

重症肌无力发病机制和治疗的回顾与展望

李柱一 张巍

【关键词】 重症肌无力； 药物治疗； 综述

【Key words】 Myasthenia gravis; Drug therapy; Review

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.003

Review and perspective of pathogenesis and treatment in myasthenia gravis

LI Zhu-yi, ZHANG Wei

Department of Neurology, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shanxi, China

Corresponding author: LI Zhu-yi (Email: lizhu yi@fmmu.edu.cn)

Fund Project: National Natural Science Foundation of China (No. 30870841); National Natural Science Foundation of China (No. 30972721)

重症肌无力(MG)是一种由乙酰胆碱受体(AChR)抗体介导、细胞免疫依赖、补体系统参与,主要累及神经肌肉接头突触后膜AChR的自身免疫性疾病。随着免疫学研究的不断进展,对重症肌无力的发病机制、诊断与治疗特点有了更加深入的认识,笔者就此简要概述。

一、历史回顾

英国生理学家 Thomas Willis 于 1672 年首先描述了首例重症肌无力患者的临床表现,1879 年英国医生 Sameul Wilks 首先描述了第 1 例重症肌无力危象,1895 年 Jolly 将该病命名为“假性麻痹性重症肌无力”。1934 年 Walker 根据重症肌无力发病机制与箭毒中毒相似,开始应用毒扁豆碱治疗此类患者并取得了良好的效果,从而认为其发病机制是由于神经肌肉接头处突触前乙酰胆碱合成和释放障碍所致。1935 年 Viet 在波士顿总医院设立了第 1 所重症肌无力诊所,以口服或静脉注射甲基硫酸新斯的明作为重症肌无力的诊断手段;1953 年美国西达赛奈(Cedars-Sinai)医院重症肌无力诊所的 Osserman 医生将短效腾喜龙用于诊断性治疗,效果更佳,并加以广泛应用;1954 年和 1955 年 Osserman 医生和 Schewab 医生分别提出吡啶斯的明(也称溴吡斯的

明)和美斯的明治疗重症肌无力有效。此外,对于重症肌无力和胸腺的关系及其发病机制的认识也经历了漫长的过程,1901 年 Laquer 首先报告重症肌无力患者伴有胸腺异常;1905 年 Buzzard 报告重症肌无力患者的胸腺病理存在淋巴溢;1960 年 Simpson 提出了重症肌无力的自身免疫学说,并据此逐渐开展免疫抑制、抗胸腺球蛋白和血浆置换(PE)等治疗方法;1973 年 Lindstrom 建立了放射免疫测定 AChR 抗体的方法,并应用从电鳗器官提取的 AChR 主动免疫家兔建立实验性自身免疫性重症肌无力(EAMG)动物模型;1980 年 Norcross 建立酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 AChR 抗体的方法。简言之,对于重症肌无力本质的深入研究仅 30 余年,其间经历了 4 个阶段:20 世纪初开始详细了解重症肌无力的临床表现;20 世纪 30 年代提出病变定位于神经肌肉接头处;20 世纪 60 年代初提出病变机制与自身免疫有关;20 世纪 70 年代初阐明病变位于神经肌肉接头处突触后膜的 AChR。重症肌无力是目前抗原抗体和免疫学发病机制相对明确的自身免疫性疾病之一,并有可能成为攻克自身免疫性疾病的突破口。

二、重症肌无力的发病机制

环境因素与免疫遗传因素相互作用可能是导致重症肌无力发病的始动机制。其中,环境因素主要包括微生物如某些病毒的感染、某些药物如氨基糖苷类抗生素或 D-盐酸青霉胺等的使用;而免疫遗

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:30870841);
国家自然科学基金资助项目(项目编号:30972721)

作者单位:710038 西安,第四军医大学唐都医院神经内科

通讯作者:李柱一(Email: lizhu yi@fmmu.edu.cn)

传因素则取决于不同的人类白细胞抗原(*HLA*)等位基因、T 细胞受体、免疫球蛋白、细胞因子等化学物质的基因多态性等。它们可能决定了罹患重症肌无力的易感性,并与种族、性别、发病年龄、伴随胸腺肿瘤、AChR 抗体检出率、临床症状和治疗效果等密切相关。进一步的研究需要阐明包括基因多态性在内的免疫遗传危险因素之间及其与环境因素和重症肌无力病变发展之间的内在机制联系^[1]。

