

# 糖皮质激素冲击治疗诱发重症肌无力危象 临床特点和危险因素分析

王英鹏 陈萍 李尊波 张峻 袁丹 甄伟兰 曾庆红 巩忠 刘建军 沈定国

**【摘要】** 目的 探讨糖皮质激素冲击治疗诱发重症肌无力危象之临床特点和危险因素。方法 共 59 例次重症肌无力患者分别于入院时和糖皮质激素冲击治疗第 4、7、14、21、28 天时采用临床绝对评分判断病情严重程度、临床相对评分评价病情变化,并分析危象发作危险因素。结果 在糖皮质激素冲击治疗过程中约 69.49% (41/59) 患者出现短暂性肌无力,重症肌无力危象组患者治疗第 4 天时临床绝对评分短暂性升高 ( $37.63 \pm 1.80$ ;  $t = 4.410$ ,  $P = 0.028$ ), 第 7 天开始下降 ( $32.94 \pm 2.29$ ), 至第 14 天 ( $22.19 \pm 1.75$ ) 低于入院时 ( $31.31 \pm 2.07$ ;  $t = 12.701$ ,  $P = 0.000$ ); 非重症肌无力危象组患者治疗后临床绝对评分下降, 第 14 天 ( $12.37 \pm 1.11$ ) 低于入院时 ( $21.27 \pm 1.39$ ;  $t = 5.740$ ,  $P = 0.000$ ), 与临床表现改善程度一致。重症肌无力危象组患者治疗第 7 天临床相对评分逐渐增加 [ $(-0.06 \pm 0.06)\%$ ], 至第 28 天 [ $(0.82 \pm 0.03)\%$ ] 高于第 4 天 [ $(-0.23 \pm 0.05)\%$ ;  $t = 28.232$ ,  $P = 0.000$ ]; 非重症肌无力危象组患者治疗后临床相对评分亦逐渐增加, 至第 21 天 [ $(0.53 \pm 0.04)\%$ ] 高于第 4 天 [ $(0.03 \pm 0.04)\%$ ;  $t = 4.312$ ,  $P = 0.000$ ]。Logistic 回归分析提示, 高龄、临床绝对评分增加、感染、延髓肌麻痹、合并其他自身免疫性疾病均可诱发危象, 但以高龄为主要诱发因素。结论 糖皮质激素冲击治疗过程中通过筛查危险因素、密切观察病情变化, 可以及时发现危象病例, 经呼吸机辅助通气和静脉注射免疫球蛋白可以缓解病情, 挽救患者生命。

**【关键词】** 重症肌无力; 甲泼尼龙; 危险因素; 回归分析

## Clinical features and risk factors for myasthenia gravis crisis after impact therapy of glucocorticoid

WANG Ying-peng<sup>1</sup>, CHEN Ping<sup>2</sup>, LI Zun-bo<sup>3</sup>, ZHANG Jun<sup>1</sup>, YUAN Dan<sup>1</sup>, ZHEN Wei-lan<sup>1</sup>, ZENG Qing-hong<sup>1</sup>, GONG Zhong<sup>1</sup>, LIU Jian-jun<sup>3</sup>, SHEN Ding-guo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shanxi, China

<sup>3</sup>Department of Neurology, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, Shanxi, China

Corresponding author: WANG Ying-peng (Email: wangyingpeng@aliyun.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinical features and risk factors for myasthenia gravis crisis (MGC) after impact therapy of glucocorticoid. **Methods** Clinical data of 59 MG patients were retrospectively analyzed. All of them received high-dose glucocorticoid treatment, and 16 patients developed into MGC. Clinical Absolute Score (CAS) was obtained on admission, then at 4, 7, 14, 21, 28 d after treatment initiation, so as to evaluate the severity of disease. Clinical Relative Score (CRS) was used to evaluate the changes of patients' condition. The clinical features, scores and risk factors in MGC group were compared with non-MGC (NMGC) group. **Results** Most patients (69.49%, 41/59) had transient muscle weakness after glucocorticoid impact therapy. CAS of MGC group increased at 4 d ( $37.63 \pm 1.80$ ;  $t = 4.410$ ,  $P = 0.028$ ), then decreased at 7 d ( $32.94 \pm 2.29$ ), until 14 d after therapy ( $22.19 \pm 1.75$ ), which was significantly lower than that before treatment ( $31.31 \pm 2.07$ ;  $t = 12.701$ ,  $P = 0.000$ ). CAS of NMGC group showed a downward trend after treatment. It showed a significant decrease at 14 d after therapy ( $12.37 \pm 1.11$ ) compared with that before treatment ( $21.27 \pm 1.39$ ;  $t = 5.740$ ,  $P = 0.000$ ), which was consistent with its

