



电子、语音版

·临床研究·

## 雷诺丁受体抗体阳性的重症肌无力临床特点

范明伟<sup>1</sup>, 陈艳<sup>1</sup>, 王洪财<sup>2</sup>, 王静<sup>3</sup>

1. 滨州医学院附属医院消化内科, 山东 滨州 256603

2. 滨州医学院附属医院神经内科, 山东 滨州 256603

3. 滨州医学院附属医院放射科, 山东 滨州 256603

**摘要:** 雷诺丁受体(ryanodine receptor, RyR)是存在于内质网/肌质网中的一种重要钙离子通道,在骨骼肌兴奋收缩偶联机制中起重要作用。RyR抗体阳性的重症肌无力(myasthenia gravis, MG)患者常合并胸腺瘤,对常规治疗不敏感,会导致延误临床早期识别及治疗。血清RyR抗体水平与患者临床症状的严重程度显著相关。该文就4例RyR抗体阳性MG患者的临床特点及治疗过程进行讨论并文献复习,旨在提高对RyR抗体阳性MG的认识及诊疗水平。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(5): 54-58]

**关键词:** 重症肌无力;雷诺丁受体抗体;胸腺瘤

中图分类号: R746.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.05.010

### Clinical features of myasthenia gravis with positive ryanodine receptor antibody

FAN Mingwei<sup>1</sup>, CHEN Yan<sup>1</sup>, WANG Hongcai<sup>2</sup>, WANG Jing<sup>3</sup>

1. Department of Gastroenterology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China

2. Department of Neurology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China

3. Department Radiology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China

Corresponding author: WANG Jing, Email: mlbwj@163.com; WANG Hongcai, Email: whc2891@126.com

**Abstract:** Ryanodine receptor (RyR) is an important calcium channel in the endoplasmic reticulum/sarcoplasmic reticulum and plays an important role in the excitation-contraction coupling mechanism of skeletal muscle. Patients with myasthenia gravis (MG) and positive RyR antibody often have thymoma and are not sensitive to conventional treatment, which may delay early identification and treatment in clinical practice. The serum level of RyR antibody is significantly associated with the severity of clinical symptoms. This article discusses the clinical features and treatment process of four MG patients with positive RyR antibody, so as to improve the awareness and diagnosis and treatment levels of this disease.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(5): 54-58]

**Keywords:** myasthenia gravis; ryanodine receptor antibody; thymoma

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由自身抗体介导的获得性神经-肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病。乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体是最常见的致病性抗体,约70%的MG患者可以检测到

AChR抗体<sup>[1]</sup>。伴有胸腺异常的MG患者通常可以检测到雷诺丁受体(ryanodine receptor, RyR)抗体。RyR是存在于内质网/肌质网中的一种重要钙离子通道,在骨骼肌兴奋收缩偶联机制中起重要作用,能够迅速地将钙从内质

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金(81601108);山东省自然科学基金青年项目(ZR2016HQ14);山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH135)。

**收稿日期:** 2023-03-19; **修回日期:** 2023-07-29

**作者简介:** 范明伟(1999—),男,硕士研究生在读,Email: bzmufmw@163.com。

**通信作者:** 王静,女,硕士,主要从事重症肌无力的研究。Email: mlbwj@163.com。

王洪财,男,副主任医师,博士,主要从事重症肌无力的研究。Email: whc2891@126.com。

网/肌质网中释放至胞质,从而发挥一系列的生理功能,引起骨骼肌的收缩。RyR抗体可能会干扰RyR的正常功能<sup>[2]</sup>。血清中RyR抗体水平与MG患者临床症状的严重程度有较高的相关性<sup>[3]</sup>。

