

• 论 著 •

成都市郫都区人群 TSH 参考区间的建立及验证*

张 艳^{1,2}, 赵珍珍¹, 应斌武^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 成都市郫都区中医医院检验科, 四川成都 611730

摘要:目的 采用间接法建立适用于成都市郫都区人群的性别、年龄特异的促甲状腺激素(TSH)参考区间。方法 收集 2022 年 3 月至 2023 年 8 月成都市郫都区中医医院 37 514 例患者的 TSH 数据,根据筛选标准对数据进行删减,采用偏度-峰度法进行正态性检验, Turkey 法剔除离群值。不同性别和年龄 TSH 水平比较分别采用 Mann-Whitney *U* 检验、Kruskal-Wallis *H* 检验。应用非参数法建立 TSH 参考区间,并采用 2 种方法验证其可靠性,当其与试剂说明书参考区间的相对偏差小于参考变化值(RCV)或用于验证人群时>90%的 TSH 结果在参考区间内,则证明结果可靠。结果 共纳入 25 761 例患者的有效 TSH 数据,男 9 363 例,女 16 398 例。按年龄段将其分为 8 个亚组,即 10~<18、18~30、>30~40、>40~50、>50~60、>60~70、>70~80、>80~90 岁,男性 TSH 参考区间依次为 0.457~4.884、0.465~4.229、0.445~4.918、0.457~4.826、0.471~5.160、0.425~5.477、0.456~5.645、0.465~6.418 $\mu\text{IU/mL}$,女性 TSH 参考区间依次为 0.546~5.196、0.592~5.499、0.606~5.815、0.549~5.915、0.527~6.099、0.457~5.927、0.435~6.078、0.415~6.321 $\mu\text{IU/mL}$ 。参考区间上限、下限与试剂说明书的相对偏差均小于 RCV(49.85%);在用于验证人群时,各组均有大于 90%的 TSH 结果在参考区间内。结论 采用间接法建立了性别和年龄特异的成都市郫都区人群 TSH 参考区间,可为甲状腺疾病的精准诊疗提供参考依据。

关键词:促甲状腺激素; 参考区间; 间接法; 年龄; 性别

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.009

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)17-2092-06

文献标志码:A

Establishment and verification of TSH reference interval for population in Pidu District of Chengdu*

ZHANG Yan^{1,2}, ZHAO Zhenzhen¹, YING Binwu^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu, Sichuan 611730, China

Abstract: **Objective** To establish sex-and age-specific reference interval of thyroid stimulating hormone (TSH) for the population in Pidu District of Chengdu by an indirect method. **Methods** Data that did not meet the screening criteria were excluded. The TSH data of 37 514 patients from Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District from March 2022 to August 2023 were collected. The data were deleted according to the screening criteria. The skewness-kurtosis method was used to test the normality, and the Turkey method was used to eliminate the outliers. The TSH levels of different genders and ages were compared by Mann-Whitney *U* test and Kruskal-Wallis *H* test, respectively. Non-parametric methods were used to calculate TSH reference interval. Its reliability was verified by two methods: when the relative deviation from the reference interval of the reagent specification was less than the reference change value (RCV) or more than 90% of the TSH result was within the reference interval, the result were proved to be reliable. **Results** A total of 25 761 valid TSH data were included, 9 363 men and 16 398 women. They were divided into 8 subgroups according to age: 10~<18, 18~30, >30~40, >40~50, >50~60, >60~70, >70~80, >80~90. Male TSH reference interval is 0.457~4.884, 0.465~4.229, 0.445~4.918, 0.457~4.826, 0.471~5.160, 0.425~5.477, 0.456~5.645, 0.465~6.418 $\mu\text{IU/mL}$, respectively. The reference range of female TSH was 0.546~5.196, 0.592~5.499, 0.606~5.815, 0.549~5.915, 0.527~6.099, 0.457~5.927, 0.435~6.078, 0.415~6.321 $\mu\text{IU/mL}$. The relative deviations between the upper limit and lower limit of the reference interval and the reagent specification

* 基金项目:成都市医学科研课题(2022376);成都中医药大学“杏林学者”医院专项(XJ2022000801, XJ2023013901)。

作者简介:张艳,女,副主任技师,主要从事临床检验诊断学研究。△ 通信作者, E-mail:yingbinwu@scu.edu.cn。

were smaller than the *RCV* (49.85%). When used to validate the population, each group had more than 90% TSH results in the reference interval. **Conclusion** A gender-and age-specific TSH reference interval is established by indirect method using big data, which can provide reference for accurate diagnosis and treatment of thyroid diseases.

