

重症肌无力临床分型及其在外科中的应用

李荣耀,王亨强,盛峰喜,张文强,李丰科,黄壮士*

(郑州大学第二附属医院胸外科,郑州 450014)

中图分类号: R746.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2018)06-1139-05

摘要: 重症肌无力(MG)临床分型在指导MG患者的诊断、治疗、预后等方面具有重要作用。为此,临床医师一直在积极探索其分型方法,目前已出现数种MG分型系统,如经典的Osserman分型、美国重症肌无力基金会分型及近年来出现的以免疫学为基础的多维度分型系统等。同时,MG分型在外科领域也有重要作用,其常作为预测术后MG危象的重要指标,从而大大降低了围术期病死率。但目前各分型在临床应用方面还存在一定的不足,故未来需继续探索对MG的诊断、治疗具有指导意义的分型。

关键词: 重症肌无力; 临床分型; 肌无力危象; 预后

Clinical Classification of Myasthenia Gravis and Its Application in Surgery Li Rongyao, WANG Hengqiang, SHENG Fengxi, ZHANG Wenqiang, LI Fengke, HUANG Zhuangshi. (Department of Thoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China)

Abstract: The clinical classification of myasthenia gravis(MG) plays a very important role in guiding the diagnosis, treatment and prognosis of MG patients. For this reason, clinicians have been actively exploring their typing methods. At present, there are several MG typing systems, such as the classic Osserman classification, the American myasthenia gravis foundation classification, and immunology based multidimensional typing system in recent years. At the same time, MG typing also plays an important role in the field of surgery. It is often used as an important index to predict postoperative MG crisis, which greatly reduces perioperative mortality. But at present, there are still some shortcomings in terms of clinical application of each classification, so we need to continue to explore the guiding significance of the diagnosis and treatment of MG in the future.

Key words: Myasthenia gravis; Clinical classification; Myasthenic crisis; Prognosis

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)临床分型始于20世纪中期^[1],其出现使临床医师对该病的诊断、治疗、预后等有了深入认识,并利用其分型系统开展一系列临床研究,如按照分型评估疾病的严重程度、选择恰当的治疗方案、判断疾病的预后等。随着MG外科治疗的出现,其分型系统在指导外科治疗方面也发挥重要作用,如用于手术适应证的判断、手术时机的选择、术后危象预测等,尤其在预测术后危象方面起十分积极的作用。MG是由自身免疫抗体介导的一种少见病,主要累及横纹肌,常表现为受累肌群的乏力及易疲劳,临床上典型的晨轻暮重

的特点^[2-3]。多项临床研究认为,胸腺切除对缓解、控制MG症状有明显疗效^[4-8],而术后MG危象是MG患者严重的术后并发症,也是患者术后早期死亡的主要原因^[9-10],故临床分型一直被外科医师作为预测术后危象发生率的指标。现就MG的临床分型及其外科应用价值予以综述,以期临床工作者在诊疗MG方面提供参考。

1 MG的分型

1.1 Osserman分型 1958年,Osserman等^[11]在回顾总结282例MG患者的基础上,考虑发病年龄、疾病进展情况、全身症状、对药物治疗反应、预后等因素首次提出MG临床分型。按照发病年龄分为少儿组与成人组,其中少儿组又分为婴儿型和少年型两种亚型,婴儿型一般由母体内抗体物质通过胎盘

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.06.019

*通信作者 E-mail: chest@163.com

传递给婴儿,属自限性疾病,预后良好;少年型多在出生后或青春期的任何时间发病,患者多表现为单纯眼外肌麻痹,部分患者可伴有吞咽困难及四肢无力。而成人组根据疾病进展特点、全身情况及是否伴有肌肉萎缩分为 5 种亚型,其中 I 型病变局限,进展缓慢,预后好;II 型累及两组或以上肌群,通常需要药物控制,预后稍差;III 型起病急、进展快,常累及延髓和呼吸肌,出现严重的呼吸系统症状,预后较差;IV 型隐袭起病,缓慢进展,1~2 年内可发展为 III 型;V 型半年内即出现骨骼肌萎缩。Osserman 分型的出现使人们对 MG 这种较为罕见的疾病有了全新认识,在推动此病的诊疗方面起积极作用,并对预测患者的治疗效果及判断预后有很好的指导作用。Osserman 等^[12]基于更加丰富的临床实践对 1958 年的 MG 分型进行了改良,少儿组基本未做改动,成人组修改幅度很大:I 型修改为单纯眼肌型;II 型根据全身症状的轻重细分为轻度全身型和重度全身型两个亚型;III 型、IV 型与之前分型的标准一致;V 型撤销。随后,这种分型标准被大多数临床医师作为 MG 的经典分型,并一直沿用至今。

