中华神经科杂志 2015 年 11 月第 48 卷第 11 期 Chin J Neurol, November 2015 , Vol. 48, No. 11

.指南.

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⑴。 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⑵；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

DOI：10.3760/cma.jJssn. 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 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M O

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： U 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；UB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. 皿型: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、HA、IIB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 mg0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 mino 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 该项记录评分X 100% ,作为试验结果判定值。其 中W25%为阴性，＞25%至＜60%为可疑阳性，N 60%为阳性⑹。如检测结果为阴性，不能排除MG 的诊断。

万方[国瑕§](http://guide.medlive.cn/)

F *medlive.cn*

二、 肌电图检查

1. 低频重复神经电刺激(RNS)：指釆用低频 (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 pis；超过55 ”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 "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症状口：。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:①Miller-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昔脂GQlb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。⑤Graves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。

1. 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。③ Lambert-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

—■、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⑻。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 中漠化毗嚏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⑼。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（60~80mg）。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，如硫哇噤吟、 环抱素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。

1. 硫哩瞟吟: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 硫哩噤吟。因可致部分患者肝酶升高和骨髓抑制， 服用硫哩噤吟应从小剂量开始,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 使用硫哩噤吟,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 硫哩卩票吟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。长期服用硫哩嗦吟的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,建议在用硫哇嗦吟前筛查啤 吟甲基转移酶基因缺陷，以减少硫哩噤吟诱导的不 可逆性骨髓抑制的风险。
2. 环弛菌素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哩噤吟不良反应或疗效欠 佳，不易坚持用药的MG患者;环抱菌素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,疗效和硫喋喋吟相当，但 不良反应较硫哩嗦吟少。使用方法:每日口服2 ~4 mg/kg,使用过程中注意监测血浆环抱菌素A药物 浓度,并根据浓度调整环抱菌素的剂量。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。
3. 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。
4. 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。使用方法为： 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2mg/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。
5. 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：0.5~1.0g/次,每日2次。MMF与硫哩嘩 吟和环弛菌素相比，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。不能与硫哩哮吟同时使用。
6. 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“们。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,

*万方[尷用通](http://guide.medlive.cn/)*

*f medlive.cn*

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, 或者岀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周应该使用核昔 （酸）类似物进行预防性治疗。

三、 静脉注射用丙种球蛋白

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5~10d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'⑵

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⑺

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（0 sserman分型D -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可完全治 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

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 次日量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。

*万方[阈I希虽](http://guide.medlive.cn/)*

*\* medlive.cn*

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，如硫哇噤吟、环抱菌素、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"5〕

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） o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 |
| *万方[區贓邕](http://guide.medlive.cn/)*  ***1 medlive.cn*** | |  |

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［⑹

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吟和霉酚酸酯等有 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 CD?。单抗可能对此类型肌无力有效⑼；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（如氨基糖昔类抗生素、喳诺酮类等 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、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、氯喳等）。

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**O**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.

1. Kerty E, Elsais A, Argov Z, et al. NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia [ J ]. Eur J Neurol, 2014, 21(5) ： 687-693.
2. Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base[ J ]. Curr Opin Neurol, 2008, 21 (1) ： 8-15.
3. 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.

1. 彭丹涛，许贤豪，余子瑜.新斯的明试验改良结果判定法研 究[〕].中国神经免疫学和神经病学杂志，**2007, 14： 1-3.**
2. Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transstemal and minimally invasive approaches [ J ]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(2) ： 385-390.
3. 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.
4. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenia gravis [ J ]. Curr Treat Options Neurol, 2010, 12(3)： 231-243.
5. 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.
6. Bascid~Kes V, Kes P, Zavoreo I, et al. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. Comittee of the Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association [ J ]. Acta Clin Croat, 2012, 51(4) ： 673483.
7. 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.

1. 刘卫彬.重症肌无力[M].北京：人民卫生出版社，2014： 163-178.
2. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis [ J]. QJM, 2009, 102(2) : 97-107.
3. 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-ll)** (本文编辑:郑晴)

*万方[區贓邕](http://guide.medlive.cn/)*

*1 medlive.cn*