

重症肌无力共同数据元编制及其在表型研究中的意义

李海峰 黄雨 陈向军

【摘要】 共同数据元是描述疾病特征的标准化数据元素,旨在促进数据的结构化和标准化,以减少对重要数据的遗漏及缩小数据获取过程中不同收集者之间的差异。疾病表型的多样性和异质性需在研究中合理编制共同数据元以从多维度反映疾病表型。本文介绍并讨论重症肌无力共同数据元编制中的特殊问题和相关事项,回顾国内外重症肌无力共同数据元的编制,探讨共同数据元在重症肌无力表型研究中的意义。

【关键词】 重症肌无力; 共同数据元(非 MeSH 词); 表型; 综述

Establishment of common data element for myasthenia gravis and its significance in the researches of phenotypes

LI Hai-feng¹, HUANG Yu², CHEN Xiang-jun^{3,4}

¹Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

²National Engineering Research Center for Software Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

³Department of Neurology and Institute of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

⁴Human Phenome Institute, Fudan University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: LI Hai-feng (Email: drlhf@163.com)

【Abstract】 Common data element (CDE) is standardized data elements that describe the characteristics of diseases, with the aim of promoting the structure and standardization of data, reducing the missing of important data and narrowing the differences between different researchers in the process of data acquisition. The diversity and heterogeneity of disease phenotypes require rational preparation of CDE to reflect the disease phenotypes from multiple dimensions. This paper introduces the special problems in the establishment of CDE of myasthenia gravis (MG) and discusses the related issues on the process of developing CDE, reviews the CDE of MG domestic and abroad, and discusses the significance of CDE in the researches of MG phenotypes.

【Key words】 Myasthenia gravis; Common data element (not in MeSH); Phenotype; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771362).

Conflicts of interest: none declared

疾病的共同数据元(CDE)是描述疾病各种特征的标准化数据元素。其编制需要丰富的临床经验、临床研究实践及文献积累,以定量、分类和定性数据反映疾病多维度特征,以数字化思维刻画完整的

疾病表型。重症肌无力(MG)是经典的自身免疫性疾病,其表型具有多样性和异质性。本文介绍共同数据元在重症肌无力表型刻画以及以表型为基础进行临床研究的意义。

一、疾病表型和共同数据元的概念

表型是疾病可查知的特征及特征组合,包括患者和医疗人员可查知的临床表型(如症状、体征和病情演变)、医疗人员借助辅助工具(如量表)或辅助检查特定标准(如基于MRI的分类标准)才能评估的内表型、医疗人员通过仪器直接测量(如血压和血糖)得到的中间表型^[1]。表型可从多个维度反

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.01.007

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771362)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(李海峰);100871 北京大学软件工程国家工程研究中心(黄雨);200040 上海,复旦大学附属华山医院神经内科 神经病学研究所(陈向军);200433 上海,复旦大学人类表型组研究院(陈向军)

通讯作者:李海峰,Email:dr1hf@163.com

映疾病的特征,在疾病诊治决策和预后评估中具有重要意义。一些表型是潜在的决定因素,而另一些表型是结局的反映。

表型的多样性指疾病在临床受累范围、严重程度、病理学、生理学、生物化学、免疫学、影像学、疗效和预后等不同角度具有的特征,要归类分析。表型的异质性指上述不同特征在人群中分布及定量的差异。正是有了可归类的特征,才使临床研究从人群差异中找到规律,以指导个体化精准治疗。

数据元是以特征归类为基础形成的数据项,并不包含数据本身,而是数据的标签。每项特征均可形成数据元,不同特征间特定的组合(如重症肌无力亚组)亦可形成数据元。通常包括下列内容^[2]:(1)名称,及其缩略语和代码。(2)定义,用以解释数据元的性质、范围或意义。(3)指导语,详细描述如何取得数据,如说明症状问卷的具体意义或明确实验室的测试方案。(4)来源,用以描述数据元的历史或起源及其科学性的证据,包括期刊、词汇表或数据标准、审查过程、验证过程和创建者。(5)值集(value set),可能存在的各种情况或数值的集合,如对于调查问卷值集应包括各种可能的回答,对于实验室测试值集应包括允许的范围及其单位。

对于选择哪些数据、如何反映疾病特征刻画表型,不同研究者的总体思路相近,但仍存有一定差异。共同数据元是跨不同研究的多个数据集中具有共性的数据项,可以在实践中总结形成共识,亦可前瞻性设计。其核心是数据的结构化和标准化,以减少对重要数据的遗漏及缩小数据获取过程中不同收集者之间的差异。编制共同数据元的目的是改进数据质量和促进数据共享^[2]。共同数据元包括以下类型:(1)通用数据元(universal CDE),不局限于具体疾病或感兴趣的方面,适用于各种疾病的数据集,如人口学特征、伴发疾病等。(2)特定领域数据元(domain-specific CDE),适用于按照特定疾病、症状、状态、躯体系统或学科分类的研究,如帕金森病(PD)、眩晕、全身炎症反应综合征或眼部疾病的数据元。(3)特需数据元(required CDE),满足特定机构(如研究资助者或执行者)要求的数据元,需纳入符合要求的所有受试者,如国家慢性疾病管理的数据集。(4)核心数据元(core CDE),满足特定类型研究要求的数据元,如随机对照试验所需的数据元。以上数据元类型针对不同的应用,涉及不同的数据,存在交叉,但均为疾病研究数据标准化的

基础。

应特别注意两个问题:(1)数据标准,采用商定的一套规则以标准化方式共享和处理信息,包括数据的表达方法(如文字、图像模式或数字)和格式(如连续性数据或分类/二分法数据、大数据存储格式)等。(2)词汇表,是收集各种概念的数据库,包含相应的定义和代码,并阐明概念之间的关系。

二、重症肌无力共同数据元的编制

编制重症肌无力共同数据元的最初目的是研究,最终还需优化后用于临床实践,因此不仅要考虑其在随机对照试验和真实研究中的科学价值,更要考虑其潜在的临床实用价值,具体内容应结合疾病自身的发生、发展和演变。本文介绍重症肌无力共同数据元编制中应特别考虑的问题,特别关注如何准确获得一些数据元的信息。

1. 社会人口学 年龄是需特别关注的特征,包括发病年龄、采样年龄和眼肌型重症肌无力(OMG)转化为全身型重症肌无力(GMG)的转型年龄等。采样年龄较易获得,而发病年龄和转型年龄的确定则取决于对重症肌无力症状的判断。发病时间短的患者对症状回忆较好,随访好的患者客观记录较完整,均较易判断,但精确判断仍受一些因素的影响。重症肌无力的早期症状波动可自行缓解,患者常无法识别或忘记首发轻微症状,一些症状甚至令神经科医师也难以判断。我们课题组采用标准化重症肌无力症状问卷(表1)询问病史后,立即行标准化疲劳试验和新斯的明试验,与患者自身提供的病史相比,近半数患者对受累肌群的判断发生改变,标准化疲劳试验可发现患者未主诉的受累肌群,而新斯的明试验则可发现一些肌群受累并非重症肌无力所致^[3]。标准化重症肌无力症状问卷可以尽可能帮助患者回忆最早出现的症状,尤其是波动性症状,有助于判断发病和转型的起始点。鉴别诊断有助于判断症状是否为重症肌无力所致:眼睑下垂需与Meige综合征和动眼神经麻痹相鉴别,眼外肌麻痹需与动眼神经麻痹、Graves眼病和Miller Fisher综合征(MFS)相鉴别,咽喉肌无力需与轻度脑梗死和后组脑神经麻痹相鉴别,颈部和四肢肌无力需与颈腰椎病变、代谢性肌病和电解质紊乱相鉴别,呼吸困难需与呼吸道感染、支气管痉挛、心功能障碍、心包积液和肺栓塞等相鉴别,疲劳现象需与焦虑、抑郁和药物因素相鉴别。尽管通过问卷和病史仍可能遗漏部分受累肌群,但却是唯一获得发

表 1 标准化重症肌无力症状问卷

Table 1. Standardized MG symptom questionnaire

肌群	症状
眼外肌	眼睑下垂、视物不清(可纠正)、复视、斜视、歪头(儿童)
面部肌	闭目无力、撅嘴无力、微笑困难
球部肌	咀嚼困难、吞咽困难、饮水返呛、呛咳、声音低沉、鼻音
颈部肌	颈部发酸/酸痛、抬头困难
四肢肌	举臂无力、手指无力、握力差、上楼费力、站起费力
呼吸肌	气短、憋气,尤其是活动后

