examinations only help to exclude other diseases with similar clinical manifestations. The research advances in genetics and biomarkers provide an objective reference for early diagnosis of ALS, exploration of pathophysiological mechanism, and evaluation of disease progression and prognosis. Although existing drugs for ALS cannot effectively stop the progression of ALS, new treatments including gene modification and stem cell transplantation hold promise for clinical application in the treatment of ALS.

【Key words】amyotrophic lateral sclerosis; diagnosis; treatment

作者简介:陈永平, Email: chen Yongping0529@163.com, 研究方向: 神经遗传与变性。

通信作者:商慧芳, 教授、博导, 四川大学华西医院神经内科副主任, 四川省学术技术带头人。国际帕金森和运动障碍协会亚太地区执行委员会和教育委员会委员, 中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组副组长, 中国研究型医院学会罕见病分会副主任委员, 中华医学会神经病学分会帕金森病和运动障碍病学组委员, 四川省医学会神经病学专委会委员, 四川省医学会神经病学专委会帕金森及运动障碍病学组组长, 四川省中西医结合委员会神经专委会委员, 成都市医学会神经病学分会委员, 国际帕金森和运动障碍病学协会会员和欧洲亨廷顿病协会会员。先后承担多项国家自然科学基金、省部级课题, 研究成果先后发表在 *Movement disorder, neurobiology of aging, journal of neurology neurosurgery and psychiatry, Amyotrophic Lateral Sclerosis* 等国外相关领域权威杂志上, SCI 论文 100 余篇; 参编多部书籍, 以第一完成人身份获四川省科技进步三等奖。Email: hfshang2002@163.com, 研究方向: 神经变性疾病(帕金森病、运动神经元病等)、神经遗传性疾病及运动障碍病的遗传学、发病机制、诊断和治疗。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号:2016YFC0901504); 国家自然科学基金面上资助项目(编号:81871000)。

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种病因不详、发病后进展迅速而又缺乏有效治疗手段的严重致死性神经系统变性疾病, 是运动神经元病中最常见和最严重的类型。遗传学、生物标记物等的研究进展为疾病的早期诊断、预后判断提供了依据。目前本病缺乏有效的治疗措施, FDA 批准的利鲁唑和依达拉奉仅能延长患者数月的生存期, 并不能有效阻止疾病进展, 然而针对致病机制产生的新治疗方法展示了巨大的应用前景。因此, 本文重点介绍 ALS 的早期诊断和治疗进展。

1 流行病学研究

ALS 的发病率与患病率具有年龄、性别和地域性差异。最新美国的 1 项基于 ALS 国家登记注册系统的资料显示不同的年龄段该病的年发病率为 0.5/10 万~20.2/10 万, 患病率为 5.2/10 万^[1]。在亚洲, 日本人群中 ALS 的发病率为 2.2/10 万、患病率为 9.9/10 万^[2], 而台湾和香港人群中 ALS 的年发病率

为 0.31/10 万~0.6/10 万、患病率为 0.95/10 万~3.04/10 万。目前,大陆地区尚无 ALS 的流行病学报道。该病男性多于女性,发病高峰为 50~75 岁人群,我国的研究显示 ALS 的平均发病年龄为 49.8~54.3 岁,早于日本和欧美人群的 62.1 岁,晚于印度 ALS 平均发病年龄(46.2 岁),可能与经济水平及环境污染有关^[2]。