1.2 曾氏分型 国内对 MG 疾病的认识相对较晚,前期诊疗方面的实践基本借鉴于国外的有关报道,其分型也主要采用 Osserman 分型方法。直到 1984 年,曾涟乾^[13]首次提出 MG 的临床分型,基于现有分型在外科领域的应用尤其在预测术后 MG 危象方面存在一定缺陷,他按照疾病发展规律及严重程度将 MG 分为 4 级:①轻型,多限于眼外肌,症状较局限,对药物反应好,预后好。②中型,表现为眼肌型或全身混合性多肌群无力,需要药物维持不能停药;或者进展快,药物治疗效果不好。③重型,多侵害延髓支配肌群,影响吞咽、呼吸功能,并引起呼吸功能不全。④MG 危象型,曾发生过胸闷、呼吸困难等 MG 危象,或目前正处于危象的抢救阶段。该分型经过临床实践得到了一定的认可,其不仅对预测术后 MG 危象具有很好的指导作用,还能帮助外科医师选择合适的手术时机,从而在很大程度上避免 MG 危象的发生^[14]。

Cui 等^[15]对其分型进行了更新,主要变化为:①外科治疗应选择在缓解稳定期内实施,故加入了临床病程分期(缓解稳定期/发作进展期),这可在一定程度上避免 MG 危象的发生。②添加了潜在

危象型。他们认为,只要既往有胸闷、呼吸困难症状而不考虑是否发生 MG 危象应归为此类。更新后的临床分型更加适合外科领域的应用,具有一定的推广意义。

1.3 陈氏分型 有学者单纯按照受累肌群将 MG 分为:①单纯眼肌型;②延髓肌型;③全身 MG 型;④单纯脊髓肌型;⑤肌萎缩型^[16]。其是 Osserman 分型的变体,由于大多数 MG 患者表现为全身多处肌群受累,受累肌群间没有明显的界线,故不能单纯地将 MG 症状划归为具体肌群受累,这可能是该分型无法推广的原因。

1.4 美国重症肌无力基金会(Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA)分型 经过不断的临床实践,人们发现 Osserman 分型考虑因素单一且主观性较强,所以一个能被广泛接受且简单实用的 MG 临床分型分级系统亟待制订。MGFA 认为,Osserman 及其改良分型均基于主观评估,不能定量测定疾病的严重程度,如一个医师将某患者的症状划归为轻度全身型,而另一个医师可能将同一个患者的症状划归为中度甚至重度全身型,由于没有统一的临床参考标准,给 MG 的临床诊疗带来很大麻烦^[17]。2000 年, MGFA 推出了基于定量测试的临床分型与定量 MG 评分量表^[17]。在临床分型中,由于眼肌受累表现特殊单列为 I 型;而 II、III、IV 型按照全身受累情况的严重程度分为轻、中、重三种类别,若主要为四肢和(或)躯干受累则亚型为 A,若主要为咽喉肌和(或)呼吸肌受累则亚型为 B;V 型为 MG 危象型,需要气管插管、应用呼吸机等辅助通气支持治疗。评分量表则根据全身各处肌群的严重程度进行等级评分,体现了 MG 患者受累肌群的选择性及临床症状的严重程度,适用于病情轻重和诊疗疗效的比较。此分型具有简单、便于操作等特点,临床上正逐步取代 Osserman 分型的趋势^[18-19]。

