

利妥昔单抗在多发硬化中研究进展

张华,任桥桥 综述 张美妮 审校

山西医科大学第一医院,山西省太原市 030001

摘要: 多发性硬化(MS)一直以来认为是由T细胞介导的自身免疫性疾病,最近研究提示,B细胞介导的体液免疫在其发病过程中扮演同样重要的作用。利妥昔单抗(RTX)作为一种以CD20⁺B细胞为靶向的单克隆抗体,现已证实可以通过耗竭B细胞来减少MS疾病的活动性,且安全性好。本文就B细胞在MS中的作用和RTX治疗MS的研究历程进行综述。

关键词: 多发性硬化;B细胞;利妥昔单抗;CD20

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.020

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种常见的中枢神经系统(central nervous system, CNS)自身免疫性疾病,好发于中青年,尤其多见于女性,临床特点具有时间多发和空间多发性。MS的病因目前尚不明确,认为可能与遗传、环境、病毒感染、自身免疫等因素有关。既往多认为MS是由CD4⁺T细胞介导的自身免疫反应,近年来发现,B细胞在其发病机制中发挥重要的作用,以B细胞为靶点的治疗方案已逐渐走向临床应用。而利妥昔单抗(rituximab, RTX)作为一种抗CD20的嵌合型人/鼠单克隆抗体,以B细胞表面CD20分子为靶点,通过多种机制启动B细胞溶解、清除体内B细胞,研究表明RTX可以用于治疗MS,并且具有良好的临床疗效及安全性^[1-3]。现就B细胞参与MS发病及机制、RTX的B细胞耗竭机制、MS的治疗方案、及其疗效和安全性作一综述,以便更好的指导临床治疗。

1 B细胞与MS的关系

1.1 B细胞参与MS发病过程

1950年,Kabat和Freedman^[4]首次发现MS患者鞘内免疫球蛋白水平增高,并与血浆水平不一致,提示CNS内可能有原位免疫球蛋白合成。2011年,Luchinetti等^[5]研究证实,在MS患者活组织检查的炎性活动性脱髓鞘病灶内,有增加的B细胞数量和明显的抗体和补体沉积。活动期MS的病灶脑膜血管周围间隙富含增殖的B细胞、浆细胞、辅助性T细胞和滤泡树突状细胞,构成滤泡样结构

(follicular structure, FLS)^[6],研究证实FLS中的B细胞与疾病的持续时间和病程进展相关,对于MS皮质下多发病灶的形成至关重要^[7]。此外,研究发现在MS患者CNS病灶内,尤其是脑膜B细胞聚集体中存在相当多的被EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染的B细胞和浆细胞,患者有较高的抗-EBNA-1滴度和核磁钆增强图像^[8]。MS急性期血浆置换和丙种球蛋白治疗有效也进一步证实B细胞在MS发病过程中发挥重要的作用。

1.2 B细胞参与MS免疫机制

1.2.1 B细胞产生抗体 脑脊液寡克隆区带(oligoclonal immunoglobulin bands, OCBs)作为目前诊断MS的重要标志物,是CNS IgG鞘内合成的定性指标,研究已证实是由浆细胞产生的^[9]。OCBs可在95%的MS患者脑脊液检测中呈阳性^[10],并且OCBs阳性者相比阴性者病程进展更快^[11]。此外,尚有许多由B细胞产生的针对自身抗原的反应性抗体已被证实参与了MS发病机制,包括髓鞘成分,如髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、蛋白脂质蛋白(proteolipid protein, PLP)和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体^[12];郎飞结周围的神经束蛋白^[13]和接触蛋白-2抗体^[14];离子通道,对内向整流钾通道KIR4.1抗体^[15]。

1.2.2 作为抗原提呈细胞 B细胞作为抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC),摄取、加工外

收稿日期:2018-11-16;修回日期:2019-05-03

作者简介:张华(1992-),女,在读硕士研究生,主要从事神经免疫学的研究。任桥桥(1993-),女,在读硕士研究生,主要从事神经免疫学的研究。

通信作者:张美妮(1964-),女,主任医师,硕士研究生,主要从事神经免疫学的研究。E-mail:meinizhang611@hotmail.com。

源性抗原,并以抗原肽——MHC-II类分子复合物的形式将抗原肽提呈给 $CD4^+$ T细胞,导致T细胞活化,同时,T细胞又通过各种细胞因子辅助B细胞的增殖和分化。研究表明^[16],B细胞的APC功能对MOG诱导小鼠实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)至关重要,选择性缺乏MHC II的B细胞虽可以产生自身抗体,但缺乏向T细胞呈递外源性抗原的能力未能刺激T细胞,导致了耐EAE。另外,在MS患者中外周血记忆B细胞通过对髓鞘抗原如MBP、MOG扮演APC功能,参与MS发病机制^[17]。

