

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

李海峰

【摘要】 重症肌无力患者可见自主神经症状和使用药物后肌无力症状的加重。自主神经症状可能为重症肌无力临床表现的一部分，亦可由伴随疾病所致；药物引起的肌无力症状加重可能是药物直接作用于神经肌肉接头处，亦可能与其他机制有关。明确事件之间的相伴、相关和因果关系，不仅有利于认识疾病的机制，还能更好地解决临床问题。

【关键词】 重症肌无力； 因果律； 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.008

Concomitant symptom and medicine related exacerbation in myasthenia gravis: how to analyse the clinical causal relationship

LI Hai-feng

Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Medical College Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong, China (Email: drlhf@163.com)

【Abstract】 Symptoms of autonomic nervous system involvement and exacerbation of weakness after taking several medicines are often seen in myasthenia gravis (MG). The autonomic nervous system involvement may be a part of clinical manifestation of MG or may be caused by concomitant diseases in MG. The exacerbation of weakness may be direct effects of medicine on neuromuscular junction or complex impact resulting from various mechanisms. To elucidate the concurrence, association or causal relationship between events not only helps to explore the mechanism of diseases, but also to solve the clinical problems.

【Key words】 Myasthenia gravis; Causality; Review

Fund Project: National Natural Science Foundation of China (No. 81070963); Shandong Provincial Natural Science Foundation (No. ZR2010HM019)

英国的 Hill^[1] 爵士曾经指出：所有科学工作都是不完善的——无论是观察性还是实验性。所有科学工作均会被不断进展的知识挑战和改变。但这对临床医师来说并不意味着可以随便忽视已有的知识，或者在有必要行动时推迟行动。

在临床实践过程中，经常遇到相伴 (concurrency)、相关 (association) 或者因果关系 (cause and effect, causation) 的问题。无论是病因学研究，还是治疗学研究，均需解释某一暴露因子 (致病因子、干预因素) 最终会导致一种结局 (疾病发生、疾病改善) 吗？或者同时存在，也可能仅为相伴

关系；即使二者之间存在相关性，也有可能潜在的 3 种 (甚至第 4 种) 因素有关，无法确证因果关系。因果关系对临床决策十分重要，确证了因果关系，方可能具有针对性地消除作为“因”的暴露因子，以及利用作为“因”的干预因素，达到有效地预防或治疗的目的。

重症肌无力 (MG) 是自身免疫性神经肌肉接头疾病，免疫机制导致神经肌肉接头处乙酰胆碱受体 (AChR) 破坏，使通过乙酰胆碱 (ACh) 与其受体结合而完成的跨突触传导的安全阈下降，从而导致骨骼肌在反复运动后出现疲劳现象。胆碱酯酶抑制剂 (ChEIs) 使突触间隙中的乙酰胆碱降解减少，使与 AChR 结合的乙酰胆碱数量相对增加，从而改善症状。多种因素 (如感染、应激等) 可使重症肌无力患者的自身免疫反应发生改变；又因神经肌肉接头传

基金项目：国家自然科学基金资助项目 (项目编号：81070963)；山东省自然科学基金资助项目 (项目编号：ZR2010HM019)

作者单位：266003 青岛大学医学院附属医院神经内科, Email: drlhf@163.com

导的生理学特性,使重症肌无力症状受到免疫性因素和生理学因素(如药物和疲劳)的共同影响。这些特点,使我们对重症肌无力的临床症状和体征、免疫学和生理学的分析成为理解因果关系的良好模型。笔者就临床比较关心的两个问题,即一些症状是否由重症肌无力所致和某一药物能否引起重症肌无力加重,结合文献进行阐述,并讨论如何看待其临床因果关系。

