



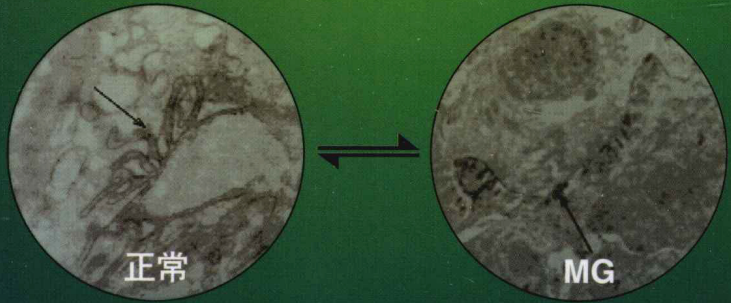
上海科技专著出版资金资助

主 编 涂来慧

副主编 蒋建明 吴 涛

# 重症肌无力

MYASTHENIA GRAVIS



第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

上海科技专著出版资金资助

# 重症肌无力

主 编 涂来慧

副主编 蒋建明 吴 涛

第二军医大学出版社

## 内 容 简 介

重症肌无力(MG)是一种比较常见的,可危及生命的自体免疫性疾病,一直是医学界的难题。作者经过30多年的不懈努力,在重症肌无力基础与临床实验研究领域进行了长期的探索,并积累了不少经验教训。本病原来难诊难治,逐步变为可诊可治,为我国攻克重症肌无力难题作出了积极贡献。全书共12章,从重症肌无力的发病机制、临床表现、诊治要点和危象监护与抢救等各方面进行了详尽的解析,图文并茂,简明易懂,可供相关的临床医生、基础研究人员、患者及其家属等学习参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

重症肌无力/涂来慧主编. —上海:第二军医大学出版社,2010.10

ISBN 978-7-5481-0037-9

I. ①重… II. ①涂… III. ①重症肌无力—诊疗  
IV. ①R746.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第064194号

本书出版由上海科技专著出版资金资助

出 版 人 石进英

责任编辑 许悦 单晓巍 王勇

### 重 症 肌 无 力

主 编 涂来慧

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路800号 邮政编码:200433

电话/传真:021-65493093

<http://www.smmup.cn>

全国各地新华书店经销

上海精英彩色印务有限公司印刷

开本:787×1092 1/16 印张:10.25 字数:243千字

2010年10月第1版 2010年10月第1次印刷

ISBN 978-7-5481-0037-9/R·846

定价:87.00元

主 编 涂来慧

副 主 编 蒋建明 吴 涛

参加编写人员(以章节顺序为序)

蒋建明	第二军医大学附属长海医院神经科
涂来慧	第二军医大学附属长海医院神经科
崔 义	第二军医大学附属长海医院神经科肌电图室
徐加磊	山东省聊城市第二人民医院神经科
左长京	第二军医大学附属长海医院影像科
汪建华	浙江省宁波市第二医院放射科
吴 涛	第二军医大学附属长海医院神经科
张晓松	第二军医大学附属长海医院放射治疗科
段 斌	第二军医大学附属长海医院放射治疗科
王志农	第二军医大学附属长海医院胸外科
余咏潮	第二军医大学附属长海医院胸外科
张咸宁	浙江医科大学医学院生物化学与遗传学系

## 主编简介

### 涂来慧



1930年6月出生于江西奉新,1955年毕业于重庆第三军医大学,被分配至上海第二军医大学附属医院外科工作,1958年调神经科任住院医师,1963年任主治医师,1978~1988年先后任讲师、副主任、副教授、教授及主任医师。50年来一直从事神经病学医疗、教学及科研工作。曾任中华医学会神经肌肉病学学组、中华临床神经生化学学组及上海神经内科学会委员,《中华神经科杂志》、《中国临床神经科学杂志》、《中国神经免疫学和神经病学杂志》等5种期刊编委。

