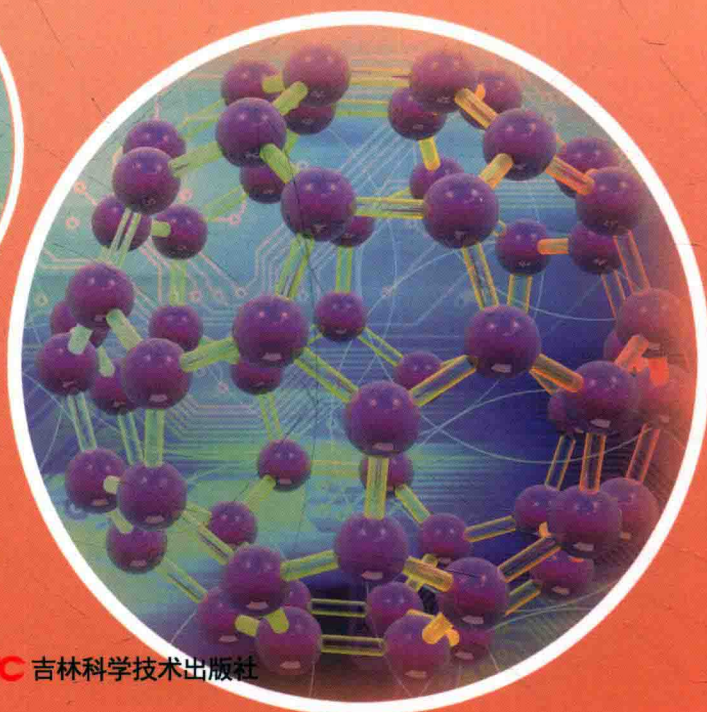
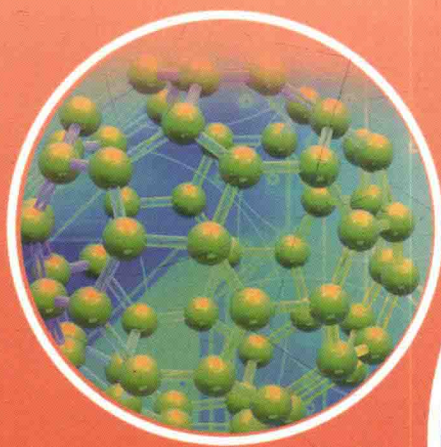


神经内科疾病治疗 与重症监护

(下)

刘海英等◎主编



吉林科学技术出版社

神经内科 疾病治疗与重症监护

(下)

刘海英等◎主编

第八章

神经肌肉接头疾病

第一节 重症肌无力

重症肌无力 (myasthenia gravis) 是乙酰胆碱受体抗体 (AChR - Ab) 介导的、细胞免疫依赖及补体参与的神经 - 肌肉接头 (neuromuscular junction, NMJ) 传递障碍的自身免疫性疾病。也就是说重症肌无力是在某些具有遗传素质的个体中, 产生抗乙酰胆碱受体抗体为代表的自身循环抗体, 以神经肌肉接头处为靶点, 在补体参与下破坏突触后膜烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor), 造成突触间隙和突触前膜的形态和生理功能异常, 神经肌肉接头传递障碍, 导致临床上随意肌病态的易疲劳和无力, 休息或用抗胆碱酯酶抑制药后可缓解的特征表现。

英国医生 Willis 1672 年描述一例肢体和延髓肌极度无力患者, 可能是最早的 MG 记述。约 200 年后, 法国医生 Herard 首次描述该病肌无力的典型波动性。Goldflam 1893 年首次对本病提出完整说明, 并确定延髓麻痹特点, 也称为 Erb - Goldflam 综合征。Jolly 1895 年首次使用重症肌无力 (myasthenia gravis) 概念, 还用假性麻痹 (pseudoparalytica) 概念说明尸检缺乏结构性改变; 最早证明可通过重复刺激运动神经使“疲劳”肌肉不断应答电流刺激, 可复制肌无力, 建议用毒扁豆碱 (physostigmine) 治疗本病未被重视, 直至 Reman 1932 年及 Walker 1934 年证实此药治疗价值。

Laquer 和 Weigert 1901 年首次注意到 MG 与胸腺瘤关系, Castleman 及 Norris 1949 年首先对胸腺病变进行了详尽描述。

Buzzard 1905 年发表 MG 临床病理分析, 指出胸腺异常和肌肉淋巴细胞浸润 (淋巴溢, lymphorrhage), 还指出 MG 与甲亢 (Graves 病) 及肾上腺机能减退症 (Addison 病) 有密切关系, 现已证明它们存在共同自身免疫基础。

1960 年 Simpson 及 Nastuk 等各自独立地从理论上阐明 MG 的自身免疫机制。1973 年后 MG 自身免疫机制通过 Patrick、Lindstrom、Fambrough、Lennon 及 Engel 等一系列研究者杰出工作得到确立。

Patrick 和 Lindstrom 1973 年用电鳗电器官提取纯化 AChR 作为抗原, 与 Freund 完全佐剂免疫家兔成功制成 MG 动物模型实验性自身免疫性重症肌无力 (EAMG), 为 MG 免疫学说提供有力证据。EAMG 模型 Lewis 大鼠血清可测到 AChR - Ab, 并证明该抗体结合部位就在

突触后膜 AchR, 免疫荧光法检测发现 AchR 数目大量减少。

许贤豪教授总结 MG 的特点有: 临床上在活动后加重, 休息后减轻, 晨轻暮重的选择性骨骼肌无力; 电生理上是低频重复电刺激波幅递减, 微小终板电位降低; 单纤维肌电图上颤抖 (jitter) 增宽; 药理学上是胆碱酯酶抑制剂治疗有效, 对箭毒类药物的过渡敏感性; 免疫学上是血清 Ach-ab 增高; 免疫病理上是神经肌接头 (NMJ) 处突触后膜的皱褶减少、变平坦和突触后膜上 AchR 减少。

一、流行病学

世界各地均有发生。重症肌无力的发病率为 30~40/10 万, 患病率约 50/10 万, 估计我国有 60 万 MG 患者, 南方发病率较高。胸腺在其发病中起一定作用。

任何年龄组均可发病, 常见于 20~40 岁, 两个发病高峰, 40 岁前女性患病率为男性的 2~3 倍; 60~70 岁, 多为男性合并胸腺瘤, 总的男性与女性比为 4:6。胸腺瘤多见于 50~60 岁中老年患者; 10 岁以前发病者仅占 10%, 家族性病例少见。

