

中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)

中国免疫学会神经免疫分会

摘要:2015 年《中华神经科杂志》发布了第 1 版中国重症肌无力诊断和治疗指南。时隔 5 年,在重症肌无力治疗方面积累了更多循证医学的证据,迫切需要更新指南来指导临床实践。因此,中国免疫学会神经免疫分会基于近 5 年国内外文献中的最新证据,参考相关国际指南,反复讨论,在对 2015 年中国重症肌无力诊治指南(2015)更新修订的基础上编写了本指南。新指南采用 MGFA 临床分型替代 Osserman 分型,旨在对疾病严重程度进行量化评估;提出重症肌无力亚组分类,指导精准化治疗;对治疗目标进行了定义;针对胸腺切除,利妥昔单抗、依库珠单抗等生物制剂的应用,眼肌型重症肌无力早期免疫抑制治疗以及免疫检查点抑制剂治疗相关重症肌无力等方面提出了新的建议。

关键词:重症肌无力; 诊断; 治疗; 指南

中图分类号: R746.1 **文献标识码:** C **文章编号:** 1006-2963 (2021) 01-0001-12

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(neuromuscular junction, NMJ)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;此外,针对突触后膜其他组分,包括肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 4(low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4)及兰尼碱受体(RyR)等抗体陆续被发现参与 MG 发病,这些抗体可干扰 AChR 聚集、影响 AChR 功能及 NMJ 信号传递。目前,MG 的治疗仍以胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulins, IVIG)、血浆置换(plasma exchange, PE)以及胸腺切除为主。MG 全球患病率为(150~250)/百万,预估年发病率为(4~10)/百万^[1-2]。我国 MG 发病率约为 0.68/10 万,女性发病率略高;住院死亡率为 14.69%,主要死亡原因包括呼吸衰竭、肺部感染等^[3]。各个年龄阶段均可发病,30 岁和 50 岁左右呈现发病双峰,中国儿童及青少年 MG(juvenile myasthenia gravis, JMG)患病高达 50%,构成第 3 个发病高峰;JMG 以眼肌型为主,很少向全身型转化^[4-5]。最新流行病学调查显示,我国 70~

74 岁年龄组为高发人群^[3]。

近年来,在 MG 诊疗方面取得了众多进展,积累了更多循证医学证据。为此,中国免疫学会神经免疫分会基于近 5 年国内外文献中的最新证据,参考相关国际指南,反复讨论,在对 2015 年中国 MG 诊治指南(2015)更新修订的基础上编写了本指南。新指南采用 MGFA 临床分型替代 Osserman 分型,旨在对疾病严重程度进行量化评估;提出 MG 亚组分类,指导精准化治疗;对治疗目标进行了定义;针对胸腺切除,利妥昔单抗、依库珠单抗等生物制剂的应用,眼肌型 MG(ocular MG, OMG)早期免疫抑制治疗以及免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗相关 MG 等方面提出了新的建议。

1 临床表现、分型及亚组分类

1.1 临床表现 全身骨骼肌均可受累,表现为波动性无力和易疲劳性,症状呈“晨轻暮重”,活动后加重、休息后可减轻。眼外肌最易受累,表现为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 MG 患者。面肌受累可致眼睑闭合无力、鼓腮漏气、鼻唇沟变浅、苦笑或呈肌病面容。咀嚼肌受累可致咀嚼困难。咽喉肌受累可出现构音障碍、吞咽困难、鼻音、饮水呛咳及声音嘶哑等。颈肌受累可出现抬头困难或不能。肢体无力以近端为著,表现为抬臂、梳头、上楼梯困难,感觉正常。呼吸肌无力可致呼吸困难。发病早期可单独出现眼外肌、咽喉肌或肢体肌肉无力;脑神经支配肌肉较脊神经支配肌肉更易受累。肌无力常从一组肌群开始,逐渐累及到其他肌群,直到全身肌无力。部分患者短期内病情可出现迅

doi:10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.001

执笔者:常婷(空军军医大学唐都医院神经内科)

通信作者:李柱一(空军军医大学唐都医院神经内科),Email: lizhuyi62@163.com;胡学强(中山大学附属第三医院神经内科),Email: huxueqiangqm@aliyun.com

速进展,发生肌无力危象。

1.2 美国重症肌无力基金会 (myasthenia gravis foundation of America, MGFA) 临床分型^[6] 旨在评估疾病严重程度,指导治疗及评估预后(表 1)。疾病严重程度可根据定量 MG 评分(quantitative MG score, QMGS)评估(表 2)。

1.3 MG 亚组分类及临床特点 MG 临床表现具有极大异质性,以血清抗体及临床特点为基础的亚组分类,对 MG 个体化治疗及预后评估更具指导意义^[7-8](表 3)。

1.3.1 OMG; MGFA I 型,可发生于任何年龄阶段。我国儿童及 JMG 以眼肌型为主,很少向全身型转化。成人发病的 OMG,在眼肌症状出现 2 年内容易向全身型转化,亚裔人群 2 年自然转化率为 23%~31%,低于西方人群(50%~80%);合并胸

腺瘤、异常重复神经电刺激(RNS)结果、AChR 抗体阳性、病情严重的 OMG 更易发生转化。早期免疫抑制治疗减少 OMG 继发转化,部分儿童及青少年 OMG 可能会自行缓解^[9]。

1.3.2 AChR-全身型 MG (generalized MG, GMG):该类患者血清 AChR 抗体阳性,无影像学怀疑或病理确诊的胸腺瘤;依据发病年龄可分为早发型 MG (early-onset myasthenia gravis, EOMG) 及晚发型 MG (late-onset myasthenia gravis, LOMG)。EOMG 是指首次发病在 50 岁之前,女性发病略高于男性,常合并胸腺增生,胸腺切除可获益,与 HLA-DR3、HLA-B8 以及其他自身免疫性疾病风险基因相关;LOMG 是指首次发病在 50 岁以后,男性发病略高于女性,胸腺萎缩多见,少数伴胸腺增生的患者胸腺切除可能获益。

表 1 MGFA 临床分型

分型	临床表现
I 型	眼肌无力,可伴闭眼无力,其他肌群肌力正常
II 型	除眼肌外的其他肌群轻度无力,可伴眼肌无力
II a 型	主要累及四肢肌或(和)躯干肌,可有较轻的咽喉肌受累
II b 型	主要累及咽喉肌或(和)呼吸肌,可有轻度或相同的四肢肌或(和)躯干肌受累
III 型	除眼肌外的其他肌群中度无力,可伴有任何程度的眼肌无力
III a 型	主要累及四肢肌或(和)躯干肌,可有较轻的咽喉肌受累
III b 型	主要累及咽喉肌或(和)呼吸肌,可有轻度或相同的四肢肌或(和)躯干肌受累
IV 型	除眼肌外的其他肌群重度无力,可伴有任何程度的眼肌无力
IV a 型	主要累及四肢肌或(和)躯干肌受累,可有较轻的咽喉肌受累
IV b 型	主要累及咽喉肌或(和)呼吸肌,可有轻度或相同的四肢肌或(和)躯干肌受累
V 型	气管插管,伴或不伴机械通气(除术后常规使用);仅鼻饲而不进行气管插管的病例为 IV b 型

