

脊髓周围依那西普改善
中风结果 (PESTO):多中心、国际、随机安慰剂对照试
验方案

欧洲卒中杂志
2024,第9卷 (3)789-795
© 欧洲中风组织 2024
文章重复使用指南:
sagepub.com/journals-permissions
DOI:10.1177/23969873241249248



文森特·泰斯^{1,2,3},杰弗里·C·克劳德^{4,5},奈杰尔·吉尔克里斯特⁶,
Brooke Parsons¹, Tilvawala 论坛² , Jan Ho², Lara Ruthnam²,
维马尔·斯坦尼斯劳斯^{4,5},尼古拉·斯普里格^{7,8},马里恩·沃克^{7,8},
Philip M Bath^{7,8}、 Leonid Churilov³和 Julie Bernhardt¹

抽象的

原理 :大部分中风幸存者将出现长期、使人衰弱的神经系统损伤,但可用的有效医疗选择却很少。依那西普可抑制肿瘤坏死因子与其受体的结合,用于治疗炎症。脊髓周围皮下注射后仰卧、头朝下可绕过血脑屏障。在观察性研究和一项小型随机对照试验中,大多数患者中风后多种损伤均有所改善。

目的 :脊髓周围注射依那西普改善中风预后 (PESTO) 研究脊髓周围皮下注射依那西普是否能改善生活质量,并且对于患有慢性、致残性中风的患者是否安全。

方法和设计: PESTO 是一项多中心、国际、随机安慰剂对照试验。入组前有 1 至 15 年中风史且当前改良 Rankin 量表评分在 2 至 5 之间且符合依那西普治疗条件的成年参与者将以 1:1 的比例随机分配接受单剂量注射依那西普或安慰剂。

研究结果:主要疗效结果是首次注射后第 28 天使用简明 36 项健康量表测量的生活质量。安全性结果包括严重不良事件。

样本量目标:共计 168 名参与者,假设对照组中有 11% 的参与者、干预组中有 30% 的参与者的 SF-36 得到改善、功效为 80% 且 alpha 值为 5%。

讨论: PESTO 旨在为患有长期中风致残影响的患者提供脊髓周围依那西普的安全性和有效性的一级证据。

关键词

中风、中风结果、中风的慢性影响、改善中风的慢性影响、依那西普、椎周、TNF-alpha、RCT、安慰剂、随机对照试验

收到日期:2024 年 1 月 25 日;接受日期:2024 年 4 月 1 日

¹ 澳大利亚维多利亚州海德堡墨尔本大学弗洛里神经科学与心理健康研究所

² 澳大利亚维多利亚州海德堡奥斯汀健康中心神经内科

³ 澳大利亚维多利亚州海德堡/帕克维尔墨尔本大学墨尔本医学院医学系

⁴ 澳大利亚维多利亚州墨尔本莫纳什大学中央临床学院神经科学系

⁵ 澳大利亚维多利亚州墨尔本阿尔弗雷德医疗中心神经内科

⁶ CGM 研究信托,新西兰基督城

⁷ 英国诺丁汉大学精神卫生与临床神经科学中风试验组

⁸ 中风,诺丁汉大学医院 NHS 基金会,英国诺丁汉

通讯作者:

文森特·泰斯 (Vincent Thijs),墨尔本大学弗洛里学院,245 Burgundy Street,海德堡,维多利亚州 3084,澳大利亚。

电子邮件: vincent.thijs@unimelb.edu.au

引言和理由

尽管急性卒中治疗取得了重大进展,但至少有三分之一的卒中幸存者患有长期的、使人衰弱的神经系统损伤。因此,许多卒中幸存者无法在家生活、重返工作岗位或从事日常活动或爱好。改善卒中后的生活是一项关键优先事项,正如《2018-2030 年欧洲卒中行动计划》和美国心脏协会的建议所确认的那样。¹⁻³ 然而,目前的医疗治疗方案在减少卒中后损伤方面的效果有限,因此需要新的方法。

依那西普是一种通过重组 DNA 技术产生的人类肿瘤坏死因子 (TNF) 受体 p75 Fc 融合蛋白。依那西普竞争性地抑制 TNF 与细胞表面 TNF 受体的结合,通过使 TNF 失去生物活性来阻止 TNF 介导的细胞反应。⁴依那西普还可以调节由 TNF 诱导或调节的其他下游分子控制的生物反应。依那西普通常用于治疗类风湿性关节炎或牛皮癣。TNF- α 在 CNS 内具有多种生理功能,恢复 CNS 内正常的 TNF 水平可能对突触功能、神经传递、谷氨酸水平和长期增强产生多种有益影响。活化的小胶质细胞是 CNS 中 TNF 的主要来源,有证据表明,升高的 TNF- α 水平使小胶质细胞保持活化状态,从而形成正反馈回路。⁵