重症肌无力的发生与发展有赖于抗 AChR CD4⁺T 细胞的活化,及其与 B 细胞相互作用产生高亲和力的特异性 AChR 抗体。根据分泌细胞因子的不同,CD4⁺T 细胞可分为不同的亚型,其中辅助 T 细胞(Th1)以分泌白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)为主,促进细胞免疫反应;Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6 和 IL-10,促进体液免疫反应;而 Th3 细胞则主要分泌转化生长因子- β (TGF- β),参与免疫抑制机制。此外,自然杀伤(NK)细胞可通过直接或间接活化 Th1 细胞,自然杀伤 T(NKT)细胞和调节性 T 细胞(Treg)则通过抑制自身免疫反应等机制参与重症肌无力的病理生理过程。特异性 AChR 抗体通过激活补体系统、促进 AChR 降解,以及 AChR 功能阻滞等机制损害神经肌肉接头的结构与功能。除了特异性 AChR 抗体外,部分重症肌无力患者的体内还存在肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体,通过破坏 AChR 在肌小管的聚集、减少其数目而诱发产生重症肌无力临床症状。此外,逾 50%重症肌无力患者以眼肌型重症肌无力(OMG)发病,造成眼外肌易感性的可能机制包括:存在不同于骨骼肌的 AChR 抗原;具有特殊的多神经支配肌纤维;神经冲动所致终板电位与肌肉运动所需动作电位差值的安全因子远低于骨骼肌;以及高血流量导致局部免疫细胞和抗体水平升高等^[2]。我们近年的研究发现,伴有胸腺肿瘤的眼肌型和全身型重症肌无力(GMG)患者胸腺组织结构不同,其中表达的某些分子也不相同,初步揭示了眼肌型和全身型重症肌无力胸腺免疫病理的特性,提出了“胸腺免疫病理学特性可能决定了重症肌无力临床类型”的假设。进一步的工作需要研究更多的病例及相关因子之间的关系。此外,这项研究目前还仅限于胸腺组织,胸腺免疫病理特性与外周细胞免疫和体液免疫之间的关系等问题仍然有待于深入的探讨。

三、重症肌无力的临床表现和分型

某些特定的横纹肌群表现出具有波动性和易疲劳性的肌无力症状,晨轻暮重,持续活动后加重、休息后可缓解。眼外肌无力所引起的非对称性上睑下垂和双眼复视,是重症肌无力最为常见的首发症状(可见于 >50%的重症肌无力患者),还可出现交替性或双侧上睑下垂、眼球活动障碍,通常瞳孔大小正常;面肌无力可导致鼓腮漏气、眼睑闭合不全、鼻唇沟变浅、苦笑或面具样面容;咀嚼肌无力可引起咀嚼困难;咽喉肌无力可致构音障碍、吞咽困难、鼻音、饮水呛咳及声音嘶哑;颈部肌肉无力可致抬头困难。肢体各组肌群均可出现肌无力症状,以近端显著;呼吸肌无力可导致呼吸困难、发绀。

目前,重症肌无力的临床分类主要采用改良 Osserman 分型。I 型(眼肌型):病变仅局限于眼外肌,无其他肌群受累和电生理学检查证据;II 型(全身型):有一组以上肌群受累,其中 II a 型为轻度全身型,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 型为中度全身型,四肢肌群中度受累,伴或不伴眼外肌受累,通常表现有咀嚼、吞咽和构音障碍,自理生活困难;III 型(重度激进型):发病急、病情进展迅速,发病数周或数月内即可累及咽喉肌,6 个月内累及呼吸肌,伴或不伴眼外肌受累,生活不能自理;IV 型(迟发重度型):呈隐袭发病,缓慢进展,2 年内逐渐由 I、II a、II b 型累及呼吸肌;V 型(肌萎缩型):发病 6 个月内即可出现骨骼肌萎缩^[3-4]。

四、重症肌无力的诊断与鉴别诊断

重症肌无力的诊断,应重视病史询问和神经系统查体。在问诊过程中应注意某些特定的横纹肌群表现出的具有波动性和易疲劳性的肌肉收缩无力症状,并具有晨轻暮重,持续活动后加重、休息后缓解的特点,查体时需注意患者疲劳试验后的反应。药理学实验以新斯的明试验较为敏感,其阳性检出率可达 80%~90%,但需注意药物剂量、阴性对照的设定和结果判断的量化。神经电生理学检查应重视针对神经肌肉接头具有特异性的重复神经电刺激(RNS)试验,该项试验对全身型重症肌无力患者的阳性检出率可达 90%,眼肌型重症肌无力患者为 30%~60%。对于重复神经电刺激试验呈阴性的患者,可进一步行单纤维肌电图(SFEMG)检查,其阳性率在全身型患者可达 95%~99%,眼肌型患