1.2.3 炎性介质的分泌 MS患者B细胞产生多种促炎症介质,如白细胞介素(interleukin, IL)6、IL-12、粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子 α 及淋巴毒素 α 等,影响T细胞增殖和分化。已经表明^[18],在EAE动物模型和MS患者中,由B细胞分泌的IL-6数量增加。IL-6可以促进祖T细胞向高致病性Th17细胞的分化,这与MS自身免疫过程密切相关^[19]。研究证实,托珠单抗作为一种人源化IL-6受体单克隆抗体,通过阻断IL-6信号转导,减少B细胞活化、抑制T淋巴细胞向Th17细胞的分化,从而抑制EAE的疾病进展。B细胞还可分泌IL-10、IL-35等多种抗炎介质参与免疫调节,实验发现将B细胞分泌的IL-10注射到小鼠中会导致温和型EAE的发生^[20],而选择性敲除IL-10基因会导致EAE小鼠病程无缓解,并由于增强的Th1反应导致小鼠脱髓鞘病变^[21]。因此,在MS的发病机制中,IL-6对于疾病复发起主导作用,而IL-10可以缓解疾病进展。

2 RTX治疗MS的机制

2.1 RTX的结构

RTX又名美罗华,是一种抗CD20的嵌合型人/鼠单克隆抗体。抗CD20抗体均以B细胞表面分子为靶点,启动介导B细胞溶解的免疫反应,进行B细胞清除治疗。CD20抗原是非糖基化的III型跨膜磷蛋白,为B淋巴细胞表面特异性标志,它仅表达于早期B淋巴细胞和成熟B细胞,而在淋巴干细胞和浆细胞中不表达,因此,RTX可选择性地清除B淋巴细胞而不影响其再生和抗体生成。据报道^[22],RTX可清除外周血中100%和脑脊液中90%的B淋巴细胞。

2.2 RTX的B细胞耗竭机制

RTX主要通过以下四种机制杀伤B细胞^[23,24]。

①抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC): RTX是由人IgG1抗体Fc段和鼠CD20单克隆抗体Fab段构成的,Fc区域通过与B细胞表面的Fc γ R结合,激发ADCC作用,继而引发一系列信号通路,即炎性因子、趋化因子、活性氧等释放作用于B淋巴细胞,导致 $CD20^+$ B细胞溶解。②抗体介导的细胞吞噬作用:吞噬细胞表面的Fc γ R与已结合于B细胞表面的RTX结合,B细胞被吞噬内化,达到清除B细胞的作用。③补体依赖的细胞毒作用:通过C1q激活补体,导致级联反应,形成膜攻击复合物,导致表面带有CD20的B淋巴细胞溶解;此外,补体活化过程中产生的小片段C3a和C5a,作为中性粒细胞趋化因子,可辅助中性粒细胞作用于B淋巴细胞溶解作用。④抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡:可以启动caspase-3信号转导通路从而诱导细胞发生凋亡。其中,抗体依赖的细胞毒作用和补体依赖的细胞毒作用在RTX作用机制中占重要地位。

3 RTX治疗MS的方案、疗效评价及监测指标

3.1 RTX治疗MS的方案

目前尚无统一的RTX治疗MS策略,大部分研究采用按体表面积 375 mg/m^2 ,静脉滴注,每周1次,连用4周;或1000 mg静脉滴注,共用2次,间隔2周。有研究发现^[25],小剂量RTX对预防中国视神经脊髓炎病人有效,具体方案为:100 mg RTX,每周1次,连用3周,间隔4周后检测 $CD19^+$ B细胞计数,若其百分比 $\geq 1\%$,再次给予100 mg RTX,该方案可以作为国内MS病人治疗的一个选择。此外,临床研究还报道了多种MS治疗方案:单次静脉输注500 mg或1000 mg,每隔6个月一个疗程^[26];初始剂量波动在500~2000 mg,在1个月内分2次输注,随后以维持剂量(100~2000 mg)之间,最常见的是500 mg,1000 mg)每6个月输注一次^[1]。

