

专家论坛

阿尔茨海默病与癫痫的关联性研究

华中科技大学同济医学院附属同济医院 康慧聪 朱遂强*, 武汉 430030

关键词 阿尔茨海默病; 癫痫; 痫样放电; 流行病学; 发病机制

中图分类号 R749.1+7 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180301

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是临床上导致痴呆的首要疾病,随着 AD 研究的深入,其并发癫痫及临床下痫样放电日益受到关注,研究发现 10~22% 的 AD 患者并发无诱因癫痫发作^[1],家族性 AD 及早发 AD 癫痫发生率更高。此外与无癫痫发作 AD 患者相比,合并癫痫发作的 AD 患者认知损害程度更重,症状进展更快,病理活检神经元丢失更严重^[2],因此从保护认知角度讲,AD 患者并发癫痫的早期诊断及治疗与 AD 本身的治疗同等重要。且诸多研究提示 AD 与癫痫具有重叠且相互促进的内在机制联系,值得深入探讨。本文就 AD 及癫痫内在关联的研究进展进行综述。

AD 患者癫痫发作风险

早期流行病学研究即发现 AD 患者癫痫发作风险增加,AD 患者大样本回顾性研究中癫痫发生率在 9.6%~17% 之间^[3],Sjogren 等^[4]更发现病理确诊的晚期 AD 患者其发生率高达 22%。老年人首次无诱因癫痫发作的病因 11% 与 AD 相关,且 AD 患者较非 AD 者癫痫发作风险高 6 倍以上^[5]。近期包括中国在内的多项研究确定 AD 患者癫痫发病率为 4.8~11.9/1000 人/年,显著高于正常人群的 0.8/1000 人/年^[6,7]。肌阵挛发作是 AD 患者较为常见的发作类型之一,通常认为与皮层兴奋性过高有关,在 AD 中其发病率高达 7%~10%,而在疾病晚期其累积发病风险更可高达 80%^[8],且新皮层受累越多其发生率越高^[9]。此外年轻 AD 患者癫痫及肌阵挛发作更频繁,在一项早发性 AD(发病年龄<65 岁)研究中^[10],45% 有癫痫发作,36% 有肌阵挛发作,这与普通人群相反(年龄越大癫痫发病率越高),有以下可能解释:癫痫发作可能加速认知功能减退从而较早出现 AD 症状,或与神经网络活动相关的基因表达有关。与 AD 相关的基因确实被发现与神经网络

活动相关,如唐氏综合征 21 号染色体因包含淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)基因常在 40~60 岁间发展为 AD,对这些患者长达 8 年的随访发现 84% 出现癫痫发作^[2]。而 AD 相关基因(APP, PSEN1, PSEN2)突变的患者癫痫及肌阵挛发作的风险分别高达 57% (携带 APP 者最高)及 27% (携带 PSEN1 者最高)^[11]。关于 AD 病程及严重程度与癫痫相关性的研究结论尚存矛盾,意大利的回顾性研究发现首次癫痫发作距 AD 诊断的平均时间为 3.6 年,与痴呆严重程度无关^[12];而一项入组 3078 名患者的大样本队列研究发现癫痫发作风险与 AD 严重程度呈正相关,MMSE 评分<18 分者风险比值高达 3.9^[13]。导致矛盾性结论的主要因为不同中心医生对 AD 中非惊厥性发作的诊断经验存在差异,且多为回顾性研究,因此尚需大规模经验丰富诊断中心的前瞻性研究结论。

AD 并发癫痫的病理生理机制

AD 与癫痫的病理关联 颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)和 AD 有着共同的病理及影像学特征,术后病理研究发现无 AD 的 TLE 患者 10% 有 A β 沉积形成的老年斑,显著高于对照组^[14]。同时 94% 难治性 TLE 患者脑组织中存在 tau 蛋白过度磷酸化,且 tau 病理越广泛,颞叶切除术后 1 年的言语学习、回忆及语言评分越低^[15]。其他 AD 与癫痫的共同病理特征还包括海马硬化、齿状回钙结合蛋白损耗等。在功能磁共振研究中, TLE、失神癫痫或 AD 患者均表现为静息态活动及默认模式神经网络功能连接的减少,提示 AD 与癫痫存在共同的网络连接功能障碍^[16]。

AD 病理与癫痫发作机制研究 AD 动物模型中观察到各种类型的癫痫发作,引发了 AD 病理——A β 及 tau 蛋白磷酸化与癫痫发作机制的研究。最早发现 A β 沉积与癫痫发作高度相关,从而认为 A β 是 AD 癫痫机制的触发点,然而 A β 、APP 及

