

遗传性共济失调诊断与治疗专家共识

中华医学会神经病学分会神经遗传学组

一、概述

遗传性共济失调(hereditary ataxia, HA)是一大类具有高度临床和遗传异质性、病死率和病残率较高的遗传性神经系统退行性疾病,约占神经系统遗传性疾病的 10%~15%^[1,2]。在欧洲,常染色体显性遗传性小脑性共济失调(autosomal dominant cerebellar ataxia, ADCA)的患病率为(1~3)/10 万^[3],常染色体隐性遗传小脑性共济失调(autosomal recessive cerebellar ataxia, ARCA)中最常见的弗里德赖希共济失调(Friedreich ataxia, FRDA)患病率为(3~4)/10 万^[4]。HA 多于 20~40 岁发病,但也有婴幼儿及老年发病者,临床上以共济运动障碍为主要特征,可伴有复杂的神经系统损害,如锥体束、锥体外系、大脑皮质、脊髓、脑神经、脊神经、自主神经等症,亦可伴有非神经系统表现如心脏病变、内分泌代谢异常、骨骼畸形、皮肤病变等。HA 的遗传方式以常染色体显性遗传(autosomal dominant, AD)为主,部分可呈常染色体隐性遗传(autosomal recessive, AR),极少数为 X-连锁遗传(X-linked)和线粒体遗传(mitochondrial);散发病例亦不少见。近 20 多年来,分子遗传学的发展使 HA 的基因诊断成为可能,在我国 ADCA 中,脊髓小脑性共济失调 3 型/马查多-约瑟夫病(spino-cerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease, SCA3/MJD)最常见,占 SCA 的 60%~70%^[5,6],这与欧美国家相似,而 SCA1、SCA2、SCA6 和 SCA7 少见^[5,7-9],其他 SCA 亚型较罕见。在我国 ARCA 中,共济失调毛细血管扩张症(ataxia telangiectasia, AT)有所报道,其他亚型如伴维生素 E 缺乏共济失调(ataxia with vitamin E deficiency, AVED)、伴眼球运动不能共济失调(ataxia with oculomotor apraxia, AOA)等罕见报道,FRDA 仅有临床报道而缺乏基因诊断。目前国内临

床医生对 HA 的认识整体上还不够充分,临床易漏诊或误诊,遗传咨询、治疗及预防措施水平较低。为进一步提高临床医生对 HA 的认识水平,文中综合国内专家的意见制定了 HA 诊断和治疗的专家共识。

二、发病机制

迄今为止,ADCA 致病基因位点已发现约 45 个,其中 35 个已被克隆(参见 <http://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html>),主要包括由致病基因编码区三核苷酸异常重复扩展突变导致的亚型、致病基因非编码区三核苷酸或多核苷酸异常重复扩展突变导致的亚型、致病基因编码区非核苷酸异常重复扩展突变(点突变、插入/缺失突变等)导致的亚型等。ARCA 致病基因位点已发现约 70 个,至少 50 个已被克隆(参见 <http://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html>),主要由致病基因内含子三核苷酸重复突变、致病基因编码区点突变、插入/缺失突变、拷贝数变异等所致。尽管 HA 很多致病基因已明确,但具体发病机制尚未完全阐明。近年来,选择性神经元损伤的机制日渐明确^[10-11],包括:(1)毒性蛋白片段假说:蛋白错误折叠是发病的中心环节,但关于蛋白错误折叠、聚集以及神经元核内包涵体形成三者的关系还不清楚;(2)基因的转录和表达失调假说:突变型蛋白可能通过与转录调节因子发生异常的蛋白-蛋白、RNA-蛋白相互作用而抑制基因的转录和表达;(3)细胞内蛋白稳态破坏假说:分子伴侣通路、泛素-蛋白酶体降解通路、自噬/溶酶体通路、苏素化修饰通路、磷酸化修饰通路、组蛋白乙酰化修饰通路等破坏造成蛋白错误折叠和聚集引起蛋白稳态的持久破坏;(4)钙超载、轴突运输障碍和线粒体功能障碍假说等;(5)代谢异常假说:如 AVED 由于血液及组织中维生素 E 浓度下降而致病,植烷酸沉积症(Refsum disease, RD)由于植烷酸聚集于血液及组织中而致病。

三、临床分型

(一)按遗传方式分类^[12-13]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.005

通信作者:唐北沙,410008 长沙,中南大学湘雅医院神经内科, Email: bstang7398@163.com;王柠,350005 福州,福建医科大学附属第一医院神经内科, Email: nwang900@yahoo.com