注:MGFA:美国重症肌无力基金会,表 4 同

表 2 QMGS 项目及评分标准

检查项目	评分标准			
	正常 0 分	轻度 1 分	中度 2 分	重度 3 分
左右侧视出现复视(s)	≥61	11~60	1~10	自发
上视出现眼睑下垂(s)	≥61	11~60	1~10	自发
眼睑闭合	正常	闭合时可抵抗部分阻力	闭合时不能抵抗阻力	不能闭合
吞咽 100 mL 水	正常	轻度呛咳	严重呛咳或鼻腔反流	不能完成
数数 1~50(观察构音障碍)	无构音障碍	30~49	10~29	0~9
坐位右上肢抬起 90°时间(s)	240	90~239	10~89	0~9
坐位左上肢抬起 90°时间(s)	240	90~239	10~89	0~9
肺活量占预计值(%)	≥80	65~79	50~64	<50
右手握力(kg)				
男	≥45	15~44	5~14	0~4
女	≥30	10~29	5~9	0~4
左手握力(kg)				
男	≥35	15~34	5~14	0~4
女	≥25	10~24	5~9	0~4
平卧位抬头 45°(s)	120	30~119	1~29	0
平卧位右下肢抬起 45°(s)	100	31~99	1~30	0
平卧位左下肢抬起 45°(s)	100	31~99	1~30	0

注:QMGS:定量重症肌无力评分

表 3 MG 亚组分类及临床特点

亚组分类	抗体	合并其他肌无力抗体	发病年龄	胸腺	胸腺切除
OMG	可出现 AChR、MuSK 及 LRP4 抗体	极少	任何年龄	正常或异常	证据不足
AChR-GMG(早发型)	AChR	极少	<50 岁	胸腺增生	获益
AChR-GMG(晚发型)	AChR	合并 Titin、RyR 抗体	>50 岁	胸腺萎缩,小部分增生	可能获益(胸腺增生)
MuSK-MG	MuSK	极少	任何年龄	正常	不推荐
LRP4-MG	LRP4	极少	任何年龄	正常	不推荐
抗体阴性 MG	未检测到 AChR、MuSK 及 LRP4 抗体	可能出现	任何年龄	正常或增生	证据不足
胸腺瘤相关 MG	AChR	通常合并 Titin、RyR 抗体	任何年龄	胸腺上皮细胞瘤	可能获益

注:MG:重症肌无力,表 4 同;OMG:眼肌型 MG;GMG:全身型 MG;AChR:乙酰胆碱受体;MuSK:肌肉特异性受体酪氨酸激酶;LRP4:低密度脂蛋白受体相关蛋白 4;Titin:连接素;RyR:兰尼碱受体

1.3.3 MuSK-MG: 大约在 1%~4% 的 MG 患者血清中可检测到 MuSK 抗体,与 AChR 抗体(IgG1 和 IgG3)不同,绝大多数 MuSK 抗体属于 IgG4 亚型,其与 AChR-IgG 极少同时出现。MuSK-MG 受累肌群较局限,以球部、颈部及呼吸肌受累为主,其次为眼外肌、四肢肌,主要表现为球麻痹、面颈肌无力。MuSK-MG 与 HLA-DQ5 相关,通常不伴胸腺异常。

1.3.4 LRP4-MG: 在 1%~5% 的 MG 以及 7%~33% 的 AChR、MuSK 抗体阴性 MG 患者可检测出 LRP4 抗体。LRP4-MG 的临床特点尚不完全明确,有研究表明该亚组患者临床症状较轻,部分患者可仅表现为眼外肌受累,很少出现肌无力危象;也有研究发现,LRP4 抗体阳性患者均为 GMG,表现为严重的肢带肌无力和/或进行性延髓麻痹。目前研究尚未发现 LRP4-MG 伴有胸腺异常。

1.3.5 抗体阴性 MG: 极少部分患者血清无上述可检测到的抗体,包括 AChR、MuSK 及 LRP4 抗体,称为抗体阴性 MG。

1.3.6 胸腺瘤相关 MG: 约占 MG 患者的 10%~15%,属于副肿瘤综合征,任何年龄均可发病,相对发病高峰在 50 岁左右。绝大多数胸腺瘤相关 MG 可检测出 AChR 抗体,除此之外,多合并连接素(Titin)抗体及 RyR 抗体,胸腺瘤相关 MG 病情略重,需要更长疗程免疫抑制治疗。

2 MG 辅助检查

2.1 药理学检查 甲硫酸新斯的明试验:成人肌肉注射 1.0~1.5 mg,同时予以阿托品 0.5 mg 肌肉注射,以消除其 M 胆碱样不良反应;儿童可按体重 0.02~0.04 mg/kg,最大用药剂量不超 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 min 记录 1 次,持续记录 60 min。以改善最显著时的单项绝对分数,按照下列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)/试验前该项记录评分×100%。相对评分≤25%为阴性,25%~60%为可疑阳性,≥60%为阳性。

2.2 电生理检查

2.2.1 RNS: 采用低频(2~3 Hz)重复电刺激神经干,在相应肌肉记录复合肌肉动作电位(compound muscle action potentials,CMAP)。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,结果以第 4 或第 5 波与第 1 波的波幅比值进行判断,波幅衰减 10%以上为阳性,称为波幅递减。部分患者第 4 波后波幅不再降低和回升,形成 U 字样改变。服用胆碱酯酶抑制剂的患者需停药 12~18 h 后进行检查,但需充分考虑病情。与突触前膜病变鉴别时需要进行高频 RNS(30~50 Hz)或者大力收缩后 10 s 观察 CMAP 波幅变化,递增 100%以上为异常,称为波幅递增。

2.2.2 单纤维肌电图(SFEMG): 使用特殊的单纤维针电极测量同一神经肌纤维电位间的间隔是否延长来反映 NMJ 处的功能,通过测定“颤抖”(Jitter)研究神经-肌肉传递功能。“颤抖”一般为 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,敏感性高。SFEMG 不受胆碱酯酶抑制剂影响,主要用于 OMG 或临床怀疑 MG 但 RNS 未见异常的患者。

2.3 血清抗体检测

2.3.1 抗 AChR 抗体:约 50%~60% 的 OMG、85%~90% 的 GMG 血清中可检测到 AChR 抗体。需注意的是 AChR 抗体检测结果为阴性时不能排除 MG 诊断。放射免疫沉淀法(radioimmunoprecipitation assay,RIA)是 AChR 抗体的标准检测方法,可进行定量检测。ELISA 法较 RIA 法敏感性低。

2.3.2 抗 MuSK 抗体:在 10%~20% 的 AChR 抗体阴性 MG 患者血清中可检测到 MuSK 抗体,标准检测方法为 RIA 或 ELISA。

2.3.3 抗 LRP4 抗体:在 7%~33% 的 AChR、MuSK 抗体阴性 MG 患者中可检测出 LRP4 抗体。

2.3.4 抗横纹肌抗体:包括抗 Titin 和 RyR 抗体。Titin 抗体通常采用 ELISA 法检测,RyR 抗体可采用免疫印迹法或 ELISA 法检测。

