

视神经脊髓炎谱系疾病静脉注射甲泼尼龙后肝损伤危险因素分析

杨庆林 刘朋朋 王佳伟

【摘要】 目的 筛查视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)患者静脉注射甲泼尼龙(IVMP)诱发肝损伤危险因素。方法 回顾分析 2017 年 1 月至 2021 年 12 月在首都医科大学附属北京同仁医院行 IVMP 冲击治疗的 195 例 NMOSDs 患者临床资料,根据 Roussel Uclaf 因果关系评估法(RUCAM)评估 IVMP 与肝损伤间的因果关系,单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析筛查 IVMP 相关肝损伤的危险因素。结果 IVMP 冲击治疗后 14 d 内,血清肝酶谱检测约 32.31%(63/195)患者发生肝损伤[血清丙氨酸转氨酶(ALT) > 40 U/L, RUCAM 评分 ≥ 3 分],重度肝损伤(ALT > 120 U/L)占 15.87%(10/63)、轻度肝损伤占 84.13%(53/63)。Logistic 回归分析显示,年龄 ≥ 50 岁($OR = 0.969, 95\%CI: 0.945 \sim 0.993; P = 0.011$)、免疫抑制剂应用史($OR = 3.543, 95\%CI: 1.579 \sim 7.949; P = 0.002$)和 IVMP 相关肝损伤史($OR = 17.043, 95\%CI: 3.400 \sim 85.423; P = 0.000$)是 IVMP 相关肝损伤的危险因素。结论 IVMP 相关肝损伤以轻度肝损伤为主,年龄 ≥ 50 岁、有免疫抑制剂应用史和 IVMP 相关肝损伤史的 NMOSDs 患者再次行 IVMP 冲击治疗易发生肝损伤。

【关键词】 视神经脊髓炎; 甲泼尼龙; 化学性与药物性肝损伤; 危险因素; Logistic 模型

Analysis of risk factors of liver injury after intravenous methylprednisolone in neuromyelitis optica spectrum disorders

YANG Qing-lin¹, LIU Peng-peng², WANG Jia-wei¹

¹Department of Neurology, ²Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of liver injury in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) after intravenous methylprednisolone (IVMP). **Methods** A total of 195 patients with NMOSDs who received IVMP in Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University from January 2017 to December 2021 were enrolled. The causal relationship between IVMP and liver injury was evaluated according to Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). Univariate and multivariate stepwise Logistic regression analysis were used to screen the risk factors of IVMP related liver injury. **Results** Within 14 d after IVMP therapy, 32.31% (63/195) patients developed liver injury [serum alanine aminotransferase (ALT) > 40 U/L, RUCAM score ≥ 3]. Severe injury (ALT > 120 U/L) accounted for 15.87% (10/63) and mild injury 84.13% (53/63). Logistic regression analysis showed age ≥ 50 years old ($OR = 0.969, 95\%CI: 0.945 \sim 0.993; P = 0.011$), previous use of immunosuppressants ($OR = 3.543, 95\%CI: 1.579 \sim 7.949; P = 0.002$) and history of IVMP related liver injury ($OR = 17.043, 95\%CI: 3.400 \sim 85.423; P = 0.000$) were the main risk factors for IVMP related liver injury. **Conclusions** The main IVMP related liver injury is mild injury. NMOSDs patients aged ≥ 50 years old, previous use of immunosuppressants and history of IVMP related liver injury are more prone to liver injury when treated with IVMP again.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Methylprednisolone; Chemical and drug induced liver injury; Risk factors; Logistic models

This study was supported by Key Project of Capital Medical Development (No. 2020-2-2056).

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.09.004

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(项目编号:首发 2020-2-2056)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(杨庆林、王佳伟),药学部(刘朋朋)