有研究表明,RyR抗体阳性是严重MG的标志<sup>[4]</sup>,该抗体在胸腺瘤相关MG中出现频率高,在晚发型MG中次之,早发型和眼肌型MG中出现频率较低。本文中报道的患者包括早发型眼肌型MG与非胸腺瘤相关性MG,属于少见病。给早期临床诊断带来巨大挑战;另外其中2例患者合并甲状腺功能异常,需引起临床重视。甲状腺功能异常的患者,免疫系统抗体水平可能受到不同程度的影响,可能成为发病的诱因,或对其预后改善不利。RyR抗体阳性MG患者的症状存在多样化和个体化,导致早期识别及治疗困难。本文报道了作者医院收治的4例抗RyR抗体阳性的MG患者的临床特点、诊疗及预后,并复习相关文献,加强对RyR抗体阳性这一特殊类型患者的认识,为精准化治疗提供较好的参考。

## 1 病例资料

### 1.1 病例1

患者,女,53岁,因“右眼睑下垂伴声音嘶哑”就诊。2个月前曾予阿莫西林+克拉霉素+艾司奥美拉唑+铋剂四联抗幽门螺杆菌治疗。用药1周后,出现右眼睑下垂、胸闷等症状,自行停用抗幽门螺杆菌药物。胸闷、眼睑下垂缓解。1周后再次服用抗幽门螺杆菌药物后出现右侧眼睑下垂加重,伴有胸闷,声音嘶哑、饮水呛咳、吞咽困难。

入院体格检查:声音嘶哑,构音障碍;自发性右眼睑下垂,眼裂3 mm;咬肌颞肌肌力弱,双侧鼓腮漏气;平卧位抬头45°保持30 s,转颈及耸肩无力;数数0~9出现构音障碍;吞咽100 mL水不能完成。坐位双上肢抬起90°保持90 s,平卧位右下肢抬起45°保持30 s。新斯的明试验(+).

颅脑磁共振成像检查可见脑内陈旧多发腔隙性缺血灶。胸腺增强计算机体层扫描显示胸腺瘤可能。腹部彩色多普勒超声检查可见脂肪肝、胆囊息肉。心电图重复神经电刺激检查可见低频递减现象,未见高频递增现象。心电图、心脏彩色多普勒超声检查和心肌酶检查未见明显异常。

MG抗体:AChR-IgG(+); MuSK-IgG(-); LRP4-IgG(-); RyR-IgG(+); Titin-IgG(+).

诊断为MG(MGFA分型, II b型)。给予醋酸泼尼松、他克莫司及溴吡斯的明治疗。2周后胸闷、眼睑下垂、肢体无力和吞咽困难好转。

### 1.2 病例2

患者,女,77岁,因“左上眼睑下垂4年”就诊。既往有甲状腺功能亢进症病史、心脏病史、高血压病史,服用过倍他乐克、磷酸腺嘌呤片、螺内酯片、呋塞米、氯沙坦

钾片。

体格检查:左眼上视17 s出现眼睑下垂,眼裂2 mm;咬肌颞肌肌力弱,双侧鼓腮漏气;平卧位抬头45°保持120 s;数数0~50无构音障碍;可吞咽100 mL水。坐位双上肢抬起90°可保持120 s以上,平卧位右下肢抬起45°可保持120 s以上。新斯的明试验(+).

辅助检查:胸部计算机体层扫描显示胸腺区未见异常。心电图重复神经电刺激检查未见低频递减或高频递增现象。心脏彩色多普勒超声检查示二尖瓣反流(中重度)。

颅脑磁共振成像平扫+弥散加权成像可见陈旧多发腔隙性缺血灶、梗死灶合并少许软化灶形成和脑白质疏松症。

甲胎蛋白:4.47 ng/mL(参考值:0~13.6 ng/mL);癌胚抗原:2.72 ng/mL(参考值0~3.6 ng/mL);糖类抗原125:13.55 U/mL(参考值0~35 U/mL);糖类抗原199:10.97 U/mL(参考值0~27 U/mL)。MG抗体5项:AChR-IgG(+); MuSK-IgG(-); LRP4-IgG(-); RyR-IgG(+); Titin-IgG(+).

