

- [30] Hernandez G, Vaquero C, Colinas L, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA,2016,316(15):1565-1574. DOI:10.1001/jama.2016.14194.
- [31] Jing G, Li J, Hao D, et al. Comparison of high flow nasal cannula with noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnia in preventing postextubation respiratory failure: A pilot randomized controlled trial[J]. Res Nurs Health, 2019,42(3):217-225. DOI: 10.1002/nur.21942.
- [32] Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation[J]. Eur Respir J, 2005;25(2):348-355. DOI: 10.1183/09031936.05.00085304
- [33] Longhini F, Pisani L, Lungu R, et al. High-Flow Oxygen Therapy After Noninvasive Ventilation Interruption in Patients Recovering From Hypercapnic Acute Respiratory Failure: A Physiological Crossover Trial[J]. Crit Care Med,2019,47(6):e506-e511. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003740.
- [34] Spoletini G, Mega C, Pisani L, et al. High-flow nasal therapy vs standard oxygen during breaks off noninvasive ventilation for acute respiratory failure: A pilot randomized controlled trial[J]. J Crit Care, 2018;48:418-425. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.10.004.
- [35] Kang B J, Koh Y, Lim C M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality[J]. Intensive Care Med,2015,41(4):623-632. DOI:10.1007/s00134-015-3693-5.

(收稿日期: 2019-11-08)

(本文编辑: 何小军)

神经外科术后耐药鲍曼不动杆菌颅内感染临床进展

程鹏¹ 施小燕¹¹ 浙江大学医学院附属第二医院脑重症医学科, 杭州 310009

通信作者: 施小燕, Email: 2191060@zju.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020022.025

神经外科术后颅内感染(post-neurosurgical intracranial infection, PNSII)是颅脑术后的严重并发症,可延长患者住院时间,增加医疗费用,对患者的预后产生极其不利的影响。近年来,PNSII病原菌的流行病学发生改变。革兰阴性菌PNSII有明显的增多趋势。多重耐药/广泛耐药鲍曼不动杆菌(multidrug-esistance / extensive drug-resistance *Acinetobacter baumannii* MDR/XDR Ab)PNSII逐渐增多。由于病原菌的耐药性和感染部位的特殊性,耐药Ab PNSII的抗菌治疗成为一项严峻的临床挑战。本文将对PNSII流行病学,Ab PNSII现状以及耐药Ab PNSII抗菌治疗三个方面的研究进展进行综述。

1 PNSII 流行病学

PNSII是颅脑术后的严重并发症,可表现为脑膜炎、脑室炎、硬膜下脓肿等形式。有研究显示PNSII大约占全部颅内感染的0.8%~7%^[1]。在临床上,对于PNSII的诊断主要是根据患者的临床表现,如发热,意识状态下降,脑膜刺激征阳性等症或体征,结合脑脊液细菌培养,脑脊液生化与常规化验结果综合判断。不同国家和地区对PNSII的诊断标准并不相同,临床研究报道的PNSII的发生率有所差别。Lin等^[2]对520例脑外伤患者进行回顾性分析,32个患者诊断为PNSII,PNSII发生率为6.54%。McClelland等^[3]对2111例神经外科手术的患者进行分析,结果显示有16个患者确诊PNSII,PNSII发生率为0.8%,该研究认为PNSII的发生

率可能被严重高估了。PNSII诊断标准和纳入研究的患者的手术原因与手术方式的差别是造成文献报道的PNSII发生率相差较大的主要原因。临床上,发现PNSII的危险因素对于降低PNSII的发生率具有重大的实际意义。目前研究发现脑脊液漏、脑室外引流、多次手术、手术切口感染、手术时间较长(大于4个h)、基础病情危重是PNSII发生的重要危险因素^[4]。根据患者的具体病情,在围手术期进行合理规范的治疗可以有效预防PNSII的发生。

2 Ab PNSII 现状

Ab是重要的院内感染致病菌,可以引起肺炎、血路感染、切口感染、皮肤软组织感染和尿路感染等多种院内感染^[5]。由Ab引起的社区获得性颅内感染是极为罕见的。然而,Ab PNSII的发生率显著上升^[4]。研究报道开颅手术后28.9%的PNSII是由革兰阴性菌引起的,其中,Ab感染最为多见^[6]。吴振波等^[7]对神经外科患者脑脊液标本的分离菌株进行分析,剔除重复菌株后得到的419株样本中不动杆菌属有165(39.4%)株,是脑脊液中分离出最多的病原菌。

