

胸腺扩大切除术与单纯药物治疗非胸腺瘤重症肌无力的疗效对比研究



田笑如, 钱坤, 王若天, 苏雷, 张毅

首都医科大学宣武医院 胸外科 重症肌无力及胸腺疾病多学科诊疗中心(北京 100053)

【摘要】 目的 分析研究胸腺扩大切除术和单纯药物两种治疗方式治疗非胸腺瘤重症肌无力的远期治疗效果及其影响因素。方法 回顾性分析 2009 年 12 月至 2017 年 4 月在我院胸外科或神经内科确诊并治疗的非胸腺瘤重症肌无力 197 例患者的临床资料。根据美国重症肌无力联盟 (MGFA) 标准评价治疗效果, 利用 Kaplan-Meier 分析绘制生存曲线评价缓解率及生存率, 采用卡方检验和 Cox 比例风险回归分析治疗效果的影响因素。结果 共随访到 174 例非胸腺瘤重症肌无力患者, 中位随访时间为 31.7 个月, 其中胸腺扩大切除术治疗 (手术组) 91 例, 单纯药物治疗 (单纯药物组) 83 例。手术组完全缓解 29 例 (31.9%), 单纯药物组完全缓解 13 例 (15.7%), 差异有统计学意义 ($P=0.014$)。进一步分析治疗方式 ($P=0.018$) 和重症肌无力分型 ($P=0.021$) 是影响治疗效果的主要因素。结论 对于非胸腺瘤重症肌无力患者, 胸腺扩大切除术治疗组在完全缓解率方面明显优于单纯药物治疗组, 且前者术后免疫抑制剂的使用比例要明显低于后者。

【关键词】 非胸腺瘤重症肌无力; 胸腺扩大切除术; 单纯药物治疗; 保守治疗; 疗效

Comparative study of surgical intervention and conservative treatment for myasthenia gravis

TIAN Xiaoru, QIAN Kun, WANG Ruotian, SU Lei, ZHANG Yi

Department of Thoracic Surgery, Multidisciplinary Center for Myasthenia Gravis and Thymus Disease, Xuanwu Hospital, Capital Medical University (CMU), Beijing, 100053, P.R.China

Corresponding author: ZHANG Yi, Email: steven9130@sina.com

【Abstract】 Objective To assess the long-term results and relevant influencing factors of extended thymectomy and medicine-alone treatment of non-thymomatous myasthenia gravis(MG) patients. **Methods** A total of 197 non-thymomatous MG patients were reviewed in the study. The efficacy was evaluated according to the American Federation of myasthenia gravis (MGFA). Survival curves of the patients were plotted using the Kaplan-Meier method to evaluate the remission rate and survival rate. Cox regression analysis was put to use for multivariate analysis to assess the independent influence of the parameters. **Results** There were 174 patients with non-thymomatous MG were reported with a median time of 31.7 months in this study. In which, 91 patients were treated with extended thymectomy, while 83 patients with medicine-alone therapy. As a result, 29 patients (31.9%) achieved complete remission in the extended thymectomy group and 13 patients (15.7%) were completely relieved in the medicine-alone group, and the two sets were statistically significant ($P=0.014$). Further analysis shown that treatment ($P=0.018$) and MGFA type ($P=0.021$) were the main factors related to the efficacy. **Conclusion** For patients with non-thymomatous myasthenia gravis, extended thymectomy is superior to the medicine-alone in term of complete remission rate and the postoperative immunosuppression ratio of surgery group is significantly lower than medicine group.

【Key words】 Non-thymomatous myasthenia gravis; extended thymectomy; medicine-alone treatment; conservative treatment; efficacy

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种由

乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体介导、细胞免疫依赖、补体参与, 累及神经肌肉接头突触后膜, 引起神经肌肉接头传递障碍, 出现骨骼肌收缩无力的获得性

自身免疫性疾病^[1-2]。1901年 Weigert 发现胸腺瘤后,胸腺与 MG 之间的关系逐渐被人类所认知,然后 1911 年 Ernst Ferdinand Sauerbruch 报道了首例胸腺切除术治疗重症肌无力后^[3],胸腺切除术逐渐成为 MG 的主要治疗手段之一。但是,循证医学证据等级高的有关手术与单纯药物两种治疗方式的长期治疗效果对比的研究仍然不多,两种治疗方式的治疗效果是否具有可比性仍无确切定论。

