

诊疗经验

抗 GM1 抗体阳性的重症肌无力继发肌萎缩侧索硬化 1 例并文献复习

美合日妮萨·太瓦库力 李志军 卜碧涛 朱文浩*

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科,湖北武汉 430030

关键词 重症肌无力;肌萎缩侧索硬化症;临床特点;免疫机制

中图分类号 R746.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20230317

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种由皮层上运动神经元和脑干、脊髓的下运动神经元进行性变性导致的神经系统变性疾病,临床上以进行性加重的骨骼肌无力和肌肉萎缩为主要表现,最终出现呼吸肌受累而危及生命。ALS 发病机制复杂,氨基酸兴奋性毒性作用、氧化应激、蛋白质异常聚集、线粒体功能障碍等机制都可能参与 ALS 的发病^[1]。免疫机制在 ALS 的发病过程中亦可能扮演着重要角色,且 ALS 可与多种免疫性疾病共病,包括重症肌无力 (myasthenia gravis, MG)。MG 是一种由神经肌肉接头传递功能障碍所导致的获得性自身免疫性疾病,主要由抗乙酰胆碱受体抗体 (acetylcholine receptor-antibody, AchR-Ab) 介导,导致突触后膜传递功能障碍而发生肌无力,部分患者可累及呼吸肌造成生命危险^[2]。目前,MG 继发 ALS 的病例报道非常少见。抗 GM1 抗体被认为是自身免疫性周围神经病的重要疾病标志物,在 ALS 患者中仅有少量抗 GM1-IgG 抗体阳性的相关报道。本文对华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科 1 例诊断为重症肌无力,随后继发 ALS 并血清抗 GM1-IgG 抗体阳性的罕见病例进行报道,并对 MG 继发 ALS 病例进行文献分析。

病例资料

患者女,40岁,因“上睑下垂37年,肢体无力5年,加重并吐词不清2个月”于2022年2月入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者于3岁时在外院确诊为重症肌无力 I 型,10岁时行胸腺切除术,此后予以小剂量新斯的明控制,症状基本稳定。5年前起患者出现全身无力,主要表现为双上肢上抬、双下肢蹲起费力、易疲劳,无吞咽困难,外

院予以激素冲击治疗2次未见明显好转。出院后予以泼尼松、他克莫司治疗,患者症状仍不断加重,生活逐渐不能自理。2个月前患者出现抬颈困难,伴有吐词不清、吞咽困难、饮水呛咳,无明显呼吸困难的障碍,体重明显下降。既往有高血压病史,无类似家族史。体格检查:神志清楚,右眼睑下垂,双眼外展受限,右眼下视较对侧稍差。双瞳孔等大等圆,直径约3mm,对光反射灵敏。伸舌居中,可见舌肌萎缩,构音障碍。抬颈肌力2级,双上肢肌力2级,双下肢肌力4级,疲劳试验(+),深浅感觉检查未见明显异常。四肢肌张力稍高,腱反射亢进,双下肢病理征(+),脑膜刺激征(-)。大、小鱼际肌及双下肢小腿后侧肌群明显萎缩,伴有下肢肌束震颤。实验室检查:2017年外院检查 AchR-Ab (+)。我院血常规、血生化、血副肿瘤综合征抗体、微量元素(铅镉砷汞铊铬锰)、肌酸激酶、血清重症肌无力相关抗体均未见明显异常。血鳞状细胞癌相关抗原1.6ng/mL(略升高),其余肿瘤标志物无异常。类风湿因子定量检测未见异常,风湿全套提示抗核抗体核致密颗粒型1:100(弱阳性)。脑脊液常规及生化、脑脊液和血清免疫固定电泳、寡克隆带均阴性。血神经节苷脂及郎飞氏结抗体检查显示血清抗 GM1-IgG 抗体(+)。神经电生理检查显示双侧尺神经复合肌肉动作电位波幅减低,无感觉及运动传导速度异常;双侧上肢、下肢、颅神经段急性失神经和慢性失神经再生的表现,胸段脊旁肌急性失神经表现,提示四个节段广泛神经源性损害(累及双侧上肢及双侧下肢、胸段脊旁肌、斜方肌、舌肌、胸锁乳突肌),见表1。因患者拒绝,重复频率电刺激(repetitive electrical stimulation, RNS)检查未能完善。患者心脏、甲状腺、肝胆胰脾、双侧子宫及附件、泌尿