为了预防术后感染,术前预防性抗生素使用越来越普遍。研究发现术前使用广谱头孢菌素是Ab PNSII患者的一个重要特点^[4]。Ab比其他革兰阴性菌在人体皮肤和干燥的表面的存活能力更强。Ab可以通过降解 β -内酰胺酶、修饰氨基糖苷酶和改变喹诺酮类药物的结合位点等多种机制迅速对抗生素产生耐药性^[8]。目前已经出现对包括碳青霉烯类药

物在内的所有 β -内酰胺类抗生素耐药的 Ab^[9]。临床上分离出的 Ab 耐药率已经达到 30%，并且耐药趋势会继续上升^[10]。Chang 等^[11]对 818 例开颅手术患者和 2433 份脑脊液化验结果进行分析，显示 PNSII 的发生率为 0.9%，与 McClelland 等^[12]研究结果接近，在该研究中，Ab 是脑脊液中分离出最多的革兰阴性菌，对药敏检测 18 种抗生素中的 12 种药物耐药，该研究指出由于有效的抗菌药物十分有限，Ab PNSII 的抗菌治疗已经成为一项临床挑战。耐药 Ab PNSII 患者的病死率可以高达 71%。

3 耐药 Ab PNSII 抗菌治疗

临床上，碳青霉烯类药物一直是耐药革兰阴性菌感染抗菌治疗的重要选择^[4]。然而，Ab 对碳青霉烯类药物的耐药情况十分严重。研究显示在全球范围内，Ab 对碳青霉烯类药物的耐药率上升显著^[13]。Moon 等^[14]对 40 例 Ab PNSII 患者的研究发现其中 22 例对碳青霉烯类药物耐药，耐药率达到 55%。耐碳青霉烯 Ab 的出现导致耐药 Ab PNSII 抗菌治疗的药物选择十分有限。此时，作为耐药革兰阴性菌感染治疗的最后选择，多黏菌素 (polymyxin) 和替加环素 (tigecycline) 成为耐药 Ab PNSII 抗菌药物治疗的最后希望。目前，耐药 Ab 对多黏菌素和替加环素仍然高度敏感^[15]。在碳青霉烯类药物耐药的情况下，多黏菌素和替加环素治疗耐药 Ab PNSII 得到广泛研究。

3.1 多黏菌素治疗耐药 Ab PNSII

多黏菌素是一组碱性多肽类抗生素，有 A、B、C、D、E 5 种，目前只有多黏菌素 B (polymyxin B) 和多黏菌素 E (polymyxin E) 在临床上得到应用。多黏菌素从 20 世纪 50 年代开始在临床使用，但由于严重的肾脏和神经毒性，20 世纪 80 年后多黏菌素在临床上的使用明显减少^[16]。但是，多黏菌素作为革兰阴性菌感染治疗的最后一道防线，对于耐药 Ab PNSII 的治疗有着重大的意义^[17]。

最初，临床上通过单独静脉 (intravenous IV) 使用多黏菌素治疗耐药 Ab PNSII，但是治疗效果却不理想。造成疗效不佳的原因是多方面的：多黏菌素可造成明显的肾脏和神经毒性^[18]。研究表明，静脉使用多黏菌素相关肾毒性的发病率从 20 世纪 60 年代的 36% 下降到 20 世纪 90 年代的 14%-19%，随后上升到 24%^[19]。另一方面，多黏菌素的相对分子质量较大，血脑屏障的透过率低，导致 IV 多黏菌素治疗时脑脊液内的药物浓度偏低^[20-21]。为了提高脑脊液内多黏菌素的药物浓度，临床医生采用鞘内注射 (intrathecal IT) 或者脑室内注射 (intraventricular IVT) 多黏菌素的方法来治疗耐药 Ab PNSII。在 20 世纪 90 年代就有关于 IT/IVT 多黏菌素 E 治疗的研究报道^[22]。2013 年，在一项纳入 81 例 (71 例成人和 10 例儿童) 耐药 Ab PNSII 患者的研究中，有 52 例采取 IVT 多黏菌素 E 治疗，22 例采取 IT 多黏菌素 E 治疗，7 例患者未予以说明，IT/IVT 多黏菌素 E 治疗的中位时间为 18.5 天，经过治疗，89%