1 资料与方法

1.1 临床资料

通过宣武医院病案库搜索 2009 年 12 月至 2017 年 4 月诊断为非胸腺瘤 MG 的患者 197 例,通过两种方式获得患者临床资料:一是通过宣武医院病案库搜集患者检验检查报告、病程记录、医嘱记录、护理记录,二是通过随访获得患者后续治疗及预后的临床资料。197 例患者中失访 23 例,共入组 174 例。其中行胸腺扩大切除术治疗(手术组)的患者 91 例,行单纯药物治疗(单纯药物组)的患者 83 例;男 81 例、女 93 例;年龄 13~88 (47.1±17.8) 岁;重症肌无力 Osserman 改良分型: I 型(59 例), II A 型(54 例), II B 型(52 例), III 型(4 例), IV 型(5 例)。

1.2 方法

1.2.1 诊断方法 (1)临床表现:易疲劳,肌无力症状晨轻暮重,持续活动后加重,休息后缓解、好转,眼外肌受累最常见;(2)药理学表现:新斯的明实验阳性;(3)RNS 检查低频刺激波幅递减 10% 以上, SFEMG 测定的“颤抖”增宽、伴或不伴有阻滞;(4)抗体:多数全身型 MG 患者血中可检测到 AChR 抗体,或在极少部分 MG 患者中可检测到抗 MuSK 抗体、抗 LRP4 抗体。在具有 MG 典型临床特征的基础上,具备药理学特征和(或)神经电生理学特征,临床上可诊断为 MG^[4]。

1.2.2 治疗方法 治疗方式的选择由经验丰富的神经内科及胸外科医师基于患者的病情及初始单纯药物治疗的获益情况决定。手术治疗方式包括右侧入路胸腔镜胸腺扩大切除术、右+左侧入路胸腔镜胸腺扩大切除术。术前术后均由经验丰富的神经内科及胸外科医师根据患者病情酌情使用胆碱酯酶抑制剂或者其他药物治疗如:糖皮质激素(以下简称激素)、其他免疫抑制剂(硫唑嘌呤、环磷酰胺、吗替麦考酚酯等)、丙种球蛋白等。单纯药物治疗包括:胆碱酯酶抑制剂(如溴化吡啶斯地明)、激素(如强的松、甲泼尼龙等)、其他免疫抑制

剂、丙种球蛋白等。

1.2.3 疗效评判 治疗效果根据美国重症肌无力联盟(MGFA)标准分为:完全稳定缓解(complete stable remission, CSR)、药物缓解(pharmacologic remission, PR)、微症状(minimal manifestations, MM)、改善(improved, I)、无变化(unchanged, U)、恶化(worse, W)、复发(exacerbation, E)、死亡(died of MG, D)^[5]。其中除完全稳定缓解(CSR)外均为非完全稳定缓解(NCSR)。

1.3 随访

通过电话及门诊等方式对所有患者进行随访,手术组随访时程为自胸腺扩大切除术后至随访日;单纯药物组随访时程为自患者被确诊 MG 并予相关药物干预开始至随访日,非我院确诊患者则自患者首次被确诊 MG 并予药物干预开始。随访截止时间为 2017 年 4 月。随访以死亡为终点事件,失访及其他意外死亡者作为截尾数据。

1.4 统计学分析

利用 SPSS19.0 软件包进行数据处理。计数资料的比较采用 χ^2 检验;计量资料则首先采用 Kolmogorov-Smirnov 检验其是否符合正态分布。正态分布数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并采用 *t* 检验作比较分析;非正态分布数据则以中位数(四分位数间距)表示,并采用 Mann-Whitney *U* 检验作比较。采取单因素分析筛选影响治疗效果的因素,以 $P < 0.1$ 的变量作为可能的影响因素,并进一步采用 Cox 风险比例回归模型进行分析。采用 Kaplan-Meier 分析方法绘制生存曲线分析两种治疗手段的缓解率及生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果 失访 23 例,共随访患者 174 例,随访率 88.3% (174/197),随访时程 3~94 (39.1±26.9) 个月。174 例随访患者中手术治疗 91 例,其中男 35 例(35/91, 38.5%)、女 56 (56/91, 61.5%) 例;有 55 例患者年龄 ≤ 45 岁(55/91, 60.4%), 36 例患者年龄 > 45 岁(36/91, 39.6%);首诊 MG 分型 I 型 32 例(32/91, 35.2%), 非 I 型 59 例(59/91, 64.8%)。单纯药物组 83 例,其中男 46 例(46/83, 55.4%)、女 37 例(37/83, 44.6%);27 例年龄 ≤ 45 岁(27/83, 32.5%), 56 例 > 45 岁(56/83, 67.5%);首诊 MG 分型 I 型 27 例(27/83, 32.5%), 非 I 型 56 例(56/83, 67.5%)。两组间性别及首诊 MG 分型差异无统计学意义