1.5 以免疫学为基础的多维度分型系统 传统的临床分型(Osserman 分型、MGFA 分型)仅基于受累肌群的范围和疾病的严重程度,没有参考疾病的致病机制(血清抗体种类、遗传因素及可能的治疗靶点等),故在追求精准医学的时代,早期分型具有一定的局限性^[18]。进入 21 世纪,随着分子生物学、免疫学及免疫技术的发展, MG 血清学抗体不断被检出,不同血清抗体患者之间有不同的临床表现、不同

的治疗方案与效果,甚至出现有差异的预后。因此,有学者提出了基于免疫学特点的多维度 MG 临床分型,并证实其对疾病的诊断、评估、靶向治疗及预后均有一定益处^[20]。

由于以抗体类型为基础的 MG 分型种类繁多且分型依据没有统一标准,其应用受限。Suzuki 等^[21]通过回顾分析既往 MG 患者的临床特征提出以抗体种类为基础的分型标准,通过比较不同抗体类型、临床症状、疾病严重程度等差异,将 MG 分为:①抗钾离子门控通道抗体型,此型患者总体较为严重,延髓肌受累、MG 危象等发生率较高;②伴发胸腺瘤肌球蛋白抗体阳性晚发型;③乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性早发型;④血清阴性的眼肌型。他们认为,该分型对预测疾病进程,指导临床诊疗有一定益处。Meriglioli 和 Sanders^[22]依据发病年龄、临床症状、胸腺情况、抗体类型等,将 MG 分为:①AChR 抗体阳性全身型(不伴胸腺瘤)。a. 早发型,年龄≤40 岁;b. 晚发型,年龄>40 岁。②眼肌型。③MG 伴胸腺瘤。④肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)抗体阳性全身型。⑤血清阴性 MG。Berrih-Aknin 等^[23]依据发病年龄、抗体类型等因素将 MG 分为:①单纯眼肌型。②AChR 抗体阳性全身型。a. 早发型 MG,年龄≤50 岁;b. 晚发型 MG,年龄>50 岁。③AChR 抗体阴性全身型。a. MuSK 阳性 MG;b. 低密度脂蛋白受体相关蛋白抗体阳性 MG;c. 成簇 AChR 型 MG,此型血清中较难检测出 AChR 抗体,其临床特点与 AChR 抗体阳性的经典 MG 类似。Gilhus 和 Verschuuren^[24]将 MG 分为:①早发型 AChR 抗体阳性 MG;②晚发型 AChR 抗体阳性 MG;③MuSK 相关型 MG;④低密度脂蛋白受体相关蛋白相关型 MG;⑤MG 伴胸腺瘤;⑥血清阴性全身型 MG;⑦眼肌型 MG。另有学者依据现在的免疫学观点及疾病发生、发展的特点,并参考现代分型理念提出了新的 MG 亚组分型:依据年龄分为儿童组和成人组,儿童组细化为青春期前和青春后期,成人组则根据发病年龄、是否伴胸腺瘤、体内抗体类型等因素进行分组^[18-25]。该分型是对最近较为热门分型的进一步细化及修订,具有一定的参考价值,并为继续探索最佳 MG 分型提供线索,推动了 MG 的精准治疗发展。

2 MG 分型在外科中的应用

自第 1 例 MG 患者因切除胸腺后 MG 症状得到明显缓解,MG 的外科治疗开始进入临床。虽然目前胸腺在 MG 发病过程的作用机制尚未完全清楚^[26],但胸腺切除对缓解 MG 症状得到广泛认可,基于高质量证据的 Meta 分析也支持胸腺切除对缓解 MG 症状的贡献^[5]。一项随机对照研究表明,胸腺切除联合药物治疗效果显著优于单纯药物治疗,能明显减少药物的使用剂量^[4]。然而,术后 MG 危象是所有外科医师必须面对的严重并发症,因为 MG 症状加重会累及呼吸肌,导致呼吸功能减退,严重者出现呼吸衰竭,进而危及生命,需要及时行气管插管,机械通气辅助呼吸,一旦发生 MG 危象,其围术期病死率明显升高,所以术后 MG 危象是术后死亡的最主要因素之一。因此,对 MG 患者术前进行全面评估十分必要。而 MG 临床分型是术前评估的一项重要内容,对预测术后 MG 危象有积极作用。以分型为基础的 MG 相关研究涉及多个方面,现主要讨论其在外科方面的应用。

