

三种抗癫痫药物治疗BECT的疗效及对网络功能损伤和外周血NSE、GABA及MVP水平的影响

路艳云 陈泽华

[摘要] 目的 探讨丙戊酸(VPA)、奥卡西平(OXC)、左乙拉西坦(LEV)三种抗癫痫药物治疗伴中央颞区棘波小儿良性癫痫(BECT)的疗效及对网络功能损伤和外周血神经元特异性烯醇化酶(NSE)、 γ -氨基丁酸(GABA)及主要穹窿蛋白(MVP)水平的影响。方法 选择BECT患儿195例,按照随机数字表法分三组,VPA组(64例)、OXC组(65例)、LEV组(66例),给予对应抗癫痫药治疗。治疗12个月后,观察三组癫痫发作疗效、注意网络测试结果、脑电图痫样放电情况、韦氏儿童智力量表(WISC)评分以及外周血NSE、GABA及MVP水平的变化,并观察治疗期间不良反应情况。结果 治疗后,三组患儿的临床治疗总有效率和脑电图痫样放电改善总有效率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.04、2.22, P 均>0.05)。治疗后,VPA组的警觉网络、定向网络、执行控制网络时间均低于LEV组,LEV组的警觉网络、定向网络、执行控制网络时间低于OXC组(t 分别=3.95、3.87、5.41; 17.63、24.27、3.92, P 均<0.05),VPA组、LEV组总平均反应时间低于OXC组,平均正确率高于OXC组(t 分别=8.71、7.33; 3.19、2.85, P 均<0.05),而VPA组、LEV组总平均反应时间、平均正确率比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.77、1.06, P 均>0.05)。治疗后,VPA组、LEV组言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)和全智商(FIQ)评分均明显高于OXC组(t 分别=5.67、4.48、3.76; 4.25、3.91、3.26, P 均<0.05),而VPA组、LEV组比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.94、0.05、0.62, P 均>0.05);VPA组的NSE水平低于LEV组,LEV组的NSE水平低于OXC组(t 分别=5.94、8.49, P 均<0.05),VPA组、LEV组GABA、MVP水平均低于OXC组(t 分别=5.10、5.68; 4.30、5.72, P 均<0.05),但VPA组、LEV组GABA、MVP水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.05、0.00, P 均>0.05)。三组治疗期间均未见明显不良反应。结论 VPA、OXC、LEV三种抗癫痫药物均可减少BECT疾病发作及痫样放电,但VPA、LEV对注意网络、认知功能、血清指标的改善可能要优于OXC。

[关键词] 丙戊酸; 奥卡西平; 左乙拉西坦; 伴中央颞区棘波小儿良性癫痫

Efficacy of three antiepileptic drugs in the treatment of BECT and their influence on network function impairment and levels of peripheral blood NSE, GABA and MVP LU Yanyun, CHEN Zehua. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310018, China.

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of three antiepileptic drugs of valproic acid (VPA), oxcarbazepine (OXC) and levetiracetam (LEV) in the treatment of benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECT) in children and their influence on network function impairment and levels of peripheral blood neuron-specific enolase (NSE), γ -aminobutyric acid (GABA) and major vault protein (MVP). **Methods** One hundred and ninety-five children with BECT were selected and divided into VPA group (64 cases), OXC group (65 cases) and LEV group (66 cases) according to the random number table method. They were treated with VPA, OXC, and LEV respectively. At 12 months after treatment, the epileptic seizure efficacy, attention network test results, electroencephalogram epileptiform discharge status, scores of Wechsler intelligence scale for children (WISC) and levels of peripheral blood NSE, GABA and MVP were observed among the three groups. The adverse reactions were observed during treatment. **Results** After treatment, there were no

statistically significant differences in the total effective rate of clinical treatment and the total effective rate of electroencephalogram epileptiform discharge improvement among the three groups ($\chi^2=1.04, 2.22,$

