

· 综述 ·

不能忽视的内分泌代谢源性发热

甘地¹ 高城翰^{1,2} 高天舒²¹辽宁中医药大学, 沈阳 110032; ²辽宁中医药大学附属医院内分泌科, 沈阳市内分泌代谢疾病临床医学研究中心 110032

通信作者: 高天舒, Email: gaotianshu67@163.com

【摘要】 发热是内科疾病最为常见的临床症状之一, 但因其病因多样且复杂, 同时缺乏特异性, 临床常易误诊、误治。而内分泌代谢疾病属于少见的发热病因, 因而更容易被临床医生所忽视。近年来, 随着实验室检查及影像学诊断技术的发展, 内分泌代谢源性发热疾病的检出率不断提高。内分泌代谢疾病引起的发热多与激素合成与分泌异常、产能物质和非产能物质的代谢障碍相关, 并涉及炎症、神经-体液调节等途径。充分认识引起内分泌代谢源性发热疾病的发病机制、临床特异性表现、管理方案对于内分泌科医生的临床决策有着至关重要的意义。

【关键词】 内分泌代谢疾病; 发热**基金项目:** 国家自然科学基金(81874441)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200617-06045

Pyrexia associated with endocrine and metabolic disorders which can not be ignored Gan Di¹, Gao Chenghan^{1,2}, Gao Tianshu^{1,2}. ¹Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; ²Department of Endocrinology, Clinical Medical Research Center (Traditional Chinese Medicine) of Endocrinology and Metabolism Diseases of Shenyang, the Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

Corresponding author: Gao Tianshu, Email: gaotianshu67@163.com

【Abstract】 Pyrexia is one of the most common clinical manifestations that is often misdiagnosed and mistreated in internal diseases, due to its diverse and complex etiology and lack of specificity. Endocrine and metabolic disorders are rare etiology of pyrexia, so they are more likely to be ignored by clinicians. In recent years, with the development of laboratory examination and imaging diagnosis technology, the detection rates of pyrexia associated with endocrine and metabolic disorders is increasing. The pathophysiological basis of pyrexia caused by endocrine and metabolic disorders is mostly related to hormone synthesis and abnormal secretion, metabolic dysfunction of energy-yielding substances as well as non-energy-yielding substances, and meanwhile involves pathways such as inflammation and neuro-humoral regulation. It is important to endocrinologists to fully understand the pathogenesis, clinical specific manifestations and management strategies of pyrexia associated with endocrine and metabolic disorders to make clinical decision.

【Keywords】 Endocrine and metabolic disorders; Fever**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81874441)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200617-06045

发热是指机体在致热原或各种原因作用下引起体温调节中枢障碍, 体温升高超出正常范围。在感染或非感染性疾病中均可见发热, 而内分泌代谢疾病引起的发热多属后者, 其发热原因多样、病理机制复杂、缺乏特异性且与机体多个系统联系密切, 是发热性疾病诊治的难点。我国 2017 年发布的《发热

待查专家共识》并未明确将内分泌代谢疾病导致的发热纳入发热分类中^[1], 说明内科学界对此类发热重视不足。因此, 对内分泌代谢疾病导致的发热进行准确诊断与鉴别具有重要意义, 故在此作以综述。

1 甲状腺疾病与发热

1.1 甲状腺功能亢进及甲状腺功能亢进危象与发

热 任何原因导致血液循环中存在过量的甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 即可定义为甲状腺毒症 (thyrotoxicosis), 而甲状腺功能亢进症 (hyperthyroidism, 简称甲亢) 是指因甲状腺产生和分泌 TH 过多和甲状腺功能过高引起的一组临床综合征, 大多数甲状腺毒症患者患有甲亢, 而 Graves 病是导致甲亢的最常见疾病, 甲亢的进一步恶化会导致甲亢危象。我国甲亢和 Graves 病的发病率分别为 0.78% 和 0.53%, 男女性别比分别为 0.55 : 1 和 0.38 : 0.69^[2]。日本的流行病学数据显示, 住院患者甲亢危象的发病率为 0.20/10 万, 死亡率为 9.5% ~ 11.0%^[3]。

