

The 2021 Yearbook of Neurorestoratology

2021 神经修复学年鉴

Hari Shanker Sharma^{1*}, Michael Chopp^{2*}, 陈琳^{3*}, Anna Sarnowska^{4*}, 薛孟州⁵, 敖强⁶, Dario Siniscalco⁷, 陈鲁葵⁸,
Ziad Hawamdeh⁹, 黄红云¹⁰; 陈娣(译)^{10#}, 刘娜(译)^{11#}, 陈琳³(审校)

1. 瑞典乌普萨拉大学医院 中枢神经系统损伤和修复重点实验室
2. 美国密歇根州底特律市亨利福特医院神经内科; 美国密歇根州罗切斯特奥克兰大学物理系
3. 中国北京中医药大学东直门医院神经外科
4. 波兰华沙波兰科学院 Mossakowski 医学研究所再生医学转化平台
5. 中国河南郑州大学第二附属医院脑血管病科
6. 中国四川成都四川大学国家药品监督管理局组织再生生物材料质量研究与控制重点实验室&医疗器械监管科学研究所&国家生物材料工程技术研究中心
7. 意大利那不勒斯坎帕尼亚大学实验医学系
8. 中国广州南方医科大学中医院神经科学中心神经外科
9. 约旦安曼约旦大学医学院
10. 中国北京市虹天济神经科学研究院
11. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

原文

Hari Shanker Sharma, Michael Chopp, Lin Chen, Anna Sarnowska, Mengzhou Xue, Qiang Ao, Dario Siniscalco, Lukui Chen, Ziad Hawamdeh, Hongyun Huang. The 2021 yearbook of Neurorestoratology[J]. J Neurorestoratology, 2022, 10(3): 100008.

收稿日期

2022-08-07

通讯作者

黄红云 huanghongyun001@126.com

注: *为原文并列第一作者; #为译文并列第一译者

摘要 今年, 神经修复学领域快速发展, 不断获得突破。如 2020 年神经修复学年鉴中所述, 尽管冠状病毒持续大流行造成困难重重, 但大多数神经修复学同事都继续在从事他们的研究, 并取得令人鼓舞的结果。2021 年神经修复学年鉴概述了神经系统疾病发病机制、神经修复机制和临床治疗成果的最新进展。阿尔茨海默病的发病机制和危险因素是最突出热点研究课题之一。 β -淀粉样蛋白积累和 tau 蛋白沉积究竟是神经退行性过程的结果, 还是致病原因仍然存在争议。神经发生是一种重要的神经修复机制, 但是成人大脑中是否存在神经干细胞? 故成人的神经发生可能无法来自内源性神经干细胞。神经修复疗法是 2021 年的重要研究领域, 这些疗法正在改善神经系统疾病患者的生存质量。以细胞治疗为基础的神经疾病和损伤修复方面, 学者们做了大量重要探索。但大多数多中心、双盲或观察组盲、安慰剂对照、随机临床试验结果显示, 间充质基质细胞或间充质干细胞衍生产品治疗亚急性或恢复期缺血性卒中患者并无有效阳性。与对照组相比, 试验组的生存质量的改善没有显著差异。令人兴奋的是, 越来越多的临床研究显示脑机接口治疗可使神经功能缺损患者受益。在药物神经修复疗法中, 阿杜那单抗(Aduhelm)和甘露寡糖钠分别获得美国食品药品监督管理局和中国国家药品监督管理局批准, 用于治疗轻度至中度阿尔茨海默病患者。由于药物使用中相关争议问题, 批准这些药物的临床使用在医学和科学界引起了广泛争议。经随机对照试验显示阴性结果或有效证据不足的方法, 继续在低水平证据重复研究意义不大。因此, 我们强烈建议进行多中心、双盲、安慰剂对照、随机临床试验来寻找更有前景的创新治疗方法, 并尽可能促进其临床转化。

关键词 神经修复学年鉴; 发病机制; 神经修复机制; 治疗效果; 随机对照试验

中图分类号 R741 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220661

1 背景

自 2016 年起每年编撰的《神经修复学年鉴》广受欢迎。年鉴系统介绍学科主要进展, 包括神经系统疾病发病机制、神经修复机制和重要临床治疗成果。科学家、医生、医疗保健专业人员(和/或)学生可从年鉴了解了神经修复学领域主要新进展和学科发展, 均受益匪浅。