2.1 Osserman 分型的外科应用 Leuzzi 等^[27]、Watanabe 等^[28]、丁士芳等^[29]、Chu 等^[9]均按照 Osserman 分型对 MG 患者进行术前分组,分别观察各组术后危象的发生率。结果表明,与 I + II A 患者相比,Osserman 分型 II B 及以上水平的患者术后 MG 危象发生率差异有统计学意义,提示与较低分级的患者相比,高分级的 Osserman 分型患者术后较易发生 MG 危象。因此,Osserman 分型可作为术前预测 MG 危象发生的一项重要指标,值得临床医师关注。马金山等^[30]研究表明,术前 Osserman 分型级别是术后 MG 危象发生的独立危险因素,相对危险度分析提示术前分型与 MG 危象的发生有密切联系。

2.2 MGFA 分型的外科应用 Ando 等^[31]、Lee 等^[32]按照 MGFA 分型对 MG 患者进行术前分组,观察各组术后 MG 危象发生率。结果显示,术前 MGFA 分型与术后 MG 危象发生率之间无明显的相关性,故不能按照分型级别来预测术后 MG 危象的发生率。而有研究表明,MGFA 术前分型与术后 MG 危象相关,且分型级别越高,其危象发生率越高^[33-34]。李瑾和尚珂^[35]进行的 Logistic 单因素回归分析提示,术前分型与术后 MG 危象有关联;但多因素分析

显示 ,MGFA 分型不是术后 MG 危象的独立危险因素。可见 ,MGFA 分型对预测术后 MG 危象的发生率尚有争议 ,未来仍需多中心、大样本的研究。

2.3 曾氏及其改良分型的外科应用 Cui 等^[15]通过病例对照研究发现 ,与按照经典 Osserman 分型相比 ,应用曾氏分型对 MG 患者进行术前分型可显著降低术后 MG 危象的发生率 ,且其术后 MG 危象均发生在发作进展期。杨连凯^[36]对 135 例 MG 患者进行病例对照研究 ,试验组依据曾氏 MG 分型对 MG 患者进行术前管理 ,对处于稳定缓解期的患者进行手术 ,而对处于发作进展期的患者积极进行调整 ,待疾病处于稳定缓解期时再考虑手术;对照组应用 Osserman 分型对 MG 患者进行术前分组。结果显示 ,试验组术后无一例危象发生 ,而对照组术后 MG 危象的发生率为 9.9% ,两组相比差异有统计学意义。可见 ,曾氏 MG 分型、分期较其他分型更适合在外科中应用推广。

3 小结

在 MG 分型方面 ,依据受累肌群、自然病程、疾病严重程度等进行的传统分型 ,与依据发病年龄、自身抗体、临床特征、胸腺情况等进行的现代分型方法间略有差异 ,且各具特色。其中 ,传统分型具有简单、直观、易操作的特点 ,不需要利用特殊仪器检测 ,适合不同工作条件下的医师使用 ,易于推广 ,但它有一定的局限性。因为传统分型只考虑受累肌群、病程进展等因素而缺乏现代免疫病理的支持 ,具有很大的主观性 ,不同临床医师有不同的见解很难达成统一标准 ,对指导疾病治疗与预后存在一定的不足。而基于免疫病理的现代分型能从分子水平推断疾病的特征及其临床表现 ,如血清 MuSK 抗体阳性的 MG 患者症状普遍严重 ,易发生 MG 危象^[37]。因此 ,可根据体内不同抗体类型预测疾病的严重程度 ,帮助选择合理的治疗方案。但由于免疫学及免疫技术仍处于发展中 ,目前还不能完全准确地测定血清抗体类型 ,过去被考虑为血清阴性的 MG 患者 ,应用现代免疫技术在他们体内可能会发现新的抗体类型 ,如在 MG 患者血清中发现的 Cortactin 抗体^[38-39];另一方面 ,同一个患者体内可同时存在两种或两种以上抗体^[18] ,这导致存在将同一患者划归为不同亚组的可能 ,从而给临床诊疗增加一定难度。随着分子生物学、免疫学和基因组学的发展 ,人们对于 MG 的