甲亢以低热为主, 临床无常见热型, 同时还可表现为怕热、皮肤潮热。目前认为甲亢所致发热与 TH 参与机体的必然产热和适应性产热有关。一方面, TH 可以提高基础代谢率, 其中 T_3 通过增加 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶的合成速率, 使 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶的丰度、ATP 的消耗和耗氧量增加^[4-5]。另一方面, TH 可上调棕色脂肪细胞线粒体内膜上解偶联蛋白-1 (UCP-1) 的表达, 而 UCP-1 基因启动子上游包含环磷酸腺苷反应元件和 TH 反应元件 (TRE), 两者可分别特异性结合儿茶酚胺 (CA) 产生的环磷酸腺苷和 T_3 增加 UCP-1 的表达, 并通过线粒体质子漏的形式大量诱导氧化磷酸化解耦联产热。甲亢危象时, 大量分泌的 CA 可使棕色脂肪中 II 型脱碘酶的 mRNA 水平增高, 从而加速 TH 的活化, 进一步增加产热^[6]。

在甲亢的治疗中, 抗甲状腺药物导致的粒细胞缺乏也可引起发热, 其原因与特异性免疫体质有关。同时携带独立易感基因 *HLA-B* * 38:02 和 *HLA-DRB1* * 08:03 可使粒细胞缺乏的发生率升高 48.41%^[7]。

甲状腺功能亢进导致的低热以积极控制原发病为主, 而在甲亢危象伴高热时应给予物理降温, 同时积极防治感染、控制原发病并进行支持治疗。必要时使用中枢性解热镇痛药 (如对乙酰氨基酚等), 但需要避免使用水杨酸类的解热镇痛药, 因为该类药物可通过置换血浆结合蛋白中的 TH 使 FT_3 、 FT_4 升高从而加重甲亢^[3]。

1.2 亚急性甲状腺炎与发热 亚急性甲状腺炎

(SAT) 是一种具有破坏性甲状腺组织损伤伴全身炎性反应的自限性炎性疾病。由于 SAT 的主要病因为病毒感染且病变不累及甲状腺外组织, 故目前将 SAT 定义为甲状腺组织特异性迟发型免疫介导的增殖性炎性病变, SAT 的男女性别比约为 1 : 3, 44 ~ 49 岁的中年女性为好发人群^[3]。

炎症过程是 SAT 发热的主要原因, 多于疾病早期出现。约有 54% 的 SAT 患者出现发热, 其典型的发热表现为轻、中度发热, 少数患者高热达 40 °C, 发热的同时常伴颈前疼痛和压痛^[8]。SAT 易被误诊, 有学者统计我国排名前 3 位的 SAT 误诊疾病分别为上呼吸道感染、甲亢和咽炎, 占总误诊的 49.24%。非专科医生经验不足、未选择特异性检查及症状特异性不强均是误诊的重要原因^[9]。症状较轻的 SAT 患者以休息为主, 并可加用解热镇痛药或非甾体类抗炎药, 如阿司匹林、吲哚美辛、依托考昔等。而对于持续高热、全身症状较重的患者首选泼尼松 20 ~ 40 mg/d 进行治疗, 必要时可联合非甾体抗炎药或解热镇痛药, 以上 3 类药物在发挥抗炎疗效的同时能够显著改善患者发热的症状^[3]。

1.3 急性化脓性甲状腺炎与发热 急性化脓性甲状腺炎 (AST) 是一种较为罕见的伴有脓肿的甲状腺非特异性感染性疾病, 属全身性脓毒血症在甲状腺的局部表现或甲状腺的孤立感染, 发病率尚无明确报道。葡萄球菌、链球菌为本病的主要致病菌, 但其余的革兰阴性、革兰阳性细菌或真菌均有可能引起甲状腺的化脓性感染^[3]。

几乎所有 AST 患者均出现发热, AST 伴发热具有败血症的发热特点, 即高热伴畏寒、寒战, 同时可见颈部的红、肿、热、痛及甲状腺压痛, 吞咽时疼痛加重, 脓肿形成后甲状腺触诊有波动感^[8]。由于 AST 出现的发热是由感染所致, 所以在治疗上按照感染性发热的处理原则结合病原学检测予以针对性的抗生素治疗, 对于保守治疗无效或先天发育缺陷造成梨状窝漏的患者应择期手术切除。

2 下丘脑-垂体疾病与发热

2.1 下丘脑综合征与发热 下丘脑综合征 (hypothalamic syndromes) 是内分泌代谢系统、神经系统和其他系统性体征和症状的集合, 其发热性质为中枢

性发热,高热可达 40℃ 以上,发热特点为肢体冰冷,躯干温暖,心率与呼吸正常,热型为弛张热或不规则热^[3]。口腔、腋下、直肠的温度不符合体温测量换算规律,两侧体温值可出现不一致,常规退热药难以控制^[1]。下丘脑综合征的发热机制与下丘脑体温调节中枢的地位密切相关,下丘脑视前区及前部的冷觉感受器和温觉感受器整合全身的温度信息形成体温调定点,并通过产热及散热途径维持体温恒定,而负责散热机制的下丘脑前部和视前区的损伤可造成包括血管舒张和汗液分泌在内的散热机制缺失而导致发热,同时可使呼吸及心率增快等生理性的散热反应缺失^[10]。

