

# 眼肌型重症肌无力检测方法的研究进展

徐梓桐, 王满侠

兰州大学第二医院神经内科, 甘肃兰州 730030

**[摘要]** 眼肌型重症肌无力 (ocular myasthenia gravis, OMG) 的症状局限于眼部, 以波动性的上睑下垂和 (或) 复视为临床特征。由于 OMG 患者辅助检查的阳性率较低, 且部分患者临床表现不典型, OMG 的误诊率及漏诊率较高, 早期诊断存在挑战。本文围绕临床试验、血清学抗体检测及神经电生理学检查等方面, 对 OMG 检测方法的研究进展及其阳性结果的影响因素和临床意义进行综述, 以期对 OMG 的诊治提供参考。

**[关键词]** 眼肌型重症肌无力; 检测方法; 自身抗体; 治疗

**[中图分类号]** R746.1

**[文献标识码]** A

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-9701.2024.19.026

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种神经肌肉疾病, 其特征是自身抗体抑制或破坏神经肌肉接头 (neuromuscular junction, NMJ) 突触后膜上的乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR), 导致肌无力症状<sup>[1-2]</sup>。眼肌型重症肌无力 (ocular myasthenia gravis, OMG) 患者的症状局限于眼轮匝肌、上睑提肌及眼外肌, 多表现为间歇性上睑下垂和 (或) 复视。约 50% 的 MG 患者以 OMG 起病, 随后部分患者转化为全身型重症肌无力 (generalized myasthenia gravis, GMG), 多发生在起病 2 年内。早期明确诊断并予以积极的治疗有助于阻止或延缓疾病进展<sup>[3]</sup>。然而, 目前 OMG 的早期误诊率较高, 诊治存在挑战。本文将对目前 OMG 检测方法的研究进展进行综述, 以期对 OMG 的诊疗提供指导。

## 1 临床试验

### 1.1 冰袋试验

冰袋试验 (ice-pack test, IPT) 源自对 MG 患者症状的观察: MG 性骨骼肌无力常表现出受热后加重、受冷后改善的现象, 可能是由于低温会抑制乙酰胆碱酯酶的活性。IPT 仅限用于有明显眼睑下垂的患者。嘱被检者双目向前平视, 将冰袋置于症状较重的眼睑 2min, 以冰敷后睑裂高度增加  $\geq 2\text{mm}$  计为阳性。IPT 在 OMG 的诊断中具有较好的敏感度和特异性。一项荟萃分析结果显示, IPT 诊断 OMG 的敏感度为 38.5%~100%, 最低特异性为 62.5%, 其中 6 项研究的特异性  $>95\%$ <sup>[4]</sup>。IPT 对亚洲人常见的轻度 OMG 敏感度较低, 这可能是造成各项研究敏感度差异较大的原因之一。另有研究表明, IPT 和单纤维肌电图 (single-fiber electromyography, SFEMG) 在表现为眼睑下垂 OMG 患者的诊断中具有相似的准确性, 两项检测结果均为阳性的阳性预测值为 95%,

两项检测结果均为阴性的阴性预测值为 94%, 表明 IPT 可作为 SFEMG 的补充检测方法, 其对 OMG 的诊断和排除具有重要价值<sup>[5-6]</sup>。

### 1.2 疲劳试验和睡眠试验

疲劳试验和睡眠试验基于 MG 波动性肌无力及易疲乏的特点。上睑疲劳试验操作简单, 几乎所有疑诊 MG 的患者均可接受该检查, 嘱被检者双目持续向上凝视 2min, 疲劳诱导后睑裂高度比前缩小  $\geq 1.5\text{mm}$  或复视显著加重为阳性表现。疲劳试验的特异性为 96.7%, 但敏感度较低, 仅为 36.7%<sup>[7]</sup>。Kee 等<sup>[7]</sup>还发现在疲劳试验后进行 IPT 可提高诊断敏感度至 72.2%, 尤其是在亚洲人群及仅有轻度上睑下垂的人群中。

睡眠试验是嘱被检者于黑暗房间内闭目 30min, 睡眠休息后上睑下垂和复视可得到显著改善, 但在接下来的 30s~5min 内症状再次出现为睡眠试验阳性。睡眠试验对 OMG 的诊断特异性高达 91%<sup>[8]</sup>。疲劳试验和睡眠试验对 OMG 的诊断特异性较高, 但敏感度较差, 与其他检测方法联用有助于提高诊断的准确性, 可作为 OMG 的辅助诊断方法。