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.10.011

作者单位: 100076 北京航天总医院神经内科(王英鹏, 张峻, 袁丹, 甄伟兰, 曾庆红, 巩忠); 710032 西安, 第四军医大学西京医院神经内科(陈萍); 710075 西安高新医院神经内科(李尊波, 刘建军, 沈定国)

通讯作者: 王英鹏 (Email: wangyingpeng@aliyun.com)

clinical manifestations. In MGC group, CRS increased gradually from 7 d  $[(-0.06 \pm 0.06)\%]$  after treatment till 28 d  $[(0.82 \pm 0.03)\%]$ , which was significantly different from 4 d  $[(-0.23 \pm 0.05)\%]$ ;  $t = 28.232$ ,  $P = 0.000$ . Similarly, CRS of NMGC group increased gradually and showed significant difference till 21 d  $[(0.53 \pm 0.04)\%]$  when compared with 4 d  $[(0.03 \pm 0.04)\%]$ ;  $t = 4.312$ ,  $P = 0.000$ . Logistic regression analysis showed relative old age, increasing CAS, infection, bulbar muscular weakness and comorbid immunological disorders were crisis-prone factors, but old age was the only factor closely related to the occurrence of MGC.

**Conclusions** Relative old age maybe the risk factor for MGC after impact therapy of glucocorticoid. Monitoring the disease change closely, screening out high-risk patients timely, intravenous immunoglobulin (IVIg) and respiratory support are all very important for successful treatment and low mortality.

**【Key words】** Myasthenia gravis; Methylprednisolone; Risk factors; Regression analysis

重症肌无力危象(MGC)系指各种原因致疾病迅速进展,呼吸肌延髓支配肌严重受累,以致不能维持正常换气功能的严重呼吸困难状态,可出现四肢瘫痪;发病急骤,病情严重,病死率极高,为神经内科疾病治疗过程中的急危重症之一<sup>[1]</sup>。糖皮质激素冲击疗法是治疗重症肌无力的常用方法,给药后出现的短暂性肌力下降为其药物不良反应之一<sup>[2]</sup>,笔者拟结合临床实践,对糖皮质激素冲击治疗后发生重症肌无力危象的诊断与治疗特点,以及危险因素进行回顾分析,以期早期明确诊断、及时处理,从而最大程度降低重症肌无力危象之死亡风险。

## 对象与方法

### 一、观察对象

1. 纳入与排除标准 (1)重症肌无力诊断标准:符合 1997 年第五届全国神经免疫学术会议制定的重症肌无力诊断标准,主要根据临床表现、新斯的明试验阳性、低频重复神经电刺激(RNS)波幅递减和乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性等。(2)重症肌无力危象诊断标准:重症肌无力患者发生急骤呼吸肌无力不能维持换气功能,需辅助呼吸,不及时抢救即可危及生命,称为危象。(3)纳入标准:符合重症肌无力诊断标准,无糖皮质激素禁忌证并自愿接受治疗的住院患者。(4)排除标准:先天性重症肌无力伴肝肾功能衰竭;曾患或现有严重精神病和癫痫;活动性消化性溃疡;新近接受胃肠吻合术;骨折;创伤修复期;角膜溃疡;肾上腺皮质功能亢进;严重高血压;糖尿病;妊娠期女性;药物不能控制的感染如水痘、霉菌感染等。

2. 一般资料 选择 2004 年 1 月-2012 年 1 月在西安高新医院、第四军医大学西京医院和北京航天总医院住院治疗的重症肌无力患者共 148 例,剔除临床资料不完全者,共纳入 59 例次行糖皮质激素冲