2021 年, 新冠病毒全球大流行持续存在。即使在这种艰险

的情况下, 全球神经修复学界同事一如既往, 成功地进行了不少开创性研究。

2 在疾病发病机制或神经系统退化方面的新发现

β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)和 tau 蛋白沉积是否是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)神经退行性变的主要原因或结果仍存在争议。Ayalon 等^[1]报告单抗 Semorinemab 可减少转基

因小鼠模型中 tau 蛋白沉积,并增加 AD 患者的全身系统内 tau 蛋白的浓度。tau 蛋白沉积的减少是否会改善或稳定 AD 患者的行为、认知和非认知症状则需要进一步的研究。此外,越来越多的证据表明,一些常见长期持续感染(如败血症或肺炎)可能增加痴呆风险^[2]。因此,AD 发病机制可能部分归因于对慢性感染的炎症反应。

睡眠障碍或睡眠受损可能会加速 A β 的积累和 A β 诱导的病理进展^[3]。睡眠可能通过减少 DNA 双链断裂的积累来修复 DNA 损伤^[4]。

3 神经修复治疗新机制

神经发生是一种重要神经修复机制。内源性神经元有两个来源,一是星形胶质细胞或神经胶质细胞的细胞转化,另一种是神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的分化。去年几份报告显示星形胶质细胞或神经胶质细胞可以转化为具有神经元特性的神经元^[5]。今年 Tang 等^[5]的研究表明,NeuroD1 重编程神经元可以成功地发育并整合到视觉皮质回路中,从而恢复患者缺血性损伤后的视力。Bruzeliuss 等^[6]通过直接重编程将人类成人皮肤成纤维细胞转化为 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)能神经元。Maimon 等^[7]报告,表达胶原纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)的胶质细胞被转化为新的神经元,与正常神经元成熟过程相似并具有成熟神经元特征。Liu 等^[8]报告 Neurog2 可直接将中脑和脊髓星形胶质细胞转化为功能性神经元。然而,Wang 等^[9]在小鼠大脑中使用严格谱系追踪发现,所谓星形胶质细胞转换的神经元实际上是内源性神经元。在另一项研究中,高表达 SOX2 的 NG2⁺胶质细胞(少突胶质细胞祖细胞)可产生新的神经元并促进脊髓损伤后功能恢复^[10]。因此,如果能被转化的话,最重要的问题是证明那些转化神经元是否真能够整合到原有神经环路中,并修复受损功能的功能特性。

此外,通过分析单核转录组或进行单核 RNA 测序,已确定成人海马体中不存在未成熟神经元^[11,12]。这表明成人中没有来自内源性 NSC 的神经元。到目前为止,成人大脑中是否存在 NSCs 仍存在争议。即使假设成人大脑中存在少量 NSC,但在体内增殖和分化也受限。因此,没有足够新的内源性神经元能够补偿脑损伤或退化后丢失的神经元。外源性未成熟或成熟神经元移植可能是神经元替代最重要的神经修复手段。最近,在临床预试验研究中,嗅神经元移植在 AD 和血管性痴呆患者中显示显著神经修复作用^[13,14]。嗅神经元是神经创伤和(或)神经退行性疾病中具有替代前景的神经元。

Hilton 等^[15]发现突触前活动区重要成分能阻止成年小鼠的轴突再生。通过下调突触分子成分降低神经元兴奋性可以刺激成人脊髓损伤后的轴突再生。由于突触可塑性的不同阶段在记忆巩固中发挥不同作用,在特定时间窗口内使用具有长时程增强(long-term potentiation, LTP)的光遗传学手段可为神经可塑性活动提供精确定位、时间和特征。这也可以选择性地消除记忆早期阶段的 LTP^[16]。Alvarez 等^[17]报告具有增强超分子运动的

