

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2018.06.006

· 专题 ·

利鲁唑治疗脊髓损伤的研究进展

吴启超^{1a}, 张妍^{1b}, 张雯秀^{1b}, 张衍军^{1a}, 刘亚东^{1a}, 赵英伦^{1a}, 刘宗建^{1b}, 陈学明^{1a,b}

1.首都医科大学附属北京潞河医院,a.脊柱外科;b.中心实验室,北京市 101149

通讯作者:陈学明。E-mail: xuemingchen@sina.com

基金项目:1.首都市民健康培育项目(No. Z161100000116064);2.北京市教委课题(No. KM201710025028)

摘要

脊髓损伤患者的治疗及护理给社会带来重大的经济负担。本文介绍利鲁唑治疗脊髓损伤的作用机制,包括阻滞 Na⁺通道,降低谷氨酸介导的兴奋性毒性,促进神经营养因子的表达,减轻细胞氧化应激损伤和细胞凋亡等,以及利鲁唑相关临床试验的研究进展。

关键词 脊髓损伤;利鲁唑;神经保护;肌肉萎缩性侧索硬化症;综述

Advance in Riluzole for Spinal Cord Injury (review)

WU Qi-chao^{1a}, ZHANG Yan^{1b}, ZHANG Wen-xiu^{1b}, ZHANG Yan-jun^{1a}, LIU Ya-dong^{1a}, ZHAO Ying-lun^{1a}, LIU Zong-jian^{1b}, CHEN Xue-ming^{1a,b}

1. a. Spine Surgery, b. Central Laboratory, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China

Correspondence to CHEN Xue-ming. E-mail: xuemingchen@sina.com

Supported by Capital Public Health Project (No. Z161100000116064) and Beijing Municipal Education Commission Project (No. KM201710025028)

Abstract

Spinal cord injury (SCI) is a disabling disease usually caused by trauma. The treatment and nursing of SCI patients has brought great economic burden to the society. This article introduced the mechanism of riluzole in treating spinal cord injury, including blocking Na⁺ channels, reducing glutamate-mediated excitotoxicity, promoting the expression of neurotrophic factors, and alleviating cellular oxidative stress damage and apoptosis, and the research progress on clinical trials of riluzole.

Key words: spinal cord injury; riluzole; neuroprotection; amyotrophic lateral sclerosis; review

[中图分类号] R651.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2018)06-0650-04

[本文著录格式] 吴启超, 张妍, 张雯秀, 等. 利鲁唑治疗脊髓损伤的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(6): 650-653.

CITED AS: Wu QC, Zhang Y, Zhang WX, et al. Advance in riluzole for spinal cord injury (review) [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2018, 24(6): 650-653.

全球范围内,脊髓损伤在每十万居民中发病 10.5 人,每年新出现的脊髓损伤病例为 768,473 例,交通事故为脊髓损伤发生的最主要原因。其中 50% 患者为完全性脊髓损伤^[1]。目前神经保护措施及脊髓损伤患者康复训练是降低致残率的主要方向^[2]。

利鲁唑是一种具有神经保护作用的苯噻唑类化合物,1995 年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗肌肉萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS),可提高下肢起病 ALS 患者的存活期^[3-4]。

大量的临床前试验证实,利鲁唑通过阻断位于突触前和突

触后神经元膜上电压门控 Na⁺、Ca²⁺通道,减轻谷氨酸介导的兴奋性毒性,减少细胞凋亡,起到神经保护作用,从而改善脊髓损伤大鼠的行为学和病理结果^[5-9]。基于临床前试验的有效性,2010 年 4 月启动 I / II A 期临床试验,以评估利鲁唑在治疗急性创伤性脊髓损伤患者中的安全性和药代动力学。结果显示,利鲁唑是一种安全的药物,没有严重的副作用,可明显改善脊髓损伤患者的运动功能^[10]。在这些结果的基础上,2014 年启动 II B / III 期临床试验,以评估利鲁唑在治疗创伤性脊髓损伤患者中的总体疗效。这项研究预计于 2021 年完成^[11]。