(72) 的患者 PNSII 得到有效的治疗，有 9 例 (11%) 患者出现神经系统的不良反应，主要为化学性脑室炎和脑膜炎^[23]。该研究认为 IT/IVT 多黏菌素是治疗耐药 Ab PNSII 的最后希望。为了进一步研究 IT/IVT 多黏菌素治疗耐药 Ab PNSII 的临床效果。2016 年，De 等^[24]通过回顾性分析 IV 多黏菌素 E 与 IV 联合 IVT 多黏菌素 E 治疗 XDR Ab PNSII 患者的临床效果，结果显示 IV 联合 IVT 多黏菌素 E 组 (100%) 的患者感染控制率明显高于 IV 多黏菌素 E 组 (33%)，IV 联合 IVT 多黏菌素 E 组 (20.7 天) 患者在重症监护室的住院时间明显比 IV 多黏菌素 E 组短 (41.6 d)。在该研究中，IV 多黏菌素 E 组患者的全因病死率高达 77.7%，IV 联合 IVT 多黏菌素 E 组患者的全因病死率为 33.3%，进一步说明了耐药 Ab PNSII 患者往往预后不佳，病死率高。

多黏菌素 B 和多黏菌素 E 不仅有着相似的化学结构，而且抗菌谱也相同。然而，与多黏菌素 E 相比，有关多黏菌素 B 治疗耐药 Ab PNSII 的研究报道相对缺乏^[25]。2018 年，Pan 等^[26]回顾性分析了 61 例耐药 Ab PNSII 患者，根据是否采用 IT/IVT 多黏菌素 B 治疗分为 IV 联合 IT/IVT 多黏菌素 B 组和单独 IV 多黏菌素 B 组，结果显示 IV 联合 IT/IVT 多黏菌素 B 组 (8.70%) 患者的 28 天病死率显著低于单独 IV 多黏菌素 B 组 (55.26%)，IV 联合 IT/IVT 多黏菌素 B 组 (95.65%) 患者的感染控制率也明显高于单独 IV 多黏菌素 B 组 (23.68%)，该研究的结果与 De 等的研究结论一致。美国感染病学会 (Infectious Diseases Society of America IDSA) 在 2017 年发布的关于院内脑膜炎和脑室炎的治疗指南中指出，当 IV 抗生素治疗效果不佳时，推荐 IVT 抗生素治疗，对于耐碳青霉烯不动杆菌 PNSII 患者，强烈推荐 IVT 多黏菌素治疗^[27]。虽然 IT/IVT 多黏菌素治疗耐药 Ab PNSII 取得了可观的临床效果，但在治疗过程中神经系统的不良反应是一个值得关注的问题^[23]。

3.2 替加环素治疗耐药 Ab PNSII

替加环素是一种新型的针对耐药菌的广谱抗生素，先后于 2005 年和 2006 年在美国和欧洲被批准在临床上开始使用。研究证实替加环素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌和多种耐药革兰阴性菌均有良好的抗菌作用^[28]。体外实验证明替加环素对耐碳青霉烯 Ab 同样具有良好的体外抗菌效果^[29]。并且，替加环素对神经系统的毒性很小。目前在临床上，替加环素主要用于治疗复杂的腹腔内感染、皮肤软组织感染和肺部感染。

在治疗中枢神经系统感染时，IV 替加环素也存在脑脊液内药物浓度不足的问题^[30]。对于 PNSII 的患者，在炎症和手术的作用下替加环素在血脑屏障的透过率会有所提高，但是脑脊液内替加环素的药物浓度难以维持有效的水平^[31]。有研究认为 IV 替加环素治疗耐药 Ab PNSII 的临床效果不稳定，使得 IV 替加环素在治疗耐药 Ab PNSII 方面存在一定的争议^[32]。由于替加环素对耐药革兰阴性菌良好的抗菌活性，对神经系统的低毒性以及脑脊液内浓度不

足等特点,使其成为 IT/IVT 途径治疗的理想药物。2017 年,Lauretti 等^[33]首次报道了通过 IV 联合 IVT 替加环素成功治疗一例垂体腺瘤术后 XDR Ab PNSII 的患者。同年,Fang 等^[34]报道了一例脑外伤开颅手术后 XDR Ab PNSII 患者,通过 IV 联合 IVT 替加环素治疗,患者脑脊液培养转阴,体温恢复正常,感染得到治愈。2018 年,Long 等^[35]报道通过替加环素脑室冲洗(continuous ventricular irrigation CVI)联合 IVT 替加环素成功治愈 1 例颅脑术后 XDR Ab 脑脓肿患者,该研究还总结了另外 7 例采用 CVI 和(或)IVT 替加环素治疗的耐药 Ab PNSII 患者,所有患者均取得显著的治疗效果,没有治疗并发症出现。