### 1.3 腾喜龙试验和新斯的明试验

氯化腾喜龙和甲硫酸新斯的明是胆碱酯酶竞争性抑制剂, 起效快, 作用时间短且效果可逆, 通过增加突触间隙乙酰胆碱水平改善肌无力症状, 常用于 MG 的临床辅助诊断。腾喜龙试验诊断 OMG 的敏感度和特异性分别为 88%~97% 和 50%~83%, 优于新斯的明试验, 但因其可能导致心律失常、支气管痉挛及癫痫发作等危及生命的严重不良反应, 目前已被美国、意大利等多个国家禁用<sup>[8]</sup>。

新斯的明试验更加安全可靠, 在中国应用广泛。成人肌肉注射 1.0~1.5mg 新斯的明, 儿童可按体质量减量至 0.02~0.04mg/kg, 同时予阿托品 0.5mg 肌肉注

通信作者: 王满侠, 电子信箱: ery\_Wangmx@lzu.edu.cn

射,以减轻其毒蕈碱样不良反应,随后观察患者眼睑下垂和复视的变化,具体可参照《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)》<sup>[9]</sup>。值得注意的是,伴有癫痫、心绞痛、室性心动过速、机械性肠梗阻、尿路梗阻及支气管哮喘的患者禁用该方法。

#### 1.4 Cogan 眼睑抽动征和强制闭眼试验

Cogan 眼睑抽动征(Cogan's lid twitch, CLT)是 MG 的一种典型体征,诱发方式为双眼向下注视 10s,随后迅速恢复平视,上眼睑出现短暂收缩为阳性表现。CLT 在 MG 中的敏感度和特异性较高,但 CLT 并非 MG 的特异性体征,在脑干结构性病变、甲状腺眼病及 Lambert-Eaton 肌无力综合征等疾病中也可观察到该现象<sup>[10]</sup>。

强制闭眼试验(forced eyelid closure test, FECT)是 CLT 的扩展检查,具体为大力闭合眼睑 10s 后迅速睁眼平视,上眼睑迅速向上运动,随后恢复原位为阳性表现。Apinyawasisuk 等<sup>[11]</sup>研究显示,FECT 对 OMG 诊断的敏感度和特异性分别为 94%和 91%,略高于 CLT,但差异无统计学意义。另有研究表明 FECT 与 IPT 联合检测可提高 OMG 诊断的准确性,尤其是在重复神经电刺激(repetitive nerve stimulation, RNS)和 AChR 抗体(AChR-antibody, AChR-Ab)均为阴性的患者中,FECT 和 IPT 两者均为阳性诊断 OMG 的阳性预测值高达 100%,说明两项试验均为阳性时几乎可确诊 OMG,但上述试验的准确性仍待多中心随机试验进一步验证<sup>[12]</sup>。

## 2 血清学抗体检测

### 2.1 AChR-Ab

AChR-Ab 在 MG 患者体内以免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G1 和 IgG3 亚型为主,与受体结合后,可通过激活补体途径、加速 AChR 降解或构象改变及直接阻碍乙酰胆碱结合等方式,使功能性 AChR 数目减少, NMJ 传递障碍,进而产生肌无力症状<sup>[1-2]</sup>。在 MG 患者间比较时, AChR-Ab 滴度与疾病严重程度并不相关,但有研究结果显示,在个体患者中 AChR-Ab 水平的波动与其肌无力的严重程度和治疗反应相关,对接受免疫抑制剂治疗的患者,重复测定 AChR-Ab 浓度对病情有提示作用,抗体浓度升高提示病情加重,抗体浓度稳定或降低则提示病情稳定;高水平的 AChR-Ab 预示 OMG 的全身化进展,但这种相关性仍需进一步研究验证<sup>[2,13-14]</sup>。此外,15%~20%的胸腺瘤患者患有 MG,绝大多数胸腺瘤相关 MG 患者的 AChR-Ab 为阳性,而 25%无 MG 症状的胸腺瘤患者血清中亦存在 AChR-Ab,提示胸腺瘤与 AChR-Ab 存在关联,建议胸腺瘤患者进