通讯作者:王佳伟,Email:wangjwcq@163.com

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)是一类主要累及中青年、具有高复发率和高病残率的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,静脉注射甲泼尼龙(IVMP)为首选治疗方案,可以抑制急性期患者的炎症反应,促进神经功能恢复^[1-2]。然而,甲泼尼龙所诱发的上消化道出血,电解质紊乱,血压、血糖、血脂异常,骨质疏松,股骨头坏死等不良反应也是不容忽视的问题^[2-3]。尤其是近年关于IVMP治疗引起不同程度药物性肝损伤(DILI)的报道,更是颇受临床关注,虽仅为个案报道^[4-5],但严重者可导致急性期免疫抑制治疗不充分,并推迟疾病缓解期免疫抑制剂的应用。因此,严格监测IVMP治疗期间药物不良反应,早期发现肝损伤患者并适时干预,对提高疗效、防止发生重度肝损伤至关重要。本研究以近5年在首都医科大学附属北京同仁医院接受IVMP治疗的NMOSDs患者为研究对象,回顾总结其肝损伤发生率并筛查相关危险因素,为临床选择适宜的免疫抑制治疗方案提供重要信息。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)参照2015年国际视神经脊髓炎诊断小组(IPND)提出的《NMOSDs国际共识诊断标准》^[1],明确诊断为急性期NMOSDs。(2)IVMP治疗方案为500~1000 mg/d冲击治疗 ≥ 3 d。(3)年龄 > 14 岁。(4)IVMP治疗前血清肝酶谱正常,包括既往IVMP相关肝损伤但本次入院血清肝酶谱于正常值范围者,并且具有完整的治疗后14 d内血清肝酶谱复查数据。(5)腹部B超或CT检查无肝脏肿大或明显异常改变。

2. 排除标准 (1)其他中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病如多发性硬化(MS)、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体相关疾病(MOGAD),以及感染性、血管性、代谢性、遗传性和肿瘤性疾病。(2)合并肝脏慢性疾病,如感染、胆道梗阻、酒精性肝病、慢性肝病等。(3)合并严重心脏、肾脏疾病。(4)存在激素治疗禁忌证或出现严重不良反应而无法完成IVMP治疗。

二、研究方法

1. 临床资料收集 详细记录患者性别、年龄、病程、是否复发、发作总次数、中枢神经系统受累部位、发病时扩展残疾状态量表(EDSS)评分,以及既往发作时免疫抑制剂应用情况、既往IVMP治疗后

是否发生肝损伤。

2. 治疗方法 IVMP 500~1000 mg/d冲击治疗,连续3~5 d,此后每3天剂量减半,至120 mg/d连续治疗3 d后改为甲泼尼龙48 mg/d口服7 d,每2周减量4 mg,直至减停药;记录病程中IVMP治疗总疗程和本次入院甲泼尼龙总剂量(口服剂量不计入总剂量)。发生肝损伤者予葡醛内酯100 mg/次(3次/d)、多烯磷脂酰胆碱456 mg/次(3次/d)口服,重症者在此基础上加用还原型谷胱甘肽0.60 g/d静脉滴注。

3. 肝损伤评估 分别于IVMP治疗前和治疗后14 d内行血清肝酶谱检测,包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶和总胆红素。根据《药物性肝损伤诊治指南》^[6],肝损伤定义为血清ALT > 40 U/L或不伴其他肝功能指标异常,其中ALT > 120 U/L为重度肝损伤。于治疗后14 d内记录乏力、食欲减退、厌油、肝区胀痛和上腹部不适等消化道症状。

4. 肝损伤与IVMP关系的评估 采用Roussel Uclaf因果关系评估法(RUCAM)综合评估肝损伤与IVMP之间的因果关系^[7],共分为5级:评分 > 8 分为极可能、6~8分为很可能、3~5分为可能、1~2分为不太可能、 ≤ 0 分可排除。根据《药物性肝损伤诊治指南》^[6],RUCAM评分 ≥ 3 分判定为肝损伤与IVMP存在因果关系。

5. 统计分析方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理与分析。采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验,呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。IVMP治疗后肝损伤相关危险因素的筛查采用单因素和多因素逐步法Logistic回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05$, $\alpha_{\text{III}} = 0.10$)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本研究纳入2017年1月至2021年12月在我院神经内科接受IVMP冲击治疗且诊断明确的NMOSDs患者共195例,男性21例,女性174例;年龄18~82岁,平均(42.05 \pm 16.22)岁;病程为7天至19年,中位病程27(3, 84)个月。其中,122例(62.56%)呈复发病程;发作总次数2~7次,中位次数2(2, 4)次;中枢神经系统单部位受累135例