壹生

1. ADCA: 包括 SCA 和发作性共济失调 (episodic ataxia, EA), SCA 还包括齿状核红核苍白球路易体萎缩 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy); 根据 Harding 分型可分为 ADCA I、ADCA II 和 ADCA III。

2. ARCA: 包括以共济失调为主要特征的类型, 如 FRDA、AT 等, 和以其他临床表现为主要特征同时伴有共济失调的类型, 如 Joubert 综合征等。

3. X-连锁小脑性共济失调: 包括肾上腺脑白质营养不良 (adrenoleukodystrophy)、脆性 X 相关震颤/共济失调综合征 (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome) 等。

4. 线粒体遗传小脑性共济失调: 包括肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维 (myoclonic epilepsy with ragged red muscle fibers) 综合征、线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) 综合征等。

(二) 按病因、临床表现及分子遗传学类型分类^[3, 11, 14-15]

1. 先天性共济失调: 包括 Joubert 综合征、Dandy-Walker 综合征等。

2. 代谢障碍性共济失调: 包括 β 脂蛋白缺乏症 (abetalipoproteinemia)、AVED 等。

3. DNA 修复缺陷性共济失调: 包括 AT、AOA1、AOA2 等。

4. 退行性共济失调: 包括 SCA、FRDA 等。

四、临床表现

(一) 神经系统的临床表现

1. 运动障碍表现: (1) 共济运动障碍: 步态不稳是最常见的首发症状, 表现为醉酒样或剪刀步伐; 吐词不清可表现为爆发性言语或吟诗样言语; 吞咽困难和饮水呛咳也较明显, 常由于球部肌肉协调运动障碍导致; 书写障碍可表现为“书写过大症”; 眼球震颤可表现为水平性、垂直性、旋转性或混合性眼球震颤等; 眼球运动障碍可表现为核上性眼肌麻痹、注视麻痹、慢眼动等; 指鼻试验可表现为指鼻不准; 轮替试验可表现为动作缓慢、节律不均; 跟膝胫试验可表现为抬腿和触膝动作不稳; 闭目难立征可表现为睁眼和闭眼均站立不稳; 震颤可表现为运动性震颤、姿势性震颤或意向性震颤, 若伴有锥体外系损害, 可出现静止性震颤。(2) 锥体束受损表现: 表现为躯干及肢体肌张力增高、腱反射活跃或亢进、髌阵挛和踝阵挛、巴宾斯基征阳性等; 行走时呈痉挛性步态。

(3) 锥体外系受损表现: 可伴发帕金森病样表现; 或出现面、舌肌搐颤, 手足徐动症、扭转痉挛、舞蹈样动作等。

2. 大脑皮质受损表现: 可伴发癫痫、认知障碍 (注意力、记忆力受损, 任务执行功能下降等)、肌阵挛、精神行为异常 (抑郁、睡眠障碍、偏执倾向等)。

3. 其他神经系统受损表现: (1) 脑神经病变: 视神经及视网膜病变, 包括原发性视神经萎缩、视网膜色素变性等; 可伴发听力障碍及嗅觉异常; (2) 自主神经病变: 可伴发自主神经功能紊乱; (3) 其他周围神经病变: 可伴发感觉性、感觉-运动性、轴索性周围神经病等。

(二) 神经系统以外的临床表现

1. 心脏病变: 表现为心肌肥厚、房室传导阻滞等。

2. 代谢异常: 表现为糖代谢异常、脂肪酸代谢异常、磷脂代谢异常、脂蛋白代谢异常、维生素代谢异常等。

3. 骨骼畸形: 表现为脊柱侧弯或后侧凸等。

4. 皮肤病变: 表现为球结膜和面颈部皮肤毛细血管扩张、皮肤鱼鳞症等。

五、辅助检查

(一) 血清学检测

某些患者可出现血糖、血脂、血维生素 E 或植烷酸水平等异常。

(二) 神经电生理学检查

部分患者可出现体感诱发电位、听觉诱发电位、视觉诱发电位、眼震电图、神经肌电图等异常。

(三) 常规影像学检查


CT 或 MRI 检查可显示小脑或脑干不同程度萎缩, 部分患者可见颈髓萎缩。

(四) 功能影像学检查

某些患者脑磁共振波谱 (MRS) 可显示小脑 N-乙酰天门冬氨酸/肌酸和 N-乙酰天门冬氨酸/胆碱比值显著降低; 某些患者脑单光子发射计算机断层成像 (SPECT) 或 PET 检查可显示小脑、脑干、基底节等部位的局部脑血流量、氧代谢率和葡萄糖代谢率显著降低。