击治疗患者,男性 25 例次,女性 34 例;发病年龄 2~72 岁,平均  $(32.25 \pm 2.59)$  岁;病程 15 天至 7 年,平均  $(4.85 \pm 1.02)$  年;入院时临床绝对评分(CAS)4~52,平均评分  $24.48 \pm 1.31$ 。重症肌无力危象发生前改良 Osserman 分型<sup>[1]</sup> I 型(眼肌型)12 例、II A 型(轻度全身型)9 例、II B 型(中度全身型)14 例、III 型(重度激进型)8 例、IV 型(迟发重症型)14 例次、V 型(伴肌萎缩型)2 例。治疗过程中发生危象者 16 例次,分别为 II B 型 1 例、III 型 4 例、IV 型 10 例次、V 型 1 例(表 1)。

### 二、治疗方法

1. 主要药品来源 甲泼尼龙琥珀酸钠注射液(40 mg/支)购自美国 Pfizer 公司。醋酸泼尼松和醋酸泼尼松龙(5 mg/片)由上海信谊药厂有限公司提供。溴吡斯的明(60 mg/片)由上海中西三维药业有限公司生产。环孢素 A(25 mg/片)购自杭州中美华东制药有限公司。硫唑嘌呤(50 mg/片)由上海信谊药厂有限公司提供。环磷酰胺(50 mg/片)为天津金世制药有限公司产品。

2. 糖皮质激素冲击治疗方案 本组 59 例次患者入院后均采取糖皮质激素冲击治疗<sup>[2]</sup>:甲泼尼龙 1000 mg/d 连续静脉滴注 3 d;然后依次每 3 天剂量减半即 500 mg/d( $\times 3$  d)、240 mg/d( $\times 3$  d)、120 mg/d( $\times 3$  d);继而改为甲泼尼龙或泼尼松 60 mg/d 晨起顿服,依次每 3 天剂量减半,直至停药。疗程共 27 d,复发则再次施行上述治疗方案。

3. 药物辅助治疗 糖皮质激素冲击治疗期间可配合应用溴吡斯的明 60~180 mg(3~4 次/d),并根据病情变化(如减量过程中出现反跳现象)增量或减量,大多数患者可在溴吡斯的明治疗 1 个月内加用其他免疫抑制剂,如环孢素 A、硫唑嘌呤等;合并胸腺瘤者加用环磷酰胺并辅助放射治疗。发生重症肌无力危象的患者在呼吸机辅助通气的基础上

予以免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d) 静脉滴注(×5 d), 同时补钾、补钙以预防并发症。

### 三、疗效评价

1. 临床评分法 采用临床绝对评分判断病情严重程度、临床相对评分(CRS)评价病情变化<sup>[3-4]</sup>。临床绝对评分法将受累肌肉分为 7 组, 每组肌群根据肌无力和易疲劳程度分为 5 级(0 分为正常, 1 分为轻微, 2 分为轻度, 3 分为中度, 4 分为重度、完全卧床), 共计 60 分; 临床相对评分(%) = (治疗前临床绝对评分 - 治疗后临床绝对评分)/治疗前临床绝对评分 × 100%。分别于患者入院时和治疗第 4、7、14、21、28 天之清晨 9 时进行临床评分, 观察并记录。

2. 疗效判定标准 临床相对评分 ≥ 95% 者为痊愈、80% ~ 为基本痊愈、50% ~ 为显效、25% ~ 为好转、< 25% 为无效, < 0 为恶化; 并根据公式计算治疗总有效率[总有效率(%) = (痊愈例数 + 基本痊愈例数 + 显效例数 + 好转例数) / 总例数 × 100%]。

### 四、统计分析方法

数据处理采用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两样本均数的比较行独立样本的 *t* 检验, 不同观察时间点临床评分的比较行重复测量设计的方差分析, 两两比较行 LSD-*t* 检验; 计数资料以相对数构成比(%) 或率(%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

本组 59 例次重症肌无力患者中 16 例次发生危象(MGC 组), 43 例未发生危象(NMGC 组)。由表 1 可见, 两组患者性别构成比( $P = 0.896$ ) 和胸腺瘤发生率( $P = 0.275$ ) 差异无统计学意义, 而年龄、改良 Osserman 分型及其他诱发因素之间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 入院时(治疗前)临床绝对评分为  $24.48 \pm 1.32$ , 其中 MGC 组评分  $31.31 \pm 2.07$ 、NMGC 组评分  $21.27 \pm 1.39$ , 组间差异有统计学意义( $P = 0.001$ )。