生物活性支架在严重的脊髓损伤的小鼠模型中可以调节受损神经组织,并通过血管生长、轴突再生、髓鞘形成、运动神经元存活和减少胶质增生等机制促进神经功能恢复。

4 临床诊断与神经修复治疗方面的成果与进展

4.1 细胞治疗

细胞疗法仍然是今年神经修复学中最突出热门话题之一。Kuang 等^[18]报告 39 例晚期脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)患者接受嗅鞘细胞治疗,细胞被移植到受伤部位相邻的脊髓实质内。在这项研究中,在 7 年的随访期内大多数患者显示神经功能改善和生活质量提高。Cheng 等^[19]报告 13 例晚期 SCI 患者接受嗅鞘细胞移植,其中有 8 例在 10 年的随访中有明显神经功能改善。但 Zamani 等^[20]报告腰穿联合移植嗅鞘细胞和骨髓间充质基质细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)治疗 3 例晚期完全性 SCI 患者,其中 2 例感觉评分没有提高,所有 3 例患者运动功能均无改善。这表明腰穿联合注射嗅鞘细胞和 MSCs 可能是不适当移植方法。Orace-Yazdani 等^[21]报告对 11 例亚急性完全性 SCI 患者通过腰穿移植自体 MSCs 和施万细胞,其中 8 例表现出感觉和运动改善。另有报告对 41 例 SCI 患者反复进行蛛网膜下腔注射脐带 MSCs 后,神经功能显著改善,生活质量提高^[22]。5 例晚期完全性 SCI 患者在损伤部位相邻节段鞘内移植脐带 MSCs 后,感觉功能改善,但运动功能未改善^[23]。对 SCI 患者疤痕切除后植入带有脐带 MSCs 的组织工程支架,随访观察 2~5 年,1/3 的急性完全 SCI 患者和几乎 1/2 的晚期完全性 SCI 患者得到功能改善^[24]。然而国际神经修复学会/中国神经修复学会(IANR/CANR)禁止切除受伤脊髓组织^[25,26]。6 例亚急性完全性胸段 SCI 患者接受自体纯化施万细胞移植后并未显示临床症状改善^[27]。虽然在后期随访中,通过纵向电生理评估,6 例患者中都检测到连续性胸腹运动信号^[28]。8 例慢性 SCI 患者(4 例完全性和 4 例不完全性)接受 MSCs 移植治疗,其中 1 例显示部分运动和感觉功能改善^[29]。公认诱导后的多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)能够修复患者受损神经;但目前只有 1 项人类 iPSC 衍生神经干/祖细胞治疗 SCI 的安全性临床研究方案报告^[30]。

Ahn 等^[31]报告 1 例急性脑卒中成年男性患者,伴有左侧肢体瘫痪,2 次(间隔 8 d)静脉内移植人脐带 MSCs,治疗 65 周后,没有出现不良反应,并返回到他原来的工作岗位。1 例严重大脑中动脉闭塞患者在卒中发作 14 d 后,接受联合静脉内脑活素(Cerebrolysin)和自体骨髓 MSCs 动脉内输注,显示运动功能完全恢复^[32]。另 1 例急性缺血性脑卒中患者接受了静脉脐带血单核细胞治疗后,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)显著下降(从 9 分到 1 分),而伯格平衡量表评分显著提高(从 0 到 48)^[33]。3 例脑卒中后遗症患者接受立体定向植入自体脂肪干细胞治疗,6 个月随访时显示明显神经功能改善^[34]。不幸的是, MSCs 静脉内移植治疗亚急性期或恢复期缺血性卒中的几项双盲或观察者盲随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)并未显示阳性结果^[35-39](2020

