

DOI:10.16305/j.1007-1334.2024.10

重症肌无力中西医结合全程管理模式专家共识

盛昭园, 沈洁, 董云, 陈建, 戴梦

上海中医药大学附属上海市中西医结合医院(上海 200082)

【关键词】 重症肌无力; 中西医结合; 全程管理; 专家共识

Expert consensus on whole process management model of integrated traditional Chinese and Western medicine for myasthenia gravis

SHENG Zhaoyuan, SHEN Jie, DONG Yun, CHEN Jian, DAI Meng

Shanghai TCM-Integrated Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China

Keywords: myasthenia gravis; integrated traditional Chinese and Western medicine; whole process management; expert consensus

重症肌无力(myasthenia gravis, MG),是由自身抗体介导的获得性神经-肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病,主要的致病性抗体为乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor, AChR)、肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)、低密度脂蛋白受体相关蛋白4(low-density lipoprotein receptor related protein 4, LRP4)。MG全球患病率为(150~250)/100万,预估年发病率为(4~10)/100万^[1-2]。我国MG发病率约为0.68/10万,女性发病率略高;住院死亡率为14.69%,主要死亡原因包括呼吸衰竭、肺部感染等^[3]。流行病学调查显示,各个年龄阶段均可发病,30岁、50岁、70~74岁^[3]呈现3个发病高峰。中国儿童及青少年MG患病以眼肌型为主,很少向全身型转化^[4-5]。

中西医结合诊疗模式是中国独有的诊疗方式,中西医优势互补,可提高临床诊疗效果。本专科组织重症肌无力领域资深专家从临床诊治经验出发,结合文献检索结果,先后开展数次专家咨询与论证,将中医“治未病理念”贯穿于整个病程,形成重症肌无力中西

医结合全程管理专家共识,发挥中西医结合优势,提升诊疗水平,使患者得到多学科参与的、更为及时有效的救治。

1 重症肌无力中西医结合全程管理的定义

重症肌无力按照病程分类则分为发病期、缓解期、复发期及稽留期^[6]。

发病期:疾病初发,表现症状多样,较多出现:①眼睑下垂,常有两眼交替发病的特点;②眼球运动障碍可有复视;③吞咽、咀嚼困难,面部表情展示困难;④言语构音障碍;⑤肢体、躯干运动障碍;⑥咯痰无力,呼吸困难。见到类似患者首先导诊至神经内科或专科明确诊断(新斯的明实验、肌无力抗体检查、肌电图、胸腺检查;有眼睑下垂、复视、眼球运动障碍等眼部症状的可以请眼科会诊),根据检查结果制定相应的中西医结合治疗方案。

缓解期:一般为治疗后症状好转的患者,继续专科门诊治疗,长期随访,根据患者病情变化给予对应的中西医结合治疗。

复发期:指缓解期患者,由于药物应用不当、感染、手术、分娩等原因导致病情复发,临床症状重现甚至加重。此类患者需根据患者复发的病情轻重区分,轻症患者门诊制定治疗方案,定期门诊复查及治疗;重症患者需住院诊治,制定对应的中西医结合治疗方案,预防重症肌无力危象发生。若出现急性呼吸衰竭、危及生命的危象状态,需麻醉科、重症加强护理病房(ICU)紧急给予气管插管、呼吸机辅助通气等治疗,待条件允许

[基金项目] 上海市卫健委进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划项目(ZY[2021-2023]-0209-07);上海市卫健委“十四五”中医特色专科和中医急诊能力提升项目(ZYTSZK2-5);上海市虹口区第二轮“国医强优”三年行动计划项目(2022年-2024年)(HKGYQYXM-2022-15);上海市虹口区卫健委中医药科研项目(HKQGYQY-ZYY-2023-05)

[通信作者] 盛昭园,主任医师,硕士研究生导师;E-mail: rjwm@163.com

再转入神经内科或专科继续诊疗。

稽留期:MG 多次复发后,病情即停留在一定状态,难以改善,或联合使用免疫抑制剂治疗仅能短期改善病情,遇病因触动即复发加重,或西药(免疫抑制剂)虽能缓解病情但不良反应大,难以久用,或患者合并多种疾病致使治疗用药受限,上述因素导致部分患者临床

疗效差,肌无力症状长期存在,或反复发作,可归类于稽留期。临床上这类患者多归属难治性 MG。此期病情顽固、缠绵难治,以综合调理,改善病情,减轻症状,提高患者生活质量为主导思想。

