

中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015

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

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。极少部分 MG 患者由肌肉特异性酪氨酸激酶 (muscle specific tyrosine kinase, MuSK) 抗体、低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4) 抗体介导。其主要临床表现为骨骼肌无力、易疲劳,活动后加重,休息和应用胆碱酯酶抑制剂后症状明显缓解、减轻。年平均发病率为 (8.0 ~ 20.0)/10 万人^[1]。MG 在各个年龄阶段均可发病。在 40 岁之前,女性发病率高于男性;40 ~ 50 岁男女发病率相当;50 岁之后,男性发病率略高于女性。

临床表现和分类

一、临床表现

患者全身骨骼肌均可受累。但在发病早期可单独出现眼外肌、咽喉肌或肢体肌肉无力;脑神经支配的肌肉较脊神经支配的肌肉更易受累。经常从一组肌群无力开始,逐渐累及其他肌群,直到全身肌无力。部分患者短期内出现全身肌肉收缩无力,甚至发生肌无力危象。

骨骼肌无力表现为波动性和易疲劳性,晨轻暮重,活动后加重、休息后可减轻。眼外肌无力所致对称或非对称性上睑下垂和(或)双眼复视是 MG 最常见的首发症状,见于 80% 以上的患者^[2];还可出现交替性上睑下垂、双侧上睑下垂、眼球活动障碍等。瞳孔大小正常,对光反应正常。面肌受累可致鼓腮漏气、眼睑闭合不全、鼻唇沟变浅、苦笑或呈肌病面容。咀嚼肌受累可致咀嚼困难。咽喉肌受累出

现构音障碍、吞咽困难、鼻音、饮水呛咳及声音嘶哑等。颈肌受累,以屈肌为著,出现头颈活动障碍、抬头困难或不能。肢体各组肌群均可出现肌无力症状,以近端为著。呼吸肌无力可致呼吸困难、无力,部分患者可出现肌无力危象,需行人工辅助呼吸^[3-5]。

二、临床分类

根据改良的 Osserman 分型分为:

1. I 型:眼肌型,病变仅局限于眼外肌,2 年之内其他肌群不受累。

2. II 型:全身型,有一组以上肌群受累。包括:II A 型:轻度全身型,四肢肌群轻度受累,伴或不伴眼外肌受累,通常无咀嚼、吞咽和构音障碍,生活能自理;II B 型:中度全身型,四肢肌群中度受累,伴或不伴眼外肌受累,通常有咀嚼、吞咽和构音障碍,生活自理困难。

3. III 型:重度激进型,起病急、进展快,发病数周或数月内累及咽喉肌;半年内累及呼吸肌,伴或不伴眼外肌受累,生活不能自理。

4. IV 型:迟发重度型,隐袭起病,缓慢进展。2 年内逐渐进展,由 I、II A、II B 型进展而来,累及呼吸肌。

5. V 型:肌萎缩型,起病半年内可出现骨骼肌萎缩、无力。

实验室检查

一、甲基硫酸新斯的明试验

成人肌肉注射 1.0 ~ 1.5 mg,如有过量反应,可予以肌肉注射阿托品 0.5 mg,以消除其 M 胆碱样不良反应;儿童可按 0.02 ~ 0.03 mg/kg,最大用药剂量不超过 1.0 mg。注射前可参照 MG 临床绝对评分标准。选取肌无力症状最明显的肌群,记录 1 次肌力,注射后每 10 分钟记录 1 次,持续记录 60 min。记录改善最显著时的单项绝对分数,依照公式计算相对评分作为试验结果判定值。相对评分 = (试验前该项记录评分 - 注射后每次记录评分)/试验前

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.11.002

通信作者:李柱一,710038 西安,第四军医大学唐都医院神经内科,Email:lizhuyi@fmmu.edu.cn;胡学强,510630 广州,中山大学附属第三医院神经内科,Email:huxueqiangqm@aliyun.com

该项记录评分 $\times 100\%$, 作为试验结果判定值。其中 $\leq 25\%$ 为阴性, $> 25\%$ 至 $< 60\%$ 为可疑阳性, $\geq 60\%$ 为阳性^[6]。如检测结果为阴性, 不能排除 MG 的诊断。