诊断为MG(MGFA分型, I型)。入院后予以泼尼松、吗替麦考酚酯、溴比斯地明片治疗。左眼睑下垂较前好转出院。继续口服上述药物6个月,电话随访,患者自述病情平稳,无反复或加重。

### 1.3 病例3

患者,男,58岁,因“右眼睑下垂伴吞咽困难20 d”就诊。既往有高血压病、糖尿病史。

体格检查:右眼上视25 s出现眼睑下垂,眼裂2 mm;咬肌颞肌肌力弱,双侧鼓腮漏气;转颈及耸肩无力,平卧位抬头45°保持25 s;数数10~29有构音障碍;吞咽100 mL水不能完成。坐位双上肢抬起90°不能完成,平卧位右下肢抬起45°可保持5 s。新斯的明试验(+).

辅助检查:胸腺计算机体层扫描显示胸腺瘤。心电图重复神经电刺激检查显示低频递减现象,未见高频递增现象。MG抗体:AChR-IgG(+); MuSK-IgG(-); LRP4-IgG(-); RyR-IgG(+); Titin-IgG(-).

诊断为MG(MGFA分型, II b型)。入院后予以甲泼尼龙(40 mg/d)治疗,他克莫司(3 mg/d)治疗。治疗1周后,声音嘶哑较前改善,仍有眼睑下垂、颈肌无力、吞咽困难。

院外继续服用上述药物2周后,于门诊复查,肢体无力、吞咽困难较前好转。体格检查:右眼上视50 s出现眼睑下垂,平卧位抬头45°保持40 s,坐位双上肢抬起90°可保持60 s,平卧位右下肢抬起45°可保持50 s,下蹲起立可完成7个。

### 1.4 病例4

患者,女,年龄59岁,因“全身乏力4个月,左侧眼睑

下垂1个月”就诊。

体格检查:左眼上视15 s出现眼睑下垂,眼睑闭合时不能抗阻力;平卧位抬头45°保持120 s;数数0~50无构音障碍;可吞咽100 mL水。坐位双上肢抬起90°可保持120 s以上,平卧位右下肢抬起45°可保持120 s以上。新斯的明试验(+).

肌电图未见明显异常。计算机体层成像未见胸腺瘤。甲状腺彩色多普勒超声检查可见甲状腺双叶TI-RADS分类3类结节。腹部彩色多普勒超声检查未见明显异常。

癌胚抗原:2.29 ng/mL(参考值0~3.6 ng/mL);糖类抗原125:13.28 U/mL(参考值0~35 U/mL),糖类抗原199:5.36 U/mL(参考值0~27 U/mL)。游离三碘甲状腺原氨

酸:3.58 pg/mL(参考值2.8~7.1 pg/mL),游离甲状腺素:12 pg/mL(参考值12~22 pg/mL),促甲状腺激素:1.190  $\mu$ IU/mL(参考值0.27~4.2  $\mu$ IU/mL),抗甲状腺球蛋白抗体:211 IU/mL(参考值 $\leq$ 115 IU/mL),抗甲状腺过氧化物酶抗体:402 IU/mL(参考值 $\leq$ 34 IU/mL)。MG抗体:AChR-IgG(+);MuSK-IgG(-);LRP4-IgG(-);RyR-IgG(+);Titin-IgG(+);VGCC(-)。

诊断为:MG(MGFA分型,I型)合并桥本甲状腺炎。给予溴吡斯地明,硫唑嘌呤,左甲状腺素片治疗,半个月后好转出院。

以上4例患者的临床症状及血清学抗体检查分别总结为表1和表2。

表1 4例RyR抗体阳性MG患者临床症状

编号	性别	年龄/岁	起病症状	MGFA分型	受累肌群					胸腺情况
					眼外肌	球部肌肉	颈部肌肉	四肢肌肉	四肢肌	
1	女	53	眼睑下垂、声音嘶哑	II b	+	+	+	+	+	胸腺瘤
2	女	77	眼睑下垂	I	+	-	-	-	-	-
3	男	58	眼睑下垂、四肢无力	II b	+	+	+	+	+	胸腺占位病变
4	女	59	眼睑下垂	I	+	-	-	-	-	-