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.004.007

作者单位: 310018 浙江杭州, 浙江中医药大学附属第一医院儿科

$P>0.05$). After treatment, the alert network time, directional network time and executive control network time in VPA group were shorter than those in LEV group, and these parameters were shorter in LEV group than OXC group ($t=3.95, 3.87, 5.41, 17.63, 24.27, 3.92, P<0.05$), and the total average response time in VPA group and LEV group was shorter than that in OXC group, and the average correct rate was higher than that in OXC group ($t=8.71, 7.33, 3.19, 2.85, P<0.05$). There were no statistical differences in the total average response time and average correct rate between VPA group and LEV group ($t=1.77, 1.06, P>0.05$). After treatment, the scores of VIQ, PIQ and FIQ in VPA group and LEV group were higher than those in OXC group ($t=5.67, 4.48, 3.76, 4.25, 3.91, 3.26, P<0.05$), but the differences between VPA group and LEV group were not statistically significant ($t=0.94, 0.05, 0.62, P>0.05$). The NSE level was lower in VPA group than that in LEV group and lower in LEV group than that in OXC group ($t=5.94, 8.49, P<0.05$), and the levels of GABA and MVP in VPA group and LEV group were lower than those in OXC group ($t=5.10, 5.68, 4.30, 5.72, P<0.05$), but there were no statistical differences between VPA group and LEV group ($t=1.05, 0.00, P>0.05$). **Conclusion** The three antiepileptic drugs of VPA, OXC and LEV can reduce BECT seizure and epileptiform discharge, but VPA and LEV may be superior to OXC in the improvement of attention network, cognitive function and serum indicators.

[Key words] valproic acid; oxcarbazepine; levetiracetam; benign epilepsy with centro-temporal spikes in children

伴中央颞区棘波小儿良性癫痫(benign epilepsy with centro-temporal, BECT)是一种发生在儿童期特有的小儿癫痫综合征,临床症状表现为单侧面面部、下颌部或唇、舌起始的节律性、刻板性抽动,可伴相应部位的感觉异常、流涎、口吐白沫、构音障碍等,其频繁反复发生可导致神经功能障碍,不利于患儿身心健康及生长发育,需长期服用抗癫痫药以控制发作^[1,2]。目前临床上治疗BECT的药物有丙戊酸(valproic acid, VPA)、奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)、左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)等,不同药物作用机制不尽相同,如何结合患儿病情个性化用药是临床研究重点^[3]。本次研究旨在探讨VPA、OXC、LEV三种抗癫痫药物治疗BECT的疗效及对网络功能损伤及外周血神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)及主要穹窿蛋白(major vault protein, MVP)的影响,以期为临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2020年9月浙江中医药大学附属第一医院儿科收治的BECT患儿进行研究。纳入标准包括:①符合BECT诊断标准^[4];②均为新发病例;③均未服用过其他抗癫痫药物;④智力发育正常;⑤经影像检查未见明显器质性病变或损伤。排除标准包括:①因中毒、代谢紊乱等所致癫痫者;②对研究药物过敏者;③心肝脾肺功能不全者。共有195例纳入本次研究,其中男性100例、女性95例;平均年龄(7.70 ± 2.46)岁;

发作次数: <3 次有81例、 ≥ 3 次有114例。本次研究取得本院医学伦理机构审核批准,所有BECT患儿及其监护人均自愿并签署知情同意书。按随机数字表法分三组,三组性别、年龄、病程、用药前发作次数等一般资料比较见表1。三组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 三组一般资料比较

组别	n	性别比 (男/女)	年龄/岁	病程/月	发作次数 (<3 次/ ≥ 3 次)
VPA组	64	38/26	7.35 ± 1.84	18.73 ± 6.90	27/37
LEV组	66	32/34	7.94 ± 2.81	17.08 ± 5.84	30/36
OXC组	65	30/35	7.81 ± 2.73	16.81 ± 5.14	24/41