发病机制有了更深的认识 ,这种认识从症状学到免疫学甚至已经渗透至基因组水平^[40]。未来随着免疫学、病理学、基因组学等相关学科的发展 ,制订出一种对 MG 患者的诊断、治疗和预后等有重要参考价值的分型非常重要。

在 MG 分型的外科应用方面 ,Osserman 分型、MGFA 分型、曾氏 MG 分型等对预测术后 MG 危象具有积极意义 ,MG 患者分型级别越高 ,其术后 MG 危象发生的可能性越大 ,且低分级与高分级术后 MG 危象的发生率差异有统计学意义 ,提示这些分型可作为预测术后 MG 危象发生的一项指标^[27-28 33];但此类分型具有一定的主观性且分型标准不统一 ,故在一定程度上降低了对预测术后 MG 危象的指导意义 ,近期出现的以免疫学为基础的分型系统由于分型标准繁杂、操作难度大等原因很少被外科所采用。未来 ,期待有一种标准统一、简单实用的分型系统来指导外科诊疗工作。

参考文献

- [1] 刘卫彬.重症肌无力[M].北京:人民卫生出版社 2014:1-7.
- [2] Horiuchi K ,Nagai A ,Wakita M ,et al. Myasthenic crisis complicated with myxedema , positive for both anti-acetylcholine receptor and anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies: A case report[J]. Int Med 2018 ,57(2) : 265-268.
- [3] Romi F ,Yu H ,Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups [J]. Curr Opin Immunol 2017 ,49: 9-13.
- [4] Wolfe GI ,Kaminski HJ ,Aban IB ,et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis [J]. N Engl J Med 2016 ,375(6) : 511-522.
- [5] Zhu K ,Li J ,Huang X ,et al. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis [J]. Neurol Sci 2017 ,38(10) : 1753-1760.
- [6] Taioli E ,Paschal PK ,Liu B ,et al. Comparison of conservative treatment and thymectomy on myasthenia gravis outcome [J]. Ann Thorac Surg 2016 ,102(6) : 1805-1813.
- [7] Yano M ,Fujii Y ,Yoshida J ,et al. A Phase II Study of Partial and Subtotal Thymectomy for Thymoma (JART02) [J]. World J Surg 2017 ,41(8) : 2033-2038.
- [8] Muhammed J ,Chen CY ,Wan HW ,et al. Thymectomy for myasthenia gravis: A 10-year review of cases at the hospital universiti sains malaysia [J]. Malays J Med Sci 2016 ,23(4) : 71-78.
- [9] Chu XY ,Xue ZQ ,Wang RW ,et al. Predictors of postoperative myasthenic crisis in patients with myasthenia gravis after thymectomy [J]. Chin Med J (Engl) 2011 ,124(8) : 1246-1250.
- [10] Nam TS ,Lee SH ,Kim BC ,et al. Clinical characteristics and predictive factors of myasthenic crisis after thymectomy [J]. J Clin