一、重症肌无力的伴随症状

重症肌无力主要累及骨骼肌,心肌和括约肌是否受累一直存在争论。有些文献报道了合并心功能或括约肌功能障碍的病例。重症肌无力患者存在心室功能异常改变,早有文献报道。Johannessen 等^[2]选择无心肺疾病、高血压和糖尿病的重症肌无力患者作为研究对象,其结果显示,与年龄和心率相匹配的健康对照组相比,部分重症肌无力患者心脏舒张功能减退,而口服吡啶斯的明(也称溴吡斯的明)后 1 h 重新测量,这部分患者的心脏舒张功能恢复;另外发现,重症肌无力组和健康对照组受试者的心脏收缩功能和心率在服用吡啶斯的明前后无改变,但该项研究并未明确解释上述现象。即使服用 ChEIs 后患者的心脏舒张功能明显改善,但因对照组心脏舒张功能在服用 ChEIs 后无改变,且 ChEIs 对心脏收缩功能和心率均无影响,因此认为尚难以确定是否为 ChEIs 的直接作用所致。该项研究的方法学设计十分严谨,排除了临床上易对心功能产生影响的疾病且进行了年龄、心率等因素的匹配,这样获得的心功能数据才是可靠的。而且比较了 ChEIs 对心脏收缩、舒张功能和心率的影响。对该项研究的一个评论^[3]指出,已有研究发现,注射新斯的明后重症肌无力患者降低的射血分数得到改善,室壁运动恢复正常;另有文献报道患者的血清成分与从心肌和骨骼肌分离的 AChR 的反应程度相当^[4-5],因而认为,前述心功能指标的改变结合这些现象能够说明重症肌无力对心肌是有影响的。Furlund 等^[6]采用相似的纳入与排除标准,发现重症肌无力患者的心脏收缩和舒张功能均较健康对照组差,服用吡啶斯的明后 1 h 复查,患者心脏的收缩和舒张功能均恢复。证实了前述研究结果,但解释机制时并未援引前述评论中提供的文献,而是根据自己的观察结果,推测乙酰胆碱具有促进神经节释放去甲肾上腺素从而增强心脏功能的作用;对于重症肌无力患者心功能差的原因,他们认为可能与重

症肌无力患者的抗 Ryanodine 受体(RyR)抗体有关,RyR 在心肌兴奋-收缩耦联中发挥作用,但该研究并未提供支持依据。在上述两项研究中,经 ChEIs 治疗后患者的骨骼肌症状迅速得到改善,支持重症肌无力的诊断,但他们并未仅从心功能改善与肌力改善的类比出发就判断为重症肌无力对心肌功能有影响,这是审慎的。但是,亦无证据支持乙酰胆碱具有促进去甲肾上腺素释放的作用(如心率改变)。还应结合 AChR 抗体和 RyR 抗体的功能试验进一步分析。

Vernino 等^[7]报告 7 例重症肌无力患者在明确诊断前后出现口干、瞳孔扩大、心率、体位性低血压、胃肠动力障碍等自主神经症状与体征,且集中出现而非陆续发生。其中 4 例给予 ChEIs 治疗,3 例自主神经功能部分改善、1 例无效,大多数患者经免疫药物治疗后其自主神经功能障碍改善,但并非迅速缓解,而是随着重症肌无力病情的好转(免疫反应好转)而逐渐改善。上述 7 例患者抗肌肉 AChR 抗体均阳性,其中 3 例抗神经节 AChR 抗体(这 3 例均伴胸腺瘤)阳性,而 P/Q 型钙通道抗体阴性;1 例胃肠动力障碍(腹泻)患者肠活检无异常,但对 ChEIs 亦无反应。该研究未说明这些患者是否合并甲状腺功能障碍,合并自身免疫性疾病以及发生自主神经功能障碍症状之前是否存在感染因素。心动过速和腹泻均可见于甲状腺功能亢进,而合并自身免疫性疾病亦可导致腹泻(被活检排除)和口干(干燥综合征,但该研究并未报告这些患者是否存在相关的自身抗体)。急性^[8-10]和慢性感染^[11-12]均可引起自主神经功能障碍。从发病集中、免疫抑制药治疗有效来看,自身免疫性自主神经病变与重症肌无力共存的可能性更大,尤其是伴抗神经节 AChR 抗体的患者均有胸腺瘤,后者常可与多种自身免疫性疾病共存;患者不表达 P/Q 型钙通道抗体,可排除重症肌无力并 Lambert-Eaton 综合征(LES)的可能,后者可与重症肌无力并存^[13]且伴有自主神经功能障碍和抗神经节 AChR 抗体阳性^[14]。应用 ChEIs 后自主神经功能障碍改善但改善程度不及肌无力症状,则提示抗神经节 AChR 抗体介导的自主神经功能障碍可能与抗肌肉 AChR 抗体介导的骨骼肌无力不同,自主神经功能障碍为重症肌无力伴发而非重症肌无力的一部分。