二、病因和发病机制

神经肌肉接头由突触前膜、突触间隙和突触后膜组成, 在突触后膜存在乙酰胆碱受体 (muscle nicotinic acetylcholine receptor, AchR)、胆碱酯酶和骨骼肌特异性的酪氨酸激酶受体 (muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSk), 后者对 AchR 在突触后膜具有聚集的作用, 此外突触前膜也存在少量的 AchR。MG 和自身免疫相关, 80% 的患者存在乙酰胆碱受体抗体, 该抗体和补体结合破坏突触乙酰胆碱受体, 造成突触后膜结构破坏, 使终板信息传递障碍。最近发现 20% 的 MG 患者出现 AchR 抗体阴性, 这些患者出现骨骼肌特异性的 MuSK 抗体阳性, 导致 AchR 脱落出现症状, 乙酰胆碱受体抗体的产生可能和胸腺的微环境有关, 但 MuSK 抗体产生的原因不明确。病毒感染和遗传因素在发病中具一定促发作用。在严重的 MG 以及合并胸腺瘤的患者出现抗肌浆网的雷阿诺碱受体抗体 (ryanodine receptor antibodies, RyR-Ab), 在胸腺瘤患者常出现抗 titin 抗体 (Antititin antibodies)。在少数患者可能存在抗胆碱酯酶抗体和抗突触前膜 AchR 抗体。

虽然其确切发病机制不完全清楚, 但肯定的是重症肌无力是一种以神经肌肉接头处为靶点的自身免疫性疾病。证据是: ①85%~90% MG 患者血清可检出 AchR-Ab, 正常人群及其他肌无力患者 (-), 具有诊断意义。②MG 患者血清 AchR-Ab 水平与肌无力程度相关, 血浆交换后 AchR-Ab 水平降低, 病情随之好转, 1 周后随 AchR-Ab 水平回升, 病情又复恶化。③AchR-Ab 可通过血-胎盘屏障由母体传给胎儿, 新生儿 MG 出生时血清 AchR-Ab 水平高, 病情重, 若能存活血清 AchR-Ab 水平逐渐下降, 病情渐趋好转。④将 MG 患者血浆、血清、引流液及 IgG 或 AchR-Ab 注入小鼠, 可被动转移 MG 使小鼠发病, 若把发病小鼠血清被动转移给健康小鼠, 同样可引起 EAMG。⑤NMJ 在体标本试验显示, 将鼠正常腓深神经-伸趾长肌标本放在 MG 患者血清或血清提取物中孵育, 用低频重复电刺激神经, 肌肉复合动作电位及微小终板电位波幅明显降低, 用正常血清清洗后检测, 电位波幅完全恢复。⑥AchR-Ab 主要针对 AchR 的 α -亚单位细胞外区 N 端 61~76 是主要免疫源区 (main immunogenic region, MIR)。自身免疫的启动及胸腺在 MG 中的作用机制目前有 3 个学说。

(1) 分子模拟假说: 由于先天遗传性因素决定某些个体胸腺易被某些病毒所感染, 被

感染的胸腺上皮细胞变成上皮样（肌样）细胞，其表面出现新的抗原决定簇。机体对此新抗原决定簇发动免疫攻击，而该抗原决定簇的分子结构与神经肌肉接头处突触后膜 AchR 相似，于是启动对 AchR 自身免疫应答。约 90% MG 患者有胸腺病变，胸腺增生和肿瘤分别占 75% 和 15% ~ 30%。

(2) 病毒感染：单纯疱疹病毒糖蛋白 D 与 α -亚单位 160 ~ 170 氨基酸相同，逆转录病毒多聚酶序列和 α -亚单位 MIR 67 ~ 76 部分序列相似。

(3) 胸腺阴性选择过程被破坏和“自身模拟”假说：例如胸腺瘤上存在一种 15.3 万蛋白，它既不与 α -Butx 结合，也不表达主要免疫区（MIR），但与 AchR 有部分交叉反应。这也许是一种自身免疫原。

病理上约 70% 成人型 MG 患者胸腺不退化，重量较正常人重，腺体淋巴细胞增殖；约 15% MG 患者有淋巴上皮细胞型胸腺瘤，淋巴细胞为 T 型淋巴细胞。NMJ 病理改变可见突触后膜皱褶丧失或减少，突触间隙加宽，AchR 密度减少。免疫化学法证实，残余突触皱褶中有抗体和免疫复合物存在。

三、临床表现

（一）一般表现

重症肌无力可发病于任何年龄，多数患者的发病在 15 ~ 35 岁。一般女性多于男性，女和男之比为 3 : 2，男性发病年龄较晚，在 60 ~ 70 岁达到发病高峰。在青春期和 40 岁以后则男女发病率相等。在 40 ~ 49 岁发病的全身型重症肌无力多伴胸腺瘤。

（二）首发症状

起病隐袭，侵犯特定随意肌，如脑干运动神经核支配肌（眼肌、咀嚼肌、面肌、吞咽肌和发音肌），以及肩胛带肌、躯干肌、呼吸肌等，表现波动性肌无力或病态疲劳。50% ~ 65% 患者首先眼外肌受累。最早出现症状为眼睑下垂（25%）、复视（25%）。也有以延髓部肌肉无力为首发，表情呆板、面颊无力（3%）；构音困难、进食易呛（1%）。也可以肢体症状首发，下肢无力，包括下肢酸软、上楼费力等（13%）；上肢上举和梳头无力（3%）。

（三）病程

典型病程是起病第 1 年首先影响眼肌，1 年内陆续影响其余部分的肌肉，不同肌群交替出现症状或从一处扩展到另一处。四肢近端肌疲劳重于远端，多数患者双侧同时受累。有 20% ~ 25% 病程中自发缓解。近年来由于治疗方法和呼吸器械的改进，重症肌无力死亡率约 4%。老年患者常表现为眼睑下垂、吞咽、咀嚼和讲话困难，肌无力持续存在，常合并胸腺瘤，预后较差。

（四）体格检查

主要是眼球活动障碍、眼睑下垂和复视。也可有咽肌或全身肌无力。疲劳试验阳性。腱反射一般存在或较活跃，肌肉萎缩仅出现在晚期，无感觉障碍和肌肉压痛，无病理反射。

（五）加重或危象诱发因素

感染、高热、精神创伤、过度疲劳等可为诱因。一些药物使症状突然恶化，这些药物包

括：抗生素如四环素、氨基糖甙类抗生素和大剂量青霉素；抗心律失常药物如奎尼丁、普鲁卡因酰胺、普萘洛尔、苯妥英钠；抗疟疾药如奎宁、风湿和感冒药物；精神药物；抗痉挛药物；激素类如 ACTH、皮质激素、催产素、口服避孕药和甲状腺激素； α 和 β 干扰素、青霉素；肌松药和麻醉药物。应避免使用。

20% 的患者在怀孕期间发病。30% 的患者在怀孕期间症状消失，45% 的患者症状恶化。分娩后 70% 症状加重。

（六）重症肌无力危象

指重症肌无力患者急骤发生呼吸肌无力、不能维持换气功能，重症肌无力危象是神经科急诊。由于咽喉肌和呼吸肌无力，患者不能吞咽和咯痰，呼吸极为困难，常端坐呼吸，呼吸次数增多，呼吸动度变小，可见三凹征。按危象不同的发生机制可分为 3 种。

1. 肌无力危象 (Myasthenic crisis) 发生于没有用过或仅用小剂量抗胆碱酯酶剂的全身型的重症患者，由于病情加重，抗胆碱酯酶药物不足而造成。最常见，90% 以上危象均为此型。多有诱发因素，常见的诱发因素有全身感染、分娩、药物应用不当（庆大霉素、链霉素等抗生素，安定、吗啡等镇静呼吸抑制剂）等。注射新斯的明或依酚氯铵可缓解症状。