1978年在国内首先开展重症肌无力临床实验研究,创立神经免疫生化实验室。亲临舟山渔港剖取鱼鳃放电器官,用眼镜蛇神经毒素提纯烟碱型乙酰胆碱受体蛋白,制成兔自身免疫实验性重症肌无力模型。论证MG自体免疫发病机制,为临床诊断和治疗提供理论根据。经过不断革新,1981年开始成批常规检测患者血清中该受体抗体及骨骼肌柠檬酸提取物抗体,能协助临床确定重症肌无力诊断,早期发现微小胸腺瘤,并在国内推广使用。通过逐个病例观察研究胸腺病理特征,选用免疫抑制剂、西药和中药、胸腺放射治疗及手术,创用经皮穿刺胸腺微波介入治疗胸腺增生或胸腺瘤,用联合化疗治疗恶性胸腺瘤,经常抢救危象患者,显著提高诊断水平和治愈率。使MG从原来的难诊难治,变成为可诊可治。先后获总后颁发军队科技进步二等奖2次、医疗成果二等奖1次,组织获得上海卫生局颁发中医科技二等奖。享受国家特殊津贴。带研究生10名,发表论文80余篇,参加国内外学术交流。参加编写出版《神经系统难病》及全国神经病学教材等专著。

# 前 言

重症肌无力是一种比较常见的神经肌肉接头自体免疫性疾病。主要表现为肌无力,轻者仅睁眼乏力,重者四肢无力,甚至呼吸困难,发生危象,可危及生命。病情容易反复波动,病程稽延。过去限于医学水平,对其既难诊断,更难治疗,并将此病不论病情轻微或危重,一概称为“重症肌无力”(MG)。至今国内外还沿用这个病名。顾名思义,该名称容易造成误解,增加患者不必要的顾虑,有必要澄清,作适当解释。

近40年来,随着现代分子生物学和神经免疫学的进步,本病的发病机制研究取得了突破性进展,已知发病主要是由于肌肉突触后膜烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)遭受自体免疫损害所致。随着诊疗工作不断改进,本病的疗效显著提高。长海医院神经科MG研究组于1978年开始从事MG中西医系统性临床实验研究,从舟山电鳗放电器官提纯nAChR蛋白,免疫接种于兔,制成MG动物模型。并先后从MG患者血清中测得nAChR抗体(nAChR - Ab)与骨骼肌柠檬酸提取物抗体(CAE - Ab),从而协助临床明确MG诊断,早期发现胸腺瘤。通过逐个弄清胸腺病理特征,因人、因时而异分别选用药物、胸腺放射或手术治疗;对反复出现危象、伴有恶性胸腺瘤极难治病例采用联合化疗,使疗效显著提高。使本病从原来的难诊难治,变为可诊可治。

鉴于目前国内外关于此病的专著不多,大量医学资料散布于各种杂志或会议汇编中,故作者有意编写本书。全书由长海医院参加本病临床实验研究工作多年、有丰富经验和通晓有关专业知识的专家执笔,着重总结长海医院30

年来救治 MG 的临床经验,反映国内外研究本病的新进展。力争写成一本可读性强,行之有效的专业书,以供临床医师和基础实验研究人员参考。

全书共分为 12 章。首先介绍 MG 的流行病学和临床表现,再由浅入深,探讨其发病机制,进一步介绍诊治要领。着重指出诊治的难点,介绍改进措施,尽可能多列举病例,说明实效。全书图文并茂,简明易懂,适于推广应用。

治病救人是医务人员的天职,也是我们工作的源泉和动力。本课题组多年来之所以能够开展一系列临床实验研究并取得成效,首先要感谢校院领导和诸学科同道的大力支持,如当初生化室乔志敏和冯政康同志积极协助开展电鳗和人类骨骼肌 nAChR 的提纯;病理科多年来一直为患者核实胸腺病理诊断,提供大量病理资料帮助临床选择合理治疗。我科张仁琴同志参与创建神经免疫生化实验室,克服重重困难,不断改进检测方法,并使年轻人张秀天尽快掌握技术,有效地辅助临床诊断和治疗。同时由衷不忘有许多医护人员,日日夜夜守候在急诊室、病房,奋力救治患者所付出的辛勤劳动。目睹 MG 患者的痛楚和耳闻家属提出迫切求治的期望,经常激发我们工作的热情和创新。还要感谢一批批研究生深入临床实验研究,刻苦钻研,完成课题,不断充实本书的内容。本书出版,承蒙第二军医大学出版社领导积极倡议、严谨而又细致的帮助,为民造福,在此也深表谢意。