二、药物引起的症状加重

使用药物后重症肌无力患者临床症状加重,要

分析以下可能:(1)自身病情波动或并发感染使症状加重恰与服药重叠。(2)药物通过其他机制或直接影响 AChR 介导的神经肌肉接头(NMJ)传递,导致病情加重。(3)药物影响免疫状态使重症肌无力本身加重。

1991 年, Berciano 等^[15]报告 1 例可卡因使重症肌无力表现出来(unmasked)的患者:患者在吸食大剂量可卡因后突然出现全身无力伴复视,不伴头痛、抽搐、意识障碍等兴奋剂中毒症状,15 min 后症状消失;6 个月后出现持续的典型重症肌无力症状,出现持续症状前不吸食可卡因时无症状,吸食后即出现明显的临床症状,逐渐小剂量吸食亦可引起症状,均迅速改善;发病后 10 个月经过腾喜龙试验、重复神经电刺激(RNS)和血清 AChR 抗体检测阳性而确诊为重症肌无力。作者在讨论中谈到可卡因中毒的临床表现中并不包含运动神经或神经肌肉接头受累症状,故推测 AChR 的破坏可使其神经肌肉反应性易受到可卡因的影响。1996 年, Daras 等^[16]也报告 1 例诊断明确且采用激素和硫唑嘌呤治疗的重症肌无力患者,在明确诊断后的第 5 年共 8 次因症状加重而入院治疗,其中 3 次由于未遵医嘱服药,另外 5 次发病均出现在吸食可卡因后 24 h 内,症状严重,出现呼吸困难。该例患者每次入院时可卡因尿检均呈阳性反应,而无其他药物滥用史(阿片类或酒精等),其中 4 次血清肌酸激酶(CK)水平明显升高,达 370~1420 U/L,经 ChEIs 和支持治疗 1~4 d 病情即可恢复至加重前水平,且血清肌酸激酶水平恢复正常。虽然 Daras 等^[16]在文章的讨论中提到,动物模型研究发现可卡因可降低神经肌肉的兴奋性,但不影响神经肌肉接头的传导性;但他认为,对已出现神经肌肉接头病变的患者,降低神经肌肉兴奋性可使临床症状加重。同年, Venkatesh 等^[17]报告 1 例胸腺切除术和激素治疗后临床症状已明显缓解的重症肌无力患者,该患者在确诊后第 6 年 4 次因呼吸困难入院,均非停药所致,亦未发现其他诱发因素。询问病史发现患者应用可卡因,4 次住院过程中 3 次可卡因尿检阳性;但未提及是否应用过 ChEIs 及其疗效、停用可卡因后多长时间症状改善;该患者仅 1 次实验室检测血清肌酸激酶水平升高。该文谈到可卡因对心脏钠通道具有阻滞作用,而有心脏钠通道阻滞作用的抗心律失常药物可使重症肌无力患者临床症状加重。

2002 年, Parmar 等^[18]报告 1 例他汀类药物使重

症肌无力症状表现出来的病例。患者服用阿伐他汀 3 个月后出现眼外肌和全身疲劳无力症状,停药后 6 周症状消失,后因血清脂质水平控制欠佳再次应用两种他汀类药物,服药后 2~3 个月又出现无力症状,停药数周内恢复正常。该例患者被诊断为重症肌无力,但实验室检测血清 AChR 抗体阴性。对此报道, Engel^[19]基于未行 ChEI 试验和重复神经电刺激检查而对其诊断提出质疑,认为不能排除他汀类药物影响肌肉代谢所致,同时提出应行肌肉活检排除其他肌肉病。Cartwright 等^[20]2004 年报告 1 例间断性构音障碍 1 年的病例,患者服用他汀类药物后即出现构音障碍加重,血清肌酸激酶于正常值范围,停药后 1 周症状缓解。其后 8 个月内患者曾尝试服用另外 3 种他汀类药物,均于服药后 1 周内症状加重,停药后迅速缓解。此后,患者构音障碍呈渐进性加重并出现晨轻暮重现象,血清 AChR 抗体和重复神经电刺激均呈阳性反应,故诊断为重症肌无力。肌电图未见肌病样异常改变。经吡啶斯的明治疗后构音障碍迅速改善。该例患者服用他汀类药物后症状加重和停药后症状改善的时间均明显短于前述病例。2008 年, Oh 等^[21]报告 170 例诊断明确的重症肌无力患者中 54 例服用他汀类药物,其中 6 例(11.11%)服药后症状加重,均发生在服药后的最初 8 周内,6 例中 2 例伴血清 AChR 抗体水平升高、3 例停用他汀类药物后症状迅速改善,提示可能存在因果关系。但该研究为回顾性研究,无法了解是否还有其他使重症肌无力患者症状加重的因素,因为重症肌无力可自发加重或缓解,感染和应激反应亦可使其症状迅速加重。Gilhus^[22]概括他汀类引起病情加重的相关机制包括:(1)通过影响胆固醇代谢、线粒体功能和泛醌合成而影响肌膜的稳定性。(2)免疫调节作用。Oh 所观察的病例中有 2 例症状加重时血清 AChR 抗体水平升高,且已有多种自身免疫性疾病服用他汀类药物后患者症状加重的报道。他汀类药物可以抑制 T 细胞激活、诱导辅助 T(Th)细胞向 Th2 类细胞方向转化,以及增加调节性 T 细胞数量,亦可作用于 B 细胞和细胞因子;因此在一定程度上解释了他汀类药物使重症肌无力患者症状加重并非直接作用于神经肌肉系统,而是通过免疫调节作用使患者免疫反应加重而使病情加重^[22]。但由其他原因(如感染等常见因素)引起的病情加重亦可使患者血清 AChR 抗体水平升高。