本组 59 例次患者在甲泼尼龙冲击治疗过程中短暂性肌无力加重者 41 例占 69.49%, 最早出现在激素冲击治疗的第 2 天、最晚为第 10 天, 主要发生在第 3 ~ 6 天, 约占 87.80%(36/41), 共 16 例次发生危象, 分别出现在治疗的第 3(3 例)、4(7 例次)、5(4 例次)、6(1 例) 和 7 天(1 例), 肌无力症状持续加重 3 ~ 12 d, 呼吸肌无力且持续加重者经气管插管呼吸机辅助通气, 同时予以免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d) 静脉

表 1 重症肌无力危象组和非重症肌无力危象组患者临床特点的比较\*

Table 1. Comparison of clinical features of patients in MGC and NMGC groups\*

Item	MGC (N = 16)	NMGC (N = 43)	Statistical value	P value
Sex case (%)			0.017	0.896
Male	7 ( 7/16)	18 (41.86)		
Female	9 ( 9/16)	25 (58.14)		
Age ( $\bar{x} \pm s$ , year)	49.00 ± 2.79	26.02 ± 2.08	9.576	0.000
Osserman classification case (%)			750.000	0.000
Grade I	0 ( 0/16)	12 (27.91)		
Grade II A	0 ( 0/16)	9 (20.93)		
Grade II B	1 ( 1/16)	13 (30.23)		
Grade III	4 ( 4/16)	4 ( 9.30)		
Grade IV	10 (10/16)	4 ( 9.30)		
Grade V	1 ( 1/16)	1 ( 2.33)		
CAS on admission ( $\bar{x} \pm s$ , score)	31.40 ± 2.22	21.27 ± 1.39	15.310	0.001
Infection case (%)	8 ( 8/16)	5 (11.63)	8.636	0.002
Bulbar weakness case (%)	11 (11/16)	4 ( 9.30)	16.589	0.000
Thymoma case (%)	10 (10/16)	20 (46.51)	1.175	0.275
Comorbid immunological disorders case (%)	10 (10/16)	4 ( 9.30)	14.333	0.000

\**t* test for comparison of age and CAS on admission, rank sum test for comparison of Osserman classification, and  $\chi^2$  test for comparison of others. MGC, myasthenia gravis crisis, 重症肌无力危象; NMGC, non-myasthenia gravis crisis, 非重症肌无力危象; CAS, Clinical Absolute Score, 临床绝对评分

滴注, 连续治疗 5 d, 一般治疗(6.23 ± 1.24) d 即可脱离呼吸机。

由表 2 ~ 5 可见, MGC 组患者入院时临床绝对评分高于 NMGC 组( $P = 0.000$ ), 提示初始临床症状较为严重; 治疗第 4 天时评分进一步增加( $t = 4.410$ ,  $P = 0.028$ ), 为危象高峰期; 第 7 天时评分开始下降; 至第 14 天时显著低于入院时( $t = 12.701$ ,  $P = 0.000$ ); 并于第 28 天时接近 NMGC 组( $t = 2.671$ ,  $P = 0.322$ )。而 NMGC 组患者治疗第 4 天时临床绝对评分无明显改变( $t = 4.410$ ,  $P = 0.714$ ), 第 14 天时开始逐渐下降( $t = 5.740$ ,  $P = 0.000$ ), 并于第 28 天趋于低值且病情相对稳定( $t = 9.221$ ,  $P = 0.000$ )。MGC 组患者治疗第 4 天时临床相对评分呈负值, 表明病情严重恶化, 与危象发生时间相一致; 治疗第 7 天时评分逐渐增加, 直至第 28 天, 并与第 4 天之间差异有统计学意义( $t = 28.232$ ,  $P = 0.000$ ); 而 NMGC 组患者临床相对评分逐渐增加, 直至第 21( $t = 4.312$ ,  $P = 0.003$ ) 和 28 天( $t = 19.192$ ,  $P = 0.000$ ), 并与第 4 天之间差异有统计

