Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2022, 12(11), 10907-10913
Published Online November 2022 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2022.12111570

乙酰胆碱受体抗体和肌联蛋白抗体双阳性重症肌无力患者的临床分析

陈丹丹[1]，孔庆霞[2*]

[1]济宁医学院，山东 济宁
[2]济宁医学院附属医院，山东 济宁

收稿日期：2022年10月28日；录用日期：2022年11月22日；发布日期：2022年11月29日

摘 要

目的：总结乙酰胆碱受体抗体(AChR-Ab)和肌联蛋白抗体(Titin-Ab)双阳性的重症肌无力(Myasthenia Gravis, MG)患者的临床特点、治疗效果及预后，以提高我们对此类患者诊治的正确认识。方法：回顾性收集2021年6月至2022年8月在济宁医学院附属医院神经内科确诊的AChR-Ab及Titin-Ab双阳性的重症肌无力患者的临床资料，总结分析其临床特点、抗体结果及治疗预后的情况。结果：共纳入患者23例，其中男10例，女13例；发病年龄平均(60.87 ± 2.86)岁。最常累及眼外肌、躯干肌、咽喉肌。其中5例(23.53%)提示胸腺病变。按照美国重症肌无力协会(MGFA)标准对患者疗效进行评估，治疗后临床症状达到药物缓解(PR) 4例、最小临床表现(MM) 11例，症状改善(I) 6例，症状不变(U) 1例，症状恶化(W) 1例，治疗有效率91.30%。结论：乙酰胆碱受体抗体(AChR-Ab)和肌联蛋白抗体(Titin-Ab)双阳性的重症肌无力大部分属于晚发型，眼外肌、躯干肌和咽喉肌受累最常见，胸腺病变发生率高，激素治疗、免疫治疗有效。

关键词

重症肌无力，乙酰胆碱抗体，肌联蛋白抗体，双抗体阳性，临床特征

The Clinical Analysis of Myasthenia Gravis Patients with AChR Antibody and Titin Antibody Double Positive

Dandan Chen[1], Qingxia Kong[2*]

[1]Jining Medical University, Jining Shandong
[2]Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

[*]通讯作者。

文章引用: 陈丹丹, 孔庆霞. 乙酰胆碱受体抗体和肌联蛋白抗体双阳性重症肌无力患者的临床分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10907-10913. DOI: 10.12677/acm.2022.12111570

Received: Oct. 28th, 2022; accepted: Nov. 22nd, 2022; published: Nov. 29th, 2022

Abstract

Objective: To summarize the clinical characteristics, antibody results, therapeutic effect and prognosis of myasthenia gravis (MG) patients with double positive acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) and Titin antibody (Titin-Ab), so as to improve our correct understanding of the diagnosis and treatment of this kind of patients. Methods: Clinical data of patients with myasthenia gravis who were diagnosed as double positive for AchR-Ab and Titin-Ab in the Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University from June 2021 to August 2022 were retrospectively collected, and their clinical characteristics, antibody results and treatment prognosis were summarized and analyzed. Results: A total of 23 patients with AchR-Ab and Titin-Ab double positive MG were enrolled, including 10 males and 13 females. The mean age of onset was 60.87 ± 2.86 years. The extraocular, trunk and throat muscles were most commonly involved. Five cases (23.53%) showed thymic lesions. According to the criteria of Myasthenia Gravis Society of America (MGFA), the clinical symptoms were relieved (PR) in 4 cases, minimal clinical manifestation (MM) in 11 cases, improved (I) in 6 cases, unchanged (U) in 1 case, worsened (W) in 1 case, and the effective rate was 91.30%. Conclusion: Myasthenia gravis with both AChR-Ab and Titin-Ab positive is mostly late-onset. Extraocular, trunk and throat muscles are the most common involved muscles. The extraocular, trunk and throat muscles were most commonly involved. Thymus lesions are common in myasthenia gravis. Hormone therapy and immunotherapy are effective.

Keywords

Myasthenia Gravis, AChR Antibody, Titin Antibody, Double Positive Antibody, Clinical Features

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

重症肌无力(MG)是一种自身免疫性抗体介导的疾病，以肌肉无力和易疲劳为特征。自身抗体的产生是引发 MG 的主要机制，其中在超过 80%~90%的全身性重症肌无力患者的血清中检测到乙酰胆碱受体(AChR)抗体，约 50%的纯眼肌无力患者的血清中检测到乙酰胆碱受体(AChR)抗体[1]。近年来研究发现 MG 患者体内除 AChR 抗体外，Titin 抗体、MuSK 抗体、RyR 抗体等都与 MG 的发病机制相关，有助于 MG 的诊断[2] [3]。本文选取 23 例 Titin 抗体及 AChR 抗体均为阳性的患者，对其临床资料进行总结分析，以期能更好地认识这类患者的特点，选取最佳治疗方式，使得患者有最好的预后。