年年鉴中遗漏了参考文献39)。随机对照试验中, MSCs组与对照组相比,生活质量改善没有差异。在 Law^[35]的研究中,招募了17例患者(治疗组9例,对照组8例)。尽管治疗组中梗死体积绝对值有所改善,但12个月随访时中位NIHSS评分没有组间差异。Chung^[36]的研究是1项观察者盲随机对照临床试验,招募了54例患者(MSCs治疗组39例,对照组15例)。尽管与对照组相比, MSCs治疗组下肢运动功能(Fugl-Meyer 下肢评估)有显著改善;但在3个月时,2组之间改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分无显著差异。神经影像学分析发现, MSCs组患者大脑半球间神经连接和病侧神经连接显著增加^[37]。在这项试验中,年轻患者和卒中发病后早期开始治疗可能会促进下肢运动功能改善^[38]。Jaillard^[39]的RCT研究招募了31例患者(治疗组16例,对照组15例)。尽管观察到治疗组NIHSS中运动评分、Fugl-Meyer运动评分有明显改善,但治疗组患者没有观察到 Barthel 指数、NIHSS 和 mRS 评分变化。迄今为止,除了嗅鞘细胞可治疗缺血性卒中后遗症外,其他细胞治疗的多中心、双盲或观察者盲 RCT 尚无患者生存质量显著改善的报告。此外,还应考虑血管内输注不同来源 MSCs 的安全性^[40]。Kabataş 等^[41,42]证明3种途径(鞘内、静脉内和肌肉内)移植脐带 MSCs 是安全的,可以改善缺血缺氧脑病患者的神经功能。Min 等^[43]观察到同时输注同种异体脐带血和促红细胞生成素对脑瘫患儿有治疗效果(该参考文献在2020年年鉴中被遗漏)。

Amanat 等^[44]报告,脐带组织 MSCs 移植是安全的,并且临床和影像学结果均有改善。Zhang 等^[45]利用基于弥散张量成像的定量磁敏图显示接受脐带血细胞治疗的脑瘫儿童行为改善与特征性白质变化相关。

Kobinia 等^[46]报告,4例自闭症患者接受自体骨髓细胞治疗后一直持续有改善。Nguyen 等^[47]发现自体骨髓单个核细胞移植与行为干预相结合在自闭症儿童中是安全的且耐受性良好。但在1项随机对照试验研究中,Sharifzadeh 等^[48]报告,鞘内注射自体骨髓 MSCs 对自闭症患者的临床疗效有限。

Petrou 等^[49]报告19例肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)患者重复注射自体 MSCs 安全,其中13例在观察期 ALS 功能量表(ALSFRS-R)分数斜率提>25%。Sharma 等^[50]报告,在对照回顾性研究中,骨髓单个核细胞移植安全,150例 ALS 患者显示长期有效并且生存率提高。Nabavi 等^[51]进行了单中心、前瞻性、纳入I期/IIA期 ALS 患者17例的开放临床细胞治疗试验,注射同种异体脂肪来源 MSCs 细胞后,患者神经功能没有改善,生存期未延长。Tavakol-Afshari 等^[52]报告1项单中心、前瞻性、开放性无安慰剂对照研究,对 ALS 患者鞘内和静脉内给予 MSCs,在最初3个月疾病进展延迟,但随后疾病进展加速。

Wang 和 Guo 等^[13,14]报告嗅鞘细胞移植可持续改善血管性痴呆和 AD 患者神经和心理受损行为。Kim 等^[53]通过 Ommaya 储液囊对9例轻度至中度 AD 患者进行脐带血来源 MSCs I 期临床试验,治疗相对安全且耐受性良好。但嗅神经元和 MSCs 对痴呆的治疗作用应通过前瞻性、多中心、双盲或观察盲随机对照临

床试验证实。

Nittala 等^[54]对15例非血管年龄相关性黄斑变性患者,进行人中枢神经干细胞移植;第12个月时整体萎缩图面积变化没有统计学差异。但人中枢神经干细胞移植似乎与移植象限中萎缩图病变缓慢扩张相关。

Kawabori 等^[55]使用脑内立体定向植入改良骨髓来源 MSCs (SB623)治疗创伤性脑损伤后遗症。在这项研究中,尽管接受治疗患者运动损伤量表评分明显降低,但功能量表-残疾评定量表、上肢动作评估量表、步态速度、NeuroQOL 上肢和下肢 T 分数以及由患者和临床医生评估的总体评分与对照组相比没有统计学差异。

Petrou 等^[56]报告进展性多发性硬化症患者进行重复注射 MSCs 在短期/中期安全,可获得持续长达4年临床疗效(尤其是接受超过2次注射治疗的患者)。Harris 等^[57]报告给予自体间充质干细胞衍生神经祖细胞(MSC-NPs)鞘内注射治疗多发性硬化症患者2年随访结果,重复 IT-MSC-NP 治疗在2年内受益,但此后不能持续其治疗效果。Tuekprakhon 等^[58]报告玻璃体内注射 BM-MSCs 治疗视网膜色素变性患者安全,具有潜在(保持稳定)治疗效果。

