

· 会议纪要 ·

第 17 届世界神经病学争议大会纪要

范存秀¹, 乐卫东², 王晓平¹

(1. 上海交通大学医学院附属第一人民医院嘉定医院神经内科, 上海 200336; 2. 四川省中国科学院四川转化医学院研究院·四川省人民医院神经病学研究所, 四川 成都 610072)

关键词: 神经病学; 阿尔茨海默病; 痴呆; 多发性硬化; 神经退行性疾病

中图分类号: R593.2 文献标志码: C 文章编号: 1673-6087(2023)06-0457-04

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2023.06.015

第 17 届世界神经病学争议大会 (the 17th World Congress on Controversies in Neurology, CONy)^[1]于 2023 年 3 月 23—25 日在欧洲巴尔干半岛的克罗地亚海滨城市杜布罗夫尼克隆重召开。各国代表 1 000 余人参会, 中国大陆有 2 名正式特邀代表乐卫东教授和王晓平教授, 还有来自广州南方医科大学的注册代表梁博士和香港大学正式代表 Ho Shu-Leong 教授参加。首次 CONy 会议在 2007 年由欧洲九国发起, 主导者以色列特拉维夫大学神经病学系终身教授 Amos Korczyn 为大会总主席, 会议每年举办 1 次, 已先后在德国、希腊、捷克、中国、波兰和西班牙等 10 个国家和地区召开。本次会议由总主席 Amos Korczyn 和特拉维夫大学卒中中心主任 Natan Bornstein 和克罗地亚首都萨格勒布大学教授 Vida Demarin 女士为共同主席。本次会议内容丰富, 涉及阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 与痴呆、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、神经退行性疾病、视神经脊髓炎谱系疾病、神经免疫疾病、癫痫、头痛和卒中等多个方面。就目前国际争议的焦点问题进行了多方面的争论探讨, 现将大会主要内容介绍如下。

帕金森病和运动障碍

Vladimira Vuletić 教授主持问题: 是否需要重新定义帕金森病? 实体“帕金森症”是基于临床标准, 没有一致的影像学或生化结果。遗传和病理数据证实了帕金森病的异质性。应将这个词改回帕金森症, 或帕金森叠加综合征吗? 主持人罗马尼亚 Cristian Falup-Pecurariu 教授负责介绍和辩论。以色列 Amos Korczyn 教授持赞同正方观点, 美国 Nestor Galvez 教授则反方辩论。会议经过了激烈的讨论与反驳后进行电子投票。

第二个辩论问题: 西方人, 尤其是犹太族, 葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GC) 作为帕金森病干预的靶点, 治疗出发点是增加还是降低酶活性? 在帕金森病患者的 1 个亚组中发现了 GC 突变, 但酶功能障碍的确切机制尚不清楚。是否应该调节酶的活性以及如何调节? 主持人以色列 Ari Zimran 教授负责介绍和辩论。德国 Outeiro Tiago 教授认为应

增加酶活性, 意大利 Alberto Albanese 教授则认为应降低酶活性。

法国 Abdelhamid Benazzouz 教授和俄罗斯 Denis Pokhabov 教授主持的话题: 震颤为主的帕金森病患者应使用聚焦超声治疗震颤, 而不是一开始就使用左旋多巴, 尽管左旋多巴是治疗帕金森病的“金标准”疗法, 但长期使用有显著的不良反应。反方认为聚焦超声对丘脑腹内侧核的毁损是一种有效的治疗方法, 但其只能消除震颤, 当下医学资源也需要具有可获得性。

以色列的 Ilana Schleisnger 教授主持的话题: α -突触核蛋白毒性是帕金森病的核心因素吗? α -突触核蛋白沉积是帕金森病的病理变化特征, 但并非所有患者都会发生, 其致病机制从未得到证实。 α -突触核蛋白只是疾病的标志物吗? 还是真有毒? 德国的 Outeiro Tiago 教授赞同, 中国乐卫东教授持辩论反对立场并作了大会专场发言。

克罗地亚的 Valentino Rački 教授主持的话题: 偶发性快速眼动睡眠行为障碍 (rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD) 患者应了解潜在的帕金森病发展, 尽管目前还没有有效的疾病修饰疗法 (disease-modifying therapy, DMT) 无争议的证据。偶发性 RBD 患者最终会发展为突触核蛋白病, 但临床症状可能只有在数十年后才会出现, 且目前尚无 DMT。这涉及临床伦理和实践问题, 即应该让偶发性 RBD 患者自己知晓。美国 Tanya Simuni 教授赞同, 俄罗斯 Michael Ugrumov 教授持辩论反对立场。