2 ALS 的遗传学研究

截至目前,共有 22 个 ALS 的致病基因被鉴定^[3],为疾病发病机制的深入探讨及精准治疗提供了基础。在高加索人群中,70%的家族性 ALS(FALS)和约 15%的散发性 ALS(SALS)的发病可由已知的致病基因突变来解释^[4]。在中国人群中,我们发现约 53.55%的 FALS 和约 6.29%的 SALS 可由已知致病基因变异引起^[5]。不同人群中致病基因突变频率不同,如高加索 SALS 和 FALS 人群中,致病基因突变频率均为 C9orf72>SOD1>FUS>TARDBP^[6];中国人群中,SALS 常见的致病基因突变频率是 SOD1>FUS>SQSTM1>TBK1,FALS 则是 SOD1>TARDBP>FUS>C9orf72^[5]。既往研究发现 ALS 的临床表型与基因突变类型具有相关性,如 SOD1A4V 和 C9orf72 突变患者的生存期短、进展快,SODH46R 和 SODD90A 的患者的生存期长,FUSP525L 突变患者的发病年龄通常较早、进展快,C9orf72 患者多合并认知功能损害等^[7]。基于全基因组关联分析的研究也发现一些基因单核苷酸多态位点(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与 ALS 的生存相关,如 CAMTA1 的 SNP rs2412208 和 rs139550538 风险等位基因延长了 ALS 患者的生存期为 4~8 个月^[8]。此外,药物基因组学研究发现,某些 SNP 影响了患者对药物的疗效,如携带 UNC13A 基因 rs12608932 风险等位基因的 ALS 患者服用碳酸锂后,12 个月随访的死亡率明显低于不携带风险等位基因组^[9]。因此,制定针对特定人种 ALS 致病基因筛查策略对于疾病的精准诊断、疾病进展及预后的评估、药物使用的指导具有重要意义。

3 临床表现、分型分期

3.1 临床表现

ALS 以上、下运动神经元损害的运动症状与体征为主要表现,如上运动神经元受累可表现肌张力增高,腱反射活跃或亢进,病理征阳性及动作笨拙等;下运动神经元受累表现为肌张力降低、肌肉萎缩、肌力下降、肌肉束颤和腱反射减弱或消失等。除了典型的运动症状外,ALS 还存在一些非运动症状,如焦虑、抑郁、疲乏、疼痛、认知功能损害等。近年来疼痛和认知功能损害受到越来越多的关注。研究发现,15%~85%的 ALS 患者在整个病程中存在疼痛^[10]。约有 50%患者合并轻~中度认知功能障碍,15%的患者可合并额颞叶痴呆^[11]。本文研究者对 145 例 ALS 患者采用阿登布鲁克认知评估量表评估也发现 30.34%的中国 ALS 患者存在认知功能受损,以语言流畅性、定向力/注意力、视空间等认知域受损最为常

见^[12]。这些非运动症状严重影响患者的生活质量,并给照料者增加了负担,有必要尽早采用敏感的量表筛查 ALS 患者的非运动症状并予干预。

3.2 临床分型分期

由于缺乏有效分类的生物标志物,目前 ALS 尚无统一的分型标准。临床上可以按照延髓起病和脊髓起病进行分类,也可以按照起病年龄分为早发型(≤ 45 岁)或晚发型(> 45 岁)。目前,临床上运动神经元病常见的分型为经典型 ALS 肢体起病型、经典型 ALS 延髓起病型、连枷臂综合征(Flail arm syndrome, FAS)、连枷腿综合征(Flail leg syndrome, FLS)、原发性侧索硬化(primary lateral sclerosis, PLS)、进行性肌萎缩(progressive muscular atrophy, PMA)。不同类型的疾病进展速度不一,预后不一。因此,ALS 的临床分型对了解疾病的进展、转归及预后具有十分重要的作用。

目前,国际上常用 2 套分期系统,即米兰-都灵(ALS-Mi-ToS)^[13]和伦敦(King's college)^[14]分期,详见表 1。伦敦分期因采用临床医生熟悉的评分量表而更易被掌握。本研究采用伦敦分期发现中国 ALS 患者从发病初期的 1 个区域受累发展到第 2 个区域受累所需的中位时间为 12 个月,此后累及第 3、第 4 个区域所需的时间逐渐递减^[15],分期系统有助于有效监测疾病进展。

表 1 ALS 的临床分期

分期	伦敦分期	米兰都林分期
	最近一次记录的情况	功能丧失域
0期	—	无
1期	出现症状(第 1 个区域)	1个功能丧失域
2期	—	2个功能丧失域
2期 A	诊断	—
2期 B	第 2 个区域受累	—
3期	第 3 个区域受累	3个功能丧失域
4期	—	4个功能丧失域
4期 A	需要经皮胃造瘘	—
4期 B	需要无创通气	—
5期	死亡或有创通气	死亡或机械通气