当今生命科学发展迅猛,知识更新日新月异。作者才疏学浅,精力、时间有限,书中遗漏欠妥之处,尚祈广大读者批评指正。

涂来慧

2010 年 3 月

# 目 录

第一章 重症肌无力的流行病学 .....	( 1 )
第二章 重症肌无力的临床表现 .....	( 5 )
第一节 临床特征 .....	( 5 )
第二节 临床表现及其分型 .....	( 5 )
第三节 夹杂症 .....	( 8 )
第三章 重症肌无力的发病机制 .....	( 10 )
第一节 实验性自体免疫重症肌无力动物模型的建立 .....	( 10 )
第二节 烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR) .....	( 11 )
第三节 烟碱型乙酰胆碱受体抗体及其他抗体的免疫损害作用 .....	( 15 )
第四节 胸腺对重症肌无力发病的作用 .....	( 16 )
第五节 胸腺瘤对重症肌无力发病的作用 .....	( 21 )
第六节 遗传基因和病毒感染 .....	( 21 )
第四章 重症肌无力诊断依据与步骤 .....	( 25 )
第一节 诊断依据 .....	( 25 )
第二节 诊断分析步骤 .....	( 27 )
第五章 重症肌无力的肌电图诊断 .....	( 41 )
第一节 神经肌肉接头传递的基本概念 .....	( 41 )
第二节 重复神经刺激肌电图的检测 .....	( 43 )
第三节 单纤维肌电图的检测 .....	( 46 )
第四节 肌电图在重症肌无力诊断中的应用 .....	( 47 )
第六章 重症肌无力胸腺的影像学诊断 .....	( 50 )
第一节 胸腺的影像学检查技术及选择 .....	( 50 )
第二节 正常胸腺组织解剖及影像表现 .....	( 53 )
第三节 胸腺增生的影像学诊断 .....	( 59 )
第四节 胸腺肿瘤的影像学诊断 .....	( 62 )
第五节 CT引导下胸腺病变穿刺活检术及介入治疗 .....	( 83 )





第七章 重症肌无力的胸腺病理学诊断 .....	( 91 )
第一节 胸腺增生的病理诊断 .....	( 91 )
第二节 胸腺瘤的病理诊断 .....	( 92 )
第八章 重症肌无力治疗方法的选择和应用 .....	( 98 )
第一节 临床实用的治疗方法 .....	( 98 )
第二节 临床实验研究中的免疫疗法 .....	( 108 )
第九章 重症肌无力的放射治疗 .....	( 113 )
第一节 简述 .....	( 113 )
第二节 放射治疗的基本原理 .....	( 113 )
第三节 放射治疗的设备条件 .....	( 117 )
第四节 重症肌无力放射治疗的适应证 .....	( 117 )
第五节 重症肌无力的放射治疗方法 .....	( 118 )
第六节 胸腺放射治疗的注意事项 .....	( 119 )
第七节 胸腺放射治疗的并发症、预防和处理 .....	( 120 )
第八节 胸腺放射治疗的疗效 .....	( 120 )
第十章 重症肌无力的胸腺手术治疗 .....	( 122 )
第十一章 重症肌无力的基因和干细胞治疗 .....	( 129 )
第一节 基因治疗概述 .....	( 129 )
第二节 干细胞移植治疗 .....	( 131 )
第十二章 重症肌无力危象的监护与抢救 .....	( 136 )
第一节 重症肌无力危象分类 .....	( 136 )
第二节 病理生理学 .....	( 136 )
第三节 鉴别诊断 .....	( 139 )
第四节 重症肌无力危象的救治 .....	( 140 )
展望 .....	( 147 )
索引 .....	( 148 )

# 第一章 重症肌无力的流行病学

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种神经肌肉接头(neuromuscular joint, NMJ)处的自身免疫性疾病,人群中发病率较低,多为散发性,偶有家族遗传,但均为较小的家系。由于MG相对少见,至今未见该病大规模的精确定流行病学调查资料发表,但各地区不同样本数的流行病学资料也有不少。综合全球的相关资料,按照抽样调查的统计学方法分析,MG的流行病学情况已基本清晰。



## 一、发病率、患病率及流行情况

MG的年发病率,各地区报道有所差异,但一般不会超出0.4~2.5/10万这一范围。美国的专业书籍上记录为0.4/10万<sup>[1]</sup>;Phillips等<sup>[2]</sup>在美国弗吉尼亚中西部的调查发现,1970—1984年,在被调查的555 851人群中,新发病例73例,年平均发病率为0.91/10万;1975—1989年,Christensen等<sup>[3]</sup>在丹麦西部调查280万人,其平均发病率为0.5/10万;1988年,游鼎之等<sup>[4]</sup>在中国湖南省益阳县59万人口中调查,发现其年发病率为2.5/10万。

