

# 重症肌无力诊治进展

温医大附一院神经内科

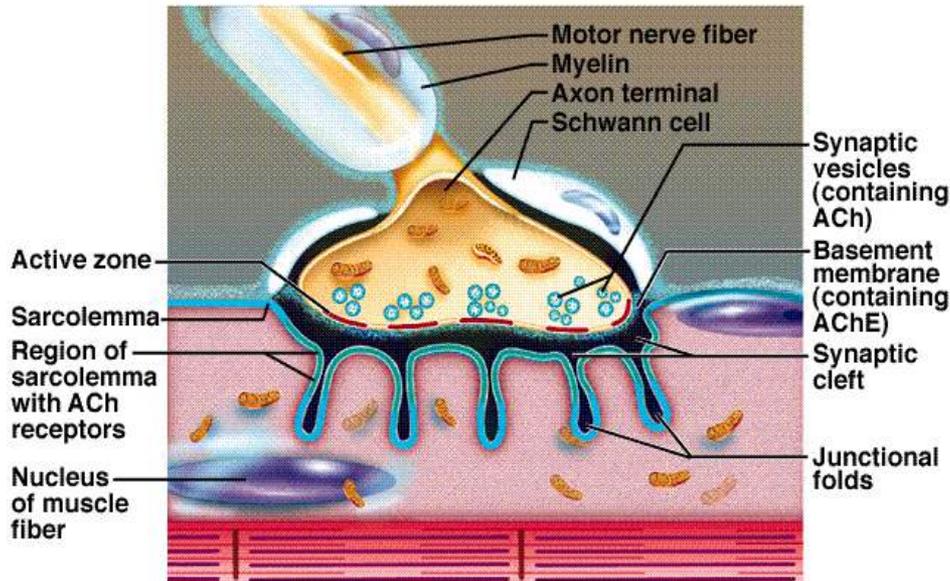
夏君慧

2014年10月20日

# 神经-肌肉接头 (NMJ) 疾病

Kenneth S. Saladin, ANATOMY AND PHYSIOLOGY: THE UNITY OF FORM AND FUNCTION, Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

## Neuromuscular Junction



突触前膜:

肉毒杆菌中毒 高镁血症

氨基糖甙类 癌性类重症肌无力

突触间隙AChE: 有机磷中毒

突触后膜:

重症肌无力 美洲箭毒

# 重症肌无力 **myasthenia gravis (MG)**

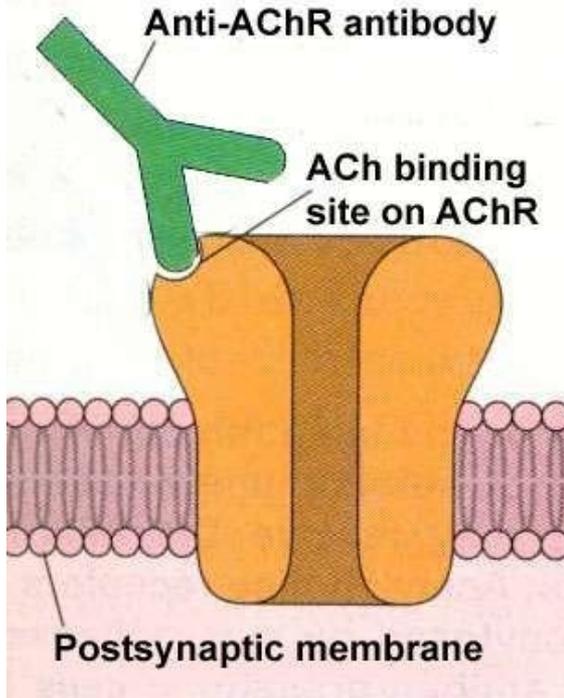
- 定义：重症肌无力是累及NMJ突触后膜上AChR的，主要由AChR-Ab介导、细胞免疫依赖性、补体参与的自身免疫性疾病。
- 临床特征：  
部分或全身骨骼肌易疲劳、波动性无力  
晨轻暮重