利鲁唑在医学上的应用不仅仅局限在治疗 ALS 和脊髓损

作者简介:吴启超(1992-),男,汉族,黑龙江佳木斯市人,硕士研究生,主要研究方向:药物治疗大鼠脊髓损伤的研究。通讯作者:陈学明,男,博士,副教授,主要研究方向:脊髓损伤与神经再生。

<http://www.cjrtponline.com>

伤,在其他领域中也取得了丰硕的成果。利用其阻滞 Na^+ 通道这一特点,利鲁唑可以显著减轻大鼠的糖尿病神经病理性疼痛;在大脑和脊髓中可抑制缺血神经元的死亡和凋亡,从而减轻脑和脊髓缺血后神经功能的损伤,改善患者的预后^[12-14]。利用其可抑制谷氨酸介导的兴奋性毒性这一特点,利鲁唑可通过增加不同脑区谷氨酸转运体的表达,加快谷氨酸的转运,从而起到抗抑郁的作用^[15];通过调节双极细胞外谷氨酸的浓度,抑制玻璃体的炎症作用^[16]。另外,基于利鲁唑阻断 Na^+ 通道的作用机制,可减缓癫痫发病对正常神经细胞的损伤^[17];通过改变N-乙酰天门冬氨酸的浓度来治疗广泛性焦虑症等^[18]。

1 脊髓损伤概述

脊髓损伤的过程可分为两个阶段,即直接外力所造成的原发性损伤和损伤后的病理生理变化再次作用于脊髓所造成的继发性损伤^[19-20]。

原发性损伤是由最初的物理性创伤造成的,其中的物理性创伤包括压缩、剪切、撕裂和急性牵拉。原发性损伤通常决定着脊髓损伤的严重程度^[21]。

原发性损伤后,一系列病理生理改变扩大了神经组织损伤的区域,加剧了神经系统的损伤^[22]。这种继发的慢性组织破坏为脊髓继发性损伤。Siddiqui等^[23]依据损伤后的病理生理改变将继发性损伤分成五个时期,即超急性期(伤后2 h)、急性期(伤后2~48 h)、亚急性期(48 h~14 d)、过渡期(14 d~6个月)和慢性期(6个月后)。继发性损伤表现为脊髓缺血、兴奋性毒性、血管功能障碍、氧化应激和炎症,进而导致细胞死亡^[24],其过程往往是针对原发性损伤后残留的神经元,这些残留的神经元损伤会进一步影响神经功能的恢复^[20,25]。

2 利鲁唑的神经保护作用

2.1 Na^+ 通道阻滞机制

一系列的体外实验证实,细胞内 Na^+ 浓度的增加可对神经元功能产生不利影响。这为此类药物在治疗继发性损伤中提供了实验依据。脊髓损伤后的电压门控性 Na^+ 通道激活是发生继发性损伤级联反应的关键步骤,其后果主要包括以下三个方面:①增加细胞质中的 Na^+ 浓度,改变细胞内外的渗透压梯度,导致细胞水肿^[26];②由于细胞质中 Na^+ 浓度增加,细胞的自身保护机制启动,激活钠氢交换体,使 Na^+ 流出细胞和 H^+ 进入细胞,从而导致酸中毒^[27];③胞质中的 Na^+ 浓度增加同样可激活钠钙转运体,使 Ca^{2+} 进入细胞,从而因钙超载导致细胞结构损伤和功能代谢障碍^[28]。

利鲁唑通过阻滞 Na^+ 通道从而抑制继发性损伤级联反应,减轻细胞的水肿、酸中毒和钙超载,起到神经保护作用。

2.2 降低谷氨酸介导的兴奋性毒性

在脊髓损伤后15 min内,细胞外兴奋性氨基酸浓度增加到可产生神经毒性的水平^[29]。谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质,正常情况下谷氨酸的释放、摄取和重吸收保持动态平衡。代谢障碍时,谷氨酸大量积聚,引起谷胱甘肽合成减少、氧自由基形成、线粒体损伤等,导致神经细胞变性坏死。