以色列的 Sharon Hassin-Baer 教授主持的话题: 所有年轻发病的帕金森病患者都应接受基因检测, 已在帕金森病患者中发现了几种基因突变, 包括散发病例, 尤其是年轻患者。所有早发性帕金森病患者, 包括家族史阴性者都应该接受基因筛查吗? 克罗地亚的 Vladimira Vuletić 教授赞同, 意大利的 Alberto Albanese 教授持辩论反对立场。

AD 和痴呆

几项大型临床试验正在进行中, 以发现延缓或预防 AD 相关痴呆症发作的疗法。这些试验的一个共同特点是, 对患有临床前或早期临床疾病患者进行治疗, 这些疾病具有由

AD 引起痴呆症的生物学定义的风险。当试验最终成功时,有理由期待生物标志物检测在临床实践中广泛应用。但尚不清楚生物标志物结果是否应与试验参与者共享,这将在本次辩论中讨论。现有证据是否支持抗 tau 蛋白免疫疗法在 AD 中的潜在有效性? 微管相关的轴突 tau 蛋白在 AD 和其他 tau 蛋白病的细胞内和细胞外空间积聚。到目前为止,所有专注于 tau 蛋白的临床研究均失败。目前的辩论将集中在现有数据是否支持抗 tau 蛋白治疗的有效性问题。

靶向载脂蛋白 E (apolipoprotein E, *APOE*) ϵ 4 的基因疗法对痴呆症的未來治疗有希望吗? *APOE* ϵ 4 等位基因是已知的散发性、晚发性 AD 的最强遗传易感性因素。*APOE* ϵ 4 通过多种途径参与 AD 的发病机制,包括淀粉样蛋白- β 沉积、缠结形成增加、突触功能障碍、神经炎症加剧和脑血管疾病。由于 *APOE* 通过其相应的蛋白质调节多种生物过程,靶向 *APOE* 的基因疗法可能有望对抗 AD 的发展。

是否应允许无效而及时停止临床治疗试验? 临床试验中越来越多地采取这一做法,当研究似乎不太可能实现其主要疗效目标时,允许尽早停止。这通常被称为不得已的停止,可能是出于财务和(或)伦理学考虑。在不同的试验中,已经采用几种解决无效性的方法,如包括基于条件幂或预测概率的规则。无效性停止应在错误决定的风险之间提供客观合理的平衡(例如停止应继续的试验对继续应停止的试验),这场辩论将涵盖与无效性决定相关的伦理问题。

现有的血液淀粉样蛋白和 tau 蛋白生物标志物是否足够敏感,可以检测早期 AD? 在慢性疾病中,当有可能改变其病程的治疗方法时,早期诊断就成了问题。关于 AD,人们希望新的 DMT 或预防策略能够减缓神经退行性变和相关的临床衰退。这种乐观的前景往往与期望相结合,即该治疗可能会为处于无认知障碍症状或轻微认知障碍阶段的患者提供最大获益,因为将保持更高水平的功能、独立性和生活质量。这场辩论将集中在 AD 是否可以(也应该)根据血液生物标志物结果进行诊断的核心问题上。

非典型痴呆综合征在尸检时总是预测“混合性痴呆”病理改变吗? 流行病学、临床和病理学证据表明,脑血管病变痴呆和 AD 病理学之间有相当大的重叠。这两种病理都可能对认知能力下降和痴呆症产生相加和(或)协同作用。脑淀粉样血管病和小血管疾病是老年人和 AD 最常见的血管病变。然而,关于临床症状和尸检结果之间的相关性仍存在争议,这将在本次辩论中讨论。

长期新型冠状病毒(新冠)肺炎后遗症是否可能影响 AD 的患病率? AD 源自传染病“病毒可能”病因已经被假定了几十年。目前尚不清楚新冠感染是否与 AD 风险增加有关。正在继续进行重点研究,以了解新冠肺炎的潜在机制并持续监测其对 AD 的长期影响。