病年龄和转型年龄的方法。我们的做法是,选择患者和有经验的临床医师共同认定的症状起始时间作为上述两个年龄点,也有一些患者在随访中提供了较最初病史更早的症状起始时间,应予以及时修正。病程是与年龄相关的重要数据元,发病至研究截止点的时间差即为病程。Osserman 分型特别关注 6 个月内进展至呼吸肌受累^[4],眼肌型重症肌无力定义为发病 2 年后仍局限于眼外肌受累^[5],因此计算病程时,对发病 2 年内的患者应尽可能精确到季度或月。

2. 合并症 重症肌无力可并发多种合并症,其中有些合并症与治疗中出现的不良反应有关,如高血压、糖尿病、冠心病(尤其是心绞痛)、骨质疏松和感染[肝炎、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、梅毒、结核病、真菌病等];有些则与重症肌无力表型有关。约 15% 的患者可伴发多种自身免疫性疾病,不伴胸腺瘤的早发型患者常伴发单一自身免疫性疾病,尤以自身免疫性甲状腺疾病、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)和干燥综合征常见^[6],伴胸腺瘤的患者则可伴发多种自身免疫性疾病,包括 Good 综合征[白细胞或淋巴细胞减少和(或)免疫球蛋白缺乏]、单纯红细胞再生障碍性贫血、心肌炎、天疱疮、斑秃和膜性肾病等非神经科疾病,以及味觉改变、多发性肌炎、视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)、神经性肌强直和边缘性脑炎(LE)等神经科疾病^[6-12]。值得注意的是,Graves 眼病亦可导致眼外肌麻痹,应与重症肌无力导致的眼外肌麻痹相鉴别^[8-9],视神经脊髓炎谱系疾病是神经系统免疫性疾病,胸腺切除术可能是其危险因素^[10]。应详细记录已发病并确诊的自身免疫性疾病以及尚未发病但已检出自身抗体的情况,制定最低限度的自身免疫性疾病和自身抗体谱筛查清单。我们的建议是:至少应将上述自身免疫性疾病列入共同数据元中,

以及检测甲状腺抗体[包括抗甲状腺过氧化物酶(TPO)、甲状腺球蛋白(TG)和促甲状腺激素受体(TSHR)抗体]、抗可提取性核抗原(ENA)抗体谱,存在胸腺瘤的患者还应筛查抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体、自身免疫性脑炎抗体、肌炎抗体、血清免疫球蛋白和淋巴细胞亚群,考虑到免疫抑制剂可能导致肝功能损害,还应加入自身免疫性肝病相关抗体以资鉴别。重症肌无力亦可合并胸腺外恶性肿瘤,多见于合并胸腺瘤患者^[13-14],且胸腺瘤无论是否合并重症肌无力,胸腺外恶性肿瘤的发生率均升高^[14]。免疫治疗可能增加恶性肿瘤的发生率,尤其是淋巴瘤^[6],因此,应按照肿瘤分类设置数据元。上述数据元须记录发现合并症证据的时间。

3. 重症肌无力特征 首发受累肌群和长期随访过程中病情最严重时的肌群受累范围是重要表型。不同的首发受累肌群与不同的致病性抗体有关;最严重肌群受累范围虽受治疗的影响,但往往与遗传因素(多基因)有关,尤其是未治疗患者的最严重受累范围更有意义^[6,15]。肌群受累范围的判定是 Osserman 分型^[4]和美国重症肌无力基金会(MGFA)分型^[16]的重要基础。为了容易分类将首发受累肌群分为眼外肌、球部肌和四肢肌^[6]。乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)反应在不同类型重症肌无力患者中存在差异,抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体阳性患者对 AChEI 的反应较差且易出现不良反应^[17]。滕喜龙试验由于药物在体内维持时间较短并不适用于受累肌群范围较广患者的评估;新斯的明试验的诊断灵敏度和特异度均达 95% 以上,且多次检查可见不同肌群症状改善的时间不同,适用于对症状改善程度的反复评估^[18]。溴吡斯的明替代新斯的明试验在全身型尤其是球部肌受累的患者中有一定价值,但眼外肌受累对 AChEI 的反应较差,假阴性率较高。肌肉注射新斯的明的标准剂量为 0.02~0.03 mg/kg,若剂量不足可导致假阴性结果。注射 10 分钟后开始观察直至 60 分钟,每间隔 15~20 分钟检查 1 次,记录受累肌群改善程度,切忌注射前患者一出现疲劳即终止检查又在注射后反复鼓励患者配合,以减少假阳性结果的发生。为避免饥饿或过度劳累出现的假阴性结果,应在注射前嘱患者进食并适当休息^[16]。Osserman 分型^[4]和 MGFA 分型^[16]是基于受累肌群范围和严重程度临床分型,主要用于临床研究中基线期患者特征的描述,前者还涉及病程和是否伴发胸腺瘤。我

们课题组的研究显示, Osserman 分型和 MGFA 分型观察者间的重复性良好, Osserman 分型略优于 MGFA 分型, 与 Osserman 分型分类项目较少和定义清晰有关^[3]。虽然这两种分型方法均涉及疾病严重程度, 但评价严重程度并非主要目的, MGFA 临床研究指南指出, 即使是两个重症肌无力领域专家也可能对疾病严重程度有不同的判断, 故不推荐将临床分型作为严重程度的评价方法^[16]。严重程度是重症肌无力的重要表型, 尤其是长期随访但未接受治疗的, 疾病严重程度更有意义。Oosterhuis 评分是最早应用于临床的疾病严重程度评分^[19], 根据患者主诉的日常生活活动能力进行评估, 设计思路与 Osserman 分型相近, 是一项粗略的评分。尽管有些研究将 Osserman 分型或 MGFA 分型的型别直接转化为评分用于表示疾病严重程度, 但是与抗体或电生理学指标严重程度相关性研究的差异表明, 这些简单分型无法作为严重程度的评价标准^[20-22], 建议使用专门的疾病严重程度评价量表。

4. 合并胸腺瘤 伴与不伴胸腺瘤的重症肌无力的发病机制不同, 因此无论是仅有眼外肌受累还是全身受累, 伴胸腺瘤的患者是一种独立类型^[6]。未行胸腺切除术的患者在不同研究中的比例不同可造成选择偏倚, 因此需要敏感性和特异性均较高的无创性检查方法。CT 筛查胸腺瘤的敏感性和特异性均较高, 但仅根据 CT 检查结果易将胸腺增生误诊为胸腺正常, 也可能漏诊 CT 无法发现的小胸腺瘤; MRI 平扫并不增加胸腺瘤的敏感性^[23-24]。最初 CT 检查未发现胸腺瘤的患者数年后复查仍可检出胸腺瘤^[25]。化学位移 MRI (chemical-shift MRI) 和 DWI 序列可以更好地鉴别胸腺瘤与胸腺增生, 并评价胸腺瘤的治疗效果^[26-27]。示踪剂 ^{99m}Tc-MIBI 用于前纵隔 SPECT 显影有助于鉴别胸腺瘤与胸腺增生, 且摄取率与胸腺瘤 WHO 分类和 Masaoka 分期相关^[28], 该方法鉴别胸腺瘤与胸腺增生的敏感性或特异性已在国内研究中得到证实^[29]。^{99m}Tc-MIBI SPECT 显影可作为筛查胸腺瘤的另一手段, 尤其是影像学难以发现的异位胸腺瘤和胸腺瘤转移。抗连接素 (titin) 和 Ryanodine 受体 (RyR) 抗体在筛查胸腺瘤方面有相似的敏感性, 60 岁以下患者这两种抗体检测阳性即高度提示胸腺瘤, 任意年龄的患者, 这两种抗体检测阴性即可排除胸腺瘤^[30]。抗连接素和 RyR 抗体阳性的年轻患者如果最初未发现胸腺瘤, 建议每 6 个月复查 1 次胸腺影像学。