3.2 RTX疗效评价指标

根据扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评分、发作次数、年复发率(annual recurrence rate, ARR)、核磁增强病灶及T2相总病灶数目、体积变化,评价RTX治疗效果;同时评价RTX治疗期间的不良反应。

3.3 RTX治疗监测指标

RTX治疗期间可通过监测B细胞计数来指导用药, $CD19/CD20^+$ B细胞重建多发生在6个月开始,但也有少数重建发生于6个月之内,有研究表

明,每月监测该细胞计数,定期每隔6个月给予1 000 mg RTX是最好的长期管理策略,此外,该研究还发现部分患者当CD19/CD20计数为0时仍会复发,故关于MS复发与CD19/CD20⁺B细胞计数尚无明确关系^[27]。Kim等^[28]研究发现,CD27⁺记忆B细胞可以更好的评估B细胞重建,并建议当外周血CD27⁺记忆B细胞数大于0.05%时需要输注RTX。另外,有研究表明,监测CD19⁺CD27⁺记忆B细胞是评判复发一个更加合理的生物学标志,并且可以有效减少RTX输注频率^[29]。

4 临床疗效

近年来,国外已有多个关于RTX治疗MS的临床试验报道。一项开盲、多中心、为期72周的I期临床试验^[30],观察了26例复发缓解型MS(Ruapsing-Relapsing, RRMS)患者接受RTX输注(375 mg/m² × 4方案)的安全性及临床疗效,结果显示80.8%患者免于复发,ARR由基线的1.3%降至0.18%,新发T2病灶数目由基线0.92降至0,平均T1增强病灶数目由1.31降至0。OLYMPUS是一个为期96周的双盲随机对照试验,首次证实原发进展型MS(primary progressive MS, PPMS)患者也可从RTX治疗中获益,其将439例患者按2:1随机分组,每24周接受一次2 × 1 000 mg RTX和安慰剂治疗,结果发现RTX组和安慰剂组达到确认疾病进展的时间无统计学差异,头部核磁T2病灶容积增加量RTX组少于安慰剂组,但全脑容积两组相近,亚组分析发现RTX可以减少年龄小于51岁患者和/或存在增强核磁病灶患者的疾病进展^[31]。另外,两项II期临床试验^[32,33]也证实,RTX可以降低RRMS复发风险及ARR、减少新发增强病灶及T2病灶总容积、改善EDSS评分。荟萃分析显示^[34],RTX治疗RRMS后ARR及EDSS评分均有下降。目前国内尚无关于RTX治疗MS的临床试验报道。

一项回顾性研究分析了822例MS患者(平均随访时间为21.8个月)接受100~2 000 mg不同剂量RTX静脉输注,结果显示在整个治疗期间,RRMS、继发进展型MS(secondary progressive MS, SPMS)、PPMS三组ARR分别为0.044、0.038、0.015,仅4.6%的病人出现对比增强病灶,EDSS在RRMS组未发生改变,在SPMS、PPMS组分别增加0.5、1.0分;而RRMS亚组[低剂量组:中位500 mg(100~750 mg);高剂量组:中位1 000 mg(786

~2 000 mg)]分析发现,两种剂量RTX在改善核磁增强病灶数量和ARR方面无统计学意义。2018年,有两组学者同样观察了RTX治疗RRMS、进展型MS的有效性及安全性,结果两组研究均表明RTX治疗MS疗效可观^[2,3]。Granqvist等^[26]在2018年比较了RTX与其他MS疾病修正治疗药物(disease modifying therapy, DMT),包括注射用DMT、富马酸二甲酯、芬戈莫德和那他珠单抗治疗的有效性和依从性,结果表明RTX在药物依从性方面优于其它任何DMTs,在临床复发率和核磁增强影像方面,RTX优于注射用DMT和富马酸二甲酯,而与芬戈莫德和那他珠单抗相比无统计学意义。因此,实际临床应用,MS患者对RTX有良好的满意度,可提升患者的依从性,进而改善MS疾病长期转归。