多发性硬化症

目前尚无可靠指标来评估 DMT 在慢性进行性多发性硬化症中是否有效,仅部分原发性和继发性进行性多发性硬

化症患者对最近批准的 DMT 有反应。早期评估 DMT 是否有效至关重要,因为风险可能会大于获益。用于评估复发-缓解型多发性硬化症治疗反应的临床和亚临床指标在进行性多发性硬化症中的作用微乎其微。如何评估进展期患者的治疗失败? 数字技术有助于表征和监测多发性硬化症,数字技术正进入医学的各个方面,为医师提供决策过程中的重要支持。具有特别潜在价值的是使用可穿戴设备和智能手机进行远程监测,因为其可在非临床环境对疾病进行客观、频繁和灵敏的评估(经典上 24 h 及以上的症状波动改变是其临床特征之一)。多发性硬化症的现有数据是否足以证明在临床实践中广泛引入这些技术。人工智能可比传统测量更准确地预测疾病预后;接种疫苗会引发多发性硬化症活动,并可能恶化,接种疫苗是否会引发多发性硬化症首发或复发的的问题以往曾有争议,但随着新冠疫苗的接种,这一问题再次浮出水面。

视神经应成为多发性硬化症新诊断标准中的第 5 个部位;视神经炎占多发性硬化症患者临床表现的 1/5。磁共振成像、视觉诱发电位和光学相干断层扫描的结合可能揭示约 15% 的患者发病时视神经的亚临床病变。但尽管如此,在麦克唐纳诊断标准的最新版本中不包括视神经。结构和功能研究的进步以及流行病学研究的新证据是否足以将视神经作为第 5 个部位纳入新的诊断标准?

ALS 和神经退行性疾病

按现行西医体系,运动神经元疾病及 ALS 属于神经退行性疾病。43 kDa Tar DNA 结合蛋白(Tar DNA binding protein 43 kDa, TDP43)是 ALS/额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)治疗的关键靶点;TDP43 基因缺陷与大量 ALS 和 FTD 病例有关。但能产生显著效果吗? 基因检测应成为神经退行性疾病常规诊断吗? 应将结果告知患者和携带者么,运动尤其是过度运动易患 ALS 吗? 经典的观念认为 ALS 是由基因和环境之间复杂的相互作用引起,还有可能的外在致病因素即过度的体育锻炼。王晓平教授主持该阶段讨论,评论英国伦敦 Shawn 教授和克罗地亚 Ivana Munitic 教授等异常神经炎症在神经退行性疾病机制和治疗的激烈辩论,对东方的平衡和中庸观进行简介;王晓平教授随后也作为辩手专家辩论有无罕见病和神经退行性疾病的国际多中心合作及“孤儿药”绿色通道问题,以肝豆状核变性的中国模式启动,希望在上海建立国际肝豆状核变性临床治疗中心的可行性,演讲得到与会专家的好评,多发性硬化症分会场主席意大利 Comi 教授等拟来上海进一步交流。

神经炎症;神经炎症是神经退行性疾病的关键靶点还是次要因素? 神经炎症标志物如神经胶质细胞活化在神经退行性疾病中有报道。然而,抗炎治疗在 AD 和帕金森病等疾病中未获成功。神经炎症是否应被视为神经退行性疾病的关键靶点?

神经免疫学髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 抗体疾病 (MOG-IgG associated

disorders, MOGAD); 在脱髓鞘疾病的第一次发作后, 预防发作的维持治疗是必要的。MOGAD 是一种新发现的中枢神经系统自身免疫性脱髓鞘疾病, 有时具有与多发性硬化症或视神经脊髓炎相似的临床特征。MOGAD 的致残症状叠加累积主要与多次复发有关, 但相当一部分患者患有单相或一次临床发病表现。因此, 在 MOGAD 第一次发作后, 预防发作的维持治疗是否必要?

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制通常与单相脱髓鞘有关, 单次发作后不需要持续 DMT。在接受此类治疗的患者中, 所需的只是停用 TNF- α 抑制剂。与 TNF- α 抑制剂相关的症状性中枢神经系统脱髓鞘通常是单相和(或)临床孤立即单发病。然而, 一些病例会发展为临床确定的多发性硬化症。TNF- α 抑制剂沉淀中枢神经系统脱髓鞘的机制尚不确定。因此, 是否应建议立即进行 DMT, 或者其机制是否为 T 细胞依赖性毒性脱髓鞘而无需治疗, 值得怀疑。

对于(原发性)颞动脉炎患者, 白介素-6 (interleukin -6, IL-6) 受体拮抗剂应与皮质类固醇联合用药, 以降低皮质类固醇, 逐渐减少和(或)停止使用时复发的风险。颞动脉炎患者接受标准的高剂量皮质类固醇治疗, 患者可能在治疗后复发。最近, IL-6 受体拮抗剂托珠单抗 (tocilizumab), 被证明与皮质类固醇联合给药可有效降低复发风险。这些益处是否足以保证所有颞动脉炎患者的治疗成本和风险?

