

眼肌型重症肌无力临床分析

马晓伟 杨丽 杨春生 张大启 翟翠 程焱

【摘要】 目的 总结分析眼肌型重症肌无力患者的临床特征,以为诊断和治疗提供参考依据。**方法** 回顾性分析 113 例眼肌型重症肌无力患者的临床资料。采用免疫荧光细胞染色方法检测血清乙酰胆碱受体(AChR)抗体和肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体表达水平,分析这两项免疫学指标对眼肌型重症肌无力向全身型转化的预测价值。**结果** 成年发病的眼肌型重症肌无力好发于 40 岁以上男性,多以眼睑下垂(95 例,84.07%)为首发症状,少数以复视(18 例,15.93%)起病。疲劳试验和新斯的明试验阳性率分别为 79.44%(85/107)和 84.85%(84/99),低频重复神经电刺激和血清甲状腺抗体异常率分别为 44.32%(39/88)和 28%(14/50),胸腺增生和胸腺瘤阳性率分别为 16.67%(17/102)和 11.76%(12/102);血清 AChR 抗体阳性率为 62.83%(71/113);但 MuSK 抗体均呈阴性。眼肌型重症肌无力向全身型转化率为 12.39%(14/113),其中血清 AChR 抗体强阳性者(13 例,28.26%)显著高于弱阳性者(1 例,4%),二者差异有统计学意义($\chi^2 = 4.587, P = 0.032$)。**结论** 成年发病的眼肌型重症肌无力好发于中年以上男性,主要表现为眼睑下垂和复视,大多数患者伴发胸腺和甲状腺异常。血清 AChR 抗体表达水平升高预示向全身型转化率升高,鲜有 MuSK 抗体阳性反应。

【关键词】 重症肌无力; 眼肌麻痹; 受体,胆碱能; 电刺激; 荧光抗体技术

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.018

Clinical analysis of ocular myasthenia gravis MA Xiaowei, YANG Li, YANG Chunsheng, ZHANG Daqi, ZHAI Hui, CHENG Yan. Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YANG Li (Email: yungli2001@yahoo.com)

【Abstract】 Objective To study clinical characteristics of ocular myasthenia gravis (OMG) to provide evidence for diagnosis and treatment of this disease. **Methods** Clinical data of 113 OMG patients were retrospectively analysed. Immunofluorescence cell staining was applied to detect the acetylcholine receptor (AChR) antibody and muscle - specific receptor tyrosine kinase (MuSK) antibody, and their predictive value for developing to generalized myasthenia gravis (MG) was assessed. **Results** Adult-onset of OMG was often happened in males over age 40. The most common initial presentation was ptosis ($n = 95, 84.07%$), and a few started with diplopia ($n = 18, 15.93%$). The positive ratio of fatigue test and neostigmine test was 79.44% (85/107) and 84.85% (84/99) respectively, abnormal rate of repetitive nerve stimulation (RNS) and serum thyroid antibodies was 44.32% (39/88) and 28% (14/50) respectively. The incidence of thymic hyperplasia and thymoma was 16.67% (17/102) and 11.76% (12/102), respectively. The positive rate of serum AChR antibody was 62.83% (71/113), but the serum MuSK antibody was negative in all patients. There were 12.39% (14/113) OMG patients progressed to generalized MG. Patients with higher AChR antibody expression were with more risk to progress to generalized MG ($\chi^2 = 4.587, P = 0.032$). **Conclusion** Adult - onset OMG often begins in middle - aged males. The main manifestation of OMG are ptosis and diplopia. Most patients are associated with abnormality of thymus and thyroid. Patients with higher AChR antibody expression are more at risk for progressing to generalized MG. MuSK antibody is uncommon in OMG.