2 重症肌无力中西医结合全程管理的内容

2.1 就诊流程管理 见图 1。

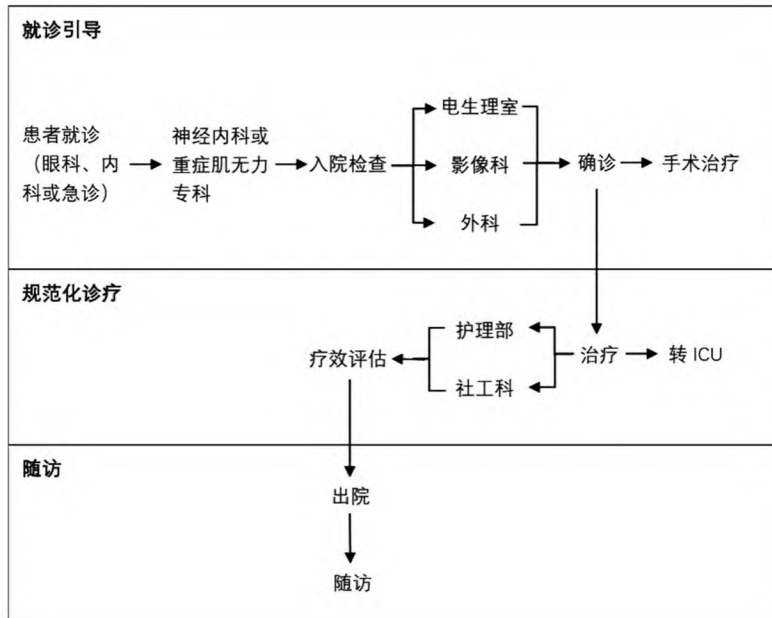


图 1 就诊流程管理图

2.1.1 就诊引导 重症肌无力患者的就诊引导(引导至神经内科或重症肌无力专科),可帮助重症肌无力患者尽快到相关科室就诊,进而有助于重症肌无力患者早期诊断,减少疑似患者的漏诊与误诊。主要分为 3 部分工作:①院内疾病科普和宣教:通过在院内允许的公共区域内摆放重症肌无力科普资料、播放疾病科普视频等方式,提高重症肌无力疾病认知度。②其他科室/医联体转诊患者引导:向其他相关科室宣传,引导患者正确就医。③急诊来院患者,判断疾病的严重程度,给予相应的紧急治疗,确定是否为重症肌无力危象,积极进行相关治疗。

2.1.2 规范化诊疗 根据患者病史及体征初步诊断后:①导诊进入专科门诊进行诊治,完善相关检查(新斯的明实验、重复电刺激检查、重症肌无力抗体检测),收集患者信息,给予专科联系方式便于后期就诊。②复诊提醒:在复诊前联系患者,提示患者需进行下一阶段的诊疗。③诊疗管理:收集患者信息,详细记录病程,制定后续治疗方案。④健康教育:患者就诊期间,定期安排时间和有需求的患者及其家属进行一对一地沟通、心理辅导;每月组织健康教育,从疾病的认知、治疗、常见问题答疑等层面进行疾病的科普教育;从医院人文宣教的层面增强患者对疾病治疗的信心。⑤协调多学科管理:协调对疑难病例的多学科合作管理。

2.1.3 随访 缓解期随访是指完成规范化治疗之后的随访,随访内容包括以下 3 个方面:①随访提醒:相关医护在患者恢复期随访时间节点通过电话、微信告知患者,提醒患者按时进行随访。②随访信息录入:完善患者身份信息记录,记录患者病程,治疗及康复的过程。③健康教育/咨询:随访期间,患者可通过多途径进行线上或线下的咨询。

2.2 多学科合作模式管理

2.2.1 电生理室辅助诊断 神经电生理检查在 MG 诊断和鉴别诊断中发挥重要作用,主要包括重复神经电刺激(RNS)、单纤维肌电图(SFEMG)等^[7]。

(1)重复神经电刺激(RNS):在重复运动神经刺激检查中,采用低频(3-5Hz)重复电刺激神经干,在相应肌肉记录复合肌肉动作电位(CAMP)。常规检测的神经包括面神经、副神经、腋神经和尺神经,连续 10 次刺激,结果以第 4 或第 5 波与第 1 波的波幅比值进行判断,波幅衰减 10% 以上为阳性,称为波幅递减^[8]。除了低频重复电刺激,高频重复电刺激也需要交代,因为 lambert-eaton 综合症的低频重复电刺激也是阳性。

(2)单纤维肌电图(SFEMG):单纤维肌电图使用特殊的单纤维针电极测量同一神经肌纤维电位间的间隔是否延长来反映神经-肌肉接头(NMJ)处的功能,并非常规的检测手段,敏感性高,不受胆碱酯酶抑制剂影