抗 FcRn 单克隆抗体是重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 患者的首选治疗方法吗? 治疗 MG 患者的方法很多, 单克隆抗体阻断 FcRn 会导致 IgG [因此也会导致特异性抗乙酰胆碱受体 (anti-acetylcholine receptor, AChR) 或骨骼肌特异性受体酪氨酸激酶 (muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase, MuSK)] 抗体相对快速下降, 并且可能提供比血浆置换更微创的治疗。然而, 其需要继续进行, 并且需要免疫抑制疗法才能使大多数患者持久获益。

AChR 抗体的滴度水平影响 MG 的预后吗? 新的、有效的和昂贵的治疗方法增加了对 MG 个性化治疗的需求。非常希望生物标志物帮助作出治疗决策。骨骼肌抗体数据在 MG 中的最佳用途是什么? 是否应定期重复测量 AChR 浓度, 以帮助决定最佳治疗方案? 尚待进一步明确。

癲 病

癲病作为比较常见的疾病, 左乙拉西坦应该是新诊断局灶性癲病的首选药物吗? 左乙拉西坦是常见的处方药之一, 有很多优点。这些特征是否值得对几乎所有新诊断的局灶性癲病患者开具左乙拉西坦的常规处方, 与会专家进行了热烈的讨论。

抗癲病药物会增加抑郁和自杀风险吗? 美国食品药品监督管理局根据 2008 年的一项分析, 将所有新批准的抗癲病药物标记为自杀风险增加, 该分析发现服用抗癲病药物的人自杀风险增加。该分析是否适用于癲病症? 在此日期之后批准的药物是否值得发出同样的警告, 与会专家进行了热烈的

讨论。

新的抗癲病药物研究是否应以将癲病发作频率最低降低 80% 为目标? 现有许多药物可用于治疗癲病, 很少有新药能比现有的治疗药物更好地缓解癲病。是否应制定更高的药品审批标准, 以便未来只有在癲病控制方面具有实质性优势的药品才能获得批准? 在具体的癲病案例研究报告中, 美国加州大学神经科知名教授 Michael Sperling 除进行大会开幕式的专题发言外, 也积极参与了癲病的个性化治疗方案设计和讨论。

大多数继发癲病患者的颅内脑电图监测是不必要和不合适的吗? 在许多机构, 有明确病变的患者在计划癲病手术的过程中接受立体定位脑电图 (stereotactic electroencephalography, SEEG) 电极植入手术或其他颅内监测技术。首次诊断为癲病时, 如果病变可以安全切除, 而非等到产生治疗耐药性, 是否应将继发癲病患者转诊进行手术? 理论上切除致病病灶可基本治愈和消除癲病发作。然而, 许多患者可能对药物治疗反应较好。当诊断癲病时, 是尽早切除病变以避免长期药物治疗更好, 还是只对药物治疗抵抗的难治性癲病患者进行手术更好? 住院患者, 特别是那些病情危重的患者会出现非抽搐性癲病发作, 经常需要长期脑电图监测来诊断和治疗癲病发作。非惊厥性癲病如此处理值得吗? 能降低发病率和死亡率吗? 长程脑电图监测是否值得? 医学伦理和医学经济学都需要大家考量。

头 痛

手术干预是否能改善特发性颅内高压患者的预后? 假性脑肿瘤的治疗仍有争议。有两种主要手术方法 (视神经鞘开窗术和脑脊液分流术) 和一种替代方法 (脑静脉窦支架术)。另一方面, 内科治疗包括限制饮食中的液体或盐以及利尿剂和脊椎穿刺以缓解颅内压。但是, 外科手术还是内科处置, 哪种方法更有效、更安全仍值得进一步讨论。

药物过度使用性头痛 (medication overuse headache, MOH) 在很大程度上被过度诊断。MOH 是一种常见且严重的头痛综合征。然而, MOH 发生在那些一开始就因为严重头痛而过度使用止痛药者, 因此其与需要经常使用引起症状的药物的慢性严重、耐药头痛并非一回事。

前庭性偏头痛 (vestibular migraine) 的定义需要改变吗? 头晕和(或)眩晕发作, 伴有或不伴有头痛是否属于偏头痛发作脑干先兆症状谱表现之一, 抑或是单独的疾病诊断单元, 目前尚不清楚, 这引发了关于前庭偏头痛概念的争论。目前的定义有什么证据, 对从业者有多大帮助?

