

神经肌肉病临床生物学资源数据库建立及应用

赵亚雯 张秋荣 张巍

【摘要】 神经肌肉病是一组以周围神经、神经-肌肉接头和肌肉受累为主的疾病。除传统的临床诊断、血清学、神经电生理学和病理学等诊断方法外,不断发展的临床、影像学、细胞和分子生物学等多层面检测技术广泛应用于此类疾病的诊断。在神经肌肉病的研究中,实现临床和生物学资源管理的标准化和系统化十分必要。本文针对神经肌肉病临床生物学资源数据库的建立、管理及应用进行综述,以期有助于推动此类疾病的研究。

【关键词】 神经肌肉疾病; 数据库; 综述

Establishment and application of clinical biobanks in treating neuromuscular diseases

ZHAO Ya-wen, ZHANG Qiu-rong, ZHANG Wei

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: ZHANG Wei (Email: neurozw@163.com)

【Abstract】 Neuromuscular diseases refer to a group of diseases mainly involving peripheral nerve, neuromuscular junction (NMJ) and muscle. Except for the traditional clinical diagnosis, such as serological tests, neuroelectrophysiological study and pathological diagnosis, multilevel detection technologies, including clinical, neuroimaging study, cell and molecular biology, are widely used in the diagnosis of neuromuscular diseases. It is necessary to realize the standardization and systematization of the management of clinical and biological resources in the study of neuromuscular diseases. This paper reviews the establishment, management and application of clinical biobanks, so as to promote the research of neuromuscular diseases.

【Key words】 Neuromuscular diseases; Database; Review

神经肌肉病是一组以周围神经、神经-肌肉接头(NMJ)和肌肉受累为主的疾病,病因学可以分为遗传性和获得性两大类。由于部分神经肌肉病尤其是遗传性神经肌肉病发病率较低甚至罕见,易发生诊断延迟。除传统的临床诊断、血清学、神经电生理学和病理学等诊断方法外,不断发展的临床诊断、影像学、细胞和分子生物学等多层面检测技术广泛应用于此类疾病的诊断^[1-2]。研究者们一方面通过长期临床观察、登记和随访患者多系统病变情况和变化过程,另一方面通过收集确诊和疑诊患者的生物学样本,用以目前和将来进行酶学、蛋白质组学、代谢、基因突变等多方面的研究。这些检测方法不仅为疾病发展趋势的研究提供更丰富的信息,也对神经肌肉病发病机制和潜在治疗手段的评

价具有重要意义。

在神经肌肉病的研究中,传统的临床资料收集缺乏标准化、系统化和量化数据,信息不统一和管理杂乱易导致科研人员面对庞大的数据无从着手,因此,实现临床和生物学资源管理的标准化和系统化十分必要^[3]。近 10 余年来逐渐发展的生物医学信息数据库是在个体化医疗背景下发展而来的,不仅是新药创制的重要平台,也在疾病治疗、随访和预防中起关键作用。生物医学信息数据库是对人类健康多种研究手段的整合,涵盖生物医学、临床医学、信息学、计算机和模式分析等多种技术,对基础与临床研究具有重要推动作用^[4]。目前,国内临床生物学资源数据库已经应用于心脑血管疾病、糖尿病、肿瘤等常见疾病的研究^[5-7],而神经肌肉标本资源库的建立目前尚处于初期阶段,鉴于此,本文针对神经肌肉病临床生物学资源数据库的建立、管理及应用进行综述,以期有助于推动此类疾病的基础与临床研究。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.10.003

作者单位: 100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者: 张巍 (Email: neurozw@163.com)