六、诊断

(一) 临床诊断

1. 缓慢发生、进展性、对称性共济失调。
2. 遗传家族史: 典型的遗传家族史是确诊的重要依据, 对于家族史不详的病例 (如上  早), 需要排除 AD 模式; 大部分 ARCA 可能没有近

亲婚配及同胞患病,可根据发病年龄和病程特点判断。

3. 辅助检查(血清学检测、神经电生理学检查、影像学检查等)的支持证据。

(二)鉴别诊断

应与其他遗传性及非遗传性因素所致的共济失调鉴别。在其他遗传性因素所致的共济失调中,需要通过基因诊断与遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)复杂型鉴别^[16]。非遗传性共济失调包括非遗传性神经退行性共济失调及其他获得性共济失调,前者主要包括多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)、散发性成年起病型共济失调(sporadic adult-onset ataxia, SAOA),其中 MPA-C 型以往称为橄榄体-桥脑-小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy),是鉴别的重点;后者主要包括中毒性共济失调(酒精、药物、重金属等所致)、免疫介导性共济失调(多发性硬化、副肿瘤综合征等)、感染/感染后疾病(小脑脓肿、小脑炎等)、颅脑创伤、新生性疾病(小脑肿瘤、转移性肿瘤等)、内分泌代谢异常(甲状腺功能减退等)等(表 1)。

(三)基因诊断

基因诊断方面,近年由于高通量测序的基因检测已普遍开展,同时对多个、几十个甚至上百个基因的检测已成为可能,建议基因检测的策略是:检测的选择首先考虑遗传方式,其次考虑伴随的症状。如为常染色体显性遗传,首选分析 SCA,按发病率高低首先筛查 SCA3、SCA2、SCA1,再次筛查 SCA6、SCA7、SCA8、SCA36、SCA35^[17-19],如伴有视网膜色素变性的则首先分析 SCA7,再分析其他亚型;如为

发作性,首选分析 EA,其中 EA2 最为常见。如为常染色体隐性遗传,按发病率首选分析常见的 AT,其次筛查 AOA1、AOA2、SACS、SCAR16 等^[20-21]。另外,可按不同的伴随症状选择检测的基因。

(四)散发病例

在散发病例中,大部分病例是由酒精中毒等环境因素引起(详见鉴别诊断),但仍有某些病例由于家族史不清楚如遗传早现造成子代先于亲代发病、新生突变(de novo mutation)等而归为散发性病例,故仍需进行基因诊断。在散发性 SCA 中,基因诊断首先筛查 SCA3/MJD,再依次筛查 SCA6、SCA2、SCA1 等。

七、治疗

(一)治疗原则

目前尚无能够完全阻止病情进展的方案,尚无有效的病因治疗,临床上仍以对症和支持治疗为主,许多药物治疗尚缺乏循证医学的证据,以临床经验治疗为主,主要目标是减轻症状、延缓病情进展,改善日常生活自理能力。

(二)对症治疗

1. 共济失调症状:5-羟色胺 1A 受体激动剂丁螺环酮、坦度螺酮,利鲁唑可部分改善症状^[22-24]。
2. 锥体外系症状:左旋多巴及其复合制剂、苯海索、金刚烷胺等可部分改善症状。
3. 痉挛症状:可选用氯苯氨丁酸、加巴喷丁、巴氯芬等^[25]。
4. 肌阵挛症状:首选氯硝西泮等。
5. 癫痫:可选用丙戊酸钠、奥卡西平、卡马西平、托吡酯、左乙拉西坦等。

表 1 遗传性共济失调与其他遗传性及非遗传性因素所致的共济失调的鉴别

异同点	项目	遗传性共济失调	遗传性痉挛性截瘫	多系统萎缩	散发性成年起病型共济失调	中毒性共济失调	免疫介导性共济失调	感染/感染后疾病	颅脑创伤	新生性疾病	内分泌代谢异常疾病
相同点	临床表现 影像学	共济运动障碍 头部 MRI 可发现小脑萎缩									
不同点	病因	遗传性共济失调致病基因突变	遗传性痉挛性截瘫致病基因突变	原因未明	原因未明	酒精、药物、重金属等毒物	免疫异常	感染	外伤	肿瘤	内分泌异常
	诊断方式	基因诊断	基因诊断	排除遗传性及其他获得性因素	排除遗传性及其他获得性因素	排除遗传性因素,有中毒性证据	排除遗传性因素,有免疫异常证据	排除遗传性因素,有感染证据	排除遗传性因素,有外伤史	排除遗传性因素,高度怀疑/确诊肿瘤	排除遗传性因素,有内分泌异常证据
	治疗	对症治疗	对症治疗	对症治疗	对症治疗	病因治疗	免疫抑制治疗	抗感染治疗	手术治疗	手术、放疗、化疗	