二、肌电图检查

1. 低频重复神经电刺激(RNS): 指采用低频(2~5 Hz)超强重复电刺激神经干, 在相应肌肉记录复合肌肉动作电位。常规检测的神经包括面神经、副神经、腋神经和尺神经。持续时间为 3 s, 结果判断用第 4 或 5 波与第 1 波的波幅相比较, 波幅衰竭 10% 以上为阳性, 称为波幅递减。服用胆碱酯酶抑制剂的 MG 患者需停药 12~18 h 后做此项检查, 但需要充分考虑病情。与突触前膜病变鉴别时需要进行高频 RNS(10~20 Hz)检测, 结果判断主要依据波幅递增的程度(递增 100% 以上为异常, 称为波幅递增)。

2. 单纤维肌电图(SFEMG): 使用特殊的单纤维针电极通过测定“颤抖”(Jitter)研究神经-肌肉传递功能, “颤抖”通常 15~35 μs ; 超过 55 μs 为“颤抖增宽”, 一块肌肉记录 20 个“颤抖”中有 2 个或 2 个以上大于 55 μs 则为异常。检测过程中出现阻滞(block)也判定为异常。SFEMG 并非常规的检测手段, 但敏感性高。SFEMG 不受胆碱酯酶抑制剂影响。主要用于眼肌型 MG 或临床怀疑 MG 但 RNS 未见异常的患者。

三、相关血清抗体的检测

1. 骨骼肌 AChR 抗体: 为诊断 MG 的特异性抗体, 50%~60% 的单纯眼肌型 MG 患者血中可检测到 AChR 抗体; 85%~90% 的全身型 MG 患者血中可检测到 AChR 抗体, 结合肌无力病史, 如抗体检测结果阳性则可以确立 MG 诊断。如检测结果为阴性, 不能排除 MG 诊断。

2. MuSK 抗体: 在部分 AChR 抗体阴性的全身型 MG 患者血中可检测到抗 MuSK 抗体, 其余患者可能存在抗 LRP 4 抗体以及某些神经肌肉接头未知抗原的其他抗体, 或因抗体水平和(或)亲和力过低而无法被现有技术手段检测到。抗 MuSK 抗体阳性率欧美国家患者较亚洲国家患者高。

3. 抗横纹肌抗体: 包括抗 titin 抗体、抗 RyR 抗体等。此类抗体在伴有胸腺瘤、病情较重的晚发型 MG 或对常规治疗不敏感的 MG 患者中阳性率较高, 但对 MG 诊断无直接帮助, 可以作为提示和筛查胸腺瘤的标志物。抗横纹肌抗体阳性则可能提示 MG 患者伴有胸腺肿瘤。

四、胸腺影像学检查

20%~25% 的 MG 患者伴有胸腺肿瘤, 约 80% 的 MG 患者伴有胸腺异常; 20%~25% 胸腺肿瘤患者可出现 MG 症状^[7]。纵隔 CT 检出胸腺肿瘤的阳性率可达 94%, 部分 MG 患者的胸腺肿瘤需行增强 CT 扫描或核磁共振检查才能被发现。

诊断与鉴别诊断

一、诊断依据

1. 临床表现: 某些特定的横纹肌群肌无力呈斑片状分布, 表现出波动性和易疲劳性; 肌无力症状晨轻暮重, 持续活动后加重, 休息后缓解、好转。通常以眼外肌受累最常见。

2. 药理学表现: 新斯的明试验阳性。

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 LRP 4 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, 临床上则可诊断为 MG。有条件的单位可检测患者血清 AChR 抗体等, 有助于进一步明确诊断。需除外其他疾病。

二、鉴别诊断

1. 眼肌型 MG 的鉴别诊断: ① Miller-Fisher 综合征: 属于吉兰-巴雷综合征变异型, 表现为急性眼外肌麻痹; 共济失调和腱反射或消失; 肌电图示神经传导速度减慢; 脑脊液有蛋白-细胞分离现象, 在部分患者可检测到抗人神经节苷脂 GQ1b 抗体。② 慢性进行性眼外肌麻痹: 属于线粒体脑肌病, 表现为双侧进展性无波动性眼睑下垂、眼外肌麻痹, 可伴近端肢体无力。肌电图示肌源性损害, 少数患者可伴有周围神经传导速度减慢。血乳酸轻度增高, 肌肉活体组织检查(简称活检)和基因检测有助于诊断。③ 眼咽型肌营养不良: 属于进行性肌营养不良, 表现为无波动性的眼睑下垂, 斜视明显, 但无复视。肌电图示肌源性损害。血清肌酶轻度增高, 肌肉活检和基因检测有助于诊断。④ 眶内占位病变: 眶内肿瘤、脓肿或炎性假瘤等所致, 表现为眼外肌麻痹并伴结膜充血、眼球突出、眼睑水肿。眼眶 MRI、CT 或超声检查有助于诊断。⑤ Graves 眼病: 属于自身免疫性甲状腺病, 表现为自限性眼外肌无力、眼睑退缩, 不伴眼睑下垂。眼眶 CT 显示眼外肌肿胀, 甲状腺功能亢进或减退, 抗促甲状腺激素受体抗体阳性或滴度