* 通信作者:朱文浩, E-mail: tianyalinghu@126.com, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

系彩超,泌尿系彩超,臂丛神经磁共振成像(MRI),见图1、腰骶丛MRI及头颅MRI平扫、头颅弥散加权成像(DWI),以及胸部CT检查均未见明显异常。根据患者既往病史可诊断中度全身型MG;结合患者2017年后胆碱酯酶抑制剂治疗症状无改善且呈进行性加重,同时具备舌肌及四肢肌肉萎缩、伴有震颤等下运动神经元受损表现和双侧腱反射对称亢进、双下肢病理征阳性等上运动神经元受损体征,以及肌电图结果,根据最新的黄金海岸标准^[3]可诊断ALS。虽然患者血清抗GM1-IgG抗体(+),但患者

有明显的上运动神经元受累体征,脑脊液常规、生化均正常,臂丛、腰骶丛MRI也未见异常,免疫介导性周围神经病诊断证据不足,但尚不能完全排除亚临床周围神经病。入院后予以依达拉奉(Edaravone)、力鲁唑(Riluzole)、免疫球蛋白静脉冲击、他克莫司、泼尼松、溴吡斯的明等治疗,患者抬颈无力等症状好转后出院。2个月后随访,患者症状再度加重,咳嗽无力,声音微弱,体格检查:抬颈肌力2级,双上肢肌力2级,双下肢肌力3级,深浅感觉检查未见明显异常;四肢肌张力稍高,腱反射亢进,双下肢病理征(+).

表1 针极肌电图检查结果

肌肉名称	自发电位	轻收缩平均波幅(uV)	轻收缩平均波幅百分比(%)	轻收缩平均时限(ms)	轻收缩平均时限百分比(%)
舌肌	P++F++	-	-	-	-
胸锁乳突肌	P++F++稍有束颤电位	529↑	434.3↑	22.2↑	133.4↑
斜方肌	P++F++	-	-	-	-
拇短展肌(右)	未发现	无力收缩	-	无力收缩	-
拇短展肌(左)	P++F(-)	984↑	249.8↑	20.7↑	105↑
第一骨间肌(右)	P+++F(-)	无力收缩	-	无力收缩	-
第一骨间肌(左)	未发现	无力收缩	-	无力收缩	-
T11脊旁肌	P+++F(-)	-	-	-	-
T10脊旁肌	P+++F++	-	-	-	-
胫前肌(右)	P++++F++++	926↑	127.2↑	31.8↑	140.9↑
胫前肌(左)	P++++F++++	945↑	131.9↑	36.2↑	174.2↑

注:(-):未发现自发电位;P:正锐波;F:纤颤电位;“+”:正锐波、纤颤电位的量,“+”数量表示自发电位的多少。“↑”:高于正常值,如波幅高于正常参考值,并计算比正常值增高或降低百分比。“-”:未记录



注:A:颈椎矢状位T2WI像;B:臂丛神经冠状位T2压脂STIR像,均未见明显异常

图1 患者臂丛神经MRI图像

文献复习

进一步以(“amyotrophic lateral sclerosis” or “motor neuron disease”) and (“myasthenia gravis”)为检索词在PubMed、Web of Science数据库中检索语言为英文的MG和ALS共病文献。在CNKI和万