利鲁唑可在突触前膜和突触间隙降低谷氨酸浓度,起到神

经保护的作用。①突触前释放。Coderre等^[30]报道,利鲁唑可影响脊髓后角神经元谷氨酸的释放。电压依赖性 Ca^{2+} 通道的开放是谷氨酸从突触前膜释放的关键环节,而利鲁唑可阻滞 Ca^{2+} 通道,从而影响谷氨酸的传递。②突触间作用。谷氨酸转运体可清除、摄取突触间隙中的谷氨酸,而利鲁唑可提高谷氨酸转运体的活性并增加其数量,从而降低突触间谷氨酸的浓度^[31]。

利鲁唑是否影响突触后膜谷氨酸受体N-甲基-D-天冬氨酸受体、海人藻酸受体和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体,少有文献报道。

2.3 促进神经营养因子(neurotrophin, NT)的表达

NT是一类由神经所支配的组织和星形胶质细胞产生,且为神经元生长与存活所必需的蛋白质分子,作用是维持神经元生长、发育和功能完整性。

Mizuta等^[32]研究发现,在小鼠体内利鲁唑诱导的胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF) mRNA水平分别为对照组的1.9倍、2.1倍和7.3倍,其中GDNF、BDNF和NGF均由星形胶质细胞合成。结果表明,利鲁唑可能通过刺激NT发挥神经保护作用。

另外,一些实验报道利鲁唑可通过作用于促丝裂原活化蛋白激酶通路来调节NT的表达量^[33]。

2.4 减轻细胞氧化应激损伤和细胞凋亡

氧化应激是由自由基在体内产生的一种负面作用,如活性氧类物质可将人体内的鸟氨酸(G)损伤而转变成8-氧鸟嘌呤(8-oxoG)。

Karadimas等^[34]报道,对比单纯手术减压治疗,脊髓型颈椎病小鼠通过手术减压结合利鲁唑治疗,单位体积脊髓内8-oxoG DNA阳性细胞占43.9%,明显低于后者的65%;线粒体膜电位的去极化率从35%降低到5%。以上实验表明,利鲁唑可降低神经元DNA氧化损伤,并在氧化应激模型中保留线粒体功能。

另外,Wu等^[35]应用TUNEL检测法检测受伤脊髓中细胞凋亡水平。凋亡细胞计数显示,利鲁唑具有抗细胞凋亡的作用。

3 利鲁唑的临床前研究

Agrawal等^[26]在1996年首先报道,在体外实验中,细胞外低浓度 Na^+ 可减轻脊髓的损伤程度,从而保护神经功能。用含有 Na^+ 通道阻滞剂的溶液培养损伤的轴突,观察到其电生理功能明显得到改善。这些结果证明, Na^+ 通道阻滞剂可减轻脊髓损伤后的继发性损伤。

近年来,相关文献报道利鲁唑可对多种脊髓损伤模型产生神经保护作用。Wu等^[13]研究发现,利鲁唑可预防大鼠脊髓缺血再灌注损伤而致的迟发性瘫痪。实验通过胸主动脉球囊阻滞来造成大鼠脊髓的缺血再灌注损伤,阻滞时间为6 min,脊髓的缺血性损伤持续5.5~6.75 min之间导致迟发性瘫痪,而较长时间缺血立即引起瘫痪。损伤后4 h予利鲁唑8 mg/kg腹腔注射,分别在4 h、1 d和5 d评估大鼠的运动功能。利鲁唑组和

对照组的 BBB 评分分别为(11.14±4.85)和(1.86±1.07)。组织学观察发现,利鲁唑可减少神经元的丢失,减少脊髓前角灰质区的小胶质细胞、星形胶质细胞浸润及脊髓灰质后角神经元凋亡数目。支持利鲁唑在大鼠脊髓缺血再灌注模型中具有神经保护作用。