响,主要用于 OMG 或临床怀疑 MG 但 RNS 未见异常的患者。

2.2.2 影像科辅助诊断 所有确诊 MG 的患者需进一步完善胸腺影像学检查[纵隔 CT 或核磁共振(MRI)],目的是检出 MG 患者伴有的胸腺异常,包括胸腺增生及胸腺瘤,辅助临床制定进一步的诊疗方案。10%~15% 的 MG 患者有胸腺瘤,65%~70% 的 MG 患者伴有胸腺增生,25% 的 MG 患者胸腺正常或退化。CT 为 MG 患者首选检测胸腺方法,胸腺瘤检出率可达 94%,MR 有助于区分一些微小胸腺瘤和以软组织包块为表现的胸腺增生,必要时可行 CT 或 MRI 增强扫描^[9-11]。

(1)胸腺增生:胸腺厚度能准确反映胸腺浸润性疾病(增生和肿瘤),正常腺体的平均厚度随着年龄的增加而降低,20 岁以下者胸腺最大厚度(左/右) ≤ 1.8 cm,20 岁以上胸腺最大厚度(左/右) ≤ 1.3 cm,超过该标准者为胸腺异常。胸腺增生 CT 表现为胸腺弥漫性增大,两侧大致对称,增生的胸腺密度均匀、边缘光滑,无明显占位效应及周围结构侵犯^[12]。利用胸腺的 CT 表现判断 MG 患者的胸腺有无异常时,除了要观察胸腺直径大小、厚度、形态、边缘情况外,还应该重视胸腺内部密度是否均匀,有无结节状或条索状软组织灶或强化灶。当 CT 很难对胸腺增生或占位的性质给出明确诊断时,MRI 通常被选用,MRI 可观察到更多解剖细节,为鉴别正常胸腺组织和增生以及胸腺肿瘤提供更可靠的依据。

(2)胸腺瘤:MG 合并胸腺瘤的概率为 10%~15%,属于副肿瘤综合征,任何年龄均可发病,男女均可发病,相对发病高峰在 50~60 岁。部分胸腺瘤侵袭性低,形态规则,边缘光滑^[12]。胸腺瘤一般为偏侧性生长,内部可见纤维间隔;并且一般表现为高 CSR 值、低 S II 值;磁共振扩散张量成像(DWI)上明显扩散受限,表面扩散系数(ADC)值减低;正电子发射计算机断层影像(PET/CT)上胸腺瘤可表现为稍高摄取^[12]。

胸腺瘤的影像学检查方法首选 CT 检查,CT 能准确显示肿瘤的部位、大小、数目,突向一侧还是双侧,显示肿瘤的边缘,判断有无周围浸润以及外科可切除性。增强无明显强化,考虑胸腺囊肿可能大,临床建议观察随访;强化明显支持胸腺瘤诊断,临床建议及时手术。故平扫不能很好地区分胸腺囊肿或胸腺瘤。MRI 是评估胸腺瘤的有用诊断工具,因为 CT 上不能确定的胸腺区肿瘤可以在 MRI 上进一步区分。MRI 用于评估对邻近结构的侵袭性,尤其是肿瘤与周围结构脂肪间隙的侵犯情况具有优势。

2.2.3 外科辅助手术 胸腺瘤特点和大致病理分型^[13-14]:胸腺瘤为前纵隔最常见的肿瘤,好发于 40~50 岁年龄组,肿瘤呈类圆形,可伴有分叶,瘤灶多位于前

纵隔中部,偏于一侧。在增强 CT 中,肿瘤呈近似均匀性强化,后期可出现囊变、坏死。恶性胸腺瘤边缘多不规则,可侵及胸膜,也可累及心包、胸骨等。

组织学进行分型。A 型胸腺瘤:即髓质型或梭形细胞胸腺瘤。AB 型胸腺瘤:即上皮细胞、淋巴细胞混合型胸腺瘤。B 型胸腺瘤:被分为 3 个亚型。B1 型胸腺瘤:即富含淋巴细胞的胸腺瘤、淋巴细胞型胸腺瘤、皮质为主型胸腺瘤或类器官胸腺瘤;B2 型胸腺瘤:即皮质型胸腺瘤;B3 型胸腺瘤:即上皮型、非典型、类鳞状上皮胸腺瘤或分化好的胸腺瘤;C 型胸腺瘤:即胸腺癌,组织学上此型较其他类型的胸腺瘤更具有恶性特征。

Masaoka 分期^[15]:以 Masaoka 分期为标准,将胸腺瘤分为 I-IV 期。I 期表示仅仅局限包膜内胸腺瘤;II 期表示肉眼可观察已入侵纵隔脂肪、胸膜;III 期表示已侵及心包、肺部、大血管;IV 期表示存在胸膜、心包种植;V 期表示已发生淋巴、血液转移,已经发生癌变。

