

## 重症肌无力患者血清学标志物检测及临床意义

刘云 刘冉 郝洪军 赵桂萍 高枫

**【摘要】** **目的** 探讨血清抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体、抗连接素(Titin)抗体和抗 Ryanodine 受体(RyR)抗体对重症肌无力的诊断价值。**方法** 采用酶联免疫吸附试验分别检测 182 例重症肌无力患者(MG 组)、105 例其他神经系统疾病患者(OND 组)和 62 例正常对照者(对照组)血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体水平。**结果** 重症肌无力患者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率分别为 68.13%(124/182)、64.29%(117/182)和 67.03%(122/182),高于 OND 组(均  $P = 0.000$ )和对照组(均  $P = 0.000$ );3 种血清学标志物同时阳性,诊断重症肌无力的灵敏度为 41.21%,特异度达 99.40%。其中,早发型与晚发型重症肌无力亚组血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );伴胸腺瘤的重症肌无力亚组仅血清抗 AChR 抗体阳性率高于不伴胸腺瘤的重症肌无力亚组( $P = 0.004$ ),而抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );不同改良 Osserman 分型亚组中仅全身型重症肌无力(Ⅱ a 和 Ⅱ b 型)血清抗 AChR 抗体阳性率高于眼肌型重症肌无力(I 型; $P = 0.005, 0.012$ ),而抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。**结论** 血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体均有助于诊断重症肌无力,对于 3 种生物学标志物同时呈阳性的患者,应高度怀疑重症肌无力,其中,眼肌型重症肌无力患者血清抗 AChR 抗体水平较高,有可能进展为全身型重症肌无力,应积极治疗。

**【关键词】** 重症肌无力; 受体,胆碱能; 抗体; 酶联免疫吸附测定

### Detection and clinical significance of serum autoantibodies in patients with myasthenia gravis

LIU Yun, LIU Ran, HAO Hong-jun, ZHAO Gui-ping, GAO Feng

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: GAO Feng (Email: gaofh2011@126.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the expressions and clinical significance of serum anti-acetylcholine receptor antibodies (AChR-Ab), anti-Titin antibodies (Titin-Ab), and anti-Ryanodine receptor antibodies (RyR-Ab) in patients with myasthenia gravis (MG). **Methods** Serum AChR-Ab, Titin-Ab and RyR-Ab were detected with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 182 MG patients, 105 patients of other neurological diseases (OND) and 62 normal controls. **Results** Serum AChR-Ab, Titin-Ab and RyR-Ab were detected positive respectively in 68.13% (124/182), 64.29% (117/182) and 67.03% (122/182) of patients in MG group. The positive rates of those antibodies in MG group were significantly higher than those in OND group ( $P = 0.000$ , for all) and control group ( $P = 0.000$ , for all). When 3 antibodies coexisted, the sensitivity in the diagnosis of MG was 41.21%, with 99.40% of specificity. There was no significant difference in the positive rate of serum AChR-Ab, Titin-Ab and RyR-Ab between early-onset MG subgroup and late-onset MG subgroup ( $P > 0.05$ , for all). The positive rates of AChR-Ab were significantly higher in MG patients with thymoma than in those without thymoma ( $P = 0.004$ ). There was no significant difference in the positive rate of Titin-Ab and RyR-Ab between MG with thymoma subgroup and MG without thymoma subgroup ( $P > 0.05$ , for all). The prevalence of AChR-Ab in generalized MG (GMG) patients (Ⅱ a and Ⅱ b) was higher than those in ocular MG (OMG) patients (type I;  $P = 0.005, 0.012$ ). There was no significant difference in the positive rate of Titin-Ab and RyR-Ab between GMG subgroup and OMG subgroup ( $P > 0.05$ , for all). **Conclusions** Serum AChR-Ab, Titin-Ab and RyR-Ab can be used as indicators of the diagnosis of MG. Patients with 3 coexisted positive antibodies are highly suspected as MG. Higher AChR-

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.10.007

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科[刘云(现在陕西省榆林市第二医院神经内科,邮政编码:719000)]

通讯作者:高枫(Email:gaofh2011@126.com)

Ab level in serum of OMG patients indicates the possibility of progressing to GMG.

