

重症肌无力指南导读

重症肌无力

概述

全身型重症肌无力 (generalized myasthenia gravis, GMG) 是神经肌肉接头处因自身抗体破坏突触后膜导致神经肌肉接头传递障碍的疾病。临床表现为骨骼波动性无力、不耐疲劳，活动后加重，休息后减轻。症状多分布于眼部、球部、四肢肌肉，严重者累及呼吸肌造成呼吸衰竭。

病因

由特异性抗体介导、细胞和体液免疫参与，累及神经肌肉接头突触后膜，导致神经肌肉接头传递障碍。患者外周血中可发现乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体、骨骼肌特异性受体酪氨酸激酶 (MuSK) 抗体或低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 (LRP4) 抗体。例如，MG 患者外周血中测得的 AChR-Ab，作用于神经肌肉突触后膜的乙酰胆碱受体，起到封闭受体、激活补体、破坏突触后膜等作用，导致神经肌肉接头传递功能障碍，肌肉疲劳无力。

重症肌无力日本指南摘录

症状分布	眼肌型			全身型					
				轻症～中等症			重症～危象		
病型	早期发作	晚期发作	胸腺瘤相关	早期发作	晚期发作	胸腺瘤相关	早期发作	晚期发作	胸腺瘤相关
胸腺切除	适应症仅为胸腺瘤相关的MG			适应症为胸腺瘤相关的MG以及其他			改善症状优先		
口服免疫疗法	口服激素 免疫抑制剂			口服激素 免疫抑制剂			血液净化疗法 大剂量静脉用免疫球蛋白 为中心 激素冲击治疗 口服免疫抑制剂		
非口服免疫疗法	激素冲击治疗			血液净化疗法 大剂量静脉用免疫球蛋白 激素冲击治疗					
对症疗法	胆碱酯酶抑制剂，硝酸萘唑啉眼药水，眼睑提拉术						原则上不进行 针对吞咽障碍的过度治疗		