($P>0.05$), 但手术组 ≤ 45 岁患者比例明显低于单纯药物组 ($P<0.05$); 见表 1。

2.2 治疗结果

截止随访结束, 两组患者中共有 8 人死亡, 其中手术组 2 人, 单纯药物组 6 人, Kaplan-Meier 分析绘制生存曲线, 经 log-rank 检验手术组远期生存率 (89/91, 97.8%) 较单纯药物组 (77/83, 92.8%) 高, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 见图 1。手术组在术后第 45 个月首次出现患者死亡事件, 生存率在术后 51 个月后维持在 97.8% 不再下降; 单纯药物组在干预后第 4 个月开始出现死亡事件, 死亡 6 人, 生存率下降至 92.8% 后不再变化。两组患者干预后发生过肌无力危象的患者共 14 例 (14/174, 8.0%), 手术组 10 例 (10/91, 11.0%), 单纯药物组 4 例 (4/83, 4.8%), 两组比较 ($P>0.05$) 差异无统计学意义。干预后需要加用免疫抑制剂治疗的患者共 73 例, 手术组 24 例 (24/73, 26.4%), 单纯药物组 49 例 (49/73, 59.0%), 单纯药物组加用免疫抑制剂治疗的患者比例明显高于手术组 ($P<0.05$); 见表 2。

2.3 两组完全缓解率比较分析

手术组完全缓解 29 例 (29/91, 31.9%), 单纯药

物组完全缓解 13 例 (13/83, 15.7%), 手术组完全缓解率明显高于单纯药物组, 采用 Kaplan-Meier 分析绘制缓解曲线, 经 log-rank 检验 $P=0.012$, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 见图 2。

2.4 MG 治疗效果的影响因素分析

单因素分析 MG 治疗效果的影响因素; 见表 3, 以 $P<0.1$ 为可能影响因素, 纳入年龄、首诊 MG 分型及治疗方式, 进一步采用 COX 比例风险模型回归分析显示: MG 首诊分型及治疗方式与预后完全缓解率有关, 且治疗方式的影响最为显著 ($P=0.018$); 见表 4。而年龄则非治疗效果影响因素 ($P=0.325$)。证实性别、年龄及干预前病程与患者预后完全缓解率没有明显关系 ($P>0.05$)。

2.5 年龄对治疗效果的影响分析

手术组及单纯药物组年龄 ≤ 45 岁患者的完全缓解率和 >45 岁患者的完全缓解率差异无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。

2.6 不同治疗方式对不同分型 MG 患者预后影响分析

I 型非胸腺瘤 MG 患者手术组完全缓解率

表 1 两组患者的一般情况分析 (例)

资料	手术组 (n=91)	单纯药物组 (n=83)	P 值
性别			0.068
男	36	45	
女	55	38	
年龄			0.000
≤ 45 岁	55	27	
>45 岁	36	56	
首诊 MG 分型			0.750
I 型	32	27	
非 I 型	59	56	

表 2 结果分析 (例)

资料	手术组 (n=91)	单纯药物组 (n=83)	P 值
死亡	2	6	0.154
MG 相关	1	3	
心脏病	0	3	
脑血管病	1	0	
肌无力危象			0.168
发生	10	4	
未发生	81	79	
免疫抑制剂			0.000
使用	24	49	
未使用	67	34	