目前,关于 IT/IVT 替加环素治疗耐药 Ab PNSII 的临床研究绝大多数是病案报道,缺乏与 IV 替加环素治疗的对照研究。从现有的研究报道来看,IT/IVT 替加环素治疗的患者极少出现神经系统不良反应,进一步说明替加环素对于中枢神经系统的低毒性特点。

PNSII 是神经外科术后的严重并发症,极大的影响患者的预后。近年来,以 Ab 为主的革兰阴性菌 PNSII 明显增多。碳青霉烯类药物耐药率的不断升高,使得耐药 Ab PNSII 抗菌治疗的药物选择十分有限。目前,耐药 Ab 对多黏菌素和替加环素的敏感率依然很高。多黏菌素和替加环素逐渐成为耐药 Ab PNSII 抗菌治疗的最后选择。IV 联合 IT/IVT 多黏菌素和替加环素成功治愈耐药 Ab PNSII 的研究报道给耐药革兰阴性菌 PNSII 的治疗提供了新的选择。今后仍然需要更多的对照研究来进一步探索 IT/IVT 多黏菌素和替加环素的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Ruan L, Wu D, Li X, et al. Analysis of microbial community composition and diversity in postoperative intracranial infection using high-throughput sequencing[J]. Mol Med Rep, 2017,16(4):3938-3946. DOI: 10.3892/mmr.2017.7082.
- [2] Lin C, Zhao X, Sun H. Analysis on the risk factors of intracranial infection secondary to traumatic brain injury[J]. Chin J Traumatol, 2015,18(2):81-83. DOI:10.1016/j.cjtee.2014.10.007.
- [3] McClelland S, Hall W A. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures[J]. Clin Infect Dis, 2007,45(1):55-59. DOI:10.1086/518580.
- [4] Kim B, Peleg A Y, Lodise T P, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species[J]. Lancet Infect Dis, 2009,9(4):245-255. DOI:10.1016/S1473-3099(09)70055-6.
- [5] Weinstein R A, Gaynes R, Edwards J R. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli[J]. Clin Infect Dis, 2005,41(6):848-854. DOI:10.1086/432803.
- [6] Wu Y, Chen K, Zhao J, et al. Intraventricular administration of tigecycline for the treatment of multidrug-resistant bacterial meningitis after craniotomy: a case report[J]. J Chemother, 2018,30(1):49-52. DOI: 10.1080/1120009X.2017.1338846.
- [7] 吴振波,周宏伟,陈坤. 2011-2015 年神经外科患者脑脊液分离菌分布及耐药分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2017,26(12):1384-1388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.12.010.
- [8] Peleg A Y, Seifert H, Paterson D L. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008,21(3):538-582. DOI: 10.1128/CMR.00058-07.
- [9] Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection[J]. N Eng J Med, 2008,358(12):1271-1281. DOI: 10.1056/NEJMra070741.
- [10] Halstead D C, Abid J, Dowzicky M J. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and *Enterobacteriaceae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial[J]. J Infect, 2007,55(1):49-57. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.11.018.
- [11] Chang J, Wu H, Wang H, et al. Prevalence and antibiotic resistance of bacteria isolated from the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients at Peking Union Medical College Hospital[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2018,7(1). DOI: 10.1186/s13756-018-0323-3.
- [12] Karageorgopoulos D E, Falagas M E. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. Lancet Infect Dis, 2008,8(12):751-762. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70279-2.
- [13] Karageorgopoulos D E, Kelesidis T, Kelesidis I, et al. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence[J]. J Antimicrob Chemother, 2008,62(1):45-55. DOI: 10.1093/jac/dkn165.
- [14] Moon C, Kwak Y G, Kim B, et al. Implications of postneurosurgical meningitis caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. J Infect Chemother, 2013,19(5):916-919. DOI: 10.1007/s10156-013-0608-7.
- [15] Perier F, Couffin S, Martin M, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculostomy-related infection, treated by a Colistin, Tigecycline, and Intraventricular Fibrinolysis[J]. World Neuro, 2019,12(1):111-116. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.218.
- [16] Falagas M, Kasiakou S. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies[J]. Crit Care, 2006,10(1):R27. DOI: 10.1186/cc3995.
- [17] Cai Y, Lee W, Kwa A L. Polymyxin B versus