(69.23%)、多部位受累 60 例(30.77%);入院时 EDSS 评分 0~9 分,中位评分 2.00(1.00, 6.50)分;既往有免疫抑制剂应用史者 39 例(20%),包括吗替麦考酚酯(14 例)、硫唑嘌呤(7 例)、利妥昔单抗(7 例)、小剂量甲泼尼龙(4 例)、环磷酰胺(3 例)、环孢素(2 例)以及同时应用 2 种及以上免疫抑制剂(2 例);IVMP 相关肝损伤史 18 例(9.23%);接受 1 个疗程 IVMP 治疗者 73 例(37.44%)、2 个及以上疗程者 122 例(62.56%)。此次入院甲泼尼龙总剂量 1.50~6.50 g,平均(4.25±0.09)g;治疗后首次肝酶谱检测时间为 7~14 d,平均(9.99±1.97) d。65 例(33.33%)血清 ALT > 40 U/L, ALT 峰值为 41~815 U/L、平均(101.71±17.33) U/L,其中,RUCAM 评分 4 分者 2 例(3.08%, 2/65)、3 分 61 例(93.85%, 61/65)、1 分 2 例(3.08%, 2/65),共 63 例发生 IVMP 相关肝损伤(肝损伤组)。肝损伤组重度肝损伤(ALT > 120 U/L)10 例(15.87%)、轻度肝损伤 53 例(84.13%),其中 3 例(4.76%)出现食欲减退、上腹不适等消化道症状。与肝功能正常组相比,肝损伤组患者年龄小($P=0.010$)、IVMP 相关肝损伤史比例($P=0.000$)和甲泼尼龙总剂量($P=0.015$)高,且免疫抑制剂应用史比例组间差异亦有统计学意义($P=0.003$),其余临床资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$,表 1)。

单因素 Logistic 回归分析显示,年龄 ≥ 50 岁($P=0.001$)、中枢神经系统多部位受累($P=0.002$)、免疫抑制剂应用史($P=0.002$)、IVMP 相关肝损伤史($P=0.000$)、IVMP 疗程($P=0.022$)和甲泼尼龙总剂量($P=0.017$)是 IVMP 相关肝损伤的危险因素(表 2, 3);将上述危险因素纳入多因素 Logistic 回归方程,结果显示,年龄 ≥ 50 岁($OR=0.969, 95\%CI: 0.945 \sim 0.993; P=0.011$)、免疫抑制剂应用史($OR=3.543, 95\%CI: 1.579 \sim 7.949; P=0.002$)和 IVMP 相关肝损伤史($OR=17.043, 95\%CI: 3.400 \sim 85.423; P=0.000$)是 IVMP 冲击治疗后发生肝损伤的危险因素(表 4)。

讨 论

药物性肝损伤系指各类处方或非处方化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤,目前无确切人群发病率的报道^[6]。国内文献报道,激素诱发的肝损伤约占所有药物性肝损伤的 14.3%^[8]。由于药物性肝损伤的发病时间差异较大,与药物治疗的关联性较隐蔽,缺乏特异性诊断标志物,因此

表 1 肝损伤组与肝功能正常组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between liver injury group and liver function normal group

观察指标	肝损伤组 (n=63)	肝功能正常组 (n=32)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			2.451	0.158
男性	10(15.87)	11(8.33)		
女性	53(84.13)	121(91.67)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	36.30±13.78	44.80±16.62	3.522	0.010
复发[例(%)]	45(71.43)	77(58.33)	3.122	0.077
发作总次数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 次]	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (1.00, 4.00)	1.741	0.127
中枢神经系统受累[例(%)]			1.453	0.228
单病灶	34(53.97)	101(76.52)		
多病灶	29(46.03)	31(23.48)		
入院时 EDSS [$M(P_{25}, P_{75})$, 评分]	2.00 (1.50, 6.00)	2.50 (1.00, 6.00)	1.533	0.136
免疫抑制剂应用史 [例(%)]	23(36.51)	16(12.12)	8.795	0.003
IVMP 相关肝损伤史 [例(%)]	14(22.22)	4(3.03)	15.167	0.000
IVMP 疗程[例(%)]			3.122	0.077
1 个	18(28.57)	55(41.67)		
≥ 2 个	45(71.43)	77(58.33)		
甲泼尼龙总剂量 ($\bar{x} \pm s$, g)	4.56± 1.01	4.10± 1.33	2.451	0.015