这或许可以解释其长期持续性以及抗 TNF α 治疗的潜在益处,即使在中风数年后也是如此。⁶有报道称,使用 [¹¹C](R)-PK11195 PET,在中风后长达 2 年的时间里,小胶质细胞仍持续活化。⁷

由于其分子量,依那西普全身给药时不会穿过血脑屏障。

尽管存在争议,但有人提出依那西普可能在椎管内皮下注射后,头朝下放置,通过无瓣膜椎静脉进入中枢神经系统。⁸⁻¹⁰根据该机制的支持者的说法,头朝下放置有助于依那西普在被脑脊静脉系统吸收后进入脉络丛和脑脊液 (CSF),因为基础科学模型已证明头朝下放置可以增加脑内静脉压,促进血浆蛋白进入脑脊液。支持椎管内给药进入脑脊静脉系统的经验证据来自一份使用 SPECT 示踪剂的病例报告。⁸

已使用放射性标记的依那西普的 PET 检查证实,在大鼠脊髓周围注射依那西普后,脑脊液中存在依那西普。⁹

最近,椎管内注射依那西普的效果引起了澳大利亚、欧洲和美国的中风幸存者群体的关注。病例报告、观察性研究和一项关于中风后疼痛的小型随机试验描述了步态、记忆力、疼痛、

脊髓皮下注射依那西普后,吞咽和肌肉力量显著改善。¹¹⁻¹³ 例如,观察性研究表明,单次脊髓皮下注射依那西普后,握力立即显著改善,并且至少持续 3 周。¹² 还观察到 20 米行走时间的改善。90% 的受访者报告称,给药后运动效果发生了有利变化。¹² 这些效果持续了数周。在本系列出版物中,单次给药后即可看到效果。轶事报告和中风后疼痛的初步研究表明,重复给药可看到更多改善。¹³

监管机构尚未批准使用依那西普治疗中风后残疾。^{2016 年},美国神经病学学会发布了一份实践咨询报告,结论是:“需要研究依那西普对中风后残疾的影响。为了尽量减少偏见风险,未来依那西普治疗中风后残疾的研究应以盲法随机将患者分配到活性药物治疗组和安慰剂治疗组,并采用盲法标准化中风后残疾结果测量方法。”¹⁴在澳大利亚,消费者团体游说政府支持临床医生对中风患者进行依那西普试验。作为回应,澳大利亚政府公开征集了依那西普试验,并提供了试验资金。随后,一个独立小组将拨款授予了 PESTO 小组。脊髓周围注射依那西普改善中风结果 (PESTO) 试验是一项 2b 期、多中心、国际临床试验,将确定脊髓周围注射依那西普是否在注射 28 天后显著改善慢性中风幸存者的生活质量。我们将测试脊柱周围注射依那西普对成年中风幸存者的安全性和有效性。

方法

PESTO 是一项 2b 期、多中心、国际 (澳大利亚和新西兰)、前瞻性、随机、安慰剂对照、双盲、平行组试验,具有隐藏分配、盲法测量和意向治疗分析。

患者人群—纳入和排除标准

年龄不超过 70 岁的成年中风幸存者将在他们指数性缺血或出血事件发生后 1 至 15 年内入组。年龄上限是根据资助机构要求在工作年龄的成年人中进行试验而设定的。参与者将使用 36 项简明健康调查 v2 进行预筛选,并且总分 100 分,总分不得超过 95 分,并且他们的改良 Rankin 量表应在 3 至 5 分之间,即有依赖性。改良 Rankin 量表为 2 的参与者 (中风导致轻度残疾,无法携带