此外,在大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型中也证明利鲁唑可降低神经元 DNA 氧化损伤,并在氧化应激模型中保留线粒体功能^[34]。Satkunendrarajah 等^[36]研究发现,在高位颈髓半切动物模型中利鲁唑可明显促进大鼠上肢和呼吸肌运动功能的恢复。

利鲁唑在多种脊髓损伤模型中表现出神经保护作用,为临床试验提供了强有力的依据。

4 利鲁唑的临床研究

4.1 利鲁唑的 I/II A 期临床试验

I 期临床试验是初步评价临床药理学和人体安全性的试验,为新药人体试验的起始期。I 期临床试验包括耐受性试验和药代动力学研究,为 II 期临床试验给药方案的制订提供科学依据。

Fehlings 等^[37]报道,北美临床试验网络(the North American Clinical Trials Network, NACTN)进行了一项前瞻性、多中心的利鲁唑治疗脊髓损伤的 I 期临床试验,以研究利鲁唑的药代动力学和安全性。2010 年 4 月至 2011 年 6 月期间,受试者有 36 例患者,其中 28 例为颈髓损伤,8 例为胸髓损伤,且 36 例应用美国脊柱损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)分级分为 A~C 级。受试者口服利鲁唑 50 mg,每天 2 次,连续 14 d。血药浓度的最大值(Cmax)和最小值(Cmin)分别出现在用药后的第 3 天和第 14 天。利鲁唑的 Cmax 在不同的暴露条件下存在差异性。在相同的剂量上,ALS 患者中的 Cmax 高于脊髓损伤患者。评估利鲁唑治疗组与对照组的医疗并发症和神经系统功能的结果显示,利鲁唑治疗组和对照组并发症发生率没有明显的差异,利鲁唑治疗组没有出现死亡等严重的不良事件。24 例颈髓损伤患者的运动评分在入院第 90 天平均增加 31.2 分,而对照组增加 15.7 分($P=0.021$)。

基于以上结果,利鲁唑治疗急性脊髓损伤的 II B/III 期临床试验于 2014 年 1 月开始。

4.2 利鲁唑的 II B/III 期临床试验

II 期临床试验为治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性,也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。

Fehlings 等^[38]报道,2014 年启动利鲁唑治疗急性脊髓损伤的 II B/III 期临床试验,以评估利鲁唑在创伤性脊髓损伤患者中的总体疗效。本试验为随机、双盲、多中心的临床试验,将 351 例参与者随机分为利鲁唑治疗组和对照组。患者损伤的第 1 天内口服利鲁唑 100 mg,每 12 小时 1 次,之后每天口服利鲁唑 50 mg,每天两次,连续 13 d。参照脊髓损伤神经学分类国际标准(International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, ISNCSCI)运动评分对 351 例患者进行为期 180 d 的评分,最终得出试验数据。

这项研究预计于 2021 年完成。

5 展望

利鲁唑治疗脊髓损伤基础研究已有很长的历史,其疗效已经得到验证,目前正在临床 III 期试验。

在科研工作者的辛勤努力下,利鲁唑治疗脊髓损伤的研究从基础向临床转化已经取得的一定的进展,但仍有一些问题需要解决。如由于基础实验中的大鼠代谢率不同于人类,需要确定临床试验中利鲁唑治疗脊髓损伤的时间窗。此外,还应考虑到人类脊髓损伤中颈髓损伤占比超过 50%,而大多数临床前实验仅涉及胸部损伤,因此,在从基础向临床转化的过程中需要更深入地了解因损伤平面不同而导致的治疗方法的差异^[39]。

但纵观近十年利鲁唑的研究进展,我们相信,利鲁唑可为治疗脊髓损伤这一世界难题提供方向。

[参考文献]