一、临床规范化诊断与治疗

众所周知,准确的诊断是一切临床研究的前提,在临床生物学资源数据库的建立中,首先需要统一的疾病诊断标准、规范的诊断与治疗流程。由神经肌肉病的临床、病理学、电生理学、遗传学、康复医学等不同领域专家合作,提取最佳的循证医学证据,制定诊断与治疗方^[8]。例如,国内外在慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)、重症肌无力(MG)、代谢性肌病等神经肌肉病均已形成指南或专家共识^[9-14],需要强调的是,指南或诊断标准的选择通常取决于需要解决的临床或科学问题,如在特发性炎性肌病的诊断中,目前广泛应用的 1975 年 Bohan/Peter 标准(简称 B/P 标准)^[15]不足以满足临床研究的需要,故代之以 2004 年欧洲神经肌肉病中心(ENMC)标准^[16],后者在特发性炎性肌病的诊断中纳入“免疫性坏死性肌病(NAM)”的概念,并加入肌炎相关抗体检测、骨骼肌 MRI 检查和膜攻击性复合物(MAC)免疫组织化学染色等作为诊断指标。这些诊断与治疗规范不仅有助于单一患者的临床诊断,也可作为临床试验的入组标准,对不同医疗中心临床资料的质量控制尤为重要。其次,根据要求对临床资料收集者进行专业化培训,以减少遗漏和偏差。神经肌肉病临床生物学资源数据库需要临床、电生理学、病理学和遗传学方面的专业医师参与,如在 Duchenne 型肌营养不良症(DMD)骨骼肌影像学诊断中,不仅需要上述专业知识,还需要研究者对肌肉影像学有充分的认识,方可开展基础与临床研究^[17]。

二、临床资料收集的标准化

规范的临床资料收集是神经肌肉病临床生物学资源数据库的质量控制保证。首先,为保证所收集的临床资料在不同医疗中心、不同收集者和不同时间点具有可比性和可重复性,应对同一疾病设定统一的信息录入表,针对不同病种设计病例报告表(CRF),病例报告表是临床资料获取的主要工具,不仅有助于获得正确、有效的数据,还可使数据管理的其他程序效率提高、错误率降低,以确保对不同疾病进行全面、精确的资料收集。此外,在临床资料收集中应采用专用量表,由专业医师进行诊断后随访,可减少临床资料收集者的主观干扰,这一方法尤为重要。在量表的选择上应包括疾病严重程度、活动性、功能障碍和生活质量等多方面,以炎性肌病为例,在临床研究中,研究者们主要采用徒手

肌力检查、肌炎活动性评价工具等不同量表从各方面描述疾病状态。与其他疾病不同的是,神经肌肉病要对疼痛这一主观症状进行量化,简明疼痛调查表(BPI)是临床最常用的量表,广泛应用于以 Fabry 病为代表的神经病理性疼痛的评价,并已证实其信度和效度^[18]。尽管如此,目前仍无法确认这些量表是否能够有效避免个体化和主观性所带来的偏差。

三、生物学资源的提取、存储和管理

恰当的提取和存储生物学资源是进行后续诊断和临床研究的物质基础,所有样本的提取和存储均遵循标准化操作流程(SOPs)并依从现行法律。对神经肌肉病而言,涉及的生物学资源标本以肌肉组织、神经组织和血液标本为主,标本应根据需要进行多管分装并迅速处理,避免标本因反复冻融而造成污染或变性失活等^[19]。必要时可对某些疾病进行体外细胞培养,如皮肤纤维母细胞、肌母细胞和诱导型多能干细胞(iPSCs)等。来自外周血成分的全血、血浆、血清、白细胞、红细胞、RNA、DNA 和蛋白均有规范的提取和存储方法,在应用长期保存标本的临床研究中也应对标本质量做出评价^[20]。新的提取和存储技术显示,在保证标本质量方面,除标准化操作流程外,标本的整个使用周期还可以通过新型信息技术追踪系统来记录,以监测样本存储状态,上述措施有利于不同研究机构的样本交换和在将来实现个体化临床干预^[21]。生物学资源的成功收集还有赖于实验室基础设施建设,通过低温高速离心机、DNA 自动提取仪、细胞培养间等设施及时完成组织细胞的存储,而通过数据库软件操控的虚拟冰箱标本管理系统,突破传统标本存储功能,将标本进行编码归类并结合其临床信息管理系统,可以显著提高标本查找效率、增加资源后期利用率,并可以严格标本使用规范^[19]。