5. 自身抗体 伴不同抗体的重症肌无力临床特征有所不同, 有助于进行重症肌无力亚组分类和个体化分层治疗^[6]。抗乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体是致病性抗体, 针对其主要免疫源区的抗体与疾病严重程度相关性较高, 该抗体在儿童患者中虽阳性率较低, 但其阳性有助于与先天性肌无力综合征相鉴别; 抗 MuSK 抗体也是致病性抗体, 抗 MuSK 抗体阳性重症肌无力表型相对独特; 抗低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 (LRP4) 抗体的致病性已有初步研究, 但抗 LRP4 抗体阳性重症肌无力表型与抗 AChR 抗体阳性不易区分^[6]。抗连接素和 RyR 抗体属于抗胸腺瘤抗体, 在早发患者中有提示胸腺瘤的意义, 但在晚发患者中这两个抗体阳性的提示意义较低^[30]。抗连接素和 RyR 抗体阳性重症肌无力患者病情相对严重, 且易伴发肌炎^[31]。欧洲神经科学协会联盟 (EFNS) 指南建议, 尽早添加免疫抑制剂治疗可使患者获得更好缓解^[32]。抗体阳性受诸多因素的影响, 例如, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 或放射免疫法 (RIA) 的抗原提取过程略有三维结构的改变, 而细胞免疫荧光法 (CBA) 应用保持天然三维构象的抗原, 故二者检出的抗体不尽相同, 关键是抗体针对的主要免疫源区是否保持完好和易结合^[33]。其中, CBA 法的敏感性较高, 尤其是对眼肌型重症肌无力患者^[34]; 而 ELISA 法和 RIA 法定量检测阳性与否取决于阈值 (cutoff value) 的设定, 而定性检测阳性受检测体系能够检出的阈值影响^[33]。改进检测体系可以提高检测的敏感性^[35]。我们课题组对 ELISA 法和 RIA 法的阈值研究发现与标准曲线或经验公式计算得到的转化值形成的阈值相比, 检测原始值的敏感性和特异性并不低于转化值, 且健康对照组原始值的变异系数更小, 提示以原始值检测可以避免转化过程中因计算带来的变异放大; 以阈值确定的抗体阳性与患者特征的相关性弱于采用定量数据与患者特征的相关性 (待发表)。因此, 临床实践中应登记检测方法 (定量或定性, 包括参考文献) 以及定量检测的参考值和检测值。定量检测结果接近阈值时, 将 CBA 法中的荧光强度与阳性和阴性进行质控参比, 如果荧光强度明确则判定为阳性; 定量检测结果明显高于阈值但 CBA 法阴性, 可能是抗体结合表位不同或纯化过程改变抗原构象, 亦可考虑为阳性。值得注意的是, 对于 CBA 法结果不明确、定量检测结果接近阈值的患者应该追踪复查。免疫系统疾病患者尤其是病程较短和症状较轻微的

患者,最初检测抗体呈阴性,经治疗数月后复查可呈阳性^[36-37]。这是由于一旦自身抗体产生,虽然在强力免疫抑制剂或胸腺切除术后抗体水平下降,但通常持续保持阳性^[38-41]。我们课题组的研究亦证实,病程和是否接受治疗对重症肌无力相关抗体阳性检出率几乎无影响^[42],仅少数患者抗体水平波动于检测界值相邻区域的患者阳性率稍有改变。

6. 电生理学 重复神经电刺激(RNS)和单纤维肌电图(SFEMG)是反映神经肌肉传导的指标,如颤抖(jitter)异常可作为诊断证据且被视为潜在的疗效评价指标。美国电生理诊断医学协会(AAEM)对完整的诊断流程、受检神经和肌肉、是否易化后再检查均有明确的指导,特别强调将至少 1 根神经重复引出递减现象(> 10%)作为重复神经电刺激的阳性标准^[43]。主要有两种判断方法:(1)对递减 > 10% 的神经间隔 30 秒以上再行重复神经电刺激,若获得相同结果,即使仅 1 个频率引出递减现象,亦判定为阳性。(2)1 根神经上有 2 个以上刺激频率引出递减现象(> 10%)。上述两种判断方法均为了证实阳性结果并非技术性因素(如误差或刺激后肌肉运动电极移位)所致。参考临床受累肌群,选取与受累肌群最为接近的神经,可使获得阳性结果的可能性增加。此外,检测支配近端肌肉的神经、增加受检神经的数目亦可提高诊断敏感性。近年研究显示,重复神经电刺激的界值从递减 10% 降至 7% ~ 8%,可提高敏感性但不降低特异性^[44],且递减趋势有助于与 Lambert-Eaton 肌无力综合征(LEMS)相鉴别^[45]。重症肌无力患者完整的电生理学检查还包括高频重复刺激以排除突触前膜病变,以及嵌压部位的神经传导检测和肌肉针电极肌电图筛查以排除嵌压性神经病和肌肉病的影响^[46]。电生理学异常程度与临床严重程度的相关性和差异具有潜在应用价值,前者有助于客观判断严重程度,后者则提示特殊表型。重复神经电刺激波幅递减程度与重症肌无力定量评分(QMGS)呈微弱相关,而颤抖与 QMGS 评分的相关性较好^[21,47]。抗 MuSK 抗体阳性患者面肌重复神经电刺激异常比例高于抗 AChR 抗体阳性患者,但四肢肌重复神经电刺激异常比例显著低于抗 AChR 抗体阳性患者,波幅递减程度也较小^[48-49];抗 LRP4 抗体阳性患者电生理学检查罕见异常,波幅递减和颤抖异常程度也轻微^[50]。还应注意的是,重复神经电刺激对急性发病的重症肌无力不敏感,有研究显示,虽然急性发病患者血清抗 AChR 抗体

水平与慢性发病患者相近且 MGFA 分型更为严重,但其重复神经电刺激异常比例远低于慢性发病的患者^[51]。

7. 胸腺切除术 术前评估和麻醉评估应该系统化^[52-53]。尽管 2000 年的 MGFA 临床研究指南包括一些胸腺信息^[18],但系统化的胸腺资料包括影像学检查(尤其用于临床分期的资料)、手术操作、胸腺瘤分类和分期、样本取材、病理学检查、预后指标、药物治疗和放射治疗等规范尚不完备。近年来,胸腺在重症肌无力发病机制中的作用和二次胸腺切除术治疗重症肌无力的价值越来越受到关注^[54],国际胸腺恶性肿瘤兴趣组(ITMIG)已制定出详细的规范^[55-60]。不同医疗中心选择重症肌无力患者行胸腺切除术的适应证有所不同,尤其是术前状态,病情较重者术后发生危象的风险较高,因此应详细记录术前病程、受累肌群、严重程度、肺功能、溴吡斯的明剂量、激素和免疫抑制剂应用情况、静脉注射免疫球蛋白或血浆置换应用情况、合并感染等;术中麻醉方式、手术方式、手术时间、出血、是否切断膈神经、清理范围和是否胸腔热灌注等;以及术后拔管时间、拔管后肺功能、开始放化疗时间和方案、不良反应等。

8. 疗效和预后 由于神经肌肉接头(NMJ)代偿和自我修复能力较好,重症肌无力症状可在有效的免疫治疗后改善,其疗效由基线期临床特征、药效强度、患者依从性和并发症所决定。2012 年,重症肌无力临床试验指南明确提出,重症肌无力治疗研究应以激素治疗为基础进行试验设计,激素减量是重要的预后指标,可采用剂量-时间曲线下面积(AUDTC)评价^[61]。2016 年,国际专家共识指南提出日常工作的治疗目标,即达最小临床表现(MM)或更好^[62]。基于此,治疗研究要在一定框架内进行,在激素治疗基础上联合免疫抑制剂或其他方法,以最小临床表现为治疗目标,达稳定改善后开始激素减量^[63],且在治疗期间保持不变^[64]。疗效评价应考虑药物或治疗方法的药效学预期起效时间,过短的观察期无法评价疗效^[65],因此应记录治疗后不同时点的疗效参数。对于长期疗效,MGFA 临床研究指南提出了“干预后状态(PIS)”概念,定义了完全稳定缓解、药物缓解和轻微表现等反映良好预后状态,以及改善、无改变和加重等状态^[18]。但对干预后状态的判断经验仍局限于少数重症肌无力诊疗中心,缺乏严重程度评分和生活质量评分等临床