疾病分类

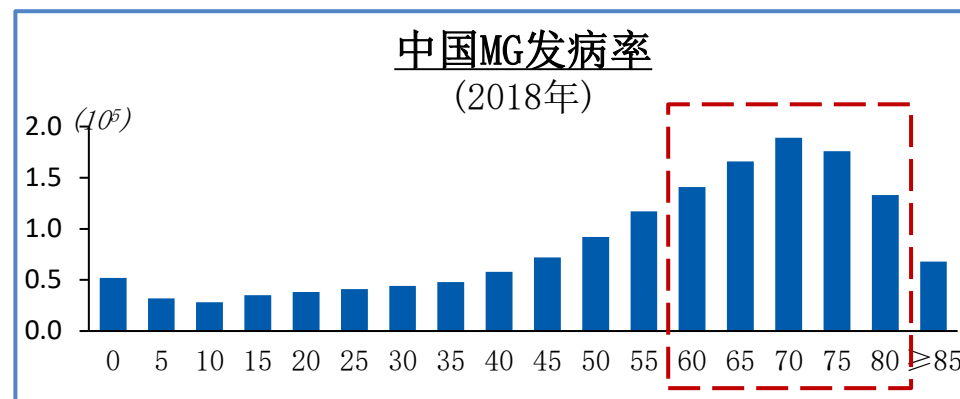
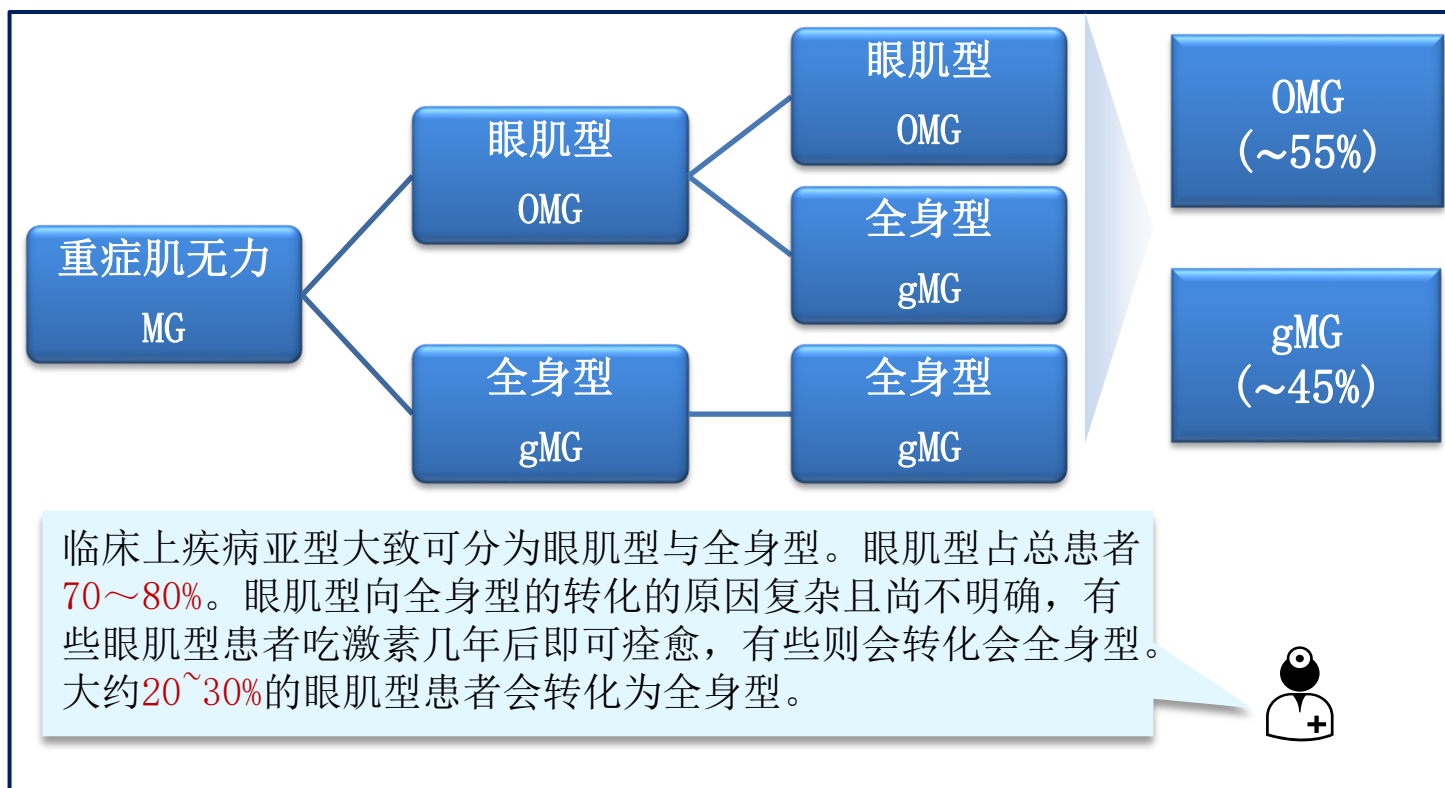
- 早发型MG：非胸腺瘤并发例，50岁未发
- 晚发型MG：非胸腺瘤并发例，50岁后发
- 胸腺瘤相关MG：并发胸腺瘤，任何年龄

流行病学调查

患者数量：2020中国重症肌无力诊疗指南里发病率为0.68/10万（全球0.4~1.0/10万）

患者年龄：各个年龄阶段均可发病，**青年**（尤其是**女性**），**老年人**为高发人群

患者分层：眼肌型与全身型；眼肌型占初发总患者**70~80%**



不断提高诊断率及MG患者自身的就诊意识

- 临床意识：中国社会在**2015年**和**2020年**，中国免疫学会神经免疫分会出版并不断更新MG治疗指南
- 社会意识：中国患者从发病到确诊约需要**1.65年**（2018年），尚存很大的改进空间。

MG亚组分类及临床特点

亚组分类	抗体	合并其他肌无力抗体	发病年龄	胸腺	胸腺切除
OMG	AChR MuSK LRP4	极少	任何年龄	正常或异常	证据不足
AChR-GMG (早发型)	AChR	极少	<50岁	胸腺增生	获益
AChR-GMG (晚发型)	AChR	合并Titin, RyR抗体	>50岁	胸腺萎缩, 小部分增生	可能获益 (胸腺增生)
MuSK-MG	MuSK	极少	任何年龄	正常	不推荐
LRP4-MG	LRP4	极少	任何年龄	正常	不推荐
抗体阴性MG	未检测到AChR MuSK LRP4	可能出现	任何年龄	正常或增生	证据不足
胸腺瘤相关MG	AChR	通常合并 Titin, RyR抗体	任何年龄	胸腺上皮 细胞瘤	可能获益