【Key words】 Myasthenia gravis; Ophthalmoplegia; Receptors, cholinergic; Electric stimulation; Fluorescent antibody technique

重症肌无力(MG)为乙酰胆碱受体(AChR)抗体

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经内科,天津市神经病学研究所神经生化室

通信作者:杨丽(Email:yungli2001@yahoo.com)

介导、T细胞依赖、补体参与、主要累及神经-肌肉接头处突触后膜的自身免疫性疾病。而眼肌型重症肌无力(OMG)则特指肌无力表现仅局限于眼外肌。由于临床检测方法敏感性低和血清 AChR 抗体

表达水平低,造成眼肌型重症肌无力患者血清 AChR 抗体阳性检出率低,给临床诊断带来一定困难^[1]。目前,关于眼肌型重症肌无力患者血清肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体的临床研究较少,我们采用免疫荧光细胞染色方法对 113 例眼肌型重症肌无力患者血清 AChR 抗体和 MuSK 抗体进行检测,并分析其临床特征、治疗原则及转归,旨在进一步探讨实验室指标在眼肌型重症肌无力诊断与治疗中的应用价值。

对象与方法

一、研究对象

1. 诊断标准^[2] (1)波动性眼外肌无力。(2)新斯的明试验呈阳性。(3)血清 AChR 抗体检测阳性。(4)低频重复神经电刺激(RNS)波幅衰减阳性或单纤维肌电图出现异常颤抖和阻滞。(5)胆碱酯酶抑制药治疗有效。符合上述诊断标准中第 1 项,以及另外 4 项中任何 1 项,同时排除其他疾病引起的眼外肌麻痹即可明确诊断为眼肌型重症肌无力。

2. 纳入与排除标准 (1)符合眼肌型重症肌无力诊断标准。(2)经患者知情同意后于免疫抑制治疗前采集患者肘静脉血。(3)采集血液标本之前的病程中无眼肌以外的其他骨骼肌受累症状。(4)就诊年龄 > 14 岁。(5)排除中枢神经系统、周围神经、肌肉疾病或其他疾病引起的眼外肌麻痹。

二、研究方法

1. 实验室检查 (1)血清 AChR 抗体和 MuSK 抗体检测:实验所需质粒由英国牛津大学临床神经科惠赠,采用免疫荧光细胞染色方法进行检测^[3]。AChR α 、 β 、 δ 、 ϵ 各亚基和增强型绿色荧光蛋白(EGFP)-rapsyn 按照一定质量比例(2:1:1:1:1),以及增强型绿色荧光蛋白-肌肉特异性受体酪氨酸激酶(EGFP-MuSK)抗原和增强型绿色荧光蛋白质粒(空白对照)分别转染人胚胎肾细胞(HEK293),当转染效率约达 70%滴加经稀释的待测血清 250 μ l [1:20, 稀释液为含有质量分数为 1% 小牛血清和 20 mmol/L 羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)培养基],孵育 1 h,以含 20 mmol/L HEPES 培养基充分洗涤人胚胎肾细胞,以质量分数为 3% 的中性甲醛溶液固定 15 min,洗涤后每孔滴加 250 μ l 经稀释 Alexa Fluor 568 标记的羊抗人 IgG (II 抗),孵育 45 min;4',6-二联脒-2-苯基吡啶(DAPI)标记细胞核,共聚焦荧光显微镜下观察。根据红色荧光与绿色荧光重叠出现

频率和强度进行评分:0 分,无重叠细胞;0.50 分,偶见重叠细胞;1 分,细胞重叠率 < 20%;2 分,细胞重叠率 20%~49%;3 分,细胞重叠率 50%~79%;4 分,细胞重叠率 \geq 80%。以评分 \geq 1 分为阳性细胞(AChR 抗体或 MuSK 抗体阳性细胞), < 1 分为阴性细胞。(2)低频重复神经电刺激检测:采用美国 Medtronic 公司生产的 KeyPoint 肌电图仪,分别对患者进行面神经、腋神经和正中神经电刺激,于眼轮匝肌、三角肌、拇展短肌之肌腹上进行记录。低频(1、3 和 5 Hz)刺激波幅衰减 > 15% 者为异常。(3)疲劳试验:嘱患者持续睁眼向上方注视 1 min 或向各个方向凝视 1 min,出现眼睑下垂(以上睑遮挡角膜 3:00~9:00 位置为标准)或复视者即为阳性。(4)新斯的明试验:予以新斯的明 1.00~1.50 mg 和阿托品 0.50 mg 肌肉注射,注射前及注射后每 10 min 记录眼裂大小,以及眼球露白的差值,以 6 次记录的平均值作为阳性界值, \geq 1/2 阳性界值视为可疑阳性,< 1/2 阳性界值视为阴性;其中 1 项测值呈阳性即为新斯的明试验阳性^[4]。