注:+=存在此症状;-=不存在此症状。

表2 4例MG患者血清抗体

编号	AChR-IgG	MuSK-IgG	LRP4-IgG	RyR-IgG	Titin-IgG
1	阳性	阴性	阴性	阳性	阴性
2	阳性	阴性	阴性	阳性	阳性
3	阳性	阴性	阴性	阳性	阴性
4	阳性	阴性	阴性	阳性	阳性

## 2 文献复习

检索最近15年内PubMed数据库和万方中文数据库关于抗RyR抗体阳性MG临床试验,英文检索词为“myasthenia gravis、RyR antibodies、ryanodine receptor”,中文检索词为“重症肌无力,RyR抗体”。最终收集到文献5篇<sup>[4-8]</sup>。文献入选标准:①临床确诊MG;符合确诊临床表现;新斯的明试验、肌电图、MG相关抗体检阳性,以上结果至少一项阳性则MG诊断成立。②包含RyR抗体阳性患者。③排除资料不全的,被诊断出其他疾病的(如先天性肌无力综合征、Lambert-Eaton肌无力综合征和眼麻痹等)。④排除只有抗体检测基础研究,而无临床症状研究的病例。对其中2篇<sup>[7-8]</sup>基础研究予以剔除,保留临床试验文献3篇<sup>[4-6]</sup>。

如表3中所示,RyR抗体阳性MG好发人群是女性,并且多为迟发性,发病年龄平均为48.2岁。对于文献中描述的吞咽困难、饮水呛咳、发音障碍等症状,统一记为球部肌肉受累,结果可见具有RyR抗体的患者在MG发病时更容易出现以球部、颈部和呼吸困难为特征的症状,临

床症状有特点,并且相对于RyR抗体阴性患者严重,更容易出现肌无力危象。文献中提示,颈部无力和患者的非肢体症状是RyR抗体相关的初始特征,但远期比其他抗体类型患者更易出现四肢无力的症状。半数以上的RyR抗体阳性的MG可疑伴有胸腺瘤,证明胸腺瘤的检测可作为重症MG病程的标志物,并应尽早早在MG发病时进行积极的免疫调节治疗。

## 3 讨论

MG是一种神经肌肉接头处T细胞依赖B细胞介导的自身免疫性疾病,其特征是骨骼肌波动性无力和易疲劳性增加。约60%的眼肌型MG和85%的全身型MG患者的血清中检测到抗AChR的抗体<sup>[9]</sup>。MG患者血清学检查除抗AChR抗体外,还有针对肌肉特异性受体的酪氨酸激酶、低密度脂蛋白受体相关蛋白4、皮质肌动蛋白、集聚蛋白和RyR抗体等,其影响骨骼肌收缩的过程为神经-肌肉传递、肌膜兴奋、肌膜到肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)的信号传递、SR中的Ca<sup>2+</sup>释放、收缩蛋白的活性及SR对Ca<sup>2+</sup>的再摄取等<sup>[10]</sup>。RyR是存在于内质网/肌质网中的一种重要钙离子通道,在骨骼肌兴奋收缩偶联机制中起重要作用,能够迅速地将钙从内质网/肌质网中释放至胞质,从而发挥一系列的生理功能,引起骨骼肌的收缩,RyR抗体阳性干扰RyR的正常功能。有研究表明,具有血清RyR抗体阳性的患者,典型表现为发病时具有独特的非肢体MG症状特征,其特征是延髓控制的肌



表3 文献中 RyR 抗体阳性患者临床特征 n(%)

文献	例数	性别		发病年龄/岁	伴胸腺瘤
		男	女		
Hong 等 <sup>[4]</sup>	104	40(38.5)	64(61.5)	47.5	60(57.7)
Romi 等 <sup>[5]</sup>	20	9(45.0)	11(55.0)	40	14(70.0)
母艳蕾等 <sup>[6]</sup>	30	13(43.3)	17(56.7)	57	20(66.7)