# 病因及发病机制 自身免疫 AChRAb介导

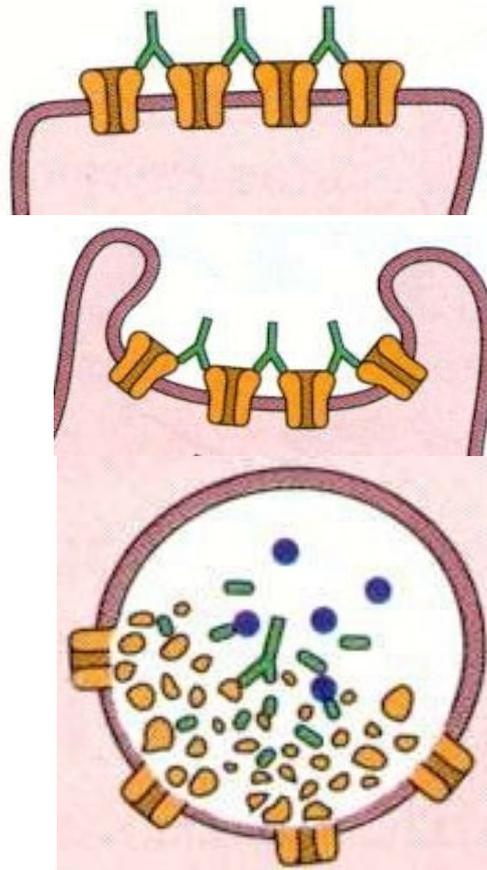
- AChR主动免疫家兔制成EAMG (Lindstrom)  
EAMG模型血清AChRAb $\uparrow$ ，结合在突触后膜AChR上，  
AChR数目减少
- AChR Ab被动转移(大鼠，猪，猴，小鼠)  
(Marc, Tzartos)
- 80-90%MG血中有AChRAb，病情随AChRAb $\downarrow$ 而好转  
，AChRAb输回，则其病情复恶化