一步完善 AChR-Ab 检测<sup>[9,15]</sup>。

放射免疫沉淀法(radioimmunoprecipitation assay, RIPA)是目前应用最广泛的 AChR-Ab 检测方法,已有商品化试剂盒。RIPA 是一种定量检测手段,其阳性检测结果对 MG 诊断的特异性接近 100%,但其敏感度在 OMG 中仅为 50%,远低于 GMG 中的 85%<sup>[2,8]</sup>。酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)也是可用的,但敏感度和特异性均不如 RIPA,在实际应用中受限<sup>[16]</sup>。然而报道显示仅 70%的 MG 患者可通过上述两种常规方法检测到 AChR-Ab,另外 5%~10%的患者需采取更敏感的手段<sup>[2]</sup>。细胞基础检测法(cell-based assay, CBA)是近年新兴的一种基于细胞的 AChR-Ab 检测方法,比 RIPA 的敏感度更高,特异性接近 100%。在 38.1%~66.0% RIPA 检测 AChR-Ab 阴性的 MG 患者中, CBA 可检测到低亲和力的 AChR-Ab;在 50%常规方法检测为血清阴性的 OMG 患者中 CBA 可检测到 AChR-Ab<sup>[16-17]</sup>。CBA 是一种定性测量方式,相比于 RIPA,无法定量检测 AChR-Ab 滴度,且对设备的依赖较高,操作复杂,其在临床中的应用仍待进一步推广。

### 2.2 肌肉特异性受体酪氨酸激酶抗体

肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)是一种单次跨膜糖蛋白,在同源配体 agrin 及酪氨酸激酶下游分子 7(downstream of tyrosine kinase 7, Dok-7)的作用下被激活,并与配体低密度脂蛋白受体相关蛋白 4(low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4)结合,促进 AChR 在突触后膜簇集,对 NMJ 的形成和功能维持起重要作用<sup>[1,18]</sup>。MuSK 抗体(MuSK-antibody, MuSK-Ab)多为 IgG4 亚型,不具备补体激活特性,而是通过直接抑制蛋白功能进而影响 AChR 簇集,破坏 NMJ 结构<sup>[1-2]</sup>。MuSK-Ab 阳性患者占全部 MG 的 5%~8%,其发病率有较大的地域和种族差异。与 AChR-MG 相比, MuSK-MG 患者以女性为主,发病年龄更早,常表现为更严重的全身性肌无力,急性或亚急性起病,病程早期即可迅速进展,更易发生肌无力危象。早期研究表明, MuSK-MG 肌无力多集中在颈部、球部和呼吸肌,并可伴有面舌肌的萎缩,四肢肌肉受累较轻,单纯眼部受累少见。然而近年来关于 MuSK-Ab 阳性 OMG 患者的报道也在不断增多,有研究随访(最长 9 年)发现, MuSK-Ab 阳性 OMG 患者最终全部进展为 GMG<sup>[19-20]</sup>。与 AChR-MG 不同, MuSK-Ab 浓度与 MG 的严重程度密切相关,免疫治疗可使抗体滴度下降<sup>[1-2]</sup>。

RIPA 和 ELISA 是 MuSK-Ab 抗体的标准检测方法,但敏感度均不如 CBA<sup>[2]</sup>。一项对 13 个欧洲国家的 633 份 AChR-Ab、MuSK-Ab 及 LRP4-Ab 均为阴性的 MG 患者血清的检测结果显示, CBA 测得 13% 的患者 MuSK-Ab 阳性,其中 OMG 患者中的阳性率为 27%<sup>[21]</sup>。

### 2.3 LRP4 抗体

LRP4 是一种单亚基跨膜蛋白,作为多种不同配体的受体,广泛分布于肌肉、脑和骨等全身多个组织器官。在成人骨骼肌,LRP4 特征性表达于 NMJ 突触后膜,与 agrin、MuSK 等蛋白形成复合物,对 NMJ 的形成、维持起关键作用<sup>[18]</sup>。

目前临床上关于 LRP4-Ab 的检测尚未普及,现有检测方法包括 CBA、ELISA 和荧光免疫沉淀等<sup>[22]</sup>。一项多中心研究显示,AChR-Ab 和 MuSK-Ab 均为阴性的 MG 患者血清中检测到的 LRP4-Ab 阳性率为 7%~33%<sup>[23]</sup>。LRP4-MG 患者的临床症状较轻,女性多发,多表现为孤立的眼部症状或轻度全身症状,其中 OMG 患者高达 58.3%,且对治疗反应较好,预后较好<sup>[22]</sup>。LRP4-Ab 在 MG 中的特异性不高,在其他神经免疫性疾病中亦有 LRP4-Ab 阳性发现<sup>[1-2]</sup>。