* 通信作者:朱遂强, E-mail: zhuisuiqiang@163.com

其他 APP 代谢产物与神经网络过度兴奋及癫痫的相关性尚未充分阐明。特别是现已证实小量 $A\beta$ 可增强突触传递,而高浓度则抑制突触传递,似乎与 AD 晚期癫痫发生率高相矛盾,但有学者作如下解释:高浓度 $A\beta$ 可选择性抑制神经环路中与癫痫病理相关的易感神经元,例如抑制皮层到丘脑网状核的神经环路输入导致非惊厥性发作^[17]。Tau 蛋白在 AD 癫痫机制中也发挥重要作用,研究证实内源性 tau 蛋白浓度调控癫痫发作易感性,且在 AD 及癫痫模型中均发现 tau 蛋白与神经网络兴奋性密切相关,且呈剂量依赖性^[18]。A152T 突变的 tau 病理 AD 鼠较野生型鼠存在大量异常兴奋性神经网络,具有更高的癫痫易感性,临床下痫样放电频繁。过多的 tau 蛋白还可刺激突触前膜谷氨酸的释放^[19]。更引人注意的是神经活动增强后其 $A\beta$ 及 tau 的分泌也显著增加^[20],因此反复癫痫发作将在 AD 中建立 $A\beta$ 及 tau 病理传播放大的恶性循环。

其他可能的病理生理机制 AD 中癫痫发作是累及多个信号通路及分子机制的复杂病理生理过程,除 $A\beta$ 及 tau 蛋白外尚有多种机制,如脂蛋白 E4 (ApoE4) 可导致 tau 依赖的齿状回门区 GABA 能中间神经元减少从而导致 AD 模型鼠海马兴奋性过高^[21]。研究还发现齿状回颗粒细胞表达的钙结合蛋白通过钙结合位点的调控参与调节长时程增强、神经元可塑性、记忆巩固、神经兴奋-抑制平衡等过程,AD 患者中其表达减少导致认知障碍及神经兴奋性增高^[22]。同时炎症介质如白介素 1β (IL- 1β),白介素 6 (IL-6),肿瘤坏死因子 (TNF)、脂多糖等增加海马神经元兴奋性,同时促进高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 的表达,从而促进神经元丢失及变性^[23]。该领域的研究近年来日益活跃,除上述机制外老年斑形成相关酶类、神经肽 Y、各种离子通道及神经递质受体、内分泌因素、认知功能障碍相关各种酶类 (乙酰胆碱酯酶等)、氧化应激、凋亡等相关机制都积累了大量研究证据^[24]。

AD 患者中癫痫发作症状学

临床上 AD 患者中癫痫发作的识别及诊断十分困难,特别是发作后认知功能恶化常被解释为 AD 症状波动,此外如无目击者,AD 患者难以回忆并描述发作过程。尽管如此,Vossel 等^[25]开展了针对 AD 患者的前瞻性研究,发现最常见的发作类型是复杂部分性发作 (缺乏运动症状),且发作症状极易与认知障碍症状混淆。梅奥诊所 AD 大样本回顾性

研究中 72% 的发作为复杂部分性发作,52% 出现全面性强直-阵挛发作。其中携带 PS-1 基因突变的家族性 AD 患者中肌阵挛发作更常见,常早于全面性强直-阵挛发作,提示预后较差^[26]。临床上常根据其复发性及刻板性,特别是 EEG 检查发现痫样放电进行诊断。癫痫发作常表现为遗忘性意识模糊,短暂性失语、似曾相识感,视旧如新感,言语终止,目光呆滞及无法解释的情感症状 (恐惧或欣快) 或感觉症状 (金属味道或胃气上升感)。值得注意的是癫痫发作可导致心动过速、心动过缓甚至心脏停搏,可能是由于累及岛叶皮层,通过杏仁核及下丘脑影响心脏交感及副交感神经。