5 不良反应

RTX治疗不良反应最常见的是输注反应,包括发热、寒战、皮疹、咽喉刺激、颜面潮红、疲劳感、恶心、呕吐、腹泻、震颤、低血压、头晕、头痛,还可能发生休克、急性肿瘤溶解综合征,多发生在第一次输注RTX期间。为减轻输注反应,可于RTX治疗前予以布洛芬口服及肌注苯海拉明,并且输注前30 min以50 mg/h静脉点滴,之后增加至100 mg/h,当发生输注不良反应时可减慢速度或暂停。此外,感染、恶性肿瘤、进行性多灶性白质脑病、乙型肝炎再激活均有报道,其中,感染以呼吸道和泌尿道最常见。多数MS患者对RTX都能耐受,多为低中级别不良反应。还有研究显示RTX治疗MS后出现静脉血栓事件,如深静脉血栓、肺栓塞^[3]。

6 总结及展望

MS的病因和确切发病机制不明,近来研究发现,B细胞参与MS的发病机制,而RTX作为抗CD20⁺B细胞抗体,可通过消灭B细胞而治疗MS,多个临床试验和病例报道已证实RTX具有良好的临床疗效和耐受性,但缺乏长期随访数据。此外,目前尚无明确的RTX治疗剂量方案和最佳治疗剂量,并且在CD19/20⁺B细胞,CD19⁺CD27⁺记忆B细胞重建、计数与MS复发关系、如何更好的指导RTX间隔用药等方面均需进一步研究,RTX有待成为治疗MS的有效药物。

参 考 文 献

[1] Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al. Rituximab in

- multiple sclerosis [J]. *Neurology*, 2016, 87 (20): 2074-2081.
- [2] Alldredge B, Jordan A, Imitola J, et al. Safety and Efficacy of Rituximab: Experience of a Single Multiple Sclerosis Center [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2018, 41(2): 1.
 - [3] Alcalá C, Gascón F, Pérez-Miralles F, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study [J]. *J Neurol*, 2018, 265: 1690-1697.
 - [4] Kabat EA, Freedman DA. A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 Case of multiple sclerosis and in other diseases [J]. *Am J Med Sci*, 1950, 219: 55-64.
 - [5] Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2188-2197.
 - [6] Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis [J]. *Brain Pathol*, 2004, 14: 164-174.
 - [7] Popescu BF, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis [J]. *BMC Neurol*, 2012, 12: 11.
 - [8] Pender MP. The Essential Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis [J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(4): 351-367.
 - [9] Blauth K, Soltys J, Matschulat A, et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid cause demyelination of spinal cord explants [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(6): 765-781.
 - [10] Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(6): 865-870.
 - [11] Mesaros S, Drulovic J, Levic Z. Clinical characteristics and neurophysiologic findings in patients with multiple sclerosis without oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid [J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2003, 131: 122-126.
 - [12] O'Connor KC, Appel H, Bregoli L, et al. Antibodies from inflamed central nervous system tissue recognize myelin oligodendrocyte Glycoprotein [J]. *J Immunol*, 2005, 175: 1974-1982.
 - [13] Yan W, Nguyen T, Yuki N, et al. Antibodies to neurofascin exacerbate adoptive transfer experimental autoimmune neuritis [J]. *Jo Neuroimmunol*, 2014, 277(1-2): 13-17.
 - [14] Derfuss T, Parikh K, Velhin S, et al. Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2009, 106(20): 8302-8307.
 - [15] Lennon VA. Potassium Channel KIR4.1 as an Immune Target in Multiple Sclerosis [J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(2): 115-123.
 - [16] Molnarfi N, Schulze-Topphoff U, Weber MS, et al. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(13): 2921-2937.
 - [17] Harp CT, Ireland S, Davis LS, et al. Memory B cells from a subset of treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients elicit CD4(+) T-cell proliferation and IFN- γ production in response to myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein [J]. *Euro J Immunol*, 2010, 40(10): 2942-2956.
 - [18] Barr TA, Shen P, Brown S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(5): 1001-1010.
 - [19] Korn T, Mitsdoerffer M, Croxford AL, et al. IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2008, 105(47): 18460-18465.
 - [20] Rahmzadeh R, Weber MS, Brück W, et al. B cells in multiple sclerosis therapy-A comprehensive review [J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(6): 544-556.
 - [21] Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells [J]. *Blood*, 2011, 117(2): 530-541.
 - [22] Monson NL, Cravens PD, Frohman EM, et al. Effect of rituximab on the peripheral blood and cerebrospinal fluid B cells in patients with primary progressive multiple sclerosis [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(2): 258-264.
 - [23] Moreno Torres I, García-Merino A. Anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 17(4): 359-371.
 - [24] 张慧儒, 吕会新. 利妥昔单抗与自身免疫性疾病 [J]. *河北医药*, 2016, 38(16): 2522-2524; 2525.
 - [25] Zhang M, Zhang C, Bai P, et al. Effectiveness of low dose of rituximab compared with azathioprine in Chinese patients with neuromyelitis optica: an over 2-year follow-up study [J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(3): 695-702.
 - [26] Granqvist M, Borelalm M, Poorghobad A, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 320-327.
 - [27] Barra ME, Soni D, Vo KH, et al. Experience with long-term rituximab use in a multiple sclerosis clinic [J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2016, 2: 2055217316672100.