4 ALS 相关检查

ALS 在疾病早期由于上下运动神经元同时受累的特征并不明显,回顾性研究发现 ALS 患者的诊断延搁往往在 1 年左右^[16]。实验室、电生理学、影像学、生物标志物的研究不仅有助于排除其他疾病,对探讨疾病的发生、进展也具有十分重要的作用。

4.1 实验室检查

目前尚无有效的确诊 ALS 的生物标志物,对具有 ALS 表现的患者应进行广泛的实验室检查,如血细胞计数、红细胞沉降率、血清蛋白电泳、肌酸激酶、甲状腺功能、血清钙和磷、免疫指标、肿瘤标志物及脑脊液分析等,有时需要进行毒物筛查等特殊的检查。这些检查有助于 ALS 的鉴别诊断。

4.2 电生理诊断

神经电生理肌电图(electromyography, EMG)检查在 ALS 的诊断中具有重要作用,帮助证实下运动神经元损害的证据。尤其是 2006 年更新的 EI Escorial 诊断标准强调了 EMG 发现的下运动神经元损害证据具有与临床上所发现的肌肉萎缩无力相同的诊断价值,还强调 EMG 发现束颤电位的诊断意义,当测定肌肉呈现宽时限、高波幅运动单位电位时,束颤电位作为进行性失神经的证据,与纤颤电位、正锐波具有同等价值。近年来,研究发现运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)和三冲技术(Triple stimulation technique, TST)可极早发现 ALS 患者的上运动神经系统损害,有助于提高 ALS 的早期诊断率^[17]。此外,在 ALS 的疾病进展和预后方面也开发了一些电生理检查技术指标,如运动单位计数(motor unit number estimation, MUNE)、运动单位计数指数(motor unit number index, MUNIX)、神经电生理指数(neurophysiological index, NI)和强度持续时间常数(strength-duration time constants, SDTC)等。MUNIX 被认为代表在未出现临床症状和针极 EMG 异常表现之前的下运动神经元受累,可以非常敏感地评估 ALS 的早期疾病进展^[18]。SDTC 可反映运动轴索兴奋性,在 ALS 疾病早期即出现异常,可用于 ALS 的早期诊断和监测。此外,有研究表明 SDTC 是 ALS 生存期的独立预测因素^[19],可用于 ALS 的预后研究。

4.3 神经影像学检测

传统的头部和脊髓 MRI 检查主要用于排除其他疾病。近年来随着影像技术的发展,采用新兴的影像技术,有助于发现早期中枢损害和监测疾病进展。如采用静息态功能磁共振(fMRI)和感兴趣区(region of interest, ROI)的研究方法,发现 C9orf72 基因突变携带者在症状出现前,额叶、颞叶、顶叶皮质变薄,丘脑体积减少,皮质脊髓束等白质改变^[20]。本研究中 fMRI 发现 ALS 患者视觉皮质、梭状回、右侧中央后回低频振幅参数(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)降低,额叶功能活性下降与 ALS 疾病进展的呈负相关^[21]。

4.4 ALS 的生化标记物

虽然近年来 ALS 在生化标记物研究方面取得了重大进展,然而目前仍然无明确的 ALS 特异性生化标记物用于 ALS 的诊断。虽然有研究认为代谢指标(如血脂、肌酸、尿酸)、神经免疫指标(如 IL-6、IL-8、TGF- β)、miRNA 等可作为 ALS 的生物标记物^[22],但是这些指标仍需在不同的人群中进一步验证。神经纤维丝是神经细胞骨架和轴突的特异性结构蛋白,多个研究发现脑脊液、血清中磷酸化的神经纤维丝重链(pNH)和神经纤维丝轻链(NFL)升高^[23]。pNH 和 NFL 升高可能与疾病表型和预后相关,如上运动神经元损伤为主要表现的 ALS 患者 pNH 和 NFL 水平高于连枷腿和连枷臂的 ALS 患者^[24];高水平的 pNH 和 NFL 往往预示疾病进展快,生存期短^[25]。也有研究发现 ALS 患者尿液中神经营养因子受体 75(p75NTR)细胞外结构升高,并与 ALSFRS 评分(ALS Functional Rating Scale)及疾病进展相关,即 p75NTR 越高疾病进展越快,ALSFRS 功能评分下降越快^[25],但需要进一步研究证实。未来多个生物标记物的联合检测将有助于提高这些指标