表 1.研究资格纳入标准。

纳入标准
1. 经影像学确诊有急性缺血性或出血性中风病史的患者 2. 中风时年龄 18岁－70岁,或中风发生在16岁或17岁时,患者现在年满18岁 3. 中风导致的中度至重度残疾,定义见改良 Rankin 量表 3-5 分或改良 Rankin 量表 2 分 SF-36 评分 <80 4. 入组前1至15年期间发生中风。 5. 入组时患者年龄 70岁 6. SF-36 评分 <95（若 mRS 为 2,则 <80） 7. 患者可以独立完成 SF-36 问卷 ,也可以由亲属或护理人员代为完成 代表患者填写 SF-36 问卷 8. 可获得参与者或医疗决策者的同意。
排除标准
1. 依那西普的禁忌症（例如,既往过敏症患者、脓毒症患者或有脓毒症风险的患者、持续感染患者、使用 IL-1 拮抗剂） 2. 有乙肝、丙肝、肺结核、艾滋病、系统性红斑狼疮、多发性硬化症病史 3.中度至重度心力衰竭 4.恶性肿瘤病史 5. 目前使用的其他免疫抑制剂 6. 有酒精性肝炎病史,目前患有持续性肝炎 7. 幼年特发性关节炎病史 8.血液恶液质病史 9. 痴呆症的临床诊断 10. mRS 0–1 或如果 mRS=2,SF-36 评分为 80 或更高 11. 筛选前 4 个月内接受过四肢肉毒杆菌毒素注射 12. 怀孕（育龄妇女必须接受检测） 13.母乳喂养 14. 过去 30 天内参加过任何研究 15. 已知患有绝症或计划停止护理或安抚护理措施。 16. 研究者判断,任何可能在开始研究治疗时对患者造成危害或影响患者参与研究的情况。 17. 曾接受过依那西普治疗中风

完成所有先前任务的受试者也可以纳入,前提是他们的 SF-36 评分低于 80。受试者将接受病理学检查,以筛查乙肝和丙肝以及结核病史。表 1 提供了完整的纳入和排除标准列表。试验流程如图 1 所示。

在第一针注射后的第 28 天接受第二剂安慰剂或单剂依那西普（基于 2:1 的分配比例）,而依那西普组的患者随后将随机分配到在第 28 天接受单剂安慰剂或第二剂依那西普（基于 1:2 的分配比例）。这将产生三个大小相同的组（安慰剂n=56、单剂量依那西普n=56 和双剂量依那西普n=56）,用于在第 56 天进行疗效结果的二次剂量反应分析。（见图 2）。未参与试验的研究人员将负责随机化和分配治疗组,从而确保分配隐藏。治疗分配将以电子方式发送给准备研究产品的研究药剂师。

随机化

确认符合资格后,参与者将首先按 1:1 的比例随机分配,接受单剂量依那西普（依那西普组)或安慰剂（对照组）,使用集中式计算机生成的随机分配程序,将不同大小的置换块作为电子病例记录表的一部分存储在 Florey 的安全服务器上。随机化将根据患者是否完成随机化前的 SF-36 问卷（如果不可能,则由亲属或护理人员代理人完成)和基线改良 Rankin 量表（二分为 mRS 2-3 与 mRS 4-5)以及中风后的时间（中风后 1-5 年、6-15 年)进行分层。在随机化程序的第二步,安慰剂组的参与者随后将被随机分配到