续表 3

文献	受累肌肉				
	眼外肌	球部肌肉	颈部肌肉	四肢肌肉	呼吸肌
Hong 等 <sup>[4]</sup>	15(14.4)	60(57.7)	—	67(64.4)	60(57.7)
Romi 等 <sup>[5]</sup>	5(25.0)	12(60.0)	4(20.0)	6(30.0)	15(20.0)
母艳蕾等 <sup>[6]</sup>	18(60.0)	20(66.7)	6(20.0)	18(60.0)	16(53.3)

注:—=不存在此症状。

肉、眼部、颈部和呼吸系统症状<sup>[11-12]</sup>。本研究的4例患者均为AChR抗体、RyR抗体阳性,表现为一侧严重眼睑下垂、晨轻暮重波动性,新斯的明试验阳性,MG诊断明确。

例1和例3患者符合RyR阳性患者的典型症状,眼睑下垂,晨轻暮重,新斯的明试验阳性,累及延髓控制的肌肉出现吞咽费力症状,肌电图重复神经电刺激检查低频递减,胸腺计算机体层扫描可见胸腺瘤。例2和例4患者特点为无胸腺增生或胸腺瘤,亦无合并其他恶性肿瘤,且症状只有单侧眼睑下垂,呈晨轻暮重波动性,新斯的明试验阳性,然而并未出现累及四肢肌肉的症状,也无吞咽困难,呼吸困难等延髓累及症状,肌电图、胸腺计算机体层扫描未示异常。根据MGFA临床分型标准诊断为I型眼肌型,未发展为全身型。

现在普遍认为,胸腺是MG患者自身免疫发展和持续的主要部位,这些患者大多表现为胸腺滤泡增生或胸腺瘤。胸腺内自身抗原表达在自我耐受维持/破坏中起着关键作用。AChR阳性在MG患者中普遍存在,热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)的作用与AChR相似,HSP60在胸腺瘤患者体内广泛表达,与自身增敏之间存在密切联系,诱导胸腺增生和自身抗体的产生,HSP60作为MG胸腺分子模拟肌肉样自身抗原,在增生或肿瘤性胸腺微环境中的表达改变可能使分子模拟对肌肉抗原产生自身免疫。然而,Iacomino等<sup>[13]</sup>研究表明,非胸腺瘤肿瘤患者体内HSP60与MG之间缺乏相关性。HSP60过表达并非胸腺瘤独有,所以这种胸腺肿瘤微环境的组织病理学特征,可能不足以产生自身免疫<sup>[14]</sup>。同样,RyR抗体阳性患者亦多与胸腺增生或胸腺瘤相关,其原因可能是胸腺瘤或胸腺增生,增生的胸腺上皮有与骨骼肌中RyR相似的抗原类型RyR3<sup>[15]</sup>。

本文例4患者具有RyR抗体或许并非和胸腺相关联,可能与其伴随的甲状腺疾病有关。MG是一种自身免疫病,常与其他自身免疫病重叠出现。管宇宙等<sup>[16]</sup>观察了305例患者发现,MG合并甲状腺功能亢进、桥本甲状

腺炎、类风湿关节炎、吉兰-巴雷综合征、炎性肌病等均可出现RyR抗体,其中MG合并甲状腺功能亢进患者最多。Toth等<sup>[17]</sup>对109例患者的研究发现,抗AChR抗体阳性的患者中,有30%患者合并甲状腺疾病。Craps等<sup>[18]</sup>研究发现,MG与甲状腺功能亢进有较高的相关性,原因可能是乙酰胆碱酯酶与甲状腺球蛋白在分子序列和空间结构上有相似之处,具有共同抗原簇,使机体产生免疫交叉反应。因此,例4患者血清中的RyR抗体可能来自甲状腺损伤产生的交叉免疫。