1.2 方法 VPA组患儿予丙戊酸钠片(由湖南省湘中制药有限公司生产)口服,每日按20 mg/kg给药,分2次服用,若无好转,每隔一周增加5~10 mg/kg,至有效或不能耐受为止;OXC组患儿予奥卡西平片(由北京四环制药有限公司生产)口服,每日按8 mg/kg剂量给药,分2次服用,若无好转,每隔一周增加5 mg/kg,每日最大剂量46 mg/kg;LEV组患儿予左乙拉西坦片(由浙江京新药业股份有限公司生产)口服,每日按10 mg/kg剂量给药,分2次服用,若无好转,用药剂量调整为每日30~50 mg/kg。三组均治疗12个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效:以治疗前发作次数为基数,治疗12个月后疾病发作次数减少75%及以上、50%~74%、50%以下分别视为控制、好转、无效,总有效率为控制与好转例数之和所占百分

比^[5];②脑电图痫样放电指数:以癫痫样放电指数指数评价脑电图改善效果,痫样放电指数减少在50%及以上、25%~49%、25%以下分别视为控制、好转、无效,总有效率为控制与好转例数之和所占百分比^[5];③注意网络测试:于治疗前后,应用注意网络测试软件包和同台电脑检测计算注意网络效率,包括警觉网络时间、定向网络时间、执行控制网络时间、总平均反应时间及平均正确率。④认知功能:采用韦氏儿童智力量表(Wechsler intelligence scale for children, WISC)评价认知水平,包括言语智商(verbal intelligence quotient, VIQ)、操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)和全智商(full intelligence quotient, FIQ)。⑤外周血NSE、GABA、MVP水平:取BECT患儿静脉血3 ml,离心取上清液于-20℃冰箱保存备用,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测NES、GABA、MVP水平,相应检测试剂盒均由武汉博士德生物工程有限公司生产。⑥记录患儿治疗后不良反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验;计数资料比

较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿临床疗效比较见表2

表2 三组患儿临床疗效比较

组别	<i>n</i>	控制/例	好转/例	无效/例	总有效率/例(%)
VPA组	64	38	24	2	62(96.88)
LEV组	66	37	27	2	64(96.97)
OXC组	65	32	29	4	61(93.85)

由表2可见,治疗后,三组临床疗效比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.04, P>0.05$)。

2.2 三组患儿脑电图痫样放电情况比较见表3

表3 三组患儿脑电图痫样放电情况比较

组别	<i>n</i>	控制/例	好转/例	无效/例	总有效率/例(%)
VPA组	64	27	32	5	59(92.19)
LEV组	66	29	31	6	60(90.91)
OXC组	65	22	33	10	55(84.62)

由表3可见,治疗后,三组脑电图痫样放电改善效果比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.22, P>0.05$)。

2.3 三组患儿治疗前后注意网络测试结果见表4

表4 三组患儿治疗前后注意网络测试结果

组别		警觉网络时间/ms	定向网络时间/ms	执行控制网络时间/ms	总平均反应时间/ms	平均正确率/%
VPA组	治疗前	53.25 ± 4.64	35.38 ± 2.35	85.36 ± 6.59	1012.38 ± 98.26	90.35 ± 6.81
	治疗后	35.14 ± 2.39* ^{#△}	24.67 ± 1.34* ^{#△}	70.67 ± 5.09* ^{#△}	885.58 ± 90.48* [△]	98.15 ± 7.31* [△]
LEV组	治疗前	53.49 ± 4.65	35.74 ± 2.50	85.71 ± 6.75	1014.71 ± 98.75	90.47 ± 6.94
	治疗后	36.54 ± 2.94* [△]	25.38 ± 1.40* [△]	74.18 ± 5.28* [△]	901.71 ± 89.93* [△]	97.82 ± 7.29* [△]
OXC组	治疗前	53.68 ± 4.69	35.61 ± 2.47	85.49 ± 6.63	1013.84 ± 98.42	89.76 ± 6.69
	治疗后	42.76 ± 3.17*	29.81 ± 1.67*	76.71 ± 5.31*	983.04 ± 89.14*	95.27 ± 7.14*

