

IL-6R 阻滞剂治疗 NMOSD 的相关机制及进展

郑秋影

【中图分类号】 R744.5⁺2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)06-0860-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.06.038

视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSDs)是一种中枢神经系统免疫炎性脱髓鞘疾病,以视神经炎和/或纵向广泛性横贯性脊髓炎为主要临床特征,病因及发病机制不明。目前发现新型免疫抑制剂白细胞介素 6(IL-6)受体阻滞剂可以有效减少 NMOSD 复发。本研究就 IL-6R 阻滞剂治疗 NMOSD 的可能机制及药物研究进展进行综述。

在过去的 200 多年间人们对于视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)的认知已经有了巨大的进步。NMOSD 是中枢神经系统(CNS)的一种自体免疫炎性疾病,由于 2004 年对水通道蛋白 4 IgG(AQP4IgG)的致病性抗体生物标记物的认识^[1],使 NMOSD 成为中枢神经系统脱髓鞘疾病谱系中独特的疾病实体,其特征^[2]是主要以视神经炎和/或纵向广泛性横贯性脊髓炎,病灶也可能影响脑干和大脑,主要症状包括视力障碍、肢体麻痹、感觉障碍(包括神经性疼痛)及膀胱障碍等。该病通常是复发型(AQP4IgG 阳性患者复发率为 92.7%, AQP4IgG 阴性患者复发率为 92.7%, AQP4IgG 阴性患者为 76.3%,复发型患者 90%是女性)^[3],且预后不佳,致残率及致死率较高,残疾程度随着疾病的发作次数增加而逐渐加重^[4]。当前的 NMOSD 治疗策略包括常规免疫抑制剂、B 细胞耗竭疗法和血浆置换以及各种新型疗法(包括补体抑制、抗 IL-6R 和抗 CD19 等靶向治疗)。本研究就白细胞介素-6 受体(IL-6R)阻滞剂治疗 NMOSD 的可能机制及药物进展进行综述。

1 IL-6R 阻滞剂

IL-6R 阻滞剂是通过抑制 IL-6/IL-6 受体轴从而抑制 NMOSD 的体液免疫过程。IL-6 是一种多功能促炎性的小分子蛋白质,除了活化的星形胶质细胞、单核吞噬细胞可以分泌以外,辅助性 T 细胞 17(Th17)也可以产生白细胞介素-6^[5]。白细胞介素-6 可以通过白细胞介素-6 受体(跨膜和可溶形式)传导使其分别通过经典传导通路和跨信号传导通路进而发挥抗炎或促炎作用,从而驱动其在免疫调节、炎症疾病和肿瘤疾病中的多种作用^[6]。而 IL-6 的过度产生和 IL-6 信号传导异常可以导致多种疾病的发作或发展,特别是自身免疫炎性疾病。中国研究者发现 NMOSD 患者的 CSF IL-6 水平在疾病的早期显著增高,且在 AQP4-IgG 阳性的患者中尤为显著^[7]。当用 IL-6 处理脊髓切片培养物时可以诱导浆

细胞产生自身抗体,伴有 AQP4IgG 水平升高,补体诱导的病变加重,并且还会加重血脑屏障(BBB)的损害^[8]。此外,有研究者指出在 NMO 患者中 IL-6 水平高低明显与临床复发风险和疾病严重程度相关^[9]。这些意味着通过 IL-6R 阻滞剂抑制 IL-6 的生物学功能来治疗 NMOSD 可能是一种合理的方法。