- Neurosci 2011 ,18(9) : 1185-1188.
- [11] Osserman KE ,Kornfeld P ,Cohen E *et al.* Studies in myasthenia gravis; review of two hundred eighty-two cases at the Mount Sinai Hospital ,New York City [J]. *AMA Arch Intern Med* ,1958 ,102(1) : 72-81.
- [12] 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(6) : 497-537.
- [13] 曾澍乾. 纵隔外科学[M]. 郑州: 河南科学技术出版社 ,1986: 301-309.
- [14] 崔新征. 重症肌无力新的外科治疗策略及快速康复研究[D]. 郑州: 郑州大学 2016.
- [15] Cui XZ ,Ji XY ,Gao F *et al.* Evaluation of the new classification and surgical strategy for myasthenia gravis [J]. *Am Surg* 2012 ,78(12) : 1329-1335.
- [16] 陈向军 ,吕传真. 重症肌无力的临床分型与诊断[J]. *新医学* ,2000 ,31(5) : 267-268.
- [17] Jaretzki A 3rd ,Barohn RJ ,Ernstoff RM *et al.* 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(1) : 16-23.
- [18] Li HF ,Hong Y ,Xie Y *et al.* Precision medicine in myasthenia gravis: Begin from the data precision [J]. *Ann Transl Med* 2016 ,4(6) : 106.
- [19] Sanders DB ,Wolfe GI ,Benatar M *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis [J]. *Neurology* ,2016 ,87(4) : 419-425.
- [20] Nacu A ,Andersen JB ,Lisnic V *et al.* Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: A review [J]. *Autoimmunity* 2015 ,48(6) : 362-368.
- [21] Suzuki S ,Utsugisawa K ,Nagane Y *et al.* Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status [J]. *Arch Neurol* ,2007 ,64(8) : 1121-1124.
- [22] Meriglioli MN ,Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: Emerging clinical and biological heterogeneity [J]. *Lancet Neurol* 2009 ,8(5) : 475-490.
- [23] Berrih-Aknin S ,Frenkian-Cuvelier M ,Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis [J]. *J Autoimmun* 2014 ,48/49: 143-148.
- [24] Gilhus NE ,Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies [J]. *Lancet Neurol* ,2015 ,14(10) : 1023-1036.
- [25] 李海峰. 重症肌无力亚组分类的新建议[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志* 2017 ,24(1) : 75-76.
- [26] Odaka M ,Tsukamoto Y ,Shibasaki T *et al.* Surgical and oncological outcomes of thoracoscopic thymectomy for thymoma [J]. *J Vis Surg* 2017 ,3: 54.
- [27] Leuzzi G ,Meacci E ,Cusumano G *et al.* Thymectomy in myasthenia gravis: Proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 ,45(4) : e76-88 , discussion e88.
- [28] Watanabe A ,Watanabe T ,Obama T *et al.* Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ,127(3) : 868-876.
- [29] 丁士芳 ,吴大玮 ,李盛梅 ,等. 胸腺瘤伴重症肌无力患者术后肌无力危象的临床分析 [J]. *临床急诊杂志* ,2009 ,10(6) : 327-329.
- [30] 马金山 ,王小雷 ,陈康 ,等. 重症肌无力病人胸腺切除术术后危象发生的多因素分析 [J]. *中华胸心血管外科杂志* ,2011 ,27(1) : 27-29.
- [31] Ando T ,Omasa M ,Kondo T *et al.* Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015 ,48(5) : 705-709 , discussion 709.
- [32] Lee HS ,Lee HS ,Lee HE *et al.* Predictive factors for myasthenic crisis after videoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve* 2015 ,52(2) : 216-220.
- [33] Yu S ,Lin J ,Fu X *et al.* Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy in 178 generalized myasthenia gravis patients in a five-year follow-up study [J]. *Int J Neurosci* ,2014 ,124(11) : 792-798.
- [34] 王昌权. 重症肌无力患者术后肌无力危象发生率及其影响因素 [J]. *中国煤炭工业医学杂志* 2015 ,18(1) : 33-35.
- [35] 李瑾 ,尚珂. 重症肌无力患者胸腺切除术后发生肌无力危象的危险因素分析 [J]. *内科急危重症杂志* ,2016 ,22(4) : 297-299.
- [36] 杨连凯. 重症肌无力围手术期管理及肌无力危象的危险因素分析[D]. 郑州: 郑州大学 2017.
- [37] Verschuuren JJ ,Huijbers MG ,Plomp JJ *et al.* Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor , muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4 [J]. *Autoimmun Rev* 2013 ,12(9) : 918-923.
- [38] Illa I ,Cortés-Vicente E ,Martínez M^a *et al.* Diagnostic utility of cortactin antibodies in myasthenia gravis [J]. *Ann N Y Acad Sci* ,2017 ,1412(1) : 90-94.
- [39] Gilhus NE ,Skeie GO ,Romi F *et al.* Myasthenia gravis -autoantibody characteristics and their implications for therapy [J]. *Nat Rev Neurol* 2016 ,12(5) : 259-268.
- [40] Santos E ,Bettencourt A ,da Silva AM *et al.* HLA and age of onset in myasthenia gravis [J]. *Neuromuscul Disord* 2017 ,27(7) : 650-654.

收稿日期: 2017-11-27 修回日期: 2018-01-28 编辑: 黄晓芳