2. 胆碱能危象 (Cholinergic crisis) 抗胆碱酯酶药物过量造成。见于长期服用较大剂量的抗胆碱酯酶剂的患者，常有短时间内应用过量的抗胆碱酯酶药物史。有乙胆碱能性不良反应的表现如出汗、肉跳（肌束颤动）、瞳孔缩小、流涎、腹痛或腹泻等。注射新斯的明症状加重，用阿托品后症状可好转。发生率为 1.1% ~ 6%。近年临床上十分罕见。

3. 反拗性危象 (Brittle crisis) 抗胆碱酯酶剂量未变，但突然对抗胆碱酯酶药物失效。原因不明，少数在感染、电解质紊乱、胸腺手术后等发生。无胆碱能不良反应出现。依酚氯铵、新斯的明或阿托品注射后均无变化。

3 种危象可用依酚氯铵试验鉴别，用药后肌无力危象可改善，胆碱能危象加重，反拗危象无反应。

（七）重症肌无力伴发疾病

1. 胸腺瘤 80% 的患者有胸腺异常，10% ~ 40% 的患者有胸腺瘤。胸腺增生多见于青年女性，胸腺髓质区有淋巴结型 T 细胞浸润和生发中心，有产生 AchR 抗体的 B 细胞和 AchR 特异性 T 细胞，肌样细胞合并指状树突细胞增多，并指状树突细胞与 T 细胞密切接触。胸腺增生。

多见于 40 ~ 60 岁，20 岁以下患者伴发少见。一般说伴有胸腺瘤的临床症状严重。胸腺瘤在病理上可分为上皮细胞型、淋巴细胞型和混合型。也可从另一角度分非浸润型（Masao-ka 分期 I、II 期）和浸润型（Masaoka 分期 III、IV 期）两大类。以非浸润型占多数，非浸润型的胸腺瘤本身常无临床症状，大多是在给 MG 患者做纵隔 CT 检查时发现。

（1）WHO 胸腺瘤分类临床意义

A 型和 AB 型浸润性较小。

B 型浸润性较 A 型和 AB 型浸润性强，预后差。

C 型浸润性最强，预后更差。

B₂ 型胸腺瘤最易伴发 MG (95.8%)，B 型胸腺瘤较 A 型和 AB 型胸腺瘤更易伴发 MG。

（2）WHO 胸腺瘤分型与生存分析：5 年和 10 年总生存率分别为 75.6% 和 36.4%。其

中5年生存率：A和AB型91.7%，B型胸腺瘤73.1%（B₁型84.6%，B₂型62.5%，B₃型60%），C型胸腺癌33.3%，A和AB型较B型存活期长（ $P < 0.05$ ）。

（3）WHO胸腺瘤分类临床意义：WHO分类方法能反映肿瘤在胸腺内部所在层次，提示肿瘤性质（良性或恶性，越向皮质恶性程度越高），帮助判断预后。

然而，胸腺细胞层次的形成和分布是连续移行的，胸腺肿瘤分类是相对的。有识别困难时，最好观察多个切片，不要简单分类。遇疑难病例应全面观察，WHO分类方法只对胸腺肿瘤分类，应结合临床论证。

2. 心脏损害 约16%患者有心律失常，尸解中发现局限性心肌炎，也有报道左心室功能损害。所以重症肌无力患者的死因除考虑到呼吸道的阻塞和呼吸功能衰竭以外，尚有心脏损害应引起重视。

3. 其他自身免疫病 10%~19%的患者合并甲状腺疾病，可以合并其他结缔组织病。一般认为女性比男性多见。约2.2%~16.9%的全身型肌无力和眼肌型患者可伴发由于甲状腺炎造成的甲状腺功能亢进，而在19%的重症肌无力尸解中有甲状腺炎。还可伴风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、自身免疫性胃炎和恶性贫血、干燥综合征、溶血性贫血、溃疡性结肠炎、多发性肌炎、硬皮病、天疱疮、肾炎、自身免疫性血小板减少症、有胸腺瘤的单纯红细胞性贫血、原发性卵巢功能减退、胸腺瘤伴白细胞减少等。

（八）临床分型

根据临床症状，重症肌无力可分为不同类型。

1. 儿童肌无力型

（1）新生儿MG：12%MG母亲的新生儿有吸吮困难、哭声无力，新生儿在出生后48小时内出现症状，持续数日至数周（一过性MG）。

（2）先天性肌无力综合征：以对称、持续存在，不完全眼外肌无力为特点，同胞中可有此病。

（3）家族性婴儿MG：家族中有此病，而母亲无，出生呼吸、喂食困难。

（4）少年型MG：多在10岁以后发病，血nAch-Rab阴性，常见。

（5）成人型：多见，可有AchR-Ab。

2. Osserman分型 1958年Osserman提出MG的临床分类方法，并在1971年修订，此分型有助于临床治疗分期及判定预后。

I型：眼肌型（15%~20%）。仅眼肌受累，一侧或双侧眼睑下垂，有时伴眼外肌无力，可有轻度全身症状。儿童多见。

II_A型：轻度全身型（30%）。进展缓慢，胆碱酯酶抑制剂敏感，无危象，可伴眼外肌、球部症状和肢体无力，死亡率极低。

II_B型：中度全身型（25%）。开始进行性发展，骨骼肌和延髓肌严重受累，明显咀嚼、构音和吞咽障碍等，胆碱酯酶抑制剂的效果不满意，死亡率低，无危象。

III型：重症急进型（15%）。症状重，进展快，在几周或几月内急性发病和迅速发展，球部肌、呼吸肌其他肌肉受累及，胆碱酯酶抑制剂效果差，常伴胸腺瘤出现危象需气管切开或辅助呼吸，死亡率高。

IV型：迟发重症型（10%）。开始为眼肌型或轻度全身型，2年或更长时间后病情突然恶化，常合并胸腺瘤。胆碱酯酶抑制剂反应不明显，预后不好。

V型：肌萎缩型。此型少见，出现在晚期。

3. 其他分型 如药源性重症肌无力：见于青霉素治疗后，停药消失。

（九）对病情的动态变化进行描述和评估

1. “临床绝对评分法”（准确客观，总分计60分）

（1）上睑无力计分：患者平视正前方，观察上睑遮挡角膜的水平，以时钟位记录，左、右眼分别计分，共8分。0分：11~1点；1分：10~2点；2分：9~3点；3分：8~4点；4分：7~5点。

（2）上睑疲劳试验：令患者持续睁眼向上方注视，记录诱发出眼睑下垂的时间（秒）。眼睑下垂：以上睑遮挡角膜9~3点为标准，左、右眼分别计分，共8分。0分：>60；1分：31~60；2分：16~30；3分：6~15；4分≤5。

（3）眼球水平活动受限计分：患者向左、右侧注视，记录外展、内收露白的毫米数，同侧眼外展露白毫米数与内收露白毫米数相加，左、右眼分别计分，共8分。0分：外展露白+内收露白≤2mm，无复视；1分：外展露白+内收露白≤4mm，有复视；2分：外展露白+内收露白>4mm，≤8mm；3分：外展露白+内收露白>8mm，≤12mm；4分：外展露白+内收露白>12mm。