不同国家的城市和地区,患病率也存在差异。由于近几十年来,MG的诊治水平有明显提高,该病的病死率不断下降,患者生存期限受影响减少,患病率也随之提高,为5~40/10万。如美国Phillips等<sup>[2]</sup>报道,1980年的时点患病率为13.1/10万,1984年为14.2/10万,2000年超过20/10万。Phillips<sup>[5]</sup>估计,当年在美国近2.8亿人口中,MG患者数有5.3~5.99万。Ferrari等<sup>[6]</sup>在意大利北部Trento省调查44.5万居民,其时点患病率(1990年12月31日)为8.29/10万;丹麦Christensen等<sup>[3]</sup>报道的时点患病率(1990年1月1日)为7.8/10万;1988年,游鼎之等<sup>[4]</sup>报道中国湖南省益阳县该病的患病率为8/10万;Yu Yi等<sup>[7]</sup>在中国香港调查,时点(1992年1月1日)患病率为5.3/10万。MacDonald等<sup>[8]</sup>报道,英国伦敦MG的“终生患病率”达40/10万。

在不同人种之间,MG的发病率没有明显差异。发病也没有季节性。



## 二、发病年龄及性别

任何年龄都可发生MG。大多数资料认为女性发病多于男性,且在育龄期发病的性别差异更明显,而在青春期前和40岁以后两性之间发病率无差别。

长海医院神经科MG研究组(后称“本组”)统计1978—2006年的29年间长海医院住院及门诊资料完整的MG患者1354例,其年龄、性别的分布情况见表1-1。

从表1-1中可以看出,无论男女,在10岁以前均有一个就诊小高峰,而且男女患者数相同。这一年龄段的患者数占患者总数的22.75%。此后在11~60岁的5个年龄段中,男性的患者数基本相似,而女性随着年龄增加,患者数形成一抛物线形,即在21~30岁年龄段的患者数又增加,明显多于男性;21~40岁的患者数,女:男为1.7:1;在41~50岁年龄段,男女患者数又基本相同;51~60岁年龄段,男性的患者数又高于女性。在这组资料中,61



岁及以上的患者数减少,而且总的患者中也是女性多于男性,女性占 54.65%,男性占 45.35%。

表 1-1 1354 例 MG 的年龄、性别分布

年龄	男	女	合计
0~	154	154	308
11~	93	111	204
21~	80	153	233
31~	83	128	211
41~	98	93	191
51~	72	44	116
≥61	34	57	91
合计	614	740	1354

### 三、发病类型

本组统计的 1354 例患者的分布按改良 Osserman 分型,如表 1-2 所示。

表 1-2 1354 例 MG 按改良 Osserman 分型统计数据

类型	例数	百分比
I 型	616	45.80%
II 型		
A	164	12.11%
B	398	29.40%
III 型	44	3.25%
IV 型	132	9.75%

如果结合发病年龄进行分类,青少年以 I 型为主(387/512,75.59%),尤其是 11 岁以前发病的患者中,I 型占 88.31%(272/308);成年人则以全身型为主(592/842,占 70.31%)。

### 四、合并自身免疫性疾病

MG 为自身免疫性疾病,常合并其他自身免疫病。已有许多报道,其合并率为 2.3%~24.2%,平均 12.9%。本组 1354 例 MG 患者中,102 例合并其他自身免疫性疾病,占 7.53%,其中以甲状腺功能亢进、类风湿关节炎居多,少见的有甲状腺炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、血小板减少性紫癜、自身免疫溶血性贫血及哮喘等。

### 五、遗传易感性

虽然 MG 并非具有固定遗传模式的遗传病,但在报道的资料中有 1%~4% 为家族性的,最高者达 7.2%。截止 1970 年,在报道的 72 个家系中,39% 于 2 岁之内发病,22% 发生于 3~18 岁,39% 在 18 岁以后发病。76% 发生于一代,24% 发生于两代,没有三代均发病的。85% 的为 2 个成员发病,10% 为 3 个成员发病,更多成员发病的极少见。在双生子研究



中,6/15 同卵双生者发病,而 9/15 双卵双生者则不同时受累。

有资料分析<sup>[1]</sup>,在 800 例患者中,发现 4 个家系,每个家系累及 2 名成员,8 例患者中 7 例乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性,没有发现相关的 HLA 单体型。本组 1 354 例中,有 6 个家系共累及 13 例患者,其中 4 个家系为同代发病,2 个家系累及两代成员。家族性自身免疫性 MG 似乎很少见,但易与先天性 MG 相混淆,而后者常为家族性的。