# AchR-Ab的效应机制

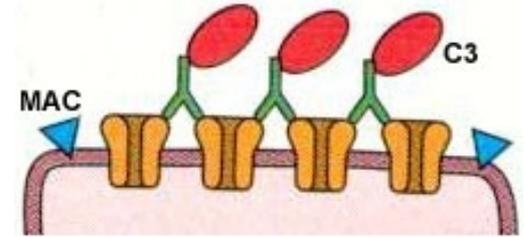
受体阻滞



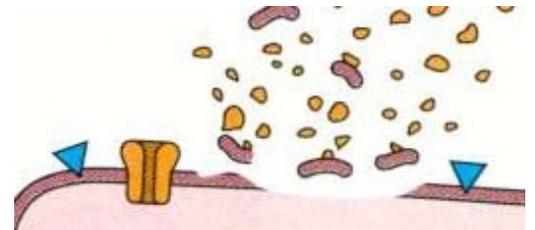
胞饮降解



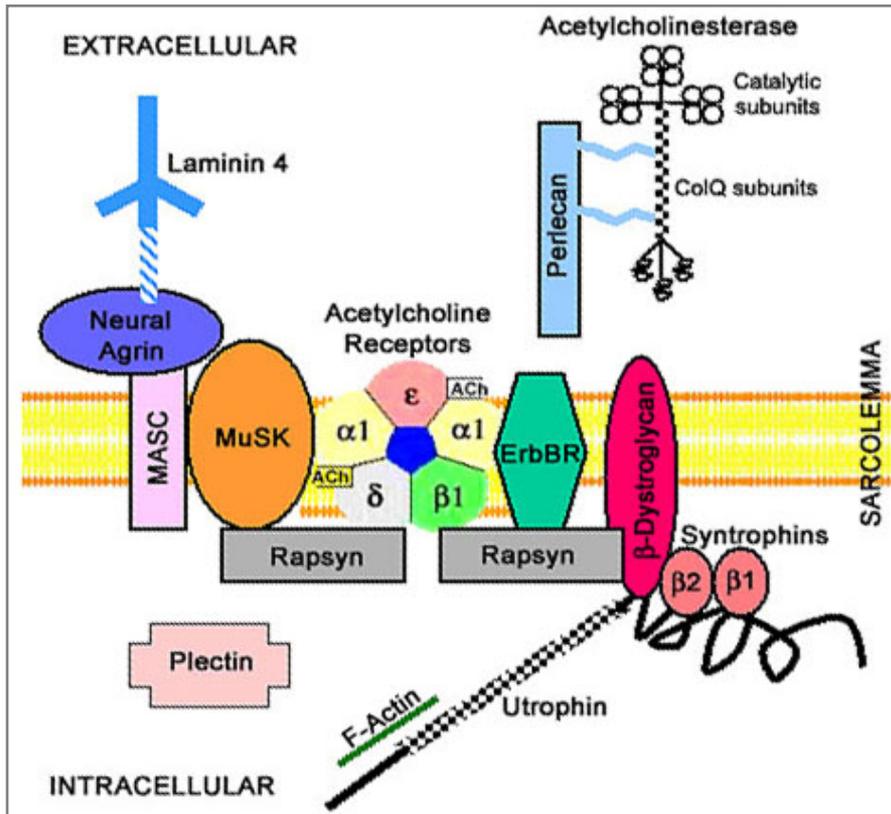
补体激活破坏



攻膜复合物



# Musk-ab参与血清阴性MG(SNMG)



受体酪氨酸激酶

接受Agrin信息

与Rapsyn2-AchR作用

启动AchR聚集

40~70% SNMG  
患者阳性, AchR-  
ab阳性者0%

# 其他抗体

- 连接素抗体 (Titin-Ab)
- 肉桂碱受体抗体 (RyR-Ab)
- 突触前膜抗体 (PsMAb)
- 乙酰胆碱酯酶抗体

# 胸腺异常与MG发病机制的关系

- 1901年Weigert等 MG与胸腺相关
- 胸腺：70%成人型胸腺增生，淋巴滤泡增生、生发中心增多；15%胸腺瘤

分子模拟学说

# 临床表现

- 起病形式隐袭，病情波动，易疲劳，活动加重，休息减轻
- 眼肌受累：最常见首发症状，90%受累，眼睑下垂、复视、斜视、动眼不能，瞳孔不受累
- 面和咽部肌肉无力：  
苦笑面容，闭目、鼓腮、咀嚼无力  
延髓肌→吞咽困难  
    鼻孔反流，鼻音重、构音不清
- 斜方肌、胸锁乳头肌：转颈、抬头、耸肩困难
- 肢体肌无力：上肢重，近端重
- 呼吸肌：咳嗽无力、呼吸困难，严重导致危象

# 临床表现

## 肌无力特征

- 病态疲劳，活动后加重，休息后减轻，晨轻暮重，波动性变化
- 肌无力的分布不符合某一神经或神经根支配
- 一般无肌萎缩，感觉正常，腱反射无改变
- 胆碱酯酶抑制剂（AChEI）有效

# 临床表现      诱发或加重因素

- 感染
- 手术
- 妊娠和分娩
- 精神创伤
- 过度疲劳
- 用药不当

氨基糖甙类、新霉素，多粘菌素，心得安，奎宁、奎尼丁，吗啡、安定、苯巴比妥等

# 临床分型

## 成人型（Osserman分型）：部位、治疗反应、预后

- I型：眼肌型（15-20%），眼外肌
- II<sub>A</sub>型：轻度全身型（30%），眼面肌、四肢肌
- II<sub>B</sub>型：中度全身型（25%），眼面肌、四肢肌、咽喉肌
- III型：重症急进型（15%），急性起病、半年内出现危象
- IV型：迟发重症型（10%），I型，II<sub>A</sub>型、II<sub>B</sub>型进展而来  
2年以上出现危象
- V型：肌萎缩型，罕见，半年内出现肌萎缩