2. 材料和方法

2.1. 纳入标准

本研究为回顾性病例系列研究，所有入选患者均符合以下纳入标准：1) 符合 MG 诊断标准。2) 血清自身抗体检测：AChR-Ab 及 Titin-Ab 阳性。3) 病例资料完整。收集的数据包括：性别、发病年龄、病程、首发症状，受累肌群、抗体滴度、辅助检查以及治疗方案及疗效等。本研究对所有患者及家属均进行告知取得同意，并通过医院伦理委员会批准。

2.2. 分析方法

2021 年 6 月至 2022 年 8 月在济宁医学院附属医院神经内科住院的重症肌无力患者中，收集患者临床资料，包括性别、发病年龄、病程、首发症状、美国重症肌无力协会(MGFA)临床分型、骨骼肌受累情况、血清抗体滴度、新斯的明试验、肌电图检查、治疗方案以及治疗反应等，回顾性分析 AChR-Ab 和 Titin-Ab 双阳性 MG 患者的临床特点。采用美国重症肌无力协会(MGFA)标准[4]对患者疗效进行评估，采用干预后状态(PIS)对药物疗效进行评价[5]，治疗后临床症状达到完全稳定缓解(CSR)、药物缓解(PR)、最小临床表现(MM)或症状改善(improvement)，则认为该药治疗有效，若治疗后症状不变(unchanged)或症状恶化(worsened)，则认为该药治疗无效。

3. 结果

3.1. 一般资料

共收集患者 23 例，其中男 10 例(43.48%)，女 13 例(56.52%)；发病年龄 34~85 岁，平均发病年龄(60.87 ± 2.86)岁。

3.2. 临床表现

3.2.1. 起病形式和病程

患者均表现为急性或亚急性起病，病程 7 天~2 年，平均患病时间(6.40 ± 12.14)月。

3.2.2. 首发症状和病程中受累肌群及临床分型

首发症状累及肌群：23 例患者中，最常累及眼外肌(13 例，56.52%)，其次是躯干肌(6 例，26.09%)。

病程中累及肌群：最常累及肌肉依次为眼外肌(14 例，60.87%)、躯干肌(11 例，47.83%)、咽喉肌(8 例，34.78%)、呼吸肌(3 例，13.04%)、颈肌(2 例，8.70%)。

按照美国重症肌无力协会(MGFA)的分类方法[6]对疾病严重程度进行临床分型，发病时分型：其中 I 型 14 例，IIa 型 6 例，IIb 型 2 例，IIIa 型 1 例。病程中分型：I 型 10 例，IIa 型 6 例，IIb 型 1 例，IIIa 型 3 例，IIIb 型有 2 例，V 型 1 例。其中 1 例出现肌无力危象(编号 5)，如表 1。

Table 1. The involved muscles and MGFA classification of 23 patients
表 1. 23 例患者受累肌群及 MGFA 临床分型

编号	性别	年龄(岁)	首发症状累及肌群					病程中累及肌群					MGFA 分型	
			眼外肌	咽喉肌	颈肌	呼吸肌	躯干肌	眼外肌	咽喉肌	颈肌	呼吸肌	躯干肌	发病时	最严重时
1	男	34	√					√					I	I
2	男	64		√				√	√		√		IIb	IIIb
3	女	66					√		√			√	IIIa	IIIa
4	男	54	√					√					I	I
5	女	67	√					√			√	√	I	V
6	女	80					√		√			√	IIa	IIIa
7	女	64	√					√					I	I
8	男	66	√					√	√	√			I	IIb
9	男	61				√					√	√	IIb	IIIb

Continued

10	男	59	√					√				I	I
11	男	70	√					√	√		√	I	IIa
12	女	81	√					√	√	√	√	I	IIa
13	男	48					√				√	IIa	IIa
14	男	37					√				√	IIa	IIa
15	女	69	√					√				I	I
16	女	69					√				√	IIa	IIa
17	女	85		√					√		√	IIa	IIIa
18	女	59	√					√				I	I
19	女	76					√		√		√	IIa	IIa
20	女	47	√					√				I	I
21	男	43	√					√				I	I
22	女	49	√					√				I	I
23	女	52	√					√				I	I