2. 临床体征评分及其他辅助检查 观察患者眼部征象,同时记录重症肌无力临床绝对评分和相对评分^[5-6],并行胸腺 CT 检查。必要时可结合头部 CT 和 MRI 检查(包括增强扫描和 MRA),以及甲状腺功能和相关抗体、血清乳酸和肌酶水平、免疫学及风湿相关抗体等项实验室检查指标,以明确眼肌型重症肌无力的诊断。

3. 治疗方法及疗效评价 (1)治疗方法:依据治疗方案的不同分为 4 组。第 1 组,单纯溴吡斯的明治疗组,适用于胸腺 CT 检查无异常且临床症状较轻者;第 2 组,泼尼松治疗组,经第 1 组治疗无效或加重者加用泼尼松治疗,按照“中剂量短疗程、小剂量长期维持”的原则用药,同时辅助钙、钾制剂和胃黏膜保护药;第 3 组,硫唑嘌呤治疗组,经第 2 组治疗无效或不能耐受类固醇激素不良反应者改用口服硫唑嘌呤治疗,初始剂量 2.50~3.00 mg/(kg·d),维持剂量 1.00~2.00 mg/(kg·d);第 4 组,胸腺切除组,为胸腺 CT 检查异常且接受外科手术者。(2)疗效评价标准:参照重症肌无力临床相对评分标准分为 5 级,评分 > 80% 者为缓解,25%~80% 者为改善,< 25% 者为无效,< 0 或疾病进展为全身型重症肌无力者为加重或转化;缓解和改善均为有效^[5-6]。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计数资料以相对数构成比(%)或率

(%)表示,行 χ^2 检验;临床绝对评分与血清 AChR 抗体表达水平之间关联性行 Spearman 秩相关分析。统计推断的检验水准均为 $\alpha=0.05$ 。

结 果

一、社会人口学特点

根据纳入条件,选择 2008 年 5 月-2010 年 8 月在天津医科大学总医院神经内科门诊就诊且诊断明确的眼肌型重症肌无力患者共 113 例,男 67 例,女 46 例;年龄 14~79 岁,平均(47.44 ± 17.48)岁;病程 2 个月~22 年,平均(32.18 ± 43.55)个月。图 1 显示,本组患者性别分布男女比例约为 1.46:1.00;发病年龄 3~79 岁,平均(45.29 ± 19.25)岁。其中, ≥ 18 岁发病者 103 例(91.15%),为成年发病的眼肌型重症肌无力患者,男女比例为 1.71:1.00; ≥ 40 岁发病者 76 例,占成年患者的 73.79%;50~59 岁为成年患者之发病高峰。