高于界值。⑥Meige 综合征:属于锥体外系疾病,表现为单侧或双侧眼睑痉挛、眼裂变小,伴有面、下颌和舌肌非节律性强直性痉挛。服用多巴胺受体拮抗剂或局部注射 A 型肉毒毒素治疗有效。

2. 全身型 MG 的鉴别诊断:①吉兰-巴雷综合征:免疫介导的急性炎性周围神经病,表现为弛缓性肢体肌无力,腱反射减低或消失。肌电图示运动神经传导潜伏期延长、传导速度减慢、阻滞、异常波形离散等。脑脊液有蛋白-细胞分离现象。②慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病:免疫介导的慢性感觉运动周围神经病,表现为弛缓性肢体无力,套式感觉减退,腱反射减低或消失。肌电图示运动或感觉神经传导速度减慢、波幅降低和传导阻滞。脑脊液有蛋白-细胞分离现象,周围神经活检有助于诊断。③Lambert-Eaton 综合征:免疫介导的累及神经肌肉接头突触前膜电压依赖性钙通道疾病,表现为肢体近端无力、易疲劳,短暂用力后肌力增强,持续收缩后病态疲劳伴有自主神经症状(口干、体位性低血压、胃肠道运动迟缓、瞳孔扩大等)。肌电图示低频 RNS 可见波幅递减,高频 RNS 可见波幅明显递增。多继发于小细胞肺癌,也可并发于其他恶性肿瘤。④进行性脊肌萎缩:属于运动神经元病的亚型,表现为弛缓性肢体无力和萎缩、肌束震颤、腱反射减低或消失。肌电图呈典型神经源性改变。静息状态下可见纤颤电位、正锐波,有时可见束颤电位,轻收缩时运动单位电位时限增宽、波幅增高、多相波增加,最大用力收缩时运动单位电位减少,呈单纯相或混合相。神经传导速度正常或接近正常范围,感觉神经传导速度正常。⑤多发性肌炎:多种原因导致的骨骼肌间质性炎性病变,表现为进行性加重的弛缓性肢体无力和疼痛。肌电图示肌源性损害。心肌酶显著升高、肌肉活检有助于诊断。糖皮质激素治疗有效。⑥肉毒中毒:为肉毒杆菌毒素累及神经肌肉接头突触前膜所致,表现为眼外肌麻痹、瞳孔扩大和对光反射迟钝,吞咽、构音、咀嚼无力,肢体对称性弛缓性瘫痪,可累及呼吸肌,可伴有 Lambert-Eaton 综合征样的自主神经症状。肌电图示低频 RNS 无明显递减,高频 RNS 可使波幅增高或无反应,取决于中毒程度。对食物可进行肉毒杆菌分离及毒素鉴定。⑦代谢性肌病:肌肉代谢酶、脂质代谢或线粒体受损所致肌肉疾病,表现为弛缓性肢体无力,不能耐受疲劳,腱反射减低或消失,伴有其他器官受损。肌电图示肌源性损害。心肌酶正常或轻微升高、肌肉活检和基因检测有助于诊断。

一般治疗

一、胆碱酯酶抑制剂治疗

此类药物是治疗所有类型 MG 的一线药物,用于改善临床症状,特别是新近诊断患者的初始治疗,并可作为单药长期治疗轻型 MG 患者^[8]。不宜单独长期使用胆碱酯酶抑制剂,其剂量应个体化,一般应配合其他免疫抑制药物联合治疗。胆碱酯酶抑制剂中溴化吡啶斯的明是最常用的胆碱酯酶抑制剂。不良反应包括:恶心、腹泻、胃肠痉挛、心动过缓和口腔及呼吸道分泌物增多等。国内一般最大剂量为 480 mg/d,分 3~4 次口服。