6. 认知功能障碍:可选用多奈哌齐和美金刚等。

7. 抑郁症:首选选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类抗抑郁药物^[26],如帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰等。

(三) 其他药物治疗

1. 神经保护剂:可试用辅酶 Q₁₀、艾地苯醌、丁苯酞、海藻糖等^[27-29]。

2. 氨基酸类:N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体变构激活剂 D-环丝氨酸可部分改善躯体共济失调症状^[30],支链氨基酸如亮氨酸、异亮氨酸等可部分改善 SCA6 患者症状^[31]。

3. 维生素类:可试用 B 族维生素、维生素 E 等;选择性维生素 E 缺乏性共济失调者首选维生素 E^[32]。

(四) 非药物治疗

1. 神经康复:步态不稳者可通过持续平衡功能锻炼予以改善;构音障碍者可通过言语训练矫正发音。

2. 经颅磁刺激:经颅磁刺激可部分改善共济失调症状^[33]。

3. 心理治疗。

(五) 基因治疗和干细胞移植治疗

具有广阔的应用前景,有待于进一步研发。目前国内已有部分单位开展了干细胞移植治疗,但在使用的细胞及操作上尚不够规范,需不断提高其科学性和安全性。

八、遗传咨询

该类疾病的预防重点在于遗传咨询,产前诊断或胚胎植入前诊断是目前有效控制发病的最佳手段。在遗传咨询过程中要注意伦理、社会、心理和法律等,实行多学科合作,建议在自愿的情况下对患者的后代进行基因检测,患者和症状前患者在生育时可进行产前诊断。

执笔 江泓(中南大学湘雅医院神经内科)、顾卫红(中日友好医院神经内科)、李洵桦(中山大学附属第一医院神经内科)、梁秀龄(中山大学附属第一医院神经内科)、王柠(福建医科大学附属第一医院神经内科)、唐北沙(中南大学湘雅医院神经内科)

参与讨论人员 张成(中山大学附属第一医院神经内科)、吴志英(浙江大学附属第二医院神经内科)、王学峰(重庆医科大学附属第一医院神经内科)、李晓光(北京协和医院神经内科)、王训(安徽中医药大学神经病学研究所)、邓艳春(第四军医大学西京医院神经内科)、王涛(华中科技大学附属协和医院神经内科)、黄旭升(解放军总医院神经内科)等

参 考 文 献

- [1] 刘焯霖,梁秀龄,张成. 神经遗传病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2012:194-285.
- [2] Harding AE. The inherited ataxias [J]. *Adv Neurol*, 1988, 48: 37-46.
- [3] Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 885-894.
- [4] Schulz JB, Boesch S, Burk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective [J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(4): 222-234.
- [5] 王俊岭,沈璐,雷立芳,等. 中国大陆脊髓小脑性共济失调家系和散发病例的最新基因突变分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2011, 36(6): 482-489.
- [6] Gan SR, Shi SS, Wu JJ, et al. High frequency of Machado-Joseph disease identified in southeastern Chinese kindreds with spinocerebellar ataxia [J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 47.
- [7] 谢秋幼,梁秀龄,李洵桦,等. 脊髓小脑性共济失调的分子遗传学诊断与临床应用[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(1): 71-73.
- [8] Zhou YX, Qiao WH, Gu WH, et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in China: molecular analysis and genotype-phenotype correlation in 5 families [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(5): 789-794.
- [9] Zhou YX, Wang GX, Tang BS, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 in China: molecular analysis and genotype-phenotype correlation in nine families [J]. *Neurology*, 1998, 51(2): 595-598.
- [10] Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2007, 30: 575-621.
- [11] Schols L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis [J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(5): 291-304.
- [12] Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias [J]. *Adv Neurol*, 1993, 61: 1-14.
- [13] Manto M, Marmolino D. Cerebellar ataxias [J]. *Curr Opin Neurol*, 2009, 22(4): 419-429.
- [14] Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(3): 245-257.
- [15] Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(7): 636-646.
- [16] Gan SR, Zhao K, Wu ZY, et al. Chinese patients with Machado-Joseph disease presenting with complicated hereditary spastic paraplegia [J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(8): 953-956.
- [17] Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8) [J]. *Nat Genet*, 1999, 21(4): 379-384.
- [18] Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(1): 121-130.
- [19] Wang JL, Yang X, Xia K, et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 12): 3510-3518.
- [20] Espinos-Armero C, Gonzalez-Cabo P, Palau-Martinez F. Autosomal recessive cerebellar ataxias. Their classification, genetic features and pathophysiology [J]. *Rev Neurol*, 2005, 41(7): 409-422.
- [21] Shi Y, Wang J, Li J D, et al. Identification of CHIP as a novel causative gene for autosomal recessive cerebellar ataxia [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81884.
- [22] Lou JS, Goldfarb L, Mcshane L, et al. Use of 壹生 treatment of cerebellar ataxia. An open-label study [J]. *Arch Neurol*, 1995, 52(10): 982-988.