发作间期及临床下痫样放电

痫样放电定义为 EEG 上发作性突出背景活动的尖锐波形 (尖波、棘波),后常跟随一个慢波波形,持续 20 ~ 200 ms。出现于癫痫患者中称为发作间期痫样放电,而非癫痫患者则称为临床下痫样放电,头皮 EEG 发现发作间期痫样放电可见于 1/3 轻度认知功能障碍或痴呆患者,随着记录时间延长其比例增高。AD 患者中痫样放电常位于额部或颞部,常为多灶性局灶性放电,反映了弥漫性脑网络受损。临床下痫样放电的发生率研究报道差异较大,一项大样本回顾性 AD 研究中,仅 2% 在 30 min 的 EEG 记录中发现临床下痫样放电,而另一项前瞻性研究发现 42% 患者存在临床下痫样放电,高于年龄匹配对照组 4 倍以上,90% 痫样放电在睡眠中被监测到^[27],且随访过程中发现伴有临床下痫样放电的 AD 患者 MMSE 评分及执行功能下降更快,提示临床下痫样放电比预想的发生率高,且可加速认知功能减退。目前大量证据表明 AD 中痫样放电除破坏正常神经网络功能外,还可通过对神经环路的慢性重构而进一步破坏认知功能。这些痫样活动标志着疾病进入进展期或脑内形成了促使认知功能恶化的兴奋性神经网络。

因此 AD 患者如存在以下危险因素:不明原因认知功能波动或快速减退、发病年龄轻 (< 50 岁)、肌阵挛发作等均应仔细筛查临床下痫样放电及静息性发作,进行包含睡眠期的动态视频脑电图检查。

AD 合并癫痫及临床下痫样放电的治疗

对老年 AD 患者癫痫发作的治疗需仔细考虑以下因素:年龄、共病、药物相互作用、认知及非认知性不良反应及合适的剂量。目前对临床下痫样放电的

治疗尚存争议,应由临床医生个体化判断其对认知的影响,如是否存在认知功能的明显波动?是否存在不明原因的意识模糊?不推荐对没有临床发作或脑电异常的 AD 患者常规预防性经验治疗。抗癫痫药物(anti-epileptic drug, AED)选择的总体原则为小剂量起始、缓慢加量,尽量单药治疗及避免药物间相互作用。

针对 AD 患者 AED 治疗的研究已积累初步资料,单中心研究发现左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)1 000 ~ 1 500 mg/d 治疗 AD 合并癫痫 1 年无发作率 72%^[28]。另有研究表明小剂量 LEV 可改善 MCI 患者海马相关的记忆结果,尽管其是否可减轻 AD 相关癫痫发作及痫样放电有待进一步研究,但针对发作轻微且稀少的 AD 癫痫患者,从认知角度仍可考虑小剂量 LEV,而对进展性痴呆及合并行为障碍者应慎用 LEV,因其可加重行为激惹。另有研究比较 LEV 500 ~ 2000 mg/d、拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)25 ~ 100 mg/d 及苯巴比妥(phenobarbital, PB)50 ~ 100 mg/d 在 AD 合并癫痫治疗中的疗效和安全性,发现三者疗效相当(反应率:LEV 71%, LTG 59%, PB 64%),但 LEV 和 LTG 不良反应显著少于 PB(嗜睡发生率高达 30%),LEV 和 LTG 较 PB 认知功能损害小,且 LTG 对情绪的改善作用明显^[29]。一项对比加巴喷丁(gabapentin, GBP)、卡马西平(carbamazepine, CBZ)及 LTG 的疗效及安全性研究发现三者疗效相当,但 LTG 和 GBP 的耐受性显著优于 CBZ^[30]。一项多中心随机双盲安慰剂对照研究评估丙戊酸(valproic acid, VPA)治疗无癫痫发作的 AD 中期患者情绪激惹的疗效及安全性,发现 VPA 没有减轻激惹或精神症状,反而嗜睡、步态异常、震颤、腹泻、无力等不良反应发生率高,脑萎缩及 MMSE 评分下降程度均高于安慰剂组,提示 VPA 不应作为 AD 伴或不伴癫痫的一线药物^[31]。苯妥英(phenytoin, PHT)用于 AD 癫痫治疗疗效差异大,神经系统不良反应较多,包括共济失调、谵妄、镇静状态及认知功能障碍恶化。苯二氮卓类药物尽管对控制发作特别是肌阵挛非常有效,但可引起谵妄及戒断导致发作增加,老年患者长期应用损害认知功能,限制了其应用。托吡酯由于其认知副作用包括找词困难及注意力分散等不推荐应用。其他 AED 如奥卡西平、拉科酰胺等用于 AD 患者目前缺乏证据, CBZ 及 OXC 在老年患者中低钠血症的风险显著增加,应用于老年 AD 患者应定期检测血钠水平。另外老年患者酶诱导药物可导致骨密度下降,应定期