二、免疫抑制药物治疗

1. 糖皮质激素:是治疗 MG 的一线药物,可使 70%~80% 的 MG 患者症状得到显著改善。糖皮质激素由于其强大的抗炎及免疫抑制作用,被广泛应用于 MG 的治疗^[9]。目前常用于治疗重症肌无力的糖皮质激素包括:醋酸泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松。使用方法:醋酸泼尼松 0.5~1.0 mg/kg,每日晨顿服;或 20 mg/d 晨顿服(糖皮质激素剂量换算关系为:5.0 mg 醋酸泼尼松=4 mg 甲泼尼龙=0.75 mg 地塞米松),每 3 天增加醋酸泼尼松 5.0 mg 直至足量(60~80 mg)。通常 2 周内起效,6~8 周效果最为显著。如病情危重,在经良好医患沟通并做好充分机械通气准备下,可用糖皮质激素冲击治疗,其使用方法为:甲泼尼龙 1 000 mg/d,连续静脉滴注 3 d,然后改为 500 mg/d,静脉滴注 2 d;或者地塞米松 10~20 mg/d,静脉滴注 1 周;冲击治疗后改为醋酸泼尼松或者甲泼尼龙,晨顿服。视病情变化调整药物剂量,醋酸泼尼松或甲泼尼龙减量需要根据患者病情改善情况个体化,如病情稳定并趋好转,可维持 4~16 周后逐渐减量;一般情况下逐渐减少醋酸泼尼松用量,每 2~4 周减 5~10 mg,至 20 mg 左右后每 4~8 周减 5 mg,酌情隔日服用最低有效剂量。过快减量可致病情反复、加剧。成年全身型 MG 和部分眼肌型 MG 患者,为尽快减少糖皮质激素的用量或停止使用、获得稳定而满意的疗效、减少激素不良反应,应早期联合使用免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、环孢素 A 或他克莫司等。

甲泼尼龙与醋酸泼尼松相比较起效快,无须肝脏转化直接发挥抗炎作用。抗炎作用是醋酸泼尼松的 1.25 倍,可迅速改善 MG 临床症状;甲泼尼龙与受体亲和力高,免疫抑制作用是醋酸泼尼松的 18 倍;不良反应较少,对肝功能不全及联合使用免疫抑

制剂的 MG 患者比较安全,疗效可靠;药物清除率不会因时间延长而增加,从而药物在体内可维持恒定浓度,避免因其在体内维持剂量不足而影响疗效。

使用糖皮质激素期间须严密观察病情变化,40%~50%的 MG 患者肌无力症状会在 4~10 d 内一过性加重并有可能促发肌无力危象,因此,对病情危重、有可能发生肌无力危象的 MG 患者,应慎重使用糖皮质激素;同时应注意类固醇肌病,补充钙剂和双磷酸盐类药物预防骨质疏松,使用抗酸类药物预防胃肠道并发症。长期服用糖皮质激素可引起食量增加、体重增加、向心性肥胖、血压升高、血糖升高、白内障、青光眼、内分泌功能紊乱、精神障碍、骨质疏松、股骨头坏死、消化道症状等,应引起高度重视。

2. 硫唑嘌呤:是治疗 MG 的一线药物。眼肌型 MG 和全身型 MG 皆可使用,可与糖皮质激素联合使用,短期内有效减少糖皮质激素用量。部分儿童(>3 岁)和少年 MG 患者经胆碱酯酶抑制剂和糖皮质激素治疗后效果仍不佳者,可慎重考虑联合使用硫唑嘌呤。因可致部分患者肝酶升高和骨髓抑制,服用硫唑嘌呤应从小剂量开始,逐渐加量,多于使用后 3~6 个月起效,1~2 年后可达全效,可以使 70%~90% 的 MG 患者症状得到明显改善。初始阶段通常与糖皮质激素联合使用,其疗效较单用糖皮质激素好;同时可以减少糖皮质激素的用量。单独使用硫唑嘌呤,虽有免疫抑制作用但不及糖皮质激素类药物。使用方法:儿童每日 1~2 mg/kg,成人每日 2~3 mg/kg,分 2~3 次口服。如无严重和(或)不可耐受的不良反应,可长期服用。开始服用硫唑嘌呤 7~10 d 后需查血常规和肝功能,如正常可加到足量。不良反应包括:特殊的流感样反应、白细胞减少、血小板减少、消化道症状、肝功能损害和脱发等。长期服用硫唑嘌呤的 MG 患者,在服药期间至少 2 周复查血常规,4 周复查肝、肾功能各 1 次。有条件的情况下,建议在用硫唑嘌呤前筛查嘌呤甲基转移酶基因缺陷,以减少硫唑嘌呤诱导的不可逆性骨髓抑制的风险。