**【Key words】** Myasthenia gravis; Receptors, cholinergic; Antibodies; Enzyme-linked immunosorbent assay

重症肌无力(MG)是抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体介导的细胞免疫依赖性和补体参与的神经-肌肉接头(NMJ)处传递障碍导致的自身免疫性疾病,病变主要累及神经-肌肉接头突触后膜 AChR。近年来,越来越多的研究显示,血清抗 AChR 抗体、抗连接素(Titin)抗体、抗 Ryanodine 受体(RyR)抗体、抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体等均与重症肌无力的发病机制有关,其表达变化有助于诊断重症肌无力<sup>[1-2]</sup>。在本研究中,我们对近 1 年余北京大学第一医院诊断与治疗的 182 例重症肌无力患者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体表达水平进行检测,旨在探讨 3 种生物学标志物对重症肌无力的诊断价值,以期指导临床诊断与治疗。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 重症肌无力组(MG 组) (1)纳入标准:重症肌无力的诊断均符合以下标准:①随意肌无力,伴有典型的活动后症状加重、休息后减轻或晨轻暮重现象,并且肌疲劳试验阳性<sup>[3]</sup>。②新斯的明试验阳性<sup>[4]</sup>。③肌电图呈现低频重复神经电刺激(RNS)波幅递减和(或)单纤维肌电图(SFEMG)颤抖(Jitter)增宽。④血清抗 AChR 抗体滴度升高。具备上述诊断标准中的①,同时至少具备②~④中的一项,即明确诊断为重症肌无力。(2)排除标准:排除妊娠期女性,以及合并心、肺、肝、肾功能衰竭患者。(3)一般资料:选择 2014 年 1 月-2015 年 3 月在北京大学第一医院神经内科门诊和住院治疗的重症肌无力患者共 182 例,男性 89 例,女性 93 例;年龄 18~86 岁,平均(51.89±16.66)岁;发病年龄 17~83 岁,平均(50.91±16.45)岁;病程 1 个月至 10 年,中位病程 0.11(0.09,0.13)年。根据发病年龄,分为早发型(发病年龄<40 岁<sup>[4]</sup>)重症肌无力(EOMG)49 例,晚发型(发病年龄≥40 岁<sup>[5]</sup>)重症肌无力(LOMG)133 例;根据是否存在胸腺瘤,分为伴胸腺瘤的重症肌无力 34 例,不伴胸腺瘤的重症肌无力 148 例;根据改良 Osserman 分型(I 型,单纯眼肌型;II a 型,轻度全身型;II b 型,中度全身型;III 型,急性重症型;IV 型,迟

发重症型;V 型,肌肉萎缩型),可以分为 I 型 99 例、II a 型 31 例、II b 型 31 例、III 和 IV 型 21 例。

2. 其他神经系统疾病组(OND 组) 选择同期在我院神经内科门诊和住院治疗的其他神经系统疾病[包括脑血管病、运动神经元病(MND)、帕金森病(PD)等]患者共 105 例,男性 52 例,女性 53 例;年龄 19~83 岁,平均(51.22±15.92)岁;发病年龄 18~83 岁,平均为(49.89±15.48)岁;病程 1.20 个月至 15 年,中位病程 0.22(0.14,0.38)年。

3. 正常对照组(对照组) 选择同期在我院行体格检查的健康志愿者 62 例,男性 31 例,女性 31 例;年龄 18~83 岁,平均(50.85±15.25)岁。

3 组受试者性别( $\chi^2 = 0.026, P = 0.987$ )和年龄( $F = 0.118, P = 0.889$ )比较,差异均无统计学意义,均衡可比。本研究经北京大学第一医院道德伦理委员会审核批准,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

### 二、研究方法

1. 标本采集 所有受试者均于检查当日或入院后次日空腹采集肘静脉血 4 ml,于离心半径 15 cm、转速 3000 r/min 离心 5 min,取上清,4℃保存,用以检测血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体。

2. 血清 AChR 抗体检测 (1)试剂与仪器:检测用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒为德国 EUROIMMUN 公司自主研发产品,以重组 5 个亚单位 AChR(2 个  $\alpha$  亚单位、2 个  $\beta$  亚单位和 1 个  $\delta$  亚单位,其中  $\delta$  亚单位包括成人型和胎儿型)主要免疫反应表位区肽段为包被抗原,Bio-Rad 960 型酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司。(2)检测方法:采用 ELISA 法,将保存备用的血清稀释 30 倍后加入样本孔 100  $\mu$ l,于 37℃水浴 90 min 后甩板去除血清,以 pH 值为 7.4 的 0.20 mol/L 磷酸盐缓冲液洗板 4 次以去除非特异性结合的物质,然后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗人 IgG(德国 EUROIMMUN 公司自主研发)100  $\mu$ l,于 37℃水浴 60 min,以 pH 值为 7.4 的 0.20 mol/L 磷酸盐缓冲液洗板 4 次,加入 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(TMB)显色物(德国 EUROIMMUN 公司自主研发)100  $\mu$ l 显色 15 min,以 0.50 mmol/L 硫酸

