

• 论 著 •

## 老年带状疱疹后神经痛患者的实验性指标分析\*

程 思, 于双双, 张明海<sup>△</sup>

(安徽医科大学附属巢湖医院皮肤与性病科, 安徽 合肥 238000)

**[摘要]** 目的 探讨带状疱疹(HZ)老年患者发展为带状疱疹后神经痛(PHN)的常见因素,以便在临床诊疗中识别高危人群并及时介入干预。**方法** 选取该院皮肤与性病科门诊2021年6—12月收治的187例老年HZ患者的临床资料进行回顾性分析。其中首诊后发展为PHN的患者40例(PHN组),未发展为PHN的患者147例(无PHN组)。统计2组患者的临床资料,使用单因素和多因素分析筛选出可能影响PHN发病的独立危险因素。**结果** 单因素方差分析显示,2组患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、中性粒与淋巴细胞比值(NLR)、C反应蛋白(CRP)水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而血清D-二聚体(D-dimer)、白蛋白与球蛋白比值(AGR)、维生素B<sub>12</sub>、白细胞介素-6(IL-6)、CD4<sup>+</sup>T、1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>、总胆红素(TBIL)水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。二元 logistic 回归分析显示,除 IL-6 $\geq 7$  pg/mL、1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> $< 30$  ng/mL、TBIL $\geq 1.3$  mg/dL 外,D-dimer $\geq 500$  ng/mL、AGR $< 1.5$   $\mu$ L、维生素 B<sub>12</sub> $< 100$   $\mu$ g/mL、CD4<sup>+</sup>T $< 500$  个/mm<sup>3</sup> 均为影响 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 老年 HZ 患者血清学指标 D-dimer $\geq 500$  ng/mL、AGR $< 1.5$   $\mu$ L、维生素 B<sub>12</sub> $< 100$   $\mu$ g/mL、CD4<sup>+</sup>T $< 500$  个/mm<sup>3</sup>,易发生 PHN,治疗时需予以关注。

**[关键词]** 带状疱疹; 神经痛; 血清标志物; 危险因素; 老年人

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.004

中图法分类号:R752.1+2

文章编号:1009-5519(2023)09-1457-04

文献标识码:A

## Analysis of experimental indexes in elderly patients with postherpetic neuralgia\*

CHENG Si, YU Shuangshuang, ZHANG Haiming<sup>△</sup>

(Department of Dermatology and Venereology, Chaohu Hospital of Anhui

Medical University, Hefei, Anhui 238000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the common factors of elderly patients with herpes zoster (HZ) in developing postherpetic neuralgia (PHN), in order to identify high-risk groups and timely intervention in clinical diagnosis and treatment. **Methods** The clinical data of 187 HZ patients from June to December 2021 admitted to the outpatient department of dermatology and venereology in the hospital were retrospectively analyzed. Among them, 40 developed PHN after the first diagnosis (PIN group) and 147 did not develop PHN (no PIN group). The clinical data of the two groups of patients were statistically analyzed, and the independent risk factors that may affect the incidence of PHN were screened by single factor and multi factor analysis. **Results** Single factor analysis of variance showed that there were no significant differences in serum homocysteine (Hcy), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and C reactive protein (CRP) between the two groups ( $P>0.05$ ), while there were significant differences in serum D-dimer, albumin to globulin ratio (AGR), vitamin B<sub>12</sub>, interleukin-6 (IL-6), CD4<sup>+</sup>T, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, total bilirubin (TBIL) level ( $P<0.05$ ). The binary logistic regression analysis showed that D-dimer  $\geq 500$  ng/mL, AGR $< 1.5$   $\mu$ g/L, vitamin B<sub>12</sub> $< 100$   $\mu$ g/mL, and CD4<sup>+</sup>T $< 500$  cells/mm<sup>3</sup> were all independent risk factors affecting the development of PHN in HZ patients, except for IL-6 $\geq 7$  pg/mL, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> $< 30$  ng/mL, TBIL $\geq 1.3$  mg/dL ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Elderly HZ patients with serological indexes D-dimer  $\geq 500$  ng/mL, AGR $< 1.5$   $\mu$ g/L, vitamin B<sub>12</sub> $< 100$   $\mu$ g/mL, CD4<sup>+</sup>T $< 500$  cells/mm<sup>3</sup>, are prone to occur PHN, which should be paid attention to during treatment.