方数据库中以(“肌萎缩侧索硬化”或“运动神经元病”)和(“重症肌无力”或“肌无力”)为检索词检索MG和ALS共病的中文文献,去除资料不全、重复报道的文献后,共纳入描述MG后继发ALS、诊断证据明确、临床资料完整的文献12篇(英文10篇,病例18例;中文2篇,病例2例)。

本文将既往文献报道的20例和本文1例MG继发ALS病例特点,根据临床过程和表现进行汇总,见表2。21例患者(男13,女8)中,MG发病年龄3~82岁,平均55.4岁,ALS发病年龄24~83岁,平均63.5岁。患者的MG主要累及眼外肌15例(71.4%)和球部肌肉14例(66.7%),仅有8例(38.1%)累及肢体。ALS多以肢体无力15例(71.4%)起病,以球部症状起病较少6例(28.6%);ALS症状发生于MG症状出现后3个月~41年(中位18个月),其中76.2%患者存在异常疲劳。16例(76.2%)患者初次查AchR-Ab(+),1例患者抗血清乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AchR)和抗低密度脂蛋白受体相关蛋白4

(low density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4)抗体均阳性。16例(76.2%)患者初次肌电图RNS阳性。ALS确诊后,14例患者(13例既往AchR-Ab阳性)接受了免疫治疗(包括泼尼松、免疫球蛋白静脉注射、免疫抑制剂、血浆置换等),9例(42.9%)患者ALS发病时伴有肌无力症状加重,上述有肌无力症状加重的患者中4例经静脉注射免疫球蛋白和泼尼松治疗后肌无力症状短暂改善。6例患者ALS确诊后在免疫治疗的基础上予以力鲁唑治疗。在有明确记录随访时间≥6个月的12例患者中,10例在确诊ALS后的3年内死亡,仅有1例患者生存超过5年。

讨论

MG继发ALS的现象及二者共有的发病机制尽管ALS与自身免疫性疾病共病的现象已有不少报道,但MG继发ALS的现象仍罕见。ALS的发病

机制中公认的逆行死亡(dying back)假说认为,在疾病早期,远端轴突和神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)即发生变性,逐渐逆行进展到胞体,导致下运动神经元和上运动神经元的变性^[4],可见NMJ在ALS和MG的发病机制中是一个关键的共同部位。另一方面,不仅MG,免疫机制也参与了ALS的发病过程。ALS在NMJ处异常激活的免疫反应可诱导针对靶抗原的抗体,包括AchR和LRP4的自身抗体^[5],从而产生肌无力、易疲劳的临床表现,其中LRP4抗体的表达与MG和ALS的共同免疫机制关系更为密切^[6~8];在MG和ALS患者中均可发现调节性T细胞的缺失或减少^[9, 10]。有研究认为NMJ解聚导致骨骼肌失神经支配是ALS临床症状和发病机制的一个关键点^[11],可以推测MG继发ALS患者在NMJ处可能存在交叉的免疫反应,并且共同参与NMJ处传递衰竭和突触后膜损伤,从而促使继发于MG的ALS的发病。ALS疾病进展缓