研究药剂师将被指示不披露治疗分配情况。因此,管理研究产品的研究人员、患者和结果评估者将对治疗分配情况一无所知。

治疗或干预

每次给药时,独立药剂师都会用无菌水稀释依那西普 25mg 冻干粉。

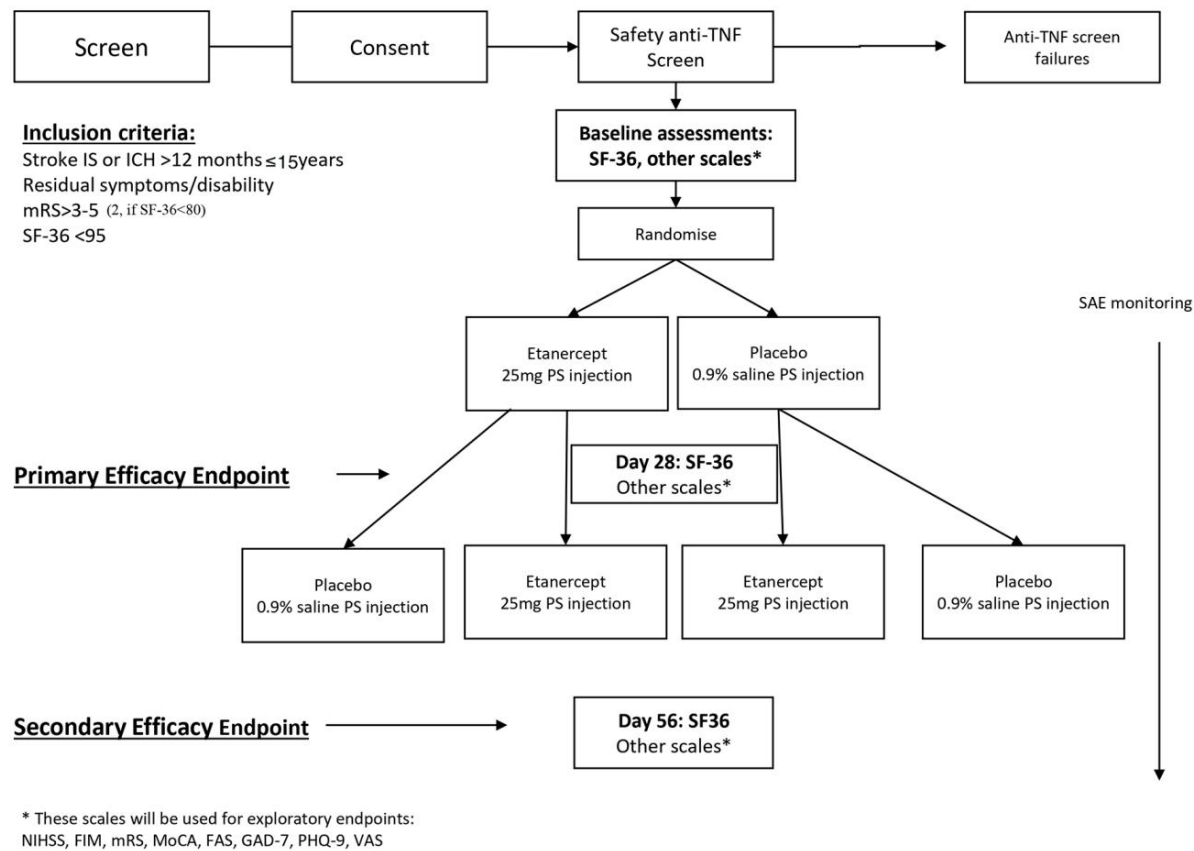


图 1.试验流程。

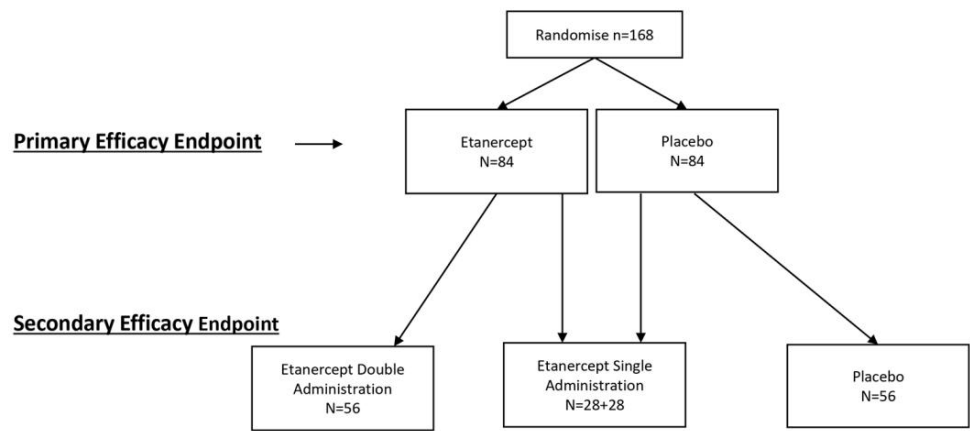


图 2.剂量反应分析。

用无菌水将皮下注射剂注入参与点。安慰剂对照为无菌盐水（适合注射），为透明无色溶液，用与依那西普相同类型的注射器制备，体积与依那西普相同。鉴于依那西普可能略有变色，注射器将用黄色胶带遮盖。

活性治疗或安慰剂，在相同体积的

1.0 毫升，将使用 27 号半英寸至一英寸针头通过颈椎后部棘突间（C6-C7 或 C7-T1 间隙之间）中线皮下注射给药。然后将参与者置于特伦德伦堡体位的倒立床上。参与者仰卧在 20° 倾斜的床上，双脚抬高至头部以上，持续 4 分钟。