注:*:与同组治疗前比较, $P<0.05$;#:与LEV组治疗后比较, $P<0.05$;△:与OXC组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,治疗前,三组患儿的警觉网络、定向网络、执行控制网络时间、总平均反应时间和平均正确率比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.14、0.37、0.05、0.01、0.21, P 均 >0.05);治疗后,三组警觉网络、定向网络、执行控制网络、总平均反应时间、平均正确率比较,差异均有统计学意义(F 分别=130.81、230.55、21.74、28.99、3.07, P 均 <0.05)。三组患者治疗后的警觉网络、定向网络、执行控制网络时间及总平均反应时间均较治疗前明显下降(t 分别=28.52、19.26、13.65、15.75; 15.41、10.37、8.87、8.92; 22.75、12.64、11.08、12.08, P 均 <0.05),平均正

确率均较治疗前明显升高(t 分别=14.85、7.26、10.15, P 均 <0.05)。治疗后VPA组的警觉网络、定向网络、执行控制网络时间均低于LEV组,LEV组的警觉网络、定向网络、执行控制网络时间低于OXC组(t 分别=3.95、3.87、5.41; 17.63、24.27、3.92, P 均 <0.05),VPA组、LEV组总平均反应时间低于OXC组,平均正确率高于OXC组(t 分别=8.71、7.33; 3.19、2.85, P 均 <0.05),而VPA组、LEV组总平均反应时间、平均正确率比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.77、1.06, P 均 >0.05)。

2.4 三组患儿治疗前后认知功能及外周血NSE、

GABA、MVP水平比较见表5

表5 三组患儿治疗前后认知功能及外周血NSE、GABA、MVP水平比较

组别		VIQ/分	PIQ/分	FIQ/分	NSE/ng/ml	GABA/ μ mol/L	MVP/ng/ml
VPA组	治疗前	91.81 \pm 6.31	102.74 \pm 7.46	102.69 \pm 7.58	20.17 \pm 1.28	69.76 \pm 4.37	0.22 \pm 0.02
	治疗后	98.34 \pm 6.86* Δ	107.37 \pm 7.58* Δ	109.54 \pm 7.89* Δ	15.79 \pm 1.12*#	58.86 \pm 3.89* Δ	0.20 \pm 0.01* Δ
LEV组	治疗前	91.74 \pm 6.35	101.76 \pm 7.48	101.34 \pm 7.50	20.34 \pm 1.36	69.81 \pm 4.46	0.22 \pm 0.02
	治疗后	97.66 \pm 6.82* Δ	107.39 \pm 7.64* Δ	108.18 \pm 7.84* Δ	16.64 \pm 1.15* Δ	59.27 \pm 3.97* Δ	0.20 \pm 0.01* Δ
OXC组	治疗前	91.82 \pm 6.30	101.49 \pm 7.45	101.81 \pm 7.62	20.28 \pm 1.34	69.15 \pm 4.31	0.22 \pm 0.02
	治疗后	94.37 \pm 6.49*	103.66 \pm 7.53*	104.16 \pm 7.79*	17.85 \pm 1.19*	61.38 \pm 4.05*	0.21 \pm 0.02*