# 诊断

- 临床特征
- 结合各项试验和辅助检查（疲劳试验  
药理学试验、电生理及神经免疫学检查等）

# 诊断 Jolly试验（疲劳试验）



如疲劳试验接近正常，在症状较重或运动后复查

# 诊断      其他提上睑试验

- 冰试验 80%阳性
- 休息试验或睡眠试验

# 诊断 神经药理学—AChEI 试验

- 腾喜隆 10mg + 1ml 注

射用水 静注 (敏感性: oMG 60~95%  
, gMG 71.5~95%)

- 新斯的明针 0.5mg~1mg 肌注



# 诊断 电生理试验

- **重复神经电刺激 (RNS)**

低频 ( $\leq 5\text{HZ}$ ) 和 高频 (10HZ以上) 重复刺激尺神经、腋神经、面神经, 递减10%以上为阳性, MG低频刺激80%阳性, RNS gMG 53~100%, oMG 10~17%, 停用AChEI 12~18h

- **单纤维肌电图 (SFEMG)**

最敏感电生理手段, 95%, 特异性低, Jitter $\rightarrow$ NMJ功能。MG: Jitter明显增宽, Blocking, 正常人不会出现阻滞。

# 诊断      神经免疫学

- AChRAb测定

RIA: 85-90%全身型MG者+

50-60%眼肌型MG+

ELISA: 48%

滴度与临床症状不一致

特异性99%，滴度正常不能排除MG诊断

## 诊断

## 其他抗体

- **Titin-Ab**

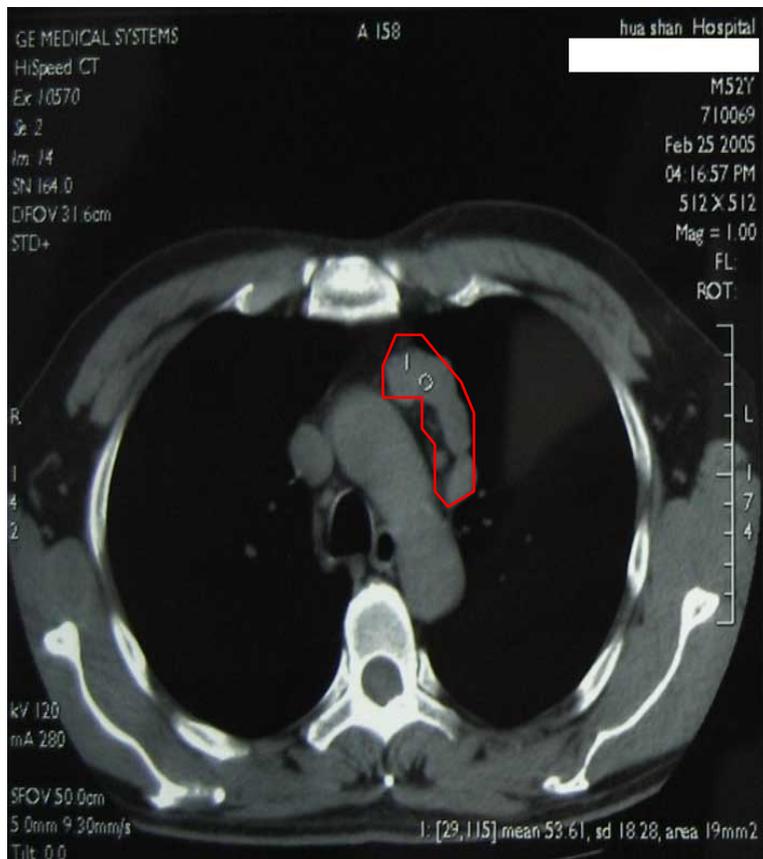
95%胸腺瘤， 50%晚发型无胸腺瘤（+）

- **RyR-Ab**

75%胸腺瘤， 10~20%晚发型、无胸腺瘤（+）

- **Musk-Ab**

# 诊断 影像学—纵隔的CT检查



# 鉴别诊断

- 区别于转换反应、其他肌无力

- 眼睑下垂的鉴别：