者为 60%~80%。但须注意, SFEMG 虽然敏感性较高, 但特异性较低, 周围神经病变、肌病等肌肉病亦可出现 SFEMG 异常。血清学检查, 30%~50% 的眼肌型患者、80%~90% 的全身型患者血清 AChR 抗体阳性; 血清 AChR 抗体阴性的全身型患者中 50% 可检出抗-MuSK 抗体, 因此, 对于血清 AChR 抗体检测阴性者并不能排除重症肌无力的诊断。约 5% 的重症肌无力患者血清学检测不能检测到任何抗体, 这可能与存在某些神经肌肉接头未知抗原的抗体或因抗体水平和(或)亲和力过低, 现有的实验方法无法检测有关。我们前期的临床研究发现, 血清 AChR 抗体阳性的重症肌无力患者血清补体 C3 水平的变化与病情严重程度呈负相关, 经糖皮质激素和(或)静脉注射免疫球蛋白(IVIg)治疗后病情改善, 补体损伤机制减轻, 血清 C3 水平逐渐升高^[5]。表明补体监测有助于判断病情变化及预后, 而补体相关治疗亦是重症肌无力治疗的重要靶点之一。总之, 重症肌无力的诊断需要综合分析和判断, 既要遵循普遍性规律, 也要重视特殊性的存在。

在临床诊断过程中, 眼肌型重症肌无力需注意与 Miller Fisher 综合征(MFS)、慢性进行性眼外肌瘫痪(CPEO)、眼咽型肌营养不良(OPMD)、眶内占位病变、脑干病变、Graves 眼病和 Meige 综合征等疾病相鉴别。全身型重症肌无力还需与吉兰-巴雷综合征(GBS)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、Lambert-Eaton 综合征(LES)、进行性脊肌萎缩(PSMA)、进行性肌营养不良症(PMD)、多发性肌炎、代谢性肌病、肉毒中毒和有机磷中毒(中间期肌无力综合征)等疾病相鉴别^[6]。

五、重症肌无力的治疗

重症肌无力患者的常规治疗药物, 包括胆碱酯酶抑制剂(如甲基硫酸新斯的明、吡啶斯的明等)、免疫抑制剂(如糖皮质激素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和环磷酰胺等)、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法, 在临床治疗过程中应重视治疗方案的规范化和个体化^[7-9]。近些年来, 新型免疫抑制药物如他克莫司和霉酚酸酯逐渐应用于临床, 其中关于他克莫司的前瞻性临床研究显示, 他克莫司的初始剂量为 0.10 mg/(kg·d) 口服, 2 次/d, 调整血药浓度达到 7~8 ng/ml 不仅可以显著降低血中 AChR 抗体水平、稳定和改善患者临床症状, 还可以大量减少或停用其他免疫抑制药物如糖皮质激素等, 而且长期应用比短期更为有效, 小剂量服用时耐受性良好, 无严重

不良反应。关于霉酚酸酯的回顾性研究表明, 其剂量为 1.00~3.00 g/d 时可显著改善重症肌无力患者的临床症状, 并减少常规免疫抑制药的剂量。其他药物还有抗人 CD20 单克隆抗体和 TNF- α 阻滞药等, 目前仅在个案报道中使用有效。上述新型药物在重症肌无力治疗中的有效性和安全性仍有待进一步的随机对照试验的验证。非特异性补体抑制剂已经用于急性心肌梗死、肺移植等的治疗, 未来也将用于重症肌无力的治疗。而针对重症肌无力的特异性治疗方法仍处于研究阶段, 近来我们研制出 AChR-Fc 融合蛋白, 一种 AChR 单链抗体(scFv)和衰变加速因子(DAF)耦联的融合蛋白质, 针对重症肌无力进行靶向治疗。实验结果表明, 这种融合蛋白可以特异性与 TE671 细胞表面表达的 AChR 结合并有效抑制补体激活。另外, 我们还构建了 AChR-Fc 融合蛋白, 其 AChR 特异性结合 AChR 反应性 B 细胞, 而 Fc 结合该 B 细胞表面抑制性受体 Fc γ R II B 或效应细胞表面的 Fc γ R, 选择性诱导致病性 B 细胞凋亡或介导其清除; 同时在体观察了 AChR-Fc 融合蛋白对 AChR 反应性 B 细胞的作用及对重症肌无力病情的影响。首次证明, 我们构建的 AChR-Fc 可以选择性地靶向清除重症肌无力动物模型的自身反应性 B 细胞; 有望为重症肌无力提供新的、有效的治疗措施, 但其药代动力学及毒理学特性仍有待进一步研究, 以明确未来临床应用的安全性和有效性。此外, 尚在进行中的研究还有对 AChR 产生免疫耐受、清除抗 AChR 特异性 T 细胞、干扰 AChR 抗原呈递、特异性抑制抗原呈递细胞及特异性中和致病因子 AChR 抗体等项治疗研究, 目前都仅限于动物实验, 将来有可能研制出能够用于重症肌无力临床治疗的新型生物制剂。