用于诊断的敏感性和特异性。

5 ALS 的治疗

目前 ALS 缺乏特效治疗手段,主要针对延长生存期和生活质量,以药物治疗、营养管理、呼吸支持和心理及对症治疗等在内的多学科综合管理。

5.1 药物治疗

利鲁唑(Riluzole)是第一个获美国 FDA 和欧盟批准用于治疗 ALS 的药物,主要通过各种途径抑制谷氨酸对神经元的毒性损伤,从而延缓 ALS 的病情进展,但仅能延长生存期 3~6 个月。由于氧化应激在 ALS 发病机制中的重要作用,2017 年 5 月美国 FDA 批准了针对氧化应激过程中产生的自由基的清除剂——依达拉奉,用于治疗轻症 ALS。其他药物尚无肯定证据。

5.2 基因细胞治疗

近年来基因和细胞治疗在 ALS 的研究中取得了巨大的进展。对基因缺陷导致功能缺失或减弱的患者,采取外源性补充或人为控制基因表达的策略;而对基因缺陷导致毒性功能获得的患者,则采用基因干扰或沉默的方法。通过将携带编码干扰 RNA(RNAi)的病毒载体注射到 SOD1 突变小鼠模型的临床前期研究显示,明显降低了突变小鼠 SOD1 毒性蛋白的表达,并延长了小鼠的生存期^[26]。反义寡聚核苷酸(anti-sense oligonucleotide, ASO)能够与前 RNA(pre-RNA)结合,从而调控基因的表达。对 SOD1 基因突变的家族性 ALS 患者采用蛛网膜下腔注射 ASO 的方式抑制 SOD1 的表达的 I 期临床试验研究显示了良好的耐受性,目前正在进行 2 期临床试验^[27]。C9orf72 基因是高加索人群中最常见的 ALS 致病基因,其可能的致病机制是(GGGGCC) $_n$ 的异常扩增引起 RNA 和二肽重复蛋白(DRP)聚集导致毒性。通过 ASO 靶向干预毒性 RNA 和 DRP 的形成,发现 ALS 患者诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)来源的神经元和 C9orf72 小鼠模型中的神经元存活时间延长,小鼠的认知和行为障碍有所改善,为 ASO 治疗 C9orf72 突变的患者进入临床试验奠定了基础^[28]。

5.3 干细胞治疗

近年来干细胞在 ALS 及其他神经变性疾病治疗方面取得了一定进展。干细胞治疗通过移植的干细胞以旁分泌的形式分泌细胞因子保护残存的神经元,而不是取代已死亡的细胞。目前利用不同来源的干细胞完成了 I、II、III 期临床试验。通过 ALS 患者自体脂肪或骨髓穿刺获取的间充质干细胞,在体外通过特殊的培养方式或基因编辑方法获取能够分泌更多神经营养因子的干细胞,再通过蛛网膜鞘内或脊髓鞘内注射入 ALS 患者,这种治疗方式显示了良好的安全性,也无明显的排斥反应^[29-30]。目前个案研究显示患者能够通过这种治疗方式获益;1 项通过鞘内注射患者自体过表达神经因子的间充质干细胞的 III 期临床研究正在进行中(NCT03280056)。另一种干细胞治疗方式是将来源于胚胎神经组织的神经胶质前体细胞系的干细胞移植入脊髓前角。目前 I 期和 II 期临

床试验已完成,移植经胎儿脊髓组织获取的干细胞,结果显示通过该方式治疗的 ALS 患者有一定的获益,目前更大样本的多中心研究正在进行中^[31]。

综上所述,ALS 以经典的运动症状为表现,非运动症状如认知损害也日益受到重视,遗传学、电生理、影像学、血液、体液等生物标记物的研究进展为 ALS 的精准诊断、疾病进展及预后的定量监测等奠定了基础。基因修饰及干细胞移植为代表的新的治疗方法将给疾病的治疗带来希望。