例4患者甲状腺肿大,尤其是峡部椎体叶肿大,抗甲状腺过氧化物酶抗体与抗甲状腺球蛋白抗体滴度显著增高,桥本甲状腺炎的诊断已明确。同时,患者AChR-IgG滴度升高,新斯的明试验阳性,MG诊断也已明确。MG合并桥本甲状腺炎的具体机制及因果关系尚不明确,例4患者以周身乏力为先发症状,考虑与桥本甲状腺炎所致亚临床甲状腺功能减退相关。因此,桥本甲状腺炎可能会诱发MG,相关机制可能是:其一,桥本甲状腺炎是由Th1细胞介导的免疫损伤,Th1细胞释放的细胞因子干扰素 $\gamma$ 、白细胞介素2、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等进一步激活T细胞,诱发免疫放大效应,促进MG的发生;其二,抗甲状腺过氧化物酶抗体与抗甲状腺球蛋白抗体都有固定补体和细胞毒作用,参与甲状腺细胞的损伤,如上所述甲状腺球蛋白与乙酰胆碱酯酶具有共同的抗原簇,从而诱发MG。

RyR有3种亚型,RyR1多在骨骼肌中表达,RyR2在心肌中表达,RyR3在脑中表达。我们推测例2患者可能与甲状腺功能亢进性心脏病有关,患者有房颤、二尖瓣关闭不全等症状,说明患者甲状腺功能亢进所致心脏扩大,可能伴有心肌供血不足或缺血,此时心肌中的RyR抗原便有可能暴露被免疫细胞捕获,同样与骨骼肌产生免疫交叉反应。此外,胸腺是由胚胎期原始咽侧壁第三对咽囊演化而来,甲状腺是由原始咽底壁内胚层细胞演化而来<sup>[19]</sup>,两者在胚胎时期来源相近,或许会有共同的抗原表型表达。

例2与例4患者均与甲状腺自身免疫性疾病相关,均无胸腺瘤,且为轻症患者,仅累及单侧眼肌,RyR抗体阳性MG患者在临床工作中较为罕见,其与甲状腺疾病的相关性和严重程度之间的相关性值得我们未来进一步讨论。

他克莫司是一种钙调磷酸酶抑制剂和免疫抑制剂,其与胞浆内FKBP12结合,形成FK506-FKBP12复合物。FK506-FKBP12复合物通过抑制钙调蛋白依赖的蛋白磷酸酶,抑制活化T细胞核因子活性,从而降低白细胞介素2转录水平,抑制T细胞活化而发挥免疫抑制作用。他克莫司可激活激素受体的转录,提高激素和其受体的结合,增强激素作用,减少激素耐药和抵抗。RyR1对骨骼肌中的兴奋收缩耦联至关重要,动作电位传递到横管,通过RyR1与骨骼肌中二氢吡啶受体的机械偶联,导致Ca<sup>2+</sup>从肌浆网释放,除了受到二氢吡啶受体的调节外,RyR还受到FK506结合蛋白调节。因此,除了这些免疫抑制作用外,他克莫司还可以增加钙离子通道开放频率,增加钙离子从内质网释放,缩短兴奋收缩偶联时间<sup>[15]</sup>,所以,较其他免疫抑制剂,更适合RyR抗体阳性的患者。

另外,某些临床药物选用不当,可使病情进一步加重,出现更严重的表现。据报道多黏菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类、克拉霉素、林可霉素等可加重MG患者症状。例1患者既往无药物过敏史,口服克拉霉素过程中出现胸闷症状,停药后缓解,再次用药后出现胸闷、呼吸困难、右侧眼睑下垂症状加重,停药并给予溴吡斯的明后患者症状缓解。克拉霉素为大环内酯类抗菌药,其说明书中已说明其可能导致MG病情加重发生,但国内外相关病例报道较少,其发生机制也尚不明确。因此。需要应用抗菌药物的MG患者在药物种类选择上应谨慎。