3. 环孢菌素 A:用于治疗全身型和眼肌型 MG 的免疫抑制药物。通常使用后 3~6 个月起效,主要用于因糖皮质激素或硫唑嘌呤不良反应或疗效欠佳,不易坚持用药的 MG 患者;环孢菌素 A 也可早期与糖皮质激素联合使用,可显著改善肌无力症状,并降低血中 AChR 抗体滴度。如无严重不良反应可长期和糖皮质激素联合使用,疗效和硫唑嘌呤相当,但不良反应较硫唑嘌呤少。使用方法:每日口服 2~4

mg/kg,使用过程中注意监测血浆环孢菌素 A 药物浓度,并根据浓度调整环孢菌素的剂量。主要不良反应包括:肾功能损害、血压升高、震颤、牙龈增生、肌痛和流感样症状等。服药期间至少每月查血常规、肝和肾功能各 1 次,以及监测血压。

4. 他克莫司:为一种强效的免疫抑制剂。本药适用于不能耐受糖皮质激素和其他免疫抑制剂不良反应或对其疗效差的 MG 患者,特别是抗 RyR 抗体阳性的 MG 患者;也可与糖皮质激素早期联合使用,以尽快减少糖皮质激素的用量,减少其不良反应。他克莫司起效较快,一般 2 周左右起效。使用方法:口服 3.0 mg/d,有条件时检测他克莫司血药浓度并根据血药浓度调整药物剂量。快代谢型 MG 患者需要加大药物剂量,直到疗效满意为止。如无严重不良反应,可长期服用。不良反应包括:消化道症状、麻木、震颤、头痛、血压和血糖升高、血钾升高、血镁降低、肾功能损害等。服药期间至少每月查血常规、血糖、肝和肾功能 1 次。

5. 环磷酰胺:用于其他免疫抑制药物治疗无效的难治性 MG 患者及胸腺瘤伴 MG 的患者。与糖皮质激素联合使用可以显著改善肌无力症状,并可在 6~12 个月时减少糖皮质激素用量。使用方法:成人静脉滴注 400~800 mg/周,或分 2 次口服,100 mg/d,直至总量 10~20 g,个别患者需要服用到 30 g;儿童每日 3~5 mg/kg(不大于 100 mg)分 2 次口服,好转后减量为每日 2 mg/kg。不良反应包括:白细胞减少、脱发、恶心、呕吐、腹泻、出血性膀胱炎、骨髓抑制、远期肿瘤风险等。每次注射前均需要复查血常规和肝功能。

6. 吗替麦考酚酯(MMF):MMF 为治疗 MG 的二线药物,但也可早期与糖皮质激素联合使用。使用方法:0.5~1.0 g/次,每日 2 次。MMF 与硫唑嘌呤和环孢菌素相比,较安全,对肝、肾不良反应小。常见不良反应有胃肠道反应,表现为恶心、呕吐、腹泻、腹痛等。服用本药第 1 个月 1 次/周查全血细胞计数,第 2、3 个月每个月 2 次,3 个月后每个月 1 次,如果发生中性粒细胞减少时,应停止或酌情减量使用本药。不能与硫唑嘌呤同时使用。

7. 抗人 CD₂₀ 单克隆抗体(利妥昔单抗, rituximab):利妥昔单抗可用来治疗自身免疫性疾病^[10]。在治疗 MG 时,适用于对糖皮质激素和传统免疫抑制药物治疗无效的 MG 患者,特别是抗 MuSK 抗体阳性的 MG 患者。作为成年 MG 患者单一治疗药物,推荐剂量为 375 mg/m² 体表面积,静脉滴注,

每周 1 次, 22 d 为一疗程, 共给药 4 次。利妥昔单抗的治疗应在具备完善复苏设备的病区内进行。对出现呼吸系统症状或低血压的患者至少监护 24 h, 监测是否发生细胞因子释放综合征。对出现严重不良反应的患者, 特别是有严重呼吸困难、支气管痉挛和低氧血症的患者应立即停止使用。不良反应包括: 发热、寒战、心脏毒性、支气管痉挛、白细胞减少、血小板减少和进行性多灶性白质脑病等。

在使用上述免疫抑制剂和(或)免疫调节剂时应定期检查肝、肾功能、血和尿常规等。如果免疫抑制剂对肝功能、肾功能、血常规和尿常规影响较大, 或者出现不可耐受的不良反应, 则应停用或者选用其他药物。对抗乙型肝炎抗原抗体阳性且肝功能不全的 MG 患者, 应慎重应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗, 一般在治疗前 2~4 周应该使用核苷(酸)类似物进行预防性治疗。

三、静脉注射用丙种球蛋白^[11]