心理干预对患有偏头痛的成年人有效吗? 情绪障碍与偏头痛, 尤其是慢性偏头痛的合并症很多。仅通过心理干预来治疗偏头痛偶尔有效, 在某些特定人群中, 有建议将其作为单一疗法。其证据是什么? 证据的质量有无国际随机对照试验 (randomized control trial, RCT) 的成熟结果和结论, 有待进一步明确。

有脑血管病危险因素的患者应避免使用降钙素基因相

肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 阻断么? 由于 CGRP 是人类最有效的血管舒张肽,因此考虑在有血管风险的偏头痛患者中使用抗 CGRP 治疗理论上有问题,然而证据尚不足。在预防偏头痛方面,口服抗 CGRP 药物与抗 CGRP 单克隆抗体一样有效,耐受性更好,是否像口服抗 CGRP 药物那样直接靶向中枢神经系统内的 CGRP 通路,或像抗 CGRP 单克隆抗体从外周神经系统间接调节更有效、更安全,目前尚不清楚。在没有直接比较的情况下,有什么证据和理由支持一类或另一类药物? 口服抗 CGRP 单克隆抗体在预防偏头痛方面是否具有与抗 CGRP 单抗相同的疗效和耐受性?

CGRP 拮抗剂对丛集性头痛(又名三叉神经自主神经性头痛)也有效么? 丛集性头痛可能是最严重的特发性疼痛,但目前的医疗管理仍然薄弱。针对 CGRP 的单克隆抗体 RCT 的最新数据存在争议,尽管其在疾病发病机制中的作用尚不明确。

脑卒中

是否应使用逆转剂给正在直接口服抗凝剂 (direct oral anticoagulants, DOAC) 的急性缺血性卒中患者静脉注射组织型纤溶酶原激活剂 tPA (tissue plasminogen activator)? 尽管 DOAC 在预防心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者卒中方面非常有效,但缺血性卒中中仍会发生。通常情况下,静脉注射 tPA 是抗凝患者的禁忌证。快速作用的拮抗剂可用于 DOAC,增加了这些药物可用于静脉注射 tPA 的可能性。然而,这可能会增加进一步发生缺血性事件的风险,并且在可行血栓取栓术的情况下可能没有必要。

机械取栓术后是否应常规给予动脉内 tPA? 最近的研究表明,大血管闭塞机械血栓取栓术失败后,动脉内溶栓也可以提高再灌注率。溶栓还可以降低机械血栓取栓术中远端栓塞和微血管闭塞的风险。现在是否应该将其视为常规治疗方案?

缺血性卒中患者都需要心脏监测么? 检测阵发性 AF 的心脏监测是确定抗凝治疗受益者的重要一步。现在人们越来越重视更长时间的监测,可以检测到更多的 AF 患者。然而,是否应该对所有患者进行监测,或者是否有必要对有其他明确原因的卒中患者进行监测尚不清楚。此外,目前有许多生物标志物有助于在心脏监测中对患者 AF 的发生风险进行分层。

能否对脑出血患者的高凝或低凝状态进行个性化治疗? 非创伤性脑出血占急性卒中的 10%~15%,在所有卒中中病死率最高。出血性卒中患者发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的风险明显高于缺血性卒中患者。尽管住院 VTE 与不良结局独立相关,但由于担心抗凝剂可能增加复发性脑出血和血肿扩大的风险,抗凝治疗的决策在临床医师中引发了争论。关于最佳抗凝剂、起始时间和剂量,仍存在不确定性。这场争论的主要焦点是,监测脑出血患者的低凝或高凝状态是否有助于个性化抗血栓管理、并有助于进一步临床决策。

是否应始终为符合机械取栓术条件的患者提供溶栓治疗? 最近的 RCT 探讨了是否可以在不静脉溶栓的情况下对立即行机械取栓术的患者进行治疗。尽管一些研究未能证明非劣效性,但其他研究的结果似乎相似。我们能确定哪些患者在机械取栓术前不需要静脉溶栓吗?

大会在友好热烈的气氛中缓缓落下帷幕,计划 2024 年 3 月在英国伦敦继续再聚首,进行神经病学学术交流。

[参考文献]

- [1] CONy. The 17th World Congress on Controversies in Neurology[C]. 2023. UK:London. <https://cony2023.comtec-med.com/>.

(收稿日期:2023-05-30)

(本文编辑:王朝晖)