

Lambert-Eaton 肌无力综合征神经电生理学 与肌肉病理学特征分析

孙青 焦劲松 孙少杰 汪伟 彭丹涛 汪仁斌

【摘要】 **目的** 总结 Lambert-Eaton 肌无力综合征的神经电生理学和肌肉病理学特点。**方法与结果** 纳入 2010 年 1 月至 2021 年 12 月中日友好医院诊断与治疗的 12 例 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者,临床均表现为四肢无力,以近端肌无力为著,腱反射减弱或消失。神经电生理检测,12 例复合肌肉动作电位(CMAP)波幅均不同程度降低,远端运动潜伏期、运动和感觉神经传导速度正常;10 例行重复神经刺激,均呈高频递增阳性,其中 8 例低频递减阳性;3 例行运动后易化检查均阳性,小指展肌最大用力收缩 5~10 s 后尺神经 CMAP 波幅达峰值,此后逐渐下降,最大用力收缩 60 s 后波幅降至接近基线水平,最大用力收缩 10 s 后即刻尺神经 CMAP 波幅达峰值,此后迅速下降,至 15 s 波幅降至接近基线水平;8 例针极肌电图正常,3 例呈肌源性损害,1 例呈神经源性损害。2 例针极肌电图正常患者行肱二头肌组织活检术,均表现为选择性 II 型肌纤维萎缩。**结论** Lambert-Eaton 肌无力综合征患者 CMAP 波幅降低,存在高频递增现象,部分患者存在低频递减现象;运动后易化检查最大用力收缩 5~10 s 后 CMAP 波幅达峰值;针极肌电图多正常,部分呈肌源性损害,小部分呈神经源性损害;肌肉组织活检可见选择性 II 型肌纤维萎缩;针极肌电图肌源性损害与肌肉病理选择性 II 型肌纤维萎缩可能不相关。

【关键词】 郎伯综合征; 电生理学; 病理学

Electrophysiological and muscle pathological characteristics of Lambert - Eaton myasthenic syndrome

SUN Qing, JIAO Jin-song, SUN Shao-jie, WANG Wei, PENG Dan-tao, WANG Ren-bin

Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: WANG Ren-bin (Email: wangrenbin@sina.com)

【Abstract】 **Objective** To summarize the electrophysiological and muscle pathological characteristics of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). **Methods and Results** Twelve LEMS patients referred to China-Japan Friendship Hospital between January 2010 and December 2021 were included. Clinically, they all showed proximal muscle weakness and reduced or disappeared tendon reflexes. Electrophysiologically, all 12 patients showed decreased compound muscle action potential (CMAP) amplitudes, normal distal motor latency (DML), and normal motor and sensory conduction velocities. Ten patients underwent repetitive nerve stimulation (RNS) test: all had amplitude increments of more than 100% at high-frequency RNS, and 8 had amplitude decrements of more than 15% at low-frequency RNS. Three patients completed the post-exercise facilitation (PEF) test: the ulnar nerve CMAP amplitude reached a peak immediately after maximum voluntary contraction of the abductor digiti minimi for 5-10 s and then gradually decreased to near baseline level after contraction for 60 s; the ulnar nerve CMAP amplitude reached a peak immediately after maximum voluntary contraction for 10 s, and then rapidly decreased to near baseline level after 15 s. On needle EMG, 8 patients showed normal motor unit action potential (MUAP), 3 showed short-duration MUAP mimicking myopathy, and one showed long-duration MUAP mimicking neuropathy. Two patients with normal MUAP underwent biceps biopsy, which showed selective type II fiber atrophy. **Conclusions** Electrophysiologically, CMAP amplitudes of LEMS patients are usually diffusely low or borderline. LEMS patients have amplitude increments of more than 100% at high-frequency RNS, and some have amplitude decrements of more than 15% at low-frequency RNS. PEF

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.10.012

作者单位:100029 北京,中日友好医院神经内科

通讯作者:汪仁斌,Email:wangrenbin@sina.com

test shows a transient but significant CMAP amplitude increase after 5–10 s maximum voluntary contraction. Needle EMG is usually normal, but some show myogenic lesions, and some show neurogenic lesions. Muscle biopsy shows selective type II fiber atrophy. Needle EMG myogenic lesion may not be associated with pathologically selective type II fiber atrophy.