Chung 等^[59]报告动脉内移植自体骨髓源 MSCs 治疗多系统萎缩小脑型患者,在3个月随访期间显示,中剂量和高剂量组 MSA 评级量表(UMSARS)评分比低剂量组恶化增加缓慢。

4.2 神经刺激/神经调节和脑机接口

人脑真的可以和机器相连吗?今年的一些亮点研究将会支持人脑可以与机器相连这种观点。令人兴奋的是,脑机接口研究在2021年取得了显著的进展。Willett 等^[60]开发了一种皮质内脑机接口,它可以解码来自运动皮质神经活动中书写动作信号,并可完成实时翻译用来帮助脊髓损伤后手部瘫痪患者。Cajigas 等^[61]报告完全植入脑机接口可安全可靠地解码来自运动皮质的运动意图,从而实现对手抓握的准确意念控制。Simeral 等^[62]展示四肢瘫痪患者首次使用无线宽带皮质内脑机接口控制标准商用平板电脑浏览网页并使用多个移动应用程序。Jovanovic 等^[63-65]认为新的脑机接口-功能性电刺激疗法干预是安全可行的,对 SCI 后伸手指和抓握恢复很有前景,在亚急性和晚期患者中,整体脑机接口敏感度为74.46%~79.08%。脑机接口功能性电刺激对 SCI 或卒中患者具有家庭式手功能康复治疗潜力^[66]。Lopes-Dias 等^[67]报告可在线进行 SCI 患者错误相关电位异步检测。对 SCI 患者脑机接口的研究越多,就越能准确地将力量控制纳入实时皮质内脑机接口系统^[68,69]。

通过非侵入性脑电刺激(重复经颅交流电刺激)、经颅直流电刺激和重复经颅磁刺激对卒中或新冠病毒感染后情绪障碍患者、AD 患者视觉和认知障碍均有功能性神经修复治疗作用^[70-76]。但这些认知障碍的修复效果应通过前瞻性、多中心、双盲或观察单盲、随机对照试验来证实。

脊髓硬膜外刺激可改善严重 SCI 患者运动功能并提高其站立能力^[77,78]。对于在阴茎振动刺激试验中失败的男性 SCI 患者,电射精是一种安全可靠诱导射精方法^[79]。

4.3 神经修复手术

目前,对于外伤或外伤后遗症,合理地选择手术干预对患者的预后非常重要。1项随机临床试验表明,不完全性颈髓损伤患者接受早期手术治疗与接受延迟手术相比,在损伤1年后患者获得的运动功能改善程度相似,且在前6个月内恢复速度很快^[80]。

El-Gammal 等^[81]通过长期随访证实膈神经移植在臂丛神经撕脱伤中具有对肩和肘功能修复作用,此方法安全、有效。一项回顾性队列研究表明,在上臂丛神经损伤中进行双束神经移植(尺神经和正中神经)对于屈肘功能具有一定益处,并且不会导致严重的副作用^[82]。有外伤性和先天性臂丛神经麻痹的14例患儿接受胸长神经移植,长期随访发现与肌皮神经和腋神经相比,闭孔神经移植在自由运动肌的神经再支配效果最好,而桡神经骨间后束和桡神经分支对三头肌的神经再支配效果较差^[83]。

4.4 药物神经修复疗法

神经系统疾病药物治疗一直是研究的难点。新型药物的临床探索会给患者带来更多希望。幸运的是,现在已经取得了一些突破。Risdiplam(Evrysdi)是一种口服小分子,它可改变存活运动神经元-2前信使RNA的剪接并增加功能性SMN蛋白水平,已获准用于脊髓性肌萎缩症患儿的临床治疗。Baranello等^[84]报道口服Risdiplam可增加1型脊髓性肌萎缩症婴儿血液中功能性SMN蛋白的表达。Darras等^[85]研究指出Risdiplam可使1型脊髓性肌萎缩症婴儿运动功能改善率高于历史性队列研究。