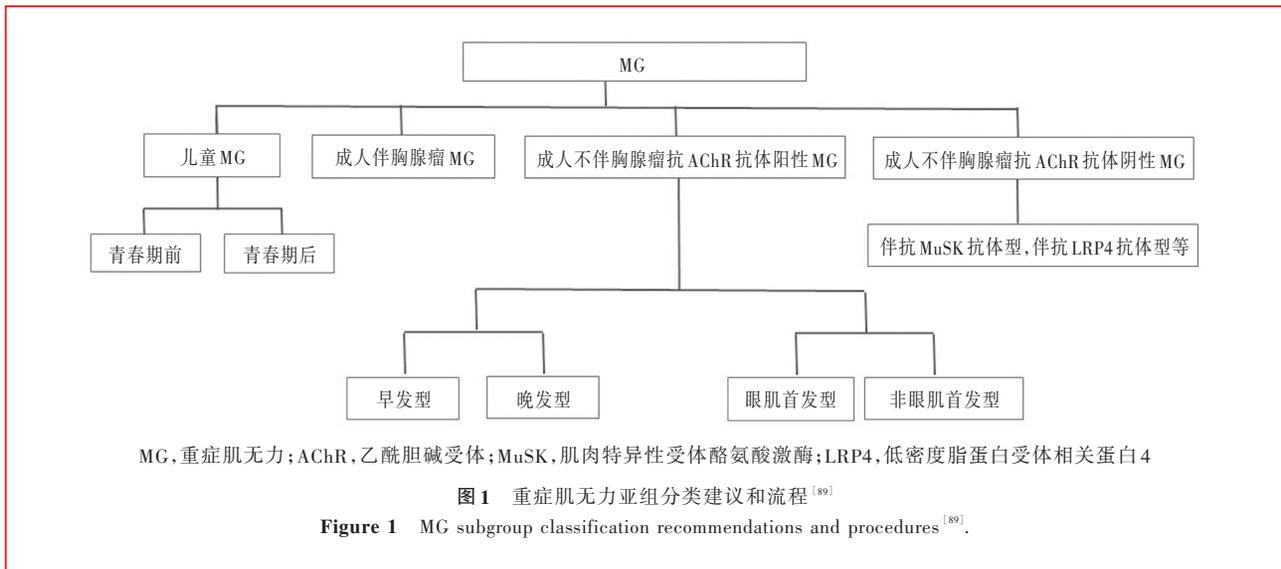
熟悉的测评^[66]。目前仅一项研究给出符合“最小临床表现”定义的生活质量评分范围^[67]。我们课题组对最小临床表现定义的研究初步确定了相应严重程度和生活质量评分范围(待发表),与该项研究相近。短期疗效可采用治疗前后严重程度评分改变的平均值进行评价^[63]。相对评分方法[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分]可个体化反映每例患者严重程度改变^[68]。这种思路也体现在其他自身免疫性疾病的治疗研究中^[69]。我们课题组的初步研究显示,对于基线期严重程度在一定范围的患者,相对评分改变的组间比较与评分绝对值改变的成组比较可较为一致地反映疗效;而对于严重程度较轻和过重的患者,相对评分改变与评分绝对值改变对疗效的判断不同(待发表)。此外,激素减量也是重要的疗效评价指标,可采用激素平均值^[65]或 AUDTC 评价^[70]。参考多中心随机对照试验所采用的疗效评价方法,由基本共同数据元经过逻辑运算得到衍生数据元,可以对依从性较差和随访信息不完整的病例判断是否适合进行疗效分析。

9. 疾病严重程度量表 疾病严重程度是重要的内表型,是评价疗效和预后的基础。2012 年重症肌无力临床试验指南明确提出,疗效评价应采用包含更多功能评价条目的量表^[61]。这些量表绝大多数是单向有序复合量表,分为他评量表、自评量表和混合量表。最经典的他评量表是 QMGS 量表^[71],已通过临床验证并确定了具有临床意义的组间差异最小值^[21,72],目前作为大多数随机对照试验的预后评价指标。其他他评量表包括肌无力肌肉量表(MMS)^[73]、徒手肌力测定(MMT)^[74]、重症肌无力加权评分^[75]和我国学者制定的重症肌无力绝对和相对评分^[68],上述量表用于评价重症肌无力 6 个肌群的严重程度,通过不同条目计分和加权计分获得总评分,与 QMGS 评分具有较好的相关性,也适用于随机对照临床试验。他评量表以医护人员测评为主,观察患者肌无力体征和疲劳试验,受其劳累程度和 AChEI 的影响,故观察的是特定时点的严重程度,测评前嘱患者保持平时活动强度并在末次服用溴吡斯的明 6 小时后较为可靠^[76]。自评量表最经典的是重症肌无力日常生活活动能力量表(MG-ADL)^[77]和重症肌无力生活质量量表(MG-QoL)^[78],此外还包括重症肌无力残疾量表(Disability Scale for Myasthenia Gravis)^[79]、重症肌无力自评问卷(Self-Administered Questionnaire)^[80]、重症肌无力功能障

碍指数(MGII)^[81]和单一问题自评方法^[82]。大多数自评量表与他评量表 QMGS 具有较好的相关性。重症肌无力复合量表(MGC)集取 QMGS、MG-MMT 和 MG-ADL 量表中在临床测评中表现最佳的条目形成,兼有自评量表和他评量表的优势,经验证与 QMGS、MG-ADL 和 MG-QoL 量表有较好的相关性,是目前推荐的随机对照临床试验首选量表^[83]。但上述量表均非线性量表(5 分并非 1 分的 5 倍),目前有研究者正在编制基于 Rasch 模型的线性量表^[84]。

10. 亚组分类 亚组分类的目的是分层治疗,目前针对免疫系统疾病的治疗尚无法达到与肿瘤靶向治疗一样的精准,分层治疗则是根据基线期和治疗中的评估预先选择不同强度的免疫治疗方案。目前的亚组分类均来自研究者的临床经验和观察性研究。我们课题组发现,发病年龄、抗体、胸腺瘤和受累肌群这些特征之间存在高度相关性^[85],提示依据单一临床特征分类并不可行。迄今国际上共有 3 个根据重症肌无力主要临床表现和免疫学特征进行的特定组合亚组分类方案,但不同方案的具体定义存在差异,无法实现不同方案之间的比较或 Meta 分析;即使采用同一亚组分类方案,也有部分患者同时符合 2 个不同亚组的定义^[86-88]。鉴于此,我们课题组基于相互独立完全穷尽(MECE)原则,提出了新的亚组分类建议(图 1)^[89],并采用类似分类方案在以中等剂量激素为基础治疗的队列研究中初步发现亚组分类与疾病严重程度和预后存在相关性^[42],该亚组分类还有待前瞻性研究验证。有学者采用聚类分析法进行亚组分类,分为眼肌型、伴胸腺增生型、抗 AChR 抗体阴性型、伴胸腺瘤型和不伴胸腺异常的抗 AChR 抗体阳性型,但并未完全证实前述亚组分类中的其他特定组合,且亚组之间仍存在重叠^[90]。我们课题组也采用聚类分析法获得类似结果(未发表)。

11. 危象 重症肌无力相关危象最初分为 3 种类型,即肌无力危象、胆碱能危象和反拗危象,后续分类逐渐摒弃“反拗危象”概念,但的确存在原来 AChEI 有效者突然失效的现象,多见于严重感染和酸中毒^[91]。危象的诱因中感染应该细化,尤其不能忽略病毒感染[C-反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)最敏感],以及胆道和泌尿系统感染。情绪、手术、外伤、妊娠和药物等均可成为诱因,但判断因果关系需慎重^[92],可以分为确定关联、很可能关联、可能关联和明确无关联。需统一“危象”的定义^[91],



目前定义为因呼吸肌无力发生呼吸衰竭需通气支持,但随着无创通气的应用,需进一步规范“需通气支持”的定义。国际专家共识指南还提出“危象前期”的概念^[62],为迅速加重经治疗医师判断数天或数周内将发生危象的患者。在危象前期能够识别潜在危象是非常重要的,制作共同数据元时设立相关项目有助于指导临床医师标准化评估患者和总结危象诊治中的规律,并探索更好的干预措施。早期症状应关注二氧化碳轻微潴留引起的兴奋状态和严重潴留引起的抑制状态,应记录床旁肺活量;合并低氧血症者应评估肺弥散功能、炎症和大呼吸道堵塞;有条件者应记录最大吸气压(MIP)和最大呼气压(MEP)^[93],如采用无创通气应记录呼吸机参数;详细记录危象前期的重症肌无力症状十分重要,包括球部肌和呼吸肌症状、吞咽功能、疾病严重程度、溴吡斯的明剂量、免疫治疗等。“术后危象”的定义也应统一,包括气管插管者延迟拔管持续时间和重新插管时间^[94-95]。还应测定伴胸腺瘤患者的淋巴细胞亚群和血清免疫球蛋白水平,此类患者有5%~6%可发生Good综合征^[96],使感染难以控制。危象前期和危象发生后行气管插管者应记录重症肌无力症状和伴随症状,尤其是胆碱能受体刺激症状,如瞳孔、心率、唾液腺分泌和肌束震颤等。还应记录对重症肌无力症状和合并症的治疗、开始尝试脱机时间、脱机时最初溴吡斯的明剂量及使用时间与脱机开始和结束的间隔、脱机尝试结束时患者的状态等。危象改善后应对呼吸和吞咽功能、肺部感染、肺功能进行系列评估。