【Key words】 Lambert-Eaton myasthenic syndrome; Electrophysiology; Pathology

Conflicts of interest: none declared

Lambert-Eaton 肌无力综合征 (LEMS) 是一种临床罕见的神经肌肉接头 (NMJ) 自身免疫性疾病, 抗 P/Q 型电压门控性钙离子通道 (VGCC) 抗体通过阻止神经肌肉接头突触前膜乙酰胆碱囊泡释放诱发临床症状, 表现为近端肌无力、腱反射消失和自主神经功能障碍, 约 51% 患者可合并小细胞肺癌^[1-5]; 特征性神经电生理学表现为高频重复神经刺激 (RNS) 复合肌肉动作电位 (CMAP) 波幅递增^[1]。目前, 国内鲜见 Lambert-Eaton 肌无力综合征神经电生理检测运动后易化 (PEF) 的报道, 亦未见相关肌肉病理学研究。基于此, 中日友好医院回顾 10 余年诊断与治疗的 12 例 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者的临床资料, 总结其神经电生理学特别是运动后易化特点和肌肉病理学特点, 以期早期诊断并进行肿瘤特别是肺癌筛查, 避免误诊、误治, 改善预后。

临床资料

一、病例选择

1. 诊断标准 参照 2011 年 Titulaer 等^[1]提出的标准: (1) 临床症状, 包括近端肌无力、腱反射减弱、自主神经功能障碍。(2) 抗 VGCC 抗体阳性。(3) 重复神经刺激异常, 即高频重复神经刺激或最大用力收缩后 CMAP 波幅升高 100%。临床症状 (至少具备近端肌无力) + 抗 VGCC 抗体阳性 / 重复神经刺激异常, 即可诊断 Lambert-Eaton 肌无力综合征。

2. 纳入与排除标准 (1) 均符合 Lambert-Eaton 肌无力综合征的诊断标准。(2) 排除合并周围神经病、重症肌无力、肌肉病等其他神经肌肉病。

3. 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2021 年 12 月在中日友好医院神经内科门诊就诊和住院治疗的 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者 12 例, 男性 7 例, 女性 5 例; 年龄 46~73 岁, 平均 59 岁; 发病至明确诊断时间 1~30 个月, 平均 8 个月。

二、临床特点

本组 12 例患者临床均表现为四肢无力, 以近端

肌无力为著, 近端肌力 2~4 级、远端 4~5 级; 腱反射减弱或消失; 存在饮水呛咳、吞咽困难、构音障碍占 7/12, 上睑下垂占 5/12, 明显口干占 4/12, Gower 征阳性和复视各占 3/12, 直立性低血压占 1/12。实验室检查, 肌酸激酶均于正常值范围。肿瘤筛查, 5 例经病理诊断为小细胞肺癌; 4 例胸部 CT 提示纵隔淋巴结肿大, 疑诊小细胞肺癌, 但未明确病理诊断; 1 例胸部 CT 提示左肺上叶尖后段软组织肿物, 但未行肺组织活检, 试验性放射治疗后肿物消失; 2 例未发现原发肿瘤。

三、神经电生理检测

本组 12 例患者均采用丹麦 Dantec 公司生产的 Keypoint 肌电图/诱发电位仪行神经电生理检测, 包括运动和感觉神经传导检查、重复神经刺激、运动后易化检查、针极肌电图及伸指总肌单纤维肌电图 (SF-EMG)。

1. 运动和感觉神经传导 12 例患者均行运动和感觉神经传导检查, CMAP 波幅均不同程度降低, 而远端运动潜伏期 (DML)、运动神经传导速度 (MNCV) 和感觉神经传导速度 (SNCV) 正常。