2 IL-6R 阻滞剂治疗 NMOSD 的机制

2.1 IL-6R 阻滞剂可以抑制 AQP4Ab 的产生

现已知道,AQP4 的表达在脊髓和视神经中尤为突出,这是 NMOSD 患者受影响的 2 个主要组织,在 CNS 中 AQP4 大部分在星形胶质细胞中,尤其集中在与微血管内皮相接的末端,形成血脑屏障的 CSF 界面^[3]。越来越多的证据表明,AQP4 不仅参与脑中水稳态的平衡,还参与颅内炎性疾病、突触可塑性、细胞外(ECS)体积调节、记忆的形成过程、淋巴液循环以及钾代谢平衡等,同时还可以参与血脑屏障的形成和维持^[10-11]。实验表明,AQP4-Abs 一旦结合到 AQP4 受体的胞外域,除了可以导致谷氨酸转运蛋白 EAAT-2 的内在化,还可以引起补体和细胞介导的星形胶质细胞损伤,进而影响其对周围细胞(如少突胶质细胞)的支持作用,随后出现粒细胞浸润以及少突胶质细胞损伤和脱髓鞘^[12]。日本学者发现在 AQP4-Ab 血清反应阳性的 NMOSD 患者外周血液中表达 CD19^{int} CD27^{high} CD38^{high} CD180⁺ 的具有浆母细胞的形态和表型特征的 B 细胞亚群显著增加,这些细胞可以产生 AQP4-Abs,在 NMO 复发期间进一步扩增;同时实验还证明 IL-6 在 NMO 中表达增加,可以提高浆母细胞(PB 细胞)的存活率以及 AQP4-Ab 的分泌;在体外实验中抗 IL-6R 抗体对 IL-6 受体信号的阻断可以降低浆母细胞的存活率^[13]。这些结果表明 IL-6R 阻滞剂可以通过抑制 PB 细胞的存活和 PB 细胞的 IgG 分泌,从而减少 NMO 患者中 AQP4-Ab 的产生。

2.2 IL-6R 阻滞剂可以抑制 Th17 细胞表型的分化

有研究发现,NMO 患者的 AQP4 特异性 T 细胞表现出 Th17 优势,这种 Th17 细胞在 NMO 中比在 MS 中丰富,同时发现在 NMO 患者血浆中包括 IL-21、IL-17 和 IL-23 在内的 Th17 相关的小分子蛋白质水平也比较高^[14]。Th17 细胞表型的分化过程是由白细胞介素-6 和 TGF- β 通过 STAT3 (信号传导及转录激活蛋白 3)和 Smad 蛋白共同刺激 TCR (T 细胞受体),进而激活 Th17 细胞特异性转录因子 RORs (视黄酸相关孤儿受体)磷酸化,最后启动 Th17 细胞的分化,产生的 IL-17、IL-21 和 IL-23 再次与 Th17 细胞的受体结

合,促进其正反馈过程^[15]。Th17 细胞分泌的 IL-17 具有多效性功能,它除了参与抗体介导的组织损伤外,还参与诱导 NMO 的复发;与 Th1 细胞诱导的自身免疫性脑脊髓炎(EAE)不同,Th17 细胞诱导的 EAE 可以促进中性粒细胞浸润到视神经和脊髓中,增强 NMO 的炎症反应^[16]。Barros 等^[12]发现在 NMOSD 中 CD28⁺ PD-1⁺ CD57⁺ 细胞明显增多,而在不同的 TLRs⁺ (Toll 样受体) Th17 亚型中表达 IL-17 和 IL-6 的比例明显升高,并且与 sCD14 水平和 EDSS(扩展的残疾状况量表)得分呈正相关,表明 NMOSD 患者外周血中产生 IL-6 的 TLRs⁺ Th17 细胞的扩增与疾病严重程度有关。另外,Barros 等^[9]观察到疾病严重程度可能与 IL-6 可以增强 Th17 细胞相关因子的能力有关;实验中 IL-6 可以使 CD41T 细胞产生更多的 IL-21,有利于 Th17 细胞发育和扩增。此外,还发现在体外 IL-6R 阻滞剂还可以通过增强糖皮质激素对 Th17 细胞相关因子的抑制能力,从而抑制 Th17 细胞表型的分化。

2.3 IL-6R 阻滞剂可以减轻血脑屏障的破坏

在人体组织中血脑屏障(BBB)主要起结构和功能屏障的作用,限制可溶性介质和白细胞等从血液到达中枢神经系统中。BBB 的解剖组成主要是颅内血管的内皮细胞;其次是可以收缩的壁细胞和具有修复作用的星形胶质细胞^[18]。You 等^[19]通过分析 121 例中国 NMOSD 患者的 MRI 特征和脑脊液检查,发现 44 例患者有脑 MRI 异常,其中脑损伤患者的血脑屏障分解指标 Qalb(CSF 白蛋白/血清白蛋白)高于无脑损伤患者的 Qalb,并且 Qalb 与 EDSS 评分呈正相关,表明 NMOSD 患者 BBB 通透性可能与颅内病变和残疾程度相关。Yu 等^[7]发现脑脊液 IL-6 水平与组织损伤生物标记物之间的相关性最强,并且还和 CSF 白细胞计数相关,这可能是因为 CSF IL-6 在 BBB 的破坏、中枢神经系统炎症和组织破坏中发挥作用。Uchida 发现^[20],NMO 患者的 CSF MMP-2(明胶 A),TIMP-1(金属蛋白酶-1),MMP-2/TIMP-2 比率与 IL-6 水平比包括 MS 在内的其他神经疾病患者更高。此外,CSF MMP-2 水平与 CSF IL-6 水平和 Qalb 密切相关,因此 IL-6 可能通过诱导 NMO 患者中的 CNS MMP-2 上调,导致 BBB 分解和抗 AQP4 的渗透,从而导致神经炎症。Obermeier 等^[21]通过使用 EC/星形胶质细胞共培养 BBB 模型,发现模型中的暴露于 NMO-IgG 中的细胞 IL-6 水平上调,暴露于 IL-6/sIL-6R 复合物可增加 BBB 渗透能力以及导致流动性 PBMC(外周血单个核细胞)的迁移,而当 IL-6 受体被 IL-6 受体特异性抗体中和时 NMO-IgG 介导的流动性 PBMC 迁移减弱,这些观察结果与星形胶质细胞在神经炎症中表达 IL-6 和 IL-6 可以降低血脑屏障功能的报道一致。