**[Key words]** Herpes zoster; Neuralgia; Serum makers; Risk factors; Elderly

\* 基金项目:安徽省教育厅质量工程项目(2019jyxm1019);安徽医科大学校基金项目(2019xkj168)。

作者简介:程思(1996—),硕士研究生在读,住院医师,主要从事带状疱疹后神经痛的临床诊疗研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 1091032688@qq.com。

带状疱疹(HZ)是由水痘-带状疱疹病毒(VZV)引起的急性皮肤病,患者往往在不知情情况下感染VZV,机体免疫力降低时潜伏在体内的VZV病毒重新复制激活,导致发病<sup>[1]</sup>。患者发作时以躯体单侧出现集簇状水泡为典型表现,约4周疾病出现痊愈,但仍有5%~30%的患者发展为PHN,以老年人居多,表现为针刺样、刀割样、电击样疼痛和不同程度的痛觉过敏,睡眠质量和生活质量也常有不同程度的下降<sup>[2]</sup>。目前,针对PHN的治疗效果皆不尽如人意,至少需要规范治疗1年时间,少数特别严重的病例甚至需要10年,给患者带来沉重的心理与经济负担<sup>[3]</sup>。因此有必要寻找与老年PHN发病相关的危险因素,针对高风险人群予以介入干预,改善患者预后。现将研究报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2021年6—12月就诊于本院皮肤与性病科门诊的老年HZ患者187例,按照后续患者是否发生PHN分为PHN组(40例)和非PHN组(147例)。纳入标准:(1)年龄大于或等于60岁;(2)所有患者均在皮肤科门诊首诊为HZ,参照《皮肤性病学》<sup>[4]</sup>中的相关诊断标准,PHN组参考《带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识》<sup>[5]</sup>中的诊断标准,即皮损完全消失后疼痛,皮损区疱疹消失后1个月仍有局部的抽痛或固定的灼烧痛、间歇性刺痛、痛觉过敏;(3)首诊后接受正规抗病毒治疗;临床资料完整;(4)未合并需要治疗的其他皮肤疾病。排除标准:合并其他原发性神经系统疾病,且免疫抑制诊断明确。安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会审核并批准此研究,所有符合纳入标准的患者均签署知情同意书。

**1.2 研究方法** (1)资料收集:通过门诊系统及门诊病历获取患者首诊及首诊后1个月复诊情况,确定患者是否发展为PHN,分为PHN组(40例)及无PHN组(147例)。统计记录2组患者的一般资料及血清学指标[包括血清中D-二聚体(D-dimer)、白蛋白(ALB)与球蛋白(GLB)比值(AGR)、维生素B<sub>12</sub>、白细胞介素-6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)、CD4<sup>+</sup>T、中性粒与淋巴细胞比值(NLR)、1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>、C反应蛋白(CRP)、总胆红素(TBIL)]。(2)资料处理:将以上血清学指标进行转化及分级处理,以上变量均属于数值型变量,按照各指标以下临界值予以重新分层:D-dimer(500 ng/mL)、AGR(1.5 μ/L)、维生素B<sub>12</sub>(100 μg/mL)、IL-6(7 pg/mL)、Hcy(15 mmol/L)、CD4<sup>+</sup>T(500 个/mm<sup>3</sup>)、NLR(2.55)、1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>(30 ng/mL)、CRP(0.6 mg/dL)、TBIL(1.3 mg/dL)。通过单因素、多因素分析,筛选影响本地区老年HZ患者发展为PHN的危险因素。

**1.3 统计学处理** 使用Excel2019对收集信息建立数据库,使用SPSS23.0软件进行统计学分析,计数资料采用率或构成比表示,将相关因素分别进行χ<sup>2</sup>检验,再

对有统计学意义的相关因素进行二元多因素 logistic 回归分析。P<0.05 表示差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 影响 HZ 患者发生 PHN 的单因素分析** 2 组患者血清 Hcy、NLR、CRP 水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。而 2 组患者血清 D-dimer、AGR、维生素 B<sub>12</sub>、IL-6、CD4<sup>+</sup>T、1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>、TBIL 水平比较,差异均有统计学意义(P<0.05);表明 D-dimer≥500 ng/mL、AGR<1.5 μ/L、维生素 B<sub>12</sub><100 μg/mL、IL-6≥7 pg/mL、CD4<sup>+</sup>T<500 个/mm<sup>3</sup>、1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub><30 ng/mL、TBIL≥1.3 mg/dL 患者更易发展为 PHN。见表 1。

表 1 影响 HZ 患者发生 PHN 的单因素分析[n(%)]