Two-independent-sample t test for comparison of age and total methylprednisolone dose, Mann-Whitney U test for comparison of total attacks and EDSS, and χ^2 test for comparison of others, 年龄和甲泼尼龙总剂量的比较行两独立样本的 t 检验,发作总次数和 EDSS 评分的比较行 Mann-Whitney U 检验,其余指标的比较行 χ^2 检验。EDSS, Expanded Disability Status Scale, 扩展残疾状态量表;IVMP, intravenous methylprednisolone, 静脉注射甲泼尼龙

《药物性肝损伤诊治指南》^[6]推荐采用 RUCAM 量表综合评估药物与肝损伤之间的因果关系。

尽管目前尚缺乏 IVMP 治疗 NMOSDs 引起肝损伤发病率的报道,但国外对 IVMP 治疗多发性硬化和甲状腺相关眼病引起的肝损伤逐渐重视^[9-10]。Nociti 等^[11]对多发性硬化患者 IVMP 相关肝损伤情况进行回顾调查,175 例患者共 251 个疗程,肝损伤发生率约为 8.64%(21/243)。Eguchi 等^[12]共报告 175 例 Graves 眼病患者,IVMP 冲击治疗后 79 例(45.14%)血清 ALT 水平升高、7 例(4%)发生重度肝损伤,但该项研究未排除慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎患者。本研究纳入 195 例 NMOSDs 患者,IVMP 冲击治疗后 65 例(33.33%)血清 ALT > 40 U/L,结合 RUCAM 量表最终 63 例(32.31%)发生 IVMP 相关肝损伤,其中 10 例(5.13%)为重度肝损伤。本研究与既往研究存在的差异可能与人种、疾病谱、基础疾病和 IVMP 治疗剂量不同有关。

表 2 IVMP 治疗后发生肝损伤相关影响因素的变量赋值表

Table 2. Variable assignment of related influencing factors of liver injury after IVMP

变量	赋值	
	0	1
肝损伤	无	有
性别	男性	女性
年龄(岁)	<50	≥50
复发	无	有
中枢神经系统受累	单部位	多部位
免疫抑制剂应用史	无	有
IVMP 相关肝损伤史	无	有
IVMP 冲击治疗疗程(个)	1	≥2

IVMP, intravenous methylprednisolone, 静脉注射甲泼尼龙。The same for tables below

表 3 IVMP 治疗后发生肝损伤相关影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of related influencing factors of liver injury after IVMP

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR 值	OR 95%CI
女性	0.635	0.459	1.915	0.166	1.887	0.768 ~ 4.638
年龄 ≥50 岁	-0.035	0.011	11.187	0.001	0.965	0.945 ~ 0.985
复发	0.580	0.330	3.086	0.079	1.786	0.935 ~ 3.410
发作总次数	0.158	0.109	2.125	0.145	1.172	0.947 ~ 1.450
多部位受累	0.819	0.268	9.364	0.002	2.269	1.342 ~ 3.835
免疫抑制剂应用史	1.153	0.368	9.787	0.002	3.167	1.538 ~ 6.520
IVMP 相关肝损伤史	3.011	0.771	15.235	0.000	20.312	4.478 ~ 92.140
IVMP 疗程	0.287	0.125	5.244	0.022	1.332	1.042 ~ 1.703
甲泼尼龙总剂量	0.326	0.137	5.691	0.017	1.385	1.060 ~ 1.810

表 4 IVMP 治疗后发生肝损伤相关影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of related influencing factors of liver injury after IVMP

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR 值	OR 95%CI
年龄 ≥50 岁	-0.032	0.013	6.427	0.011	0.969	0.945 ~ 0.993
多部位受累	0.305	0.330	0.855	0.355	1.357	0.711 ~ 2.592
免疫抑制剂应用史	1.265	0.412	9.415	0.002	3.543	1.579 ~ 7.949
IVMP 相关肝损伤史	2.836	0.822	11.889	0.001	17.043	3.400 ~ 85.423
IVMP 疗程	-0.017	0.170	0.011	0.918	0.983	0.704 ~ 1.372
甲泼尼龙总剂量	0.312	0.163	3.689	0.055	1.367	0.994 ~ 1.879
常数项	-1.852	1.035	3.200	0.074		