有些研究则体现了不同的思路。据 Cobo 等^[23]

报告 1 例因血清 AChR 抗体和重复神经电刺激阳性而诊断为重症肌无力的患者,在确诊后 18 年症状完全缓解、病情稳定;因过敏 7 d 而服用西替利嗪,于服药 24 h 内重症肌无力症状明显加重,48 h 后停药,症状在其后不到 2 d 内改善。Cobo 等^[23]认为,根据西替利嗪血药浓度达峰时间(1 h),服药后 24 h 内症状明显加重,停药后迅速改善且并未添加其他药物,提示该例患者病情复发与西替利嗪有关;发生过过敏反应 7 d 后才服用抗过敏药物,此前病情稳定,表明过敏反应导致复发的可能性较小,停药后症状迅速缓解也提示无感染等其他诱发因素。Azevedo 等^[24]报告 1 例病程为 15 个月的患者,经吡啶斯的明治疗病情稳定至少 45 d,因可疑“尿路感染”,在实验室检查血尿白细胞计数正常、无发热的情况下服用左氧氟沙星,次日症状加重,出现吞咽和呼吸困难,于服药后 3 d 停药,并增加吡啶斯的明剂量和隔日服用泼尼松,2 d 后症状明显改善,1 个月后逐渐恢复至加重前水平。该例患者无充分的感染证据,且服药与症状加重、停药与症状减轻具有相对较近的时序关系,提示存在因果关系。但因伦理问题,不能尝试让患者再次服药加以确认。此前已有文献报道,氟喹诺酮类药物如环丙沙星和诺氟沙星可使重症肌无力患者临床症状加重,故 Azevedo 等^[24]考虑喹诺酮类药物对重症肌无力可能具有类效应,使症状加重而非使其免疫反应加剧。但上述 2 例患者均未明确症状改善与 ChEIs 是否有关,不能在预期时间(1~2 h)使临床症状明显改善提示并非通过突触后膜起作用,但不能排除突触前膜的作用,与皮质激素使重症肌无力加重相似。

三、因果关系的确认及现实中的问题

判断因果关系需要足够证据和必要逻辑。证据包括^[25]:(1)描述性研究(病例报道或病例系列)报道疾病的模式与人、地点和时间之间的关系,有助于形成假设。(2)观察性分析研究,可采用病例对照或队列研究,资料来自临床和被调查的人群,明确暴露与结局之间是否存在可靠的统计学相关性。(3)随机对照试验,根据假设设计预设终点,干预结果与干预之间很可能存在因果关系,可通过相对较小或中等样本量取得较为可靠的证据。(4)基础研究(体外实验和动物模型)可以阐明暴露因素对疾病起作用的机制,并复制暴露与结局之间的时序和剂量关系,有助于发现和确认因果关系。上述证据均有一定的局限性,描述性和观察性研究均包