危险因素	非 PHN 组 (n=147)	PHN 组 (n=40)	χ <sup>2</sup>	P
D-dimer(ng/mL)			3.864	0.049
<500	45(30.61)	6(15.00)		
≥500	102(69.39)	34(85.00)		
AGR(μ/L)			22.348	<0.001
<1.5	137(93.20)	26(65.00)		
≥1.5	10(6.80)	14(35.00)		
维生素 B <sub>12</sub> (μg/mL)			15.462	<0.001
<100	70(47.62)	33(82.50)		
≥100	77(52.38)	7(17.50)		
IL-6(pg/mL)			9.602	0.002
<7	61(41.50)	6(15.00)		
≥7	86(58.50)	34(85.00)		
Hcy(mmol/L)			0.036	0.849
<15	76(51.70)	20(50.00)		
≥15	71(48.30)	20(50.00)		
CD4 <sup>+</sup> T(个/mm <sup>3</sup> )			98.344	<0.001
<500	11(7.48)	33(82.50)		
≥500	136(92.52)	7(17.50)		
NLR			0.013	0.909
<2.55	86(58.50)	23(57.50)		
≥2.55	61(41.50)	17(42.50)		
1,25-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> (ng/mL)			16.627	<0.001
<30	68(46.26)	33(82.50)		
≥30	79(53.74)	7(17.50)		
CRP(mg/dL)			0.593	0.441
<1.6	101(68.71)	30(75.00)		
≥1.6	46(31.29)	10(25.00)		
TBIL(mg/dL)			16.065	<0.001
<1.3	96(65.31)	12(30.00)		
≥1.3	51(34.69)	28(70.00)		

**2.2 影响 HZ 患者发生 PHN 的 logistic 回归分析** 除 IL-6 ≥ 7 pg/mL、1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> < 30 ng/mL、TBIL ≥ 1.3 mg/dL 外,D-dimer ≥ 500 ng/mL、AGR < 1.5 μ/L、维生素 B<sub>12</sub> < 100 μg/mL、CD4<sup>+</sup>T < 500 个/mm<sup>3</sup> 均为影响 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素(P<0.05)。见表 2。

表 2 影响 HZ 发生为 PHN 的 logistic 回归分析

危险因素	$\beta$	SE	Wald/ $\chi^2$	OR	P	95%CI
D-dimer $\geq$ 500 ng/mL	3.770	1.289	8.556	43.365	0.003	3.469~542.134
AGR $<$ 1.5 $\mu$ /L	2.501	0.938	7.111	12.201	0.008	1.940~76.712
维生素 B <sub>12</sub> $<$ 100 $\mu$ g/mL	2.397	1.114	4.627	10.989	0.031	1.237~97.582
IL-6 $\geq$ 7 pg/mL	0.720	0.751	0.917	2.054	0.338	0.471~8.956
CD4 <sup>+</sup> T $<$ 500 个/mm <sup>3</sup>	5.600	5.600	1.210	270.424	$<$ 0.001	25.258~2 895.339
1,25-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> $<$ 30 ng/mL	1.584	0.823	3.705	4.877	0.054	0.971~24.480
TBIL $\geq$ 1.3 mg/dL	0.944	0.690	1.871	2.570	0.171	0.664~9.941

注: $\beta$ 表示回归系数;SE表示标准误;OR表示比值比;95%CI表示95%置信区间。

### 3 讨 论

PHN 是一种复杂的神经病理性疼痛综合征,疼痛可表现为各种类型,低剂量的刺激即可诱发高强度的疼痛,其致病机制尚无统一论,目前学术界认为存在外周敏化和中枢敏化 2 种机制<sup>[6]</sup>。这 2 种机制共同作用使患者的神经末梢受到损伤,致使患者出现与皮肤受损程度不相称的疼痛。老年人随着年龄的增长,组织退化,遭受病毒攻击后神经末梢易受到损伤,且修复能力低,损伤恢复需要的时间长,愈合缓慢。同时细胞免疫功能降低,对于病毒的抵抗能力差,易感染 VZV 病毒<sup>[7]</sup>。部分研究指出,一些老年 HZ 患者经治疗后仍存在复发风险,病毒再次复制时对神经损伤伤害更严重,进而增加 PHN 的发生率<sup>[8]</sup>。事实上除年龄已经被公认为是影响 HZ 发展为 PHN 的危险因素,关于其他如患者性别、急性期疼痛强度等因素的诸多研究呈现截然相反的结论<sup>[9]</sup>。究其原因可能是这些指标多数依靠患者的主观判断和病情回顾,发生偏倚的可能性较大。鉴于此,本研究中选择常规实验性指标,通过数据分析筛选出可能影响 PHN 发生、发展的独立危险因素,旨在以一种更加便利的方式筛选老年患病人群中值得关注的对象,及时予以对症治疗,减轻疾病带来的危害。本研究中的二元 logistic 回归分析显示,患者血清 D-dimer  $\geq$  500 ng/mL、AGR $<$ 1.5  $\mu$ /L、维生素 B<sub>12</sub> $<$ 100  $\mu$ g/mL、CD4<sup>+</sup>T $<$ 500 个/mm<sup>3</sup> 是导致老年 HZ 患者发展为 PHN 的独立危险因素。