## 六、病程及病死率

病程方面,一份来自英国的 1940—1980 年对 1 036 例 MG 患者自然史研究发现<sup>[9]</sup>,首发症状眼肌瘫痪占 53%,而肢体无力占 19%,其他为延髓、面肌和呼吸肌受累;发病后第一个月内单纯眼外肌受累占 40%,全身受累占 40%,只累及肢体占 10%,只累及延髓或延髓和眼外肌共同受累占 10%。发病 1 年内几乎所有患者均出现眼外肌受累,16%的患者长期随访只有眼外肌瘫痪;在发展成全身型的患者中 87%于发病 13 个月内发展成全身型,全身型患者中 83%在 36 个月内发展到最高峰,50%以上的 MG 死亡病例发生在这一阶段。

近年来,由于医疗条件改善和诊治水平的提高,MG 的病死率已明显下降。绝大多数 MG 患者的生命期限不受该病的限制,除非累及呼吸肌,出现危象。以下一些因素与预后不良有关:发病年龄超过 40 岁、病情急剧恶化、伴有胸腺瘤。反复发生危象的患者,病死率高。在 20 世纪 80 年代以前,MG 危象的病死率较高,国内报道为 57%~74%<sup>[10~11]</sup>,国外报道为 43%~80%<sup>[12~13]</sup>;涂来慧报道<sup>[14]</sup>,1956—1979 年发现 14 例危象,死亡 2 例,病死率 14%。近些年的报道,病死率一般不高于 5%<sup>[15~16]</sup>。本组统计的 1 354 例 MG 患者中,先后有 85 例出现危象,首次危象多在发病后 2 年内发生。随访患者中,在 29 年中死亡 16 例,病死率为 1.18%(16/1 354)。Yu Yi 等<sup>[7]</sup>报道的病死率为 2.7%。

(蒋建明 涂来慧)

## 参 考 文 献

- [1] JAN B M KUKS, HANS J G H OOSTERHUIS. Clinical presentation and epidemiology of myasthenia gravis[M]// KAMINSKI H J. Myasthenia gravis and related disorders. New Jersey: Humana Press, 2003: 93.
- [2] PHILLIPS L H, TORNER J C, ANDERSON M S, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia[J]. Neurology, 1992, 42: 1888.
- [3] CHRISTENSEN P B, JENSEN T S, TSIROPOULOS I, et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989[J]. Neurology, 1993, 43: 1779.
- [4] 游鼎之,徐德忠. 59 万人重症肌无力流行病学调查报告[J]. 中国神经精神疾病杂志,1988,14: 231.
- [5] PHILLIPS L H. The epidemiology of gravis[J]. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003, 998: 407.
- [6] FERRARI G, LOVASTE M G. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Trento(northern Italy)[J]. Neuroepidemiology, 1992;11: 135.
- [7] YU YI, HAWKINS B R, IP M S, et al. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese; 1. epidemiology and adult disease[J]. Acta Neurol Scand, 1992, 86: 113.



- [ 8 ] MACDONALD B K, COCKERELL O C, SANDER A S, et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK [J]. *Brain*, 2000, 123: 665.
- [ 9 ] DRACHMAN D B. Myasthenia gravis[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330: 1797.
- [10] 吕传真,刘长林.重症肌无力危象 28 例分析[J]. *神经精神疾病杂志*,1981,7(1): 23.
- [11] 张振馨,邓发智,谭铭勋.重症肌无力危象 24 例分析[J]. *中华内科杂志*,1982,21(5): 273.
- [12] OSSERMAN K E, GENKINS G. Studies in myasthenia gravis: Reduction in mortality rate after crisis[J]. *JAMA*,1963,183(2): 97.
- [13] TETHER J E. Management of myasthenia and cholinergic crisis[J]. *Am J Med*, 1955,19(5): 740.
- [14] 涂来慧.重症肌无力危象 14 例的抢救[J]. *神经精神疾病杂志*,1981,7(1): 39.
- [15] 谭兰,刘敏,王岩,等.重症肌无力病人危象 82 例临床分析[J]. *中华神经科杂志*,2002,35(2): 93.
- [16] THOMAS C E, MAYER S A, GUNGOR Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation[J]. *Neurology*, 1997,48(5): 1253.