- [23] Takei A, Fukazawa T, Hamada T, et al. Effects of tandospirone on "5-HT1A receptor-associated symptoms" in patients with Machado-Joseph disease: an open-label study [J]. Clin Neuropharmacol, 2004, 27(1): 9-13.
- [24] Ristori G, Romano S, Visconti A, et al. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial [J]. Neurology, 2010, 74(10): 839-845.
- [25] Gazulla J, Errea J M, Benavente I, et al. Treatment of ataxia in cortical cerebellar atrophy with the GABAergic drug gabapentin. A preliminary study [J]. Eur Neurol, 2004, 52(1): 7-11.
- [26] Wozniak G, Toska A, Saridi M, et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants (SSRIs) against atherosclerosis [J]. Med Sci Monit, 2011, 17(9): A205-214.
- [27] Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE, et al. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy [J]. Eur J Neurol, 2008, 15(12): 1371-1379.
- [28] Parkinson MH, Schulz JB, Giunti P. Co-enzyme Q₁₀ and idebenone use in Friedreich's ataxia [J]. J Neurochem, 2013, 126 Suppl 1: 125-141.
- [29] Seki T, Adachi N, Abe-Seki N, et al. Elucidation of the molecular mechanism and exploration of novel therapeutics for spinocerebellar ataxia caused by mutant protein kinase Cgamma [J]. J Pharmacol Sci, 2011, 116(3): 239-247.
- [30] Ogawa M, Shigeto H, Yamamoto T, et al. D-cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration [J]. J Neurol Sci, 2003, 210(1-2): 53-56.
- [31] Mori M, Adachi Y, Mori N, et al. Double-blind crossover study of branched-chain amino acid therapy in patients with spinocerebellar degeneration [J]. J Neurol Sci, 2002, 195(2): 149-152.
- [32] Hentati F, El-Euch G, Bouhail Y, et al. Ataxia with vitamin E deficiency and abetalipoproteinemia [J]. Handb Clin Neurol, 2012, 103: 295-305.
- [33] Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(1): 124-126.

(收稿日期:2014-10-11)

(本文编辑:汪谋岳)

· 启事 ·

本刊对文稿中参考文献书写格式的要求

本刊参考文献按 GB/T 7714—2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。应尽量避免引用摘要作为参考文献。确需引用个人通讯时,可将通讯者姓名和通讯时间写在括号内插入正文相应处。参考文献中的作者,1~3名全部列出,3名以上只列前3名,后加“等”或其他与之相应的文字。作者姓名一律姓氏在前,名字在后;外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点。题名后请标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB3469—1983《文献类型与文献载体代码》。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录发表的年份、卷号、期号和起止页码。参考文献必须由作者与其原文核对无误。将参考文献按引用先后顺序(用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中)排列于文末。具体举例如下:

[1] 陈清棠, 李晓东, 吴丽娟, 等. 慢性进行性眼外肌麻痹的遗传缺陷[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(5): 262-265.

[2] Versino M, Colnaghi S, Callieco R, et al. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients [J]. Clin Neurophysiol, 2002, 113(9): 1464-1469.

专著中析出文献时需列出文献主要责任者,在文献题名和专著主要责任者之间加用“//”,并列出版本项(第1版不著录)。

[3] 陈世峻. 癫痫的遗传//沈鼎烈. 临床癫痫学[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社, 1994: 78-86.

电子文献在题名后必须标注文献类型标志、引用日期以及获取和访问路径。

[4] 陈彪. 帕金森病[M/CD]//贾建平, 张新卿. 神经系统疾病诊治进展. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005.

[5] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer [M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.

中华神经科杂志编辑部