2. 重复神经刺激 本组有 2 例尺神经 CMAP 波幅较低 (0.05 和 0.10 mV), 重复神经刺激检查困难。余 10 例均完成重复神经刺激检查, 分别于单侧尺神经、面神经和副神经行 3 和 5 Hz 的低频刺激, 每个序列记录 10 个波形, 第 4 个波形较第 1 个波幅下降 15% 定义为低频递减阳性; 同时于单侧尺神经行 10 和 20 Hz 的高频刺激, 每个序列记录 100 个波形, 第 100 个波形较第 1 个波幅升高 $\geq 100\%$ 定义为高频递增阳性。10 例患者均呈高频递增阳性, 其中 9 例尺神经高频递增阳性, 1 例尺神经 CMAP 波幅正常、胫后神经波幅降低, 进一步行胫后神经重复神经刺激呈高频递增阳性; 8 例呈低频递减阳性, 分别为尺神经低频递减阳性 4 例, 副神经低频递减阳性 3 例, 尺神经、面神经、副神经低频递减阳性 1 例。

3. 运动后易化 本组有 3 例患者行小指展肌运

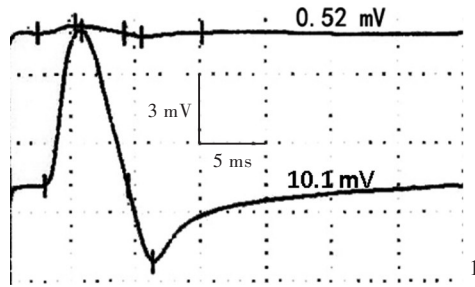


图1 男性患者,61岁,临床诊断为 Lambert-Eaton 肌无力综合征。尺神经运动后易化检查(小指展肌记录)显示,尺神经基线 CMAP 波幅为 0.52 mV,最大用力收缩 10 s 后即刻 CMAP 波幅升高至 10.10 mV,波幅增高 1842%

Figure 1 A 61-year-old male patient diagnosed with LEMS. PEF examination of the ulnar nerve (recorded at abductor digiti minimi) showed the ulnar nerve baseline CMAP amplitude was 0.52 mV, and the amplitude increased to 10.10 mV after maximum voluntary contraction for 10 s, with an increase of 1842%.

表2 最大用力收缩 10 s 后不同时间点尺神经 CMAP 波幅动态变化(mV)

Table 2. Dynamic changes of ulnar nerve CMAP amplitude after maximum voluntary contraction for 10 s (mV)

时间	尺神经 CMAP 波幅	时间	尺神经 CMAP 波幅
基线	5.00	20 s	4.80
0 s	16.00	25 s	5.10
5 s	10.20	30 s	4.80
10 s	5.90	60 s	4.80
15 s	5.40		

动后易化检查。(1)运动后易化阳性:于小指展肌记录,予以尺神经超强刺激(增加刺激电流强度至 CMAP 波幅达峰值,电流强度再增加 20%~25%)即产生基线尺神经 CMAP,嘱患者最大用力收缩小指展肌 10 s 后即刻再次予以尺神经超强刺激,即产生运动后尺神经 CMAP,运动后 CMAP 波幅较基线升高 $\geq 100\%$ 定义为运动后易化阳性。3 例患者运动后易化均呈阳性(图 1)。(2)最大用力收缩不同持续时间尺神经 CMAP 波幅变化:选取 1 例患者记录小指展肌静息态及最大用力收缩 5、10、15、20、25、30、45、60、75 s 后尺神经 CMAP 波幅,每次收缩间隔为 2 min,记录 2 次,取平均值。该例患者小指展肌最大用力收缩 5~10 s 后尺神经 CMAP 波幅达峰值,此后逐渐下降,最大用力收缩 60 s 后波幅已降至接近基线水平(表 1)。(3)最大用力收缩 10 s 后不同时间点尺神经 CMAP 波幅变化:选取 1 例患者单次记录小指展肌最大用力收缩 10 s 后即刻以及 5、10、15、20、25、30、60 s 尺神经 CMAP 波幅。该例患者小指