2.4 IL-6R 阻滞剂可以缓解神经性疼痛

临床上许多 NMO 患者都伴有神经性疼痛,比 MS 发作频率更高,疼痛程度更强,严重妨碍患者的工作及日常生活状态^[22]。纵向广泛性横贯性脊髓炎是 NMOSD 患者主要临床特征之一,病变通常涉及脊髓后角,后角由初级传入纤维支配,其中包含大量的兴奋和抑制性的中间神经元以及将感觉信息传递到大脑的投射神经元。NMOSD 中央灰质的损

伤导致星形胶质细胞损伤和组织坏死,从而扰乱了进出大脑的感觉性疼痛^[23]。同时,神经性疼痛也可能与活化的神经胶质细胞分泌的 IL-1、IL-6 和 TNF 因子有关^[24]。Serizawa 等^[25]先是研究了 MR16-1(抗 IL-6 受体抗体)对实验性 EAE 小鼠疼痛敏感性的影响,发现 MR16-1 可以通过抑制小胶质细胞的激活和脊髓细胞的增殖来降低 EAE 小鼠的机械性异常性疼痛。在 Serizawa 后来的研究中又通过使用 MGS 评分(老鼠鬼脸量表,评估 EAE 小鼠的自发疼痛)及脊髓中 5-HT(参与痛觉调节的神经递质)水平的测量以及中脑导水管周围灰质(PAG)的影像,发现 MR16-1 可以降低 EAE 小鼠的 MGS 评分,尤其在发病前期明显,并且观察到 5-HT 水平升高和 PAG 中的神经元活性降低,这些可以缓解 EAE 发生的自发性疼痛^[25]。但日本学者 Masuda 等^[26]人通过行疼痛影响量表(PES)并且调查 NMOSD 患者的疼痛和血清 IL-6 水平之间的关系,发现血清 IL-6 可能不参与 NMOSD 患者疼痛的发病机制。所以,目前 IL-6 靶向疗法是否能缓解 NMOSD 患者的神经性疼痛还需进一步研究。

3 IL-6R 阻滞剂治疗 NMOSD 的现状

3.1 IL-6R 阻滞剂分型及疗效

目前临床中所用 IL-6 靶向疗法主要包括传统的 IL-6R 阻滞剂托珠单抗(Tocilizumab, TCZ)和新型免疫抑制剂沙雷珠单抗(Satralizumab, SA237)。托珠单抗是首个针对 IL-6R 的人单克隆抗体,主要用于 RA 和 JRA^[27]。目前它还用于具有利妥昔单抗或其他免疫抑制剂难治性的具有侵袭性表现的 NMOSD 患者^[24]。多项研究显示,TCZ 给药治疗可以明显降低 NMOSD 患者的年复发率和 EDSS 评分,同时也可以明显改善患者的疼痛和疲劳症状^[28-29]。Ringelstein 等^[30]进行了针对 8 例疾病活动性高并且对先前的治疗效果差的 NMO 女性患者的回顾性观察研究,在长达 1 年余的随访中发现患者的中位年复发率从治疗前的 4.0 显著降低到 0.4,中位 EDSS 评分也从 7.3 降低到 5.5, MRI 影像病变也从 6 例患者降低至 1 例患者,其中 3 例患者无复发,其他 5 例患者共发生 8 次复发,复发原因多与 TCZ 延迟或减量用药相关, AQP-Ab 滴度及疼痛水平也显著降低。李静等^[31]对于中国 6 例 AQP4-IgG 阳性难治性 NMO 患者予以 TCZ 用药至少 1 年,经治疗后患者的平均年复发率由 1.28 ± 0.58 降为 0 ($P < 0.05$),平均 EDSS 评分和平均 NAS 评分(疼痛数字评价量表)也显著降低。Satralizumab 是一种以 pH 依赖性方式结合 IL-6 受体的人源化抗体,目前在接受 EMA 药品的审核^[32]。其可以与膜结合性和可溶性两种形式的 IL-6R 结合,并阻止其与 IL-6 的结合。与托珠单抗比较, satralizumab 的作用持续时间比托珠单抗长 4 倍^[33],主要是应用了药物的“回收抗体技术”, SA237 一旦结合到细胞表面 IL-6R,药物受体复合物会发生内部化,进入细胞之后就会从 IL-6R 上解离出来,并循环回到血浆中反复与更多的 IL-6R 结合,从而延长了该药物在血浆中的药物消除半衰期^[34]。在最新的一项 83 例 NMOSD 患者的 III 期临床试验中观察到 20% 的沙雷珠单抗组患者和 43% 的安慰剂组患者发生了复发,其中在 55 例 AQP4-IgG 血清反应阳性患者中沙雷珠单抗组