溶液终止反应,并于 450 nm 波长处测定光密度值(OD 值)。(3)结果判断:以对照组 OD 值 + 1.645 倍标准差(SD)为阈值,血清抗 AChR 抗体水平 > 0.469 即为阳性。

3. 血清抗 Titin 抗体检测 (1)试剂与仪器:ELISA 试剂盒为武汉华美生物工程有限公司自主研发产品,以重组 Titin 主要免疫反应原表位肽段为包被抗原,Bio-Rad 960 型酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司。(2)检测方法:采用 ELISA 法,将保存备用的血清稀释 10 倍,检测步骤同血清抗 AChR 抗体。(3)结果判断:以对照组 OD 值 + 1.645 倍标准差为阈值,血清抗 Titin 抗体水平 > 0.343 即为阳性。

4. 血清抗 RyR 抗体检测 (1)试剂与仪器:ELISA 试剂盒为武汉华美生物工程有限公司自主研发产品,以重组 RyR 主要免疫反应原表位肽段为包被抗原,Bio-Rad 960 型酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司。(2)检测方法:采用 ELISA 法,将保存备用的血清稀释 10 倍,检测步骤同血清抗 AChR 抗体。(3)结果判断:以对照组 OD 值 + 1.645 倍标准差为阈值,血清抗 RyR 抗体水平 > 0.250 即为阳性。

三、统计分析方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,两两比较行  $\chi^2$  检验的多重比较,修正检验水准为  $P < 0.017$ 。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

结 果

一、血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率的比较

3 组受试者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率比较,差异有统计学意义(均  $P = 0.000$ ,表 1),其中, MG 组血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率均高于 OND 组(均  $P = 0.000$ )和对照组(均  $P = 0.000$ );OND 组血清抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率高于对照组( $P = 0.015, 0.001$ );而血清抗 AChR 抗体阳性率差异无统计学意义( $P = 0.719$ ,表 2)。3 种血清学标志物同时阳性,诊断重症肌无力的灵敏度 41.21%,特异度 99.40%。

二、血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体与年龄的关系

根据发病年龄,进一步将 MG 组分为早发性和

表 1 3 组受试者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率的比较[例(%)]

Table 1. Comparison of positive rates of AChR-Ab, Titin-Ab and RyR-Ab among 3 groups [case (%)]

Group	N	AChR-Ab	Titin-Ab	RyR-Ab
Control (1)	62	12 (19.35)	9 (14.52)	7 (11.29)
OND (2)	105	18 (17.14)	33 (31.43)	36 (34.29)
MG (3)	182	124 (68.13)	117 (64.29)	122 (67.03)
$\chi^2$ value		88.979	58.275	67.820
P value		0.000	0.000	0.000

OND, other neurological diseases, 其他神经系统疾病; MG, myasthenia gravis, 重症肌无力; AChR - Ab, anti - acetylcholine receptor antibodies, 抗乙酰胆碱受体抗体; Titin - Ab, anti - Titin antibodies, 抗连接素抗体; RyR - Ab, anti - Ryanodine receptor antibodies, 抗 Ryanodine 受体抗体

表 2 3 组受试者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率的两两比较

Table 2. Paired comparison of positive rates of AChR - Ab, Titin-Ab and RyR-Ab among 3 groups

Paired comparison	AChR-Ab		Titin-Ab		RyR-Ab	
	$\chi^2$ value	P value	$\chi^2$ value	P value	$\chi^2$ value	P value
(1):(2)	0.129	0.719	5.923	0.015	10.782	0.001
(1):(3)	44.599	0.000	45.870	0.000	57.667	0.000
(2):(3)	69.253	0.000	28.813	0.000	28.857	0.000

AChR-Ab, anti-acetylcholine receptor antibodies, 抗乙酰胆碱受体抗体; Titin-Ab, anti-Titin antibodies, 抗连接素抗体; RyR-Ab, anti-Ryanodine receptor antibodies, 抗 Ryanodine 受体抗体