（4）上肢疲劳试验：两臂侧平举，记录诱发出上肢疲劳的时间（秒），左、右侧分别计分，共8分。0分：>120；1分：61~120；2分：31~60；3分：11~30；4分：0~10。

（5）下肢疲劳试验：患者取仰卧位，双下肢同时屈髋、屈膝各90°。记录诱发出下肢疲劳的时间（秒），左、右侧分别计分，共8分。0分：>120；1分：61~120；2分：31~60；3分：11~30；4分：0~10。

（6）面肌无力的计分：0分：正常；1分：闭目力稍差，埋睫征不全；2分：闭目力差，能勉强合上眼睑，埋睫征消失；3分：闭目不能，鼓腮漏气；4分：噘嘴不能，面具样面容。

（7）咀嚼、吞咽功能的计分：0分：能正常进食；2分：进普食后疲劳，进食时间延长，但不影响进食量；4分：进普食后疲劳，进食时间延长，已影响每次进食量；6分：不能进食，只能进半流质；8分：鼻饲管进食。

（8）呼吸肌功能的评分：0分：正常；2分：轻微活动时气短；4分：平地行走时气短；6分：静坐时气短；8分：人工辅助呼吸。

本法简单，每个患者检查及评分时间最多不超过5~6分钟。

2. 相对计分算法 相对计分 = (治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分

3. 临床疗效分级 临床相对记分≥95%者定为痊愈，80%~95%为基本痊愈，50%~80%为显效，25%~50%为好转，≤25%为无效。

临床绝对计分的高低反映MG患者受累肌群肌无力和疲劳的严重程度；以临床相对计分来做病情的比较和疗效的判定。相对分数越高，说明病情变化越大，相对分数为正值，表明病情有好转，负值表明病情有恶化。

四、实验室检查及特殊检查

（一）血、尿、脑脊液常规检查

血、尿、脑脊液常规检查常正常。

（二）神经电生理检查

（1）肌电图低频重复电刺激：特征是以 3 ~ 5Hz 的低频率电流对神经进行重复刺激时，出现肌肉动作电位波幅的递减，递减的幅度至少在 10% 以上，一般对重症肌无力的检查采取 3Hz 刺激 5 ~ 6 次的方法，常用检查部位为三角肌和斜方肌，眼轮匝肌、口轮匝肌、额肌和大小鱼际肌也可以应用于检查，如果检查的神经超过 3 条，则阳性率可达 90%，活动后、加热和缺血情况下可以增加阳性率。

（2）单纤维肌电图：可以出现歧脱（jitter）增加，并出现间隙，称阻断（blocking）。单纤维肌电图的阳性率可达 90% ~ 95%，且不受应用胆碱酯酶抑制剂的影响，在高度怀疑重症肌无力而重复电刺激又正常时可以采用。

（3）常规肌电图：一般正常，严重的重症肌无力患者通过给予胆碱酯酶抑制剂也不能改善临床症状，在此情况下肌电图显示肌病改变。应当注意肌电图结果和依酚氯铵试验一样对重症肌无力无特异性。神经传导速度多正常。大部分全身型重症肌无力可以发现脑干听诱发电位的异常。

（三）免疫学检查

（1）乙酰胆碱受体抗体和酪氨酸激酶受体（MuSk - Ab）。用人骨骼肌提取的乙酰胆碱受体做抗原，采用放射免疫法或酶联免疫吸附试验，80% ~ 90% 的患者出现阳性，在缓解期仅 24% 的患者阳性，眼肌型约 50% 阳性，轻度全身型阳性率为 80%，中度严重和急性全身型 100% 阳性，慢性严重型 89% 阳性，临床表现与 AchR - Ab 阳性和抗体滴度没有相关性，但如果血清抗体滴度下降 50% 并持续一年以上多数患者的临床症状可以缓解，而且在激素、免疫抑制剂、血清置换和胸腺切除后临床症状的改善和血清抗体滴度的下降相关，胆碱酯酶抑制剂对抗体滴度改变没有影响，临床上必须考虑到，不同的试验方法和抗原的不同其检查结果也不同。10% ~ 20% 患者 AchR - Ab 阴性。

（2）柠檬酸提取物抗体，血清中抗体的出现提示该重症肌无力患者有胸腺瘤。

（3）抗突触前膜抗体：仅部分患者阳性，提示突触前膜受累可能也参与了部分重症肌无力的发病机制。

（4）乙酰胆碱酯酶抗体：见于以眼肌麻痹为主的重症肌无力及肌无力综合征。

（5）其他非 AchR 抗体：这些抗体包括抗骨骼肌抗体、抗甲状腺抗体、titin 抗体、雷阿诺碱受体抗体（ryanodine receptor antibodies, RyR - Ab）等。

（四）X 线或 CT 检查

75% 的重症肌无力患者可发现胸腺增生，约 15% 患者具有胸腺瘤。

（五）肌肉活检

从临床角度看肌肉活检对于重症肌无力的诊断没有意义，多数患者没有必要进行肌肉活检，少部分患者出现淋巴溢现象和个别肌纤维出现变性改变，此外可见肌病改变、神经源性肌萎缩、II 型肌纤维萎缩和弥漫性肌纤维萎缩，神经末梢出现萎缩和终板加大。电镜检查 and 神经肌肉接头的形态计量分析显示神经末梢和突触后膜萎缩，突触后膜变短，乙酰胆碱受体抗体脱失，出现免疫复合物沉积，此外肌间神经和毛细血管也出现异常改变。

五、诊断和鉴别诊断

(一) 重症肌无力的诊断

(1) 起病隐袭，侵犯特定随意肌，如脑干运动神经核支配肌，以及肩胛带肌、躯干肌、呼吸肌等，受累肌肉分布因人而异，表现波动性肌无力或病态疲劳。

(2) 肌无力呈斑片状分布，持续活动出现，休息减轻，呈晨轻暮重规律性波动，不符合某神经或神经根支配区。

(3) 疲劳试验：快速眨眼 50 次，观察睑裂变化；大声朗读 3 分钟可诱发构音不清和鼻音；双上肢平举 3 分钟诱发上肢无力。

(4) 用抗胆碱酯酶药的良好反应（依酚氯铵试验或新斯的明试验阳性）。①Neostigmine 试验：1~2mg 肌肉注射，为防止腹痛等不良反应，常配以 0.5mg 的阿托品进行肌肉注射，20 分钟后肌力改善为阳性，可持续 2 小时。②Tensilon 试验：10mg 用注射用水稀释至 1ml，先静脉注射 2mg，再用 15 秒静脉注射 3mg，再用 15 秒静脉注射 5mg。30 秒内观察肌力改善，可持续数分钟。

(5) 特异性 EMG 异常：约 80% 的 MG 患者尺神经、腋神经或面神经低频神经重复电刺激（2~3Hz 和 5Hz）出现阳性反应（动作电位波幅递减 10% 以上）。单纤维肌电图显示颤抖（jitter）增宽或阻滞。