主要结果

主要疗效终点。单次注射 25 毫克依那西普或等效安慰剂后,第 28 天 SF-36 评分较基线提高 5 分或以上的参与者比例。SF-36 的变化定义为基线和第 28 天之间 SF-36 身体成分总结评分或精神成分总结评分或两者的变化总和。

主要安全终点。第 28 天出现严重不良事件的参与者比例。

次要结果

次要疗效终点。3个治疗组 (安慰剂、依那西普单次给药、依那西普两次给药)中,第 56 天时 SF-36 评分较基线提高 5 分或以上的参与者比例。

次要安全终点—参与者比例
第 56 天出现严重不良事件。

探索性终点

在注射安慰剂或依那西普后,在基线和第 28 天之间进行美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、功能独立测量 (FIM)、改良 Rankin 量表 (mRS)、患者总体改善量表 (PGIC)、疲劳评估量表 (FAS)、广泛性焦虑症-7 (GAD-7)、患者健康问卷 (PHQ-9)、疼痛视觉模拟量表 (VAS) 和蒙特利尔认知评估 (MOCA)。此外,我们将比较未注射、注射一次或两次依那西普的患者在第 56 天的 NIHSS。

数据监测机构

一个独立的数据安全监测委员会 (DSMC),包括一名统计学家和两名在中风领域工作的临床医生,将根据专门概述要求的 DSMC 章程向管理和指导委员会提供盲法报告。

样本量估计

早期研究表明,11% 的患者报告称在服用安慰剂时 SF-36 评分提高了 5 分。15 根据之前对多达 90% 的患者使用依那西普后获得显著改善的描述,对于主要疗效结果,我们预计在第 28 天,30% 的患者的 SF-36 评分将提高 5 分。12

招募 160 名患者 (平均分布在两个组之间)将产生 80% 的功效来观察 19% 的绝对风险差异,假设双尾 alpha 为 0.05,并且

11% 的患者在服用安慰剂后,SF-36 得分提高了 5 分。考虑到可能出现的退出情况,本研究建议的总样本量为 168 名患者,平均分布在两组。

统计分析

在研究数据库锁定之前,将完成完整的统计分析计划。分析将以意向治疗为基础进行。将使用逻辑回归模型测试主要终点,以 SF-36 较基线至少提高 5 分作为因变量,以治疗组作为自变量,以 SF-36 基线值、SF-36 的代理或自我管理作为调整协变量。

将使用适当的回归模型,以分层变量和相关基线分数作为调整协变量,调查次要和探索性结果。

研究组织和资金

这项研究由澳大利亚政府卫生部医学研究未来基金资助。试验赞助商是弗洛里神经科学和心理健康研究所。试验指导委员会为监督日常运作的管理委员会提供建议。

独立监测将由合同研究组织进行。

讨论

目前关于椎管内注射依那西普的文献仅限于美国的非对照单中心报告和一项针对中风后慢性疼痛患者的单中心 I/II 期随机试验。该试验在招募了 26 名患者并显示视觉模拟量表测量的疼痛程度有所减轻后提前停止。因此,这种治疗的试验证据有限。

PESTO 旨在纳入接受依那西普标外治疗的患者的代表性样本。此外,更大的样本量、多中心性质和对生活质量指标的关注将大大扩大这种干预的证据基础。

尽管如此,PESTO 的设计可能会受到批评,其实施也为时过早。我们将纳入长期中风缺陷的严重残疾患者。中风的病理生理学强烈表明,这些情况下的脑损伤是不可逆的。人们对 TNF-alpha 阻断剂在慢性中风中的作用机制的理解也非常有限。依那西普通过脊髓周围途径的通过也值得怀疑。10

据报道,依那西普可改善多种中风后障碍 (认知、运动、感觉和语言),因此 NIHSS 或 MOCA 等损伤程度结果量表不太适合评估

治疗效果。如果我们选择了一种特定的损伤作为结果测量指标,例如运动损伤,我们可能会错过中风后其他受影响领域(情绪、认知、疲劳和疼痛)的有意义的改善。尽管如此,这些信息仍将被收集。改良的 Rankin 量表传统上用作急性中风试验的结果参数,但鉴于纳入范围较窄(mRS 2-5)且观察到 mRS 变化的可能性较低,我们选择患者报告的结果测量指标来评估生活质量作为我们的主要结果测量指标。16-18 SF-36 是一种可靠的生活质量测量指标,已在多项中风试验中使用,并且对检测微小的改善非常敏感。19,20 尽管如此,这种选择可能会受到批评,因为 SF-36 是自我报告的,大多数慢性中风试验使用更客观的损伤或功能水平测量。我们将报告 NIHSS 和 mRS 作为额外的结果测量指标,并将报告治疗组之间的随时间变化。