综上所述,临床上遇到累及延髓肌、四肢肌肉、全身肌肉的MG患者,应积极检测血清MG相关抗体。对于RyR抗体阳性的患者,早期可加用他克莫司免疫抑制剂。另外,还应考虑MG患者是否合并胸腺瘤,临床上应密切观察。对于MG不伴有全身性症状或仅有眼部症状,但合并甲状腺功能异常的患者,不能排除难治性MG的可能,早期应用免疫抑制治疗,或许会收获更好的疗效。

#### 参 考 文 献

- [1] CARR AS, CARDWELL CR, MCCARRON PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis[J]. BMC Neurol, 2010, 10: 46.
- [2] LAWAL TA, TODD JJ, WITHERSPOON JW, et al. Ryanodine receptor 1 - related disorders: an historical perspective and proposal for a unified nomenclature[J]. Skelet Muscle, 2020, 10 (1): 32.
- [3] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 1-12.
- [4] HONG Y, LI HF, SKEIE GO, et al. Autoantibody profile and clinical characteristics in a cohort of Chinese adult myasthenia gravis patients[J]. J Neuroimmunol, 2016, 298: 51-57.
- [5] ROMI F, AARLI JA, GILHUS NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features[J]. Eur J Neurol, 2007, 14(6): 617-620.
- [6] 母艳蕾, 张华, 陈海波, 等. 不同抗体分型的重症肌无力特点分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(2): 103-109.
- [7] MYGLAND A, TYSNES OB, MATRE R, et al. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma[J]. Ann Neurol, 1992, 32(4): 589-591.
- [8] 董礼全, 徐东, 阎志慧, 等. 检测重症肌无力患者血清Ryanodine受体抗体和干扰素-α抗体的临床意义: 附89例报告[J]. 新医学, 2007, 38(5): 292-294.
- [9] 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.
- [10] RANDHAWA JS, KIM LS, AGUILAR C, et al. Atypical seropositive striated muscle antibody myasthenia gravis presentation with metastatic B1 thymoma: a rare case[J]. Cureus, 2023, 15(2): e35221.
- [11] LI Y, PENG YY, YANG H. Serological diagnosis of myasthenia gravis and its clinical significance[J]. Ann Transl Med, 2023, 11 (7): 290.
- [12] SKEIE GO, LUNDE PK, SEJERSTED OM, et al. Autoimmunity against the ryanodine receptor in myasthenia gravis[J]. Acta Physiol Scand, 2001, 171(3): 379-384.
- [13] IACOMINO N, SCANDIFFIO L, CONFORTI F, et al. Muscle and muscle - like autoantigen expression in myasthenia gravis thymus: possible molecular hint for autosensitization[J]. Biomedicine, 2023, 11(3): 732.
- [14] LESTER EB, LARSEN MJ, LAULUND LW, et al. Ryanodine receptor 1 related myasthenia like myopathy responsive to pyridostigmine[J]. Eur J Med Genet, 2023, 66(3): 104706.
- [15] IMAI T, TSUDA E, HOZUKI T, et al. Early effect of tacrolimus in improving excitation - contraction coupling in myasthenia gravis[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(9): 1886-1890.
- [16] 管宇宙, 崔丽英. 重症肌无力合并自身免疫病的临床研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(6): 433-435.
- [17] TOTH C, MCDONALD D, OGER J, et al. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis are associated with greater risk of diabetes and thyroid disease[J]. Acta Neurol Scand, 2006, 114 (2): 124-132.
- [18] CRAPS J, WILVERS C, JORIS V, et al. Involvement of nitric oxide in Iodine deficiency-induced microvascular remodeling in the thyroid gland: role of nitric oxide synthase 3 and ryanodine receptors[J]. Endocrinology, 2015, 156(2): 707-720.
- [19] LI JG, XU C. Embryologie et histologie humaines[M]. [S.l.]: [s. n.], 2016.

责任编辑: 龚学民