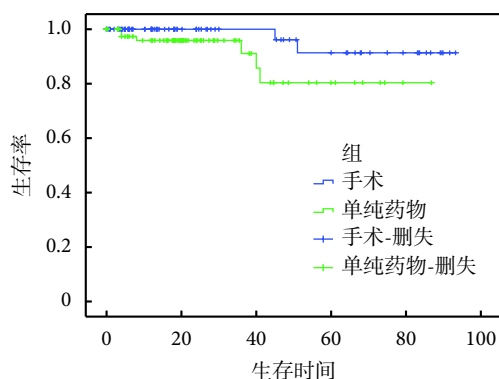


图 1 生存曲线 log-rank 检验, $P=0.057$

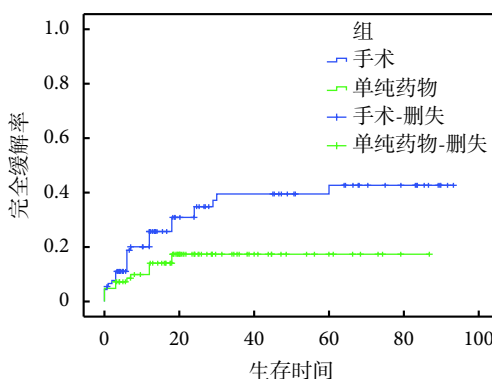


图 2 完全缓解率 log-rank 检验, $P=0.012$

表 3 单因素分析影响 MG 疗效的因素

资料	CSR (n=42)	NCSR (n=132)	P 值
性别			0.287
男	23	58	
女	19	74	
年龄			0.077
≤45 岁	25	57	
>45 岁	17	75	
干预前病程			0.849
≤1 年	30	91	
>1 年	12	41	
首诊 MG 分型			0.040
I 型	20	39	
非 I 型	22	93	
治疗方式			0.014
手术	29	62	
单纯药物	13	70	

表 4 Cox 风险比例模型

项目	B	SE	Wald	df	P 值	Exp(B)	95%CI
首诊 MG 分型	-0.715	0.311	5.302	1	0.021	0.489	0.266, 0.899
治疗方式	0.794	0.335	5.633	1	0.018	2.213	1.148, 4.264

表 5 手术组治疗效果的影响因素分析

项目	CSR (n=29)	NCSR (n=62)	P 值
手术方式			0.013
单侧入路	26	40	
双侧入路	3	22	
术前病程			1.000
≤1 年	19	42	
>1 年	10	20	
首诊 MG 分型			0.240
I 型	13	19	
非 I 型	16	43	

(13/32, 40.6%) 高于单纯药物组 (7/27, 25.9%), 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。非 I 型非胸腺瘤 MG 患者手术组完全缓解率 (16/59, 27.1%) 明显高于单纯药物组 (6/56, 10.7%), 且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.7 手术组治疗效果的影响因素分析

91 例手术组患者年龄 13-80 (42.5±15.2) 岁, 均

采用全胸腔镜微创手术治疗, 其中 66 例采用单侧入路 (右侧) 胸腔镜胸腺扩大切除术, 25 例采用双侧入路 (右侧+左侧) 胸腔镜胸腺扩大切除术。单侧入路手术组患者完全缓解率 (26/66, 39.4%) 明显高于双侧入路手术组患者 (3/25, 12%), 手术方式与预后完全缓解率明显相关 ($P<0.05$), 而术前病程及首诊 MG 分型与预后完全缓解率之间无明显关系 ($P>0.05$); 见表 5。

3 讨论

目前, 非胸腺瘤重症肌无力的治疗方式主要包括胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制药物、静脉注射丙种球蛋白、血浆置换、胸腺摘除手术治疗及其他等, 又可以简单分为手术与单纯药物治疗两大类。手术治疗的机制尚不清楚, 可能是由于去除了抗原的持续刺激, 阻断自身抗体产生和免疫调节作用^[6]。目前手术治疗已成为 MG 主要的治疗方式之一^[7], 然而手术治疗的预后是否能与单纯药物治疗相当甚至更优仍有争议。