12. 妊娠 女性重症肌无力患者处于妊娠不同

阶段出现的病情加重情况不同,现有指南对妊娠和分娩相关问题作出推荐^[62,97]。应详细记录妊娠并发症、妊娠期药物剂量和治疗时间、胎儿发育、分娩过程、胎儿关节弯曲症、新生儿肌无力及婴幼儿期异常等^[97-98]。

13. 难治性重症肌无力 难治性重症肌无力的诊断应考虑遵嘱性,在患者依从性良好的情况下经规范激素和免疫抑制剂治疗后未能在预期起效时间内达到足够疗效、需反复静脉注射免疫球蛋白或血浆置换、反复发生危象、出现严重不良反应需停药、治疗有效但减量后多次复发者,均可判定为难治性重症肌无力^[62,99-100]。目前,不同医疗中心对难治性重症肌无力的判断标准尚有差异,应标准化判断流程^[99-100]。

14. 药物不良反应和安全性清单 长期免疫治疗可以导致多种不良反应,治疗前可采用不良反应风险清单评估不良反应风险^[101],治疗后发生不良反应时按照通行的不良反应报告规范及时登记。应特别注意伴胸腺瘤的患者可出现免疫缺陷,并非均由免疫治疗所致^[97]。

三、编制重症肌无力共同数据元过程中的问题及解决方法

1. 兼容既往数据 不同年代的研究进展不同,一些年代产生的数据来自病历记录,无法查找到当年的医师核证,因此应回顾重症肌无力、自身免疫性疾病和胸腺疾病的临床研究及各种诊断和分类标准的历史纳入共同数据元中,例如,我们课题组检索到了各年代胸腺瘤14种分期的系统文献^[60]。

2. 衍生数据元 一些重症肌无力表型特征是在

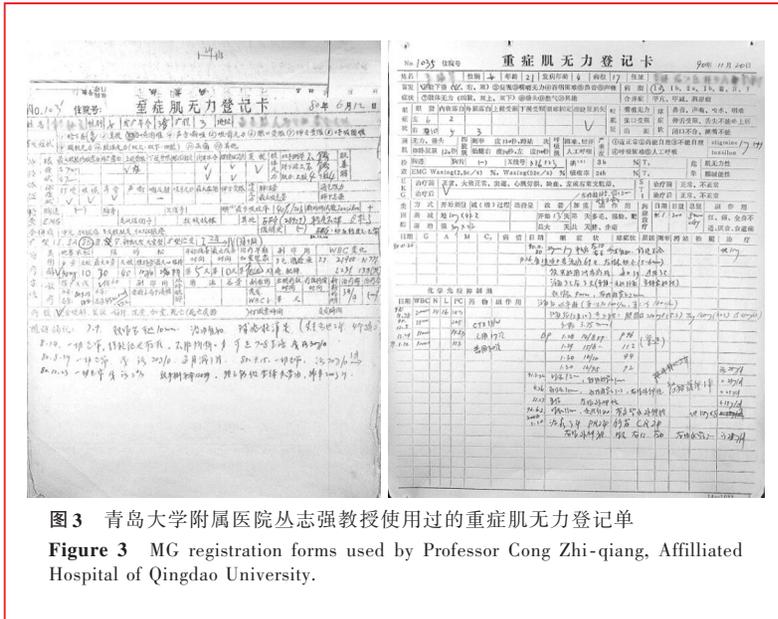


图3 青岛大学附属医院从志强教授使用过的重症肌无力登记单
 Figure 3 MG registration forms used by Professor Cong Zhi-qiang, Affiliated Hospital of Qingdao University.

作,专病共同数据元的需求应运而生。至2010年,国内采用Excel软件登记已成为基本配置,也开始进行专病计算机软件的研发,但截至目前大多数重症肌无力诊疗中心仍应用Excel数据库,思路相似但数据元的具体定义、数据规范、词汇表和工作手册各不相同,仅少数中心研发了人机对话数据库和手机APP。在进行多中心研究前,不同重症肌无力诊疗中心应核对数据元及其具体定义,讨论确定共同标准甚至重新整理原始资料。值得注意的是,有些研究者使用数据库时并未经过专业培训,数据库管理者也应不断加强交流和培训才能更好地管理其中的数据。

2012年,笔者在翻译美国国立卫生研究院(NIH)编制的脑卒中共同数据元^[105]时查阅其官网,发现在已有肌肉病共同数据元中,重症肌无力已纳入其中^[106]。该共同数据元包含许多肌肉病共用的电生理学和合并症等数据元,以及重症肌无力不常用但肌肉病常用的遗传学和病理学等数据元,然而缺乏重症肌无力相关胸腺影像学 and 病理学数据元。国际最大的两个注册登记研究队列——MGFA重症肌无力注册^[107]和欧洲重症肌无力注册^[108]均有其数据元系统,但尚未达成一致。迄今国内尚无取得共识的重症肌无力共同数据元。

五、共同数据元在重症肌无力表型研究中的意义

单个数据元和基于单个数据元形成的衍生数据元均为疾病表型,如受累部位和干预后状态是临床表型,抗AChR抗体水平是中间表型,疾病严重程

度是内表型。一些数据元可能是基线因素,如首发受累部位;另一些数据元则是结局因素,如疾病严重程度和干预后状态。个体化精准治疗应在病程中根据基线数据和随访数据特征进行分类和预测,以指导临床决策。瑞典多发性硬化登记系统可以通过筛查相似特征患者中某一治疗策略或药物应用的实时大数据,给临床医师和患者在治疗选择中提供借鉴^[103]。但其治疗方法受不同时代临床医师诊疗理念和社会经济因素(如医保)的影响,更为精准的决策还应基于疾病表型进行临床研究。

1. 基于队列的流行病学研究

队列研究分为回顾性和前瞻性研究,回顾性研究用于比较不同时代和诊治条件下的自然史,发现各种潜在影响因素,尤其是治疗手段缺乏时的自然史更是宝贵的资料;前瞻性研究则从一个时代的普遍诊治框架开始,通过长期随访获得发病机制、疗效和预后影响因素、诊治改进方法等。因此,共同数据元向前兼容各时代的数据元并建立与当前数据元的联系非常重要。

2. 以队列为基础的干预研究

随机对照试验和采用倾向匹配法进行真实世界队列研究是级别最高、能尽可能体现因果关系的循证医学证据,随机对照试验亚组分析可以提供获得良好或不良结局的患者信息,形成进一步研究的假说,因素校正法和倾向匹配法可使用真实世界的数据对这些假说进行验证。随机对照试验的不足是时间偏短且基线资料预测能力有限,尤其是自身免疫性疾病这种病程波动有自我缓解趋势的疾病。倾向匹配法可以模拟随机对照试验并纳入更多真实世界因素变量,需从研究起始点前数据、研究起始基线数据、研究过程中数据这三方面考虑,忽视研究起始点前数据和研究过程中数据可能导致无法达到预期,我们课题组针对国外1项重症肌无力患者胸腺切除术后重症肌无力预后研究提出了这一问题^[109-110]。贝叶森法有助于解决具有复发缓解特点疾病的病程预测问题^[111]。共同数据元的编制和更新要考虑研究方法学的进步,有临床诊治经验的医师应与临床流行病学和统计学专家合作,明确数据元及其相互关系,并确定至少应该包括哪些数据元才能应对前瞻

性研究的挑战。

3. 数据元的改进研究 精确获取一些数据元的数据不仅要有明确的数据规范和工作手册以及测评者的培训,而且要对现有方法在不同文化背景下进行评价并优化。我们课题组对重症肌无力标准化分型的研究结果显示,系统完成病史、标准化疲劳试验和新斯的明试验是临床分型的基础,即使不是重症肌无力领域的专家,只要按照标准化流程也能获得可靠的分型结果^[3]。我们随后对国内外常用的 4 个疾病严重程度量表进行多中心评价,发现均具有良好的信度和效度,适于多中心临床研究^[112];进一步收集国内 15 个省市 32 位重症肌无力领域专家意见,采用 Delphi 法筛选条目形成初始量表^[113],在此基础上编制了适合我国临床研究的完整量表和简化版自评量表^[114],新的完整量表与常用量表相比具有良好的校标信度,简化版自评量表与完整量表具有较高的相关性,且无需特殊检查设备,耗时少,以保证多中心研究测评的准确性和一致性。在完成对抗 AChR 抗体定量检测一致性的研究^[115]后,我们课题组在数据库中按照自然史队列中检测抗 AChR 抗体时的人群特征选择患者形成一个具有临床表型代表性的队列,对 ELISA 法和 RIA 法定量检测的界值进行优化(待发表),这是国际上首次采用有完整信息的样本对商品化 AChR 试剂盒的验证研究,有望进一步改进抗体检测数据元的工作手册。这些研究的基础是数据元的设置充分且尽可能定量收集数据,研究目标是数据元和集值的进一步优化和标准化,以期为表型研究提供更好的工具。