Key words: thyroid-stimulating hormone; reference interval; indirect method; age; gender

甲状腺疾病是一种常见的内分泌疾病,其症状和体征通常是非特异的,临床医生需检测甲状腺功能生物标志物进行诊断和疗效监测。促甲状腺激素(TSH)是判断甲状腺功能最敏感的指标之一^[1],参考区间是临床解释检测结果最常用的方式,医生将根据甲状腺功能标志物检测结果做出初步判断。因此,实验室提供的 TSH 参考区间是否可靠和实用,决定临床医生能否有效地为患者提供准确的诊断和治疗。

大部分实验室均直接使用试剂说明书提供的参考区间。由于人群、地域、生活习惯、疾病的流行病学表现等多方面的差异,并且直接法建立的参考区间基于比日常临床实践中更严格的分析前条件,直接使用可能导致参考区间在实验室间差异高于测量结果的分析差异^[2]。此外,部分研究显示 TSH 存在性别和年龄间的差异^[1],统一采用试剂说明书提供的参考区间可能出现部分患者诊断错误的情况。所以实验室应建立针对检测方法和适用当地人群特征的 TSH 参考区间。国际临床化学和检验医学联合会(IFCC)鼓励使用间接法来建立参考区间^[3],该方法是基于常规检测的实验室现有数据,易于实施。大量研究也证实利用大数据估算参考区间是准确和可重复的^[4-6]。本研究的目的是采用间接法利用实验室大数据建立适用于成都市郫都区人群的性别、年龄特异的 TSH 参考区间,评估其可靠性和实用性,为临床甲状腺疾病诊疗提供更合适的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 3 月至 2023 年 8 月成都市郫都区中医医院甲状腺功能生物标志物检测数据,纳入 37 514 例患者的 TSH 数据。排除标准:甲状腺相关疾病患者;抗甲状腺球蛋白抗体或抗甲状腺过氧化物酶抗体异常者;年龄小于 10 岁或大于 90 岁人群;超出 TSH 检测限($<0.003\ \mu\text{IU/mL}$ 或 $>100\ \mu\text{IU/mL}$);妊娠期女性。数据收集期间出现多次检测结果的患者仅保留第 1 次数据。本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 TSH 水平使用雅培 ARCHITECT i2000SR 全自动免疫分析仪及雅培原装试剂和校准品进行检测。每天使用两个水平(1 和 2)的质控品(Bio-Rad Laboratories)进行室内质量控制监测,并按计划参与国家卫生健康委员会和四川省临床检验中心组织的外部质量评估活动,以监测所使用方法的质量表现。

1.3 方法 对纳入分析的数据进行正态性检验,采用 Box-Cox 法将数据转化为正态或近似正态。采用 Turkey 法^[7]剔除离群值。如果 TSH 水平在性别和年龄之间存在差异,则区分亚组建立参考区间。采用非参数法计算参考区间的下限(2.5%分位数)、上限(97.5%分位数)和 95%置信区间(95%CI)。