**表 2** 重症肌无力危象组与非重症肌无力危象组患者临床绝对评分的比较( $\bar{x} \pm s$ , 评分)

**Table 2.** Comparison of CAS in MGC and NMGC groups before and after impact therapy ( $\bar{x} \pm s$ , score)

Group	N	Admission	4 d	7 d	14 d	21 d	28 d
MGC	16	31.31 ± 2.07	37.63 ± 1.80	32.94 ± 2.29	22.19 ± 1.75	12.75 ± 1.65	5.25 ± 0.79
NMGC	43	21.27 ± 1.39	20.00 ± 1.51	16.47 ± 1.29	12.37 ± 11.11	9.16 ± 1.06	6.63 ± 0.84

MGC, myasthenia gravis crisis, 重症肌无力危象; NMGC, non-myasthenia gravis crisis, 非重症肌无力危象。The same as Table 3

**表 3** 重症肌无力危象组与非重症肌无力危象组患者治疗后临床相对评分的比较( $\bar{x} \pm s$ , %)

**Table 3.** Comparison of CRS in MGC and NMGC groups after impact therapy ( $\bar{x} \pm s$ , %)

Group	N	4 d	7 d	14 d	21 d	28 d
MGC	16	-0.23 ± 0.05	-0.06 ± 0.06	0.25 ± 0.08	0.57 ± 0.07	0.82 ± 0.03
NMGC	43	0.03 ± 0.04	0.13 ± 0.06	0.35 ± 0.07	0.53 ± 0.04	0.67 ± 0.04

**表 4** 重症肌无力危象组与非重症肌无力危象组患者临床绝对评分的重复测量设计的方差分析表

**Table 4.** The ANOVA for repeated measurement design of CAS in MGC and NMGC groups at different time points

Source of variation	SS	df	MS	F value	P value
Treatment	4 699.739	1	4699.738	23.503	0.000
Time	18 936.905	5	3787.381	139.291	0.000
Treatment × time	2 466.039	5	493.208	18.142	0.000
Error within group	7 749.451	285	27.191		
Error between groups	11 401.237	57	200.021		

**表 5** 重症肌无力危象组与非重症肌无力危象组患者临床相对评分的重复测量设计的方差分析表

**Table 5.** ANOVA for repeated measurement design of CRS in MGC and NMGC groups at different time points

Source of variation	SS	df	MS	F value	P value
Treatment	0.405	1	0.405	0.210	0.648
Time	33.881	4	8.470	30.431	0.000
Treatment × time	0.336	4	0.084	0.300	0.877
Error within group	63.465	228	0.278		
Error between groups	109.830	57	1.926		

学意义。

经甲泼尼龙冲击治疗后, 两组患者肌无力症状逐渐改善, 治疗第 28 天时疗效评价结果显示, 痊愈者 6 例次(其中 MGC 组 3 例次、NMGC 组 3 例)、基本痊愈 16 例次(MGC 组 6 例次、NMGC 组 10 例)、显效 29 例(MGC 组 7 例、NMGC 组 22 例)、好转 7 例(MGC 组 0 例、NMGC 组 7 例)、无效 1 例(MGC 组 0 例、NMGC 组 1 例), 治疗总有效率为 98.31%(58/59), 其中 MGC 组 100%(16/16)、NMGC 组为 97.67%(42/43), 组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 14.410, P = 0.002$ )。

本组 16 例次患者除 3 例次无明确诱因外, 其余均于危象发作前有明确诱因, 包括感染(8 例次)、延髓肌麻痹(11 例次)、胸腺瘤(10 例次)、合并其他自身免疫性疾病(如甲状腺疾病、风湿、类风湿、干燥综合征共 10 例次), 由表 6 单因素 Logistic 回归分析可见, 相对高龄、临床绝对评分增加、感染、延髓肌麻痹、合并其他自身免疫性疾病共 5 项变量为重症肌无力危象之危险因素, 代入多因素 Logistic 回归方程, 由表 7 可见, 仅高龄为危象发作之危险因素。

## 讨 论

有资料显示, 重症肌无力发病率每年为 3 ~ 4/100 万、患病率为 60/100 万, 其中 15% ~ 20% 患者至少经历过一次危象<sup>[2-3]</sup>, 是重症肌无力死亡的主要原因。大多数患者(约 74%)发生于重症肌无力诊断后的前 2 年内<sup>[5]</sup>, 多因急性呼吸衰竭而入住重症监护病房(ICU)。危象初始表现比较隐蔽, 甚至有些患者危象可与重症肌无力伴随出现<sup>[6]</sup>, 因此对于不明原因的呼吸衰竭, 尤其是长期呼吸机辅助通气者, 应注意重症肌无力危象的可能。