表2 MG后继发ALS的患者临床及辅助检查特点

患者序号	性别	起病年龄(岁)	两者症状相隔时间	MG症状累及部位	异常疲劳	ALS起病部位	ALS起病时MG加重与否	AchR-Ab	RNS CMAP减少(%)
01 ^[21]	男	26	38年	眼肌	+	四肢	是	+	19-33
02 ^[22]	女	36	41年	眼肌/球部/四肢	+	球部	否	+	>10
03 ^[5]	女	82	1年	眼肌/颈肌	+	球部	是	+	>10
04 ^[23]	女	72	11年	眼肌/颈肌	+	球部/四肢	否	+	>10
05 ^[23]	男	40	319个月	球部	NA	上肢近端	否	+	>10
06 ^[23]	男	77	8个月	球部	+	下肢远端	否	+	无
07 ^[4]	男	50	5年	眼肌	+	下肢近端	是	+	5
08 ^[24]	女	24	4个月	球部/四肢	+	上肢远端	是	-	>10
09 ^[25]	男	48	18个月	球部	+	球部/上肢近端	否	-	>10
10 ^[26]	女	75	3月	眼肌/球部/下肢	+	下肢	否	+	27
11 ^[26]	男	67	2年	眼肌	NA	四肢远端	否	+	21
12 ^[26]	男	82	1年	眼肌	+	球部	否	-	12
13 ^[26]	女	53	22年	眼肌	+	球部	否	-	NA
14 ^[26]	男	55	6个月	眼肌/球部/四肢	+	球部	否	-	20
15 ^[27]	男	73	2年	眼肌/球部/躯干	+	躯干	否	+	NA
16 ^[28]	男	46	5个月	球部	-	球部四肢	是	-	>10
17 ^[29]	男	52	24个月	眼肌/球部	NA	上肢	否	+	>10
18 ^[29]	男	77	15个月	眼肌/球部	+	球部/肩胛部/下肢近端	是	+	>10
19 ^[29]	女	73	7个月	眼肌/球部	+	球部	是	+	>10
20 ^[30]	男	53	7个月	球部	-	球部/四肢	是	+	>10
本文病例	女	3	37年	眼肌/球部/四肢	+	四肢	是	+	NA

续表

患者序号	肌电图受累部位	相关免疫介导的疾病或指标异常	ALS起病后免疫治疗	力鲁唑	对肌无力/ALS疗效	预后
01 ^[21]	四肢/球部/脊旁肌	无	免疫球蛋白静脉注射	无	短暂有效	加重
02 ^[22]	四肢/球部	无	泼尼松,他克莫司	是	NA/无效	3年后死亡
03 ^[5]	四肢/球部/脊旁肌	血抗 LRP4 抗体 +	血浆置换,免疫抑制剂	NA	NA/无效	1年后死亡
04 ^[23]	四肢/球部	无	免疫球蛋白静脉注射,血浆置换	无	NA/无效	26个月后死亡
05 ^[23]	四肢	无	免疫球蛋白静脉注射,糖皮质激素	是	NA/最初6月部分改善	2年后死亡
06 ^[23]	四肢/球部	突眼性甲状腺肿	免疫球蛋白静脉注射,糖皮质激素	是	NA/无效	6年后死亡
07 ^[4]	四肢/球部/脊旁肌	无	免疫球蛋白静脉注射	无	有效/无效	28个月后死亡
08 ^[24]	四肢/脊旁肌	血抗 ku 抗体 +、NF1551;10	无	是	NA/无效	加重
09 ^[25]	四肢/球部/脊旁肌	血抗 hu 抗体 + +	免疫球蛋白静脉注射	NA	NA/最初6月部分改善	5年时仍存活
10 ^[26]	NA	无	NA	NA	NA	6个月后死亡
11 ^[26]	NA	无	NA	NA	NA	12个月后死亡
12 ^[26]	NA	无	NA	NA	NA	12个月后呼吸衰竭
13 ^[26]	NA	甲状腺功能亢进症	NA	NA	NA	12个月后呼吸衰竭
14 ^[26]	NA	无	NA	NA	NA	12个月后存活
15 ^[27]	四肢	甲状腺炎,ANA +	泼尼松,硫唑嘌呤,间充质干细胞	无	都改善	1个月内改善
16 ^[28]	四肢(腰骶部)	无	泼尼松	是	都改善	1个月内无进展
17 ^[29]	NA	无	NA	NA	NA	NA
18 ^[29]	躯干/四肢/球部	无	泼尼松	NA	NA	NA
19 ^[29]	球部/上肢	无	免疫球蛋白静脉注射,血浆置换	NA	NA/无效	NA
20 ^[30]	四肢/球部/胸段脊旁肌	无	泼尼松	是	NA/无效	随访中
本文病例	球部/上肢/脊椎旁肌	血抗 IgG GM1 抗体 +	泼尼松,他克莫司,免疫球蛋白静脉注射	是	均短暂有效	2个月后加重