主要用于病情急性进展、手术术前准备的 MG 患者, 可与起效较慢的免疫抑制药物或可能诱发肌无力危象的大剂量糖皮质激素联合使用, 多于使用后 5~10 d 左右起效, 作用可持续 2 个月左右。与血浆置换疗效相同, 不良反应更小, 但两者不能并用。在稳定的中、重度 MG 患者中重复使用并不能增加疗效或减少糖皮质激素的用量。使用方法为: 每日 400 mg/kg, 静脉注射 5 d。不良反应: 头痛、无菌性脑膜炎、流感样症状和肾功能损害等。

四、血浆置换^[12]

主要用于病情急性进展期、出现肌无力危象患者、胸腺切除术前和围手术期处理以及免疫抑制治疗初始阶段, 长期重复使用并不能增加远期疗效。血浆置换第 1 周隔日 1 次, 共 3 次, 若改善不明显则其后每周 1 次, 常规进行 5~7 次。置换量每次用健康人血浆 1 500 ml 和 706 代血浆 500 ml。多于首次或第 2 次血浆置换后 2 d 左右起效, 作用可持续 1~2 个月。在使用丙种球蛋白冲击后 4 周内禁止进行血浆置换。不良反应: 血钙降低、低血压、继发性感染和出血等。伴有感染的 MG 患者禁用。宜在感染控制后使用, 如血浆置换期间发生感染则要积极控制感染, 并根据病情决定是否继续进行血浆置换。

五、胸腺摘除手术治疗^[7]

疑为胸腺瘤的 MG 患者应尽早行胸腺摘除手术, 早期手术治疗可以降低胸腺肿瘤浸润和扩散的风险。胸腺摘除手术可使部分 MG 患者临床症状得到改善, 而部分 MG 患者可能在手术治疗后症状加

重。对于伴有胸腺增生的 MG 患者, 轻型者(Osserman 分型 I)不能从手术中获益, 而症状相对重的 MG 患者(Osserman 分型 II~IV), 特别是全身型合并 AChR 抗体阳性的 MG 患者则可能在手术治疗后临床症状得到显著改善。胸腺摘除手术后通常在 2~24 个月病情逐渐好转、稳定, 用药剂量亦减少。部分 MG 患者经胸腺摘除手术治疗后完全治愈; 也有部分 MG 患者胸腺摘除术后几年甚至数年后 MG 症状复发, 但总体来说多数胸腺异常的 MG 患者能从手术中获益。一般选择手术的年龄为 18 周岁以上。MG 症状严重的患者, 除非怀疑高度恶性胸腺瘤, 可以先药物治疗, 如丙种球蛋白冲击等, 待病情改善、稳定后再行手术治疗, 有助于减少、防止手术后发生肌无力危象。需要紧急手术的患者, 为防止患者手术后出现肌无力危象, 术前可予丙种球蛋白等药物。

六、胸腺放射治疗^[13]

随着放射治疗设备改进, 治疗技术日益成熟, MG 胸腺放射治疗重新受到重视。此疗法适用于胸腺增生、全身无力、药物疗效不佳、浸润性胸腺瘤不能手术、未完全切除胸腺瘤或术后复发的患者。分次剂量 1~2 Gy, 每周 5 次, 一般总量 50~60 Gy, 可获疗效。

七、其他

进行呼吸肌训练和在轻型 MG 患者中进行力量锻炼, 可以改善肌力。建议患者控制体重、适当限制日常活动、注射季节性流感疫苗等均有益于病情的控制。

不同类型 MG 患者的治疗

一、单纯眼肌型 MG

任何年龄均可起病, 相对的发病高峰是 10 岁之前的儿童和 40 岁之后的男性。80% 以上的 MG 患者以单纯眼肌型起病, 病初可使用胆碱酯酶抑制剂治疗, 剂量应个体化, 如果疗效不佳可考虑联合应用糖皮质激素或甲泼尼龙冲击治疗。近年来回顾性研究表明, 口服皮质类固醇类药物如醋酸泼尼松等治疗新发的单纯眼肌型 MG 患者, 与单纯使用胆碱酯酶药物或未经治疗者比较, 可显著改善眼部症状, 并能有效地预防向全身型 MG 的转化, 但目前仍然缺乏相应的前瞻性随机对照研究证据。为了得到满意而稳定的疗效, 病程早期可使用免疫抑制剂, 与糖皮质激素联合使用, 可减少糖皮质激素的用量, 减轻其不良反应。