PESTO 还有其他局限性。PESTO 未包含健康经济分析计划,且试验仅在澳大利亚和新西兰进行,因此可能不具有广泛的代表性。可能会遗漏微小的治疗效果。依那西普在缓解慢性中风损伤方面的潜在作用机制仍存在许多问题。支持依那西普通过拟议机制进入中枢神经系统的证据有限。

由于实验证据不足,开展试验存在伦理和财务方面的担忧。21 但我们认为,像 PESTO 这样的试验可以回答中风社区提出的问题,是向公众、中风幸存者社区和监管机构通报脊髓周围依那西普的有效性和安全性的最佳方式。22 治疗多发性硬化症的颈静脉血管成形术也出现了类似的情况。经过长期的争论,卫生当局委托进行的一项随机双盲试验为这种干预措施的有效性和安全性提供了确凿的证据。23

结论

需要基于随机临床试验的高质量疗效和安全性数据来指导中风后的最佳长期治疗。PESTO 的结果将有助于确定是否有必要进一步试验椎管内注射依那西普。

总结和结论

PESTO 将确定脊髓周围皮下注射依那西普是否安全并是否能改善长期中风致残患者的生活质量。

致谢

作者谨感谢医学研究未来基金(MRFF)为本研究提供的资金支持。

我们还要感谢弗洛里神经科学研究所、奥斯汀健康中心、阿尔弗雷德健康中心、CGM 研究信托基金会为开展 PESTO 试验提供资源和设施。

利益冲突声明

作者声明,就本文的研究、创作和/或出版而言,存在以下潜在利益冲突:这是一项由学术研究人员发起的试验:

Vincent Thijs:VT 报告称,与本出版物没有直接冲突。VT 报告称,Amgen、Allergan、Astra Zeneca、Atricle、BMS、Bayer、Boehringer Ingelheim、Medtronic 的演讲费用与本出版物无关。VT 是以下期刊的编委会成员:Annals of Neurology、Neurology、International Journal of Stroke 和 European Stroke Journal。

他是 Librexia 试验的指导委员会成员,并因此获得微薄的报酬。

杰弗里·克劳德(Geoffrey Cloud):无 奈杰尔·吉尔克里斯特(Nigel Gilchrist):无 布鲁克·帕森斯(Brooke Parsons):无 论坛 Tilvawala:无 Jan Ho:无 Lara Ruthnam:无 Vimal Stanislaus:无 Nikola Spriggs:无 Marion Walker:无

Philip M Bath:PMB 是卒中协会卒中医学教授,也是 NIHR 名誉高级研究员。他曾担任 CoMind、DiaMedica、Phagenesis 和 Roche 的顾问并接受过他们的报酬。

列昂尼德·丘里洛夫(Leonid Churilov):无 朱莉·伯恩哈特(Julie Bernhardt):无

资金

作者披露了本文的研究、创作和/或出版获得了以下资金支持:本研究的资金由医学研究未来基金(MRFF)提供。MRFF 由澳大利亚政府设立,旨在提供财政援助补助金,支持健康和医学研究与创新,旨在改善澳大利亚人的健康和福祉。

MRFF 资金已根据 MRFF 加速研究计划提供给中风基金会,该计划是 2018 年 10 月宣布的 MRFF 拨款计划的一部分。有关 MRFF 和拨款的更多信息,请访问www.health.gov.au/mrff

伦理认可

此项研究的伦理批准已获得参与医院的人类研究伦理委员会的批准。

知情同意

根据特定国家的要求签署的书面知情同意书是该研究的纳入标准。

担保人

文森特·泰斯教授

出资人

所有作者都对本研究做出了重大贡献,符合作者资格标准,并审阅并批准了手稿。

试用注册

试验注册中心名称:ACTRN12620001011976。

ORCID编号

蒂尔瓦瓦拉论坛



<https://orcid.org/0009-0007-1209-3880>

参考

1. Norrving B, Barrick J, Davalos A 等人。2018-2030 年欧洲卒中行动计划。欧洲卒中杂志2018; 3:309–336。

2. Duncan PW, Bushnell C, Sissine M 等。综合卒中护理和疗效:是时候进行范式转变了。卒中2021;52:385-393。

3. Adeoye O, Nyström KV, Yavagal DR 等人。建立卒中护理系统的建议:2019 年更新。《卒中2019;50:e187–e210》。

4. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA 等。可溶性肿瘤坏死因子 (TNF)受体是致死性内毒素血症的有效治疗剂,可同时作为 TNF 载体和 TNF 拮抗剂发挥作用。J Immunol 1993;151:1548-1561。