大多数进展至危象的重症肌无力患者, 都有诱发因素可寻; 但有 30% ~ 40% 的患者找不到诱发因素, 部分患者之危象即可能是重症肌无力初始表现。目前常见的可识别的危险因素为感染, 以及引入新治疗方法或改变治疗措施、近期手术史、创伤、分娩、月经期、抑郁、肉毒毒素注射、胸腺瘤, 尤其有危象病史者合并胸腺瘤的比例明显高于无危象者(30% 对 15%)<sup>[5]</sup>。据刘卫彬等<sup>[7]</sup>对胸腺扩大切除术发生危象的相关危险因素进行分析, 发现术前

**表 6** 重症肌无力危象危险因素的单因素后退法 Logistic 回归分析

**Table 6.** Univariate backward Logistic regression analysis on risk factors for MGC

Related factor	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> value	<i>OR</i> value	95%CI
Sex	0.077	0.591	0.017	0.896	1.080	0.339- 3.442
Age	2.071	0.669	9.576	0.002	7.928	2.136-29.424
CAS on admission	1.638	0.649	6.376	0.012	5.143	1.443-18.334
Infection	2.028	0.690	8.636	0.003	7.600	1.965-29.394
Bulbar weakness	3.066	0.752	16.589	0.000	21.450	4.906-93.783
Thymoma	0.650	0.600	1.175	0.275	1.175	0.591- 6.212
Comorbid immunological disorders	2.788	0.736	14.333	0.000	16.246	3.836-68.796

CAS, Clinical Absolute Score, 临床绝对评分

**表 7** 重症肌无力危象危险因素的多因素后退法 Logistic 回归分析

**Table 7.** Multivariate backward Logistic regression analysis on risk factors for MGC

Related factor	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> value	<i>OR</i> value	95%CI
Age	0.137	0.056	6.120	0.013	1.147	1.029- 1.279
CAS on admission	0.089	0.083	1.141	0.286	1.093	0.928- 1.287
Infection	1.691	1.875	0.813	0.367	5.423	0.137-214.087
Bulbar weakness	2.352	1.846	1.623	0.203	10.506	0.282-391.573
Comorbid immunological disorders	1.924	1.772	1.178	0.278	6.845	0.212-220.817
Constant term	-10.089	3.495	8.332	0.004		

CAS, Clinical Absolute Score, 临床绝对评分

吞咽肌受累、感染、危象病史、溴吡斯的明剂量过大等均为术后危象发作的独立影响因素。本研究单因素 Logistic 回归分析显示,相对高龄、感染、延髓肌麻痹、合并其他自身免疫性疾病(如甲状腺疾病、风湿、类风湿、干燥综合征等)差异有统计学意义,但胸腺瘤未显示出差异;进一步代入多因素 Logistic 回归方程,仅显示高龄为危象发作之危险因素,而且存在构音障碍、吞咽困难或呼吸肌无力的患者发生危象的潜在风险更高,可能与吸入口腔分泌物等有关<sup>[8]</sup>,还与本研究结果相一致的是:延髓肌麻痹易导致患者误吸反呛,可与呼吸道感染共同加重病情,促进危象的发生。根据流行病学调查资料显示,重症肌无力女性患者的发病高峰年龄为生育期,男性则以 50 岁后高发<sup>[1-2]</sup>。本研究重症肌无力危象组患者平均发病年龄为 49 岁,高于非重症肌无力危象组,而性别差异无统计学意义,与 Kalita 等<sup>[9]</sup>报告的男性好发、年龄无差异的结果不尽一致。推测可能与样本群体的选择偏倚有关,本研究仅局限于接受糖皮质激素冲击治疗的患者,病情相对较重,男性较少,而年龄因素的差异可能与年龄较大者体质相对较弱、易合并感染或其他诱发因素有关。