- colistin: an update[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015,13(12):1481-1497. DOI: 10.1586/14787210.2015.1093933.
- [18] Rodriguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter meningitis* in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008,61(4):908-913. DOI: 10.1093/jac/dkn018.
- [19] Gauthier T P, Lantz E, Frederick C, et al. Variability Within Investigations of Intravenous Colistin: The Scope of the Problem[J]. *Clin Infect Dis*, 2014,58(9):1340-1342. DOI: 10.1093/cid/ciu061.
- [20] Imberti R, Cusato M, Accetta G, et al. Pharmacokinetics of Colistin in Cerebrospinal Fluid after Intraventricular Administration of Colistin Methanesulfonate[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012,56(8):4416-4421. DOI: 10.1128/AAC.00231-12.
- [21] Lonsdale D O, Udy A A, Roberts J A, et al. Antibacterial therapeutic drug monitoring in cerebrospinal fluid: difficulty in achieving adequate drug concentrations[J]. *J Neurosurg*, 2013,118(2):297-301. DOI: 10.3171/2012.10.JNS12883.
- [22] Jiménez-Mejías M, Pichardo-Guerrero C, Márquez-Rivas F, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii meningitis*[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002,21(3):212-214. DOI: 10.1007/s10096-001-0680-2.
- [23] Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, et al. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii ventriculitis and meningitis*: a literature review[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2013,41(6):499-508. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.006.
- [24] De Bonis P, Lofrese G, Scoppettuolo G, et al. Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii meningitis*[J]. *Eur J Neur*, 2016,23(1):68-75. DOI: 10.1111/ene.12789.
- [25] Guo W, Guo S C, Li M, et al. Successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii ventriculitis* with polymyxin B and tigecycline- a case report[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018,7:22. DOI: 10.1186/s13756-018-0313-5.
- [26] Pan S, Huang X, Wang Y, et al. Efficacy of intravenous plus intrathecal/intracerebral ventricle injection of polymyxin B for post-neurosurgical intracranial infections due to MDR/XDR *Acinetobacter baumannii*: a retrospective cohort study[J]. *Antimicrob Resist & Infect Cont*, 2018,7(1). DOI: 10.1186/s13756-018-0305-5.
- [27] Tunkel A R, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2017,64(6):E34-E65. DOI: 10.1093/cid/ciw861.
- [28] Pankey G A. Tigecycline[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005,56(3):470-480. DOI: 10.1093/jac/dki248.
- [29] Song J Y, Kee S Y, Hwang I S, et al. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Intim Chemother*, 2007,60(2):317-322. DOI: 10.1093/jac/dkm136.
- [30] Ray L, Levasseur K, Nicolau D P, et al. Cerebral Spinal Fluid Penetration of Tigecycline in a Patient with *Acinetobacter baumannii Cerebritis*[J]. *Ann Pharma*, 2010,44(3):582-586. DOI: 10.1345/aph.1M480.
- [31] Lengerke C, Haap M, Mayer F, et al. Low tigecycline concentrations in the cerebrospinal fluid of a neutropenic patient with inflamed meninges[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011,55(1):449-450. DOI: 10.1128/AAC.00635-10.
- [32] Entenza J M, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies[J]. *Intern J Antimicrob Agents*, 2009,34(1):1-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.11.006.
- [33] Lauretti L, D'Alessandris Q G, Fantoni M, et al. First reported case of intraventricular tigecycline for meningitis from extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Neurosurg*, 2017,127(2):370-373. DOI: 10.3171/2016.6.JNS16352.
- [34] Fang Y, Zhan R, Jia W, et al. A case report of intraventricular tigecycline therapy for intracranial infection with extremely drug resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Medicine*, 2017,96(31):e7703. DOI: 10.1097/MD.0000000000007703.
- [35] Long W, Yuan J, Liu J, et al. Multidrug Resistant Brain Abscess Due to *Acinetobacter baumannii Ventriculitis* Cleared by Intraventricular and Intravenous Tigecycline Therapy: A Case Report and Review of Literature[J]. *Front Neurol*, 2018,9. DOI: 10.3389/fneur.2018.00518.

(收稿日期: 2019-09-28)

(本文编辑: 何小军)