重症肌无力危象患者呼吸肌功能受累导致的严重呼吸困难状态、危及生命者, 应积极施行人工辅助呼吸, 包括正压呼吸、气管插管和气管切开, 监测动脉血气分析中的血氧饱和度和二氧化碳分压变化, 进一步判断重症肌无力危象的性质, 如为肌无力危象, 应酌情增加胆碱酯酶抑制剂的剂量, 直至安全剂量范围内肌无力症状改善满意为止; 如不能获得满意疗效可考虑甲泼尼龙冲击疗法; 部分患者还可考虑同时应用血浆置换或大剂量丙种球蛋白冲击治疗。如为胆碱能危象, 应迅速减少或停用胆碱酯酶抑制剂, 一般停药后 5~7 d 再次使用, 且应从小剂量开始逐渐加量并可酌情予以阿托品。人

工辅助呼吸的重症肌无力患者需加强护理,定时雾化、拍背、吸痰,防治肺感染,通过辅助呼吸模式的逐步调整尽早脱离呼吸机^[10-14]。

六、重症肌无力的预后

在眼肌型重症肌无力患者中 10%~20% 可自愈,20%~30% 始终局限于眼外肌,而其余 50%~70% 患者中绝大多数(>85%) 可能于发病 3 年内逐渐累及延髓和肢体肌肉,进展为全身型重症肌无力。约 2/3 的患者在发病 1 年内疾病严重程度达到高峰,约 20% 的患者在发病 1 年内出现重症肌无力危象。肌无力症状与体征在某些条件下会有所加重,如上呼吸道感染、甲状腺疾病、妊娠、发热、精神创伤和应用影响神经肌肉接头的药物等。全身型重症肌无力患者一般经历 3 个阶段:活跃期表现为肌无力症状交替性复发和缓解过程,持续时间约为 7 年;非活跃期表现为肌无力症状少有波动,持续约 10 年;终末期肌无力症状对药物治疗不敏感,并伴有肌肉萎缩。在广泛应用免疫抑制药物治疗之前,重症肌无力患者的病死率高达 30%,随着机械通气、重症监护技术及免疫治疗药物的发展,目前病死率已降至 5% 以下。

参 考 文 献

[1] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 2009, 8:475-490.

[2] Conti - Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis:

past, present, and future. *J Clin Invest*, 2006, 116:2843-2854.

[3] Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*, 2006, 16:459-467.

[4] Ma XW, Yang L, Yang CS, et al. Clinical analysis of ocular myasthenia gravis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:88-92.[马晓伟, 杨丽, 杨春生, 等. 眼肌型重症肌无力临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:88-92.]

[5] Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21:8-15.

[6] Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2:44.

[7] Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (1): CD002277.

[8] Hua L, Wang LL, Liu YZ, et al. Efficacy of large dose intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:148-150.[华玲, 王利力, 刘玉楨, 等. 大剂量免疫球蛋白静脉注射治疗重症肌无力的疗效观察. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:148-150.]

[9] Li XH, Cheng Y, Yang L, et al. Progress in the research of immunoadsorption therapy for myasthenia gravis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:458-460.[李秀华, 程焱, 杨丽, 等. 免疫吸附法治疗重症肌无力的研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:458-460.]

[10] Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*, 2006, 13:691-699.

[11] Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*, 2010, 17:893-902.

[12] Jani - Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*, 2007, 261(1/2):127-133.

[13] Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM*, 2009, 102:97-107.

[14] Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49:629-635.

(收稿日期:2012-01-10)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(二)

干扰素-β interferon-β(IFN-β)

干扰素-β1a 和拉喹莫德治疗多发性硬化效益风险评估研究 Benefit-Risk Assessment of Avonex and Laquinimod (BRAVO)

干扰素-β1a 与醋酸格拉默疗效比较试验 the Rebit versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD trail)

干扰素-γ interferon-γ(IFN-γ)

干燥综合征 Sjogren's syndrome(SS)

甘油醛-3-磷酸脱氢酶 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)

高碘酸 Schiff 反应 periodic acid-Schiff(PAS)

孤立性视神经炎 single isolated ON(SION)

骨髓间充质干细胞 bone marrow stromal cells(BMSCs)

寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)

光学相干断层扫描术 optical coherence tomography(OCT)

国际多发性硬化协会 International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC)

国家食品药品监督管理局 State Food and Drug Administration(SFDA)

核转录因子-κB nuclear factor-kappa B(NF-κB)

横贯性脊髓炎联盟工作组 Transverse Myelitis Consortium Working Group(TMCWG)

红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)

活化部分凝血活酶时间 activated partial thromboplastin time(APTT)

Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)

肌醇 myo-inositol(MI)

肌球蛋白重链 myosin heavy chain(MHC)

肌肉特异性受体酪氨酸激酶 muscle-specific receptor tyrosine kinase(MuSK)