晚发型重症肌无力亚组,早发型重症肌无力亚组患者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体水平分别为 0.85(0.30, 1.66)、0.84(0.25, 1.81)和 0.93(0.17, 1.80),晚发型重症肌无力亚组分别为 1.23(0.37, 2.19)、0.65(0.22, 1.59)和 0.70(0.14, 1.65);两亚组患者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ,表 3),提示不同发病年龄血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体水平无明显差异,尚不能认为 3 种血清学标志物与年龄有关。

三、血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体与胸腺瘤的关系

根据是否存在胸腺瘤,进一步将 MG 组分为伴胸腺瘤和不伴胸腺瘤的重症肌无力亚组,伴胸腺瘤亚组患者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体水平分别为 1.58(0.93, 2.57)、0.81(0.12, 1.82)和 0.83(0.11, 1.69),不伴胸腺瘤亚组分别为 0.88(0.30, 1.97)、0.65(0.23, 1.60)和 0.73(0.16, 1.66);伴

**表 3** 早发型重症肌无力亚组与晚发型重症肌无力亚组患者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率的比较 [例(%)]

**Table 3.** Comparison of positive rates of AChR-Ab, Titin-Ab and RyR - Ab between EOMG and LOMG subgroups [case (%)]

Group	N	AChR-Ab	Titin-Ab	RyR-Ab
EOMG	49	28 (57.14)	30 (61.22)	32 (65.31)
LOMG	133	95 (71.43)	87 (65.41)	90 (67.67)
$\chi^2$ value		1.855	0.006	0.032
<i>P</i> value		0.173	0.940	0.859

EOMG, early-onset myasthenia gravis, 早发型重症肌无力; LOMG, late-onset myasthenia gravis, 晚发型重症肌无力; AChR-Ab, anti-acetylcholine receptor antibodies, 抗乙酰胆碱受体抗体; Titin-Ab, anti-Titin antibodies, 抗连接素抗体; RyR-Ab, anti-Ryanodine receptor antibodies, 抗 Ryanodine 受体抗体

**表 4** 伴胸腺瘤与不伴胸腺瘤的重症肌无力亚组患者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率的比较 [例(%)]

**Table 4.** Comparison of positive rates of AChR-Ab, Titin-Ab and RyR - Ab between MG with thymoma and without thymoma subgroups [case (%)]

Group	N	AChR-Ab	Titin-Ab	RyR-Ab
MGT	34	30 (88.24)	20 (58.82)	21 (61.76)
NMGT	148	93 (62.84)	97 (65.54)	101 (68.24)
$\chi^2$ value		8.140	0.543	0.525
<i>P</i> value		0.004	0.461	0.469

MGT, myasthenia gravis with thymoma, 伴胸腺瘤的重症肌无力; NMGT, myasthenia gravis without thymoma, 不伴胸腺瘤的重症肌无力; AChR-Ab, anti-acetylcholine receptor antibodies, 抗乙酰胆碱受体抗体; Titin-Ab, anti-Titin antibodies, 抗连接素抗体; RyR-Ab, anti-Ryanodine receptor antibodies, 抗 Ryanodine 受体抗体

**表 5** 不同改良 Osserman 分型亚组患者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率的比较 [例(%)]

**Table 5.** Comparison of positive rates of AChR-Ab, Titin-Ab and RyR - Ab among different modified Osserman subtypes [case (%)]

Group	N	AChR-Ab	Titin-Ab	RyR-Ab
I	99	55 (55.56)	63 (63.64)	65 (65.66)
II a	31	26 (83.87)	21 (67.74)	21 (67.74)
II b	31	25 (80.65)	19 (61.29)	22 (70.97)
III + IV	21	17 (80.95)	14 (66.67)	14 (66.67)
$\chi^2$ value		14.418	0.352	0.310
<i>P</i> value		0.002	0.950	0.958

AChR-Ab, anti-acetylcholine receptor antibodies, 抗乙酰胆碱受体抗体; Titin-Ab, anti-Titin antibodies, 抗连接素抗体; RyR-Ab, anti-Ryanodine receptor antibodies, 抗 Ryanodine 受体抗体

胸腺瘤亚组仅血清抗 AChR 抗体阳性率高于不伴胸腺瘤亚组 ( $P = 0.004$ ), 而抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率组间差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ , 表 4),