注：MG：重症肌无力；OMG：眼肌型MG；GMG：全身型MG；AChR：乙酰胆碱受体；MuSK：肌肉特异性受体酪氨酸激酶；LRP4：低密度脂蛋白受体相关蛋白4；Titin：连接素；RyR：兰尼碱受体

MGFA临床分型

- MGFA: 美国重症肌无力基金会 (Myasthenia Gravis Foundation of America)
- 目的: 评估疾病严重程度, 指导治疗及评估预后
- 同时疾病严重程度还可根据定量MG评分 (QMGs) 进行评估

分型	临床表现	
I 型	眼肌无力, 可伴闭眼无力, 其他肌群肌力正常	眼肌型
II a型	主要累及四肢肌或 (和) 躯干肌, 可有较轻的咽喉肌受累	轻度全身型
II b型	主要累及咽喉肌或 (和) 呼吸肌, 可有轻度或相同的四肢肌或 (和) 躯干肌受累	轻度全身型眼外肌受累 > 四肢乏力
III a型	主要累及四肢肌或 (和) 躯干肌, 可有较轻的咽喉肌受累	中等全身型
III b型	主要累及咽喉肌或 (和) 呼吸肌, 可有轻度或相同的四肢肌或 (和) 躯干肌受累	中等全身型眼外肌受累 > 四肢乏力
IV a型	主要累及四肢肌或 (和) 躯干肌受累, 可有较轻的咽喉肌受累	重度全身型
IV b型	主要累及咽喉肌或 (和) 呼吸肌, 可有轻度或相同的四肢肌或 (和) 躯干肌受累	重度全身型眼外肌受累 > 四肢乏力 肠内营养
V 型	气管插管, 伴或不伴机械通气 (除外术后常规使用); 仅鼻饲而不进行气管插管的病例为IV b 型	开放气道

治疗方法

分类

机制

临床定位

药物治疗法

- | | | |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 胆碱酯酶抑制剂 | <ul style="list-style-type: none"> 胆碱酯酶可以水解乙酰胆碱，通过抑制剂可以阻止水解过程，从而增加肌肉细胞附近乙酰胆碱浓度，减少乙酰胆碱受体抗体的影响 | <ul style="list-style-type: none"> 最常用的一种疗法，是治疗所有类型MG的一线药物。 |
| <ul style="list-style-type: none"> 免疫抑制剂
(激素类及非激素类) | <ul style="list-style-type: none"> 减少·抑制有害抗体的产生 | <ul style="list-style-type: none"> 糖皮质激素目前仍为治疗MG的一线药物 非激素类免疫抑制剂在糖皮质激素减量以及预防MG复发中发挥重要作用 |
| <ul style="list-style-type: none"> 生物制剂 <ul style="list-style-type: none"> 靶向B细胞治疗 靶向补体抑制剂 | <ul style="list-style-type: none"> 通过靶向B细胞膜分子CD20实现特异性清除B细胞 通过靶向抑制补体C5激活有效阻止补体级联反应 | <ul style="list-style-type: none"> 用于对激素和免疫抑制剂疗效差的难治性gMG, 特别是MuSk-MG, 对部分AChR-MG也有效 用于对其他免疫抑制治疗无效的AChR抗体阳性gMG (AChR-g MG)有显著疗效 |

手术治疗

- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 胸腺切除术 | <ul style="list-style-type: none"> MG主要致病物质乙酰胆碱受体抗体(AChR)主要在胸腺内合成，手术切除胸腺可避免神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体永久不可逆性损伤 | <ul style="list-style-type: none"> 合并胸腺瘤的MG案例应尽早行胸腺切除手术 非胸腺瘤的MG案例，推荐在疾病早期行胸腺切除，可减少免疫抑制剂的使用剂量 |
|---|--|--|