5. Kuno R, Wang J, Kawanokuchi J 等。肿瘤坏死因子-α 自分泌激活小胶质细胞。J Neuroimmunol 2005;162:89-96。

6. Clark IA 和 Vissel B。活化小胶质细胞的肿瘤坏死因子自分泌正反馈被认为与慢性神经系统疾病具有广泛的相关性。药理学研究展望2023;11:e01136。

7. Pappata S, Levasseur M, Gunn RN 等。通过 PET 和 [11C]PK1195 在体内检测缺血性中风中的丘脑小胶质细胞活化。神经病学2000;55:1052–1054。

8. Tobinick EL。脊髓周围输送中枢神经系统药物。中枢神经系统药物2016;30:469-480。

9. Tobinick EL, Chen K 和 Chen X。PET 成像证实外周给药后 Cu-DOTA-依那西普可快速脑室内给药。BMC Res Notes 2009;2:28。

10. Roerink ME, Groen RJ, Franssen G 等。大鼠脊髓周围注射碘-125 标记的西妥昔单抗、依那西普和阿那白滞素后进行中心给药:对治疗阿尔茨海默病的可能影响。阿尔茨海默病研究与治疗2015;7:70。

11. Tobinick E。脊髓周围注射依那西普后慢性卒中功能障碍快速改善:连续三例病例。CNS药物2011;25:145-155。

12. Tobinick E, Kim NM, Reyzin G 等。选择性 TNF 抑制治疗慢性中风和创伤性脑损伤:一项涉及 629 名连续患者接受脊髓周围依那西普治疗的观察性研究。CNS药物2012;26:1051-1070。

13. Ralph SJ, Weissenberger A, Bonev V 等。I/II 期标准等位基因双盲随机对照临床试验椎管内依那西普治疗慢性卒中:改善活动能力并缓解疼痛。Expert Opin Investig Drugs 2020; 29:311–326。

14. Gronseth GS 和 Messe SR。实践咨询:依那西普用于治疗卒中后残疾。美国神经病学学会指南制定、传播和实施小组委员会报告。神经病学2016;86:2208–2211。

15. Bivard A, Lillicrap T, Krishnamurthy V 等。MIDAS (莫达非尼治疗中风后衰弱性疲劳):一项随机、双盲、安慰剂对照、交叉试验。中风2017;48:1293-1298。

16. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G 等。中风恢复研究新标准的一致定义和共同愿景:中风恢复和康复圆桌工作组。Neurorehabil Neural Repair 2017;31:793–799。

17. Kwakkel G, Lannin NA, Borschmann K, 等。卒中试验中感觉运动恢复的标准化测量:卒中临床试验中基于共识的核心建议康复圆桌会议。《神经康复》神经修复2017;31:784–792。

18. Reeves M, Lisabeth L, Williams L 等。急性卒中患者报告结果测量 (PROM):理论依据、方法和未来方向。Stroke 2018 ;49:1549–1556。

19. Anderson C, Laubscher S 和 Burns R。在中风患者中对简表 36 (SF-36) 健康调查问卷的验证。Stroke 1996 ; 27: 1812-1816。

20. Fu V, Weatherall M, McPherson K, 等。中风后掌控一切:以人为本、自我导向的康复干预随机对照试验。Int J Stroke 2020;15:954–964。

21. Chafe R, Born KB, Slutsky AS 等。《人民力量的崛起》。《自然》2011;472:410-411。

22. Chalmers I。医疗保健领域公正、相关且可靠的评估:过去一个世纪取得了重要进展,但仍有很大改进空间。BMJ 1998 ;317:1167-1168。

23. Zamboni P, Tesio L, Galimberti S 等。Brave Dreams 研究小组。颅内静脉血管成形术治疗多发性硬化症的疗效和安全性:一项随机临床试验。JAMA Neurol 2018;75:35-43。