## 第二章 重症肌无力的临床表现

### 第一节 临床特征

重症肌无力(MG)临床表现的共同特点有:

(1) 病初往往感到眼或肢体酸胀不适,或视物模糊,容易疲劳,天气炎热或月经来潮时疲乏加重,但无显著肌无力症状。

(2) 随病情发展,骨骼肌明显疲乏无力,症状大多表现晨轻夜重,经休息或用抗胆碱酯酶药物治疗后肌力好转。

(3) 骨骼肌无力分布部位和程度因人、因时而异,变化不定,不符合某一运动神经受损引起恒定的瘫痪症状和体征。

(4) 体格检查神经系统感觉、反射正常。

发现和识别 MG 的临床表现,是对 MG 进行诊断和治疗的先决条件和基本能力,需要详细询问病史,认真观察病情;此外,还需要了解 MG 的发病机制,结合病史解释症状和体征,这样理论联系实际,深化临床认识,核实病情,可不断提高诊断和治疗的水平。

### 第二节 临床表现及其分型

MG 并不少见,中国湖南省益阳县普查人群年发病率为 2.5/10 万,可见于任何年龄。中国 MG 患者发病年龄以儿童期较多见(61.7%在 6 岁以前发病),20~40 岁发病者女性较多,中年以后发病伴有胸腺瘤的患者以男性较多见。女性患者所生新生儿,其中约 10%经过胎盘转输获得烟碱型乙酰胆碱受体抗体(anti-nicotinic acetylcholine receptor antibody, nAChR - Ab),可暂时出现肌无力症状。少数有家族史。起病隐袭,病初仅出现眼或肢体酸胀、困倦乏力,未在意,不前往求医。肌无力症状通常晨轻夜重,但有少数患者的肌无力表现为晨重夜轻。也有急起暴发者,为呼吸肌无力,发生危象。后期肌肉变性纤维化,无力明显,固定不变,处于不完全瘫痪状态。全身肌肉均可受累,临床表现多种多样<sup>[1~3]</sup>。

#### 一、肌无力按分布部位分型

1. 眼肌型 眼外肌最容易受累,常为早期症状,亦可长期局限于眼肌。轻者睁眼无力,眼睑下垂,两眼不对称(图 2-1)。眼球运动受限,出现复视。睁眼时额肌代偿性地向上提缩。病初往往误认为眼病,就诊于眼科。两眼睑裂大小不等,或眼球歪斜、变化不定。仔细观察眼部体征于瞬间的细微变化,有助于发现和确定眼肌型肌无力的临床特征。后期眼球各方向运动明显受限,固定不动。然而也有少数患者,早期即出现两侧眼球固定不动,容易



误认为是动眼神经麻痹。眼内肌一般不受影响,两侧瞳孔等大,对光反应多正常。个别患者瞳孔大小可以不对称。



图 2-1 眼肌型 MG 的眼部外观

早期两眼球即固定不动,向各方向运动明显受限,睑裂小而不对称,瞳孔等大,并非眼运动神经麻痹

2. 延髓(或球)型 延髓外形如球状,所支配咽喉肌及舌肌常受累,因此得名。临床表现为讲话音调低沉,声嘶或呈鼻音。有的患者构音无力是惟一症状。如一例中年男性 MG 患者伴有恶性胸腺瘤,病初半年余仅表现发音低、声嘶,以后全身无力,胸腺瘤切除术后病情好转。有的临床表现为舌肌无力,运动不灵活,吞咽困难,进食缓慢;有的舌面不平,出现犁状纵沟,貌似运动神经元病,但无肌束颤动。如一例 28 岁 MG 患者,发音含糊、睁眼乏力已 5 年,检查发现舌面凹凸不平,呈犁状纵沟(图 2-2),伸舌困难,无肌束颤动,舌肌不萎缩。患者的胸腺增生(TH)切除术后舌肌力恢复,可伸出口外。

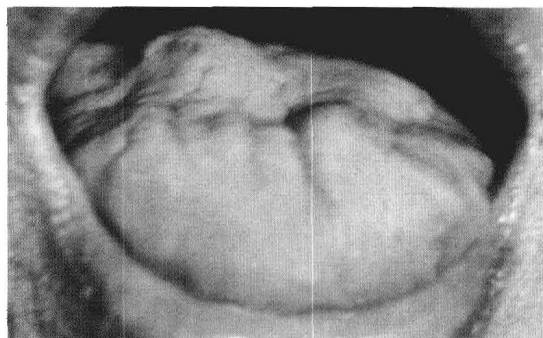


图 2-2 延髓型 MG 的舌面外观

患者舌面不平,呈犁状纵沟,无肌束颤动,并非运动神经元病

此外,面肌常受累,表现闭眼不全,额纹及鼻唇沟变浅。笑或露齿时口角后缩肌比上唇提肌更无力,使口唇上提如怒吼状。本病患者眼面歪斜,面部形状怪异,呈“MG 面容”。有的表现为咀嚼肌无力,吞咽困难。