在临床和生物学资源收集前应注意与患者签署由相关道德伦理委员会备案的样本采集知情同意书,其中应标注临床资料收集范围、采集样品种类和数量及可能进行的研究等,知情同意也应作为患者信息录入管理平台信息系统。困难的是,由于临床生物学资源数据库的资源可能用于收集时尚未设计或提及的研究,使不同知情同意书的格式、条目和内容各异,这些差异性和复杂性可能损害对样本提供者的保护,使得临床和生物学资源更加繁杂,浪费研究资源而影响公信力,鉴于此,研究者们设计出应用于不同类型数据库的知情同意书模板

并被德国多个研究小组所接受^[22],他们还综合不同研究者的意见,在符合道德伦理学要求的前提下对知情同意书提出建议^[23]。

四、标准化信息录入

无论是临床还是生物学资源收集后,均应由专人将标本的存储信息和相应的临床资料及时、准确地录入临床生物学资源数据库,其中,样本信息包括样本编码、种类、来源、存储环境、收集者和采集时间等主要信息,临床信息除包括患者姓名、性别、年龄、出生日期和职业等一般情况外,还在相应的栏目中录入现病史、既往史、家族史、体格检查和辅助检查等资料。在理想状态下,病理学、影像学和基因检测等结果应通过网络与患者信息和临床资料直接对接。临床部分,患者治疗反应和药物不良反应应在长期随访中不断在数据库中更新,而随访期间后续采集的标本也应在虚拟冰箱中更新^[19]。借助系统的数据库管理,可以对神经肌肉病患者的情况做出及时更新,并为后续的基础与临床研究提供充分、翔实的背景资料。

五、实现管理系统化

当样本量积累到一定程度和数量时,样本的查询和同质样本信息的提取将成为耗时、费力的工作,甚至可能出现错误。因此,无论对大规模的样本数据库还是多病种的小样本数据库,在设定录入数据初期即规划好系统的管理、设定充足的检索分类条目,可以方便管理系统的多元化使用、提高样本搜索效率,并为后续新样本的录入和数据追加提供便利。在临床信息成功录入后,扫码登记其相应的生物学资源,将标本管理与临床资料信息整合到一起,通过分类查询等功能,实现临床和生物学信息的批量输出,提高标本使用率。

神经肌肉病临床相对罕见,故单一医疗中心或研究机构获取的样本资源十分有限,成功建立神经肌肉病临床生物学资源数据库,有助于国内外多中心管理模式和合作研究,更深入地探讨神经肌肉病的流行病学特征、分析危险因素、随访疾病演变过程和预后,为罕见疾病的基础与临床研究提供有力支持^[24]。