眼睑痉挛、动眼神经麻痹、Horner综合征、先天性眼睑下垂、下颌瞬目综合征（Marcus-Gunn 综合征）

- 眼外肌麻痹的鉴别

眼咽型肌营养不良、慢性进行性眼外肌麻痹、甲状腺眼病、眼眶内占位、Miller-Fisher综合征

# 治疗

- 对症治疗
- 免疫治疗

# 对症治疗 AChEI

- 1934年Mary Walk发现毒扁豆碱减轻MG症状，
- 新斯的明的使用，引发MG治疗的革命
- 1952年Tensilon用于诊断试验
- 1954年溴化吡啶斯的明(60mg/片)
- 1955年美斯的明

# recommendations

- **AChEI是所有类型MG的一线治疗（class IV evidence, good practice point）**

**EFNS GUIDELINES/European Journal of  
Neurology 2010, 17: 893–902**

# AChEI

- 副作用：N样作用、M样作用
- 1970s 动物实验：NMJ形态和生理变化，运动终板皱褶变性、突触前纤维密度增加
- 非选择性AChEI和AChEI-R过度表达，肌炎样肌肉改变、失神经一再神经化、非成熟小运动终板生成
- 选择性AChEI EN101

疗效衰减现象，免疫治疗有效后根据临床症状减量

# 免疫治疗

- 胸腺摘除术
- 糖皮质激素
- 其他免疫抑制剂
- 白细胞抗原抗体
- 血浆置换
- 静脉注射大剂量免疫球蛋白

# MG治疗步骤

- 初期治疗通常应用胆碱酯酶抑制剂
- 加入免疫治疗，首先进行胸腺切除术或激素
- 在长期治疗中，常加入免疫抑制剂作为激素的替代，使激素减量更为顺利
- 短期治疗：血浆置换、静注大剂量免疫球蛋白

# Thymectomy (TE)

- 1901年Weigert等 MG与胸腺相关
- 1939年Blalock等 第一例 伴胸腺瘤MG患者胸腺摘除后缓解
- 非胸腺瘤MG患者胸腺摘除术, 胸腺增生, 至少半数患者缓解