3. 全身型 除眼肌、延髓肌无力外,患者的颈肌、躯干及四肢肌肉也无力,表现抬头困难,用手托头。洗脸、穿衣乏力,行走困难,不能久行。两侧上、下肢无力,尤其以肢体近端无力明显。腱反射存在,无感觉障碍。偶见肌萎缩。有的只表现由脊髓神经支配的四肢肌肉无力,故称为“脊肌型肌无力”。有少数肌无力局限于两下肢,患者不能久行,休息后暂时好转,易误认为一般疲劳力弱或截瘫,多处求医,莫衷一是。如一例女性患者,43 岁,半年多来两下肢行走乏力,曾多次到医院就诊,体查未见异常。经重复刺激腋神经三角肌,肌电图波

幅递减 28%，测血清 nAChR - Ab 为 4.58 P/N(Patient/Normal)，才确诊为 MG。后经胸腺放射治疗，肌力恢复正常。

临床常见全身型肌无力，除四肢、躯干无力外，常伴有眼肌或咽喉肌无力，甚至出现肋间肌、膈肌无力，胸闷气短，呼吸困难，发生危象。

## 二、Osserman 改良法分型

为标明 MG 肌无力分布部位、程度及病程，一般采用 Osserman 改良法分型，分为以下类型：

1. 眼肌型(I型) 仅眼外肌受累。
2. 全身型(II型) 其中IIA型表现眼、面和肢体肌无力，IIB型为全身无力并有咽喉肌无力。
3. 暴发型(III型) 突发全身无力，极易发生肌无力危象。
4. 迁延型(IV型) 病程反复2年以上，常由I型或II型发展而来。
5. 肌萎缩型(V型) 单纯肌萎缩极少见，多同时有全身肌无力。如一例28岁男性患者，眼睑下垂，发音不清，舌面凹凸不平，两手大、小鱼际部肌萎缩，肌内注射新斯的明1mg后睁眼明显好转，血清 nAChR - Ab 为 2.37 P/N，被确诊为 MG。

以上分型并非决然分割。临床类型随着病情缓解、复发或恶化而变动，往往混杂存在，只不过在病程中以某种类型表现较为突出。儿童 MG 一般以单纯眼肌型多见；而成人 MG 病初虽然也表现为眼肌型无力，数月或数年后大多发展为全身型。

## 三、儿童肌无力分类

1. 新生儿一过性 MG(neonatal transient myasthenia gravis) 母亲患 MG，患儿出生后即存在肌无力，哭声低弱，吞咽及呼吸困难，一般半个月后病情可缓解。
2. 少年型 MG(juvenile myasthenia gravis) 为儿童 MG 最常见的类型。大多在 10 岁以后发病，血清中可以查到 nAChR - Ab。

## 四、MG 临床表现

本病病程稽延，可缓解、复发或恶化。感冒、腹泻、激动、过劳、月经期、分娩或手术后常使病情加重，甚至出现危象，危及生命。

本病主要累及骨骼肌，也可有心肌损害，但多无明显心脏不适的主诉。而文献报道 MG 患者尸检中 25%~50% 有心肌损害。本组 15 例全身型 MG 患者通过心机械图及超声心动图检查，其中 10 例显示心功能损害，肌内注射新斯的明后功能得到改善<sup>[4]</sup>。如一例 MG 肌无力危象患者血压低，并无感染休克，注射新斯的明后血压上升，病情好转。

有的平滑肌受累，表现瞳孔不等大、呕吐、腹胀及排便无力。B 超或计算机体层摄影，(computerized tomography, CT)扫描发现肾盂积水、输尿管扩张。如一例 23 岁女性全身型肌无力伴系统性红斑狼疮患者，面部有蝶形红斑，下肢水肿，两眼内收不全，发音含糊，四肢无力，瞳孔左侧大于右侧；低频率刺激尺神经小鱼际部，肌电图示递减效应；查血清 nAChR - Ab 为 2.4 pmol/ml，抗体滴度较高；肾脏 B 超检查发现两侧肾盂积水，有液性暗区；腹胀、频繁呕吐，X 线摄片示麻痹性肠梗阻，肌内注射新斯的明 1 mg 后腹胀明显减轻。每日静脉滴注甲泼尼龙 80 mg，半个月后肌力好转，食欲增进，不呕吐，大便成形。复查肾 B 超，肾盂积水明显减少。