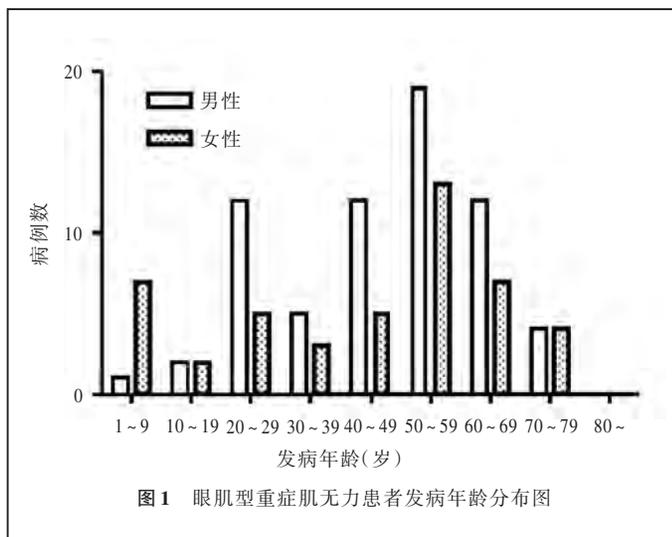
二、临床特点

按照诱发因素、发病形式、临床表现,以及并发症或伴发疾病等,对本组 113 例患者临床资料进行分析。(1)诱发因素:过度劳累 16 例(14.16%),感冒 6 例(5.31%),情绪波动 6 例(5.31%),角膜炎 3 例(2.65%),发热 2 例(1.77%),面部带状疱疹 2 例(1.77%),接种疫苗 1 例(0.88%),外伤 1 例(0.88%),不明原因 76 例(67.26%)。(2)起病形式:慢性隐匿性起病 54 例(47.79%),亚急性起病 55 例(48.67%),急性起病 4 例(3.54%)。(3)首发症状:单侧眼睑下垂 76 例(67.26%),双侧眼睑下垂 19 例(16.81%),复视 18 例(15.93%)。(4)临床表现:眼睑下垂最为常见,

共 110 例(97.35%),分别为单侧眼睑下垂 67 例(59.29%),双侧眼睑下垂 43 例(38.05%),其中双侧眼睑下垂交替出现 12 例(10.62%);其次表现为眼球运动障碍,共 70 例(61.95%),分别为单纯水平运动障碍 29 例(25.66%),单纯垂直运动障碍 15 例(13.27%),多向运动障碍 26 例(23.02%),其中眼球固定 12 例(10.62%)。(5)并发症与伴发疾病:102 例行胸腺 CT 扫描,发现胸腺异常 29 例(28.43%),包括胸腺瘤 12 例(11.76%)和胸腺增生 17 例(16.67%)。其中,21 例行胸腺切除术,经病理证实为胸腺瘤 9 例(AB 型 1 例、B1 型 3 例、B2 型 3 例、B3 型 2 例,其中侵及包膜外者 2 例),胸腺增生 11 例,胸腺萎缩 1 例。76 例行甲状腺功能检测,甲状腺功能亢进 14 例(18.42%),甲状腺功能减退 2 例(2.63%);50 例行甲状腺相关抗体检测,血清抗甲状腺抗体水平升高者 14 例(28%),其中抗甲状腺过氧化物酶抗体(TOPA)升高 14 例(28%),抗甲状腺球蛋白抗体(TGA)升高 7 例(14%),促甲状腺激素(TSH)受体抗体升高 3 例(6%)。另有 25 例(22.12%)同时伴随其他自身免疫性疾病,包括系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征(SS)、血小板减少性紫癜(ITP)和风湿性关节炎(各 1 例),萎缩性胃炎和银屑病(各 2 例),哮喘(3 例)、过敏性鼻炎(2 例)、虹膜炎(2 例)、慢性肾炎(1 例)、胆道疾病(5 例)及糖尿病(4 例)。

三、辅助检查

本组有 107 例患者进行疲劳试验,阳性者 85 例(79.44%)。99 例行新斯的明试验,阳性者 84 例(84.85%)。88 例行低频重复神经电刺激检查,阳性者 39 例(44.32%)。86 例行面神经刺激,阳性者 29 例(33.72%),健侧眼刺激阳性者 6 例(6.98%)。60 例行腋神经刺激,阳性者 12 例(20%);56 例行正中神经刺激,阳性者 4 例(7.14%)。免疫荧光细胞染色结果显示,血清 AChR 抗体阳性率 62.83%(71/113),其中评分为 1 分者 13 例,2 分者 12 例,3 分者 23 例,4 分者 23 例;低亲和力抗体(评分 ≤ 2 分)水平占 22.12%(25/113);103 例成年眼肌型重症肌无力患者血清 AChR 抗体阳性率为 65.05%(67/103);病程 ≥ 2 年且尚未向全身型重症肌无力转化者血清 AChR 抗体阳性率为 48.72%(19/39)。Spearman 秩相关分析显示,临床绝对评分与血清 AChR 抗体表达水平之间无相关关系