- [28] Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years [J]. Arch Neurol, 2011, 68 (11): 1412-1420.
- [29] Lebrun C, Cohen M, Rosenthal-Allieri MA, et al. Only Follow-Up of Memory B Cells Helps Monitor Rituximab Administration to Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders [J]. Neurol Ther, 2018; 1-11.
- [30] Baror A, Calabresi PA, Arnold D, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial [J]. Ann Neurol, 2010, 63 (3): 395-400.
- [31] Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis. Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial [J]. Ann Neurol, 2009, 66: 460-471.
- [32] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2008, 8(5): 417-418.
- [33] Naismith RT, Piccio L, Lyons J, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis [J]. Neurology, 2010, 74(23): 1860-1867.
- [34] Hu Y, Nie H, Yu HH, et al. Efficacy and safety of rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18 (5): 542-548.

良性阵发性位置性眩晕手法复位后残余头晕研究进展

姜春燕^{1,2}, 吴丽¹ 综述 陈伟¹, 刘建仁¹ 审校

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科, 上海市 200011
2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院神经内科, 上海市 200011

摘要: 良性阵发性位置性眩晕(BPPV)是前庭周围性眩晕中最常见的原因,经相应的手法复位治疗,绝大多数患者的眩晕症状消失,部分患者在成功复位后仍有残余头晕(RD),给患者的健康相关生活质量带来诸多困扰,RD产生的原因尚未完全明确,本文总结了国内外学者近年来报道的有关RD的发生率、相关影响因素,并归纳了RD常用的评估方法和治疗手段,以期对BPPV患者RD的规范化及个体化治疗提供参考。

关键词: 良性阵发性位置性眩晕;残余头晕;危险因素;评估;治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.021

良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV),俗称耳石症,是前庭周围性眩晕中最常见的一种,该病主要表现为在特定头位时出现的短暂眩晕发作和眼球震颤,严重时可伴有恶心、呕吐。经相应的手法复位治疗,绝大多数患者眩晕症状消失。然而,部分患者在手法复位后仍有残余头晕(residual dizziness, RD),表现为非旋转性头晕、行走不稳、漂浮感等,症状持续存在或头位改变时出现,不伴眩晕和眼球震颤。RD的存在对患者特别是老年患者的生活造成了诸多困扰。本文将对近年来国内外BPPV手法复位后RD的相关

研究进展做一综述。

1 残余头晕的发病率

RD总体发病率约为13%~61%,往往出现在手法复位后的1月内,到1月时RD的发生率通常已降至30%以下。王兆霞等^[1]前瞻性随访了284位BPPV患者手法复位后RD的发生情况,结果发现BPPV复位后15天、30天、60天及90天后RD的发生率分别为23.49%、13.67%、9.29%及7.75%。近年来对于RD持续时间的研究相对较少,2013年以前的一些研究提示,RD的平均持续时间约为数天到十余天^[2-4]。见表1。

基金项目: 上海市科委医学引导类科技支撑项目(17411964000);上海市浦江人才计划(18PJD023)

收稿日期: 2018-12-25; **修回日期:** 2019-05-25

作者简介: 姜春燕(1983-),女,主治医师,主要从事眩晕和运动障碍疾病研究。

通信作者: 陈伟(1981-),男,博士,副主任医师,主要从事眩晕和运动障碍疾病研究。E-mail: david_chen8106@hotmail.com。刘建仁(1972-),男,博士,主任医师,主要从事脑血管病和眩晕疾病研究。E-mail: liujr021@vip.163.com。