MG 除表现肌无力外,常有食欲减退、溏便、体重减轻等症状。本组 25 例 MG 患者,其中眼肌型 7 例、全身型 18 例,检测基础胃分泌功能,发现胃酸分泌总量平均值低于正常值,其中 4 例胃酸分泌总量为零,病情均较严重。可能是由于抗胃壁细胞抗体自体免疫反应所致。21 例作<sup>131</sup>I 三油酸甘油酯试验,服含<sup>131</sup>I 三油酸甘油酯 40  $\mu$ Ci 花生油乳剂,测 72 h 粪便的放射性排出率,均值比国内正常值高,提示 MG 患者存在脂肪消化不良<sup>[5]</sup>。

## 五、肌无力危象

肌无力危象是指肌无力加重,特别以呼吸肌(包括膈肌、肋间肌)及咽喉肌严重无力,导致呼吸困难,胸闷气短。喉头与气管分泌物增多。常需端坐,若平卧,横膈上顶,胸廓变小,呼吸更为困难。正常人咳嗽时腹壁肌肉收缩,腹壁下陷;而 MG 患者由于膈肌及腹肌无力,用手触摸其腹壁,令其咳嗽,可发现患者腹壁松弛,随咳嗽动作被动隆起,出现呼吸矛盾运动。以上观察呼吸运动的简便方法,有助于早期发现和确定危象者。危象多在重病、感冒发热或腹泻时诱发。伴有胸腺瘤者更容易发生危象。通常分为以下 3 种类型:

1. 肌无力危象 为疾病本身肌无力加重所致,此时胆碱酯酶抑制剂(ChEI)往往药量不足,加大药量或静脉注射依酚氯铵(腾喜龙)后肌力好转。常由感冒诱发,也可发生于应用神经-肌肉阻滞剂(如链霉素)、大剂量皮质类固醇以及胸腺放射治疗或手术后。

2. 胆碱能危象 因 ChEI 过量,使乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)免于水解,于突触间隙积聚过多,表现胆碱能毒性反应:肌无力加重,肌束颤动(烟碱样反应,终板膜过度除极化);瞳孔缩小(于自然光线下直径 $<2$  mm),出汗,唾液增多(毒蕈碱样反应);头痛,精神紧张(中枢神经系统反应)。注射依酚氯铵后肌无力症状不见好转,反而加重。

3. 反拗性危象 对 ChEI 暂时失效,加大药量无济于事。

## 第三节 夹杂症

MG 还可伴有其他疾病:10%~15%的 MG 患者伴胸腺瘤<sup>[6]</sup>;其次为甲状腺功能亢进(1.8%~10.1%);少数伴甲状腺功能减退(0.9%)。MG 容易伴发其他自身免疫性疾病,MG 合并甲状腺功能异常者并不少见,尤其以伴发甲状腺功能亢进者多见。MG 伴发甲状腺功能减退虽比较少见,但以成年女性较多,且病情较重,值得临床重视<sup>[7,8]</sup>。李罗清等报道<sup>[8]</sup>MG 伴甲状腺功能减退 24 例,其中 12 例 MG 和甲状腺功能减退几乎同时发病。9 例先有甲状腺功能亢进,经药物治疗、放射线碘、甲状腺手术后改变为甲状腺功能减退;4 例由桥本甲状腺炎引起甲状腺功能减退,均经甲状腺活检证实。

矫毓娟等报道<sup>[9]</sup>264 例 MG 患者,检测甲状腺抗体包括甲状腺球蛋白抗体(TG - Ab)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO - Ab)和甲状腺微粒抗体(TM - Ab),由回顾性临床分析发现,甲状腺抗体阳性患者伴发胸腺增生或胸腺瘤的概率明显升高,MG 伴胸腺瘤的患者胸腺中除有肌样细胞和骨骼肌含有烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)共同抗原蛋白外,还存在促甲状腺激素(TSH)受体。由此可见 MG 与多种病情并存,与交叉免疫应答有关。

此外,MG 还可伴类风湿关节炎、红斑狼疮、干燥综合征、自体溶血性贫血、多发性硬化、Isaacs 综合征和天疱疮等。如一中年女性曾先患甲状腺功能亢进,药物治疗后痊愈;继之患