- [1] Kumar R, Lim J, Mekary RA, et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume [J]. *World Neurosurg*, 2018, 113: e345-e363.
- [2] Passuni D, Dalzotto E, F Gath C, et al. Reliability of the Spanish version of the Wheelchair Skills Test 4.2 for manual wheelchair users with spinal cord injury [J]. *Disabil Rehabil Assist Technol*, 2018-05-03: 1-4. doi: 10.1080/17483107.2018.1463404. [Epub ahead of print]
- [3] Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole [J]. *Neurology*, 1996, 47(6 Suppl 4): S233-S241.
- [4] Favero FM, Voos MC, Castro I, et al. Epidemiological and clinical factors impact on the benefit of riluzole in the survival rates of patients with ALS [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017, 75(8): 515-522.
- [5] Tator CH, Hashimoto R, Raich A, et al. Translational potential of preclinical trials of neuroprotection through pharmacotherapy for spinal cord injury [J]. *J Neurosurg Spine*, 2012, 17(1 Suppl): 157-229.
- [6] Martins BC, Torres B, de Oliveira KM, et al. Association of riluzole and dantrolene improves significant recovery after acute spinal cord injury in rats [J]. *Spine J*, 2018, 18(3): 532-539.
- [7] Lamanauskas N, Nistri A. Riluzole blocks persistent Na^+ and Ca^{2+} currents and modulates release of glutamate via presynaptic NMDA receptors on neonatal rat hypoglossal motoneurons in vitro [J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(10): 2501-2514.
- [8] Caglar YS, Demirel A, Dogan I, et al. Effect of riluzole on spinal cord regeneration with hemisection method before injury [J]. *World Neurosurg*, 2018-05-10. pii: S1878-8750(18)30444-3. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.171. [Epub ahead of print].
- [9] Schwartz G, Fehlings MG. Secondary injury mechanisms of spinal cord trauma: a novel therapeutic approach for the management of secondary pathophysiology with the sodium channel blocker riluzole [J]. *Prog Brain Res*, 2002, 137: 177-190.
- [10] Ulndreaj A, Badner A, Fehlings MG. Promising neuroprotective strategies for traumatic spinal cord injury with a focus on