AChR-Ab、MuSK-Ab 和 LRP4-Ab 是 3 种目前已经明确的具有致病作用的针对 NMJ 的自身免疫性抗体,但有极少数 MG 患者以上 3 种抗体均为阴性,被称为血清阴性 MG (seronegative MG, SNMG)。近年来,随着检测技术的进步,在既往认为的 SNMG 患者中检测出新的抗体:包括肌联蛋白抗体和兰尼碱受体钙释放通道抗体等不针对 NMJ 组分的横纹肌抗体及聚集蛋白抗体、胶原 Q 抗体和皮层蛋白抗体等十余种抗体,这些抗体在 MG 中的致病作用及临床特点尚待进一步探索。

## 3 神经电生理学检查

### 3.1 RNS

RNS 是将表面电极置于神经干,记录电极置于相应肌肉,予以低频电刺激记录复合肌肉动作电位 (compound muscle action potentials, CMAP),阳性表现为 CMAP 波幅递减<sup>[9]</sup>。RNS 在 GMG 中的阳性率超过 90%,而在 OMG 中仅为 30%~50%,但其特异性可高达 89%~98%,故其仍是目前最常用于诊断 OMG 的神经电生理检查方法之一<sup>[8]</sup>。既往研究表明,RNS 阳性率与受检神经和肌肉、临床表现及严重程度有关。在 OMG 中,面神经和腋神经 RNS 阳性率最高,且在面神经所支配的肌肉中,以眼轮匝肌最为敏感。有学者发现,CAMP 波幅下

降程度与患者重症肌无力定量评分 (quantitative MG scores, QMGs) 有关,且近端肌肉的相关程度高于远端<sup>[24]</sup>;Katzberg 等<sup>[25]</sup>在 OMG 中也得到相似的结论,提示 RNS 与 MG 临床表现和严重程度存在相关性。此外,OMG 患者还出现眼肌以外的肌肉 RNS 阳性结果,可能提示其他肌群的亚临床受累,存在向 GMG 转化的潜在风险,这一结论已被国内外多项研究证实<sup>[3,26]</sup>。

### 3.2 SFEMG

SFEMG 通过颤抖 (jitter) 值测定反映 NMJ 传递功能,在 MG 中的异常表现是颤抖增宽和阻滞。SFEMG 在 OMG 患者中的敏感度达 80%以上,被认为是目前针对 OMG 最为敏感的技术手段,但因其检查耗时长、对操作人员的技术要求高,因而在实际应用中受限<sup>[8]</sup>。研究发现 SFEMG 的结果与患者临床表现有关,对上睑下垂更为敏感 (91%),对表现为孤立性复视的患者敏感度最低 (32%);而初检 SFEMG 阴性的 OMG 患者,在其病情恶化后复测,SFEMG 的阳性率显著提高<sup>[27]</sup>。此外,SFEMG 的 jitter 值与患者的 QMGs 评分相关,其阳性结果是疾病全身化进展的危险因素<sup>[28-29]</sup>。与 RNS 相似,SFEMG 的阳性结果也与患者的临床表现、严重程度和疾病进展相关,在临床中应结合患者的临床表现分析 SFEMG 结果的准确性,并利用 jitter 值等综合判断患者的严重程度和疾病进展风险,制定合适的治疗方案。

### 3.3 重复性眼前庭诱发肌源性电位

重复性眼前庭诱发肌源性电位 (repetitive ocular vestibular evoked myogenic potential, RoVEMP) 具有操作简单、耗时短、无创且可直接测量眼外肌神经肌肉传递的优点<sup>[30]</sup>。检查者以一定频率对被检者前额施加 10 次重复的振动刺激,并通过放置于双侧眼眶下缘的表面电极记录下斜肌的肌源性活动。Valko 等<sup>[31]</sup>发现以 20Hz 的频率进行重复刺激对 MG 患者与健康对照者之间区分最好,敏感度为 89%,特异性为 64%。Wirth 等<sup>[30]</sup>在此基础上进一步验证 RoVEMP 在 MG 诊断中的作用,结果显示 RoVEMP 可有效区分 MG 患者和健康对照者及其他神经肌肉疾病患者;其中 RoVEMP 对 OMG 的敏感度为 80%,在 7 例血清抗体阴性的 OMG 患者中,6 例 RoVEMP 阳性;在 10 例 RNS 阴性的 SNMG 患者中,7 例 RoVEMP 阳性。提示 RoVEMP 作为一种新的神经电生理学检查方法,特别是在血清抗体阴性、RNS 阴性的孤立性眼肌无力患者的诊断中具有很大潜力。