二、全身型 MG

单用胆碱酯酶抑制剂不足以完全改善症状。在应用胆碱酯酶抑制剂的基础上,应早期联合使用糖皮质激素和免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、环孢菌素、他克莫司或 MMF 等。部分全身型 MG 患者需要甲泼尼龙冲击治疗,其中部分(40% ~ 50%)患者在冲击过程中出现病情一过性加重,甚至需行气管插管或气管切开,因此在治疗过程中要严密观察病情变化。经甲泼尼龙冲击治疗后疗效仍欠佳者,可考虑大剂量丙种球蛋白冲击治疗。成年全身型 MG 患者如伴有胸腺异常,如胸腺肿瘤或胸腺增生,应积极早期胸腺摘除治疗。胸腺摘除手术后,多数 MG 患者原用药物剂量明显减少,甚至部分患者可停用药物、痊愈。儿童全身型 MG 患者经胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素和丙种球蛋白冲击等治疗后疗效仍差或不能耐受治疗者可慎重考虑给予免疫抑制剂或行胸腺摘除手术治疗。

三、MG 危象^[14-15]

呼吸肌功能受累导致严重呼吸困难,危及生命者,应积极行人工辅助呼吸,包括正压呼吸、气管插管或气管切开,监测动脉血气分析中血氧饱和度和二氧化碳分压,并进一步判断 MG 危象的类型(表 1)。如为肌无力危象,应酌情增加胆碱酯酶抑制剂剂量,直到安全剂量范围内肌无力症状改善满意为止;如有比较严重的胆碱能过量反应,应酌情使用阿托品拮抗;如不能获得满意疗效时考虑用甲泼尼龙冲击;部分患者还可考虑同时应用血浆交换或大剂量丙种球蛋白冲击。如为胆碱能危象,应尽快减少或者停用胆碱酯酶抑制剂,一般 5 ~ 7 d 后再次使用,从小剂量开始逐渐加量,并可酌情使用阿托品;同时给予甲泼尼龙冲击、血浆交换或静脉注射免疫球蛋白。随着医学科学技术的发展,目前胆碱酯酶抑制剂的使用剂量有限(一般日总剂量不超 480 mg),胆碱能危象已极为少见。若血气分析已发现呼吸衰竭(I 型或 II 型均可见),即应及时气管插管,并考虑正压通气。

表 1 肌无力危象和胆碱能危象的鉴别诊断

项目	肌无力危象	胆碱能危象
心率	心动过速	心动过缓
肌肉	肌肉无力	肌肉无力和肌束震颤
瞳孔	正常或变大	缩小
皮肤	苍白、可伴发凉	潮红、温暖
腺体分泌	正常	增多
新斯的明试验	肌无力症状改善	肌无力症状加重

人工辅助呼吸的 MG 患者需加强护理,定时雾化、拍背、吸痰,防止肺部感染,通过辅助呼吸模式的逐步调整等尽早脱离呼吸机。

四、妊娠期 MG^[16]

MG 患者怀孕后对症状有何影响目前尚无明确定论。多数 MG 患者的病情不会加重,也不会影响分娩的时间和方式。怀孕期间使用胆碱酯酶抑制剂和糖皮质激素相对安全,其他免疫抑制药物有可能影响胚胎的正常发育,应在怀孕前停用。如欲计划近期怀孕,就应避免使用甲氨蝶呤和霉酚酸酯等有致畸性的药物,否则就需明确指出其风险性并做好有效的避孕。

五、MuSK 抗体阳性的 MG 患者

一般而言,AChR 抗体阴性而 MuSK 抗体阳性的全身型 MG 患者,对胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂疗效较差,目前尚无特殊治疗方法。血浆置换可短期缓解肌无力症状。个案报道,抗 CD₂₀单抗可能对此类型肌无力有效^[9];多次行胸腺摘除手术可使部分 MuSK 抗体阳性的 MG 患者从中获益。

MG 患者合并其他疾病

MG 患者可合并 Graves 病、多发性肌炎、多发性硬化、干燥综合征、周期性麻痹、Hashimoto 病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、吉兰-巴雷综合征、再生障碍性贫血等疾病;部分患者还可能累及心肌,表现为心电图异常、心律失常等。因此,在积极治疗 MG 的同时,还要兼顾可能合并的其他疾病。

治疗 MG 过程中需注意的事项

MG 患者慎用的药物包括:部分激素类药物,部分抗感染药物(如氨基糖苷类抗生素、喹诺酮类等以及二性霉素等抗真菌药物),部分心血管药物(如利多卡因、奎尼丁、 β -受体阻滞剂、异搏定等),部分抗癫痫药物(如苯妥英钠、乙琥胺等),部分抗精神病药物(如氯丙嗪、碳酸锂、地西泮、氯硝西泮等),部分麻醉药物(如吗啡、度冷丁等),部分抗风湿药物(如青霉胺、氯喹等)。