表明伴胸腺瘤与不伴胸腺瘤的重症肌无力患者仅血清抗 AChR 抗体水平存在差异, 尚不能以血清抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体区分伴胸腺瘤与不伴胸腺瘤的重症肌无力。

四、血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体与重症肌无力严重程度关系

据改良 Osserman 分型, I 型 99 例、II a 型 31 例、II b 型 31 例、III 和 IV 型 21 例 (III 和 IV 型病例数相对较少、症状较重, 故合并处理), I 型亚组患者血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体水平分别为 0.59 (0.26, 1.57)、0.59 (0.22, 1.75) 和 0.55 (0.15, 1.56), II a 型亚组分别为 1.74 (0.94, 2.67)、0.84 (0.30, 1.69) 和 0.91 (0.22, 1.66), II b 型亚组分别为 1.49 (0.70, 2.53)、0.94 (0.12, 1.54) 和 0.93 (0.10, 1.70), III 和 IV 型亚组分别为 1.75 (0.94, 2.64)、0.74 (0.24, 1.64) 和 0.80 (0.13, 1.74)。不同改良 Osserman 分型亚组仅血清抗 AChR 抗体阳性率差异具有统计学意义 ( $P = 0.002$ ), 其中, 全身型重症肌无力 (II a 和 II b 型) 高于眼肌型重症肌无力 (I 型) 且差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.059, P = 0.005; \chi^2 = 6.279, P = 0.012$ ), 轻度 (II a 型) 与中度 (II b 型) 全身型重症肌无力差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.127, P = 0.938$ ); 而血清抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体阳性率差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ , 表 5)。表明血清抗 AChR 抗体水平与重症肌无力严重程度并不完全一致, 而较高水平的抗 AChR 抗体有可能成为眼肌型重症肌无力进展为全身型重症肌无力的预测指标。

## 讨 论

重症肌无力发病机制较为复杂, 神经-肌肉接头处突触后膜烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 表达下调是最常见的病理学机制 [6]。抗 AChR 抗体是重症肌无力最主要的自身抗体, 与神经-肌肉接头处突触后膜 AChR 特异性结合, 加速 AChR 内化作用, 使 AChR 降解或通过激活补体使 AChR 破坏增加, 导致 AChR 数目减少, 阻止电信号转导, 从而产生肌无力症状 [7]。本研究结果显示, MG 组患者血清抗 AChR 抗体阳性率为 68.13% (124/182), 分别高于 OND 组 (17.14%, 18/105) 和对照组 (19.35%, 12/62), 而后两者差异无统计学意义, 提示对于血清抗 AChR 抗体阳性的患者, 应高度怀疑重症肌无力, 但并非血清抗 AChR 抗体阳性的患者均为重症肌无力 [8-9], 需结合临床表现及其他辅助检查结果综合考虑。国内

外文献报道,伴胸腺瘤的重症肌无力患者血清抗 AChR 抗体阳性率为 80%、不伴胸腺瘤的重症肌无力患者为 36.8%,全身型重症肌无力患者血清抗 AChR 抗体阳性率为 85%、眼肌型重症肌无力患者为 50%<sup>[10-12]</sup>。本研究结果显示,伴胸腺瘤亚组患者血清抗 AChR 抗体阳性率约为 88.24%(30/34),高于不伴胸腺瘤亚组的 62.84%(93/148);全身型重症肌无力(Ⅱa 和 Ⅱb 型)亚组患者血清抗 AChR 抗体阳性率约为 82.26%(51/62),亦高于眼肌型重症肌无力(Ⅰ型)亚组的 55.56%(55/99),但轻度(Ⅱa 型)与中度(Ⅱb 型)全身型重症肌无力亚组差异无统计学意义,提示伴胸腺瘤和(或)全身型重症肌无力患者血清抗 AChR 抗体水平较高,但与重症肌无力严重程度并不完全一致,因此推测,较高水平的抗 AChR 抗体有可能成为眼肌型重症肌无力进展为全身型重症肌无力的预测指标,尚待大规模临床试验的进一步验证。