2.4 胸腺影像学检查 约 80% 左右的 MG 患者伴有胸腺异常,包括胸腺增生及胸腺瘤。CT 为常规检测胸腺方法,胸腺瘤检出率可达 94%;MR 有助于区分一些微小胸腺瘤和以软组织包块为表现的胸腺增生;必要时可行 CT 增强扫描;PET-CT 有助于区别胸腺癌和胸腺瘤。

2.5 合并其他自身免疫性疾病检测 MG 患者可合并其他自身免疫病,如自身免疫性甲状腺疾病,最常见的是 Graves 病,其次为桥本甲状腺炎^[10]。OMG 合并自身免疫性甲状腺疾病比例更高,因此,MG 患者需常规筛查甲状腺功能及甲状腺自身抗体、甲状腺超声检查观察有无弥漫性甲状腺肿大,以及其他自身免疫性疾病相关抗体检测。

3 诊断与鉴别诊断

3.1 诊断依据 在具有典型 MG 临床特征(波动性肌无力)的基础上,满足以下 3 点中的任意一点即可做出诊断,包括药理学检查、电生理学特征以及血清抗 AChR 等抗体检测。同时需排除其他疾病。所有确诊 MG 患者需进一步完善胸腺影像学检查(纵隔 CT 或 MRI),进一步行亚组分类。

3.2 鉴别诊断

3.2.1 与 OMG 的鉴别诊断^[11]:(1)眼睑痉挛发病年龄较大,表现为过度瞬目动作,可伴有眼部干燥、刺激感(需排除干燥综合征),可能会出现长时间闭眼,误认为是上睑下垂;强光刺激可加重眼睑痉挛,患者需长期戴墨镜;触摸眼角、咳嗽和说话时

眼睑痉挛可得到意外改善。氟哌啶醇、阿立哌唑或者氯硝西泮治疗有效。

(2)Miller-Fisher 综合征:属于 Guillain-Barré 综合征变异型,表现为急性眼外肌麻痹、共济失调和腱反射消失,也可表现为单纯的眼外肌麻痹型,易误诊为 MG;肌电图检查示神经传导速度减慢,脑脊液检查可见蛋白-细胞分离现象,部分患者血清可检测出抗 GQ1b 抗体或 GT1a 抗体。

(3)慢性进行性眼外肌麻痹(chronic progressive external ophthalmoplegia,CPEO)或 Kearn-Sayre 综合征(KSS):属于线粒体脑肌病,CPEO 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。若同时合并视网膜色素变性、小脑萎缩以及心脏传导阻滞,即为 KSS 综合征。肌电图检查示肌源性损害,少数患者可伴有周围神经传导速度减慢。血乳酸轻度增高,肌肉活检和基因检查有助于确诊。

(4)眼咽型肌营养不良(oculopharyngeal muscular dystrophy):为常染色体显性遗传,存在家族史;表现为老年起病的无波动性对称性眼睑下垂,斜视明显,但无复视,逐渐出现吞咽困难、构音障碍。肌电图检查提示肌源性损害。血清肌酶多正常或轻度增高,肌肉活检和基因检测有助于诊断。

(5)脑干病变:包括脑干缺血性卒中、肿瘤、副肿瘤综合征、Wernicke 脑病、视神经脊髓炎谱系疾病、Bickerstaff 脑干脑炎及其他感染性脑炎,均可以急性双睑下垂为首发症状,易于与 MG 混淆,结合病史、头颅 MRI 以及特异性抗体检测有助于明确诊断。

(6)眶内占位病变:如眶内肿瘤、脓肿或炎性假瘤等,可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。

(7)脑神经麻痹(Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ):一侧海绵窦感染、肿瘤、非特异性炎症、颈内动脉海绵窦瘘均可表现为单侧眼睑下垂、眼外肌麻痹伴疼痛,头颅 MRI 及脑脊液检查有助于鉴别诊断。此外,糖尿病也可引起单纯动眼神经或外展神经麻痹。

(8)Graves 眼病:属于自身免疫性甲状腺疾病,表现为自限性眼外肌无力、眼睑退缩,不伴眼睑下垂。眼眶 CT 或 MRI 检查显示眼外肌肿胀,甲状腺功能亢进或减退,抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺微粒体抗体或抗促甲状腺激素受体抗体阳性。

(9)先天性肌无力综合征(congenital

myasthenic syndromes, CMS): 是一组罕见的由编码 NMJ 结构及功能蛋白的基因突变所致 NMJ 传递障碍的遗传性疾病, 依据突变基因编码蛋白在 NMJ 的分布, CMS 可分为突触前、突触以及突触后突变^[12]。CMS 临床表现异质性很大, 极易被误诊为抗体阴性的 MG、线粒体肌病等。多在出生时、婴幼儿期出现眼睑下垂、睁眼困难、喂养困难及运动发育迟滞等症状。青春期逐渐出现眼球固定, 与 MG 在临床及电生理表现类似, 鉴别主要依靠血清学抗体检测及全外显子测序。

3.2.2 与 GMG 的鉴别诊断: (1) Lambert-Eaton 肌无力综合征 (LEMS): 是免疫介导的累及 NMJ 突触前膜电压门控钙通道 (voltage-gated calcium channel, VGCC) 的疾病, 属于神经系统副肿瘤综合征, 多继发于小细胞肺癌, 也可继发于其他神经内分泌肿瘤。临床表现: 四肢近端对称性无力, 腱反射减低, 以口干为突出表现的自主神经症状, 极少出现眼外肌受累, 腱反射在运动后可短暂恢复, 其他自主神经症状如便秘、性功能障碍、出汗异常较少见。RNS 为低频刺激 (2~3 Hz) 出现 CMAP 波幅递减大于 10%; 高频刺激 (20~50 Hz) 或者大力收缩后 10 s CMAP 波幅递增大于 60% 或 100%。血清 VGCC 抗体多呈阳性, 合并小细胞肺癌的 LEMS 可同时出现 SOX-1 抗体阳性^[13-14]。

(2) 运动神经元病 (进行性延髓麻痹): 尤其需与 MuSK-MG 相鉴别, 患者均以延髓症状为突出表现, 进行性延髓麻痹可出现上运动神经元损害证据; 若患者病程较长, 病程中出现眼睑下垂及复视, 缺乏上运动神经元损害的证据, 需警惕有无 MuSK-MG 的可能, 建议行 MuSK 抗体检测。

(3) CMS: CMS 临床表现异质性大, DOK7、RAPSN、CHAT 以及 GFPT1 突变所致 CMS 几乎不出现眼外肌麻痹。GFPT1 突变所致 CMS 可表现为四肢肌易疲劳, 肌活检可见管聚集或空泡样改变, GMPPB 突变所致 CMS 血清肌酶明显升高, 肌活检提示为肌营养不良样改变; CMS 肌电图可表现为肌源性损害。因此, 肌肉活检及高通量全外显子测序有助于确诊。

(4) 肉毒中毒: 由肉毒杆菌毒素累及 NMJ 突触前膜所致, 表现为眼外肌麻痹以及吞咽、构音、咀嚼无力, 肢体对称性弛缓性瘫痪, 可累及呼吸肌。若为食物肉毒毒素中毒, 在肌无力之前可出现严重恶心、呕吐。瞳孔扩大和对光反射迟钝、四肢腱反射消失、突出的自主神经症状有助于将肉毒中毒与