- the differential effects among anatomical levels of injury [J]. *F1000Res*, 2017, 6: 1907.
- [11] Fehlings MG, Nakashima H, Nagoshi N, et al. Rationale, design and critical end points for the Riluzole in Acute Spinal Cord Injury Study (RISCIS): a randomized, double-blinded, placebo-controlled parallel multi-center trial [J]. *Spinal Cord*, 2016, 54(1): 8-15.
- [12] Xie RG, Zheng DW, Xing JL, et al. Blockade of persistent sodium currents contributes to the riluzole-induced inhibition of spontaneous activity and oscillations in injured DRG neurons [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18681.
- [13] Wu Y, Satkunendrarajah K, Fehlings MG. Riluzole improves outcome following ischemia-reperfusion injury to the spinal cord by preventing delayed paraplegia [J]. *Neuroscience*, 2014, 265: 302-312.
- [14] Heurteaux C, Laigle C, Blondeau N, et al. Alpha-linolenic acid and riluzole treatment confer cerebral protection and improve survival after focal brain ischemia [J]. *Neuroscience*, 2006, 137(1): 241-251.
- [15] Brennan BP, Hudson JI, Jensen JE, et al. Rapid enhancement of glutamatergic neurotransmission in bipolar depression following treatment with riluzole [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(3): 834-846.
- [16] Chen C, Chen H, Xu C, et al. Role of interleukin-1beta in hypoxia-induced depression of glutamate uptake in retinal Muller cells [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(1): 51-58.
- [17] Diao L, Hellier JL, Uskert-Newsom J, et al. Diphenytoin, riluzole and lidocaine: three sodium channel blockers, with different mechanisms of action, decrease hippocampal epileptiform activity [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 73: 48-55.
- [18] Abdallah CG, Coplan JD, Jackowski A, et al. A pilot study of hippocampal volume and N-acetylaspartate (NAA) as response biomarkers in riluzole-treated patients with GAD [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(4): 276-284.
- [19] Tator CH. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury [J]. *Brain Pathol*, 1995, 5(4): 407-413.
- [20] Sadowsky C, Volshteyn O, Schultz L, et al. Spinal cord injury [J]. *Disabil Rehabil*, 2002, 24(13): 680-687.
- [21] Tashiro S, Nakamura M, Okano H. The prospects of regenerative medicine combined with rehabilitative approaches for chronic spinal cord injury animal models [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(1): 43-46.
- [22] Norenberg MD, Smith J, Marcillo A. The pathology of human spinal cord injury: defining the problems [J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(4): 429-440.
- [23] Siddiqui AM, Khazaei M, Fehlings MG. Translating mechanisms of neuroprotection, regeneration, and repair to treatment of spinal cord injury [J]. *Prog Brain Res*, 2015, 218: 15-54.
- [24] Wagner FJ, Stewart WB. Effect of trauma dose on spinal cord edema [J]. *J Neurosurg*, 1981, 54(6): 802-806.
- [25] Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review [J]. *World J Stem Cells*, 2014, 6(2): 120-133.
- [26] Agrawal SK, Fehlings MG. Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: role of Na⁺, Na(+)-K(+)-ATPase, the Na(+)-H⁺ exchanger, and the Na(+)-Ca²⁺ exchanger [J]. *J Neurosci*, 1996, 16(2): 545-552.
- [27] Stys PK, Sontheimer H, Ransom BR, et al. Noninactivating, tetrodotoxin-sensitive Na⁺ conductance in rat optic nerve axons [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(15): 6976-6980.
- [28] Stys PK. General mechanisms of axonal damage and its prevention [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 233(1-2): 3-13.
- [29] Kwon BK, Stammers AM, Belanger LM, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokines and biomarkers of injury severity in acute human spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(4): 669-682.
- [30] Coderre TJ, Kumar N, Lefebvre CD, et al. A comparison of the glutamate release inhibition and anti-allodynic effects of gabapentin, lamotrigine, and riluzole in a model of neuropathic pain [J]. *J Neurochem*, 2007, 100(5): 1289-1299.
- [31] Carbone M, Duty S, Rattray M. Riluzole elevates GLT-1 activity and levels in striatal astrocytes [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(1): 31-38.
- [32] Mizuta I, Ohta M, Ohta K, et al. Riluzole stimulates nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis in cultured mouse astrocytes [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 310(2-3): 117-120.
- [33] Caumont AS, Octave JN, Hermans E. Specific regulation of rat glial cell line-derived neurotrophic factor gene expression by riluzole in C6 glioma cells [J]. *J Neurochem*, 2006, 97(1): 128-139.
- [34] Karadimas SK, Laliberte AM, Tetreault L, et al. Riluzole blocks perioperative ischemia-reperfusion injury and enhances postdecompression outcomes in cervical spondylotic myelopathy [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(316): 194r-316r.
- [35] Wu Y, Satkunendrarajah K, Teng Y, et al. Delayed post-injury administration of riluzole is neuroprotective in a preclinical rodent model of cervical spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(6): 441-452.
- [36] Satkunendrarajah K, Nassiri F, Karadimas SK, et al. Riluzole promotes motor and respiratory recovery associated with enhanced neuronal survival and function following high cervical spinal hemisection [J]. *Experimental Neurology*, 2016, 276: 59-71.
- [37] Fehlings MG, Wilson JR, Frankowski RF, et al. Riluzole for the treatment of acute traumatic spinal cord injury: rationale for and design of the NACTN Phase I clinical trial [J]. *J Neurosurg Spine*, 2012, 17(1 Suppl): 151-156.

(收稿日期:2018-02-27 修回日期:2018-05-13)