($r_s = -0.057, P = 0.550$)。113 例患者血清 MuSK 抗体检测均呈阴性反应。

四、疗效评价及转归

本组患者共随访 2 ~ 28 个月, 平均(12.11 ± 7.53) 个月, 由表 1, 2 可见, 不同药物治疗组有效和转化的总体概率差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与单纯溴吡斯的明治疗组比较, 泼尼松治疗组患者全身型重症肌无力转化率降低、治疗有效率提高, 两组之间差异具有统计学意义($P < 0.05$); 而其他治疗组则与单纯溴吡斯的明治疗组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本组 113 例患者中, 实验室检查血清 AChR 抗体强阳性者 46 例(评分 ≥ 3 分), 弱阳性者 25 例(评分 ≤ 2 分), 两亚组患者向全身型重症肌无力的转化率分别为 28.26% (13/46) 和 4% (1/25), 组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.587, P = 0.032$), 强阳性者高于弱阳性者。

表 1 不同药物治疗组患者有效及转归的比较 例(%)

组别	例数	有效			转化
		缓解	改善	合计	
单纯溴吡斯的明组	45	8(17.78)	26(57.78)	34(75.56)	11(24.44)
泼尼松组	31	20(64.52)	11(35.48)	31(100.00)	0(0.00)
硫唑嘌呤组	5	4(80.00)	1(20.00)	5(100.00)	0(0.00)
胸腺切除组	21	8(38.09)	10(47.62)	18(85.71)	3(14.29)

注: $\chi^2 = 10.099, P = 0.018$

表 2 不同药物治疗组患者有效及转归的两两比较

组别	χ^2 值	P 值	检验水准修正值 α	检验结果
泼尼松组	6.995	0.008	0.017	*
硫唑嘌呤组	0.466	0.495	0.017	-
胸腺切除组	0.381	0.537	0.017	-

注: 与单纯溴吡斯的明组比较, * 差异有统计学意义; - 差异无统计学意义

讨 论

本组资料显示, 成年眼肌型重症肌无力好发于 40 岁以上男性, 与文献报道结果一致^[7], 且多呈急性或慢性隐匿性发病。最为显著的临床特征表现为: (1) 波动性或晨轻暮重眼外肌无力, 大多数以单侧(76 例, 67.26%) 或双侧(19 例, 16.81%) 眼睑下垂为首发症状, 仅少数(18 例, 15.93%) 以复视发病。(2) 随着病程进展, 大多数患者(110 例, 97.35%) 可出现上睑下垂症状, 单侧眼睑(67 例, 59.29%) 受

累多于双侧眼睑(43 例, 38.05%), 偶见双侧眼睑下垂交替出现者(12 例, 10.62%)。(3) 双侧眼睑可同时或先后受累, 不对称且时有波动; 61.95% 患者(70/113) 伴有眼球活动障碍, 包括水平(29 例, 25.66%)、垂直(15 例, 13.27%) 和多向运动障碍(26 例, 23.02%), 而单条眼外肌麻痹者鲜见。(4) 仅少数患者(12 例, 10.62%) 表现为眼球固定, 此类患者可无复视主诉。总之, 由于眼外肌受累程度不一, 故临床表现形式亦复杂多样, 具有易变性、波动性及缓解-复发交替之特点。