注:“+”:阳性;“-”:阴性;CMAP:复合肌肉动作电位;NA,未提及

慢,当NMJ变性逆行进展到脊髓前角并开始出现典型症状,ALS方才得以诊断^[5],此时却已造成不可逆的损伤。因此,对于肌无力症状进行性加重并进展到更多区域且常规治疗效果不佳的MG患者,应尽早完善电生理检查,考虑是否存在ALS的可能。

MG继发ALS治疗困难的可能原因 本文纳入的21例患者中,近一半的患者ALS发病时伴有肌

无力症状加重,在ALS确诊后给予免疫治疗出现部分患者症状短暂缓解,但长期预后仍不佳。有研究发现来自ALS患者的AchR大多与非ALS患者失神经支配骨骼肌中的AchR具有相同的药理学和电生理学特性^[12,13];但与非ALS患者失神经支配的骨骼肌比较,ALS患者失神经支配的骨骼肌中受体亲和力和力显著下降,这些变化并不是由创伤后或其他神

经肌肉疾病引起的失神经支配的骨骼肌所共有的。上述结果一定程度上可以解释,为何MG继发ALS患者在ALS症状出现后肌无力症状多会加重,且免疫治疗效果多不理想。另一方面,目前用于治疗ALS的利鲁唑以剂量依赖的方式降低乙酰胆碱诱发的电流^[12],这使得ALS合并MG的治疗更加困难。既往文献分析显示,在MG继发ALS的患者中,ALS症状出现的平均年龄为63.5岁,高于散发性ALS患者平均发病年龄(多在30~60岁),ALS症状发生于MG症状出现后3个月~41年(中位18个月)也高于确诊ALS所需的中位时间(约为14个月)^[14,15];但是在ALS症状出现后,即使给予免疫治疗,患者的生存时间并未获得显著延长,只有1例在超过3年后仍存活。据此推测,早期对MG患者予以免疫治疗对ALS症状的出现和进展具有一定的预防和保护作用,可能延缓运动神经元损伤的发生。此外,研究也发现在ALS出现症状之前针对NMJ进行预防性治疗可能有效延缓疾病的发生^[16],提高NMJ中的AChR亲和力在未来有望成为重要的治疗靶点^[13]。

血清中抗GM1-IgG抗体可伴随出现在ALS的轴索损伤机制中 血清抗GM1抗体可在多种免疫相关性周围神经病中被检出^[17],其中抗GM1-IgG抗体主要与吉兰-巴雷综合征的运动轴索型密切相关^[18]。此外,抗GM1抗体还被证实与多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy, MMN)有关,以IgM抗体尤为常见。MMN是ALS的重要的鉴别诊断,并且对静脉注射免疫球蛋白治疗有较好反应,因此有必要同时检测IgM和IgG神经节苷脂抗体,以便找到可治疗的患者。而本例患者无前驱感染史及急性加重,临床表现无感觉障碍及共济失调,锥体束征阳性,无脑脊液蛋白-细胞分离,肌电图结果无传导阻滞,抗GM1-IgM抗体阴性,并且予以静脉注射免疫球蛋白肌无力症状短暂改善,以上特征均不支持MMN和吉兰-巴雷综合征的诊断。ALS患者中检出抗GM1-IgG抗体相当罕见。Yuki等^[19]发现在655例疑似ALS患者中有3例存在高滴度的抗GM1-IgG抗体,而这3例患者均未发现抗GM1-IgM抗体。Kornberg等^[20]报告,具有高滴度血清抗GM1-IgG抗体的ALS患者一般不在神经电生理检查中出现传导阻滞或其他周围神经脱髓鞘的表现,可推测抗GM1抗体可能也参与ALS的发病。然而,抗GM1抗体引起无传导阻滞的运动神经损伤机制仍不清楚,需要进一步研究阐明这种关系。此