Titin 是一种存在于脊椎动物骨骼肌的丝状蛋白,生理学作用是稳定肌纤维、控制肌节各成分组成并为肌节提供弹性,故 Titin 功能障碍可以影响肌肉正常收缩。血清抗 Titin 抗体的病理生理学机制可能是通过激活补体而破坏骨骼肌正常结构。本研究结果显示,MG 组患者血清抗 Titin 抗体阳性率为 64.29%(117/182),分别高于 OND 组(31.43%,33/105)和对照组(14.52%,9/62),而伴胸腺瘤与不伴胸腺瘤的重症肌无力亚组、全身型(Ⅱa 和 Ⅱb 型)与眼肌型(Ⅰ型)重症肌无力亚组血清抗 Titin 抗体阳性率差异均无统计学意义,与文献报道的血清抗 Titin 抗体水平与是否伴胸腺瘤高度相关不符<sup>[10,13]</sup>。Szcudlik 等<sup>[14]</sup>研究显示,重症肌无力患者血清抗 Titin 抗体阳性率为 27%,其中伴胸腺瘤者为 54%、晚发型者为 55%,其对伴胸腺瘤的早发型重症肌无力的诊断特异度高达 99%。Wang 等<sup>[15]</sup>发现,血清抗 Titin 抗体对胸腺瘤的诊断灵敏度和特异度分别为 82.1% 和 52.5%,提示对于抗 Titin 抗体阳性尤其是早发型重症肌无力患者应高度警惕伴胸腺瘤的可能。在本研究中,血清抗 Titin 抗体阳性率与是否伴胸腺瘤并无关联性,考虑可能与本研究所用试剂有关,尚待进一步在临床研究中验证。

抗 RyR 抗体是位于肌质网终末池的钙离子释放通道,连接肌纤维膜的 T 管和肌质网,该抗体可能通过干扰 RyR 与二氢吡啶受体相互作用。研究显示,RyR 和二氢吡啶受体在兴奋收缩耦联中相互作

用,抑制抗 RyR 抗体通道开放和钙离子释放<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,MG 组患者血清抗 RyR 抗体阳性率为 67.03%(122/182),高于国内文献报道的 23.5%~55.0%<sup>[10,17]</sup>,亦高于 OND 组(34.29%,36/105)和对照组(11.29%,7/62),而伴胸腺瘤与不伴胸腺瘤的重症肌无力亚组、全身型(Ⅱa 和 Ⅱb 型)与眼肌型(Ⅰ型)重症肌无力亚组血清抗 RyR 抗体阳性率差异均无统计学意义。国外有文献报道,伴胸腺瘤和晚发型重症肌无力患者具有较高的抗 RyR 抗体阳性率<sup>[18]</sup>;国内张祥等<sup>[19]</sup>的研究显示,伴胸腺瘤的重症肌无力患者血清抗 RyR 抗体阳性率高达 81.8%,且与疾病严重程度具有相关性。考虑可能原因为该试剂敏感性较高、特异性较低,故未显示出该抗体与胸腺瘤和疾病严重程度的相关性,尚待进一步在临床研究中验证。

本研究血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体同时呈阳性,对重症肌无力的诊断特异度高达 99.40%,提示对于 3 种生物学标志物均阳性的患者,应高度怀疑重症肌无力,早期诊断、及时治疗,减轻患者痛苦、改善患者预后。

综上所述,血清抗 AChR 抗体、抗 Titin 抗体和抗 RyR 抗体均有助于诊断重症肌无力,3 种生物学标志物同时呈阳性时,应高度怀疑重症肌无力,其中,眼肌型重症肌无力患者血清抗 AChR 抗体水平较高提示其进展为全身型重症肌无力的可能性较大,尚待进一步的前瞻性临床研究加以验证。

#### 参 考 文 献

- [1] Romi F, Bø L, Skeie GO, Myking A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules. *J Neuroimmunol*, 2002, 128(1/2):82-89.
- [2] Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol*, 2005, 62:442-446.
- [3] Xu XH. Discussion summary of the diagnosis and treatment of neuroimmunological diseases. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 1998, 31:122-123. [许贤豪. 有关神经免疫性疾病诊疗问题讨论纪要. *中华神经科杂志*, 1998, 31:122-123.]
- [4] Hao HJ, Jiao HY, Zhao GP, Gao F, Huang YN. Analysis of ptosis in patients with myasthenia gravis using a video eye-measuring system. *Zhongguo Ti Shi Xue Yu Tu Xiang Fen Xi*, 2010, 15:200-206. [郝洪军, 焦鸿云, 赵桂萍, 高枫, 黄一宁. 眼睑下垂重症肌无力患者视频眼像测算系统的分析. *中国体育科学与图像分析*, 2010, 15:200-206.]
- [5] Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol*, 2007, 14:617-620.
- [6] Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2:797-804.