应用两种方法验证参考区间的可靠性。计算建立的参考区间与试剂说明书提供的参考区间的相对偏差,小于参考变化值(*RCV*),则差异无统计学意义^[1]。 $RCV = Z \times 2^{1/2} \times (CV_A^2 + CV_1^2)^{1/2}$ 。在 95%概率下, Z 的双边值为 1.96; CV_A 为实验室分析不精密度,根据 2 个水平质控品分析不精密度计算而来: $CV_A = (CV_1^2 + CV_2^2)^{1/2}$,近 3 个月累计 CV_1 、 CV_2 分别为 2.29%、2.22%, CV_1 来自 EFLM 数据库^[8],为 17.7%。另外,根据我国 2022 年发布的行业标准^[9]中的参考区间验证方法,从 2023 年 9 月至 2023 年 12 月检测的甲状腺功能生物标志物数据中,选取各亚组不少于 20 例的 TSH 结果,对已建立的参考区间进行验证,筛选标准与建立时的标准一致;大于 90%的 TSH 结果在参考区间内,则认为是可靠的。

1.4 统计学处理 应用 WPS office、SPSS23.0 软件进行统计分析。采用偏度-峰度法检验数据分布的正态性。性别间比较采用 Mann-Whitney U 检验,年龄组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据分布特征 收集 37 514 例患者 TSH 数据,按标准筛选后 25 761 例纳入分析,呈偏态分布,经 Box-Cox 转换后的数据近似正态分布。排除离群值后数据经 Box-Cox 转换后符合正态分布;数据分布特征见表 1,频数分布见图 1。

表 1 TSH 数据分布特征							
项目	总例数 (<i>n</i>)	男 (<i>n</i>)	女 (<i>n</i>)	原始数据		Box-Cox 转换后	
				偏度	峰度	偏度	峰度
纳入数据	25 761	9 363	16 398	13.8	270.2	0.2	5.3
剔除离群值后	24 671	9 019	15 652	1.5	2.6	0.0	-0.2

2.2 参考区间的建立 不同性别和年龄间 TSH 水平差异均有统计学意义($P < 0.001$ 、 $P < 0.05$)。因此需区分性别建立参考区间,并按年龄分为 8 个亚组。采用非参数方法计算总体人群、不同性别、不同年龄的 TSH 参考区间,结果显示女性参考区间及宽度均

高于男性,见表 2。随着年龄的增加,TSH 的参考区 下限变化不明显。见图 2。
间上限呈上升趋势,这种变化在男性中更为明显,而

表 2 不同性别、年龄的 TSH 参考区间及 95%CI

性别	年龄(岁)	总例数(<i>n</i>)	下限(μ IU/mL)	上限(μ IU/mL)	宽度(μ IU/mL)
男性					
	10~<18	336	0.457(0.353~0.557)	4.884(4.343~5.597)	4.427
	18~30	796	0.465(0.415~0.538)	4.229(4.007~5.010)	3.764
	>30~40	1 348	0.445(0.424~0.495)	4.918(4.648~5.251)	4.472
	>40~50	1 292	0.457(0.412~0.500)	4.826(4.349~5.163)	4.370
	>50~60	1 933	0.471(0.442~0.505)	5.160(4.813~5.492)	4.689
	>60~70	1 330	0.425(0.398~0.455)	5.477(5.230~5.963)	5.052
	>70~80	1 315	0.456(0.426~0.489)	5.645(5.207~6.032)	5.190
	>80~90	669	0.465(0.394~0.497)	6.418(5.922~6.576)	5.953
	合计	9 019	0.454(0.445~0.464)	5.220(5.078~5.433)	4.766
女性					
	10~<18	798	0.546(0.474~0.613)	5.196(4.858~5.948)	4.650
	18~30	2 588	0.592(0.545~0.631)	5.499(5.259~5.769)	4.907
	>30~40	2 902	0.606(0.566~0.643)	5.815(5.546~6.122)	5.209
	>40~50	2 497	0.549(0.516~0.598)	5.915(5.632~6.259)	5.366
	>50~60	2 904	0.527(0.483~0.577)	6.099(5.827~6.557)	5.572
	>60~70	1 665	0.457(0.427~0.513)	5.927(5.540~6.329)	5.470
	>70~80	1 599	0.435(0.408~0.472)	6.078(5.720~6.613)	5.643
	>80~90	699	0.415(0.385~0.442)	6.321(5.660~6.651)	5.906
	合计	15 652	0.517(0.502~0.532)	5.903(5.769~6.020)	5.386
总体					
	10~90	24 671	0.487(0.478~0.498)	5.693(5.607~5.788)	5.206