非胸腺瘤患者^[16]:①非胸腺瘤 OMG:对其他治疗无效的 OMG 患者可行胸腺切除;②非胸腺瘤 GMG:针对非胸腺瘤 AChR-GMG,推荐在疾病早期行胸腺切除,可减少其他免疫抑制剂使用。MuSK-MG 不推荐行胸腺切除。胸腺切除起效时间为 6~24 个月不等。部分 MG 患者经胸腺切除后可完全治愈,也有部分 MG 患者胸腺切除仍需长期免疫抑制治疗。

2.2.4 急诊/ICU 辅助 急诊接诊一般为急性期或者加重期:指重症肌无力患者本身病情加重或治疗不当引起呼吸肌无力,出现急性呼吸衰竭,而危及生命的状态。

重症肌无力危象先兆症状:吞咽、咳痰不能,呼吸困难,或伴烦躁、出汗、震颤。

院外发生的应急预案:到院后走急诊绿色通道,急诊科医生即先后予新斯的明肌注、吸氧、心电监护、无创通气等呼吸支持,急查血气分析、血常规、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原、肝肾功能、电解质、血糖等急诊生化,请神经内科急会诊,危重者请麻醉科和 ICU 会诊,麻醉科评估插管风险后,与家属谈话签字,在静麻下气管插管。ICU 评估病情后,与家属谈话签字,予简易呼吸器辅助通气,转入 ICU 接有创呼吸机辅助通气。在神经内科和 ICU 联合评估下,患者 1 周内无脱机可能后,及时和家属谈话签字,气管切开续接呼吸机辅助通气。请营养科会诊,评估患者营养状况,制定肠内营养方案。

院内发生的应急预案:①发现患者有重症肌无力危象症状^[17]后,护士应立即通知医生,简易呼吸器辅助通气,高流量吸氧,同时置患者于仰卧位,患者如果呼吸困难,是难以平躺的,常呈端坐呼吸,头偏向一侧。②保持呼吸道通畅,备好吸痰装置,及时清除口鼻腔分

分泌物。③推急救车置床旁,迅速建立静脉通路,遵医嘱给予新斯的明针,简易呼吸器辅助呼吸,麻醉科插管未到可以先用气囊人工辅助通气。④呼麻醉科行气管插管,同时联系急救设备中心送呼吸机。备好气管插管用物:喉镜、气管插管、导丝、胶布、注射器、牙垫、听诊器等。⑤麻醉科医生到场行气管插管,护士做好配合,插管成功后接呼吸机辅助呼吸。⑥严密观察患者瞳孔、意识、呼吸、血压、心率、血氧饱和度的变化。⑦病情好转后,做好基础护理、心理护理。⑧在抢救结束后,书写护理记录单。⑨转入ICU,密切观察患者生命体征变化。⑩脱机后,转回神经内科或专科,继续进一步诊治。

抢救流程:发现患者重症肌无力危象→通知医生→及时清理口鼻腔分泌物→遵医嘱给予新斯的明针→气管插管→呼吸机辅助呼吸→严密观察病情→告知家属→记录抢救过程→转入ICU。

2.2.5 护理辅助 (1)一般护理:轻症者适当休息,病情进行性加重者须卧床休息,鼓励患者做力所能及的事情,尽可能地自理生活,必要时协助其完成日常生活,满足患者的合理需要。

(2)生活护理:指导患者充分休息,活动宜选择清晨、休息后或肌无力症状较轻时进行,并自我调节活动量,以不感到疲劳为原则,评估好日常生活的活动能力。

(3)饮食护理:多食用纤维素、钙、蛋白质、钾含量丰富的食物,避免干硬和粗糙食物,对吞咽困难的患者进行重点监护^[18]。

(4)安全护理:①误吸的预防护理;②呼吸道的护理;③压疮的预防护理;④感染预防。

(5)康复护理:对患者患肢进行主动训练,从而避免患者由于长期疲惫致使个体肢体痉挛加强,在运动的过程中注重对个体关节活动度的训练。对早期患者鼓励加强肢体功能锻炼;重症者协助其每日多做被动活动,或进行按摩,防止肌肉萎缩。

(6)用药护理:告知患者常用药物服用方法,避免因药物不当而诱发肌无力危象和胆碱能危象。

(7)情志护理:重症肌无力病程长且病情容易复发,感冒或劳累后加重。需关心体贴患者,使其心情舒畅,避免不良刺激;创造温馨范围,增强其治病信心;给予患者和家属心理支持;保持乐观的生活态度,生活要顺应自然界变化的规律,适应自然环境四季的更替^[19-20]。