中枢性发热患者大多预后不良,由于中枢性发热是体温调节中枢受损所致,故常规非甾体类抗炎药和解热镇痛药对中枢性发热无效。在处理原发病的同时,临床常用氯丙嗪、苯巴比妥钠来控制中枢性发热,同时采用冰帽、冰毯等物理方式辅助降温^[3]。

2.2 尿崩症与发热 尿崩症是由于下丘脑抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH;精氨酸加压素 arginine vasopressin, AVP)合成分泌不足或肾脏对 AVP 抵抗或 AVP 降解过快导致的一组临床综合征^[3]。

尿崩症一般不引起发热,因为当 AVP 缺乏时,大量饮水会代偿水的丢失以避免高渗状态,但如果患者伴有昏迷、渴感缺乏等不能自主饮水的情况可继发高渗综合征而导致脱水热。其发热机制主要为循环血量减少,排汗散热途径障碍引起体温升高。儿童患者由于体温调节中枢尚未发育完善,加之高渗状态导致细胞失水和神经损害,因而更易出现脱水热。AVP 可抑制内生致热源诱导的发热反应,且 AVP 拮抗剂可阻断解热作用或加强致热源的致热效应^[11],但在中枢性尿崩症合并感染的情况下,合成分泌不足的 AVP 是否可以通过影响体温的负向调节而参与发热尚待进一步研究。

治疗时应结合患者电解质水平及血浆渗透压尽快补液、补充电解质,同时对于中枢性尿崩症患者首选 AVP 类似物 1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素替代治疗,1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素的剂量应遵从个体化原则而避免单次大剂量使用,同时需监测出入水量以防止过分水负荷导致水中毒^[3]。

2.3 垂体促甲状腺激素腺瘤与发热 垂体促甲状腺激素腺瘤(TSHomas)是一种以血液循环中存在高水平游离 TH(FT_3 和 FT_4)且血清促甲状腺激素(TSH)水平不被抑制为特征的功能性垂体腺瘤,是中枢性甲亢的主要病因,TSHomas 的发病率为百万分之一^[12]。我国混合性 TSHomas 占比为 36.8%,最常合并生长激素和垂体泌乳素阳性,占比分别为 75.0% 和 56.3%^[13]。

TSHomas 本身不引起发热,患者发热的原因通常是合并感染或严重甲亢长期未干预,故其发热机制与甲亢相同。我国 TSHomas 病例的回顾性分析显示,68.6% 的患者因甲状腺毒症就诊,其中 17.6% 的患者伴有头痛、视野缺损、视力下降等颅内占位压迫症状,分别有 6.5% 和 3.9% 的患者出现肢端肥大和溢乳。值得注意的是,混合腺瘤免疫组化中生长激素和泌乳素染色阳性的患者不一定伴有相应激素分泌水平的升高^[13]。

TSHomas 伴发热的治疗以处理原发病为主,经蝶窦入路垂体腺瘤切除术是治疗 TSHomas 的主要方法,但在术前准备时应特别注意对甲状腺功能的控制,严防术中和术后出现甲亢危象。对于手术禁忌者可采用放疗、药物治疗等方法,药物治疗首选生长抑素类似物,对于合并泌乳素瘤的患者可应用多巴胺受体激动剂。抗甲状腺药物虽可以使 TH 水平下降,但由于其能升高促甲状腺激素故一般不单独长期使用^[12]。

3 肾上腺疾病与发热

3.1 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤与发热 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PPGL)是起源于肾上腺髓质和肾上腺外交感神经链的肿瘤,主要合成、贮存和释放 CA,临床可出现高 CA 血症的一系列临床表现。PPGL 好发于 30~50 岁,发病率无性别差异,在普通门诊高血压患者中的发病率为 0.2%~0.6%,13%~28% 的 PPGL 患者出现发热症状,但在嗜铬细胞瘤危象或少数病例报道中也有高热出现,体温升高与 PPGL 发作存在伴随关系^[6,14]。