D-dimer 是一种纤维蛋白降解产物,临床上认为正常范围内的 D-dimer 可以排除静脉血栓栓塞(VTE)和肺动脉栓塞(PE)。有研究表明,D-dimer 水平升高与发生 VTE 的风险增加直接相关,后续长达 8 年的追踪实验表明,前期 D-dimer 水平升高的 VTE 患者再次复发的可能性较高,抗凝治疗周期明显延长<sup>[10]</sup>。这在一定程度上说明了 D-dimer 水平升高可以作为反映患者血凝和纤溶系统功能状态的前瞻性指标。尽管此前尚未有研究将 D-dimer 水平异常升高作为 PHN 发生的独立危险因素,但本研究结果显示,2 组患者的血清 D-dimer 水平差异显著,原因可能为 D-dimer 水平升高的患者血液呈高凝状态或体内存在继发的纤溶亢进,引起受损皮肤局部的血液循环状况不佳,致使发生皮疹区域的皮肤恢复缓慢,局部

炎症得以持续进行,最终损伤神经,发展为 PHN。

AGR 在健康人体内数值相对恒定,机体有炎症发生或患者罹患自身免疫性疾病时,血浆中的 ALB 水平降低,GLB 水平升高。因此,计算 AGR 可作为反映机体炎症状态的有效指标<sup>[11]</sup>。PHN 患者长时间地反复发作疼痛,使体内形成持久的慢性炎症,因此 ALB 水平降低<sup>[12]</sup>。本研究中,PHN 组 AGR 降低的发生率为 35.00%,远大于非 PHN 组的 6.80%,2 组间 AGR 差异明显;且本研究在纳入样本时已经排除了引起 ALB 水平降低的最常见因素(自身免疫性疾病),因此可认为 AGR $<$ 1.5  $\mu$ /L 是 PHN 发生的独立危险因素。本研究中还选取了同为反映炎症状况的指标 NLR、CRP 和 IL-6,2 组间 3 种指标水平比较,差异无统计学意义( $P>$ 0.05)。其原因可能为 NLR、CRP 是反映炎症急性发作时的指标,与慢性炎症的相关性不强;IL-6 是一种炎性细胞因子,机体发生炎症反应时由免疫细胞释放到受损组织周围,同时 IL-6 也是 GLB 的重要组成部分,血液浓度在炎症反应中随 GLB 水平的升高而增加,故在单因素分析时,其浓度在 2 组之间有显著差异,而在二元回归分析中不能作为独立的危险因素。

维生素 B<sub>12</sub> 是一种营养神经的物质,可以发挥镇痛抗炎作用,常被用来治疗各种慢性疼痛,临床诊疗过程中有时会给予局部注射维生素 B<sub>12</sub> 的方式来缓解 HZ、PHN 患者的疼痛。WANG 等<sup>[13]</sup>的研究证明,注射维生素 B<sub>12</sub> 后能够显著改善患者的生活质量,减少止痛药物的使用。很少有研究将血液中维生素 B<sub>12</sub> 浓度与 PHN 联系起来。临床针对老年 PHN 患者的检查过程发现,某些老年 HZ 患者血清维生素 B<sub>12</sub> 含量高于正常值,即使他们在急性期就产生严重的疼痛,但后续却并未发展为 PHN。由此推断维生素 B<sub>12</sub> 的水平与 PHN 的发生可能有相关性,故将此指标纳入本研究。本研究结果显示,2 组间血清维生素 B<sub>12</sub> 水平有显著差异,且维生素 B<sub>12</sub> $<$ 100  $\mu$ g/mL 的老年 HZ 患者后续发展为 PHN 的概率是水平正常或较高者的 10 倍以上。因此可以认为维生素 B<sub>12</sub> $<$ 100  $\mu$ g/mL 是发生 PHN 的独立危险因素。