MG 鉴别。电生理检查结果与 LEMS 相似: 低频 RNS 可见波幅递减, 高频 RNS 波幅增高或无反应, 取决于中毒程度。对血清、粪便及食物进行肉毒杆菌分离及毒素鉴定可明确诊断。

(5) Guillain-Barré 综合征: 为免疫介导的急性炎性脱髓鞘性周围神经病, 表现为弛缓性肢体无力, 感觉丧失、腱反射减低或消失。肌电图示运动感觉神经传导末端潜伏期延长, 传导速度减慢, 传导波幅降低; 脑脊液检查可见蛋白-细胞分离现象。咽颈臂丛型 Guillain-Barré 综合征 (PCB) 以球麻痹、抬颈及双上肢近端无力为主要表现, 易误诊为 MG, 尤其是 MuSK-MG。PCB 多有前驱感染病史, 查体可见双上肢腱反射减低或消失, 脑脊液可出现蛋白-细胞分离现象, 血清抗 GT1a 抗体可呈阳性, 与 Fisher 综合征共病时, GQ1b 抗体也可呈阳性。

(6) 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病: 免疫介导的慢性运动感觉周围神经病, 表现为弛缓性四肢无力, 套式感觉减退, 腱反射减低或消失。肌电图示运动、感觉神经传导速度减慢, 波幅降低和传导阻滞。脑脊液可见蛋白-细胞分离现象, 周围神经活检有助于诊断。

(7) 炎性肌病: 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四肢无力和疼痛。肌电图示肌源性损害。血肌酶明显升高、肌肉活检有助于诊断。糖皮质激素治疗有效。

(8) 代谢性肌病: 如肌肉代谢酶、脂质代谢或线粒体受损所致肌肉疾病表现为弛缓性四肢无力, 不能耐受疲劳, 腱反射减低或消失, 伴有其他器官损害。肌电图示肌源性损害。血肌酶正常或轻微升高。肌活检及基因检测有助于诊断。

4 MG 治疗

4.1 治疗目标及相关定义^[15]

4.1.1 治疗目标: 依据 MGFA 对 MG 干预后状态 (post-intervention status) 的分级 (表 4), 达到微小状态 (minimal manifestation status, MMS) 或更好, 治疗相关副作用 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) ≤ 1 级。

4.1.2 相关定义: (1) MMS: 没有任何因肌无力引起的功能受限, 经专业的神经肌病医生检查可发现某些肌肉无力。(2) CTCAE 1 级: 该治疗未引起临床症状或症状轻微, 不需要干预。(3) 危象前状态 (impending myasthenic crisis): MG 病情快速恶化,

表 4 MGFA 干预后状态分级

分级	干预后症状描述
完全缓解 (complete stable remission, CSR)	至少 1 年无肌无力的症状或体征,在此期间没有接受过任何 MG 的药物治疗;经专业的神经肌病医生检查未发现任何肌肉无力的证据,允许出现轻微眼睑闭合无力
药物缓解 (pharmacologic remission, PR)	标准同 CSR,需通过服药达到上述状态(服用胆碱酯酶抑制剂除外)
MMS	没有任何因肌无力引起的功能受限,经专业的神经肌病医生检查可发现某些肌肉无力
改善 (improved)	与治疗前相比,肌无力临床症状明显减轻或 MG 治疗药物剂量明显减少
无变化 (unchanged)	临床症状及 MG 治疗药物剂量与治疗前无明显变化
加重 (worse)	与治疗前相比,肌无力临床症状明显加重或 MG 治疗药物剂量明显增加
恶化 (exacerbation)	已经达到 CSR, PR 或 MMS,出现了新的临床症状
死亡	死于 MG 或 MG 治疗的并发症,或者胸腺切除术后 30 d 内死亡

注:MMS:微小状态

依据临床医生的经验判断,数天或数周内可能发生肌无力危象(manifest myasthenic crisis)。危象前状态的及时识别、干预可避免肌无力危象的发生。(4)肌无力危象:MG 病情快速恶化,需要立即开放气道,辅助通气;或者 MGFA 分型为 V 型。(5)难治性 MG (refractory MG)^[16-17]:对于难治性 MG 尚无统一的标准,基于现有研究证据定义为:传统的糖皮质激素或者至少 2 种免疫抑制剂(足量、足疗程)治疗无效,干预后状态为无变化或者加重;不能耐受免疫抑制剂的副作用或有免疫抑制剂使用禁忌证,需要反复给予 IVIG 或者 PE 以缓解病情;或病程中反复出现肌无力危象。

4.2 急性加重期治疗 IVIG 与 PE 主要用于病情快速进展、危及生命的情况,如肌无力危象、严重的球麻痹所致吞咽困难、肌无力患者胸腺切除术前和围手术期治疗,可使绝大部分患者的病情得到快速缓解。为达到持续缓解,可同时启动免疫抑制治疗(非激素类免疫抑制剂),因激素早期可一过性加重病情,甚至诱发肌无力危象,于 IVIG 与 PE 使用后症状稳定时添加激素治疗。IVIG 多于使用后 5~10 d 左右起效,作用可持续 2 个月左右。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。(1)IVIG 使用方法:按体重 400 mg/(kg·d)静脉注射 5 d。副作用包括头痛、无菌性脑膜炎、流感样症状和肾功能损害等,伴有肾功能损害的患者禁用。(2)PE 使用方法:剂量为 1.0~1.5 倍总血浆容量,在 10~14 d 内进行 3~6 次置换,置换液可用健康人血浆或白蛋白。多于首次或第 2 次 PE 后 2 d 左右起效,作用可持续 1~2 个月。副作用包括血钙降低、低血压、继发性感染和出血等。伴有感染的患者慎用 PE,宜在感染控制后使用;如 PE 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 PE。

IVIG 与 PE 在严重 MG 中的疗效相当,但需注意的是使用 IVIG 治疗后 4 周内不建议进行 PE,这可能影响 IVIG 的效果。IVIG 在轻型 MG 或 OMG 患者中的疗效不确定,对于 MuSK-MG,推荐使用 PE。此外,IVIG 还可用于难治性 MG 或者免疫抑制剂治疗有禁忌的 MG 患者。

4.3 药物治疗

4.3.1 胆碱酯酶抑制剂——症状性治疗:最常用的是溴吡斯的明,其是治疗所有类型 MG 的一线药物,可缓解、改善绝大部分 MG 患者的临床症状。溴吡斯的明应当作为 MG 患者初始治疗的首选药物,依据病情与激素及其他非激素类免疫抑制剂联合使用。用法:一般成年人服用溴吡斯的明的首次剂量为 60 mg(儿童根据具体年龄使用),口服,3~4 次/d,全天最大剂量不超过 480 mg。应根据 MG 患者对溴吡斯的明的敏感程度进行溴吡斯的明剂量的个体化应用,达到治疗目标时可逐渐减量或停药。溴吡斯的明的副作用包括恶心、流涎、腹痛、腹泻、心动过缓及出汗增多等。妊娠期使用溴吡斯的明是安全有效的。

4.3.2 免疫抑制治疗:免疫抑制药物包括糖皮质激素和其他口服非激素类免疫抑制剂,如硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、他克莫司(tacrolimus, FK-506)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、环孢素、甲氨蝶呤(methotrexate)及环磷酰胺(cyclophosphamide)。非激素类免疫抑制剂在糖皮质激素减量以及预防 MG 复发中发挥重要作用。值得注意的是:目前尚无临床研究比较不同非激素类免疫抑制剂的疗效,因此,药物选择尚无统一标准,更多依赖于临床医生的经验。