#### 4 其他检查

胸腺在 MG 的发病中发挥重要作用,确诊为 MG 的患者均需要接受胸部影像学检查以筛查胸腺情况<sup>[9]</sup>。约 15% 的 MG 患者合并其他自身免疫性疾病,其中最常见的是甲状腺炎,其次为系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。甲状腺炎在 OMG 患者中尤为常见,建议常规进行甲状腺功能和超声检查<sup>[9]</sup>。

#### 5 小结

本文总结 OMG 检测方法的研究进展,并对其阳性结果的相关影响因素及临床意义进行讨论。OMG 的诊断需结合临床症状及血清学抗体检测, AChR-Ab、MuSK-Ab、LRP4-Ab 等抗体对 OMG 的诊断价值较大,但常规检测方法的阳性率较低,而 CBA 可提高检测敏感度。SNMG 患者可结合神经电生理检查,其中 SFEMG 被认为对 OMG 敏感度最高。此外, IPT、疲劳试验、新斯的明试验、CLT 及 FECT 等临床试验可协助诊断,多种方法联合应用有助于提高诊断的准确性。期待随着医学技术的发展,未来有更多新型检测方法指导 OMG 的早期诊断。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参考文献]

[1] GILHUS N E, TZARTOS S, EVOLI A, et al. Myasthenia gravis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 30.

[2] GILHUS N E, SKEIE G O, ROMI F, et al. Myasthenia gravis-autoantibody characteristics and their implications for therapy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(5): 259–268.

[3] BI Z, CAO Y, GUI M, et al. Dynamic nomogram for predicting generalized conversion in adult-onset ocular myasthenia gravis[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(4): 1383–1391.

[4] PROUDMAN W, KLEINIG O, LAM L, et al. The icepack test in the diagnosis of myasthenia gravis with ocular features: A systematic review of diagnostic accuracy, technique, and economic utility[J]. *Semin Ophthalmol*, 2023, 38(7): 679–685.

[5] DOUGHTY C T, GUIDON A C. Diagnostic testing for ocular myasthenia gravis: Stronger together[J]. *Neurology*, 2020, 95(13): 563–564.

[6] GIANNOCCARO M P, PAOLUCCI M, ZENESINI C, et al. Comparison of ice pack test and single-fiber EMG diagnostic accuracy in patients referred for myasthenic ptosis[J]. *Neurology*, 2020, 95(13): e1800–e1806.

[7] KEE H J, YANG H K, HWANG J M, et al. Evaluation and validation of sustained upgaze combined with the

ice-pack test for ocular myasthenia gravis in Asians[J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29(4): 296–301.

[8] BENATAR M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis[J]. *Neuromuscul Disord*, 2006, 16(7): 459–467.

[9] 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.

[10] PIETRIS J, MADIKE R, LAM A, et al. Cogan's lid twitch for myasthenia gravis: A systematic review[J]. *Semin Ophthalmol*, 2023, 38(8): 727–736.

[11] APINYAWASISUK S, ZHOU X, TIAN J J, et al. Validity of forced eyelid closure test: A novel clinical screening test for ocular myasthenia gravis[J]. *J Neuroophthalmol*, 2017, 37(3): 253–257.

[12] SIVAKUMAR P, TAGARE S, KUMAR M. Diagnostic accuracy and clinical utility of bed side tests versus laboratory tests in the diagnosis of ocular myasthenia[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2022, 70(4): 1331–1337.

[13] HELDAL A T, EIDE G E, ROMI F, et al. Repeated acetylcholine receptor antibody-concentrations and association to clinical myasthenia gravis development[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114060.

[14] PEELER C E, DE LOTT L B, NAGIA L, et al. Clinical utility of acetylcholine receptor antibody testing in ocular myasthenia gravis[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(10): 1170–1174.