在眼肌型重症肌无力的诊断中, 胆碱酯酶抑制药试验简单易行且阳性率较高。本组患者新斯的明试验阳性率(84/99, 84.85%) 与文献报道(86%) 相近^[8]。但值得注意的是, 唯有在眼外肌无力症状明显时施行新斯的明试验方有诊断价值, 因为有少数症状不明显而新斯的明试验呈假阴性者胆碱酯酶抑制药治疗亦有效, 而且糖尿病性眼外肌麻痹、蝶鞍旁肿瘤、多发性硬化或动脉瘤患者胆碱酯酶抑制药试验亦可出现假阳性^[5-6], 该试验本身即存在一定程度的主观因素。鉴于此, 单纯依赖神经系统检查和新斯的明试验有时难以与单纯眼外肌受累的其他疾病鉴别, 需借助其他辅助检查以明确诊断^[9]。低频重复神经电刺激是临床较为常用的客观的电生理学检查手段^[9-10], 本组患者阳性率为 44.32% (39/88), 高于文献报道的 18% ~ 35%^[8], 可能与选择敏感性较高的眼轮匝肌(33.72%) 有关。本组 16 例(14.16%) 亚临床骨骼肌低频重复电刺激阳性患者中 5 例发展至全身型重症肌无力。因此, 需警惕亚临床骨骼肌电生理学异常的眼肌型患者向全身型转化的可能。单纤维肌电图对眼肌型重症肌无力, 尤其是临床和实验室检查结果不明确的患者极具临床诊断价值^[11], 但因创伤大且操作技术要求高而限制了其临床应用; 而且, 其敏感性虽高, 但仍为非特异性电生理学检查手段。与上述辅助检查手段相比, 血清 AChR 抗体则为眼肌型重症肌无力诊断的特异性指标, 其阳性检出率依赖于检测方法的敏感性。目前, 国内较多采用酶联免疫吸附试验(ELISA), 而其他国家则以放射免疫法(RIA) 更为常用。2008 年, Angela Vincent 及其同事报告, 首次应用免疫荧光细胞染色方法在 66% “血清反应阴性” 的重症肌无力患者血清中检测到呈低亲和力的 AChR 抗体^[12]。该项检测技术的工作原理, 是通过聚集蛋白 Rapsyn 使 AChR 聚集表达于细胞表面, 从

而提高其与血清中 AChR 抗体的结合能力^[13], 我们应用此方法使患者血清 AChR 抗体阳性检出率达 62.83%(71/113), 病程 ≥ 2 年且尚未向全身型转化的单纯眼肌型患者阳性检出率为 48.72%(19/39); 而酶联免疫吸附试验阳性检出率则为 21.40%^[14], 放射免疫法亦只能达到 50%^[15]。但免疫荧光细胞染色方法在眼肌型重症肌无力抗体检测的敏感性仍需大样本对照试验的研究结论。本组 113 例患者血清中均未检测出 MuSK 抗体, 一般情况下, MuSK 抗体阳性者更多见于全身型重症肌无力患者, 偶见于单纯眼肌型患者^[15]。此外, 重症肌无力与胸腺和甲状腺关系密切, 本组胸腺增生(17 例, 16.67%)略高于胸腺瘤(12 例, 11.76%), 后者以良性(7 例, 77.78%)多见。对重症肌无力与甲状腺异常关系的研究结果表明, 重症肌无力与甲状腺抗体表达水平异常之间的关系更为密切^[16], 本组患者抗甲状腺抗体异常率为 28%(14/50), 推测与甲状腺和眼肌共有的自身抗原引起的免疫交叉反应机制相关^[17]。