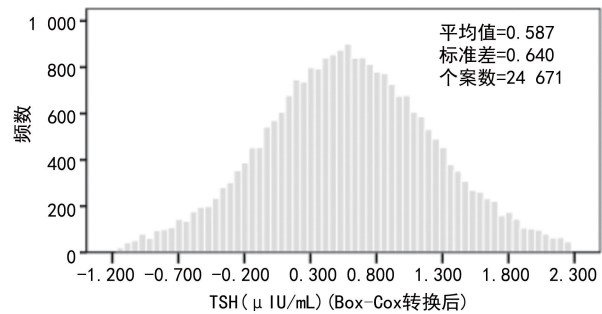


图 1 TSH 水平频数分布图

2.3 参考区间的验证 计算的 CV_A 和 RCV 分别为

表 3 两种方法对新建 TSH 参考区间的验证

性别	年龄(岁)	相对偏差(%)		人群验证		
		下限	上限	总例数(<i>n</i>)	参考区间内例数(<i>n</i>)	参考区间内的人群占比(%)
男性						
	10~<18	23.48	-1.14	53	49	92.45
	18~30	24.67	-16.81	278	254	91.37
	>30~40	21.43	-0.46	439	414	94.31

3.19%和 49.85%。试剂说明书提供的 TSH 参考区 间为 0.350~4.940 μ IU/mL,宽度 4.590 μ IU/mL。新建参考区间与试剂说明书提供的参考区间的相对 偏差均小于 RCV;在验证人群中,TSH 结果位于新建 参考区间内的比例均高于 90%,统计结果见表 3。
2.4 两种参考区间对 TSH 结果判断 当按性别、年 龄分组的参考区间用于研究人群时,TSH 超出试剂 说明书提供参考区间的人群可被重新归类为正常,各 亚组占比不同,见表 4。

续表 3 两种方法对新建 TSH 参考区间的验证

性别	年龄(岁)	相对偏差(%)		人群验证		
		下限	上限	总例数(<i>n</i>)	参考区间内例数(<i>n</i>)	参考区间内的人群占比(%)
女性	>40~50	23.35	-2.35	402	384	95.52
	>50~60	25.75	4.27	495	458	92.53
	>60~70	17.65	9.81	399	383	95.99
	>70~80	23.21	12.49	398	368	92.46
	>80~90	24.77	23.03	192	181	94.27
	合计	22.91	5.36	2 656	2 495	93.94
	10~<18	35.87	4.92	129	120	93.02
	18~30	40.87	10.16	830	779	93.86
	>30~40	42.20	16.48	863	789	91.43
	>40~50	36.28	16.49	696	648	93.10
女性	>50~60	33.54	19.00	796	733	92.09
	>60~70	23.35	16.65	468	424	90.60
	>70~80	19.54	18.72	491	450	91.65
	>80~90	15.56	21.84	170	163	95.88
	合计	32.30	16.31	4 443	4 110	92.51
总体	10~90	28.10	13.23	7 099	6 609	93.10