检测骨密度并补充维生素 D 及钙剂。总体而言, AED 单药治疗即使是低剂量治疗对多数 AD 癫痫发作效果良好。

小 结

越来越多的证据表明 AD 并发癫痫的风险增高,然而临床上在 AD 患者中准确识别非运动性的复杂部分性发作并不容易。从临床角度而言,AD 患者并发癫痫的危险因素有哪些?如何利用 EEG、结构影像学、功能影像学等手段更准确诊断 AD 中的癫痫发作?都是亟需回答的科学问题。从分子机制角度而言,尽管两者关联性十分明确,但确切病理生理机制仍有待研究。

参 考 文 献

- 1 Friedman D, Honiq LS, Scarmeas N. Seizure and epilepsy in Alzheimer's disease[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(4):285-294.
- 2 Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, et al. Down syndrome and dementia: seizure and cognitive decline[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 29(1):177-185.
- 3 Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, et al. Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1994, 7(4):230-233.
- 4 SJOGREN T, SJOGREN H, LINDGREN AG. Morbus Alzheimer and morbus Pick: A genetic, clinical and patho-anatomical study[J]. Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl, 1952, 82(1):1-152.
- 5 Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Dementia and adult-onset unprovoked seizures[J]. Neurology, 1996, 46(3):727-30.
- 6 Chen CH, Liu CJ, Ou SM, et al. Incidence and risk of seizures in Alzheimer's disease: a nationwide population-based cohort study[J]. Epilepsy Res, 2015, 115:63-66.
- 7 Cook M, Baker N, Lanes S, et al. Incidence of stroke and seizure in Alzheimer's disease dementia[J]. Age Aging, 2015, 44(4):695-699.
- 8 Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, et al. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(4):311-322.
- 9 Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration[J]. Ann Neurol, 2011, 70(2):327-340.
- 10 Samson WN, Van Duijn CM, Hop WC, et al. Clinical features and mortality in patients with early-onset Alzheimer's disease[J]. Eur Neurol, 1996, 36(2):103-106.
- 11 Shea YF, Chu LW, Chan AO, et al. A systematic review of familial Alzheimer's disease: differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences[J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(2):67-75.
- 12 Bernardi S, Scaldaferrri N, Vanacore N, et al. Seizures in Alzheimer's disease: a retrospective study of a cohort of outpatients[J]. Epileptic Disord, 2010, 12(1):16-21.
- 13 Irizarry MC, Jin S, He F, et al. Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2012, 69(3):368-372.
- 14 Thom M, Liu JY, Thompson P, et al. Neurofibrillary tangle pathology and Braak staging in chronic epilepsy in relation to traumatic brain injury and hippocampal sclerosis: a post-mortem study[J]. Brain, 2011, 134(pt 10):2969-2981.

(下转第 187 页)

群的真实概况,可以辅助诊断感染、炎症性疾病及代谢性疾病等^[14]。目前研究发现,这些技术仍不能呈现整个肠道微生态的情况,深入研究机体各系统微生物群落、物种分布及分子、基因、遗传位点,有助于感染性疾病及非感染性疾病的精准诊治。

病原学诊断 虽然微生物标本培养的阳性率相对较低,但仍是感染诊治的“金标准”,也是临床医生应追求的目标。对阳性的病原学鉴定结果,尚需联合涂片等,正确判断是定植、感染,还是污染;而对体外药敏结果,更要结合药代/药动学参数来理解。另外,如分枝杆菌、布鲁氏菌等的培养时间较长,切不可因为阴性结果而轻易排除。近年来,Xpert MTB/RIF、FilmArray、质谱技术、二代测序等病原体分子检测技术的广泛应用显著提高了许多感染性疾病的诊断率。

“感染”与“非感染”的鉴别诊断是临床医生必需面对的一个永恒的课题。它是在扎实的临床基本功基础上、经过反复思考及不断地临床实践后形成的一种临床思维,并不能确诊某一个疾病,亦不能作为临床抗感染治疗的指征。由于疾病的复杂性、患者个体的差异性,加之医生的知识储备和经验不同,使得“感染”与“非感染”的鉴别诊断极具挑战,从而导致较高的误诊和漏诊率。因此,临床医生需不断学习,善于总结和思考,同时最为关键的是,要养成正确的临床思维习惯,才能提高疑难病例的诊治水平 and 能力。