眼肌型重症肌无力患者的治疗目标为: 改善眼部症状、防止向全身型重症肌无力转化^[18]。本组患者病情自发缓解率为 9.73%(11/113), 与文献报道的 10%~20% 相近^[19]。胆碱酯酶抑制剂具有改善眼部症状的作用, 对症状轻微者可作为唯一的长期用药^[20], 但不能改变眼肌型重症肌无力患者的自然病程和防止向全身型重症肌无力的转化。许多临床研究结果业已证实, 类固醇激素可防止眼肌型患者 2 年内向全身型转化, 且患者对糖皮质激素反应良好, 本组中泼尼松治疗有效率可达 100%, 但目前尚缺乏大样本前瞻性随机对照临床试验的研究结论。胸腺切除术用于治疗眼肌型患者目前仍有争议, 2010 年欧洲重症肌无力治疗指南指出, 眼肌型重症肌无力患者不能从胸腺切除术中受益^[20]。因此, 除明确合并胸腺异常外, 一般不主张眼肌型患者施行胸腺切除术。本组患者在随访期间向全身型重症肌无力的转化率为 12.39%(14/113), 与国内文献报道的 15% 相近^[21], 低于国外文献报道的 2 年内转化率(44%~53%)^[22], 可能与应用免疫抑制剂和地域分布不同有关。我们的观察结果表明, 血清 AChR 抗体表达水平升高, 预示发生向全身型重症肌无力的转化率高。因此, 对于血清 AChR 抗体表达水平明显升高的眼肌型重症肌无力患者在发病

后 2 年内应早期积极予以免疫抑制药物治疗。

参 考 文 献

- [1] Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al. Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 2004, 24:125-133.
- [2] Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89:1330-1334.
- [3] 范欣, 杨丽, 杨春生, 等. 肌肉特异性受体酪氨酸激酶抗体阳性重症肌无力. *中华神经科杂志*, 2010, 43:770-773.
- [4] 张星虎, 许贤豪, 刘广志, 等. 新斯的明试验结果判定标准及其临床应用. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2000, 7:197-203.
- [5] 许贤豪. 肌无力: 临床与基础. 北京: 中国协和医科大学联合出版社, 2003: 48-51.
- [6] 许贤豪. 肌无力: 临床与基础. 北京: 中国协和医科大学联合出版社, 2003: 75.
- [7] Barton JJ, Fouladvand M. Ocular aspects of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 2000, 20:7-20.
- [8] Golnik KC, Pena R, Lee AG, et al. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology*, 1999, 106:1282-1286.
- [9] 王琳, 万新华. 对《肌张力障碍诊断与治疗指南》的解读. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:216-220.
- [10] 汪晓楠, 万新华. 眼睑痉挛研究及治疗进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:302-305.
- [11] 俞宁, 谢炳均. 重症肌无力患者眼轮匝肌单纤维肌电图检测. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:153-158.
- [12] Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*, 2008, 131(Pt 7):1940-1952.
- [13] Lindstrom J. 'Seronegative' myasthenia gravis is no longer seronegative. *Brain*, 2008, 131(Pt 7):1684-1685.
- [14] 景少巍, 马文环, 李红花, 等. 重症肌无力患者抗乙酰胆碱受体抗体的测定及意义. *微生物学杂志*, 2006, 9:9-10.
- [15] Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1132:84-92.
- [16] 姬文珍, 杨丽, 何伯永. 重症肌无力与甲状腺抗体异常的相关性. *中华神经科杂志*, 2009, 42:161-164.
- [17] Marino M, Barbesino G, Pinchera A, et al. Increased frequency of euthyroid ophthalmopathy in patients with Graves' disease associated with myasthenia gravis. *Thyroid*, 2000, 10:799-802.
- [18] Benatar M, Kaminski HJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2007, 68:2144-2149.
- [19] 张巍, 李柱一. 眼肌型重症肌无力的研究进展. *神经损伤与功能重建*, 2007, 2:114-115.
- [20] Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*, 2010, 17:893-902.
- [21] 李智伟, 卓孝福. 乙酰胆碱受体抗体量与眼型重症肌无力病情关系的实验观察. *临床眼科杂志*, 2003, 11:320-321.
- [22] Kurpersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, et al. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 1996, 53:802-804.

(收稿日期: 2010-11-30)