六、总结与展望

疾病表型由一个个特征构成,具有时间、空间和严重程度的多样性,每个特征及特征间组合均可形成数据元。共同数据元是约定的也是不断随着认识的更新而改进的数据元,标准化获取和共享将对疾病表型的认识,以及因果关系的确认发挥重要作用。在共享平台上,尤其是随着大数据时代人工智能技术的发展,每位研究者均有机会成为解决一个科学问题或一个实用问题的主研,共同数据元的价值以及编制者的贡献已经越来越受到认可^[119]。本文对重症肌无力共同数据元的编制提出相关概念和问题,希望推动重症肌无力共享平台的建设,通过表型研究更好地改进重症肌无力的诊断、标准化评估和个体化治疗。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Li HF. A preliminary discussion on phenotypes of neuroimmunological diseases[J]. Shen Jing Bing Xue Yu Shen Jing Kang Fu Xue Za Zhi, 2019, 15:22-31.[李海峰. 神经免疫疾病表型的初步探讨[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2019, 15:22-31.]
- [2] Common Data Element (CDE) Resource Portal[DB/OL]. USA: NINDS, 2013 [2019 - 12 - 20]. <https://www.nlm.nih.gov/cde/glossary.html#cdedefinition>
- [3] Liu P, Li HF, Gao X, Liu T, Liu J, Deng H, Zhou XB. The value of systematic clinical examinations in determining the involved muscles and clinical classification of myasthenia gravis patients[J]. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2013, 20:241-245.[刘培, 李海峰, 高翔, 刘涛, 刘静, 邓晖, 周晓斌. 系统化临床检查对重症肌无力受累范围和分型判断的价值[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20:241-245.]
- [4] Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients[J]. Mt Sinai J Med, 1971, 38:497-537.
- [5] Benatar M, Kaminski HJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2007, 68:2144-2149.
- [6] Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5:30.
- [7] Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non - motor symptoms in myasthenia gravis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84:989-994.
- [8] Lopomo A, Berrih - Aknin S. Autoimmune thyroiditis and myasthenia gravis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 169.
- [9] Zouvelou V, Potagas C, Karandreas N, Rentzos M, Papadopoulou M, Zis VP, Vassilopoulos D. Concurrent presentation of ocular myasthenia and euthyroid graves ophthalmopathy: a diagnostic challenge [J]. J Clin Neurosci, 2008, 15:719-720.
- [10] Jarius S, Paul F, Franciotta D, de Seze J, Münch C, Salvetti M, Ruprecht K, Liebetrau M, Wandinger KP, Akman - Demir G, Melms A, Kristoferitsch W, Wildemann B. Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature[J]. Mult Scler, 2012, 18:1135-1143.
- [11] Li HF, Gao X, Wang ZX, Xu X. A case report of stiff person syndrome with invasive thymoma, pemphigus and myasthenia gravis[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2010, 43:164-166. [李海峰, 高翔, 王梓炫, 徐昕. 僵人综合征伴侵袭性胸腺瘤、天疱疮和重症肌无力一例[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43: 164-166.]
- [12] Karras A, de Montpreville V, Fakhouri F, Grünfeld JP, Lesavre P; Grouped'Etudes des Néphropathies Associées aux Thymomes. Renal and thymic pathology in thymoma-associated nephropathy: report of 21 cases and review of the literature[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20:1075-1082.
- [13] Zhang X, Cong ZQ, Li HF, Yan C. Study on the correlation between myasthenia gravis and extrathymic malignant tumor [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2004, 37:318.[张栩, 丛志强, 李海峰, 闫超. 重症肌无力与胸腺外恶性肿瘤相关性的研究[J]. 中华神经科杂志, 2004, 37:318.]

- [14] Owe JF, Cvancarova M, Romi F, Gilhus NE. Extrathymic malignancies in thymoma patients with and without myasthenia gravis[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 290:66-69.
- [15] Li HF, Hong Y, Xie Y, Hao HJ, Sun RC. Precision medicine in myasthenia gravis: begin from the data precision[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4:106.
- [16] Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America[J]. *Neurology*, 2000, 55:16-23.
- [17] Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Abe Y, Ueda N, Ohta M. MuSK antibodies in AChR Ab - seropositive MG vs AChR Ab - seronegative MG [J]. *Neurology*, 2004, 62:2132 - 2133.
- [18] Cong ZQ, Li HF. Pay attention to the clinical diagnosis of myasthenia gravis [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2006, 39:786-788.[丛志强, 李海峰. 重视重症肌无力的临床诊断 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39:786-788.]
- [19] Oosterhuis HJ, Limburg PC, Hummel-Tappel E, The TH. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 2: clinical and serological follow-up of individual patients [J]. *J Neurol Sci*, 1983, 58:371-385.
- [20] Heldal AT, Eide GE, Romi F, Owe JF, Gilhus NE. Repeated acetylcholine receptor antibody - concentrations and association to clinical myasthenia gravis development [J]. *PLoS One*, 2014, 9:E114060.
- [21] Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers [J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2012, 13:201-205.
- [22] Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Massey JM, Juel VC, Hobson - Webb L; Muscle Study Group. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis[J]? *Muscle Nerve*, 2014, 49:483-486.
- [23] Pirroni T, Rinaldi P, Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, Marano P. Thymic lesions and myasthenia gravis: diagnosis based on mediastinal imaging and pathological findings [J]. *Acta Radiol*, 2002, 43:380-384.
- [24] Tomiyama N, Honda O, Tsubamoto M, Inoue A, Sumikawa H, Kuriyama K, Kusumoto M, Johkoh T, Nakamura H. Anterior mediastinal tumors: diagnostic accuracy of CT and MRI [J]. *Eur J Radiol*, 2009, 69:280-288.
- [25] Sugawara M, Wada C, Okawa S, Kobayashi M, Abe E, Obara K, Kamada S, Ohnishi H, Toyoshima I. Long-term follow up of thymus in patients with myasthenia gravis [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 221:121-124.
- [26] Priola AM, Priola SM, Ciccone G, Evangelista A, Cataldi A, Gned D, Pazè F, Ducco L, Moretti F, Brundu M, Veltri A. Differentiation of rebound and lymphoid thymic hyperplasia from anterior mediastinal tumors with dual-echo chemical-shift MR imaging in adulthood: reliability of the chemical-shift ratio and signal intensity index[J]. *Radiology*, 2015, 274:238-249.
- [27] Priola AM, Gned D, Veltri A, Priola SM. Chemical shift and diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the anterior mediastinum in oncology: current clinical applications in qualitative and quantitative assessment [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98:335-357.
- [28] Fiorelli A, Vicidomini G, Laperuta P, Rambaldi P, Mansi L, Rotondo A, Santini M. The role of Tc-99m-2-methoxy-isobutyl-isonitrile single photon emission computed tomography in visualizing anterior mediastinal tumor and differentiating histologic type of thymoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40:136-142.
- [29] Lu C, Wang X, Liu B, Liu X, Wang G, Zhang Q. Application values of ^{99m}Tc - methoxyisobutylisonitrile imaging for differentiating benign and malignant thymic masses[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14:2417-2421.
- [30] Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment[J]. *Autoimmune Dis*, 2011:ID474512.
- [31] Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis [J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2006, 183:19-23.
- [32] Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton - Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17:893-902.
- [33] Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis [J]. *Autoimmunity*, 2010, 43:371-379.
- [34] Peeler CE, De Lott LB, Nagia L, Lemos J, Eggenberger ER, Cornblath WT. Clinical utility of acetylcholine receptor antibody testing in ocular myasthenia gravis[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72:1170-1174.
- [35] Hong Y, Zisimopoulou P, Trakas N, Karagiorgou K, Stergiou C, Skeie GO, Hao HJ, Gao X, Owe JF, Zhang X, Yue YX, Romi F, Wang Q, Li HF, Gilhus NE, Tzartos SJ. Multiple antibody detection in "seronegative" myasthenia gravis patients[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24:844-850.
- [36] Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, 48:1246-1252.
- [37] Andrews PI, Massey JM, Sanders DB. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 1993, 43:977-982.
- [38] Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53:29-34.
- [39] Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4:259-266.
- [40] Kim H, Lim YM, Lee EJ, Oh YJ, Kim KK. Factors predicting remission in thymectomized patients with acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2018, 58:796-800.
- [41] Neves M, Alves JD. Factors implicated in the generation and persistence of long-lived plasma cell-mediated autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10:375-382.
- [42] Hong Y, Li HF, Skeie GO, Romi F, Hao HJ, Zhang X, Gao X, Owe JF, Gilhus NE. Autoantibody profile and clinical characteristics in a cohort of Chinese adult myasthenia gravis patients [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 298:51-57.
- [43] AAEM Quality Assurance Committee, American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome [J]. *Muscle Nerve*, 2001, 24:1239-1247.
- [44] Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Bril V. Repetitive nerve stimulation cutoff values for the diagnosis of myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 55:166-170.