(1)糖皮质激素:目前仍为治疗 MG 的一线药物,可使 70%~80% 的患者症状得到明显改善。

主要为口服醋酸泼尼松以及甲泼尼龙。醋酸泼尼松按体重 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 清晨顿服,最大剂量不超过 $100 \text{ mg}/\text{d}$ (糖皮质激素剂量换算关系为: 5 mg 醋酸泼尼松 = 4 mg 甲泼尼龙),一般 2 周内起效,6~8 周效果最为显著。75% 轻-中度 MG 对 200 mg 泼尼松具有很好反应,以 20 mg 起始,每 5~7 d 递增 10 mg ,至目标剂量。达到治疗目标后,维持 6~8 周后逐渐减量,每 2~4 周减 $5 \sim 10 \text{ mg}$,至 20 mg 后每 4~8 周减 5 mg ,酌情隔日口服最低有效剂量,过快减量可致病情复发。

为避免口服大剂量激素,治疗初期与其他非激素类口服免疫抑制剂联用,可更快达到治疗目标。使用糖皮质激素期间必须严密观察病情变化,约 40%~50% 的患者在服药 2~3 周内症状一过性加重并有可能诱发肌无力危象,尤其是晚发型、病情严重或球部症状明显的患者,使用糖皮质激素早期更容易出现症状加重,因此,对上述患者应慎用糖皮质激素,可先使用 IVIG 或 PE 使病情稳定后再使用糖皮质激素,并做好开放气道的准备。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。及时补充钙剂和双磷酸盐类药物可预防或减轻骨质疏松,使用抑酸类药物可预防胃肠道并发症。

(2) AZA:与糖皮质激素联合使用,有助于激素减量以及防止疾病复发,作为 GMG 及部分 OMG 的一线用药。AZA 起效较慢,多于服药后 3~6 个月起效,1~2 年后可达全效,可使 70%~90% 的 MG 患者症状得到明显改善。使用方法:从小剂量开始, $50 \text{ mg}/\text{d}$,每隔 2~4 周增加 50 mg ,至有效治疗剂量为止[儿童按体重 $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,成人 $2 \sim 3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2~3 次口服]。如无严重或/和不可耐受的不良反应,可长期服用。主要副作用包括骨髓抑制(白细胞减少、贫血、血小板减少)、肝功损害、脱发、流感样症状及消化道症状等,多发生在启动治疗的 6 周左右。硫代嘌呤甲基转移酶(thiopurine methyltransferase)表型或基因型检测可预测服用 AZA 过程中白细胞减少的风险。长期服用 AZA,应密切监测血常规和肝肾功能,服药第 1 个月,每周监测血常规及肝肾功能;服药后前 6 个月,应每个月监测血常规及肝肾功能;此后每 3 个月监测血常规及肝肾功能。若白细胞计数低于 $4.0 \times 10^9/\text{L}$,应将 AZA 减量;若白细

胞计数低于 $3.0 \times 10^9/\text{L}$ 或肝功能检测指标为正常值上限的 3 倍,应立即停药。

(3) 他克莫司:与环孢素作用机制相似,通过抑制钙神经素发挥免疫调节作用,耐受性较好,肾毒性小。他克莫司适用于不能耐受激素和其他免疫抑制剂副作用或对其疗效差的 MG 患者,特别是 RyR 抗体阳性者。他克莫司起效快,一般 2 周左右起效,疗效呈剂量依赖性。使用方法: $3.0 \text{ mg}/\text{d}$,分 2 次空腹口服,或按体重 $0.05 \sim 0.10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。建议:可于服药或者调整药物剂量 3~4 d 后筛查血药浓度,理想谷浓度为 $2 \sim 9 \text{ ng}/\text{mL}$ 。研究表明,他克莫司谷浓度 $\geq 4.8 \text{ ng}/\text{mL}$,92% 的患者可达到 MMS 或更好状态。主要副作用包括血糖升高、血镁降低、震颤、肝肾功损害以及罕见的骨髓抑制。

(4) MMF:作用机制同 AZA,更安全,耐受性好,长期使用可使大多数患者达到 MMS 或更好状态。使用方法:起始剂量 $0.5 \sim 1.0 \text{ g}/\text{d}$,分 2 次口服;维持剂量 $1.0 \sim 1.5 \text{ g}/\text{d}$,症状稳定后每年减量不超过 $500 \text{ mg}/\text{d}$,突然停药或快速减量可导致病情复发及恶化。MMF 不可与 AZA 同时使用。常见不良反应为恶心、呕吐、腹泻、腹痛等胃肠道反应,白细胞减低,泌尿系统感染及病毒感染等。用药后的前 6 个月,每个月监测血常规及肝肾功能,此后每 3 个月监测血常规及肝肾功能。MMF 具有致畸性,备孕或怀孕妇女禁用。

(5) 环孢素:通过干扰钙调神经磷酸酶信号,抑制包括白细胞介素 2(IL-2)和 γ 干扰素在内的促炎细胞因子分泌,从而发挥免疫抑制作用。3~6 个月起效,用于对激素及 AZA 疗效差或不能耐受其副作用的患者。环孢素早期与激素联合使用,可显著改善肌无力症状,并降低血中 AChR 抗体滴度,但肾毒性较大。使用方法:按体重 $2 \sim 4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服,使用过程中应监测血浆环孢素药物浓度,推荐血药浓度为 $100 \sim 150 \text{ ng}/\text{mL}$,并根据浓度调整环孢素剂量。主要副作用包括肾功损害、血压升高、震颤、牙龈增生、肌痛和流感样症状等。服药期间至少每个月监测血常规、肝肾功能 1 次,严密监测血压。因环孢素肾毒性较大以及和其他药物之间存在相互作用,不作为首选推荐。

(6) 环磷酰胺:用于其他免疫抑制剂治疗无效的难治性及伴胸腺瘤的 MG。与激素联合使用可显著改善肌无力症状,并在 6~12 个月时使激素用量减少。使用方法:成人静脉滴注 $400 \sim 800 \text{ mg}/\text{周}$,或分 2 次口服, $100 \text{ mg}/\text{d}$,直至总量 $10 \sim 20 \text{ g}$,

个别患者需要服用到 30 g; 儿童按体重 3~5 mg/(kg·d) 分 2 次口服(不大于 100 mg), 好转后减量, 2 mg/(kg·d)。儿童应慎用。副作用包括白细胞减少、脱发、恶心、呕吐、腹泻、出血性膀胱炎、骨髓抑制、致畸以及远期肿瘤风险等。每次使用前均需要复查血常规和肝肾功能。

(7) 甲氨蝶呤: 作为三线用药, 用于其他免疫抑制剂治疗无效的难治性或伴胸腺瘤的 MG。使用用法: 口服, 每周 10 mg 起始, 逐步加量至 20 mg/周, 如不能耐受口服制剂产生的消化道不良反应, 也可选择肌肉注射制剂, 一般肌肉注射可使患者耐受更高的剂量。副作用包括胃肠道反应及肝功能异常, 可伴发口腔炎、皮疹、肺纤维化、白细胞减低。治疗时需同时添加叶酸 1 mg/d 预防口腔炎, 并应密切关注骨髓抑制及肝功损害等副作用。甲氨蝶呤有生殖致畸性, 怀孕或备孕妇女禁用。