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,2017,11(35):641-655.
- 2 Chan, Tseng, Tsay, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study [J]. Critical care (London, England), 2004, 8(1):12-20.
- 3 Lee. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases [J]. Kor J int med, 2013, 28(3):285-291.
- 4 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 9(21):944-951.
- 5 Li JJ, Zhang T. Diagnostic value of serum CRP and procalcitonin levels in children with bloodstream infection-associated sepsis and septic infection at other sites [J]. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chin J contemp pediatri, 2013, 15(3):212-215.
- 6 Miglietta F, Faneschi ML, Lobreaglio G, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis [J]. Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive, 2015, 23(3):230-237.
- 7 Nijman RG, Moll HA, Smit FJ, et al. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study [J]. Ped inf dis J, 2014, 33(11):e273-279.
- 8 Lian F, Wang Y, Yang X, et al. Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience [J]. Rheumatol int, 2012, 32(1):189-192.
- 9 Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Amer J hemitol, 2015, 90(3):220-224.
- 10 Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. [J]. Blood, 2015, 125(10):1548-1552.
- 11 Sioka C, Assimakopoulos A, Fotopoulos A. The diagnostic role of (18) F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with fever of unknown origin [J]. Eur J clin invest, 2015, 45(6):601-608.
- 12 Qiu L, Chen Y. The role of 18F-FDG PET or PET/CT in the detection of fever of unknown origin [J]. Eur J radiol, 2012, 81(11):3524-3529.
- 13 陈丽婷. 液体活检在肿瘤临床精准诊断和预后判断中的应用 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 2(23):99-101.
- 14 孙丽莹. 微生物非培养技术的进步及肠道微生态的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 9(25):573-676.

(2018-03-15 收稿)

(上接第 179 页)

- 15 Tai XY, Koepp M, Duncan JS, et al. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resection [J]. Brain, 2016, 139(Pt 9):2441-2455.
- 16 Luo C, Li Q, Lai Y, et al. Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study [J]. Hum Brain Mapp, 2011, 32(3):438-449.
- 17 Hazra A, Corbett BF, You JC, et al. Corticothalamic network dysfunction and behavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2016, 44:96-107.
- 18 Ittner LM, Ke YD, Delerue F, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease mouse models [J]. Cell, 2010, 142(3):387-397.
- 19 Maeda S, Djukic B, Taneja P, et al. Expression of A152T human tau causes age-dependent neuronal dysfunction and loss in transgenic mice [J]. EMBO Rep, 2016, 17(4):530-551.
- 20 Wu JW, Hussaini SA, Bastille IM, et al. Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo [J]. Nat Neurosci, 2016, 19(8):1085-1092.
- 21 Andrews-Zwilling Y, Bien-Ly N, Xu Q. Apolipoprotein E4 causes age- and tau-dependent impairment of GABAergic interneurons, leading to learning and memory deficits in mice [J]. J Neurosci, 2010, 30(41):13707-13717.
- 22 Stefanits H, Wesseling C, Kovacs GG. Loss of calbindin immunoreactivity in the dentate gyrus distinguishes Alzheimer's disease from other neurodegenerative dementias [J]. Neurosci Lett, 2014, 566:137-141.
- 23 Bartfai T, Sanchez AM, Andell JS, et al. Interleukin-1 system in CNS

- stress; seizures, fever and neurotrauma [J]. Ann NY Acad Sci, 2007, 1113:173-177.
- 24 Nitika G, Rupa J, Bikash M. Cracking novel shared targets between epilepsy and Alzheimer's disease: need of the hour [J]. Rev Neurosci, 2018, doi. org/10. 1515/revneuro- 2017-0064.
- 25 Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease [J]. JAMA Neurol, 2013, 70(9):1158-1166.
- 26 Rao SC, Dove G, Cascino GD, et al. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types and treatment outcome. Epilepsy Behav, 2009, 14(1):118-120.
- 27 Vossel KA, Ranasinghe KC, Beagle AJ, et al. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease [J]. Ann Neurol, 2016, 80(6):858-870.
- 28 Belcastro V, Costa C, Galletti F, et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observation study [J]. Eur J Neurol, 2007, 14(10):1176-1178.
- 29 Cumbo E, Ligor LD. Levetiracetam, lamotrigine and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease [J]. Epilepsy Behav, 2010, 17(4):461-466.
- 30 Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine [J]. Neurology, 2005, 64(11):1868-1873.
- 31 Fleisher AS, Truran D, Mai JT, et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease [J]. Neurology, 2011, 77(13):1263-1271.

(2018-04-20 收稿)