- [45] Oh SJ. Distinguishing features of the repetitive nerve stimulation test between Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis, 50 - year reappraisal [J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2017, 19:66-75.
- [46] Juel VC. Evaluation of neuromuscular junction disorders in the electromyography laboratory [J]. *Neurol Clin*, 2012, 30:621-639.
- [47] Abraham A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Ri MN, Bril V. Electrophysiological testing is correlated with myasthenia gravis severity [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 56:445-448.
- [48] Padua L, Tonali P, Aprile I, Caliendo P, Bartocioni E, Evoli A. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MuSK+ and MuSK- patients [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13:273-276.
- [49] Kim SW, Sunwoo MK, Kim SM, Shin HY, Sunwoo IN. Repetitive nerve stimulation in MuSK antibody positive myasthenia gravis [J]. *J Clin Neurol*, 2017, 13:287-292.
- [50] Nikolic AV, Bojic SD, Rakocevic Stojanovic VM, Basta IZ, Lavrnjic DV. Electrophysiological findings in patients with low density lipoprotein receptor related protein 4 positive myasthenia gravis [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23:1635-1641.
- [51] Liik M, Punga AR. Repetitive nerve stimulation often fails to detect abnormal decrement in acute severe generalized myasthenia gravis [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127:3480-3484.
- [52] Cardone A, Congedo E, Aceto P, Sicuranza R, Chinè E, Caliendo F, De Cosmo G. Perioperative evaluation of myasthenia gravis [J]. *Ann Ital Chir*, 2007, 78:359-365.
- [53] Blichfeldt - Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56:17-22.
- [54] Ng JK, Ng CS, Underwood MJ, Lau KK. Does repeat thymectomy improve symptoms in patients with refractory myasthenia gravis [J]? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 18:376-380.
- [55] Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ Sr. Standard outcome measures for thymic malignancies [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6:S1691-1697.
- [56] Detterbeck FC, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Giaccone G, Giroux D, Huang J, Kim J, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson A, Okumura M, Ruffini E, van Schil P, Stratton K; Staging and Prognostic Factors Committee, Members of the Advisory Boards; Participating Institutions of the Thymic Domain. The IASLC/ITMIG thymic malignancies staging project: development of a stage classification for thymic malignancies [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8:1467-1473.
- [57] Benveniste MF, Korst RJ, Rajan A, Detterbeck FC, Marom EM; International Thymic Malignancy Interest Group. A practical guide from the International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) regarding the radiographic assessment of treatment response of thymic epithelial tumors using modified RECIST criteria [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(9 Suppl 2):119-124.
- [58] Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim J, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, Okumura M, Ruffini E, Van Schil P; Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards. The ITMIG/IASLC thymic epithelial tumors staging project: a proposed lymph node map for thymic epithelial tumors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification of malignant tumors [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(9 Suppl 2):88-96.
- [59] Marx A, Strobel P, Badve SS, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim J, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, Okumura M, Ruffini E, Van Schil P; Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9:596-611.
- [60] Filosso PL, Ruffini E, Lausi PO, Lucchi M, Oliaro A, Detterbeck F. Historical perspectives: the evolution of the thymic epithelial tumors staging system [J]. *Lung Cancer*, 2014, 83:126-132.
- [61] Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill JT, Baggi F, Kaminski HJ, Mantegazza R, Meriggioli MN, Quan J, Wolfe GI; Task Force on MG Study Design of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials [J]. *Muscle Nerve*, 2012, 45:909-917.
- [62] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary [J]. *Neurology*, 2016, 87:419-425.
- [63] Wolfe GI, Kaminski HJ, Sonnett JR, Aban IB, Kuo HC, Cutter GR. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8:E1782-1783.
- [64] Imai T, Utsugisawa K, Murai H, Tsuda E, Nagane Y, Suzuki Y, Minami N, Uzawa A, Kawaguchi N, Masuda M, Konno S, Suzuki H, Akaishi T, Aoki M. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89:513-517.
- [65] Sanders DB, Siddiqi ZA. Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1132:249-253.
- [66] Li HF, Xie Y, Hong Y. Letter re: international consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary [J]. *Neurology*, 2017, 88:505.
- [67] Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Kabasawa C, Suzuki Y, Shimizu Y, Utsumi H, Fujihara K, Uchiyama S, Suzuki N. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors [J]. *Muscle Nerve*, 2012, 46:166-173.
- [68] Wang XY, Xu XH, Sun H, Han X, Zhang H, Guo H. A clinical absolute score and relative score for patients with myasthenia gravis [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 1997, 30:87-90. [王秀云, 许贤豪, 孙宏, 韩雄, 张华, 国红. 重症肌无力病人的临床绝对评分法和相对评分法 [J]. *中华神经科杂志*, 1997, 30:87-90.]
- [69] Quax RA, Koper JW, Huisman AM, Weel A, Hazes JM, Lamberts SW, Feelders RA. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and in the glucocorticoid-induced transcript 1 gene are associated with disease activity and response to glucocorticoid bridging therapy in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35:1325-1333.
- [70] Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, Nations S, Bril V, Wang AK, Elsheikh BH, Kissel JT, Saperstein D, Shaibani JA, Jackson C, Swenson A, Howard JF Jr, Goyal N, David W, Wicklund M, Pulley M, Becker M, Mozaffar T, Benatar M, Pazcuzzi R, Simpson E, Rosenfeld J, Dimachkie MM, Statland JM, Barohn RJ; Methotrexate in MG Investigators of the Muscle Study Group. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2016, 87:57-64.