表1 最大用力收缩不同持续时间尺神经 CMAP 波幅变化(mV)

Table 1. Immediate changes of ulnar nerve CMAP amplitude after different durations of maximum voluntary contraction (mV)

时间	尺神经 CMAP 波幅	时间	尺神经 CMAP 波幅
基线	4.75	25 s	10.30
5 s	18.25	30 s	9.25
10 s	18.00	45 s	7.00
15 s	16.95	60 s	6.40
20 s	14.75	75 s	6.40

CMAP, compound muscle action potential,复合肌肉动作单位。The same for Table 2

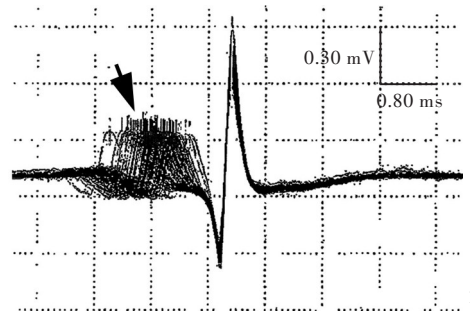


图2 男性患者,61岁,临床诊断为 Lambert-Eaton 肌无力综合征。伸指总肌单纤维肌电图显示颤抖增宽(箭头所示)

Figure 2 A 61-year-old male patient diagnosed with LEMS. SF-EMG of extensor digitorum communis showed increased jitter (arrow indicates).

展肌最大用力收缩 10 s 后即刻尺神经 CMAP 波幅达峰值,此后快速下降,至 15 s 波幅已降至接近基线水平(表 2)。

4. 针极肌电图 12 例患者均行针极肌电图检查,8 例运动单位动作电位(MUAP)波幅和时限正常,3 例三角肌、股四头肌 MUAP 波幅降低、时限缩短,1 例胫骨前肌、股四头肌、拇短展肌、肱二头肌、胸锁乳突肌 MUAP 波幅增高、时限增宽;其中 5 例发现少量自发电位,2 例为 MUAP 时限正常者、2 例为 MUAP 时限缩短者、1 例为 MUAP 时限增宽者。

5. 单纤维肌电图 本组有 3 例患者行伸指总肌单纤维肌电图检查,均可见颤抖(jitter)增宽,传导阻滞(图 2)。

四、肌肉病理学检查

本组有 2 例针极肌电图正常患者行肱二头肌组织活检术。HE 染色显示,肌纤维直径变异增大,可见部分小角状萎缩的肌纤维(图 3a);ATP 酶染色显示,呈小角状萎缩的肌纤维均为 II 型肌纤维,未见