本研究有 14 例患者曾发生 IVMP 相关肝损伤, 虽然本次入院前血清肝酶谱正常, 但再次 IVMP 冲击治疗后发生肝损伤的比值比(OR)高达 17.043, 故 Logistic 回归分析显示, IVMP 相关肝损伤史是 IVMP 治疗后再次发生肝损伤的危险因素。既往研究显

示, IVMP 相关肝损伤的发生机制与特异性肝毒性密切相关, 并推测这种特异性肝毒性与 HLA 基因多态性导致患者对某些药物更易产生适应性免疫应答相关^[13]。药物及其活性代谢产物诱导的肝细胞线粒体损害和氧化应激可以通过多种分子机制引起肝细胞损伤和死亡; 药物直接肝毒性系指摄入体内的药物和(或)其代谢产物对肝脏产生的直接损伤, 通常呈剂量依赖性^[14]。本研究肝损伤组甲泼尼龙总剂量高于肝功能正常组, 提示肝损伤与药物的直接肝毒性有关; 但进一步的 Logistic 回归分析并未提示甲泼尼龙总剂量是 IVMP 相关肝损伤的危险因素, 故推测 IVMP 相关肝损伤的主要原因是特质性肝毒性而非源于药物的直接肝毒性。

本研究肝损伤组既往应用免疫抑制剂的比例明显高于肝功能正常组, 进一步的 Logistic 回归分析也显示免疫抑制剂应用史是 IVMP 相关肝损伤的危险因素, 提示免疫抑制剂可以加剧甲泼尼龙对肝脏的药物毒性。NMOSDs 和复发性 MOGAD 缓解期应予以免疫抑制治疗^[1,15], 对神经功能修复和减少疾病复发具有重要意义。无论是免疫抑制剂还是单克隆抗体均可损伤肝功能, 与肝脂质过氧化、肝细胞凋亡、肝药酶代谢异常和基因多态性等相关^[16]。虽然本研究既往有免疫抑制剂应用史的比例较低(20%, 39/195), 但仍提示免疫抑制剂可加剧肝损伤的风险。应用新型高效低毒免疫抑制剂、联合应用不同作用机制免疫抑制剂以及辅助应用保肝药物等, 是目前预防药物性肝损伤的最佳策略^[16]。

在本研究中, 肝损伤组约 84.13% (53/63) 的患者为轻度肝损伤, 经葡醛内酯和多烯磷脂酰胆碱保肝治疗后肝功能迅速恢复至正常值范围, 与文献报道相一致^[11], 推测与肝脏对药物毒性的适应性相关, 药物损伤肝功能的同时可激发组织修复, 若这种修复及时、充分, 则可限制和逆转肝损伤^[17]。目前尚缺乏 IVMP 治疗 NMOSDs 后肝损伤的病理学研究, 有文献报道, IVMP 治疗多发性硬化所诱发的病理性肝损伤主要表现为小叶中心坏死, 弥漫性脂肪变性, 门脉和门脉中央坏死; 亦可见小叶中心网状坏死, 组织细胞激活, 上述改变符合自身免疫性肝炎的病理学特征^[11,14,17]。上述研究结果提示, 重度肝损伤患者需行自身免疫性肝炎检测, 必要时行肝脏穿刺活检

术以明确是否合并自身免疫性肝炎。

既往研究显示,高龄是药物性肝损伤的重要易感因素^[18],推测与高龄导致的肝脏组织修复能力下降相关,同时多种疾病用药也是重要原因之一。本研究通过 RUCAM 量表排除其他药物影响后, Logistic 回归分析仍显示年龄 ≥ 50 岁是 IVMP 相关肝损伤的危险因素,与既往研究结果高度一致^[12]。