PPGL 所致发热是由于 CA 使机体耗氧量增加、基础代谢率上升所致。大量 CA 作用于全身的肾上腺素能受体,可使基础代谢率上升 30%~100% 并

全部以热能形式耗散,同时皮肤血管收缩,热量难以散发,易导致高热^[3]。有回顾性研究显示,伴有不明原因发热的嗜铬细胞瘤患者的瘤体组织和血清中的白细胞介素(IL)-6水平显著高于体温正常患者,这提示嗜铬细胞瘤可通过分泌IL-6影响体温调节中枢引起发热^[15]。

临床可结合PPGL特异性症状和血、尿CA水平及其中间代谢产物的浓度,CT,MRI等对PPGL做出定性和定位诊断;间碘苄胍(MIBG)、生长抑素受体显像、¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(¹⁸F-FDG-PET/CT)等功能性成像可评估肿瘤的不良恶性及是否转移。PPGL患者应尽早进行外科干预,使用 α -受体阻滞剂并联合 α -甲基酪氨酸可有效减少CA分泌、控制血压、改善高代谢症候群和糖代谢异常,常用于术前准备。恶性PPGL患者可选择化疗,对于MIBG核素显像阳性患者还可以使用¹³¹I-MIBG治疗^[14]。

3.2 肾上腺危象与发热 肾上腺危象(adrenal crisis, AC)是肾上腺皮质功能减退症(Adrenal Insufficiency, AI)在应激事件、压力、感染、损伤、类固醇治疗突然中止等诱因触发下的危急重症,以肾上腺皮质醇分泌功能衰竭为主要特点。约44%接受糖皮质激素替代治疗的AI患者出现过AC, AI患者中AC的年发生率为6.3%。50%以上的AC由感染引起,其次是类固醇治疗的中断^[16]。

AC所致的发热大多为轻度发热,偶有体温可达40℃以上,其发热原因尚不明确。目前已知感染所致的发热是AC的重要诱因。晨间血浆皮质醇含量 $\leq 3 \mu\text{g/dl}$ 可确诊AI,而AC发生时,机体多处于应激状态,血浆皮质醇水平会生理性上调,此时若随机血皮质醇 $< 15 \mu\text{g/dl}$ 则提示存在AC^[3,6]。及时补充糖皮质激素和纠正水、电解质平衡紊乱是治疗的重点,应立即静脉注射100 mg氢化可的松,随后24 h内静点含100~200 mg氢化可的松的5%葡萄糖溶液或每6 h静脉注射25~50 mg氢化可的松,对于AI患者应进行宣教,嘱其随身携带者病情卡片和急救药盒^[16]。

4 代谢性疾病与发热

4.1 痛风与发热 痛风(gout)是由于嘌呤代谢紊

乱和(或)尿酸排泄障碍所致的炎性临床综合征,以尿酸盐在关节、软骨、滑膜滑囊、肌腱或软组织中沉积为病理特点。我国高尿酸血症及痛风不同种族的发病率分别为2.6%~36%和0.03%~15.3%^[17]。

发热症状常见于急性痛风性关节炎,往往表现为低热、乏力,常在夜间发病,呈自限性,在24 h内达到高峰,持续数天至数周可自然缓解。同时伴有受累关节及周围软组织局部发热、暗红、肿胀和剧烈疼痛。目前认为单钠尿酸盐结晶(MSU)诱发的急性炎性过程是发热的主要原因,MSU可诱导中性粒细胞胞外捕网(NETosis)的激活,并通过Toll样受体(TLRs)途径和血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NALP3)炎症体激活单核巨噬细胞以及caspase-1,诱导IL-1 β 和IL-18的转录,在中性粒细胞引诱剂CXC趋化因子配体家族(CXCLs)作用下,大量中性粒细胞吞噬MSU晶体并裂解,活化的IL-1 β 可促进还原型辅酶II(NADPH)氧化酶产生活性氧簇并趋化多形性中性粒细胞进一步吞噬MSU晶体并释放大量细胞因子进入循环导致发热^[18]。

对于痛风急性期患者应选择具有抗炎和解热作用的非甾体抗炎药以及小剂量秋水仙碱,对于上述药物禁忌的患者,推荐使用糖皮质激素,有消化道出血的患者优先考虑选择性环氧化酶-2抑制剂。对于难治性痛风可考虑聚乙二醇重组尿酸酶制剂、IL-1拮抗剂等新型药物^[17]。

4.2 绝经综合征与“发热” 绝经综合征(menopause syndrome)是指妇女绝经前后出现性激素波动或减少所致的一系列躯体及精神心理症状,其表现出的潮热从本质上讲并不是真正的发热,而是血管舒缩症状(VMS)。约有85%的围绝经期女性会出现包括发作性潮热、盗汗在内的VMS症状群^[19]。