氧化应激在 HZ 的发展过程中起着至关重要的作用。老年患者由于自身衰老,抗氧化水平降低,易造成体内氧化与抗氧化反应失衡,形成氧化应激。应

激过程中产生的氧自由基蓄积在体内,使细胞发生氧化性死亡。有研究表明,发生 HZ 时,背根神经节中蓄积的活性氧和活性氮会造成神经细胞的损伤,从而引起神经性疼痛<sup>[14]</sup>。基于此,作者选取了可以反映机体抗氧化水平的血清学指标如 1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>、TBIL 及 Hcy 进行观察,探究此类指标与 PHN 发生、发展之间的关联。本研究结果显示,2 组患者的血清 TBIL 及 Hcy 水平无显著差异,2 组血清 1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 水平在单因素分析中有显著差异,但在二元回归分析中被剔除。1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 是维生素 D 在体内的主要储存形式,维生素 D 可以抑制炎症反应,同时发挥抗病毒作用,虽然本研究结果显示,1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 不是独立危险因素,但 SHILLO 等<sup>[15]</sup>的研究已经证实维生素 D 会增加糖尿病患者及类风湿患者的神经性疼痛。因此,有必要在后续的研究中增加样本量,以免遗漏有意义的指标。

老年人随着年龄的增长,免疫功能逐渐下降,感染 VZV 病毒后体内 T 细胞遭到攻击,清除病毒的能力大幅度降低。研究证据表明,与非 PHN 患者相比,PHN 患者血清内 CD4<sup>+</sup> T 细胞大幅度降低,且降低的程度与 PHN 病情的严重程度有明显相关性<sup>[16]</sup>。尽管此前缺少研究将 CD4<sup>+</sup> T 细胞列为影响 PHN 发生的独立危险因素,但本研究中患者血清 CD4<sup>+</sup> T 水平与 PHN 发生率有高度相关性。造成 CD4<sup>+</sup> T 细胞降低最常见的免疫抑制及血液系统疾病在纳入实验时已被排除,故结合二元回归分析结果可以认为 CD4<sup>+</sup> T < 500 个/mm<sup>3</sup> 是 PHN 的独立危险因素。

综上所述, D-dimer ≥ 500 ng/mL、AGR < 1.5 μ/L、维生素 B<sub>12</sub> < 100 μg/mL、CD4<sup>+</sup> T < 500 个/mm<sup>3</sup> 是影响老年 HZ 患者发展为 PHN 的独立危险因素,在临床诊疗中需予以重点关注。

#### 参考文献

- [1] HADLEY G R, GAYLE J A, RIPOLL J, et al. Post-herpetic neuralgia: A review[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(3): 17.
- [2] YAMADA K, KUBOTA Y, SHIMIZU Y, et al. Sleep shortage is associated with postherpetic neuralgia development through hyperesthesia and acute pain intensity: A community-based prospective cohort study[J]. *Pain Pract*, 2019, 19(5): 476-483.
- [3] WEI S, LI X, WANG H, et al. Analysis of the Risk Factors for Postherpetic Neuralgia [J]. *Dermatology*, 2019, 235(5): 426-433.
- [4] 张建中, 高兴华, 郑敏, 等. 皮肤性病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 68-70.
- [5] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(3): 161-167.
- [6] MALLICK-SEARLE T, SNODGRASS B, BRANT J M. Postherpetic neuralgia: Epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology [J]. *J Multidiscip Health*, 2016, 9: 447-454.
- [7] ZHOU H, WANG Z, JIN H, et al. A systematic review and meta-analysis of independent risk factors for postherpetic neuralgia[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12181-12189.
- [8] KOSHY E, LU M T, KUMAR H, et al. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018, 84(3): 251-262.
- [9] DU J, SUN G, MA H, et al. Prevalence and risk factors of anxiety and depression in patients with postherpetic neuralgia: A retrospective study[J]. *Dermatology*, 2021, 237(6): 891-895.
- [10] HALABY R, POPMA C J, COHEN A, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(1): 55-59.
- [11] WANG H, ZHOU H, JIANG R, et al. Globulin, the albumin-to-globulin ratio, and fibrinogen perform well in the diagnosis of Periprosthetic joint infection [J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2021, 22(1): 583.
- [12] 张丽君, 毕晓东, 徐全晓. 带状疱疹后神经痛危险因素及 GCHI 基因多态性[J]. *中国医院感染学杂志*, 2021, 31(6): 871-875.
- [13] WANG J Y, WU Y H, LIU S J, et al. Vitamin B12 for herpetic neuralgia: A meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Complement Ther Med*, 2018, 41: 277-282.
- [14] OSKAY T, KESKIN C, ÖZEN M. Antioxidant and inflammatory biomarkers in herpes zoster [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(8): 3924-3929.
- [15] SHILLO P, SELVARAJAH D, GREIG M, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabet Med*, 2019, 36(1): 44-51.
- [16] FORBES H J, BHASKARAN K, THOMAS S L, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study [J]. *Neurology*, 2016, 87(1): 94-102.

(收稿日期: 2022-12-10 修回日期: 2023-03-09)