与国外研究相似^[11-12],本研究 Logistic 回归分析亦未显示中枢神经系统多部位受累、IVMP 疗程和甲泼尼龙总剂量是 IVMP 相关肝损伤的危险因素,但仍提示这些指标可能与肝损伤密切相关。本研究存在一定局限性:(1)仅以血清 ALT 异常作为肝损伤的诊断标准,其他肝酶谱异常亦有重要临床意义,可能存在选择偏倚。(2)所纳入患者来自全国不同地区,药物种类、剂量和疗程均有所不同,可能存在信息偏倚。(3)不同人群药物代谢酶具有基因多态性,亦可使本研究结果存在偏倚。(4)本研究部分患者在激素冲击治疗的同时辅助应用一些控制瘙痒或抗肌肉痉挛的药物,这些药物与甲泼尼龙同样具有肝损伤不良作用,但 RUCAM 量表是一种综合评估方法,是在排除其他药物所致肝损伤可能性的基础上仅针对甲泼尼龙进行评价,因此研究结论可能存在一定偏倚。后续研究将通过扩大样本量、增加肝酶谱指标、增加检测频率、延长随访时间,并采用更多的评价方法以明确联合用药过程中每种药物对肝功能的影响,从而进一步验证结论。

综上所述,年龄 ≥ 50 岁、既往应用免疫抑制剂和 IVMP 相关肝损伤史是 IVMP 相关肝损伤的重要危险因素。对于高危患者,是否应在 IVMP 治疗前预防性应用保肝药物,尚待纳入更多的观察指标并进行多中心前瞻性研究加以证实。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana - Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85:177-189.
- [2] Neuroimmunology Branch, Chinese Society of Immunology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (2021 edition) [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2021, 28:423-436.[中国免疫学会神经免疫分会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28:423-436.]
- [3] Jongen PJ, Stavrakaki I, Voet B, Hoogervorst E, van Munster E, Linssen WH, Sinnige LG, Verhagen WI, Visser LH, van der Kruijk R, Verheul F, Boringa J, Heerings M, Gladdines W, Lönnqvist F, Gaillard P. Patient-reported adverse effects of high-dose intravenous methylprednisolone treatment: a prospective web-based multi-center study in multiple sclerosis patients with a relapse[J]. *J Neurol*, 2016, 263:1641-1651.
- [4] Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida K, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Murai H, Kira J. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica [J]. *Mult Scler*, 2016, 22:1337-1348.
- [5] Paolilo RB, Hacoen Y, Yazbeck E, Armangue T, Bruijstens A, Lechner C, Apostolos -Pereira SL, Martynenko Y, Breu M, de Medeiros Rimkus C, Wassmer E, Baumann M, Papetti L, Capobianco M, Kornek B, Rostósy K, da Paz JA, Ciccarelli O, Lim M, Saiz A, Neuteboom R, Marignier R, Hemingway C, Sato DK, Deiva K. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: a multinational pediatric study [J]. *Neuro Immunol Neuroinflamm*, 2020, 7:e837.
- [6] Pharmaceutical Hepatology Group, Hepatology Branch, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guideline on drug-induced liver injury[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2015, 23:810-820.[中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23:810-820.]
- [7] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs: I . A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug - induced liver injuries[J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46:1323-1330.
- [8] Li L, Jiang W, Wang J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease[J]. *Front Med China*, 2007, 1:58-61.
- [9] Zoubek ME, Pinazo-Bandera J, Ortega-Alonso A, Hernández N, Crespo J, Contreras F, Medina - Cóliz I, Sanabria - Cabrera J, Sanjuan - Jiménez R, González - Jiménez A, García - Cortés M, Lucena MI, Andrade RJ, Robles - Díaz M. Liver injury after methylprednisolone pulses: a disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review [J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7:825-837.
- [10] Dumortier J, Cottin J, Lavie C, Guillaud O, Hervieu V, Chambon-Augoyard C, Scoazec JY, Vukusic S, Vial T. Methylprednisolone liver toxicity: a new case and a French regional pharmacovigilance survey[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41:497-501.
- [11] Nociti V, Biolato M, De Fino C, Bianco A, Losavio FA, Lucchini M, Marrone G, Grieco A, Mirabella M. Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients[J]. *Brain Behav*, 2018, 8:e00968.
- [12] Eguchi H, Tani J, Hirao S, Tsuruta M, Tokubuchi I, Yamada K, Kasaoka M, Teshima Y, Kakuma T, Hiromatsu Y. Liver dysfunction associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy [J]. *Int J Endocrinol*, 2015: ID835979.
- [13] Kimura H, Takeda A, Kikukawa T, Hasegawa I, Mino T, Uchida-Kobayashi S, Ohsawa M, Itoh Y. Liver injury after methylprednisolone pulse therapy in multiple sclerosis is usually due to idiosyncratic drug-induced toxicity rather than autoimmune hepatitis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 42:102065.
- [14] Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug - induced cholestasis[J]. *Hepatology*, 2011, 53:1377-1387.
- [15] Sha J, Aishanjiang Y, Mayinuer M, Li HY. Recurrent myelin oligodendrocyte glycoprotein - IgG - associated optic neuritis -