- [71] Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score[J]. *Ann NY Acad Sci*, 1998, 841:769-772.
- [72] Katzberg HD, Barnett C, Merckies IS, Bril V. Minimally clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial[J]. *Muscle Nerve*, 2014, 49:661-665.
- [73] Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis[J]. *Ann Neurol*, 1997, 41:789-796.
- [74] Sanders DB, Tucker - Lipscomb B, Massey JM. A simple manual muscle test for myasthenia gravis: validation and comparison with the QMG score[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2003, 998:440-444.
- [75] Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Cornelio F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis [J]. *J Neurol*, 1988, 235:449-453.
- [76] Li HF, Gao X, Xie YC. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47:144-145.
- [77] Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile [J]. *Neurology*, 1999, 52:1487-1489.
- [78] Burns TM, Conaway M, Cutter G, Sanders DB; Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: the development of a fifteen - item quality - of - life instrument for patients with myasthenia gravis[J]. *Muscle Nerve*, 2008, 38:957-963.
- [79] D'Alessandro R, Casmiro M, Benassi G, Rinaldi R, Gamberini G. Reliable disability scale for myasthenia gravis sensitive to clinical changes[J]. *Acta Neurol Scand*, 1995, 92:77-82.
- [80] Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliendo P, Batocchi AP, Punzi C, Mazza S, Padua R, Tonali P. Myasthenia gravis outcome measure: development and validation of a disease-specific self-administered questionnaire[J]. *Neurol Sci*, 2002, 23:59-68.
- [81] Barnett C, Bril V, Kapral M, Kulkarni A, Davis AM. Development and validation of the Myasthenia Gravis Impairment Index[J]. *Neurology*, 2016, 87:879-886.
- [82] Abraham A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, Bril V. The utility of a single simple question in the evaluation of patients with myasthenia gravis[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 57:240-244.
- [83] Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2010, 74:1434-1440.
- [84] Sadjadi R, Conaway M, Cutter G, Sanders DB, Burns TM; MG Composite MG-QOL15 Study Group. Psychometric evaluation of the myasthenia gravis composite using Rasch analysis [J]. *Muscle Nerve*, 2012, 45:820-825.
- [85] Yue YX, Hong Y, Xie Y, Hao HJ, Sui Y, Gu CK, Zhang X, Gao X, Tang TP, Zhang XJ, Wang Q, Li HF. Association study between IL - 17A and IL - 17F gene polymorphism and myasthenia gravis in Chinese patients[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37: 123-130.
- [86] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8:475-490.
- [87] Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis[J]. *J Autoimmun*, 2014, 48/49:143-148.
- [88] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:1023-1036.
- [89] Li HF, Xie Y, Yue YX. Myasthenia gravis: subgroup classifications[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:355-356.
- [90] Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, Nagane Y, Suzuki S, Murai H, Imai T, Motomura M, Fujihara K, Aoki M, Utsugisawa K. Insights into the classification of myasthenia gravis[J]. *PLoS One*, 2014, 9:E106757.
- [91] Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis [J]. *QJM*, 2009, 102:97-107.
- [92] Li HF. Concomitant symptom and medicine related exacerbation in myasthenia gravis: how to analyse the clinical causal relationship[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:135-139.[李海峰. 重症肌无力的伴随症状及药物相关性加重:如何看待临床因果关系[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12:135-139.]
- [93] Li HF, Sun YB, Cong ZQ. Early identification and management of respiratory failure in myasthenia gravis [J]. *Zhonghua Ji Zhen Yi Xue Za Zhi*, 2004, 13:359-360.[李海峰, 孙运波, 丛志强. 重症肌无力患者呼吸衰竭的早期识别和处理[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13:359-360.]
- [94] Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, Cesario A, Chiappetta M, Dall'armi V, Evoli A, Costa R, Lococo F, Primieri P, Margaritora S, Granone P. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 45:E76-88.
- [95] Kanai T, Uzawa A, Sato Y, Suzuki S, Kawaguchi N, Himuro K, Oda F, Ozawa Y, Nakahara J, Suzuki N, Takahashi YK, Ishibashi S, Yokota T, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Izaki S, Oji S, Nomura K, Kaneko J, Nishiyama K, Yoshino I, Kuwabara S. A clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82:841-849.
- [96] Lippner EA, Lewis DB, Robinson WH, Katsumoto TR. Paraneoplastic and therapy-related immune complications in thymic malignancies[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20: 62.
- [97] Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P, O'Sullivan G, Palace J, Robb S, Williamson C, Hilton-Jones D, Nelson - Piercy C. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85:538-543.
- [98] Waters J. Management of myasthenia gravis in pregnancy[J]. *Neurol Clin*, 2019, 37:113-120.
- [99] Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis [J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2014, 15:167-178.
- [100] Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies[J]. *Her Adv Neurol Disord*, 2018, 11:1756285617749134.
- [101] Mori AM, Agarwal S, Lee MW, Rafferty M, Hardy TA, Coles A, Reddel SW, Riminton DS. A systematic checklist approach to immunosuppression risk management: an audit of practice at two clinical neuroimmunology centers [J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 312:4-7.
- [102] Li HF, Yue YX, Chen XJ. Minimal manifestation as treatment target of myasthenia gravis: its significance and practice [J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2019, 45:677-681.[李海峰, 岳耀先, 陈向军. 以最小临床表现为重症肌无力的治疗目标:意义和实践[J]. 中国神经精神疾病杂志 2019, 45:677-681.]
- [103] Hillert J, Stawiarz L. The Swedish MS registry-clinical support tool and scientific resource[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132: 11-19.
- [104] Alping P, Piehl F, Langer-Gould A, Frisell T; COMBAT-MS Study Group. Validation of the Swedish multiple sclerosis register: further improving a resource for pharmacoepidemiologic evaluations [J]. *Epidemiology*, 2019,

- 30:230-233.
- [105] Saver JL, Warach S, Janis S, Odenkirchen J, Becker K, Benavente O, Broderick J, Dromerick AW, Duncan P, Elkind MS, Johnston K, Kidwell CS, Meschia JF, Schwamm L; National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Common Data Element Working Group. Standardizing the structure of stroke clinical and epidemiologic research data: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Common Data Element (CDE) Project[J]. Stroke, 2012, 43:967-973.
- [106] NINDS common data elements: myasthenia gravis [DB/OL]. USA: NINDS, 2011 [2019-12-20]. www.commondataelements.ninds.nih.gov/MG.aspx
- [107] Baggi F, Mantegazza R, Antozzi C, Sanders D. Patient registries: useful tools for clinical research in myasthenia gravis [J]. Ann NY Acad Sci, 2012, 1274:107-113.
- [108] Fulvio B, Mantegazza R. European database for myasthenia gravis: a model for an international disease registry [J]. Neurology, 2014, 83:189-191.
- [109] Brenna G, Antozzi C, Montomoli C, Baggi F, Mantegazza R; INCB-MG Group. A propensity score analysis for comparison of T-3b and VATET in myasthenia gravis[J]. Neurology, 2017, 89:189-195.
- [110] Disputes & Debates: rapid online correspondence propensity score matching for thymectomy in myasthenia gravis [DB/OL]. USA: Neurology, 2017 [2019-12-20]. https://n.neurology.org/content/propensity-score-matching-thymectomy-myasthenia-gravis.
- [111] Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis[J]. J Neurol Sci, 2001, 189:13-21.
- [112] Gao X, Zhang X, Yang H, Zhou HY, Xie YC, Qiu W, Xiao L, Wang RH, Xia M. Evaluation of the scales assessing the severity of myasthenia gravis [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2016, 49:375-381.[高翔, 张栩, 杨欢, 周红雨, 谢琰臣, 邱伟, 肖丽, 王任华, 夏梦. 重症肌无力严重程度量表的评价[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49:375-381.]
- [113] Wang L, Gao X, Xia M, Li TS, Liu T, Zhang X, Liang B, Li W, Li HF. Construction of a new scale measuring the severity of myasthenia gravis based on Delphi method and previous evaluation of source scales[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2017, 50:730-736.[王琳, 高翔, 夏梦, 李铁山, 刘涛, 张栩, 梁兵, 李伟, 李海峰. 应用 Delphi 法结合前期条目评价建立重症肌无力严重程度新量表[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50:730-736.]
- [114] Li HF, Wang L, Gao X, Xia M, Zhang X, Yang H, Zhou HY, Xie YC, Qiu W. Development and evaluation of reliability and validity of new scales measuring severity of myasthenia gravis [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2018, 51:430-437.[李海峰, 王琳, 高翔, 夏梦, 张栩, 杨欢, 周红雨, 谢琰臣, 邱伟. 重症肌无力严重程度新量表的形成与信度效度评价[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51:430-437.]
- [115] Hong Y, Hao HJ, Xie YC, Wang Q, Li HF. Effect of storage conditions and freeze/thaw cycles on serum and plasma levels of antiacetylcholine receptor (AChR) antibody [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52:E103-105.
- [116] Bierer BE, Crosas M, Pierce HH. Data authorship as an incentive to data sharing[J]. N Engl J Med, 2017, 376:1684-1687.

(收稿日期:2020-01-09)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

欧洲抗风湿病联盟

European League Against Rheumatism(EULAR)

欧洲神经科学协会联盟

European Federation of Neurological Societies(EFNS)

皮炎 肌炎 dermatomyositis(DM)

平均扩散率 mean diffusivity(MD)

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase(HMGCR)

全基因组关联分析 genome-wide association study(GWAS)

全身型重症肌无力 generalized myasthenia gravis(GMG)

热蛋白结构域 pyrin domain(PYD)

人类白细胞抗原 human leukocyte antigen(HLA)

人脐带间充质干细胞

human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs)

乳酸 lactic acid(Lac)

散发性包涵体肌炎 sporadic inclusion body myositis(sIBM)

色素性脑白质营养不良

pigmented orthochromatic leukodystrophy(POLD)

神经干细胞 neural stem cells(NSCs)

神经肌肉接头 neuromuscular junction(NMJ)

生长激素 growth hormone(GH)

实验性自身免疫性脑脊髓炎

experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)

视神经脊髓炎谱系疾病

neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)

Ryanodine 受体 Ryanodine receptor(RyR)

双源 CT dual-energy computed tomography(DECT)

水痘-带状疱疹病毒 varicella-zoster virus(VZV)

水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白

myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)

髓样细胞触发性受体 2

triggering receptor expressed on myeloid cells 2(TREM2)