和安慰剂组的复发率分别为 11% 和 43%^[35], 因此加入沙雷珠单抗治疗可降低 NMOSD 复发风险, 但在疼痛或疲劳方面 2 组没有明显区别。

3.2 IL-6R 阻滞剂用药的不良事件

使用 TCZ 时的主要考虑因素是其免疫抑制作用, 最常见的不良事件是感染, 皮肤感染居多; 第二常见的是胃肠道疾病包括恶心呕吐、腹痛不适、胃肠炎甚至穿孔; 其他不良事件包括嗜中性粒细胞减少、胆固醇水平升高、转氨酶升高、贫血和高血压病^[28,36]。IL-6 靶向治疗可能会因为减轻患者症状而忽略存在的严重感染, 还可以导致 CRP 和 ESR 的升高而加重感染。贫血可能是由 IL-6 依赖性铁调素产生引起的^[24]。而在 III 期临床试验中患者发生同 SA237 有关的不良事件概率与对照组类似, 但是 SA237 组的注射部位反应和注射相关反应更多^[35]。关于 SA237 的安全性及不良反应还需要进一步观察。

4 展 望

尽管单克隆抗体药物价格昂贵, 但不断发展的有潜力的 IL-6 靶向治疗为 NMOSD 的治疗提供了广阔的前景, 大多数国家中很多单克隆抗体尚未批准用于 NMOSD 患者^[37], 但免疫抑制剂的使用可以使 NMOSD 复发的时间延长。因此, 早期识别和早期开始免疫抑制治疗以防止进一步复发至关重要, 但应坚持个体化治疗, 谨慎考虑每个患者的临床指征, 权衡药物经济、风险及获益等。

参 考 文 献

- [1] Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2017, 92(4): 663-679.
- [2] Lemos MD, Carvalho GS, Carvalho RS, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: beyond longitudinally extensive transverse myelitis[J]. Clin Radiol, 2015, 70(6): 630-637.
- [3] Chang VT, Chang HM. Review: recent advances in the understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2020, 46(3): 199-218.
- [4] Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system[J]. Neurol Res Int, 2012; 460825.
- [5] Uzawa A, Mori M, Arai K, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6[J]. Mult Scler, 2010, 16(12): 1443-1452.
- [6] Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis[J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(suppl_2): ii43-ii50.
- [7] Wei YZ, Chang HX, Li XD, et al. Cytokines and tissue damage biomarkers in First-Onset neuromyelitis optica spectrum disorders: significance of interleukin-6[J]. Neuroimmunomodulation, 2018, 25(4): 215-224.
- [8] Khorrooshi R, Asgari N, Mørch MT, et al. Hypersensitivity responses in the central nervous system[J]. Front Immunol, 2015, 6: 517.
- [9] Barros PO, Cassano T, Hygino J, et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase[J]. Clin Exp Immunol,