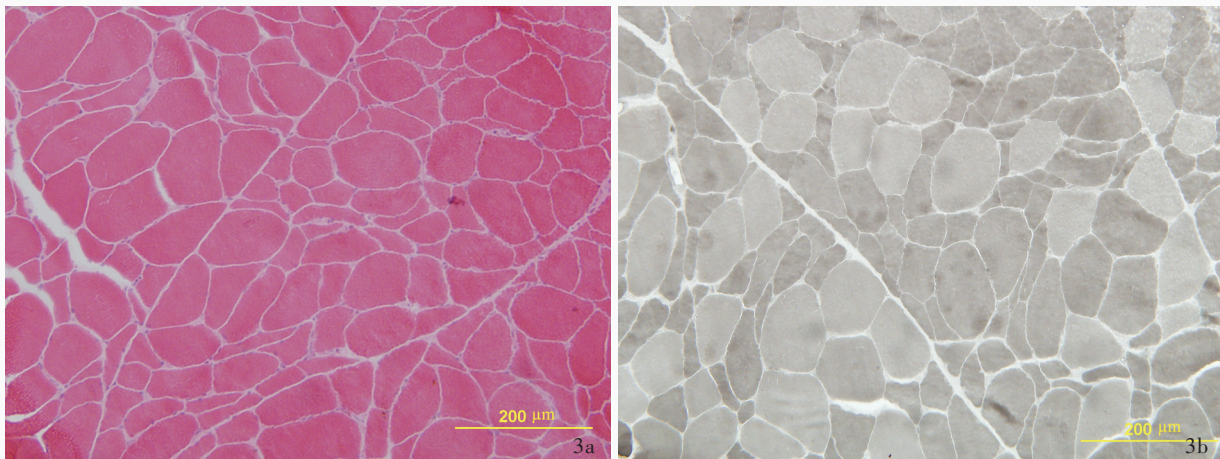


图3 肱二头肌组织活检所见 ×200 3a 肌纤维直径变异增大,可见部分小角状萎缩的肌纤维 HE染色 3b 呈小角状萎缩的肌纤维为Ⅱ型肌纤维,未见群组化现象 ATP酶染色(pH值=10.8)

Figure 3 Biceps biopsy findings ×200 Muscle fiber diameter variability increased, and many fibers were angulated atrophied (Panel 3a). HE staining The angular fibers were all type II muscle fibers with no fiber-type grouping (Panel 3b). ATPase staining (pH = 10.8)

群组化现象(图3b)。

讨 论

本组 12 例 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者临床均表现为近端肌无力,其他常见临床表现包括上睑下垂、复视、饮水呛咳、吞咽困难、构音障碍等,体格检查均有腱反射减弱或消失,自主神经功能障碍表现为口干和直立性低血压;10 例存在肺部异常,其中 5 例经病理确诊为小细胞肺癌。研究显示,体重下降 > 5%、吸烟、年龄 > 50 岁是 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者发生小细胞肺癌的危险因素^[6],而伴 Lambert-Eaton 肌无力综合征的小细胞肺癌患者生存期明显长于不伴 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者^[7],因此,Lambert-Eaton 肌无力综合征患者进行肺癌特别是小细胞肺癌筛查具有重要意义^[8]。本组 12 例患者均行运动和感觉神经传导检测,表现为 CMAP 波幅不同程度下降,远端运动潜伏期、运动和感觉神经传导速度正常;10 例行重复神经刺激,均呈高频递增阳性;3 例行小指展肌运动后易化检查,均运动后易化阳性;其中 1 例患者重复神经刺激高频递增和运动后易化均阳性。此外,本研究仍有以下神经电生理学表现值得关注,(1)低频递减现象:尽管 Lambert-Eaton 肌无力综合征的特征性表现为高频递增阳性,但本组 10 例行重复神经刺激患者中 8 例出现低频递减阳性,与既往认为的 94%~98% 的 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者可出现低频递减

现象相一致^[1,9-11]。其发生机制为,正常神经肌肉接头传递的特点是神经冲动到达神经末梢突触前膜,导致 VGCC 激活和钙离子内流,触发乙酰胆碱释放,引起肌肉收缩^[5,12];Lambert-Eaton 肌无力综合征患者因存在抗 VGCC 抗体,使钙离子内流减少和乙酰胆碱释放抑制,肌纤维无法达兴奋阈值,导致基线 CMAP 波幅降低,予以低频重复神经刺激,乙酰胆碱释放进一步减少,加剧 CMAP 波幅降低,出现低频递减现象^[9,12]。由此可见,Lambert-Eaton 肌无力综合征与重症肌无力临床表现相似且均可出现低频递减现象,因此临床应行高频重复神经刺激以资鉴别,避免误诊。(2)选择适宜神经行高频重复神经刺激可提高高频递增阳性率:本组 10 例患者行重复神经刺激,均呈高频递增阳性,9 例为尺神经高频递增阳性,1 例尺神经未见高频递增而胫后神经高频递增阳性。Lambert-Eaton 肌无力综合征患者因突触囊泡释放减少,基线 CMAP 波幅降低,高频重复神经刺激时,钙离子内流增加,使更多的突触囊泡融合释放,导致 CMAP 波幅升高^[9,12]。因此,行高频重复神经刺激时,应选择基线 CMAP 波幅降低的神经,可提高高频递增阳性率。(3)运动后易化检查或许可以弥补重复神经刺激的部分缺陷:本组有 2 例患者因尺神经 CMAP 波幅太低(0.05 和 0.10 mV),重复神经刺激操作困难,反复刺激难以获得理想的高频递增波形且增加患者痛苦,最终经运动后易化检查确诊。既往研究业已证实,运动后易化检查简便易