注:*:与同组治疗前比较, $P < 0.05$;#:与LEV组治疗后比较, $P < 0.05$; Δ :与OXC组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表5可见,治疗前,三组患儿的VIQ、PIQ、FIQ评分及外周血NSE、GABA、MVP水平比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.25、0.50、0.53、0.27、0.46、2.05, P 均 > 0.05);治疗后三组患儿的VIQ、PIQ、FIQ评分和NSE、GABA、MVP水平比较,差异均有统计学意义(F 分别=6.46、5.21、8.24、51.97、7.52、21.61, P 均 < 0.05),三组治疗后的VIQ、PIQ、FIQ评分较治疗前明显升高(t 分别=7.93、4.93、7.09;3.22、2.34、2.46;7.30、6.05、7.25, P 均 < 0.05),外周血NSE、GABA、MVP水平均较治疗前明显降低(t 分别=29.20、21.11、9.60;15.49、14.99、3.23;23.95、20.32、7.88, P 均 < 0.05);其中VPA组、LEV组VIQ、PIQ、FIQ评分均明显高于OXC组(t 分别=5.67、4.48、3.76;4.25、3.91、3.26, P 均 < 0.05),而VPA组、LEV组比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.94、0.05、0.62, P 均 > 0.05);VPA组的NSE水平低于LEV组,LEV组的NSE水平低于OXC组(t 分别=5.94、8.49, P 均 < 0.05),VPA组、LEV组GABA、MVP水平均低于OXC组(t 分别=5.10、5.68;4.30、5.72, P 均 < 0.05),但VPA组、LEV组GABA、MVP水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.05、0.00, P 均 > 0.05)。

2.5 不良反应情况 三组患儿治疗期间均未见明显不良反应。

3 讨论

BECT仅出现于儿童期特定的发育阶段,占小儿癫痫15%~24%^[6],目前其病因尚未完全明确,一般认为可涉及遗传、代谢、免疫、感染等多方面因素。既往认为BECT预后较好,但随着研究进展发现,部分BECT患儿可演变为BECT变异型,表现出发作类型及频率、脑电图异常放电明显增加,对患儿神经、心理及生活可造成长远不良影响,因此,BECT需积极治疗^[7]。

目前,BECT患儿治疗以药物控制为主,但无统一治疗方案,常用药物有VPA、OXC、LEV等。VPA作为一种神经性药物在抗癫痫上具有不错的疗效,其可作用于突触后部位,加强 γ -氨基丁酸的抑制作用,从而抑制脑内神经递质传递^[8]。OXC及其代谢产物单羟基衍生物是一种非常有效的抗惊厥药物,可能通过阻断电压依赖性钠通道来下调突触兴奋传导及神经细胞膜兴奋性,从而发挥抗癫痫作用^[9]。LEV治疗小儿BECT作用机制可能与大脑突触中突触囊泡蛋白2A结合有关,从而调节囊泡功能、抑制痫样放电;也可能通过抑制海马区 Ca^{2+} 通道、解除变构剂对GABA和神经元的抑制,从而改善中枢神经功能^[10]。本次研究结果显示,三组患儿的总有效率及痫样放电总有效率均较高,且差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),证实VPA、OXC、LEV三种药物治疗BECT对改善患儿发作次数、痫样放电效果均较好,且三者改善作用相当,这与王卫星等^[11]报道相似。

有文献报道,BECT患儿认知功能与脑电图痫样放电情况有关^[12]。当癫痫发作时,患儿生理发育受到影响,破坏了神经突起的建立,神经元的形成,脑神经受到损伤,从而导致患儿的精神与认知受到影响。本次研究结果显示,治疗后BECT患儿注意网络测试、WISC评分各指标均较治疗前改善,但VPA组、LEV组改善优于OXC组(P 均 < 0.05),分析原因,可能因为VPA、LEV均可改善痫样放电,减少神经元的损伤,减轻患儿认知功能损伤,而OXC治疗BECT作用是阻断脑细胞的钠通道,阻止病灶放电的扩张,可抑制大脑皮质运动,从而达到治疗惊厥等症状,但是药效较为专一,具有局限性,仅针对于局部癫痫,且OXC血药浓度偏高可能会损害BECT患儿认知功能,因此,在治疗BECT上,其疗效略低于VPA与LEV。