Mirea等^[86]发现早期治疗比Nusinersen(Spinraza)和Onasemnogene Apeparovvec-xioi(Zolgensma)在1型脊髓性肌萎缩症中的联合治疗更重要。单药和联合治疗具有相同的运动功能恢复曲线。

Day等^[87]报告,在神经肌肉临床研究的3期临床试验中22例1型脊髓性肌萎缩症患儿的Onasemnogene Apeparovvec药物评估,与自然历史性队列研究的观察结果相比,临床疗效较好,且有统计学差异。在另一项3期临床试验中,Onasemnogene Apeparovvec治疗41例1型症状性脊髓性肌萎缩症婴儿也显示出有效性^[88]。10例接受治疗剂量Onasemnogene Apeparovvec的患儿在5年随访中都维持了之前获得的运动发育指标^[89]。

在一项多中心随机对照临床试验中,Sovateltide(一种内皮素B受体激动剂)安全性和耐受性良好,急性脑缺血性卒中患者治疗90d后神经功能得到改善^[90]。

美国食品和药物管理局顾问小组目前不建议批准Aducanumab(Aduhelm),因为在美国食品和药物管理局批准其作为治疗AD的新药临床使用后,发现一些数据相互矛盾,批准该药物在医学和科学界引起高度争议^[91,92]。更重要的是,10 mg/kg组1029例患者中有362例(35.2%)患者出现淀粉样蛋白相关影像学异常(ARIA),94例患者(26.0%)出现相关症状^[93]。2021年,甘露寡糖钠获中国国家药品监督管理局(NMPA)批准用于

轻中度AD。在1项3期临床试验中,轻-中度AD患者出认知得到改善^[94]。

对随机收缩压干预临床试验二次分析发现,降压药物能降低认知障碍发生率和预防认知功能下降^[95]。这些结果需要在随机对照临床试验中进一步得到证实。

Donanemab(一种针对A β 沉积修饰形式的抗体)对早期AD患者治疗76周后,与安慰剂相比,患者的认知功能和日常生活能力评定获得更高综合评分^[96]。Donanemab(LY3002813)在AD中的剂量递增临床研究表明,静脉注射Donanemab(10 mg/kg)可以减少淀粉样蛋白沉积^[97]。单剂量和多剂量的Donanemab可在长达72周时间内快速、稳定且持续地减少脑淀粉样蛋白斑块^[98]。

4.5 组织工程治疗

Gao等^[99]报道,在1项前瞻性、随机、单盲、平行对照的多中心临床试验中,试验组(神经基质膜)和对照组(经批准的牛肌腱源性I型胶原神经包裹)患者均获得较好疗效,试验组更好,其疗效分别为98.00%和94.44%。

4.6 其他相关发现

在一项针对AD患者的多中心、回顾性病例对照研究中,41例(39.42%)患者接受口服胞磷胆碱1000 mg/d+美金刚+卡巴拉汀(病例组),63例(60.58%)接受美金刚+卡巴拉汀治疗(对照组)。病例组和对照组的简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)总分无统计学差异,但病例组在基线和研究终点之间的MMSE总分有统计学意义的增加^[100]。

更多证据表明,高压氧治疗作为一种治疗干预措施,对创伤性脑损伤患者,以及有显著记忆下降或AD老年患者有明显疗效^[101,102]。

4.7 综合治疗

新数据表明,硬膜外电刺激结合特定的训练可以使SCI患者受益,并通过改善膀胱、肠道和性功能等提高生活质量^[103-107]。

5 总结

在过去1年中,随着对发病机制和神经修复机制的深入研究,兴起了更多有效的治疗方法。这包括改进传统手术方案、开发新药、探索细胞疗法和创新疗法的临床随机对照试验。此外,人机模式下脑机接口的新突破尤其值得关注。更高标准的循证医学证实了一些治疗技术对无法治愈或难治性神经系统疾病的有效性,同时也否定了一些曾经被认为有效的治疗方法。因此随机对照试验中显示阴性结果的方法,没有必要再重复低级别循证医学研究。更多的突破性疗法已从临床前基础研究转化为临床试验研究,甚至已成为临床治疗方法;这些成就和进步已经让神经系统疾病患者获益,提高了他们的生存质量。

备注说明:文章中的序号为英文原版中的参考文献顺序。

(本文编辑:唐颖馨)