行、无痛、有效^[1,9,13],有望弥补重复神经刺激检查的部分缺陷。

正常人肌肉最大用力收缩 10~30 秒后 CMAP 波幅升高 25%~55%^[13]。本研究 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者最大用力收缩持续时间为 5~10 秒后尺神经 CMAP 波幅达峰值,此后逐渐下降,最大用力收缩持续 60 秒后降至接近基线水平;最大用力收缩 10 秒后即刻尺神经 CMAP 波幅即达峰值,此后随时间推移,波幅迅速降低,至 15 秒后已降至接近基线水平,与既往研究结果基本一致^[13-14]。因此建议,5~10 秒运动后易化检查可用于诊断 Lambert-Eaton 肌无力综合征,具体操作方法为,先予以超强刺激(增加刺激电流强度至 CMAP 波幅达峰值,再增加 20%~25%)以产生基线 CMAP,再行 5~10 秒的等长最大用力收缩,即刻再予超强刺激以产生最大用力收缩后 CMAP^[13]。与高频重复神经刺激相比,10 秒运动后易化检查具有相似的敏感性,且疼痛刺激小、患者耐受性良好、操作简便,因此除无法配合操作如嗜睡患者或儿童患者,尽量采用 10 秒运动后易化检查^[1,9,13]。本研究仍将重复神经刺激高频递增 $\geq 100\%$ 或最大用力收缩后 CMAP 波幅升高 $\geq 100\%$ 作为 Lambert-Eaton 肌无力综合征的电生理学诊断标准,然而近期有研究表明,高频递增 $\geq 60\%$ 足以诊断 Lambert-Eaton 肌无力综合征,其灵敏度为 97%、特异度为 98%^[15-17]。

通常认为,Lambert-Eaton 肌无力综合征患者针极肌电图正常,MUAP 可呈不稳定、波幅降低、时限缩短,出现多相波和早期募集现象^[9]。研究发现,Lambert-Eaton 肌无力综合征患者针极肌电图可以表现为正常、肌源性损害或神经源性损害^[10-11]。O'Neill 等^[18]共总结 45 例 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者的 MUAP 特点,42 例呈肌源性损害,1 例呈神经源性损害,2 例正常。管宇宙等^[19]报告 30 例 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者针极肌电图结果,66.67%(20/30)针极肌电图异常,其中 16.67%(5/30)为神经源性损害,50%(15/30)为肌源性损害。本组 12 例患者中 1 例表现为 MUAP 波幅增高、时限增宽的神经源性损害,3 例为 MUAP 波幅降低、时限缩短的肌源性损害。上述各项研究中 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者出现肌源性损害的比例不同,推测与各医疗中心肌电图室的正常参考值不同有关。Lambert-Eaton 肌无力综合征患者针极肌电图呈肌源性损害可能有以下两种原因,(1)假性肌源性损

害:神经末梢抗原抗体结合使某些神经末梢被阻断,部分肌纤维电位丢失,导致每个运动单位的肌纤维数目减少,从而出现短时限、低波幅、多相的 MUAP 假性肌源性损害^[9,20]。Lambert-Eaton 肌无力综合征患者予盐酸胍(guanidine hydrochloride)治疗或最大用力收缩 10 秒后 MUAP 时限恢复即支持这一假说^[20-21]。(2)合并肌肉病变:如炎症性肌病^[19]。本研究肌肉组织活检及肌酶谱检查均未见肌炎改变。1 例患者针极肌电图呈神经源性损害,其机制尚不明确,考虑可能合并副肿瘤性周围神经病,或者轴索末端抗 VGCC 抗体干扰钙离子内流进而影响神经肌肉接头乙酰胆碱释放致功能性失神经支配。有研究认为,Lambert-Eaton 肌无力综合征患者自发电位不常见^[9],亦有研究发现,Lambert-Eaton 肌无力综合征患者存在自发电位^[22]。本研究有 5 例患者出现少量自发电位,2 例为 MUAP 时限正常患者、2 例为 MUAP 时限缩短患者、1 例为 MUAP 时限增宽患者。既往研究认为,Lambert-Eaton 肌无力综合征神经递质传递障碍由抗体介导的突触前膜 VGCC 清除所致^[1];然而近期研究显示,其与神经肌肉接头突触前膜活动区破坏相关^[23],因此推测,自发电位可能与神经肌肉接头结构破坏导致肌纤维失神经支配有关。