表 4 试剂说明书和新建参考区间上限的 TSH 结果分布

性别	年龄(岁)	总例数(<i>n</i>)	TSH 超过试剂说明书参考区间上限		TSH 超过新建参考区间上限		TSH 重新归类为正常的人群	
			例数(<i>n</i>)	占比(%)	例数(<i>n</i>)	占比(%)	在超过试剂说明书上限人群中的占比(%)	在总人群中的占比(%)
男性	10~<18	336	7	2.08	8	2.38	-14.29	-0.30
	18~30	796	16	2.01	19	2.39	-18.75	-0.38
	>30~40	1 348	31	2.30	33	2.45	-6.45	-0.15
	>40~50	1 292	28	2.17	32	2.48	-14.29	-0.31
	>50~60	1 933	54	2.79	48	2.48	11.11	0.31
	>60~70	1 330	57	4.29	33	2.48	42.11	1.80
	>70~80	1 315	52	3.95	32	2.43	38.46	1.52
	>80~90	669	40	5.98	16	2.39	60.00	3.59
	合计	9 019	282	3.13	225	2.49	20.21	0.63
女性	10~<18	798	22	2.76	19	2.38	13.64	0.38
	18~30	2 588	106	4.10	64	2.47	39.62	1.62
	>30~40	2 902	143	4.93	72	2.48	49.65	2.45
	>40~50	2 497	148	5.93	62	2.48	59.21	3.60
	>50~60	2 904	178	6.13	72	2.48	61.70	3.99
	>60~70	1 665	96	5.77	41	2.46	54.95	3.00
	>70~80	1 599	89	5.57	39	2.44	53.57	2.81

续表 4 试剂说明书和新建参考区间上限的 TSH 结果分布

性别	年龄 (岁)	总例数 (n)	TSH 超过试剂说明书 参考区间上限		TSH 超过新建 参考区间上限		TSH 重新归类为正常的人群	
			例数 (n)	占比 (%)	例数 (n)	占比 (%)	在超过试剂说明书上限 人群中的占比(%)	在总人群中的 占比(%)
总体	>80~90	699	43	6.15	17	2.43	59.52	3.58
	合计	15 652	828	5.29	391	2.50	52.78	2.79
	10~90	24 671	1 110	4.50	615	2.49	44.59	2.01

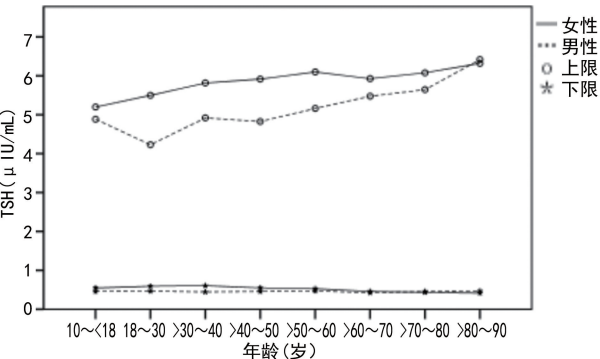


图 2 各年龄组的 TSH 参考区间下限和上限

3 讨 论

本研究利用大数据建立了成都市郫都区人群的 TSH 参考区间,女性高于男性,区间范围也更宽。随着年龄的增加 TSH 参考区间上限和宽度均逐渐升高,男性的变化趋势更明显。使用与性别、年龄相适应的参考区间时,有不同占比的研究人群的 TSH 水平从升高重新分类为正常。

参考区间是检验结果在人群中分布的 95% 区间,代表“健康状况良好”的生理状态,包括了检测系统的分析变异和特定人群中分析物的生物学变异^[3,10],而人群个体间生物学变异(CV_G)决定了参考区间的宽度^[11]。在某些采用间接法建立参考区间的研究中选择了体检人群^[3,7],但采用所有受检人群实际检测数据建立参考区间更符合常规就诊人群的特征,更加便捷和实用。有研究表明,当研究人群中存在 10%~30% 的异常数据时,不会影响参考区间建立的可靠性^[1]。本研究纳入了所有测试人群的 TSH 数据,并严格剔除离群值,确保参考区间的准确性。

试剂说明书及行业标准^[9]提供的 TSH 参考区间通常来自 18 岁及以上人群。有研究显示,新生儿 TSH 水平较高,随年龄增长逐渐下降,此后趋于保持相对稳定的水平,0~<18 岁的未成年人中 TSH 水平差异无统计学意义($P>0.05$)^[12-13]。本研究将本实验室检测数量相对较多的 10~<18 岁的未成年人单独成组建立 TSH 参考区间,符合人群的总体变化规律。