- 2016, 183(3): 480-489.
- [10] Ikeshima-Kataoka H. Neuroimmunological implications of AQP4 in astrocytes[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(8): 1306.
- [11] Mader S, Brimberg L. Aquaporin-4 water Channel in the brain and its implication for health and disease[J]. Cells, 2019, 8(2): 90.
- [12] Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Clin Med, 2019, 19(2): 169-176.
- [13] Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(9): 3701-3706.
- [14] Wu Y, Zhong LM, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models[J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 27: 412-418.
- [15] Lin J, Li X, Xia JH. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review[J]. Int J Neurosci, 2016, 126(12): 1051-1060.
- [16] Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61835.
- [17] Barros Priscila O, Dias Aleida S O, Kasahara Taissa M, et al. Expansion of IL-6+ Th17-like cells expressing TLRs correlates with microbial translocation and neurological disabilities in NMOSD patients[J]. Journal of Neuroimmunology, 2017, 307: 82-90.
- [18] Shimizu F, Nishihara H, Kanda T. Blood-brain barrier dysfunction in immuno-mediated neurological diseases[J]. Immunological medicine, 2018, 41(3): 120-128.
- [19] You XF, Yan LR, Li X, et al. Disruption of blood-brain barrier integrity associated with brain lesions in Chinese neuromyelitis optica spectrum disorder patients[J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 27: 254-259.
- [20] Uchida T, Mori M, Uzawa A, et al. Increased cerebrospinal fluid metalloproteinase-2 and interleukin-6 are associated with albumin quotient in neuromyelitis optica: Their possible role on blood-brain barrier disruption[J]. Mult Scler, 2017, 23(8): 1072-1084.
- [21] Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro[J]. Neurology (R) neuroimmunology & neuroinflammation, 2017, 4(1): e311.
- [22] Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of Life: a cross-sectional study[J]. Neurology, 2011, 77(7): 652-658.
- [23] Mealy MA, Kozachik SL, Levy M. Review of treatment for central spinal neuropathic pain and its effect on quality of Life: implications for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Pain Manag Nurs, 2019, 20(6): 580-591.
- [24] Araki M. Blockade of IL-6 signaling in neuromyelitis optica[J]. Neurochem Int, 2019, 130: 104315.
- [25] Serizawa K, Tomizawa-Shinohara H, Magi M, et al. Anti-IL-6 receptor antibody improves pain symptoms in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroimmunol, 2018, 319: 71-79.

- [26] Masuda H, Mori M, Uzawa A, et al. Validation of the modified fatigue impact scale and the relationships among fatigue, pain and serum interleukin-6 levels in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 385: 64-68.
- [27] Yamamura Takashi AM. Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo[Z], 2014; 6610.
- [28] Araki M, Aranami T, Matsuoka T, et al. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab[J]. *Modern Rheumatology*, 2013, 23(4): 827-831.
- [29] Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study[J]. *Neurology*, 2014, 82(15): 1302-1306.
- [30] Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(7): 756-763.
- [31] 李静, 常艳宇, 卢婷婷, 等. 托珠单抗治疗难治性视神经脊髓炎谱系疾病的疗效与安全性初步观察[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(6): 368-371.
- [32] Kaplon H, Muralidharan M, Schneider Z, et al. Antibodies to watch in 2020[J]. *MAbs*, 2020, 12(1): 1703531.
- [33] Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(9): 493-506.
- [34] Whittam D, Wilson M, Hamid S, et al. What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist[J]. *J Neurol*, 2017, 264(11): 2330-2344.
- [35] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(22): 2114-2124.
- [36] Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, et al. Tocilizumab (actemra)[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(9): 1972-1988.
- [37] Seok JM, Cho EB, Lee HL, et al. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 368: 209-213.

(2020-04-24 收稿)

(上接第 855 页)

- [37] Arya KN, Verma R, Garg RK, et al. Meaningful Task-Specific training (MTST) for stroke rehabilitation: a randomized controlled trial[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2012, 19(3): 193-211.
- [38] Adhikari SP, Tretriluxana J, Chaiyawat P, et al. Enhanced upper extremity functions with a single session of Action-Observation-Execution and accelerated skill acquisition program in subacute stroke[J]. *Stroke Res Treat*, 2018; 1-14.
- [39] Arya KN, Pandian S, Kumar D, et al. Task-Based Mirror therapy augmenting motor recovery in poststroke hemiparesis: a randomized controlled trial[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2015, 24(8): 1738-1748.
- [40] Thant AA, Wanpen S, Nualnetr N, et al. Effects of task-oriented training on upper extremity functional performance in patients with sub-acute stroke: a randomized controlled trial[J]. *Journal of Physical Therapy Science*, 2019, 31(1): 82-87.
- [41] Jones S, William DM, Wei G, et al. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 10(10): CD009419.
- [42] Kimura T, Kaneko F, Iwamoto E, et al. Neuromuscular electrical stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor in humans[J]. *Exp Brain Res*, 2019, 237(1): 47-56.

(2020-05-29 收稿)