大剂量糖皮质激素冲击治疗易发生药物不良反应:近 50% 的患者可出现肌无力症状恶化<sup>[10]</sup>,本组 59 例次患者经大剂量甲泼尼龙冲击治疗后,69.49% (41/59) 于治疗第 4~10 天时肌无力症状明显加重,少数持续至第 21 天,16 例次发生危象。推测其可能的机制为:(1)直接抑制神经-肌肉接头乙酰胆碱的传递。(2)诱发胆碱能危象。(3)血清乙酰

胆碱受体抗体滴度升高<sup>[11]</sup>,大剂量糖皮质激素冲击治疗早期即可对乙酰胆碱受体抗体离子通道产生直接阻滞作用<sup>[12]</sup>,主要表现为治疗第 3~6 天时四肢无力,症状可持续 3~12 天,继续治疗可获改善,推测可能与四肢胆碱能受体转移有关。本组病例治疗期间肌无力症状加重的 41 例次患者中 16 例次发生危象,提示大剂量甲泼尼龙冲击治疗早期存在一定危险性,应密切观察患者病情变化,防止意外发生。然而,目前尚无明确的证据显示糖皮质激素冲击治疗与重症肌无力危象之间存在因果关系,因为本研究发生危象者多在治疗前病情已较为严重,为危象易感人群。

受益于重症监护技术的进步,重症肌无力危象抢救成功率大幅度提高,病死率为 4%~8%<sup>[2,13]</sup>,较 20 世纪 60 年代报道的 50% 病死率明显改善<sup>[1-2]</sup>。本研究重症肌无力危象患者因监护措施得力、抢救及时,无一例死亡。在呼吸机辅助通气的同时,临床医师应能够识别并处理诱发因素。例如:短期内采用血浆置换疗法和(或)静脉注射免疫球蛋白<sup>[13-15]</sup>,后者约于治疗第 5 天开始出现疗效;大剂量氢化可的松是较为有效的缓解诱导方法,但起效慢,一般给药后数周方产生作用<sup>[16-17]</sup>;免疫抑制剂可减少氢化可的松剂量并长期维持缓解作用。因此,一旦患者出现重症肌无力危象,应尽早施行糖皮质激素或免疫调节治疗,防止复发<sup>[15]</sup>。此外,对于本研究中两组患者治疗总有效率的差异,不能简单地推断重症肌无力危象组预后优于非重症肌无力危象组,因为这仅是糖皮质激素治疗第 28 天时的结果,而且危

象组还同时接受免疫球蛋白静脉滴注治疗,存在其他辅助治疗药物的影响。因此,对于糖皮质激素冲击治疗重症肌无危象的疗效仍有待长期观察。

临床绝对评分和临床相对评分是在国内应用 20 余年的重症肌无力临床评分系统,与改良 Osserman 分型及其后出现的定量重症肌无力评分 (QMG) 相比<sup>[18-19]</sup>,更强调临床波动性和易疲劳性的双重特点,可对疾病严重程度和疗效进行实时、定量评价,操作更简便。与定量重症肌无力评分相比,临床绝对评分对眼外肌的评价更全面,并对双重支配的呼吸肌和咽喉肌实行双重评分,重点更突出;而临床相对评分则可更全面反映病情变化,有利于对治疗方法进行评价。本研究结果显示,临床绝对评分较改良 Osserman 分型能够更好地反映病情严重程度,同样是改良 Osserman 分型 III 或 IV 级病例,采用临床绝对评分可对病情严重程度作出评价,从而发现高评分的改良 Osserman 分型 III 或 IV 型患者更易发生危象,有利于早期预防和治疗。由于初始治疗或评判起点不同,易造成分值变化大但临床症状改善程度不明显,或分值变化小但临床症状明显改善的情况;而临床相对评分则避免了上述缺陷,可直观而准确地反映临床演变过程的特点<sup>[4,19]</sup>,并为临床治疗提供参考方案,比单纯计算分值差距如定量重症肌无力评分或临床绝对评分更加有效。临床绝对评分与临床相对评分相结合既可反映病情严重程度,又能评价病情变化,适用于重症肌无力的临床实践和基础研究,值得推广应用。