参 考 文 献

- [1] Mehta P, Kaye W, Raymond J, et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis – united states, 2015[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018, 67(46): 1285–1289.
- [2] Liu X, He J, Gao FB, et al. The epidemiology and genetics of amyotrophic lateral sclerosis in China[J]. Brain Res, 2018, 1693(Pt A): 121–126.
- [3] Volk AE, Weishaupt JH, Andersen PM, et al. Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Med Genet, 2018, 30(2): 252–258.
- [4] Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis; diagnostic and clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(1): 94–102.
- [5] Wei Q, Zhou Q, Chen Y, et al. Analysis of sod1 mutations in a chinese population with amyotrophic lateral sclerosis; a case–control study and literature review[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44606.
- [6] Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics[J]. Nat Neurosci, 2014, 17(1): 17–23.
- [7] Ghasemi M, Brown RH, Jr. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(5): a024125.
- [8] Fogh I, Lin K, Tiloca C, et al. Association of a locus in the camt1 gene with survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(7): 812–820.
- [9] van Eijk RPA, Jones AR, Sproviero W, et al. Meta-analysis of pharmacogenetic interactions in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials[J]. Neurology, 2017, 89(18): 1915–1922.
- [10] Chio A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(2): 144–157.
- [11] Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(9): 526–538.
- [12] Wei Q, Chen X, Zheng Z, et al. Screening for cognitive impairment in a chinese als population[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2015, 16(1–2): 40–45.
- [13] Chio A, Hammond ER, Mora G, et al. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(1): 38–44.
- [14] Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis[J]. Brain, 2012, 135(Pt 3): 847–852.
- [15] Chen X, Wei QQ, Chen Y, et al. Clinical staging of amyotrophic lateral sclerosis in chinese patients[J]. Front Neurol, 2018, 9: 442.
- [16] Cellura E, Spataro R, Taiello AC, et al. Factors affecting the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(6): 550–554.
- [17] Komissarow L, Rollnik JD, Bogdanova D, et al. Triple stimulation technique (TST) in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115(2): 356–360.
- [18] Neuwirth C, Barkhaus PE, Burkhardt C, et al. Motor unit number index(munix) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(3): 495–500.
- [19] Kanai K, Shibuya K, Sato Y, et al. Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(7): 734–738.
- [20] Bertrand A, Wen J, Rinaldi D, et al. Early cognitive, structural, and microstructural changes in presymptomatic C9orf72 carriers younger than 40 years[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(2): 236–245.
- [21] Luo C, Chen Q, Huang R, et al. Patterns of spontaneous brain activity in amyotrophic lateral sclerosis; a resting-state fmri study[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45470.
- [22] Taga A, Maragakis NJ. Current and emerging als biomarkers; Utility and potential in clinical trials[J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18(11): 871–886.
- [23] Chen X, Chen Y, Wei Q, et al. Assessment of a multiple biomarker panel for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. BMC Neurol, 2016, 16: 173.
- [24] Gaiani A, Martinelli I, Bello L, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis; Neurofilament light chain levels in definite subtypes of disease[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(5): 525–532.
- [25] Jia R, Shephard S, Jin J, et al. Urinary extracellular domain of neurotrophin receptor p75 as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis in a chinese cohort[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5127.
- [26] Foust KD, Salazar DL, Likhite S, et al. Therapeutic AAV9-mediated suppression of mutant SOD1 slows disease progression and extends survival in models of inherited ALS[J]. Mol Ther, 2013, 21(12): 2148–2159.
- [27] Miller TM, Pestronk A, David W, et al. An antisense oligonucleotide against sod1 delivered intrathecally for patients with sod1 familial amyotrophic lateral sclerosis; a phase 1, randomised, first-in-man study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(5): 435–442.
- [28] Ly CV, Miller TM. Emerging antisense oligonucleotide and viral therapies for amyotrophic lateral sclerosis[J]. Curr Opin Neurol, 2018, 31(5): 648–654.
- [29] Petrou P, Gothelf Y, Argov Z, et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis; Results of phase 1/2 and 2a clinical trials[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(3): 337–344.
- [30] Madigan NN, Staff NP, Windebank AJ, et al. Genome editing technologies and their potential to treat neurologic disease[J]. Neurology, 2017, 89(16): 1739–1748.
- [31] Glass JD, Hertzberg VS, Boulis NM, et al. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for als; analysis of phase 1 and 2 trials[J]. Neurology, 2016, 87(4): 392–400.

(责任编辑:冉明会)