[15] FUJII Y. Thymus, thymoma and myasthenia gravis[J]. *Surg Today*, 2013, 43(5): 461–466.

[16] LEITE M I, JACOB S, VIEGAS S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 7): 1940–1952.

[17] RODRÍGUEZ CRUZ P M, AL-HAJJAR M, HUDA S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(6): 642–649.

[18] XIE T, XU G, LIU Y, et al. Structural insights into the assembly of the agrin/LRP4/MuSK signaling complex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(23): e2300453120.

[19] RICCIARDI D, TODISCO V, TEDESCHI G, et al. Anti-MuSK ocular myasthenia with extrinsic ocular muscle atrophy: A new clinical phenotype?[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(1): 221–223.

[20] EVOLI A, ALBOINI P E, IORIO R, et al. Pattern of

- ocular involvement in myasthenia gravis with MuSK antibodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(9): 761–763.
- [21] TSONIS A I, ZISIMOPOULOU P, LAZARIDIS K, et al. MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay--A multinational study[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 284: 10–17.
- [22] BACCHI S, KRAMER P, CHALK C. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in double seronegative myasthenia gravis: A systematic review[J]. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45(1): 62–67.
- [23] ZISIMOPOULOU P, EVANGELAKOU P, TZARTOS J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis[J]. *J Autoimmun*, 2014, 52: 139–145.
- [24] 井峰. 重症肌无力临床严重程度与神经电生理特点之间的关系及雷帕霉素治疗实验性自身免疫性重症肌无力的研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2015.
- [25] KATZBERG H D, BRIL V. A comparison of electrodiagnostic tests in ocular myasthenia gravis[J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2005, 6(3): 109–113.
- [26] KIM K H, KIM S W, SHIN H Y. Initial repetitive nerve stimulation test predicts conversion of ocular myasthenia gravis to generalized myasthenia gravis[J]. *J Clin Neurol*, 2021, 17(2): 265–272.
- [27] GIANNOCCARO M P, DI STASI V, ZANESINI C, et al. Sensitivity and specificity of single-fibre EMG in the diagnosis of ocular myasthenia varies accordingly to clinical presentation[J]. *J Neurol*, 2020, 267(3): 739–745.
- [28] BARNETT C, KATZBERG H, NABAVI M, et al. The quantitative myasthenia gravis score: Comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers[J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2012, 13(4): 201–205.
- [29] KISABAY A, ÖZDEMİR H N, GÖKÇAY F, et al. Risk for generalization in ocular onset myasthenia gravis: Experience from a neuro-ophthalmology clinic[J]. *Acta Neurol Belg*, 2022, 122(2): 337–344.
- [30] WIRTH M A, FIERZ F C, VALKO Y, et al. Diagnosing myasthenia gravis with repetitive ocular vestibular evoked myogenic potentials[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 861.
- [31] VALKO Y, ROSENGREN S M, JUNG H H, et al. Ocular vestibular evoked myogenic potentials as a test for myasthenia gravis[J]. *Neurology*, 2016, 86(7): 660–668.
- (收稿日期: 2024-02-23)  
(修回日期: 2024-06-13)

(上接第 114 页)

- [34] PENNISI M, JAIN T, SANTOMASSO B D, et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: Application of the ASTCT grading system and implications for management[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(4): 676–686.
- [35] SCHUBERT M L, SCHMITT M, WANG L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1): 34–48.
- [36] MIAO L, ZHANG Z, REN Z, et al. Reactions related to CAR-T cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663201.
- [37] GUST J, PONCE R, LILES W C, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 577027.
- [38] SHETH V S, GAUTHIER J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(3): 552–566.
- [39] GAO Z, LIAN Y, TI J, et al. Therapeutic efficacy and infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T cell immunotherapy[J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(4): 551–557.
- [40] SALMIKANGAS P, KINSELLA N, CHAMBERLAIN P. Chimeric antigen receptor T-cells (CAR T-cells) for cancer immunotherapy - Moving target for industry?[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(8): 152.
- [41] DEPIL S, DUCHATEAU P, GRUPP S A, et al. ‘Off-the-shelf’ allogeneic CAR T cells: Development and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 185–199.
- (收稿日期: 2023-05-27)  
(修回日期: 2024-06-09)