既往有很多研究认为重症肌无力患者行胸腺切除术后, 临床症状并无改善^[8-10], 然而目前多数研究支持手术治疗效果是优于单纯药物治疗的^[11-14]。Taioli 等^[11]的荟萃分析纳入 27 篇文章认为手术治疗的综合完全缓解率为 31%, 单纯药物治疗的综合完全缓解率为 15%, 手术治疗优于单纯药物治疗, 这和我们的研究结果基本一致。另外, 2016 年的一项有关两种治疗方式治疗效果的多中心随机对照临床研究^[13]证实: 手术治疗 MG 的疗效要优于单纯药物治疗, 且手术治疗能减少免疫抑制剂的使用, 我们的研究也证实了这一点: 手术组使用免疫抑制剂 (激素、硫唑嘌呤、他克莫司、环磷酰胺、吗替麦考酚酯等) 的患者比例明显少于单纯药物组, 且差异有统计学意义 ($P=0.000$)。

目前已经有很多研究证实年龄、性别、MG 分型、术前症状持续时间等相关因素可能会影响患者的预后^[14-16]。在我们的研究中通过单因素分析影响预后的因素, 发现年龄、性别及术前发病时间与预后的完全缓解率之间并没有明显关系。虽然单纯药物组 >45 岁的患者比例 (56/83, 67.5%) 明显高于手术组 (36/91, 39.6%) ($P=0.000$), 但是通过 Cox 比例风险回归模型证实了年龄并非影响预后完全缓解率的因素, 且通过分别单因素分析手术组及单纯药物组患者年龄与 CSR 的关系, 亦支持此观点。同时 Cox 比例风险模型结果提示 MG 首诊分型与患者预后明显相关 ($P=0.021$), I 型非胸腺瘤 MG 完

全缓解率 (20/59, 33.9%) 明显高于非 I 型非胸腺瘤 MG (22/115, 19.1%); 治疗方式是且是影响预后的主要因素 ($P=0.018$), 手术组完全缓解率 (29/91, 31.9%) 明显高于单纯药物组 (13/83, 15.7%)。虽然手术组中 I 型非胸腺瘤 MG 完全缓解率要高于 II 型及以上非胸腺瘤 MG, 但二者差异并无统计学意义 ($P=0.240$)。表 6 中我们可以看出差异主要存在于 II 型及以上非胸腺瘤 MG ($P=0.033$)。

目前有指南不建议将胸腺切除术作为 I 型 MG 的一线治疗手段, 但在药物治疗失败时应考虑采用^[17]。然而 Roberts 等和 Mineo 等认为胸腺切除术可以阻止眼肌型 MG 向全身型 MG 转型, 且可以使眼肌型 MG 患者更容易获得完全缓解^[18-19]; 邓艳等^[20]的研究也证实胸腺切除术治疗 I 型 MG 的总有效率要明显高于药物治疗组。我们的研究并没有得出胸腺扩大切除术治疗 I 型 MG 在完全缓解率方面优于单纯药物治疗 ($P>0.05$), 这可能与我们的研究入组例数偏少有关。期待更多同行的更高循证医学证据级别的研究报道。

也有文献报道发病后的 1 年之内行手术治疗会使 MG 患者明显获得更高的缓解率^[21], 而在本研究中我们并未得出干预前病程与预后缓解率之间有明显的关系。而且我们在单独分析手术组患者术前病程与预后缓解率的关系时仍未得出肯定的结论, 这有待进一步的研究探讨干预前病程与预后的关系, 从而进一步评估如何选择最佳的治疗干预时机。

考虑到手术方式的多样性可能会对预后产生影响, 我们单独分析了手术组治疗效果的影响因素, 发现不同手术方式与预后缓解率之间有明显关系。单侧入路胸腔镜胸腺扩大切除术的预后完全缓解率 (26/66, 39.4%) 明显高于双侧入路胸腔镜胸腺扩大切除术 (3/25, 12.0%) ($P=0.013$)。我们认为可能与以下几点有关: (2) 单侧入路胸腔镜胸腺扩大切除术可以达到与双侧入路术式相当的胸腺组织清除范围; (2) 单侧入路创伤更小, 手术时间短, 感染几率小, 术后恢复快; (3) 行双侧入路胸腔镜胸腺扩大切除术的患者入组例数偏少。目前国内治疗 MG 的手术方式在不断创新进步, 有研究报道剑突下入路胸腔镜胸腺扩大切除术较传统胸腔镜胸腺扩大切除术在术后引流时间、术后住院时间及疼痛评分上有明显优势^[22-23]。然而比较不同入路胸腔镜胸腺扩大切除术近期及长期治疗效果的研究仍然很少, 相关问题有待进一步研究探讨。