- [7] Li ZY, Zhang W. Review and perspective of pathogenesis and treatment in myasthenia gravis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:113-116. [李柱一, 张巍. 重症肌无力发病机制和治疗的回顾与展望. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:113-116.]
- [8] Lee JH, Shin HY, Kim SM, Sunwoo IN. A case of lambert-eaton myasthenic syndrome with small-cell lung cancer and transient increase in anti-acetylcholine-receptor-binding antibody titer. *J Clin Neurol*, 2012, 8:305-307.
- [9] Mehanna R, Patton EL Jr, Phan CL, Harati Y. Amyotrophic lateral sclerosis with positive anti-acetylcholine receptor antibodies: case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2012, 14:82-85.
- [10] Wang YX, Cui YB, Zhou D, Shan X. Determination and clinical significance of serum acetylcholine receptor antibodies, titin antibodies, and ryanodine receptor antibodies in patients with thymic lesion and myasthenia gravis. *Shi Yong Yi Xue Za Zhi*, 2012, 28:218-221. [王泳心, 崔有斌, 周达, 单雪. 重症肌无力合并胸腺病变患者血清 AchR 抗体、Titin 抗体和 RyR 抗体的检测及其临床意义. *实用医学杂志*, 2012, 28:218-221.]
- [11] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 2009, 8:475-490.
- [12] Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*, 2012, 8:427-438.
- [13] Zhu S, Wan CY, Zhao F, Zhu M, Hong DJ, Wan H. The clinical significance of serum anti-titin antibodies and anti-acetylcholine receptor antibodies in patients with myasthenia gravis. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2012, 19:436-438. [朱殊, 万琛宜, 赵斐, 朱敏, 洪道俊, 万慧. 重症肌无力患者血清 titin 抗体和乙酰胆碱受体抗体与疾病临床特征的关系. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19:436-438.]
- [14] Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, Ryniewicz B, Kubiszewska J, Dutkiewicz M, Gilhus NE, Kostera-Pruszczyk A. Antititin antibody in early-and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130:229-233.
- [15] Wang WW, Hao HJ, Gao F. Detection of multiple antibodies in myasthenia gravis and its clinical significance. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123:2555-2558.
- [16] Tian XY, Yu GY. Interaction between DHPR and RYR during EC-coupling. *Sheng Ming De Hua Xue*, 2007, 27:413-415. [田雪莹, 于公元. 兴奋-收缩耦联中 DHPR 与 RYR 的相互作用. *生命的化学*, 2007, 27:413-415.]
- [17] Wang WW, Hao HJ, Gao F. Detection of four serum antibodies in myasthenia gravis patients and its clinical values. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2010, 17:355-357. [王巍巍, 郝洪军, 高枫. 重症肌无力患者血清四种抗体的检测及意义. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 17:355-357.]
- [18] Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand*, 2005, 111:134-141.
- [19] Zhang X, Qiao J, Lü CZ. Detection of Ryanodine receptor antibody in sera of myasthenia gravis patients and its clinical significance. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2003, 36:436-439. [张祥, 乔健, 吕传真. 重症肌无力患者血清中 Ryanodine 受体抗体检测及其临床意义. *中华神经科杂志*, 2003, 36:436-439.]

(收稿日期:2016-08-01)

## Comparison between the 2007 and the 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system ( I )

### The 2007 edition

#### Tumours of meningotheial cells

##### Meningioma

Meningothelial  
Fibrous (fibroblastic)  
Transitional (mixed)  
Psammomatous  
Angiomatous  
Microcystic  
Secretory  
Lymphoplasmacyte-rich  
Metaplastic  
Chordoid  
Clear cell  
Atypical  
Papillary  
Rhabdoid  
Anaplastic (malignant)

### The 2016 edition

#### Meningiomas

Meningioma  
Meningothelial meningioma  
Fibrous meningioma  
Transitional meningioma  
Psammomatous meningioma  
Angiomatous meningioma  
Microcystic meningioma  
Secretory meningioma  
Lymphoplasmacyte-rich meningioma  
Metaplastic meningioma  
Chordoid meningioma  
Clear cell meningioma  
Atypical meningioma  
Papillary meningioma  
Rhabdoid meningioma  
Anaplastic (malignant) meningioma