参 考 文 献

- [1] Izumi R, Niihori T, Takahashi T, Suzuki N, Tateyama M, Watanabe C, Sugie K, Nakanishi H, Sobue G, Kato M, Warita H, Aoki Y, Aoki M. Genetic profile for suspected dysferlinopathy identified by targeted next - generation sequencing. *Neurol Genet*, 2015, 1:E36.
- [2] Zhang C. Research highlights of partial neuromuscular disorders. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:382-385.[张成. 神经肌肉病研究新亮点. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:382-385.]
- [3] Chen LH, Yang Q, Li XL, Xu XM, Chen YQ, Zheng ZG, Wang J, Lu WJ. Design and implementation of biological resource management platform of chronic obstructive pulmonary disease. *Zhongguo Yi Yao Dao Bao*, 2012, 9:28-30.[陈梁华, 杨权, 李小龙, 徐小明, 陈豫钦, 郑则广, 王健, 卢文菊. COPD生物资源库管理平台设计与实现. 中国医药导报, 2012, 9:28-30.]
- [4] Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation. *EPMA J*, 2016, 7:4.
- [5] Pickardt T, Niggemeyer E, Bauer UM, Abdul - Khaliq H; Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. A biobank for long-term and sustainable research in the field of congenital heart disease in Germany. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016.[Epub ahead of print]
- [6] Kaddis JS, Pugliese A, Atkinson MA. A run on the biobank: what have we learned about type 1 diabetes from the nPOD tissue repository? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22:290-295.
- [7] Meredith AJ, Slotty A, Matzke L, Babinsky S, Watson PH. A model to estimate frozen tissue collection targets in biobanks to support cancer research. *Biopreserv Biobank*, 2015, 13:356-362.
- [8] Zhang ZH, Gao JZ. Significance and means of implementing clinical pathways. *Zhonghua Yi Yuan Guan Li Za Zhi*, 2002, 18: 513-515.[张正华, 高居中. 实施临床路径的意义和方法. 中华医院管理杂志, 2002, 18:513-515.]
- [9] French CIDP Study Group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:115-118.
- [10] Neuromuscular Disease Study Group; Electromyogram and Clinical Neuroelectrophysiological Study Group; Neuroimmunology Study Group, Chinese Society of Neurology. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in China. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2010, 43:586-588.[中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会心电图及临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病诊疗指南. 中华神经科杂志, 2010, 43:586-588.]
- [11] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*, 2015, 14:1023-1036.
- [12] Neuroimmunology Study Group, Chinese Society of Neurology; Neuroimmunology Branch of Chinese Society for Immunology. Guidelines for diagnosis and treatment of myasthenia gravis in China. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:934-940.[中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫学分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015. 中华神经科杂志, 2015, 48:934-940.]
- [13] El - Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1/2):4-12.
- [14] Chinese Society of Neurology; Neuromuscular Disease Study Group, Chinese Society of Neurology; Electromyogram and Clinical Neuroelectrophysiological Study Group, Chinese Society of Neurology. Consensus on the diagnosis and treatment of lipid storage myopathy in China. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:941-945.[中华医学会神经病学分会, 中华医学

[1] Izumi R, Niihori T, Takahashi T, Suzuki N, Tateyama M, Watanabe C, Sugie K, Nakanishi H, Sobue G, Kato M, Warita H, Aoki Y, Aoki M. Genetic profile for suspected dysferlinopathy identified by targeted next - generation