- encephalomyelitis: one case report[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2020, 20:877-880.[沙晶, 艾山江·玉素甫江, 玛依努尔·买买提, 李红燕. 复发性抗 MOG 抗体相关性视神经炎-脑脊髓炎一例[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20: 877-880.]
- [16] Du M, Jiang ZZ, Zhang LY. Research progress on liver injury caused by commonly used immunosuppressants [J]. Yao Wu Ping Jia Yan Jiu, 2022, 45:982-988.[杜敏, 江振洲, 张陆勇. 常用免疫抑制剂致肝损伤的研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45:982-988.]
- [17] Mehendale HM. Tissue repair: an important determinant of final outcome of toxicant-induced injury[J]. Toxicol Pathol, 2005, 33: 41-51.
- [18] Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2019, 39: 31-41.

(收稿日期: 2022-09-07)

(本文编辑: 彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 蛋白脂质蛋白 proteolipid protein(PLP)
- CpG 岛 CpG island(CGI)
- CpG 岛甲基化表型 CpG island methylator phenotype(CIMP)
- 低密度脂蛋白受体相关蛋白 4
low-density lipoprotein receptor-related protein 4(LRP4)
- 电压门控性钾离子通道
voltage-gated potassium channel(VGKC)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 额颞叶变性 frontotemporal lobar degeneration(FTLD)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 非小细胞肺癌 non-small cell lung cancer(NSCLC)
- 风疹病毒 rubella virus(RV)
- 缝隙连接 gap junctions(GJ)
- 复发性视神经炎
recurrent inflammatory optic neuritis(RION)
- Rey-Osterrieth 复杂图形测验
Rey-Osterrieth Complex Figure Test(ROCF)
- 副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)
- 富亮氨酸胶质瘤失活基因 1
leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 改良脑梗死溶栓血流分级
modified Thrombolysis in Cerebral Infarction(mTICI)
- 概念验证 proof of concept(POC)
- 干燥综合征 Sjögren's syndrome(SS)
- 弓形虫 toxoplasma(TOX)
- 谷氨酸脱羧酶 65 glutamic acid decarboxylase 65(GAD65)
- 国际视神经脊髓炎诊断小组
International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis (IPND)
- 横贯性脊髓炎 transverse myelitis(TM)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 机器学习 machine learning(ML)
- 肌肉特异性受体酪氨酸激酶
muscle-specific receptor tyrosine kinase(MuSK)
- 肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
- 极晚期视神经脊髓炎谱系疾病
very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders (VLO-NMOSDs)
- 急性播散性脑脊髓炎
acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
- 甲基化 CpG 结合蛋白 methyl-CpG-binding protein(MeCP)
- O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶
O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- DNA 甲基转移酶 DNA methyltransferase(DNMT)
- 甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)
- 甲状腺球蛋白 thyroglobulin(TG)
- 甲状腺相关眼病 thyroid-associated ophthalmopathy(TAO)
- 甲状腺影像报告和数据系统
Thyroid Imaging Reporting and Data System(TI-RADS)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 碱性磷酸酶 alkaline phosphatase(ALP)
- 间接免疫荧光法 indirect immunofluorescence assay(IFA)
- 胶质瘤 CpG 岛甲基化表型
glioma CpG island methylator phenotype(G-CIMP)
- 胶质细胞胞质包涵体 glial cytoplasmic inclusion(GCI)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 接触蛋白相关蛋白-2
contactin-associated protein 2(CASPR2)
- TAR DNA 结合蛋白 43
trans-activation response DNA binding protein 43(TDP-43)
- 金属蛋白酶组织抑制因子 3
tissue inhibitor of metalloproteinase 3(TIMP3)
- 进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)
- 颈内动脉 internal carotid artery(ICA)
- 静脉注射甲泼尼龙 intravenous methylprednisolone(IVMP)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)
- 巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)
- 抗干燥综合征 A 型抗体
A type Sjögren's syndrome antibody(SSA)