(6) 血清中测得高于正常值的乙酰胆碱受体抗体，或其他神经肌肉接头传导相关自身抗体。血清 nAChR - Ab 滴度 >0.4mmol/L，放免法阳性率 85%，伴发胸腺瘤阳性率 93%。

(7) 肌肉病理检查发现突触后膜皱褶变平，乙酰胆碱受体数目减少。

(二) 确定是否合并胸腺病变

(1) 70% 胸腺增生，多见于年轻女性；10%~15% 合并胸腺瘤，伴胸腺瘤的 MG 的临床特征为 40~59 岁为高峰，大多为 MG 全身型，以男性略多。

(2) 影像学检查，主要依靠胸部 X 线照片、CT 和 MRI 扫描等影像学检查。X 线照片不能发现 <2cm 的胸腺瘤，阳性率低。CT 阳性率约 91%。

(3) 胸腺瘤相关抗体（CAEab）的测定，阳性率约 88%。

(三) 有无伴发其他自身免疫性疾病

约 10% 伴发其他自身免疫性疾病，女性多见。一般可伴发甲亢、桥本甲状腺炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、溶血性贫血、溃疡性结肠炎、天疱疮、Crohn 病、多发性肌炎。根据相关的病史、症状和体征，结合实验室检查可明确诊断。

(四) 鉴别诊断

(1) 主要与 Lambert - Eaton 综合征鉴别（表 8 - 1）。

表 8 - 1 MG 与 Lambert - Eaton 综合征鉴别要点

疾病	MG	Lambert - Eaton 综合征
发病机制	是与胸腺有关的 AchR - Ab 介导、细胞免疫依赖的自身免疫病，主要损害突触后膜 AchR，导致 NMJ 传递障碍	多数与肿瘤有关累及胆碱能突触前膜电压依赖性钙通道（VGCC）的自身免疫病

续 表

疾病	MG	Lambert - Eaton 综合征
一般情况	女性患者居多，常伴发其他自身免疫病	男性患者居多，常伴小细胞肺癌等癌或其他自身免疫病
无力特点	表现眼外肌、延髓肌受累，全身性骨骼肌波动性肌无力，活动后加重，休息后减轻，晨轻暮重	四肢近端肌无力为主，下肢症状重，脑神经支配肌不受累或轻，活动后可暂时减轻
疲劳试验	阳性	短暂用力后肌力增强，持续收缩后又呈病态疲劳，为特征性表现
Tensilon 试验	阳性	可呈阳性反应，但不明显
电生理	低频、高频重复电刺激波幅均降低，低频更明显	低频使波幅降低，高频可使波幅增高
血清检测	AchR - Ab 为主	VGCC - Ab 为主
治疗	抗胆碱酯酶药对症治疗，皮质类固醇病因治疗，血浆置换、免疫球蛋白静脉注射、胸腺切除等	二氨基吡啶治疗，病因治疗如手术切除肺癌。也可皮质类固醇、血浆置换、免疫球蛋白静脉注射等

(2) 肉毒杆菌中毒：肉毒杆菌毒素作用在突触前膜，影响了神经肌肉接头的传递功能，表现为骨骼肌瘫痪。但患者多有肉毒杆菌中毒的流行病学病史，应及时静脉输葡萄糖和生理盐水，同时应用盐酸胍治疗。

六、治疗

一经确诊，进行分型，了解肌无力的程度以便判断和提高疗效；进一步检查确定有无伴发胸腺瘤和合并其他自身免疫性疾病；注意有无感染和是否使用影响神经肌肉接头处传导的药物，有无结核、糖尿病、溃疡病、高血压、骨质疏松等干扰治疗的疾病。

(一) 一般支持治疗

主要是消除各种诱发因素和控制并发症。适当休息，保证营养，维持水电解质和酸碱平衡，降温，保持呼吸通畅，吸氧，控制感染，尤其注意不用影响神经肌接头的抗生素、镇静剂和肌肉松弛剂等药物。

(二) 胆碱酯酶抑制剂

使用于除胆碱能危象以外的所有患者，通过抑制胆碱酯酶，使乙酰胆碱的降解减少，神经肌肉接头处突触间隙乙酰胆碱的量增加，利于神经冲动的传递，从而使肌力增加，仅起对症治疗的作用，不能从根本上改变自身免疫过程。长期使用疗效渐减，并促进 AchR 破坏。故应配合其他免疫抑制剂治疗，症状缓解后可以减量至停药。

最常用为溴吡斯的明 (pyridostigmine bromide)，对延髓支配的肌肉无力效果较好，成人起始量 60mg 口服，每 4h1 次；按个体化原则调整剂量，根据患者具体情况用药，如吞咽困难可在饭前 30 分钟服药，晨起行走无力可起床前服长效溴吡斯的明 180mg，可改善眼肌型眼睑下垂，但有些患者复视持续存在起效较慢，不良反应较小，作用时间较长。副作用为毒蕈碱样表现，如腹痛、腹泻、呕吐、流涎、支气管分泌物增多、流泪、瞳孔缩小和出汗等，

预先肌内注射阿托品 0.4mg 可缓解症状。新斯的明常用于肌无力急性加重时。

(三) 免疫抑制剂治疗

1. 皮质类固醇 适应证为所有年龄的中-重度 MG 患者,对 40 岁以上成年人更有效,常同时合用抗胆碱酯酶药。常用于胸腺切除术前处理或术后过渡期。值得注意的是,应用肾上腺皮质激素治疗重症肌无力在治疗开始时,有可能使病情加重,因而最好能在病房中进行,准备好病情加重时的可能抢救措施。

(1) 泼尼松大剂量递减隔日疗法:60~80mg/d 或隔日开始,1 个月内症状改善,数月疗效达高峰,逐渐减量,直至隔日服 20~40mg/d 维持量。较推崇此法。

(2) 泼尼松小剂量递增隔日疗法:20mg/d 开始,每周递增 10mg,直至隔日服 70~80mg/d 至疗效明显时。病情改善慢,约 5 个月疗效达高峰,病情加重的概率少,但日期推迟,风险较大。

(3) 大剂量冲击疗法:甲基泼尼松龙 (methyl-prednisolone) 1g/d,连用 3 日;隔 2 周可重复治疗,2~3 个疗程。

2. 其他免疫抑制剂 激素治疗半年内无改善,可试用。

(1) 硫唑嘌呤 (azathioprine):成人初始剂量 1~3mg/kg·d,维持量 3mg/kg·d。抑制 T 细胞,IL-2 受体,每日 50~200mg,3 个月起效,12~24 个月高峰。应常规检查血象,发现粒细胞减少,及时换药和对症处理。

(2) 环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX):1 000mg + NS500ml,静脉滴注每 5~7 天 1 次。10 次后改为半月 1 次,再 10 次后改为每月 1 次。大剂量主要抑制体液免疫,小剂量抑制细胞免疫。冲击疗法疗效快,不良反应小。总量 $\geq 30\text{g}$ 。疗程越长效果越佳,疗程达 33 个月可使 100% 的患者达完全缓解而无复发,这说明记忆 T 细胞也受到了抑制。不良反应为骨痛,对症治疗好转后不复发。若 $\text{WBC} < 4 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\text{plt} < 60 \times 10^9/\text{L}$ 应暂停治疗 1~2 周,再查血象,若正常可继用 CTX。