我们不得不承认本研究有其局限性: (1) 用于

疗效评判的缓解及改善等的定义仍无国际统一共识; (2) 因为是回顾性研究, 患者治疗方式的选择一般由有经验的主任医师根据患者病情、患者及其家属意愿来决定, 由于外在因素如经济、患者家庭等因素的存在, 治疗方式的选择并不能严格遵守适应证^[24-25]; (3) 入组患者例数仍较少, 得出的结果有一定的局限性。

综上所述, 胸腺扩大切除术治疗非胸腺瘤重症肌无力的疗效要优于单纯药物治疗, 它可以减少术后免疫抑制剂的使用率, 提高患者的预后缓解率及生存率, 的确是一种有效、安全的治疗手段。

参考文献

- 1 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(6): 401-408.
- 2 Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*, 2016, 87(4): 419-425.
- 3 Hughes T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*, 2005, 15(12): 878-886.
- 4 中华医学会神经病学分会, 神经免疫学组中国免疫学会神经免疫学分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015. 中华神经科杂志, 2015, 48(11): 934-940.
- 5 Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, *et al.* Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(1): 327-334.
- 6 蒋雷. 胸腺切除术治疗非胸腺瘤重症肌无力的研究进展. 中国胸心血管外科临床杂志, 2013, 20(4): 463-466.
- 7 Lucchi M, Van Schil P, Schmid R, *et al.* Thymectomy for thymoma and myasthenia gravis. A survey of current surgical practice in thymic disease amongst EACTS members. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 14(6): 765-770.
- 8 Jaretzki A 3rd, Penn AS, Younger DS, *et al.* "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988, 95(5): 747-757.
- 9 Miller RG, Filler-Katz A, Kiproff D, *et al.* Repeat thymectomy in chronic refractory myasthenia gravis. *Neurology*, 1991, 41(6): 923-924.
- 10 Masaoka A, Monden Y, Seike Y, *et al.* Reoperation after transverse thymectomy for myasthenia gravis. *Neurology*, 1982, 32(1): 83-85.
- 11 Taioli E, Paschal PK, Liu B, *et al.* Comparison of conservative treatment and thymectomy on myasthenia gravis outcome. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(6): 1805-1813.
- 12 Aydin Y, Ulas AB, Mutlu V, *et al.* Thymectomy in myasthenia gravis. *Eurasian J Med*, 2017, 49(1): 48-52.
- 13 Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, *et al.* Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 2016, 375(6): 511-522.
- 14 Bachmann K, Burkhardt D, Schreier I, *et al.* Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery*, 2009,

- 145(4): 392-398.
- 15 Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, *et al.* Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*, 2013, 260(7): 1798-1801.
- 16 Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, *et al.* Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131 patients. *Surg Endosc*, 2008, 22(11): 2470-2477.
- 17 Kerty E, Elsaï A, Argov Z, *et al.* EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*, 2014, 21(5): 687-693.
- 18 Roberts PF, Venuta F, Rendina E, *et al.* Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122(3): 562-568.
- 19 Mineo TC, Ambrogi V. Outcomes after thymectomy in class I myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(5): 1319-1324.
- 20 邓艳, 张旭. 胸腺切除术治疗眼肌型重症肌无力的疗效观察及影响因素分析. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2009, 16(2): 86-89.
- 21 Zhu K, Li J, Huang X, *et al.* Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*, 2017, 38(10): 1753-1760.
- 22 Zhong Y, Zhou Y, Jiang L, *et al.* Modified transsubxiphoid thoracoscopic extended thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(3): 250-254.
- 23 Suda T, Hachimaru A, Tochii D, *et al.* Video-assisted thoracoscopic thymectomy versus subxiphoid single-port thymectomy: initial results. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(Suppl 1): i54-i58.
- 24 Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, *et al.* Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J Ophthalmol*, 2014, 62(10): 985-991.
- 25 王维治, 刘卫彬. 重症肌无力管理国际共识(2016)解读. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 83-87.

收稿日期: 2017-10-25 修回日期: 2017-12-11

本文编辑: 董敏