3.2.3. 合并症

1 例合并甲状腺功能减退、桥本氏甲状腺炎，甲状腺相关抗体异常；1 例合并肺癌可能。

3.3. 辅助检查

3.3.1. 疲劳试验及新斯的明试验

19 例患者行疲劳试验，13 例阳性(68.42%)；22 例行新斯的明试验，其中 16 例阳性(72.73%)。

3.3.2. 肌电图

19 例患者完善重复神经电刺激检查，其中 15 例(63.15%)提示异常，12 例提示“低频递减和或低频递减”。

3.3.3. 胸腺检查

17 例患者行 CT 检查，5 例(23.53%)提示胸腺病变可能。其中 2 例为胸腺瘤；1 例前纵膈占位，1 例胸腺增生。

3.4. 治疗及预后

23 例患者均予以口服溴吡斯的明治疗，15 例联合激素治疗(甲泼尼龙琥珀酸钠静滴冲击后改为醋酸泼尼松片口服)，3 例行血浆置换，7 例应用免疫抑制剂(4 例吗替麦考酚酯，3 例他克莫司)。23 例患者均好转出院，住院时间 3~24 天，中位住院时间为 7 天。大多数患者经治疗有效，如表 2 所示。

3.5. 随访

23 例患者均通过门诊或电话随访，中位随访时间为 16 个月(5.5~50 个月)。最终随访结果显示，无患者死亡。按照美国重症肌无力协会(MGFA)标准对患者疗效进行评估，治疗后临床症状达到药物缓解(PR) 4 例、最小临床表现(MM) 11 例，症状改善(I) 6 例，症状不变(U) 1 例，症状恶化(W) 1 例。

有效率 = (完全缓解例数 + 药物缓解例数 + 最小临床表现例数 + 改善例数)/总例数 × 100% = (4

+ 11 + 6)/23 × 100% = 91.30%。

Table 2. Treatment and prognosis of 23 patients
表 2. 23 例患者的治疗及预后评价

序号	住院时间(d)	治疗方案	疗效评价
1	5	溴吡斯的明 + 泼尼松	药物缓解
2	7	溴吡斯的明 + 泼尼松	MM
3	4	溴吡斯的明 + 泼尼松 + 血浆置换 + 他克莫司	改善
4	11	溴吡斯的明 + 吗替麦考酚酯	MM
5	5	溴吡斯的明 + 血浆置换 + 吗替麦考酚酯	加重
6	10	溴吡斯的明 + 泼尼松 + 吗替麦考酚酯	改善
7	9	溴吡斯的明 + 泼尼松	未改变
8	5	溴吡斯的明 + 泼尼松 + 血浆置换 + 他克莫司	MM
9	7	溴吡斯的明 + 泼尼松	药物缓解
10	4	溴吡斯的明 + 泼尼松	改善
11	3	溴吡斯的明 + 泼尼松	MM
12	24	溴吡斯的明 + 他克莫司	MM
13	7	溴吡斯的明	药物缓解
14	9	溴吡斯的明 + 泼尼松	MM
15	11	溴吡斯的明	MM
16	3	溴吡斯的明 + 泼尼松	MM
17	7	溴吡斯的明 + 泼尼松 + 吗替麦考酚酯	改善
18	13	溴吡斯的明 + 泼尼松	MM
19	7	溴吡斯的明	改善
20	11	溴吡斯的明 + 泼尼松	药物缓解
21	5	溴吡斯的明	MM
22	4	溴吡斯的明	MM
23	6	溴吡斯的明 + 泼尼松	改善

4. 讨论

MG 是一种自身免疫性疾病，目前在 MG 患者中发现的神经肌肉接头抗体包括：AChR-Ab、MuSK-Ab、LRP4-Ab、Titin-Ab、RyR-Ab、Agrin-Ab、皮质蛋白抗体(cortactin)、AMA 抗体、Co1Q 抗体等[7]。Titin 抗体主要针对连接素分子上位于 A/I 带交界处主要免疫原性区 c DNA 序列所表达的 MGT-30 分子，影响肌小结的收缩，导致肌无力的发生[8]。尽管存在不同的抗体发生途径和发病机制，Titin 抗体和 AChR 抗体均被认为是 MG 患者中最常见的自身免疫性抗体[9] [10]。本研究发现在 23 例 AChR-Ab 和 Titin-Ab 双阳性 MG 患者中，女性患者稍多于男性，发病年龄均较晚，大部分属于晚发型重症肌无力(LOMG)。根据既往资料，晚发型 MG 一般是指发病年龄超过 50 岁的患者。有研究表明 Titin 抗体与晚发型 MG 密切相关，约有 80%的 Titin 抗体阳性 MG 患者多 50 岁以后发病[11] [12]。人们普遍认为，Titin-Ab 是 60 岁

以下 MG 患者胸腺瘤的敏感标志物，Voltz 等发现 Titin-Ab 检测对胸腺上皮肿瘤的灵敏度为 69%，特异度高达 97% [13] [14]。本研究的 23 例患者与既往研究大致相符。