含多种混杂因素,需进行分层或校正;随机对照临床试验亦无法完全控制各种混杂因素;而基础研究可能并不能完全模拟人类疾病。

从相关关系到因果关系需考虑以下方面^[1,25]:(1)强度(strength),暴露和结局相关性的强度越高,因果关系的可能性越大。(2)一贯性(consistency),不同人群、地点、环境和时间均出现因果关系的可能性大,前瞻性和回顾性研究得到相同结果,则因果关系的可能性大。(3)特异性(specificity),特定人群、地点和疾病类型存在相关性,但是其他因素方面不存在相关性,支持因果关系。但经常存在“一果多因”的情况,需排除其他影响因素。(4)时序关系(temporality),因在前果在后,且产生效应的时间预期应符合生物学机制。(5)生物学梯度(biological gradient)亦称量效关系(dose-response curve),结合时序关系,高度支持因果关系。(6)生物学合理性(plausibility),随着生物学认识的不断进展,原来不认识的问题可被逐渐认识,可以对以前报道的病例进行再分析。(7)一致性(coherence),不能与自然病程和疾病的生物学特征相违背。(8)实验(experiment),基础实验或干预(如改变环境或行为方式,亦属于实验范畴)对结局的影响支持因果关系。(9)类比(analogy),在一些情况下,类比也提示因果关系的可能。

回顾上述现象,试对照分析:(1)重症肌无力患者出现的心功能改变,已经多项研究所证实,具有一定的一贯性,也具有一定特异性(ChEIs 对心率无明显影响),在进行干预(如使用 ChEIs)后症状迅速得到改善,具有明确的时序关系且在预期时间(生物学合理性)内,提示可能存在因果关系。但对机制的解释未能明确该现象是否通过神经肌肉接头传递(包括突触前后膜)起作用,虽经类比(经 ChEIs 治疗后心功能和骨骼肌肌力均改善)提示,但缺乏足够的体外实验证据。(2)自主神经症状为重症肌无力的并发症而非通过神经肌肉接头传递所致,这一点比较明确,虽经治疗改善提示时序关系,但应用 ChEIs 后无立即改善,而是免疫治疗较长时间后改善。一果多因为突出问题,虽排除并发 Lambert-Eaton 综合征,但尚缺乏能充分排除引起临床症状的各种并发症的证据,故不能认为自主神经异常是重症肌无力的一部分。(3)可卡因可迅速导致重症肌无力患者病情加重且十分严重,提示关系强度大,但一贯性(病例数仍少)和特异性均不足(可卡因引

起其他神经肌肉症状)。1 例在吸食大剂量可卡因时更严重,提示可能存在量效关系,虽然亦有时序关系,但改善速度仍未达到 ChEIs 起效的预期时间。虽然,类比提示对离子通道的影响可能影响突触前膜,但未能排除可卡因的代谢性影响(血清肌酸激酶水平升高)。(4)他汀类药物使肌无力症状加重具有较好的一贯性,尤其是多次服药后病情加重,但特异性仍较差,尤其是是否伴有他汀性肌病。虽然体现了时序关系,但远未达到 ChEIs 起效的预期改善时间。虽然有其他自身免疫性疾病在服用他汀类药物后也加重的类比,提示免疫学机制可能参与,也有他汀类药物影响免疫学的间接证据,但缺乏直接证据。其他原因引起重症肌无力症状加重后血清 AChR 抗体水平亦可升高,原文报道中未明确说明血清 AChR 抗体水平升高的时间,如果在他汀类药物使重症肌无力症状加重的初期阶段即发现,同时排除其他加重因素并有其他免疫学指标的支持,可能提示他汀类药物影响免疫系统而使重症肌无力患者病情加重。(5)应用西替利嗪的病例试图排除一果多因,尤其排除过敏(过敏数天未服药不加重)和感染(停药后很快改善)的影响,但不能尝试反复用药使症状加重现象重复。应用左氧氟沙星时并无明确的感染证据,药物的类效应提示可能存在因果关系。(6)他汀类药物引起的症状加重远较其他药物所致者轻微,提示关系强度较弱。(7)大多数证据为病例报告和病例系列,即使关系强度分析也非来自观察性分析研究得到的相关性强度,因此直观的试验或干预证据更加重要。其他未尽的分析,请读者自己思考。

以上分析提示:在临床工作中确认因果关系并非易事,切勿轻易下结论。同时应关注各种临床现象的报道,也将自己在临床实践过程中发现的现象进行客观记录并报道,尽可能收集各种影响因素的证据,避免混杂因素被误解为因果关系。多项研究报道会对因果关系的认识增加一贯性和特异性的证据。时序关系通常是因果关系的重要基础,但需结合相关强度和量效关系等。无论如何,需要符合生物学机制,实验和干预有助于明确机制。只有这样才能真正明确因果关系。

参 考 文 献

[1] Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*, 1965, 58:295-300.