目前关于 Lambert-Eaton 肌无力综合征的肌肉病理学改变仅见个案报道,主要表现为选择性 II 型肌纤维萎缩^[20]、肌炎^[19]和 II 型肌纤维优势^[24]。本研究有 2 例患者行肱二头肌组织活检术,均表现为肌纤维呈小角状萎缩,但 ATP 酶染色显示呈小角状萎缩的肌纤维均为 II 型肌纤维,未见群组化现象,呈选择性 II 型肌纤维萎缩,提示肌纤维出现小角状萎缩可能并非神经源性损害所致。本研究有 2 例针极肌电图正常患者的肌肉组织活检表现为选择性 II 型肌纤维萎缩,亦有文献报道,针极肌电图呈肌源性损害的患者,肌肉组织活检也呈现选择性 II 型肌纤维萎缩^[20],因此认为,Lambert-Eaton 肌无力综合征患者针极肌电图呈肌源性损害与肌肉组织形态学呈选择性 II 型肌纤维萎缩并不相关,肌源性损害是神经肌肉接头神经递质传递障碍、部分肌纤维电位丢失导致的每个运动单位肌纤维数量减少,而选择性 II 型肌纤维萎缩是神经肌肉接头病变致肌肉相对活动减少导致的废用性肌萎缩。