研究表明,VMS可导致皮肤温度和核心体温的升高,但不足以诊断发热^[20]。通常表现为上臂和面部出现约4 min的短暂灼热,并伴有头颈部、胸部及背部的皮肤潮红和排汗,随后表现为怕冷、心悸和焦虑。目前一般认为雌激素水平的降低可能会使中枢去甲肾上腺素和5-羟色胺水平发生波动,使体温调节区间变窄,降低散热机制启动的体温阈值,进而出现核心体温仍在正常范围内,但却发生周围血管舒

张以及汗液蒸发使热量快速流失,触发产热机制出现怕冷和寒战的症状^[21]。

对于 VMS 患者建议生活方式干预,包括保持良好的心态和正常体重、戒烟限酒、避免食用辛辣食物、适量补充钙和维生素 D 等。在药物治疗上,雌激素替代疗法是改善 VMS 的最有效治疗方法,单独使用雌激素或雌激素联合孕激素在缓解 VMS 方面几乎 100% 有效,对于年龄 < 60 岁或绝经 10 年内、无禁忌证的女性可以使用^[19]。

综上所述,内分泌代谢疾病导致的发热诊断较为复杂,同时发热症状缺乏特异性,许多疾病的发热机制尚不清楚。复杂的病因学溯源也常需要多学科协同诊疗。随着基因诊断、分子影像诊断等新技术的不断成熟和广泛应用,内分泌代谢疾病导致的发热将被更好的诊断和鉴别。临床上应充分重视此类疾病,并根据特征性表现以及实验室和影像学的检查做出科学有效的临床决策。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 发热待查诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(11): 641-655. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2017. 11. 001.
- [2] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. Thyroid, 2020, 30(4): 568-579. DOI: 10. 1089/thy. 2019. 0067.
- [3] 廖二元, 袁凌青. 内分泌代谢病学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [4] Ismail-Beigi F. Thyroid hormone regulation of Na, K-ATPase expression[J]. Trends Endocrinol Metab, 1993, 4(5): 152-155. DOI: 10. 1016/1043-2760(93)90104-m.
- [5] Edelman IS, Ismail-Beigi F. Thyroid thermogenesis and active sodium transport[J]. Recent Prog Horm Res, 1974, 30(0): 235-257. DOI: 10. 1016/b978-0-12-571130-2. 50010-9.
- [6] 陈家伦, 宁光, 潘长玉, 等. 临床内分泌学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
- [7] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism[J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(4): 167-186. DOI: 10. 1159/000490384.
- [8] Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams textbook of endocrinology[M]. 13th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
- [9] 周培培, 向楠, 赵勇, 等. 基于 CNKI 近 20 年亚急性甲状腺炎误诊文献的数据分析与对策研究[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2019, 36(3): 9-12. DOI: 10. 13501/j. cnki. 42-1590/r. 2019. 03. 003.
- [10] Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, et al. The pathophysiological basis and consequences of fever[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 200. DOI: 10. 1186/s13054-016-1375-5.
- [11] 王建枝, 钱睿哲. 病理生理学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [12] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体促甲状腺激素腺瘤诊治专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(15): 1128-1131. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2017. 15. 004.
- [13] 范晓静, 臧丽, 杜锦, 等. 对国内 153 例垂体促甲状腺素腺瘤临床报道的文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(8): 660-666. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2018. 08. 007.
- [14] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 181-187. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2016. 03. 002.
- [15] Cheng X, Zhang M, Xiao Y, et al. Interleukin-6-producing pheochromocytoma as a new reason for fever of unknown origin: a retrospective study[J]. Endocr Pract, 2018, 24(6): 507-511. DOI: 10. 4158/EP-2018-0048.
- [16] Yanase T, Tajima T, Katabami T, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline? [Opinion][J]. Endocr J, 2016, 63(9): 765-784. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ16-0242.
- [17] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2020. 01. 001.
- [18] 王魏, 邵加庆. 中性粒细胞胞外捕网在痛风性关节炎中的作用机制[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(2): 131-134. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2018. 02. 016.
- [19] The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society[J]. Menopause, 2018, 25(11): 1362-1387. DOI: 10. 1097/GME. 0000000000001241.
- [20] Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 142: 115 - 120. DOI: 10. 1016/j. jsbmb. 2013. 08. 010.
- [21] Székely M, Garai J. Thermoregulation and age[J]. Handb Clin Neurol, 2018, 156: 377-395. DOI: 10. 1016/B978-0-444-63912-7. 00023-0.

(收稿日期: 2020-06-17)