治疗方法

分类

机制

临床定位

血液净化

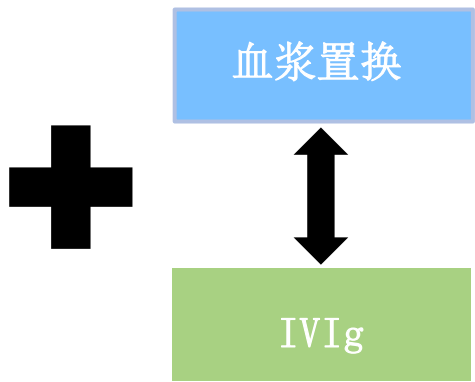
- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 单纯血浆置换 | <ul style="list-style-type: none"> • 使用新鲜冰冻血浆/白蛋白制剂置换体内含有致病物质的血浆成分，快速有效降低体内致病物质浓度 | <ul style="list-style-type: none"> • 国际（ASFA, JSFA）及中国MG指南中均为治疗MG的一线免疫疗法 |
| <ul style="list-style-type: none"> • 双重滤过血浆置换 | <ul style="list-style-type: none"> • 同上 | <ul style="list-style-type: none"> • JSFA指南推荐为清除自身抗体的一线治疗 |
| <ul style="list-style-type: none"> • 免疫吸附 <ul style="list-style-type: none"> • 蛋白A吸附 | <ul style="list-style-type: none"> • 吸附材料为蛋白A，依靠较强的Fc结合选择性清除IgG类致病物质 | <ul style="list-style-type: none"> • ASFA及JSFA指南中，免疫吸附疗法是疾病急性期的一线治疗手段 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Immusorba吸附 | <ul style="list-style-type: none"> • 吸附材料为色氨酸，依靠范德华力及亲疏水性特性选择性清除抗乙酰胆碱受体抗体 | <ul style="list-style-type: none"> • 此处并未包含蛋白A吸附 |

IVIg





- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 静脉注射丙种免疫球蛋白 | <ul style="list-style-type: none"> • 具体治疗机制尚不明确，推测可能与大剂量被动给与IgG可以抑制抗体的合成有关 | <ul style="list-style-type: none"> • 临床定位与血浆置换相似，但是偏向于中、重度程度患者 |
|---|--|--|

疾病初期

- PE或IVIg在疾病初期的治疗中几乎没有应用的机会
- 初始治疗常用胆碱酯酶抑制剂：溴吡斯的明
- 激素类或口服非激素类免疫抑制剂

	选择	效果	临床偏好
急性加重期	血浆置换	<ul style="list-style-type: none"> • 一般在施行后立即起效，持续1~2月 • 减少激素的使用剂量 • 可治疗疾病范围广 	<ul style="list-style-type: none"> • 肌无力危象期首选 • 胸腺切除术的围手术期中使用 • 对应伴随感染患者慎用
	IVIg	<ul style="list-style-type: none"> • 一般在5-10天后起效，持续1~2月 • 无法减少激素使用剂量 • 可能存在过敏或无效 	<ul style="list-style-type: none"> • 稳定的中、重度MG患者使用 • 施行便捷 • 无感染风险
难治性MG	1L免疫抑制剂 2L生物制剂 3L胸腺切除术		<ul style="list-style-type: none"> • 针对难治性MG，目前尚无统一方案 • 通常采用免疫抑制剂+血浆置换的方式进行治疗 • 上述方案无效或出现激素抵抗病例时，采取生物制剂联合血浆置换的方案 • 合并胸腺瘤的MG案例应尽早行胸腺切除手术 • 非胸腺瘤的MG案例，推荐在疾病早期行胸腺切除，可减少免疫抑制剂的使用剂量 • MuSK-MG不推荐行胸腺切除
长期管理		<ul style="list-style-type: none"> • <u>血液净化在MG的慢性管理中几乎没有应用的机会</u> • 药物有效地改善了MG患者的总体预后，有望成为SOC的首选药物 • 生物制剂正在解决难治性gMG患者未得到满足的需求 	

Apheresis & Myasthenia Gravis

指南推荐		其他疗法		长期管理	
中国指南	PE		生物制剂		生物制剂
ASFA	PE/PA (1B)		IVIg		免疫制剂
JSFA	PE/IA/DFPP (1B)				

	低	中	高
	PE 约2.7万	IVIg 约3.1万	生物制剂 约8~10万
剂量和频率	2-3L血浆/次 3-6次	IVIg0.4g/ (kg·d) 5d	375mg/m ² 间隔一周给药一次连续给药4周
治疗时间	10-14天内	5天	2~4周



启示

使用认可

- 中国&国际的诊断和治疗指南在不断更新
- 认可Apheresis其的治疗效果

在急性治疗/难治MG方面具有竞争力

- 疾病急性期/肌无力危象期Apheresis 或许比IVIg更具成本效益

疾病预防/长期管理缺乏竞争力

- Apheresis在MG的慢性管理中几乎没有应用的机会
- 药物有效地改善了MG患者的总体预后
- 生物制剂正在解决难治性gMG患者未得到满足的需求