综上所述,Lambert-Eaton 肌无力综合征患者临床主要表现为四肢近端肌无力,神经电生理学可表

现为 CMAP 波幅降低、MUAP 时限增宽,类似神经源性损害,也可表现为 MUAP 时限缩短,类似肌源性损害,低频重复神经刺激可出现低频递减现象,因此,临床医师应提高警惕,增加高频重复神经刺激以避免误诊为肌肉病、周围神经病或重症肌无力,对于部分 CMAP 波幅明显降低患者,运动后易化检查有助于 Lambert-Eaton 肌无力综合征的诊断。然而,本研究病例数较少,且未对抗 VGCC 抗体进行测定,仅对 3 例患者进行运动后易化检查、仅对 2 例针极肌电图正常患者行肌肉病理学检查,存在一定的局限性。未来将扩大样本量,进一步对 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者进行神经电生理学和肌肉病理学研究。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert - Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10:1098-1107.
- [2] Raja SM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and botulism[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28:1596-1614.
- [3] Maddison P, Lipka AF, Gozzard P, Sadalage G, Ambrose PA, Lang B, Verschuuren JJ. Lung cancer prediction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a prospective cohort [J]. *Sci Rep*, 2020, 10:10546.
- [4] Guidon AC. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, botulism, and immune checkpoint inhibitor - related myasthenia gravis [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25:1785-1806.
- [5] Lipka AF, Verschuuren JJGM. Lambert - Eaton myasthenic syndrome[J]. *Handb Clin Neurol*, 2024, 200:307-325.
- [6] Verschuuren JJ, Palace J, Murai H, Tannemaat MR, Kaminski HJ, Bril V. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21:189-202.
- [7] Lipka AF, Boldingh MI, van Zwet EW, Schreurs MWJ, Kuks JBM, Tallaksen CM, Titulaer MJ, Verschuuren JJGM. Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. *Neurology*, 2020, 94:e511-e520.
- [8] Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmat K, Hoffmann S, Hoffmann HS, Jander S, Keller C, Marx A, Melms A, Melzer N, Müller-Felber W, Pawlitzki M, Rückert JC, Schneider - Gold C, Schoser B, Schreiner B, Schroeter M, Schubert B, Sieb JP, Zimprich F, Meisel A. Guideline for the management of myasthenic syndromes [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023, 16:17562864231213240.
- [9] Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical - electrophysiologic - ultrasound correlations [M]. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020: 661-663.
- [10] Wang Q, Niu JW, Ni J, Zhu YC, Cui LY. Weakness of extremities for three and a half months, diplopia for two months and urinary urgency for one month [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:134-137.[王全, 牛婧雯, 倪俊, 朱以诚, 崔丽英. 四肢无力 3 月余 视物成双 2 个月 尿急 1 个月[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:134-137.]
- [11] Li J, Mao CH, Wan XH, Peng B, Cui LY. Unsteady gait and weakness of limbs for three months [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2017, 17:697-702.[李洁, 毛晨晖, 万新华, 彭斌, 崔丽英. 行走不稳 四肢无力 3 个月[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17:697-702.]
- [12] Waheed W, Tandan R. Postexercise facilitation in Lambert - Eaton myasthenia syndrome[J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95:573-574.
- [13] Hatanaka Y, Oh SJ. Ten - second exercise is superior to 30 - second exercise for post - exercise facilitation in diagnosing Lambert - Eaton myasthenic syndrome [J]. *Muscle Nerve*, 2008, 37:572-575.
- [14] Oh SJ, Hatanaka Y, Ito E, Nagai T. Post-exercise exhaustion in Lambert - Eaton myasthenic syndrome [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125:411-414.
- [15] Oh SJ. Neuromuscular junction disorders beyond myasthenia gravis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34:648-657.
- [16] Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guphill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21: 176-188.
- [17] Ding QY, Fang J, Guan YZ, Cui LY, Hu YF. A study on post-exercise facilitation in 11 patients with Lambert - Eaton myasthenic syndrome[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2016, 49:947-951.[丁青云, 方佳, 管宇宙, 崔丽英, 胡右方. Lambert-Eaton 肌无力综合征患者 11 例运动易化试验[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49:947-951.]
- [18] O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases[J]. *Brain*, 1988, 111 (Pt 3):577-596.
- [19] Guan YZ, Cui LY, Zhang JB, Liu MS, Wang H. Clinical and electrophysiological characteristics of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a retrospective study in forty - five patients [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2010, 43:331-334.[管宇宙, 崔丽英, 张俊保, 刘明生, 王含. Lambert-Eaton 肌无力综合征 45 例临床及电生理回顾性分析[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43: 331-334.]
- [20] Crone C, Christiansen I, Vissing J. Myopathic EMG findings and type II muscle fiber atrophy in patients with Lambert - Eaton myasthenic syndrome [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124: 1889-1892.
- [21] Komatsu T, Bokuda K, Shimizu T, Komori T, Koide R. Pseudomyopathic changes in needle electromyography in Lambert-Eaton myasthenic syndrome [J]. *Case Rep Neurol Med*, 2013;ID369278.
- [22] Scola RH, Iwamoto FM, Ramos CS, Sanderson AM, Lopardo D, Cantarelli A, Watanabe M, Horta W, Werneck LC. Lambert - Eaton myasthenic syndrome: report of two cases [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 1998, 56(3A):457-464.
- [23] Ginebaugh SP, Badawi Y, Tarr TB, Meriney SD. Neuromuscular active zone structure and function in healthy and Lambert-Eaton myasthenic syndrome states [J]. *Biomolecules*, 2022, 12:740.
- [24] Squier M, Chalk C, Hilton-Jones D, Mills KR, Newsom-Davis J. Type 2 fiber predominance in Lambert - Eaton myasthenic syndrome [J]. *Muscle Nerve*, 1991, 14:625-632.

(收稿日期:2024-08-31)

(本文编辑:彭一帆)