(8)重症肌无力危象护理:呼吸机监测,人机配合情况,必要时吸痰等^[21-23]。

2.2.6 社工科辅助 对于轻症及康复后患者,针对重症肌无力的病理和病因,在治疗过程中,患者及其家属

的心态、情绪对治疗效果起到很重要的作用。对于重症肌无力危象患者处于濒死状态,具有紧张、焦虑、恐惧、畏死的矛盾心理,家属和医务人员相互配合,对患者进行心理关怀,共渡难关^[24]。

2.3 病程管理

2.3.1 发病期 尽早给予中医药汤剂及综合治疗,轻重症患者选择合适剂量的抗胆碱酯酶药物联合中医药控制病情,根据病情变化选择是否加用激素或免疫抑制剂。

2.3.1.1 中医治疗^[25] (1)中医辨证分型:中医证型的名称和分类参照《中医诊断学》^[26]中的有关标准。方药详见本项目组撰写的《基于海派中医特色的重症肌无力一体化综合诊疗专家共识》。

①脾气虚型 必备条件:a.疲倦乏力,眼睑下垂;b.舌质淡,舌体嫩胖,舌苔薄白;c.脉濡。

参考条件:a.大便易溏薄;b.纳食减退。

本型常见于眼肌型、轻度全身型患者。

治拟补中益气升阳法,强力益气方加减主之。

②气阴亏虚型 必备条件:a.疲倦乏力,眼睑下垂;b.舌质偏红,舌体偏小;c.舌苔花剥或少苔无苔;d.脉细弱或细数。

参考条件:a.复视;b.口干;c.纳呆。

本型常见于中重度全身型患者。

治拟补肾滋阴益气法,养血强力方加减主之。

③脾肾阳虚型 必备条件:a.全身无力,少气胸闷,发声低微;b.憎寒怕冷,腰酸;c.舌质淡,舌体胖大,苔薄白;d.脉沉细。

参考条件:a.面色晄白;b.小便清长,大便溏薄或完谷不化。

本型多集中见于中重度全身型患者。

治拟益气温阳补肾法,补肾通督方加减主之。

④络脉阻滞型 必备条件:a.凝视斜视,眼球运动受限;b.舌质或舌下络脉紫黯;c.脉弱或涩。

参考条件:a.面色少华;b.大便易溏薄,纳食减退。

本型常见于奥氏分型Ib型有严重的眼肌麻痹患者。

治拟通络散瘀法,通络散滞方加减主之。

⑤大气下陷型 必备条件:嗽甚不得卧。

参考条件:气脱者喘汗。

治拟补肾纳气法,参蛤强肌力方加减主之。

(2)中医综合治疗:①针灸疗法^[27-30],②梅花针,③滚针^[31],④穴位埋针,⑤穴位贴敷,⑥功法锻炼,⑦饮食治疗。

2.3.1.2 西医治疗 (1)改善神经肌肉接头传递,提高安全系数,常规给予胆碱酯酶抑制剂(AChEI)治疗,强调药物剂量和时间安排的合理性与个体化。治疗3个月后症状无明显改善,加用小剂量激素或联用硫唑嘌呤

呤、他克莫司等免疫抑制剂。

(2) 辅助治疗: 提高神经肌肉接头兴奋性, 恢复终板电位诱导, 可予极化液静脉滴注, 或甲钴胺治疗。

(3) 如胸部 CT 发现纵隔占位, 请放射科、胸外科会诊, 明确纵隔占位的性质、有无手术指征。若行手术治疗, 术后根据胸腺瘤的病理结果以及重症肌无力病情状况追加局部放疗或联合化疗及中西医结合治疗^[32-33]。

2.3.2 缓解期 宜中医辨证分型, 配合功法锻炼、饮食治疗等综合治疗。中医药及西药的激素、免疫抑制剂, 在这一阶段减到最小维持剂量, 以达到最大获益和最小副作用的目的, 甚至可以完全用中医药来维持稳定状态。

2.3.3 复发期 明确复发波动原因, 调整治疗方案, 如胸腺瘤术后复发, 复查胸部 CT、PET-CT, 请放射科、胸外科会诊, 明确复发转移范围, 明确有无手术指征, 制定术后放疗、化疗靶向治疗方案等。如出现重症肌无力危象, 请 ICU、肾内科会诊, 转入 ICU 抢救或血浆置换等。若系感染诱发, 积极控制感染, 根据细菌培养, 选择合适的抗菌素, 中医药在这一阶段改扶正为主, 变为祛邪为主。若系激素减量后症状反弹, 则激素宜加量至症状完全控制, 并寻求用具有糖皮质激素样作用中药或其他免疫抑制剂部分或完全替代激素。

2.3.3.1 重症肌无力危象的临床表现 主要包括延髓肌和呼吸肌进行性无力, 不能维持正常通气功能, 患者烦躁不安, 大汗淋漓, 口唇和指甲发绀。呼吸困难, 痰涎壅盛, 甚至神志不清, 气息将停, 肢体不温, 汗出淋漓, 脉沉细微弱或欲绝。