# *The Value of Thymectomy in Myasthenia Gravis:*

*A Computer-Assisted Matched Study*

*From the Mayo Clinic and Mayo Foundation,  
Rochester, Minnesota*

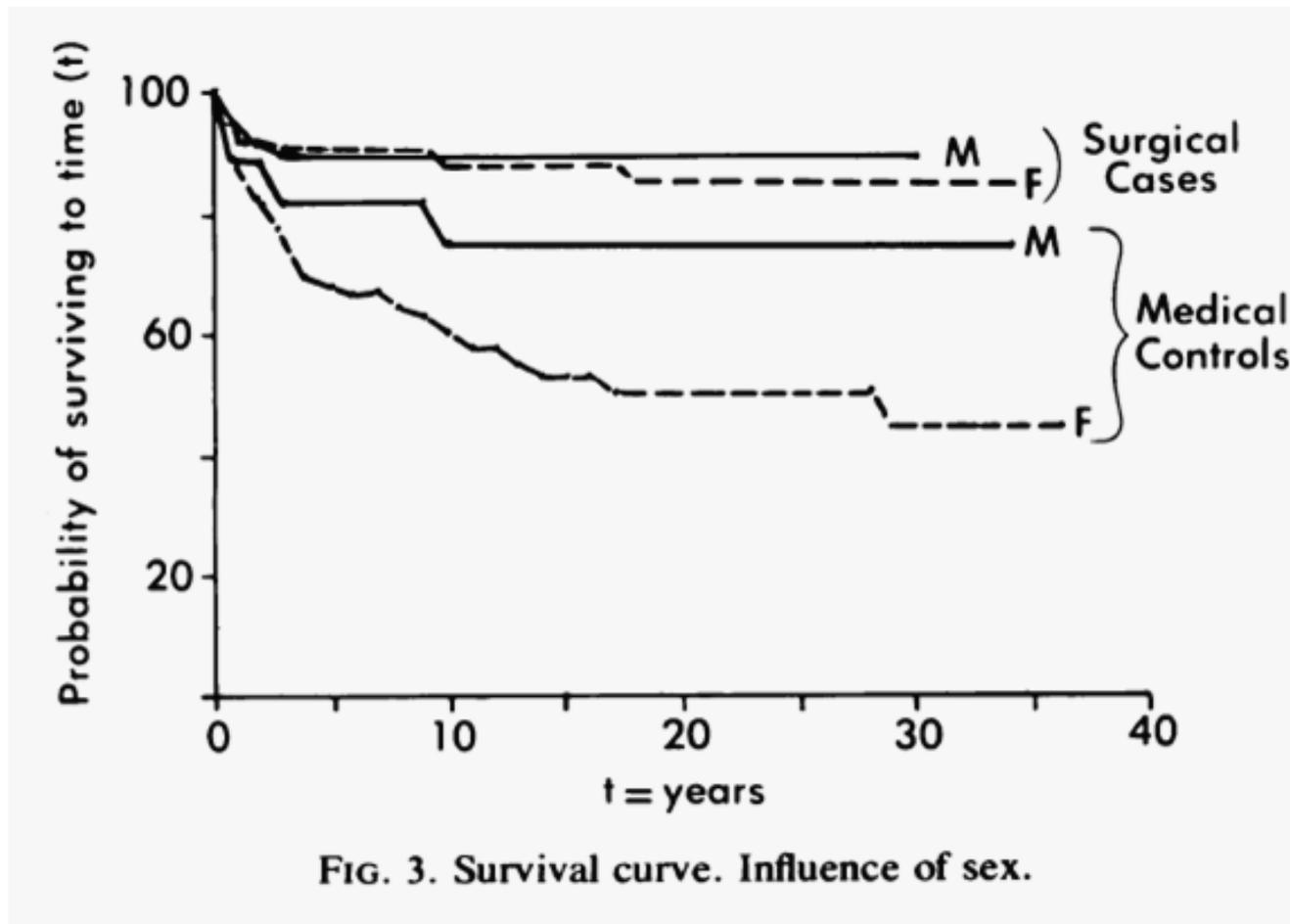
Buckingham et al Ann.Surg.Oct 1976

# 疗效外科治疗组优于内科治疗组

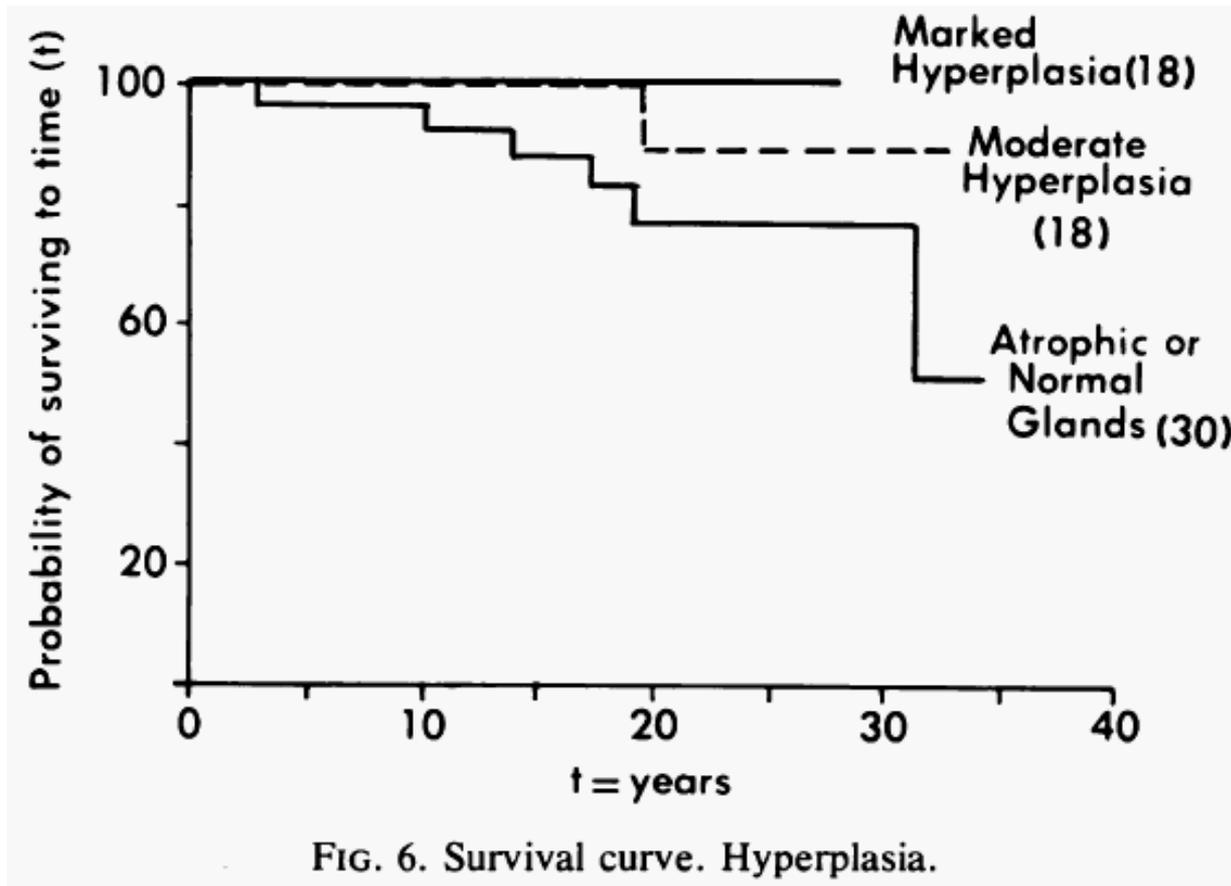
TABLE 3. Status (to 1974) in Matched Groups

Status	Surgical Group (80)	Medical Group (80)
Complete remission	27	6
Improved	26	13
Unchanged	3	7
Worse	1	5
Dead	21	47
Myasthenia gravis	11	34
Other causes	10	13
Lost to followup	2	2

# 女性手术治疗优于内科治疗 ( $P=0.011$ )



# 严重增生胸腺优于正常或萎缩胸腺 ( $P=0.02$ )



# Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology

1953年~1998年 28篇文章21个研究 (class II evidence)

18/21 TE 获益

medication-free remission 2倍

asymptomatic 1.6倍

improvement 1.7倍

轻度 MG (Ossermann grade 1-2) 不能获益

严重MG (Ossermann grade 2b-4) 获益 RR=3.7 (P < 0.0077)

- Gronseth GS, et al. Curr Treat Options Neurol 2002; 4: 203-209. 33.
- Gronseth GS, et al. Neurology 2000; 55: 7-15.

# 胸腺摘除适应症

- **MG伴胸腺瘤**
- **不伴胸腺瘤的全身型MG**
- **不伴胸腺瘤的单纯眼肌型，采用AChEI药物治疗效果不佳或剂量不断增加者**

# recommendations

- 对非胸腺瘤患者，TE是一种增加缓解或改善可能性的选择

Gronseth GS, et al. *Neurology* 2000; 55: 7–15.

- 全身型和AChR抗体阳性的患者最可能获益 (level B recommendation)
- 一旦胸腺瘤诊断，不管MG严重程度均行TE (good practice point)

EFNS GUIDELINES/*European Journal of Neurology* 2010, 17: 893–902

# Corticosteroids

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/408045025016006117>