外,由于患者家属拒绝完善ALS基因检测,导致潜在的肿瘤相关自身免疫疾病仍无法通过长期随访来确认。

MG继发ALS临床上罕见,进展较快且预后不佳。免疫机制和神经肌肉接头的变性参与了MG后继发ALS的发病,但与ALS的疾病进展的关系尚待研究。肌无力症状进行性加重并进展到更多区域且常规治疗效果不佳的MG患者应尽早完善电生理检查,排查ALS的可能。

参考文献

- Ghasemi M, Brown RH Jr. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(5): a024125.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(10): 1023-1036.
- Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(8): 1975-1978.
- Tai H, Cui L, Guan Y, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis overlap syndrome: a review of two cases and the associated literature [J]. Front Neurol, 2017, 8: 218.
- Ohnari K, Okada K, Higuchi O, et al. Late-onset myasthenia gravis accompanied by amyotrophic lateral sclerosis with antibodies against the acetylcholine receptor and low-density lipoprotein receptor-related protein 4 [J]. Intern Med, 2018, 57(20): 3021-3024.
- Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(2): 80-87.
- Gilhus NE. Myasthenia Gravis [J]. N Engl J Med, 2016, 375(26): 2570-2581.
- Rivner MH, Liu S, Quarles B, et al. Agrin and low-density lipoprotein-related receptor protein 4 antibodies in amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. Muscle Nerve, 2017, 55(3): 430-432.
- Rentzos M, Evangelopoulos E, Sereti E, et al. Alterations of T cell subsets in ALS: a systemic immune activation? [J]. Acta Neurol Scand, 2012, 125(4): 260-264.
- Alahgholi-Hajjibehzad M, Kasapoglu P, Jafari R, et al. The role of T regulatory cells in immunopathogenesis of myasthenia gravis: implications for therapeutics [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2015, 11(7): 859-870.
- Cappello V, Francolini M. Neuromuscular junction dismantling in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2092.
- Palma E, Inghilleri M, Conti L, et al. Physiological characterization of human muscle acetylcholine receptors from ALS patients [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(50): 20184-20188.
- Palma E, Reyes-Ruiz JM, Lopergolo D, et al. Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(11): 3060-3065.

- ger Guillain-Barre syndrome fisher syndrome and bickerstaff brainstem encephalitis? [J]. *J Neurol Sci*,2011,302(1-2):1-5.
- 6 Yuki N,Taki T,Takahashi M, et al. Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of campylobacter jejuni isolated from patients with fisher's syndrome[J]. *Ann Neurol*,1994,36(5):791-793.
- 7 陈彬,脱厚珍. Bickerstaff's 脑干脑炎 8 例并文献复习[J]. *神经损伤与功能重建*,2019,14(6):288-291.
- 8 吴小坤,冯加纯,邓晖. 吉兰-巴雷综合征相关抗神经节苷脂抗体研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*,2013,30(12):1133-1135.
- 9 Johannis W, Renno JH, Klatt AR, et al. Anti-glycolipid antibodies in patients with neuropathy: a diagnostic assessment[J]. *J Clin Neurosci*,2014,21(3):488-492.
- 10 戴庭敏,涂江龙. 抗 GQ1b 抗体综合征发病机制与治疗进展[J]. *临床神经病学杂志*,2015,28(4):310-312.
- 11 赵名娟,王展航,徐玉振,等. 抗 GQ1b 抗体阳性的 Bickerstaff 脑干脑炎的诊断学特征并文献复习[J]. *中华诊断学电子杂志*,2021,9(4):255-258.
- 12 Du L,Zhang Y,Chen Y, et al. Role of microglia in neurological disorders and their potentials as a therapeutic target[J]. *Mol Neurobiol*,2017,54(10):7567-7584.
- 13 Matsumoto Y, Ohmori K, Fujiwara M. Immune regulation by brain cells in the central nervous system: microglia but not astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T cells under in vivo-mimicking conditions[J]. *Immunology*,1992,76(2):209-216.
- 14 Stubbs EJ. Targeting the blood-nerve barrier for the management of immune-mediated peripheral neuropathies [J]. *Exp Neurol*,2020,331:113385.
- 15 付佩彩,毛志娟,唐娜,等. 45 例抗 GQ1b 抗体阳性患者临床疾病谱[J]. *内科急危重症杂志*,2022,28(3):191-195.
- 16 Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, et al. Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2016,10: D1446.