- 会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会肌电图及临床神经电生理学组. 中国脂质沉积性肌病诊治专家共识. 中华神经科杂志, 2015, 48:941-945.]
- [15] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*, 1975, 292:344-347.
- [16] Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de Visser M, Hughes RA. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14:337-345.
- [17] Zheng Y, Li W, Du J, Jin S, Li S, Zhao Y, Xu C, Wang Z, Lv H, Zhang W, Xiao J, Yuan Y. The trefoil with single fruit sign in muscle magnetic resonance imaging is highly specific for dystrophinopathies. *Eur J Radiol*, 2015, 84:1992-1998.
- [18] Zhang W, Kang MD, Zhao YW, Li F, Shu JL, Zuo YH, Liu J, Huang YN, Yuan Y. Investigation of multiple organ involvement in Fabry disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95:1829-1832.[张巍, 康曼德, 赵亚雯, 李凡, 舒俊龙, 左越焕, 刘靖, 黄一宁, 袁云. 法布里病患者多器官病变的临床特点分析. 中华医学杂志, 2015, 95:1829-1832.]
- [19] Wang N, Zhao DH, Wu CA, Tian W, Xiao B, Yuan Y, Zhang YZ. Establishment and management of tissue biobank of osteoarthritis. *Zhonghua Jian Kang Guan Li Xue Za Zhi*, 2012, 6:235-238.[王娜, 赵丹慧, 吴成爱, 田伟, 肖斌, 袁越, 张砚卓. 骨关节退行性病变临床数据和样本资源库的建立及管理. 中华健康管理学杂志, 2012, 6:235-238.]
- [20] Mohamadkhani A, Poustchi H. Repository of human blood derivative biospecimens in biobank: technical implications. *Middle East J Dig Dis*, 2015, 7:61-68.
- [21] Riondino S, Ferroni P, Spila A, Alessandrini J, D'Alessandro R, Formica V, Della-Morte D, Palmirotta R, Nanni U, Roselli M, Guadagni F. Ensuring sample quality for biomarker discovery studies: use of ICT tools to trace biosample life-cycle. *Cancer Genomics Proteomics*, 2015, 12:291-299.
- [22] Strech D, Bein S, Brumhard M, Eisenmenger W, Glinicke C, Herbst T, Jahns R, von Kielmansegg S, Schmidt G, Taupitz J, Tröger HD. A template for broad consent in biobank research: results and explanation of an evidence and consensus-based development process. *Eur J Med Genet*, 2016, 59(6/7):295-309.
- [23] D'Abramo F, Schildmann J, Vollmann J. Research participants' perceptions and views on consent for biobank research: a review of empirical data and ethical analysis. *BMC Med Ethics*, 2015, 16:60.
- [24] Hu JP, Shi ZH, Yang YQ, Chen QH, Pei SC. Research progress of motor disorder database. *Yi Xue Zong Shu*, 2010, 16:3089-3091.[胡建萍, 石正洪, 杨永清, 陈庆和, 裴世澄. 运动障碍疾病数据库的研究进展. 医学综述, 2010, 16:3089-3091.]

(收稿日期:2016-08-12)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

颈静脉球血氧饱和度

jugular venous oxygen saturation(SjvO₂)

颈静脉球血氧分压

partial pressure of oxygen in the jugular vein(PjvO₂)颈静脉血氧含量 jugular venous oxygen content(CjvO₂)

静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)

局部脑氧饱和度 regional cerebral oxygen saturation(rSO₂)

巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)

聚合酶链反应 polymerase chain reaction(PCR)

抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)

抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)

抗溶血性链球菌素 O anti-streptolysin O(ASO)

抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)

抗中性粒细胞胞质抗体

anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)

扩展残疾状态量表 Expanded Disability Status Scale(EDSS)

辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)

类风湿性关节炎 rheumatoid arthritis(RA)

类风湿因子 rheumatoid factor(RF)

瘤样炎性脱髓鞘病

tumor-like inflammatory demyelinating diseases(TIDD)

颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)

颅内压 intracranial pressure(ICP)

卵泡刺激素 follicle stimulating hormone(FSH)

梅毒螺旋体 *Treponema pallidum*(TP)

酶联免疫吸附试验

enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)

免疫介导的坏死性肌病

immune-mediated necrotizing myopathy(IMNM)

免疫性坏死性肌病

necrotizing autoimmune myopathy(NAM)

膜攻击复合物 membrane attack complex(MAC)

脑灌注压 cerebral perfusion pressure(CPP)

脑过度灌注综合征 cerebral hyperperfusion syndrome(CHS)

脑桥小脑角 cerebellopontine angle(CPA)

脑血流量 cerebral blood flow(CBF)

脑血流自动调节 cerebral autoregulation(CA)

脑血容量 cerebral blood volume(CBV)

脑氧代谢率 cerebral metabolic rate of oxygen(CMRO₂)脑氧供率 cerebral delivery rate of oxygen(CDRO₂)

颞叶癫痫 temporal lobe epilepsy(TLE)

欧洲神经肌肉病中心

European Neuromuscular Center(ENMC)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

皮炎 dermatomyositis(DM)

平均动脉压 mean arterial pressure(MAP)

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA)