

早发型重症肌无力合并早发型帕金森病1例



周璇¹, 谷有全², 陈军², 蒋珍秀², 李磊¹

1. 兰州大学第一临床医学院 (兰州 730000)
2. 兰州大学第一医院神经内科 (兰州 730000)

【摘要】早发型重症肌无力 (early-onset myasthenia gravis, EOMG) 及早发型帕金森病 (early-onset Parkinson's disease, EOPD) 均为罕见病, 目前关于此类疾病方面研究相对较少, 本文报道 1 例 EOMG 合并 EOPD 患者的诊断过程, 并介绍了两类疾病的诊断标准、临床特征及发病机制, 旨在增强临床医生对两类疾病的认识, 并提高两类疾病合并时的诊断正确率。

【关键词】早发型重症肌无力; 早发型帕金森病; 诊断; 临床表现; 发病机制
【中图分类号】R 746.1 **【文献标识码】**D

A case report of early-onset myasthenia gravis combined with early-onset Parkinson's disease

ZHOU Xuan¹, GU Youquan², CHEN Jun², JIANG Zhenxiu², LI Lei¹

1. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Neurology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: GU Youquan, Email: guyq@lzu.edu.cn

【Abstract】Early-onset myasthenia gravis (EOMG) and early-onset Parkinson's disease (EOPD) are rare diseases, and few studies have been reported on these diseases. The paper reported the diagnosis progress of a case of EOMG combined with EOPD, then introduced the diagnostic criteria, clinical features and pathogenesis of the two diseases, intending to enhance clinicians' understanding of the two diseases and improve the diagnostic correctness of the combination of the two diseases.

【Keywords】Early-onset myasthenia gravis; Early-onset Parkinson's disease; Diagnosis; Clinical manifestations; Pathogenesis

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种自身免疫性疾病, 其特征是波动性的肌肉无力和疲劳。基于血清抗体及临床特点的亚组包括: 眼肌型MG (ocular myasthenia gravis, OMG)、AChR-全身型 MG (generalized MG, GMG)、MuSK 抗体阳性 MG (MuSK-MG)、LRP4 抗体阳性 MG (LRP4-MG)、胸腺瘤相关 MG 和抗体阴性 MG^[1]。GMG 中首发年龄 < 50 岁者被称为早

发型重症肌无力 (early-onset myasthenia gravis, EOMG), EOMG 女性发病概率略高于男性, 多合并胸腺增生, 首发症状以眼外肌无力多见, 临床分型以 IIb 型为主, 且容易伴发自身免疫性疾病, 特别是甲状腺炎^[2]。

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经系统退行性疾病, 其特征为运动迟缓、肌强直、静止性震颤和姿势不稳定, 且随着年龄

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202404140

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (20JR10RA671)

通信作者: 谷有全, 博士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: guyq@lzu.edu.cn

增长,其患病率逐渐升高^[3]。发病年龄 ≤ 50 岁的PD被称为早发型PD(early-onset PD, EOPD),约占PD的5%~10%。EOPD又以发病年龄21岁为分界线分为青少年型帕金森综合征(juvenile Parkinsonism, JP)和青年型帕金森病(young-onset Parkinson's disease, YOPD)。虽然目前已有研究报道了EOMG及EOPD的临床特点及发病机制,但是关于EOMG进展为EOPD的研究只有数例^[4],对两类疾病之间的相互关系尚不明确。本研究报道兰州大学第一医院诊治的1例EOMG合并EOPD病例,研究获得兰州大学第一医院伦理委员会批准(批号:LDYYLL2024-402),并获得患者知情同意。

1 临床资料

患者,女,49岁,因“四肢无力1年余,渐加重”于2023年10月24日入院。患者于1年前无明显诱因出现右下肢无力,晨轻暮重,运动后加重,休息后减轻。3个月后逐渐进展为四肢无力,晨轻暮重、活动后加重、休息后减轻,同时出现双侧眼睑无力、上睑下垂、平卧时呼吸困难,侧卧时减轻,无复视,无眼球活动受限。CT或MRI确定胸腺增生或囊肿。AChR阳性。根据MG诊断标准^[1],外院诊断为“胸腺囊肿、重症肌无力(IIA型)”,给予“溴吡斯的明60mg,每天4次”。在溴吡斯的明治疗2周后呼吸困难减轻,遂行胸腺囊肿切除术。此后,继续原药物治疗方案,患者四肢无力减轻,但服药2个月后逐渐出现表情呆板,行动迟缓及右手不自主震颤。于我院就诊前1个月,患者自觉服药后四肢无力症状改善不明显,自行加药至“溴吡斯的明90mg,每天4次”,此后四肢无力加重,并出现口水痰液增多、咳痰困难、咀嚼无力、多汗、尿频及肌肉跳动。既往无高血压、糖尿病等基础病史,家族成员未患有相关疾病。

入院查体:体温36.6℃,脉搏66次/min,

呼吸20次/min,血压130/70mmHg。神经系统查体:患者神志清,精神差,表情淡漠,双侧眼睑无下垂、无斜视、复视,眼球活动到位,无饮水呛咳、吞咽困难,抬头、转颈、耸肩正常,行走缓慢,行走时右下肢拖曳,右上肢摆臂动作减少,右手不自主震颤,右侧肢体肌力4级,左侧肢体肌力5级,四肢肌张力增高,右侧轮替实验缓慢,右侧踏步实验迟缓,后拉实验(+),余查体未见明显异常。血常规、生化全项、心脏三项、糖化血红蛋白、三系统+HCV、肿瘤标志物、自身抗体、抗心磷脂抗体、风湿病二项、甲功五项、铜蓝蛋白检查结果均未见明显异常。

患者MG抗体检验结果显示,AChR抗体阳性(表1)。根据EOMG诊断标准^[1],患者有典型的波动性眼睑及肢体无力,AChR抗体阳性,伴有胸腺增生,发病年龄 < 50 岁,诊断为EOMG(IIA型)。

入院时为进一步明确病情,完善肌电图、震颤分析、CT胸部平扫等检查,结果提示嗅觉减退和胸腺增生可能(表2和图1)。患者自行加药后出现肌无力加重、口水痰液增多、多汗以及肌肉跳动,考虑溴吡斯的明过量导致的毒蕈碱样症状,遂调整溴吡斯的明用药方案(表3)。减药过程中,患者肌无力减轻,肌肉跳动好转,口水痰液分泌减少,提示患者加药后出现的一系列症状系溴吡斯的明服用过量导致的胆碱能危象,排除AChR抗体所致。

患者帕金森综合征不排除,行美多芭冲击试验,以进一步明确诊断。根据指南^[5]对患者进行美多芭冲击试验:①在试验前一天嘱患者不能饮酒、饮用咖啡以及夜间禁食;②评估患者在服用美多芭前的统一帕金森病评定量表III(UPDRS-III)评分;③给予“美多芭,0.125g,口服”行美多芭冲击试验;④记录患者服用美多芭后1h、2h、3h和4h的UPDRS-III得分;⑤观察美多芭冲击试验过程中,患者是否出现恶心、呕吐、头晕、

表1 患者MG抗体检验结果

Table 1. Results of the MG antibody test of the patient

检测项目	检测方法	检测结果	参考区间
抗AChR抗体IgG	ELSA	阳性(0.71 nmol·L ⁻¹)	< 0.4 nmol·L ⁻¹ 阴性
			0.4~0.5 nmol·L ⁻¹ 可疑
			> 0.5 nmol·L ⁻¹ 阳性
LRP4抗体IgG	ELSA	阴性	阴性/阳性
抗Titin抗体IgG	BLOT	阴性	阴性/阳性
抗MuSK抗体	IIFT	阴性	阴性/阳性

表2 患者检查结果

Table 2. Examination results of the patient

检查项目	检查结果
肌电图	重复频率电刺激未见明显异常
震颤分析	各状态均未记录到明显震颤波
嗅觉功能测定	嗅觉阈值测验: 嗅觉正常 嗅觉分辨测验: 中度嗅觉障碍 嗅觉识别测验: 中度嗅觉障碍
颅内黑质超声	黑质回声Ⅱ级 (图1)
CT胸部平扫	前上纵隔多发小结节, 胸腺增生可能
头颅MR	脑白质病变 (Fazekas 1级); 副鼻窦炎 (图1)

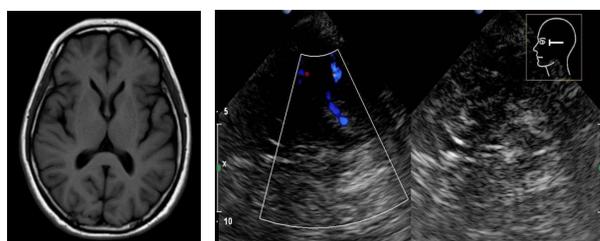


图1 患者的头颅核磁和颅内黑质影像

Figure 1. Head MRI and intracranial substantia nigra imaging of the patient

表3 患者溴吡斯的明减药方案

Table 3. Reduction plan for Pyridostigmine bromide of the patient

调整次数	调整时间	给药方案
起始剂量	2023-10-24	90 mg, 每天4次
第一次减药	2023-10-25	90 mg, 每天3次
第二次减药	2023-10-29	90 mg/60 mg/90 mg
第三次减药	2023-11-04	60 mg/60 mg/90 mg
第四次减药	2023-11-05	60 mg/60 mg/60 mg
第五次减药	2023-11-06	60 mg/30 mg/60 mg
第六次减药	2023-11-07	30 mg/30 mg/60 mg
第七次减药	2023-11-09	30 mg/-/30 mg
第八次减药	2023-11-11	-/-/30 mg
第九次减药	2023-11-13	减停

嗜睡、意识模糊等副作用。

患者服药前 UPDRS-III 评分 21.5 分; 服药后 1 h 右手震颤明显减轻, 转身较前灵活, 行走时右侧肢体拖曳减轻, 握拳对指灵活, UPDRS-III 评分 15 分; 服药 2 h 后上述症状改善达到最好, UPDRS-III 评分 9 分; 服药 3 h 及 4 h, UPDRS-III 评分分别为 15 分及 17 分。患者

UPDRS-III 评分最高 21.5 分, 最低 9 分, 最大改善率达 58%, 提示多巴胺能药物具有明显的效果。

根据 EOPD 诊断标准^[6], 该患者存在运动迟缓、静止性震颤、肌张力增高的临床表现, 不存在绝对排除标准, 没有警示现象, 存在 3 条支持标准 (①多巴胺能药物对患者的治疗明确有效; ②单个肢体的静止性震颤; ③嗅觉减退), 且患者发病年龄 < 50 岁, 诊断为 EOPD。

综上, 本例患者最终诊断为: EOMG 合并 EOPD。患者于 2023 年 11 月 9 日遵医嘱出院, 嘱患者院外口服美多芭, 0.062 5 g, 每天 3 次; 溴吡斯的明, 30 mg, 每天 3 次 (如无不适, 2 d 后减药为 30 mg, 早、晚各一次, 4 d 后减药为 30 mg, 每晚一次, 6 d 后减停)。嘱患者服用美多芭前后不食用蛋白质食物; 定期复查调药; 坚持康复锻炼、规律作息、注意营养均衡, 忌生冷刺激, 避免吸烟饮酒。

2 讨论

2.1 EOMG发病机制及临床表现

EOMG 最主要的发病机制为 AChR 抵抗, 其次还涉及人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 基因中 *HLA-A1*、*HLA-DR3*、*HLA-B8*、自身抗原基因 (*CHRNA1*)、重组人肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 相互作用蛋白 1 (*TNIP1*)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22 型基因 (*PTPN220*)。Gregersen^[7]发现 *HLA-B8*、*TNIP1*、*PTPN220* 人群归因危险度分别为 52.3%、12.6% 和 11.0%。*HLA-B8* 存在于限制性毒性 T 细胞, 可以被 EOMG 患者胸腺上皮细胞表达的 AChR 亚基启动, 启动后的 *HLA-B8* 攻击完整表达 AChR 的胸腺肌样细胞, 产生级联损伤反应, 进而导致自身抗体的多样化, 进一步攻击完整的 AChR, 造成 EOMG 的发生^[7]。*PTPN220* 通过促进与淋巴细胞和树突状细胞高反应性相关的 Calain 介导的 LYP/PEP 降解促进自身免疫反应的发生。80% 的 EOMG 患者可能合并胸腺增生, 其临床表现主要表现为波动性肌无力, 可表现在眼肌、咽喉肌、咀嚼肌级骨骼肌。主要治疗有溴吡斯的明、免疫抑制剂、血浆置换及胸腺切除^[8]。

2.2 EOPD发病机制及临床表现

EOPD 包括单基因突变发病导致的, 也包括散发病例^[9]。EOPD 是否与典型的晚发型 PD

(late-onset PD, LOPD)不同仍存在争议,这两种PD类型在发病机制和临床病程方面具有差异。与LOPD相比,大多数EOPD患者在运动功能方面进展更缓慢(尤其是在跌倒和冻结步态方面),病程更长,认知功能、嗅觉功能保留较好,但通常会出现不可预知的运动症状(运动迟缓、肌强直、静止性震颤及姿势步态异常)和肌张力障碍,也会出现非运动症状如幻觉、精神错乱、睡眠紊乱、大便困难、性功能障碍、焦虑抑郁等。基因突变为其主要发病原因,即使没有基因突变,遗传学及环境因素在EOPD发病过程中也占有主导作用^[10]。在遗传因素方面,常染色体隐性致病基因有*Parkin*、*PRKN*、*PINK1*和*DJI*,常染色体显性致病基因有*SNCA*、*LRRK2*、*UCH-L1*、*VPS35*等^[9],不直接导致PD发生但能增加PD发生风险的基因有*GBA*、*MAPT*、*SNCA*等^[10]。环境相关致病因素有3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶、百草枯、鱼藤酮、有机磷、重金属铜等^[11-14]。Bovenzi等^[15]研究发现,在193例EOPD患者中,18例(9.3%)存在遗传因素,其中6例(33%)为*PRKN*基因致病变异纯合子,6例(33%)为*LRRK2*基因致病变异杂合子,5例(28%)为*GBA*基因致病变异杂合子,1例(6%)为*PINK1*基因致病变异纯合子,5例携带意义不明的变异。

2.3 MG合并PD

MG是由多种抗体介导的自身免疫性神经肌肉接头处疾病,而PD则被认为是由黑质纹状体系统内多巴胺能神经元死亡和异常的 α -突触核蛋白(α -Syn)聚集形成的路易小体在颅内黑质沉积引起的神经退行性疾病^[4,16],二者均与免疫失衡和遗传因素相关。关于MG合并PD的报道较少,2003年谢琰臣等^[17]报道了1例,该患者诊断为PD 4年,MG 3年,未服用安坦及其他可能诱发MG发生的药物,该研究认为在PD患者中,可能出现免疫功能紊乱,进而产生抗神经元结构的自身抗体,进一步促使致炎因子的产生,从而促进MG的发生,同时在MG的治疗中使用溴吡斯的明可能诱发或加重PD的进展。另外,Odajiu等^[18]研究总结了26例MG合并PD患者的特征,其中2例MG的诊断发生在PD之前,可能涉及到的机制与 α -Syn、辅助T细胞、小胶质细胞的失调有关。本案例患者首先以波动性肢

体无力起病,典型晨轻暮重合并AChR抗体阳性,MG诊断明确,起初患者服用溴吡斯的明2月后,上述症状加重,患者自行加量服用溴吡斯的明,随后逐渐出现表情呆板、行动迟缓及右手不自主震颤,入院时患者整个发病时间长达1年,并且入院行肌电图重频电刺激呈阴性,考虑与患者使用大剂量溴吡斯的明有关,为假阴性。结合患者症状、神经系统查体及相关辅助检查,患者PD不排除,经美多芭冲击试验,最终确诊为EOMG合并EOPD。

关于相关机制,目前研究已经证实PD是一种神经炎性退行性疾病,与自身免疫疾病息息相关^[19]。最新研究表明,PD模型小鼠脑和回肠中的CD11c+细胞含有 α -Syn。这些CD11c+细胞在脑和回肠中都表现出激活状态并传播 α -Syn,随后通过减少CD11c+细胞,发现回肠中 α -Syn的范围减少,表明CD11c+细胞可能是干预 α -Syn扩散和PD进展的有用靶点^[20]。Tang等^[21]研究证明有4种免疫细胞与PD有潜在的因果关系,其中单核细胞表面CD11c+与PD呈正相关。而CD14+、CD16+、单核细胞表达的CX3CR1则与PD呈负相关^[21]。在神经退行性疾病发病过程中,小胶质细胞过度激活可导致促炎因子增加,进而导致相关疾病的发生,而CD33可调节小胶质细胞,HLA-DA被用作激活的小胶质细胞的标志物^[22-23]。TLR4受体在PD及MG发病过程中都发挥重要作用,TLR4受体通过刺激炎症因子(IL-6)、肿瘤标志物,进而激活小胶质细胞,促进多巴胺神经元坏死^[24]。在EOMG的发病过程中,可激活TNIP1进而参与泛素和核因子 κ B介导白介素-6及肿瘤坏死因子的产生,该部分与EOPD的发病机制相重合^[25]。另外,自身免疫性疾病患者免疫系统失调,与普通人群相比,他们更容易患上PD。异常的免疫反应可能在PD诊断前几年就已出现,持续的炎症反应、T细胞浸润和神经胶质细胞激活在多巴胺能神经元的变性中起着至关重要的作用。一项涉及31万名自身免疫性疾病患者的全国性流行病学研究中,有932名患者在随访期内患上PD^[26]。此外,本病例报告中该患者前期使用溴吡斯的明,有研究发现溴吡斯的明可能促进PD的发生。在大鼠体内的实验研究表明,溴吡斯的明不能通过血脑屏障,而PD中多种因素可引起血脑屏障功能障碍^[27],

使溴吡斯的明得以通过血脑屏障,发挥胆碱酯酶抑制剂作用,增加颅内 Ach 水平,增强胆碱能系统的作用,从而诱导或加重 PD。

结合上述分析,针对本例患者,本研究考虑患者在发生 MG 时已经存在免疫功能紊乱,因溴吡斯的明加量进一步加速了 PD 的发生,在后续美多芭的治疗过程中,本研究进行了 3 个月及半年的随访,随访时患者仍行动迟缓,右腿行走费力,但无眼睑下垂及复视,考虑为 PD,并未出现 MG 复发。美多芭冲击试验发现患者对多巴胺治疗敏感,小剂量能缓解患者症状,也为患者后续进一步调药奠定基础,所以美多芭起始剂量定为 0.062 5 g,每天 3 次。MG 的治疗需使用免疫抑制剂或胆碱酯酶抑制剂,后期需逐渐减药或者调药,一般出现不能控制的并发症时,才考虑停药^[1],但该患者在后期随访过程中,在使用 PD 相关治疗药物下,患者再未出现眼睑下垂、复视等 MG 相关症状,可能与该患者整个治疗过程中并未使用激素,同时行胸腺囊肿切除术,后续减药后再未复发,胸腺囊肿的切除可能减少了大部分免疫反应等有关,关于患者在治疗 EOPD 时 MG 未复发的机制尚需进一步研究。EOMG 或 EOPD 除了典型的临床表现外,均可表现为行走费力和全身乏力,临床表现的重合为鉴别这两种疾病增加了一定的难度,需后期长期随访以帮助鉴别。此外,美多芭是多巴胺补充剂,可通过血脑屏障,进而稳定纹状体的多巴胺及乙酰胆碱,多巴丝肼或者其他 PD 治疗药物是否有稳定 MG 症状的作用,未来仍需开展相关研究进一步验证。

本研究报告了 1 例 EOMG 合并 EOPD 患者的诊断过程,为该类疾病的诊断提供参考。EOPD 起病不典型、病程缓慢且症状较轻,临床上容易被忽视或误诊,因此临床需要高度重视发病年龄 < 50 岁,运动迟缓的患者,接诊过程中需要仔细询问病史,本例患者没有进一步行基因检测,必要时可通过基因检测等辅助检查明确诊断,早日为患者提供可行的治疗方案,改善患者预后。此外,关于 EOMG 合并 EOPD 的机制研究相对较少,未来需要基础实验及临床试验进一步探索相关机制。

参考文献

1 Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup

classification and therapeutic strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 1023–1036. DOI: [10.1016/s1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00145-3).

- 2 Alkhwajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(5): 705–710. DOI: [10.1002/mus.23964](https://doi.org/10.1002/mus.23964).
- 3 Murphy KT, Lynch GS. Impaired skeletal muscle health in Parkinsonian syndromes: clinical implications, mechanisms and potential treatments[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(5): 1987–2002. DOI: [10.1002/jcsm.13312](https://doi.org/10.1002/jcsm.13312).
- 4 Li M, Wan J, Xu Z, et al. The association between Parkinson's disease and autoimmune diseases: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1103053. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1103053](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1103053).
- 5 Sangarapillai K, Norman BM, Almeida QJ. An equation to calculate UPDRS motor severity for online and rural assessments of Parkinson's[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 94: 96–98. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2021.11.028](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.11.028).
- 6 Chen YS, Chen MH, Lu CH, et al. Associations among cognitive functions, plasma DNA, and white matter integrity in patients with early-onset Parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 9. DOI: [10.3389/fnins.2017.00009](https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00009).
- 7 Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, et al. Risk for myasthenia gravis maps to a 151Pro → Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen-B*08[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(6): 927–935. DOI: [10.1002/ana.23691](https://doi.org/10.1002/ana.23691).
- 8 Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5): 475–490. DOI: [10.1016/s1474-4422\(09\)70063-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70063-8).
- 9 Zhu W, Huang X, Yoon E, et al. Heterozygous PRKN mutations are common but do not increase the risk of Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2022, 145(6): 2077–2091. DOI: [10.1093/brain/awab456](https://doi.org/10.1093/brain/awab456).
- 10 Thanprasertsuk S, Phowthongkum P, Hopetrungraung T, et al. Levodopa-induced dyskinesia in early-onset Parkinson's disease (EOPD) associates with glucocerebrosidase mutation: a next-generation sequencing study in EOPD patients in Thailand[J]. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0293516. DOI: [10.1371/journal.pone.0293516](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293516).
- 11 Hui T, Guo S. Early onset Parkinson's disease in the cycle of 3,4-methylenedioxyamphetamine and substance

- use: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2023, 17(1): 405. DOI: [10.1186/s13256-023-04147-x](https://doi.org/10.1186/s13256-023-04147-x).
- 12 Mintzer S, Hickenbottom S, Gilman S. Parkinsonism after taking ecstasy[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(18): 1443. DOI: [10.1056/nejm199905063401817](https://doi.org/10.1056/nejm199905063401817).
 - 13 Ferguson LW, Rajput AH, Rajput A. Early-onset vs. late-onset parkinson's disease: a clinical-pathological study[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(1): 113-119. DOI: [10.1017/cjn.2015.244](https://doi.org/10.1017/cjn.2015.244).
 - 14 Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(11): 657-673. DOI: [10.1038/s41577-022-00684-6](https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6).
 - 15 Bovenzi R, Conti M, Degoli GR, et al. Shaping the course of early-onset Parkinson's disease: insights from a longitudinal cohort[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(9): 3151-3159. DOI: [10.1007/s10072-023-06826-5](https://doi.org/10.1007/s10072-023-06826-5).
 - 16 段松堂, 卢威, 喻巍, 等. 绿原酸抑制 NF-κB/NLRP3 炎性体通路减轻 LPS 诱导小胶质细胞神经炎症损伤研究 [J]. *中国药师*, 2022, 25(5): 758-764. [Duan ST, Lu W, Yu W, et al. Chlorogenic acid reducing LPS-induced neuroinflammatory injury in microglia by inhibiting NF-κB/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(5): 758-764.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.05.002](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.05.002).
 - 17 谢琰臣, 孙兆林, 丛志强. 帕金森病合并重症肌无力一例报告 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2003, 10(3): 185. [Xie YC, Sun ZL, Cong ZQ. A case report of Parkinson's disease combined with myasthenia gravis[J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2003, 10(3): 185.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2963.2003.03.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2963.2003.03.027).
 - 18 Odajiu I, Davidescu EI, Mitu C, et al. Patients with Parkinson's disease and myasthenia gravis—a report of three new cases and review of the literature[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 56(1): 5. DOI: [10.3390/medicina56010005](https://doi.org/10.3390/medicina56010005).
 - 19 Song Z, Li W, Han Y, et al. Association of immune cell traits with Parkinson's disease: a Mendelian randomization study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1340110. DOI: [10.3389/fnagi.2024.1340110](https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1340110).
 - 20 McFleder RL, Makhotkina A, Groh J, et al. Brain-to-gut trafficking of alpha-synuclein by CD11c+ cells in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7529. DOI: [10.1038/s41467-023-43224-z](https://doi.org/10.1038/s41467-023-43224-z).
 - 21 Tang C, Lei X, Ding Y, et al. Causal relationship between immune cells and neurodegenerative diseases: a two-sample Mendelian randomisation study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1339649. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1339649](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1339649).
 - 22 Nimmo J, Byrne Robert AJ, Daskoulidou N, et al. The complement system in neurodegenerative diseases[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2024, 138(6): 387-412. DOI: [10.1042/cs20230513](https://doi.org/10.1042/cs20230513).
 - 23 Morrone Parfitt G, Coccia E, Goldman C, et al. Disruption of lysosomal proteolysis in astrocytes facilitates midbrain organoid proteostasis failure in an early-onset Parkinson's disease model[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 447. DOI: [10.1038/s41467-024-44732-2](https://doi.org/10.1038/s41467-024-44732-2).
 - 24 Mosley RL, Hutter-Saunders JA, Stone DK, et al. Inflammation and adaptive immunity in Parkinson's disease[J]. *Csh Perspect Med*, 2011, 2(1): a009381. DOI: [10.1101/cshperspect.a009381](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009381).
 - 25 Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(7): 893-902. DOI: [10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x).
 - 26 De Virgilio A, Greco A, Fabbri G, et al. Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(10): 1005-1011. DOI: [10.1016/j.autrev.2016.07.022](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.022).
 - 27 Al-Bachari S, Naish JH, Parker GJM, et al. Blood-brain barrier leakage is increased in Parkinson's disease[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 593026. DOI: [10.3389/fphys.2020.593026](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.593026).

收稿日期: 2024 年 04 月 28 日 修回日期: 2024 年 07 月 10 日
 本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 周璇, 谷有全, 陈军, 等. 早发型重症肌无力合并早发型帕金森病1例[J]. *医学新知*, 2024, 34(9): 1064-1069. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202404140](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202404140)
 Zhou X, Gu YQ, Chen J, et al. A case report of early-onset myasthenia gravis combined with early-onset Parkinson's disease[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(9): 1064-1069. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202404140](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202404140)