2.3.3.2 重症肌无力危象的治疗原则^[34] (1) 视病情及时给予气管插管或气管切开、吸痰, 呼吸机辅助或控制通气, 并切实掌握呼吸机性能及各项参数。确保呼吸道通畅, 并严格落实呼吸道管理的相应措施, 对症治疗, 监护生命体征, 护理到位。针对危象诱发原因, 采取对应处置。

(2) 胆碱酯酶抑制剂的应用: 应立即予新斯的明针剂 1~1.5 mg+阿托品 0.5 mg 肌肉注射, 重症肌无力危象患者必要时 20~30 min 可再注射 1 次。还可以给予新斯的明 2 mg+阿托品 1 mg+5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠 500 mL 静脉滴注维持。

(3) 保持有效通气: 在抢救危象时, 保持呼吸道通畅, 维持呼吸功能, 是提高抢救成功率、减少死亡率的一项重要措施。

(4) 及时鼻饲保证药物和营养的供给: 及时鼻饲可以保证胆碱酯酶抑制剂的应用, 保证营养和水分的补充, 也可以减少异物进入呼吸道, 减少或减轻肺部感染。

(5) 重症肌无力危象必要时采用干润疗法: 气管切开辅助呼吸保证下, 采用干润疗法, 停用胆碱酯酶抑制

剂 72 h, 以后胆碱酯酶抑制剂再从小剂量开始用药。

(6) 肾上腺糖皮质激素的应用: 在有辅助呼吸的条件下, 可采用激素冲击疗法。

(7) 积极控制感染: 肺部感染是诱发危象的常见诱因, 当危象发生后又加重肺部感染。

(8) 大剂量免疫球蛋白静脉滴注疗法: 在抢救重症肌无力危象时, 可应用大剂量免疫球蛋白静脉滴注疗法, 成人用法用量为 0.4 g/kg/d, 连续 5 天一个疗程。

(9) 血浆置换疗法: 血浆置换可迅速清除血浆中的乙酰胆碱受体抗体, 是抢救危象的重要手段, 可获得快速而显著的效果^[16]。

(10) 免疫抑制: ①硫唑嘌呤, ②他克莫司, ③吗替麦考酚酯, ④环孢素, ⑤甲氨蝶呤。

(11) 中医辨治: 重症肌无力危象, 为元气衰败, 大气下陷, 致气脱亡阳、阴阳离决, 实属危候。中医辨证属元气衰败(元气虚脱、气脱亡阳)型。急当治拟益气固脱、回阳救逆, 补肾纳气、肃肺化痰, 参附汤和人参蛤蚧散加减主之。可酌情使用参附注射液、参麦注射液。

神志不清者: 温开, 可用苏合香丸(研细与煎剂混合后胃管注入); 凉开, 可用醒脑静注射液静脉滴注。

2.3.3.3 肺部感染的治疗 感染发生会加重重症肌无力的肌肉无力症状, 是诱发危象和导致死亡的重要因素。感染性疾病加重重症肌无力的机制目前还不清楚, 可能是发热时突触后膜去极化的时间缩短, 胆碱活力增加, 神经-肌肉的信息传递功能障碍加重, 因而加重了重症肌无力的症状。肺部感染是诱发危象的常见诱因, 当危象发生后又加重肺部感染。不能应用对神经-肌肉有阻滞作用的抗生素, 如多粘菌素类、氨基苷类、林可霉素、克林霉素、万古霉素、喹诺酮类抗生素和磺胺类药物。可选用青霉素类、头孢菌素类等^[35]。已气管切开的患者, 则应根据呼吸道分泌物细菌培养药敏试验结果, 采用最有效的广谱抗生素, 而且剂量和疗程要足, 对高热持续不退的顽固性肺炎, 可采用抗生素气管内滴入, 加超声雾化, 可增加控制肺部感染的效果。

2.3.4 稽留期 中医药在辨证分型的基础上, 以加大扶正的力度为主, 如加用野山参、胎盘粉、参蛤强肌力胶囊等, 配合针灸、功法等综合治疗。西药以调整剂量或联合用药为主, 如联合靶向药物艾加莫德、利妥昔单抗等。