其他注意事项包括:禁用肥皂水灌肠;注意休息、保暖;避免劳累、受凉、感冒、情绪波动等。

预 后

眼肌型 MG 患者中 10% ~ 20% 可自愈,20% ~ 30% 始终局限于眼外肌,而在其余的 50% ~ 70%

中,绝大多数患者可能在起病 3 年内逐渐累及延髓和肢体肌肉,发展成全身型 MG。约 2/3 的患者在发病 1 年内疾病严重程度达到高峰,20% 左右的患者在发病 1 年内出现 MG 危象。肌无力症状和体征在某些条件下会有所加重,如上呼吸道感染、腹泻、甲状腺疾病、怀孕、体温升高、精神创伤和用影响神经肌肉接头传递的药物等。

广泛使用免疫抑制药物治疗之前,MG 的病死率高达 30%,而随着机械通气、重症监护技术以及免疫抑制剂广泛应用于 MG 的治疗,目前病死率(直接死于 MG 及其并发症的比例)已降至 5% 以下。

执笔 李柱一

中国重症肌无力诊断和治疗指南编写组名单(以姓氏笔画为序) 安中平[天津市环湖医院(天津市脑系科专科医院)]、卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、程琦(上海交通大学医学院神经病学研究所)、陈向军(复旦大学附属华山医院)、楚兰(贵阳医学院附属医院)、杜彦辉(宁夏医科大学附属医院)、董会卿(首都医科大学宣武医院)、段瑞生[山东省千佛山医院(山东大学附属千佛山医院)]、方树友(郑州大学附属第一医院)、高聪(广州医学院第二附属医院)、管阳太(第二军医大学长海医院)、郭力(河北医科大学第二附属医院)、侯熙德(南京医科大学附属第一医院)、胡学强(中山大学附属第三医院)、黄德辉(解放军总医院)、李海峰(齐鲁大学医学院附属医院)、李宏增(第四军医大学唐都医院)、李泽宇(内蒙古医学院附属医院)、李柱一(第四军医大学唐都医院)、廖小平(海南医学院)、刘广志(北京大学人民医院)、刘卫彬(中山大学第一附属医院)、莫雪安(广西医科大学神经病学研究所)、戚晓昆(海军总医院)、秦新月(重庆医科大学附属第一医院)、邱伟(中山大学附属第三医院)、施福东(天津医科大学总医院)、王津存(第四军医大学西京医院)、王佳伟(首都医科大学附属同仁医院)、王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院)、王满侠(兰州大学第二医院)、王维治(哈尔滨医科大学附属第二医院)、肖保国(复旦大学神经病学研究所)、许贤豪(北京医院)、徐雁(中国医学科学院北京协和医院)、吴卫平(解放军总医院)、吴晓牧(江西省人民医院)、魏东宁(解放军第三〇九医院)、张华(北京医院)、张美妮(山西医科大学第一医院)、张旭(温州医学院附属第一医院)、张星虎(首都医科大学天坛医院)、张晓君(首都医科大学同仁医院)、赵玉武(上海交通大学附属第六人民医院)、周红雨(四川大学华西

医院)、周文斌(中南大学湘雅医院)

参 考 文 献

- [1] Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future[J]. J Clin Invest, 2006, 116(11): 2843-2854.
- [2] Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, et al. NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(5): 687-693.
- [3] Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base[J]. Curr Opin Neurol, 2008, 21(1): 8-15.
- [4] Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment[J]. J Neurol Sci, 2007, 261(1-2): 127-133.
- [5] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(5): 475-490.
- [6] 彭丹涛, 许贤豪, 余子瑜. 新斯的明试验改良结果判定法研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2007, 14: 1-3.
- [7] Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(2): 385-390.
- [8] 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.
- [9] Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenia gravis[J]. Curr Treat Options Neurol, 2010, 12(3): 231-243.
- [10] Kosmidis ML, Dalakas MC. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2010, 3(2): 93-105.
- [11] Bascić-Kes V, Kes P, Zavoreo I, et al. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. Committee of the Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association[J]. Acta Clin Croat, 2012, 51(4): 673-683.
- [12] Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2011, 76(3): 294-300.
- [13] Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011, 11(1): 89-96.
- [14] 刘卫彬. 重症肌无力[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 163-178.
- [15] Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis[J]. QJM, 2009, 102(2): 97-107.
- [16] Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U. K. multispecialty working group[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(5): 538-543.

(收稿日期:2015-05-11)

(本文编辑:郑晴)