4.4 靶向生物制剂 目前临床上用于 MG 治疗的靶向生物制剂包括已经被美国食品和药物监督管理局(FDA) 批准使用的靶向补体的依库珠单抗(eculizumab), 以及适应证外用药的靶向 B 细胞的利妥昔单抗(rituximab, RTX)。此外, 一些靶向免疫系统不同组分的生物制剂仍在临床前研究, 如靶向 B 细胞激活因子(B lymphocyte stimulating factor, BLyS) 的 Belimumab 以及靶向 FcRn 的 Efgartigimod 等。

4.4.1 靶向 B 细胞治疗: RTX 为人鼠嵌合的单克隆抗体, 通过靶向 B 细胞膜分子 CD20 实现特异性清除 B 细胞, 用于对激素和免疫抑制剂疗效差的难治性 GMG, 特别是 MuSK-MG^[18-20], 对部分 AChR-MG 有效^[21]。RTX 用药方案目前尚无统一标准, 通常为诱导治疗序贯维持治疗。临床推荐诱导方案包括标准方案及低剂量方案。(1) 标准方案: 诱导剂量按体表面积 375 mg/m², 间隔 1 周给药 1 次, 连续给药 4 周, 序贯给药 1 g, 间隔 2 周治疗 1 次, 共 2 次; (2) 低剂量方案包括: 按体表面积 375 mg/m², 间隔 2 周给药 1 次, 共 2 次^[22-24] 或 100+500 mg 单次治疗^[25-26]。维持剂量为按体表面积 375~750 mg/m²。通常在给药后第 4 周, 患者外周血 B 细胞比例可降至 0, 1 次给药为 1 个循环, 作用可维持 6 个月, 6 个月后 B 细胞开始爬升。维持治疗更多为经验性治疗, 有医生建议临床复发时追加 RTX 治疗, 也有医生建议每隔 6 个月给予一次 RTX 治疗。CD27⁺ 记忆 B 细胞的监测有助于判断疾病复发以及指导 RTX 追加给药^[27]。

RTX 主要副作用包括发热、寒战、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。

4.4.2 补体抑制剂: 补体在 AChR-MG 发病中发挥着重要作用。依库珠单抗为靶向补体级联反应的关键组分补体 C5 的人源化单克隆抗体, 可有效抑制 C5 激活。一项关于依库珠单抗在 MG 有效性及安全性的 III 期临床研究(REGAIN identifier: NCT01997229) 以及其开放性扩展研究显示: 依库珠单抗对其他免疫抑制治疗无效的 AChR 抗体阳性 GMG(AChR-GMG) 有显著疗效, 56% 的患者可达到 MMS 或药物缓解^[28-29]。2017 年 FDA 批准依库珠单抗用于 AChR-GMG 成年患者的治疗, 其价格昂贵, 建议用于中重度、难治性 MG^[30-32]。Zilucoplan 为另一类靶向补体 C5 的大环肽类新型抑制剂, 可特异性结合 C5, 阻止 C5 裂解为 C5a 和 C5b, 同时可阻止 C5b 和 C6 的结合, 双重作用可有效阻止补体级联反应。与依库珠单抗不同的是, Zilucoplan 是一种可以自我给药的皮下注射制剂。研究表明(NCT03315130) Zilucoplan 可使中重度 AChR-GMG 症状得到快速且持续的缓解^[30]。

4.4.3 其他生物制剂: (1) Belimumab: 以 BLyS 为靶点的人源化 IgG1-λ 单克隆抗体, BLyS 在 B 细胞激活、成熟及存活中发挥关键作用。Belimumab 能够清除所有的浆细胞、激活 B 细胞及天然 B 细胞, 但不能清除记忆 B 细胞。一项观察 Belimumab 在 AChR-MG 或 MuSK-MG 有效性的二期、随机双盲安慰剂对照研究(NCT01480596) 结果显示, 接受 Belimumab 治疗组在 12~24 周症状达到持续缓解的比例较安慰剂组更高^[33]。(2) Efgartigimod (ARGX-113): 靶向 FcRn 的抗体片段, 其与 FcRn 的亲和力超过正常 IgG 抗体的 Fc 部分, Efgartigimod 通过与 FcRn 结合阻断 IgG 循环, 导致引起自身免疫疾病 IgG 抗体的快速消耗。Efgartigimod 在 MG 治疗中的二期临床试验已经完成, 与安慰剂比较, Efgartigimod 可明显改善 MG 临床症状(NCT02965573)^[34]; 关键性 III 期临床试验(ADAPT) 结果显示, 67.7% 接受 Efgartigimod 治疗的 AChR-GMG 患者达到治疗终点(NCT03669588)。

4.5 胸腺切除

4.5.1 伴胸腺瘤 MG: 合并胸腺瘤的 MG 应尽早行胸腺切除手术, 经胸骨正中入路扩大胸腺切除已

成为治疗胸腺瘤及合并胸腺增生 MG 的标准手术方式^[35-36]。扩大胸腺切除指的是在不损伤喉神经、左侧迷走神经及膈神经的前提下,安全切除肿瘤及异位的胸腺组织。异位胸腺组织大多数存在于前纵隔脂肪中,除此之外,还包括位于包膜、侧甲及横膈膜的脂肪组织^[37]。

4.5.2 非胸腺瘤 OMG:对其他治疗无效的 OMG 患者可行胸腺切除,据报道缓解率为 6%~50%。一项研究回顾性分析了 110 例行胸腺切除的 OMG 患者,中位随访 33.5 个月,84.6% 的患者达到了完全缓解;一项荟萃分析显示^[38],非胸腺瘤 OMG 可从胸腺切除获益,该疗效需多中心随机对照研究进一步证实。

4.5.3 非胸腺瘤 GMG:针对非胸腺瘤 AChR-GMG,推荐在疾病早期行胸腺切除,可减少其他免疫抑制剂使用。一项首个全球多中心随机对照研究(MGTx)发现,胸腺切除可长期改善 AChR-GMG 的临床症状,有助于激素减量和减少合并使用 AZA 等免疫抑制剂^[39-40]。MuSK-MG 不推荐行胸腺切除。胸腺切除起效时间为 6~24 个月不等。部分 MG 患者经胸腺切除后可完全治愈,也有部分 MG 患者胸腺切除仍需长期免疫抑制治疗。

胸腺切除方式包括经典的经胸骨正中胸腺切除以及近年来广泛应用的微创手术切除胸腺,如电视辅助胸腔镜(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)及“达芬奇”系统机器人。微创手术已成为胸腺切除的主流术式,与开胸手术相比,微创手术创伤小,住院时间短,止痛药物使用少,创口外观处理效果更美观^[41-43]。目前尚无这两种术式的随机对照比较研究。胸腺切除需在患者病情相对稳定,能够耐受手术的情况下进行。若症状严重,除非怀疑高度恶性胸腺瘤者外,可先给予相应治疗,待病情稳定后再行手术,有助于减少、防止术后肌无力危象的发生。