2.3.4.1 中医治疗 (1) 参考发病期中医辨证分型及用药。

(2) 中医综合治疗: ①针灸疗法, ②梅花针, ③滚针, ④穴位埋针, ⑤穴位贴敷, ⑥功法锻炼, ⑦饮食治疗。

2.3.4.2 西医治疗 (1) 改善神经肌肉接头传递, 提高

安全系数,常规给予胆碱酯酶抑制剂(AChEI)治疗,强调药物剂量和时间安排的合理性与个体化。

(2)肾上腺皮质类固醇激素治疗。

(3)免疫抑制:①硫唑嘌呤,②他克莫司^[36-37],③吗替麦考酚酯,④环孢素,⑤甲氨蝶呤^[38],⑥环磷酰胺,⑦前述免疫抑制药物和激素的联合使用。对于部分对类固醇激素不敏感的难治型重症肌无力,尤其是有球麻痺症状的患者,可考虑加用免疫抑制剂^[39]。

(4)免疫调节:①人血静脉丙种球蛋白制剂^[40],②血浆置换^[41]。

(5)对于难治性重症肌无力患者,可酌情加用生物靶向药物,如依库珠单抗或靶向FcRn的艾加莫德,以及适应证外用药的靶向B细胞的利妥昔单抗^[42]。此外,一些靶向免疫系统不同组分的生物制剂仍在临床研究,如靶向B细胞激活因子的泰它西普以及靶向FcRn的巴托利单抗等^[43-44]。

2.3.4.3 并发病症的治疗原则 本病有与其他自身免疫性疾病交叉或伴发的倾向,涉及多系统,症状错综,辨证复杂,凡足以致虚或伤及形体从而损耗元气,加重本病的伴发病、症,均应同时兼顾治疗,具体应用时遵从以下原则:①并发病、症与本病辨证机理一致(同一属性),采取异病同治;②并发病、症与本病辨证机制相悖,则两者有机地兼顾(如伴甲亢则变益气升阳为益气育阴潜阳法);③短暂之标症(如感冒、感染等),集中药力先期解决;④伴有胸腺瘤者,控制病情后原则上主张手术治疗。

全程管理模式在我国起步较晚,目前在国内尚处于初级阶段,全程管理模式构建缺乏系统化,因此,此专家共识建立后仍需大力推动全程管理的实践,不断改善并推动专科发展,逐渐形成系统化的重症肌无力中西医结合全程管理模式。

执笔:

盛昭园 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院

沈洁 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院

董云 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院

陈建 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院

戴梦 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院

专家共识组成员(按姓氏笔划顺序排序):

丁建勇 复旦大学附属中山医院

乐文蔚 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院

朱文增 中国中医研究院广安门医院
李文辉 复旦大学附属儿科医院
江艳芬 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院

何君芳 甘肃中医药大学附属医院
况时祥 贵州中医药大学第二附属医院
陈璇 南京大学医学院附属苏州医院
徐一慧 昆山市第一人民医院
徐燕 上海中医药大学附属曙光医院
董海生 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院

董继宏 复旦大学附属中山医院
(利益冲突说明:所有参与本共识制定的专家均声明不存在利益冲突)

参考文献:

[1] CARR A S, CARDWELL C R, MCCARRON P O, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis[J]. BMC Neurol, 2010, 10: 46.

[2] HELDAL A T, OWE J F, GILHUS N E, et al. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study[J]. Neurology, 2009, 73(2): 150-151.

[3] CHEN J, TIAN D C, ZHANG C, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: A nationwide population-based study[J]. Lancet Region Health, 2020, 5: 100063.

[4] HUANG X, LI Y, FENG H, et al. Clinical characteristics of juvenile myasthenia gravis in southern China[J]. Front Neurol, 2018, 9: 77.

[5] HONG Y, SKEIE G O, ZISIMPOULOU P, et al. Juvenile-onset myasthenia gravis: autoantibody status, clinical characteristics and genetic polymorphisms[J]. J Neurol, 2017, 264(5): 955-962.

[6] 况时祥,况耀莹.重症肌无力中西医结合分型分期论治探讨[J].中国中医急症,2019, 28(11): 1993-1997.

[7] 郑会晓,杨花芳.重症肌无力神经电生理研究进展[J].临床荟萃,2019, 34(4): 370-372.

[8] 刘艳艳,陈月秋,赵晓丽,等.不同类型重症肌无力患者的神经电生理特点及临床[J].癫痫与神经电生理学杂志,2022, 31(5): 263-268.

[9] PRIOLA A M, PRIOLA S M. Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor[J]. Clin Radiol, 2014, 69(5): e230-e245.

[10] GENTILI F, PELINI V, LUCI G, et al. Update in diagnostic imaging of the thymus and anterior mediastinal masses[J]. Gland Surg, 2019, 8(Suppl 3): S188-S207.

[11] SUSTER D, RONEN N, PIERCE D C, et al. Thymic Parenchymal Hyperplasia[J]. Mod Pathol, 2023, 36(8): 100207.

[12] 王圣中,刘晨熙,胡玉川,等.胸腺增生的影像学研究进展[J].国际医学放射学杂志,2021, 44(4): 438-441.