与 YILDIZ 等^[14]报道的结果不同,本研究结果显示,TSH 水平在性别和年龄间的差异均有统计学意

义,因此本研究区分了性别和年龄计算参考区间,女性参考区间高于男性,并且宽度也更宽;参考区间的宽度随着年龄的增加而增宽。ZHANG 等^[11]在针对该地区人群的 TSH 生物学变异的研究中报道,女性 CV_G 高于男性,可能是导致女性参考区间更宽的原因,也证实本地区人群分布特征的稳定性。本研究中,参考区间宽度随年龄的变化也可能是由于生理状态的改变导致不同年龄段的 CV_G 不同所致,各组的 TSH 参考区间下限介于试剂说明书和行业标准提供的下限之间,除≤50 岁的男性外,TSH 参考区间上限均高于试剂说明书。这可能与年轻男性需要更多的能量供应,甲状腺素水平较高,从而抑制 TSH 分泌有关^[1]。随着年龄的增加参考区间下限无明显改变,但上限逐渐升高且在男性中更明显,>80~90 岁最高。这与 RAVEROT 等^[15]的研究结果一致,但与张顺利等^[1]的报道略有差异。在多项研究中出现 TSH 在性别、年龄,以及随年龄变化趋势等结果的不同,可能是由于地域、生活习惯、疾病的流行病学表现等多方面的差异造成个体间的生物学变异的不同所致^[1,7,14]。

试剂说明书及行业标准两种方法均证实了本研究建立的参考区间是可靠的,可在临床实践中用于郫都区人群 TSH 结果分析。将性别、年龄特异的参考区间用于研究人群时,在超过试剂说明书中提供的参考区间的 TSH 数据中,最高有 61.70% 的结果被重新分类为正常。因 TSH 水平随着年龄增加而升高,被重新分类的比例也随着年龄的增长而上升,这与 RAVEROT 等^[15]的研究一致。也就是说,采用试剂说明书参考区间时,老年人中会有更多的人被诊断为亚临床甲状腺功能减退,且女性多于男性。这与《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)》^[16]中流行病学调查数据一致。因此,采用与性别、年龄相适应的参考区间能够更加准确地评估甲状腺功能。

TSH 本身受多种因素影响,本研究的局限性在于未对就诊人群进行分类,不同基础疾病状态下的生物学变异是否对 TSH 参考区间的建立有影响需进一步的研究。此外,研究数据来自一个实验室,并且免疫学方法检测的结果在不同商品化试剂间差异较大,因此不一定适用于区域内的其他实验室。

综上所述,参考区间涵盖了所用检测系统的分析

误差和当地人群的变异性,试剂说明书中提供的参考区间可能不适用。采用间接法利用大数据建立当地人群特异性参考区间简单可靠,实验室建立区分性别、年龄的 TSH 参考区间可能更利于甲状腺疾病的准确诊治。

参考文献

[1] 张顺利,莫玉,成斐,等.利用大数据间接法建立成年人促甲状腺激素参考区间[J].中华检验医学杂志,2021,44(7):627-632.

[2] DENELZEN W P J,BROUWER N,THELEN M H,et al. NUMBER:standardized reference intervals in the Netherlands using a 'big data' approach[J].Clin Chem Lab Med,2018,57(1):42-56.

[3] JONES G R D,HAECKEL R,LOH T P,et al. IFCC Committee on reference intervals and decision limits. Indirect methods for reference interval determination-review and recommendations[J].Clin Chem Lab Med,2018,57(1):20-29.

[4] 黄建宏,刘洋洋,普智飞,等.通过信息系统数据库建立血清肌酐参考区间的探讨[J].国际检验医学杂志,2020,41(增1):225-229.

[5] WANG D,MA C,ZOU Y,et al. Gender and age-specific reference intervals of common biochemical analytes in Chinese population:derivation using real laboratory data[J].J Med Biochem,2020,39(3):384-391.

[6] 谢叶红,孔丽蕊,张艳,等.成都市郫都区女性不同年龄段肿瘤标志物参考区间建立及验证[J].国际检验医学杂志,2023,44(8):978-982.