- [2] Johannessen KA, Mygland A, Gilhus NE, et al. Left ventricular function in myasthenia gravis. *Am J Cardiol*, 1992, 69:129-132.
- [3] Ahuja GK. Left ventricular function in myasthenia gravis. *Am J Cardiol*, 1992, 70:837.
- [4] Ahuja GK, Malhotra A, Jaikhanani BL. Cardiac involvement in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 1986, 95(Suppl):148.
- [5] Asthana D, Jaffery NF, Kumar R, et al. Reaction of myasthenic antibodies with heart & brain nicotinic acetylcholine receptors. *Indian J Med Res*, 1987, 86:493-499.
- [6] Furlund Owe J, Skulstad Davidsen E, Eide GE, et al. Left ventricular long-axis function in myasthenia gravis. *J Neurol*, 2008, 255:1777-1784.
- [7] Vernino S, Cheshire WP, Lennon VA. Myasthenia gravis with autoimmune autonomic neuropathy. *Auton Neurosci*, 2001, 88: 187-192.
- [8] Mattéi J, Teyssier G, Pichot V, et al. Autonomic dysfunction in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus-related infection: a pediatric comparative study. *Auton Neurosci*, 2011, 162(1/2):77-83.
- [9] Lukkarinen H, Peltola V. Influenza A induced acute autonomic neuropathy in an adolescent. *Pediatr Neurol*, 2010, 43:425-426.
- [10] Stock C, Teyssier G, Pichot V, et al. Autonomic dysfunction with early respiratory syncytial virus-related infection. *Auton Neurosci*, 2010, 156(1/2):90-95.
- [11] Osztoivits J, Horváth T, Abonyi M, et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with autonomic dysfunction. *Liver Int*, 2009, 29:1473-1478.
- [12] Budzyński J, Ktopocka M, Bujak R, et al. Autonomic nervous function in *Helicobacter pylori*-infected patients with atypical chest pain studied by analysis of heart rate variability. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16:451-457.
- [13] Oh SJ, Sher E. MG and LEMS overlap syndrome: case report with electrophysiological and immunological evidence. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116:1167-1171.
- [14] Peltier AC, Black BK, Raj SR, et al. Coexistent autoimmune autonomic ganglionopathy and myasthenia gravis associated with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve*, 2010, 41:416-419.
- [15] Berciano J, Oterino A, Rebollo M, et al. Myasthenia gravis unmasked by cocaine abuse. *N Engl J Med*, 1991, 325:892.
- [16] Daras M, Amkoff LM, Koppel BS. Exacerbation of myasthenia gravis associated with cocaine use. *Neurology*, 1996, 46:271-272.
- [17] Venkatesh S, Rao A, Gupta R. Exacerbation of myasthenia gravis with cocaine use. *Muscle Nerve*, 1996, 19:1364.
- [18] Parmar B, Francis PJ, Rague NK. Statins, fibrates, and ocular myasthenia. *Lancet*, 2002, 360:717.
- [19] Engel WK. Reversible ocular myasthenia gravis or mitochondrial myopathy from statins? *Lancet*, 2003, 361:85-86.
- [20] Cartwright MS, Jeffery DR, Nuss GR, et al. Statin-associated exacerbation of myasthenia gravis. *Neurology*, 2004, 63:2188.
- [21] Oh SJ, Dhall R, Young A, et al. Statins may aggravate myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 2008, 38:1101-1107.
- [22] Gilhus NE. Is it safe to use statins in patients with myasthenia gravis? *Nat Clin Pract Neurol*, 2009, 5:8-9.
- [23] Cobo Calvo A, Albertí Aguiló MA, Casasnovas Pons C. Myasthenia gravis exacerbation after cetirizine administration. *Muscle Nerve*, 2011, 44:146-147.
- [24] Azevedo E, Ribeiro JA, Polónia J, et al. Probable exacerbation of myasthenia gravis by ofloxacin. *J Neurol*, 1993, 240:508.
- [25] Hennekens CH, DeMets D. Statistical association and causation: contributions of different types of evidence. *JAMA*, 2011, 305:1134-1135.

(收稿日期:2011-12-12)