NSE是神经内分泌细胞特有的一种酸性二聚体酶,可维持神经系统生理性功能。有研究表明,BECT患儿血清NSE水平高于普通儿童,其水平受到患儿惊厥、抽搐程度的影响^[13]。GABA是一种两性离子化合物,可影响着神经元的兴奋程度,作为三羧酸循环的中间产物,与氧化代谢调控有关,可维持碳氮平衡(能量代谢、氨基酸代谢),在痫性发作后短时间内含量可明显升高^[14]。MVP可以编码多药耐药转运体蛋白,参与BECT耐药的发生,多药耐药蛋白通过主动运输将药物从胞内运输到胞外,降低了脑内的药物浓度,使之产生耐药性^[15]。微量的MVP蛋白水平可以维持机体的正常生理代谢,但MVP蛋白过量表达会导致BECT。本次研究结果显示,治疗后,三组BECT患儿外周血NSE、GABA、MVP水平都有所下降,且VPA组、LEV组各指标改善优于OXC组(P 均 <0.05),从血清学指标上看,VPA、OXC、LEV这三种药都对治疗BECT均有一定的疗效,且VPA、LEV疗效更优。

综上所述,VPA、OXC、LEV三种抗癫痫药物均可减少BECT疾病发作及痫样放电,但VPA、LEV治疗BECT对患儿注意网络、认知功能、血清指标改善可能要优于OXC,不过本次研究并未评估其他精神心理因素对注意网络影响,后期可加强相关分析;而且抗癫痫治疗是一个长期过程,受研究样本和随访时间限制,本次研究部分结果可能存在偏倚,不同药物对患儿远期疗效影响尚需进一步探究。

参考文献

- 林丽,周农,杨斌.伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫患者生态学执行功能及影响因素[J].中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(3):239-243.
- 张真,赵娜,于洁,等.BECT变异型患儿临床特征、脑电图及认知功能损害特点分析[J].广西医科大学学报,2020,37(8):165-169.
- 王丽丽,周九菊,张丽,等.3种一线抗癫痫药物对儿童骨代谢及生活质量的影响[J].现代医学,2020,48(3):334-339.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- 王静,陈永香,黄杰.左乙拉西坦与丙戊酸钠治疗伴中央颞区棘波儿童良性癫痫的疗效[J].江苏医药,2018,44(4):413-415.
- 黎声姣.不同治疗方法对BECT并睡眠期癫痫性电持续状态患者疗效分析[D].广西:广西医科大学,2019:6.
- 段亦然,高瑜,李铭玉,等.特发性伴中央颞区棘波的癫痫谱系疾病的遗传学研究进展[J].中华神经科杂志,2019,52(1):55-61.
- 饶欣,林玮玮,曾大勇,等.丙戊酸单药或联合用药治疗儿童癫痫的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(14):1212-1215.
- 李欣璐,许虹,梁稀.奥卡西平联合左乙拉西坦治疗成人颞叶癫痫患者认知功能障碍的疗效观察[J].中国药房,2020,31(13):1628-1632.
- 白庆峰,刘菲,拜博,等.奥卡西平联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性[J].西南国防医药,2017,27(6):609-611.
- 王卫星,付淑芳,陈凤仪,等.不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响[J].疑难病杂志,2019,18(9):904-909.
- 康世萍,雷磊,曹春莉.BECT儿童中脑电ESES与儿童认知功能损害的关系研究[J].内蒙古医科大学学报,2019,41(S1):237-240.
- 丁鸿飞,朱香兰,章笑安,等.左乙拉西坦治疗小儿热性惊厥的效果及对血清神经元特异性烯醇化酶、S-100 β 蛋白表达的影响[J].中国医药导报,2019,16(36):119-122.
- 曾春梅,雷丹青,孙兰凤,等.致痫大鼠海马谷氨酸及 γ -氨基丁酸在痫性发作后含量变化规律[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(11):22-25,39.
- 张丽霞,王一晶.左乙拉西坦对癫痫患者主穹窿蛋白水平及认知功能的影响[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2019,26(1):40-43.

(收稿日期 2021-11-12)

(本文编辑 高金莲)