(3) 环孢素 (cyclosporine):影响细胞免疫,多用于对其他治疗无效者,每天 3~6mg/kg,3~6 个月为 1 个疗程。常见不良反应为高血压和肾功能损害。

(四) 血浆置换

是通过清除血浆中 AchR 抗体、细胞因子和免疫复合物起作用。起效迅速,但疗效持续时间短,一般持续 6~8 周。多用于危象抢救、新生儿肌无力、难治性重症肌无力和胸腺手术前准备。每次平均置换血浆约 2 000~3 000ml,连续 5~6 次为 1 个疗程。缺点是医疗费用太高。

(五) 大剂量丙种球蛋白

治疗机制尚不完全明了,可能为外源性 IgG 使 AchR 抗体结合紊乱。常用剂量为每天 400mg/kg,静脉滴注,连续 5 天。多用于胸腺切除术后改善症状、危象抢救和其他治疗无效时。起效迅速,可使大部分患者在注射后症状明显的好转,疗效持续数周至数月,不良反应少,但价格昂贵。

(六) 胸腺切除

胸腺切除术能切除胸腺内肌样细胞表面上的始动抗原,切除抗体的主要来源(因胸腺是合成抗体的主要部位),胸腺切除后可见血中淋巴细胞迅速减少。适应于:①伴胸腺瘤的

各型重症肌无力（包括眼型患者），应尽可能手术。②60岁以下全身型MG，疗效不佳宜尽早手术，发病3~5年内中年女性手术疗效佳。特别对胸腺肥大和高抗体效价的年轻女性患者效果尤佳。③14岁以下患者目前尚有争议。症状严重患者风险大，不宜施行。

术前用肾上腺皮质激素疗法打好基础，再行胸腺切除术，术后继续用肾上腺皮质激素疗法巩固，本手术疗效的特点：①女性优于男性。②病情越轻、病程越短越好。③胸腺内的生发中心越多，上皮细胞越明显，手术疗效越好。④术前术后并用肾上腺皮质激素和放射治疗效果好。因胸腺切除的疗效常延迟至术后数月或数年后才能产生。

胸腺手术本身死亡率极低，有的学者甚至认为是0，胸腺手术死亡率不是由于手术本身而系术后可能出现的危象。为取得胸腺手术的疗效，手术前后的处理是十分重要的。一般来讲，希望患者能在肌无力症状较轻的状况下进行手术，以减少术后的危象发作。因而术前应使用适量的抗胆碱酯酶药或激素，把患者病情控制到较理想的程度，必要时可在术前使用血浆置换。

由于胸腺手术后的疗效一般需数月至数年才能有效，因而术后应继续给以内科药物治疗。非胸腺瘤患者，术后5年有效率达80%~90%，而胸腺瘤患者亦可达50%左右。

胸腺瘤与重症肌无力的并存：既不是胸腺瘤引起了MG，也不是MG引起了胸腺瘤，那只是并存关系，是免疫功能紊乱所导致的两个相伴疾病，30%MG患者有胸腺肿瘤。

对伴胸腺瘤的MG患者手术疗法的确切疗效尚未能做出结论。而对MG患者的胸腺的手术切除的缺点和危害性却发现了许多。①术后MG患者的病情恶化。②术后MG患者的抗乙酰胆碱受体抗体效价增高。③术后MG患者发生危象的机会增多。④术中死亡时有发生。⑤术后长期疗效并不理想。手术切除胸腺瘤不仅存活率较低，而且存活质量也较差。

伴有胸腺瘤的胸腺确实具有免疫调节作用，而且主要是免疫抑制作用，切除了这种具有免疫抑制作用的胸腺瘤以后使原来的MG症状恶化，抗体增高，甚至本来没有MG而术后诱发了MG等现象就不难理解了。对伴良性胸腺肿瘤的肌无力患者，特别是尚处于Ⅰ、Ⅱ期的良性胸腺瘤患者则应尽可能久地采用非手术的保守疗法。而对伴有浸润型（Ⅲ、Ⅳ期）胸腺瘤的MG患者应积极采用手术治疗，且尽可能地采用广泛的胸腺瘤和胸腺的全切手术。术前就尽快采用免疫抑制疗法，把MG患者的病情调整到最佳状态再进行手术，术后继续给予类固醇疗法、化学疗法和放射疗法等。

另外尚需提出的一个问题是部分原来没有重症肌无力临床症状的胸腺瘤患者，在手术切除胸腺瘤后临床上出现了重症肌无力，部分重症肌无力患者切除胸腺瘤后肌无力症状反而加重。这是一个临床事实，目前对此有多种解释，如认为胸腺瘤细胞可分泌抗肌无力因子，术后使已存在着的轻症重症肌无力（可能被临床漏诊）表现加重而被发现。也有人认为手术是促发产生重症肌无力的一种诱因等。

（七）胸腺放疗

可直接抑制胸腺增生及胸腺瘤，MG药物疗效不明显者，最好于发病2~3年内及早放疗，巨大或多个胸腺，无法手术或术前准备治疗，恶性肿瘤术后追加治疗。⁶⁰Co每日200~300cGy，总量5000~6000cGy。有效率达89.4%。大多在放疗后1~4年，完全缓解及显著好转率66.5%，2~20年随访，疗效较巩固。以往文献报告疗效欠佳多与剂量偏小有关。为预防放射性肺炎，对60岁左右的患者总量≤5200cGy，在放疗的同时最好不并用化疗。

(八) 伴胸腺瘤的 MG 患者的治疗

(1) 伴胸腺瘤的 MG 患者的治疗：采用手术、激素、放疗和环磷酰胺化疗综合治疗，提高远期生存率。原则上应针对胸腺肿瘤手术切除治疗，并清扫纵隔周围脂肪组织。即使年老患者也可争取手术或放疗。对拒绝手术或有手术禁忌证患者，采用地塞米松治疗，病情缓解后针对胸腺进一步采用胸腺区放射治疗，经长期随访，疗效稳定。5 年和 10 年生存率分别达到 88.9% 和 57.1%。

Masaoka 分期Ⅲ期和Ⅳ期患者，2 年和 5 年生存率分别达到 81.3% 和 50%，而未放疗患者仅为 25% 和 0。2 例经活检和 3 例复发者放疗后肿瘤明显缩小。

(2) 伴恶性胸腺瘤的 MG 患者：对恶性胸腺瘤手术和放疗后，仍反复出现 MG 危象，肿瘤复发转移，按细胞周期采用联合化疗治疗。MG 患者伴恶性胸腺肿瘤，虽手术切除肿瘤、放疗及激素治疗，患者仍易反复出现危象，并且 MG 症状难以控制，针对肿瘤细胞增殖周期，对手术病理证实恶性胸腺瘤，术后反复出现危象的 MG 患者，选用抗肿瘤药物组成联合化疗。