[7] 刘晓文,沈隽霏,吴文浩,等.采用间接法建立上海地区游离甲状腺素和促甲状腺激素参考区间[J].临床检验杂志,2020,38(5):380-383.

[8] AARSAND A K,FERNANDEZ C P,WEBSTER C,et al.

The EFLM biological variation database[EB/OL].(2024-01-06)[2024-03-13].<https://biologicalvariation.eu/>.

[9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.临床常用生化检验项目参考区间第10部分:血清三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺激素:WS/T 404.10-2022[S].北京:中国标准出版社,2022.

[10] PLACZKOWSKA S,TERPINSKA M,PIWOWAR A. Establishing laboratory-specific reference intervals for TSH and fT4 by use of the indirect Hoffman method[J].PLoS One,2022,17(1):e0261715.

[11] ZHANG Y,HE D H,JIANG S H N,et al. Biological variation of thyroid function biomarkers over 24 hours[J].Clin Chim Acta,2021,523:519-524.

[12] 李怀远,蒋黎敏,钱悦平,等.上海地区儿童甲状腺功能检测指标参考区间的建立[J].检验医学,2016,31(12):1045-1049.

[13] 李红娟,李严,靳增明,等.不同年龄儿童甲状腺功能检测指标参考区间的建立[J].中国卫生检验杂志,2019,29(13):1595-1598.

[14] YILDIZ Z,DAGDELEN L K. Reference intervals for thyroid disorders calculated by indirect method and comparison with reference change values[J].Biochem Med (Zagreb),2023,33(1):010704.

[15] RAVEROT V,BONJOUR M,ABEILLON D P J,et al. Age-and sex-specific TSH upper-limit reference intervals in the general french population:there is a need to adjust our actual practices[J].J Clin Med,2020,9(3):792.

[16] 中华医学会老年医学分会老年内分泌代谢疾病学组,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组.中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)[J].中华老年医学杂志,2021,40(5):529-549.

(收稿日期:2023-12-25 修回日期:2024-05-15)

(上接第 2091 页)

[19] KABIR M T,UDDIN M S,BEGUM M M,et al. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease:multitargeting strategy based on anti-Alzheimer's drugs repositioning[J].Curr Pharm Design,2019,25(33):3519-3535.

[20] LIN Y P,IQBAL U,NGUYEN P A,et al. The concomitant association of thyroid disorders and myasthenia gravis[J].Transl Neurosci,2017,8:27-30.

[21] ZHU Y,WANG B,HAO Y,et al. Clinical features of myasthenia gravis with neurological and systemic autoimmune diseases[J].Front Immunol,2023,14:1223322.

[22] DING X J,LI H Y,WANG H,et al. Altered gut microbiota and metabolites in untreated myasthenia gravis patients[J].Front Neurol,2023,14:1248336.

[23] ALSOP T,WILLIAMS K,GOMERSALL S. Physical activity and sedentary behaviour in people with myasthenia gravis:a cross-sectional study[J].J Neuromuscular Dis,2022,9(1):137-146.

[24] GILHUS N E. Physical training and exercise in myasthe-

nia gravis[J].Neuromuscular Disord,2021,31(3):169-173.

[25] HAGGÅRD L,ANDERSSON M,PUNGA A R. β -glucans reduce LDL cholesterol in patients with myasthenia gravis[J].Eur J Clin Nutr,2013,67(2):226-227.

[26] O'CONNOR L,WESTERBERG E,PUNGA A R. Myasthenia gravis and physical exercise:a novel paradigm[J].Front Neurol,2020,11:675.

[27] BINU A,KUMAR S S,PADMA U D,et al. Pathophysiological basis in the management of myasthenia gravis;a mini review[J].Inflammopharmacology,2022,30(1):61-71.

[28] EVOLI A. Myasthenia gravis:new developments in research and treatment[J].Curr Opin Neurol,2017,30(5):464-70.

[29] MÜLLGES W,STOLL G. Myasthenia gravis[J].Der Nervenarzt,2019,90(10):1055-1066.

(收稿日期:2023-12-05 修回日期:2024-04-10)