[13] 张杰,朱蕾.“国际胸腺恶性肿瘤兴趣组织关于 WHO 胸腺瘤和胸腺癌组织学分类应用共识”的解读[J].中华病理学杂志,2015, 44(3): 153-157.

[14] 谭群友,陶绍霖,刘宝东,等.重症肌无力外科治疗中国临床专家共识[J].中国胸心血管外科临床杂志,2022, 29(5): 529-541.

- [15] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 中国胸腺上皮肿瘤临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4): 395-404.
- [16] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 1-12.
- [17] 关宇. 重症肌无力危象治疗中无创机械通气的应用价值[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(2): 84-86.
- [18] 胡孝勤. 全程营养管理对重症肌无力患者营养指标、呼吸功能及生活质量的效果分析[J]. 当代护士(下旬刊), 2019, 26(8): 48-50.
- [19] 刘琳琳. 健康信念教育对重症肌无力患者自我感受负担、自我效能及生存质量的影响[J]. 护理实践与研究, 2019, 16(12): 62-65.
- [20] 袁爱玲. 心理护理对重症肌无力患者负性情绪的作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(64): 363-364.
- [21] 戴琰, 王建峰. 呼吸机用于重症肌无力危象患者的临床观察及护理措施[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18: 91-92.
- [22] 杜燕. 重症肌无力危象的预防及护理[J]. 健康必读, 2019(36): 108.
- [23] 龙兴霞, 姚梅琪, 姚金兰. 重症肌无力危象的危险因素与护理进展[J]. 护理与康复, 2022, 21(3): 94-97.
- [24] 石嘉. 重症肌无力患者自我感受负担与社会支持、应对方式的相关性研究[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(1): 115-117.
- [25] 况时祥, 况耀鋈, 李艳. 中医药治疗重症肌无力的特色、优势和潜力[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(1): 32-35.
- [26] 李灿东. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 290, 316.
- [27] 孔琪, 姚菁怡, 戴宗昊, 等. 针灸治疗重症肌无力如何取穴——一项数据挖掘研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(2): 647-654.
- [28] 金子开, 高兵, 张利达, 等. 基于古籍探讨针灸治疗全身型重症肌无力诊疗思路[J]. 中国针灸, 2021, 41(7): 819-822.
- [29] 陈嘉悦, 图娅, 辛随成, 等. 针刺治疗重症肌无力的临床取穴特点[J]. 世界中医药, 2022, 17(17): 2451-2455, 2463.
- [30] 刘夜琦, 盛英武, 聂妍琦, 等. 基于数据挖掘探讨针灸治疗重症肌无力的选穴规律[J]. 世界中医药, 2022, 17(18): 2646-2654.
- [31] 盛昭园, 刘杰, 戴梦, 等. 滚针治疗重症肌无力临床应用探讨[J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(10): 755-756.
- [32] 黄川, 佟宏峰. 重症肌无力外科治疗进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(2): 129-134.
- [33] 京津冀重症肌无力联盟. 重症肌无力外科治疗京津冀专家共识[J]. 天津医药, 2020, 48(4): 327-332.
- [34] 黄玲. 重症肌无力危象的防治研究进展[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(12): 1288-1292.
- [35] 杨明山, 卜碧涛. 重症肌无力合并感染与抗生药的使用[J]. 临床荟萃, 2004, 21: 1221-1222.
- [36] 汪亮, 赵重波, 罗苏珊. 他克莫司治疗重症肌无力的研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2018, 26(6): 712-718.
- [37] 房舒舒, 陈岷, 陈茜, 等. 他克莫司治疗重症肌无力的文献计量分析[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(3): 234-239.
- [38] 沈发秀, 宣宇威. 甲氨蝶呤治疗重症肌无力临床研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(5): 308-310.
- [39] 陈伟茜, 张莹. 难治性重症肌无力的治疗新进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(9): 855-857.
- [40] 中国免疫学会神经免疫分会. 静脉注射人免疫球蛋白治疗神经系统免疫疾病中国指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(6): 437-448.
- [41] 柯诗鹏, 李旭, 余玲, 等. 淋巴血浆置换术在免疫相关性疾病中的临床应用[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(8): 882-886.
- [42] 赵思佳, 张愨, 李柱一, 等. 利妥昔单抗治疗重症肌无力的研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(2): 125-128.
- [43] NARAYANASWAMI P, SANDERS D B, WOLFE G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia Gravis: 2020 update[J]. Neurology, 2021, 96(3): 114-122.
- [44] 王可, 徐鹏, 张影, 等. 重症肌无力治疗的中外指南对比及解析[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(8): 917-922.

编辑: 张立艳

收稿日期: 2023-04-20