4.6 自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplant, AHSCT) AHSCT 在 MG 中的研究仅为小样本病例报道。国内有学者使用体外纯化的自体外周血 CD34⁺ 细胞移植治疗 5 例难治性 MG,结果显示患者远期疗效好,耐受性良好^[44]。一项单中心研究对 7 例行 AHSCT 治疗的难治性 MG 进行长达 12 年随访,所有患者均不需要服用任何药物,达到完全缓解^[45]。AHSCT 有望成为 MG 治疗的重要手段之一,尤其是难治、复发 MG 患者。

4.7 其他治疗 对于眼睑下垂者,可采用眼睑支架或胶带(eyelid crutches/tape),或通过手术来改善。眼肌手术对长期固定性斜视可能有效^[46]。

4.8 不同类型 MG 患者的治疗

4.8.1 儿童及 JMG:中国 JMG 以眼肌型多见,并可自发缓解。因此, JMG 以溴吡斯的明治疗为主,不能达到治疗目标时可添加激素及其他非激素类口服免疫抑制剂。激素具有抑制生长发育的副作用,应避免长期使用,若需要长期使用,必须采用最低有效剂量维持以减少不良反应。小剂量糖皮质激素(按体重 0.25 mg/kg)可有效缓解临床症状,且无相关治疗副作用^[4]。JMG 可定期应用 PE 或者 IVIG,作为免疫抑制剂的替代选择。胸腺切除在 JMG 治疗中证据不足,不作为常规推荐^[47]。

4.8.2 MG 合并妊娠:(1)计划妊娠:如计划妊娠,应避免使用甲氨蝶呤和 MMF 等有致畸性的药物,若正在使用上述药物时,建议停药后方可妊娠。(2)孕期:MG 患者怀孕后对症状有何影响目前尚无明确定论。多数患者的病情不会加重,也不会影响分娩的时间和方式。溴吡斯的明仍为妊娠期的一线用药,不推荐静脉使用胆碱酯酶抑制剂,可诱发子宫收缩;激素相对安全,可以服用;尽管研究证实 AZA 相对安全,但也有一小部分专家不推荐妊娠期使用 AZA。妊娠子痫不推荐使用硫酸镁,因其可阻断 NMJ,推荐使用巴比妥类药物。(3)分娩:提倡自然分娩;肌无力母亲分娩的新生儿可出现短暂性肌无力,应严密观察,一旦发生立即转移至新生儿监护室^[48]。

4.8.3 成人 OMG:成人 OMG,尤其是晚发型、合并胸腺瘤、AChR 抗体阳性及 RNS 异常的患者,推荐早期使用激素及免疫抑制剂。尽管目前尚无随机对照研究的证据,但多项回顾性研究及荟萃分析结果表明,早期使用泼尼松及其他免疫抑制剂不仅可改善眼肌无力症状,还可防止 OMG 继发全身化^[9,46]。

4.8.4 成人 GMG:激素和免疫抑制剂联合使用为成人 GMG 的一线治疗。伴有胸腺异常,如胸腺瘤或胸腺增生,应早期行胸腺切除。

4.8.5 难治性 MG:可使用 RTX、依库珠单抗或者大剂量环磷酰胺治疗^[16,21,32],也可尝试胸腺切除及 AHSCT。

4.8.6 MuSK-MG: MuSK-MG 与 AChR-MG 在发病机制和临床表现均不同, MuSK-MG 对激素反应好,急性期 PE 可迅速缓解肌无力症状,多项

回顾性研究证实 RTX 可显著改善 MuSK-MG 的临床症状,延长复发时间以及降低激素用量^[20,49]。MuSK-MG 不推荐胸腺切除^[50]。

4.8.7 危象前状态或肌无力危象:患者一旦确诊为危象前状态或肌无力危象,应积极给予快速起效治疗(IVIG 或 PE),同时评估其呼吸功能,监测动脉血气,并进一步判断肌无力危象的类型(表 5)。一旦出现呼吸衰竭(I 型或 II 型),应及时气管插管,正压通气。筛查危象诱因,如是否由感染、手术或使用加重肌无力的药物所致,并积极采取相应控制措施(如控制感染、停用加重病情的药物等)。若为肌无力危象,酌情增加胆碱酯酶抑制剂剂量,直到安全剂量范围内(全天量小于 480 mg)肌无力症状改善满意为止,不主张静脉给予胆碱酯酶抑制剂,可增加呼吸道分泌物,导致气道管理困难;若为胆碱能危象,应停用胆碱酯酶抑制剂,酌情使用阿托品,一般 5~7 d 后再次使用,从小剂量开始逐渐加量,目前胆碱能危象已很少见。机械通气的患者需加强气道护理,定时翻身、拍背、吸痰及雾化,积极控制肺部感染,逐步调整呼吸机模式,尽早脱离呼吸机。

表 5 肌无力危象和胆碱能危象的鉴别诊断

指标	肌无力危象	胆碱能危象
心率	心动过速	心动过缓
肌肉	无力	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

4.8.8 ICI 相关 MG (ICIs-MG):在使用 ICI 治疗肿瘤的同时,引起既往 MG 病情加重或复发,以及 ICI 治疗后新发的 MG,可以同时合并肌炎及心肌炎^[51-53]。ICIs 主要通过激活并促进 T 细胞抗肿瘤免疫,从而杀伤肿瘤细胞。ICIs 包括细胞毒 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) 抑制剂 (ipilimumab 等)、程序性死亡受体 1 (PD-1) 及其程序性死亡配体 1 (PD-L1) 抑制剂 (nivolumab、pembrolizumab 等)。ICIs-MG 病情较重,肌无力危象发生率高。需要更积极治疗,推荐大剂量甲强龙冲击联合 IVIG 或 PE,是否需要停用 ICI 需根据肿瘤治疗情况。

4.9 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、类风湿性关节炎、系统

性红斑狼疮、Guillain-Barré 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。

4.10 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(如氨基糖甙类抗生素等以及两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、维拉帕米等)、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、哌替啶等)、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。

随着免疫抑制治疗在 MG 的广泛应用,绝大部分患者预后得到了明显改善,肌无力危象发生率和死亡率明显降低。许多靶向免疫系统不同组分的生物制剂,如靶向 B 细胞和补体的单克隆抗体,使少数难治性 MG 的病情得到有效控制。胸腺切除在非胸腺瘤 AChR-GMG 治疗中获得了更多研究证据的支持,将成为此类患者的治疗选择之一。早期免疫抑制治疗可防止 OMG 继发全身化,有望成为高转化风险 OMG 的标准化治疗。总之,MG 临床表现具有很大异质性,在临床实践中,需考虑患者的发病年龄、疾病严重程度、是否合并胸腺瘤、血清学特点、治疗并发症以及治疗费用等,尽量做到安全、有效、精准化治疗。

执笔者:常婷

通信作者:李柱一,胡学强

参与讨论专家名单(按姓氏汉语拼音排序):安中平(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);常婷(空军军医大学唐都医院);陈向军(复旦大学附属华山医院);程琦(上海交通大学医学院附属瑞金医院);楚兰(贵阳医学院附属医院);董会卿(首都医科大学宣武医院);杜彦辉(宁夏医科大学总医院);段瑞生[山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)];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);高枫(北京大学第一医院);管阳太(上海交通大学附属仁济医院);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);黄德晖(解放军总医院第一医学中心);李海峰(首都