(九) 危象的治疗

一旦发生危象，应立即气管切开，并进行辅助呼吸、雾化吸入和吸痰，保持呼吸道通畅，预防及控制感染，直至康复。

(1) 调节抗 AchR 剂的剂量和用法：一般装上了人工呼吸器应停用抗胆碱酯酶剂 24 ~ 72 小时。可明显减少唾液和气管分泌物，这些分泌物与支气管痉挛和肺阻力增加有关。然后重新开始给予适量的新斯的明肌肉注射或溴吡斯的明鼻饲或口服。应从小剂量开始。

(2) 对诱因治疗：积极抗感染、降温、停用能加重 MG 的药物等。链霉素、卡那霉素、新霉素、黏菌素、多黏菌素 A 及 B、巴龙霉素及奎宁、氯仿和吗啡等均有加重神经肌肉接头传递及抑制呼吸肌的作用，应当禁用。地西洋、苯巴比妥等镇静剂对症状较重、呼吸衰竭和缺氧者慎用。

(3) 大剂量免疫球蛋白疗法：外源性 IgG 使 AchR 抗体结合紊乱，常用剂量为每天 400mg/kg，静脉滴注，连续 5 天。

(4) 血浆交换疗法：有效率 90% ~ 94%。通常每次交换 2 000 ~ 3 000ml，隔日 1 次，3 ~ 4 次为 1 个疗程。

(5) 大剂量糖皮质激素疗法：一般可用泼尼松每日 60 ~ 80mg，晨顿服，特大剂量甲基泼尼松龙（每次 2 000mg，静脉滴注，每隔 5 天 1 次，可用 2 ~ 3 次）停药过早或减量过快均有复发的危险。拔管后继续用激素（下楼法）、化疗、放疗或手术疗法。

(6) 环磷酰胺：1 000mg 静脉滴注每周 1 次（15mg/kg）以促进 T、B 淋巴细胞的凋亡。不良反应：第二天呕吐。可用甲氧氯普胺 10 ~ 20mg 肌肉注射，每日 2 次。骨痛可用止痛药。

由于辅助呼吸技术的高度发展，死于呼吸困难的危象已日益减少。从总体上讲，约 10% 的重症肌无力患者可发生危象，大多有促发诱因，胸腺切除术为促发危象之最重要原因，上呼吸道感染亦是一个重要的促发原因。危象的定义是症状的突然恶化并发生呼吸困难，因而危象的最基本治疗是进行辅助呼吸，控制诱因，保持生命体征及控制可能合并的感染。由于临床上实际很难区分肌无力危象及胆碱能危象，因而在危象时，原则上主张暂停用

乙酰胆碱酯酶抑制剂,但可继续使用肾上腺皮质激素。只要辅助呼吸进行得顺利,也不一定使用血浆置换或大剂量丙种球蛋白。当然治疗危象是血浆置换的重要适应证之一。危象前如已应用抗胆碱酯酶药物,则危象解除后应重新给以抗胆碱酯酶药物。

(十) 选择合理治疗的原则

(1) 确诊为重症肌无力后首先要合理安排活动与休息,原则上在不影响患者生活质量前提下尽量鼓励多活动,以多次小幅度活动为好。

(2) 再就是防止各种肌无力危象的诱发因素。

(3) 抗胆碱酯酶剂和肾上腺皮质激素两大主要治疗都是“双刃剑”。

抗胆碱酯酶剂具有两重性,治标不治本,治标疗效明显,可暂时缓解症状、改善吞咽和呼吸,勉强维持生命,为进一步进行免疫治疗争取时间。但不能从根本上改变自身免疫过程。长期使用疗效渐减,并可使神经肌接头损害加重,故应配合其他免疫抑制剂治疗。

肾上腺皮质激素治本不治表,见效慢,甚至可使病情一过性加重,免疫抑制剂的长远效果可使病情根本缓解,应是最根本的治疗措施。渐减法出现疗效快,但早期出现一过性加重者较多,适用于Ⅰ型和Ⅱa型;渐增法出现疗效慢,但一过性加重者较少,适用于Ⅱb、Ⅲ和Ⅳ型患者。一过性加重的出现是由于大剂量激素可抑制ACh释放。可用下列措施减轻肌无力加重现象:酌情增加溴吡斯的明的剂量和次数;补充钾剂和钙剂。不良反应:胃出血;股骨头坏死(为缺血性,做“4”字试验可早发现,行手术减压)。

(4) 血浆置换和丙种球蛋白疗法疗效确切,但效果为一过性,用于危重情况,以避免气管切开和上呼吸器。

(5) 胸腺切除术是治疗MG最根本的方法。全部胸腺及周围的淋巴组织彻底清扫干净。手术有效率达70%~90%。手术前后并用激素疗法,术后3年缓解率达100%,而对伴胸腺瘤的MG患者手术疗法的确切疗效尚未能做出结论。

七、预后

除上述力弱的波动性外,原则上讲重症肌无力并不是一个进行性发展的疾病。全身型患者,通常在第一个症状出现后数周至数月症状即会全部表现出来。眼肌型患者,如发病后2年仍局限于眼肌,则很少转变为全身型。自发性的缓解亦似乎主要发生在发病后的头2年内,因而头2年内对症状的观察及治疗是十分重要的。大多数MG患者用药物治疗可有效处理。常死于呼吸系统并发症如吸入性肺炎等。

典型病程是起病第1年首先影响眼肌,1年内陆续影响其余部分的肌肉。有20%~25%病程中自发缓解。近年来由于治疗方法和呼吸器械的改进,重症肌无力死亡率约4%。一般说来40岁以上的老年患者、起病急而严重、有胸腺瘤者预后较差。

(耿娜)

第二节 多发性肌炎

一、概述

炎症性肌病(inflammatory myopathies)是以肌肉纤维、纤维间和肌纤维内炎症细胞浸润

为病理特征,表现为肌无力和肌痛的一组疾病。主要包括多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎等。人们早已认识到横纹肌和心肌是许多感染性疾病唯一攻击的靶子,但许多肌肉炎症状态无感染病灶存在,提出自身免疫机制,至今尚未完全确定。

特发性多发性肌炎(idiopathic polymyositis, PM)和皮肌炎(dermatomyositis, DM)的病变主要累及横纹肌、皮肤和结缔组织。多发性肌炎是以多种病因引起骨骼肌间质性炎性改变和肌纤维变性为特征的综合征,病变局限于肌肉,累及皮肤称皮肌炎,如PM和DM均与结缔组织有关,则命名为PM或DM伴风湿性关节炎、风湿热、系统性红斑狼疮、硬皮病,或混合性结缔组织病等。本组疾病早在19世纪就已为人们所知,特发性PM和DM的病因及发病机制尚未明确。目前研究发现,可能的病因包括:

1. 感染 较多的研究显示,感染与PM/DM有关。如寄生虫、立克次体感染可造成严重的肌炎症状。目前对病毒的研究较为深入,至今已成功地用小RNA病毒,如柯萨奇病毒B₁,流行性腮腺炎(SAIDS)病毒及HTLV-1型(人T淋巴瘤病毒1型)病毒造成多发性肌炎样动物模型。病毒可能通过分子模拟机制,诱导机体产生抗体,在一些易感人群中导致PM/DM的发生。有人曾在电镜下观察到本病肌纤维有病毒样颗粒,但致病作用尚未得到证实,也未发现患者病毒抗体水平持续升高。PM和DM常伴许多较肯定的自身免疫性疾病,如重症肌无力、桥本甲状腺炎等,提出其与自身免疫有关。PM被认为是细胞免疫失调的自身免疫性疾病,也可能与病毒感染骨骼肌有关。DM可发现免疫复合物、IgG、IgM、补体等沉积在小静脉和小动脉壁,提示为免疫反应累及肌肉的小血管,典型病理表现为微血管周围B细胞为主的炎症浸润,伴有微血管梗死和束周肌萎缩。PM/DM常与恶性肿瘤的发生有关。国内报道DM伴发恶性肿瘤的频率为8%,国外报道其发生率高达10%~40%,PM合并肿瘤的发病率较DM低,约为2.4%。50岁以上患者多见,肿瘤可在PM/DM症状出现之前、同时或其后发生。好发肿瘤类型与正常人群患发肿瘤类型基本相似。

2. 药物 研究发现肌炎的发生可与某些药物有关。如乙醇、含氟的皮质类固醇激素、氯喹及呋喃唑酮等,药物引起的肌炎发病机制尚不清楚,可能是由于免疫反应或代谢紊乱所造成。药物引起的肌炎在停药后症状可自行缓解或消失。

3. 遗传因素 Behan等曾报道PM/DM有家族史。研究发现,PM/DM中的HLA-DR₃和HLA-B₈较正常人增高。PM/DM的自身抗体产生及临床类型与HLA表现型有关。包涵体肌炎HLA-DRI的发生率为正常对照组的3倍。经动物实验研究发现不同遗传敏感性小鼠患多发性肌炎的易感性明显不同。以上这些研究都说明PM/DM的发生有一定遗传倾向。

二、诊断步骤

(一) 病史采集要点

1. 起病情况 发病率为0.5~1.0/10万,女性多于男性。文献报道PM与DM的男女比例分别为1:5和1:3.75。本病可发生在任何年龄,呈双峰型,在5~14岁和45~60岁各出现一个高峰。本病在成人发病隐匿,儿童发病较急。急性感染可为其前驱表现或发病病因。呈亚急性至慢性进展,多为数周至数月内症状逐渐加重。

2. 主要临床表现 主要的临床表现包括:近端肌无力和肌萎缩,伴肌痛、触痛。DM患者还伴有皮疹的出现。

(1) 多发性肌炎的首发症状依次为下肢无力(42%)、皮疹(25%)、肌痛或关节痛

(15%) 和上肢无力(8%) 等。可出现骨盆带、肩胛带和四肢近端无力, 表现为从坐或蹲位站立、上下楼梯、步行、双臂上举或梳头等困难, 颈肌无力表现为抬头困难、头部歪斜。大多数学者认为 PM 合并周围神经损害是 PM 的一个罕见类型。郭玉璞等报道 43 例 PM 的神经或肌肉病理分析, 发现有 8 例并发神经损伤(18.60%), 提示 PM 合并神经损伤可能是变态反应性神经病对肌肉和神经两系统的损伤。最常见和最重要肌电图表现是运动和/或感觉神经传导速度减慢。有学者认为多发性肌炎是主要累及骨骼肌的疾病, 有时除肌病外还伴随周围神经损伤的表现, 如感觉损伤和/或肌腱反射消失等, 则称为神经肌炎(NM)。至于 PM 合并周围神经损伤是一独立的疾病, 还是 PM 病程中神经受损伤的表现之一, 目前还没有定论。

(2) 皮炎: ①肌无力表现与 PM 相似, 但病变较轻。②典型皮疹包括: 向阳性紫红斑: 上眼睑暗紫红色皮疹伴水肿, 见于 60% ~ 80% DM 患者, 是 DM 的特异性体征。Gottron 征: 位于关节伸面, 肘、掌指、近端指间关节多见, 为斑疹或在红斑基础上高于皮面的鳞屑样紫红色丘疹, 是 DM 特异性皮疹。暴露部位皮疹: 位于颈前、上胸部“V”区、颈后背上部、前额、颊部、耳前、上臂伸面和背部等处。技工手: 掌面和手指外侧面粗糙、鳞屑样、红斑样裂纹, 尤其在抗 Jo-1 抗体阳性 PM/DM 患者中多见。③其他皮肤病变: 虽非特有, 但亦时而出, 包括指甲两侧呈暗紫色充血皮疹, 指端溃疡、坏死, 甲缘梗死灶、雷诺现象、网状青斑、多形性红斑等。皮损程度与肌肉病变程度可不平行, 少数患者皮疹出现在肌无力之前, 约 7% 患儿有典型皮疹, 但始终无肌无力、肌病、酶谱正常, 称为“无肌病皮炎”。④儿童 DM 皮损多为暂时性, 临床要高度重视这种短时即逝的局限性皮肤症状, 可为诊断提供重要线索, 但常被忽略。⑤DM 伴发结缔组织病变较 PM 多见。⑥关节炎改变通常先于肌炎, 有时同时出现, 血清 CK 轻度升高。

PM 和 DM 患者常有全身表现, 所有系统均受累: ①关节: 关节痛和关节炎见于约 15% 患者, 为非对称性, 常波及手指关节, 引起手指屈曲畸形, 但 X 线无骨关节破坏。②消化道: 10% ~ 30% 患儿出现吞咽困难、食物反流, 造成胃反流性食管炎。③肺: 约 30% 患儿有肺间质改变, 急性间质性肺炎、急性肺间质纤维化临床表现, 部分患者为慢性过程, 临床表现隐匿。肺纤维化发展迅速是本病死亡重要原因之一。④心脏: 仅 1/3 患者病程中有心肌受累, 出现心律失常、心室肥厚、充血性心力衰竭, 亦可出现心包炎。心电图和超声心动图检测约 30% 出现异常, 其中以 ST 段和 T 波异常最常见。⑤肾脏: 约 20% 患者肾脏受累。⑥钙质沉着: 多见于慢性 DM 患者, 尤其是儿童。钙质在软组织内沉积, 若沉积在皮下, 溃烂后可有石灰样物流出, 并可继发感染。⑦恶性肿瘤: 约 1/4 患儿, 特别是 50 岁以上患者, 可发生恶性肿瘤, 多为实体瘤, 男性多见。DM 发生肿瘤多于 PM, 肌炎可先于恶性肿瘤 2 年左右, 或同时或晚于肿瘤出现。⑧其他结缔组织病: 约 20% 患儿可伴其他结缔组织病, 如 SLE、系统性硬化、干燥综合征、结节性多动脉炎等, PM 和 DM 与其他结缔组织病并存, 符合各自的诊断标准, 称为重叠综合征。

3. 既往史 患者既往病史对诊断有一定意义。特别要询问有否肿瘤和其他结缔组织病史。

(二) 体格检查要点

1. 一般情况 有些患者精神萎靡, 乏力。有肌肉和关节疼痛患者会出现痛苦面容, 可伴低热。有些晚期患者可出现呼吸功能障碍, 患者气促, 大汗淋漓等。