(2022-09-11 收稿 2023-01-06 修回)

(上接第 251 页)

- 14 Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol*,1999,246(Suppl 3):III1-III5.
- 15 Vucic S, Pampflett R, Wills EJ, et al. Polyglucosan body disease myopathy: an unusual presentation [J]. *Muscle Nerve*,2007,35(4):536-539.
- 16 Moloney EB, de Winter F, Verhaagen J. ALS as a distal axonopathy: molecular mechanisms affecting neuromuscular junction stability in the presymptomatic stages of the disease[J]. *Front Neurosci*,2014,8:252.
- 17 付佩彩,毛志娟,唐娜,等. 45 例抗 GQ1b 抗体阳性患者临床疾病谱[J]. *内科急危重症杂志*,2022,28(3):191-195.
- 18 Emilien D, Hugh W. Diagnostic utility of auto antibodies in inflammatory nerve disorders[J]. *J Neuromuscul Dis*,2015,2(2):107-112.
- 19 Yuki N, Yanaka C, Sudo M, et al. Lower motor neuron syndrome associated with IgG anti-GM1 antibodies revisited [J]. *J Neuroimmunol*,2014,272(1-2):62-66.
- 20 Kornberg AJ, Pestronk A, Bieser K, et al. The clinical correlates of high-titer IgG anti-GM1 antibodies [J]. *Ann Neurol*,1994,35(2):234-237.
- 21 Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*,2000,1(5):293-299.
- 22 Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis; executive summary[J]. *Neurology*,2016,87(4):419-425.
- 23 Del Mar Amador M, Vandenberghe N, Berhoune N, et al. Unusual association of amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis: a dysregulation of the adaptive immune system? [J]. *Neuromuscul Disord*,2016,26(6):342-346.
- 24 付佩彩,李志军. 早期误诊为重症肌无力的肌萎缩侧索硬化 1 例报告并文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*,2022,39(2):158-159.
- 25 Sun B, Wang H, Li Y, et al. Myasthenia gravis with amyotrophic lateral sclerosis with positive anti-Hu antibody: a rare co-existence [J]. *Acta Neurol Belg*,2023,123(1):315-317.
- 26 de Pasqua S, Cavallieri F, D'Angelo R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis: association or chance occurrence? [J]. *Neurol Sci*,2017,38(3):441-444.
- 27 Petrou P, Argov A, Lennon VA, et al. Rare combination of myasthenia and motor neuronopathy, responsive to Msc-Ntf stem cell therapy [J]. *Muscle Nerve*,2014,49(3):455-457.
- 28 Hodzic R, Piric N, Zukic S, et al. Coexistence of myasthenia gravis and amyotrophic lateral sclerosis in a Bosnian male: an unusual clinical presentation [J]. *Acta Myol*,2021,40(1):66-68.
- 29 Santos-Lasaosa S, López-Bravo A, Garcés-Redondo M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis overlap syndrome: 3 new cases [J]. *Neurologia (Engl Ed)*,2020,35(8):595-597.
- 30 付佩彩,叶盛,毛志娟,等. 肌萎缩侧索硬化与重症肌无力共病 1 例报道并文献复习 [J]. *卒中与神经疾病*,2022,29(3):252-261.

(2023-02-26 收稿 2023-04-10 修回)