医科大学宣武医院);李宏增(空军军医大学唐都医院);李泽宇(内蒙古医科大学附属医院);李柱一(空军军医大学唐都医院);廖小平(海南医学院);刘广志(首都医科大学附属北京安贞医院);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(解放军总医院第六医学中心);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);檀国军(河北医科大学附属二院);汪鸿浩(南方医科大学南方医院);王化冰(首都医科大学附属北京天坛医院);王佳伟(首都医科大学附属同仁医院);王津存(空军军医大学西京医院);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);魏东宁(解放军 309 医院);吴卫平(解放军总医院);吴晓牧(江西省人民医院);肖保国(复旦大学神经病学研究所);徐雁(北京协和医院);许贤豪(北京医院);张华(北京医院);张美妮(山西医科大学第一医院);张星虎(首都医科大学附属天坛医院);张旭(温州医科大学附属第一医院);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] 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] Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, et al. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study [J]. Neurology, 2009, 73(2): 150-151.
- [3] Chen J, Tian DC, Zhang C, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: A nationwide population-based study [J]. Lancet Region Health, 2020, 5: 100063.
- [4] Huang X, Li Y, Feng H, et al. Clinical characteristics of juvenile myasthenia gravis in southern China [J]. Front Neurol, 2018, 9: 77.
- [5] Hong Y, Skeie GO, Zisimopoulou P, et al. Juvenile-onset myasthenia gravis: autoantibody status, clinical characteristics and genetic polymorphisms [J]. J Neurol, 2017, 264 (5): 955-962.
- [6] 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 [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 70(1): 327-334.
- [7] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(10): 1023-1036.
- [8] 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.
- [9] Li M, Ge F, Guo R, et al. Do early prednisolone and other immunosuppressant therapies prevent generalization in ocular myasthenia gravis in Western populations: a systematic review and meta-analysis [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 12: 1-8.
- [10] Amin S, Aung M, Gandhi FR, et al. Myasthenia gravis and its association with thyroid diseases [J]. Cureus, 2020, 12 (9): e10248.
- [11] Engstrom JW. Myasthenia gravis: diagnostic mimics [J]. Semin Neurol, 2004, 24(2): 141-147.
- [12] Engel AG. Congenital myasthenic syndromes in 2018 [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(8): 46.
- [13] Goodrick S. Lambert-Eaton myasthenia [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(4): 357.
- [14] Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies [J]. Lancet Neurol, 2011, 10 (12): 1098-1107.
- [15] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary [J]. Neurology, 2016, 87(4): 419-425.
- [16] Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11: 1-11.
- [17] Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis [J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2014, 15(4): 167-178.
- [18] Silvestri NJ, Wolfe GI. Rituximab in treatment-refractory myasthenia gravis [J]. JAMA Neurol, 2017, 74(1): 21-23.
- [19] Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review [J]. Muscle Nerve, 2017, 56(2): 185-196.
- [20] Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results [J]. Muscle Nerve, 2018, 58(3): 452-455.
- [21] Landon-Cardinal O, Friedman D, Guiguet M, et al. Efficacy of rituximab in refractory generalized anti-AChR myasthenia gravis [J]. J Neuromuscul Dis, 2018, 5(2): 241-249.
- [22] Beecher G, Putko BN, Wagner AN, et al. Therapies directed against B-cells and downstream effectors in generalized autoimmune myasthenia gravis: current status [J]. Drugs, 2019, 79(4): 353-364.
- [23] Chan F, Swayne A, Gillis D, et al. Long-term follow-up of patients with myasthenia gravis treated with low-dose rituximab [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(8): 955-956.
- [24] Choi K, Hong YH, Ahn SH, et al. Repeated low-dose rituximab treatment based on the assessment of circulating B cells in patients with refractory myasthenia gravis [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 12: 1756286419871187.

- [25] Jing S, Lu J, Song J, et al. Effect of low-dose rituximab treatment on T- and B-cell lymphocyte imbalance in refractory myasthenia gravis [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 332:216-223.
- [26] Lu J, Zhong H, Jing S, et al. Low-dose rituximab every 6 months for the treatment of acetylcholine receptor-positive refractory generalized myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2020, 61(3):311-315.
- [27] Lebrun C, Bourg V, Bresch S, et al. Therapeutic target of memory B cells depletion helps to tailor administration frequency of rituximab in myasthenia gravis [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 298:79-81.
- [28] Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(12):976-986.
- [29] Abbas AE. A new testament for the followers of thymic epithelial tumors [J]. *Innovations (Phila)*, 2020, 15(3):211-224.
- [30] Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2019, 60(1):14-24.
- [31] Dhillon S. Eculizumab: A review in generalized myasthenia gravis [J]. *Drugs*, 2018, 78(3):367-376.
- [32] Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, et al. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis [J]. *Qual Life Res*, 2019, 28(8):2247-2254.
- [33] Hewett K, Sanders DB, Grove RA, et al. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2018, 90(16):e1425-e1434.
- [34] Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2019, 92(23):e2661-e2673.
- [35] Jaretzki A 3rd, Penn AS, Younger DS, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988, 95(5):747-757.
- [36] Zielinski M, Hauer L, Hauer J, et al. Comparison of complete remission rates after 5 year follow-up of three different techniques of thymectomy for myasthenia gravis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(5):1137-1143.
- [37] Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62(3):853-859.
- [38] 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 [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(10):1753-1760.
- [39] Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(6):511-522.
- [40] Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3):259-268.
- [41] Freeman RK, Ascioti AJ, Van Woerkom JM, et al. Long-term follow-up after robotic thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(3):1018-1022; discussion 1022-1013.
- [42] Pompeo E, Tacconi F, Massa R, et al. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(1):164-169.
- [43] Kvirkvelia N, Shakarishvili R. Clinical-electroneuromyographic and immunologic aspects of myasthenia gravis with anti-musk antibodies [J]. *Georgian Med News*, 2014, (232-233):42-47.
- [44] 叶宝东. 非清髓预处理后自体外周血造血干细胞移植治疗难治性重症肌无力远期疗效观察 [J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2012, 6(2). <https://www.cnki.com.cn/Journal/E-E8-ZYZD-2012-02.htm>.
- [45] Bryant A, Atkins H, Pringle CE, et al. Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6):652-658.
- [46] Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, et al. EFNS/ENS guidelines for the treatment of ocular myasthenia [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(5):687-693.
- [47] Madenci AL, Li GZ, Weil BR, et al. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review [J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(6):683-694.
- [48] Hamel J, Cifaloni E. An update: myasthenia gravis and pregnancy [J]. *Neurol Clin*, 2018, 36(2):355-365.
- [49] Evoli A, Alboini PE, Damato V, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1412(1):82-89.
- [50] Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2019, 59(4):404-410.
- [51] Becquart O, Lacotte J, Malissart P, et al. Myasthenia gravis induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother*, 2019, 42(8):309-312.
- [52] Lorenzo CJ, Fitzpatrick H, Campdesuner V, et al. Pembrolizumab-induced ocular myasthenic crisis [J]. *Cureus*, 2020, 12(7):e9192.
- [53] Safa H, Johnson DH, Trinh VA, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):319.

(收稿日期:2020-11-16)

(本文编辑:时秋宽)