#### 参 考 文 献

- [1] Kuks J, Oosterhuis H. Clinical presentation and epidemiology of myasthenia gravis//Kaminski H. Myasthenia gravis and related disorders. Totowa: Humana Press, 2003: 107-113.
- [2] Xu XH, Wang HB. Myasthenia gravis and other disorders of neuromuscular transmission//Wang WZ. Neurology. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 1173-1198.[许贤豪, 王化冰. 重症肌无力及其他神经肌肉传递障碍疾病//王维治. 神经病学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1173-1198.]
- [3] Xu XH, Zhu LP, Wu JY, Zhang SZ, Yang GZ, Ba T, Tan MX, Liu SL. Study on the relationship between relative titers of MG patients' AChR Ab and their muscle weakness severity. Zhongguo Mian Yi Xue Za Zhi, 1985, 1:22-25.[许贤豪, 朱立平, 吴佳怡, 张淑珍, 杨桂珍, 巴图, 谭铭勋, 刘士廉. 重症肌无力——肌无力严重程度与 AChR Ab 相对滴度密切相关. 中国免疫学杂志, 1985, 1:22-25.]
- [4] Wang XY, Xu XH, Sun H, Han X, Zhang H, Guo H. A clinical absolute and relative score system for myasthenia gravis. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 1997, 30:87-90.[王秀云, 许贤豪, 孙宏, 韩雄, 张华, 国红. 重症肌无力病人的临床绝对评分法和相对评分法. 中华神经科杂志, 1997, 30:87-90.]
- [5] Filho J, Suarez J. Neurocritical care of myasthenia gravis crisis//Kaminski H. Myasthenia gravis and related disorders. Totowa: Humana Press, 2003: 223-234.
- [6] Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology, 1997, 48:1253-1260.
- [7] Liu WB, Men LN, Tang BY, Huang RX. Prognostic factors of myasthenic crisis after extended thymectomy in patients with general myasthenia gravis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006, 86: 2737-2740.[刘卫彬, 门丽娜, 唐白云, 黄如训. 全身型重症肌无力患者术后危象的相关因素分析. 中华医学杂志, 2006, 86: 2737-2740.]
- [8] Peng W, Li Y, Zhang M, Bu BT, Yang MS, Pan DJ. Analysis of factors influencing nosocomial pneumonia in patients with myasthenia gravis. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2010, 17:435-438.[彭伟, 李悦, 张旻, 卜碧涛, 杨明山, 潘邓记. 重症肌无力患者院内肺部感染的相关因素分析. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17:435-438.]
- [9] Kalita J, Kohat AK, Misra UK. Predictors of outcome of myasthenic crisis. Neurol Sci, 2014, 7:1109-1114.
- [10] Wen SG, Xu XH, Qin SS, Wang X, Wang H. Clinical observation of aggravation of muscle weakness in corticosteroids therapy with myasthenia gravis. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2001, 8:170-173.[文诗广, 许贤豪, 秦绍森, 王湘, 王红. 糖皮质激素治疗重症肌无力早期致病情加重的临床观察. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2001, 8:170-173.]
- [11] Xu XH. Neuroimmunology. Beijing: Press of Beijing Medical University and Peking Union Medical College, 1994: 113-155.[许贤豪. 神经免疫学. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1994: 113-155.]
- [12] Miller RG, Miller-Brown HS, Mirka A. Prednisone-induced worsening of neuromuscular function in myasthenia gravis. Neurology, 1986, 5:729-732.
- [13] Kim JY, Park KD, Richman DP. Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis. J Clin Neurol, 2011, 4: 173-183.
- [14] Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis: an update. Arch Intern Med, 1997, 157:399-408.
- [15] Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology, 2007, 68:837-841.
- [16] Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci, 1987, 505:568-583.
- [17] Xie YC, Xu XH, Zhang H, Yin J, Liu YH, Guo H, Jiao YJ, Meng XM, Feng K, Wang H. Therapeutic effect of high-dose glucocorticoid in patients with myasthenia gravis. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2006, 39:511-515.[谢琰臣, 许贤豪, 张华, 殷剑, 刘银红, 国红, 矫毓娟, 孟晓梅, 冯凯, 王红. 以大剂量糖皮质激素冲击为主综合治疗重症肌无力的临床观察. 中华神经科杂志, 2006, 39:511-515.]
- [18] Jarecki A 3rd, Barohn RJ, Emstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology, 2000, 55:16-23.
- [19] Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. Neurology, 2005, 64:1968-1970.

(收稿日期: 2014-08-29)