眼睑下垂或复视，是大约三分之二的 MG 患者的初始表现，通常症状是不对称的[15]，并且 Titin 抗体阳性更容易出现咽喉肌无力的症状。23 例患者中，首发症状以眼外肌、躯干肌无力为主，严重程度不一。病程中肌无力症状仍以上述二者最为多见，但多数病人在住院治疗的过程中有病情的进展，如肌无力程度的加重、累及肌群的增多等；另外，在后续的随访过程中，亦有患者因感染、劳累、精神紧张、减停药物等而造成症状的波动甚至加重，其长期预后可能与这些因素有关。

MG 易合并甲状腺异常，尤其更易患自身免疫性甲状腺疾病，如桥本甲状腺炎[16]。编号 2 患者合并桥本氏甲状腺炎。MG 和桥本甲状腺炎合并的机制尚不清楚，可能与细胞因子、抗体的作用、交叉免疫反应、遗传因素等有关[17]。较为明确的是，Titin 抗体是胸腺瘤的标记性抗体，国内外文献报道显示 Titin 抗体见于 70%~90%的合并胸腺瘤的患者[3]。在本研究中，仅 5 名患者提示存在胸腺病变，其余未见异常。这远低于既往报道。可能由于患者是行胸部 CT 而非胸腺 CT，导致对微小胸腺瘤的遗漏。对于年龄 ＞40 岁的全身型 MG 患者，如果 Titin 抗体阳性，即使胸部 CT 检查未发现异常，也应定期复查，密切随诊。

在治疗及预后方面，目前常见的 MG 治疗方法包括 AChE 抑制剂、免疫抑制药物、胸腺切除术、IVIG 和血浆置换术。既往研究表明，无论抗体状态如何，所有患者都对免疫治疗反应良好，预后相对较好[18]。YU HONG 等人通过分析 437 名中国成人 MG 患者的特征，发现伴有 Titin-Ab 阳性的 MG 患者往往病情更严重，需要更积极的免疫抑制治疗[19]。在我们的研究中，所有患者经上述一种或几种治疗后均有所改善，且大部分患者不影响日常生活。患者在服用糖皮质激素维持治疗过程中，出现症状波动，予以免疫抑制剂后反应良好。他克莫司和吗替麦考酚酯是重症肌无力(MG)治疗中的二线免疫抑制剂，主要与皮质类固醇联合使用，以减少类固醇剂量，维持免疫治疗的效果。有研究称免疫抑制剂他克莫司可用作 VLOMG 的单一初始和维持治疗[20]，此 23 例患者中，7 例应用免疫抑制剂，大都取得较好的疗效，但未有作为单一初始治疗的病例，这有待进一步临床证实。

本研究中临床病例数较少，代表性可能较差，与既往部分研究结论不一致，其可能原因与研究中样本选择以及临床界定存在一定相关性，未来需要更多的数据样本来进一步验证。随着临床医师对重症肌无力的识别能力的提高以及重症肌无力相关抗体检测等技术的成熟和普及，会筛查出更多的 AChR-Ab 和 Titin-Ab 双阳性 MG 患者，更好地总结患者的临床特点及预后等以指导临床。

参考文献

[1] Lindstrom, J.M., Seybold, M.E., Lennon, V.A., Whittingham, S. and Duane, D.D. (1976) Antibody to Acetylcholine Receptor in Myasthenia Gravis. Prevalence, Clinical Correlates, and Diagnostic Value. *Neurology*, **26**, 1054-1059. https://doi.org/10.1212/WNL.26.11.1054

[2] Romi, F., Skeie, G.O., Gilhus, N.E. and Aarli, J.A. (2005) Striational Antibodies in Myasthenia Gravis: Reactivity and Possible Clinical Significance. *Archives of Neurology*, **62**, 442-446. https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.442

[3] Romi, F., Bø, L., Skeie, G.O., Myking, A., Aarli, J.A. and Gilhus, N.E. (2002) Titin and Ryanodine Receptor Epitopes Are Expressed in Cortical Thymoma along with Costimulatory Molecules. *Journal of Neuroimmunology*, **128**, 82-89. https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00145-5

[4] Priola, A.M. and Priola, S.M. (2014) Imaging of Thymus in Myasthenia Gravis: From Thymic Hyperplasia to Thymic Tumor. *Clinical Radiology*, **69**, e230-e245. https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.01.005

[5] Caballero-Ávila, M., Álvarez-Velasco, R., Moga, E., Rojas-Garcia, R., Turon-Sans, J., Querol, L., *et al*. (2022) Rituximab in Myasthenia Gravis: Efficacy, Associated Infections and Risk of Induced Hypogammaglobulinemia. *Neuromuscular Disorders*, **32**, 664-671. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.06.006

[6] Jaretzki, A.R., Barohn, R.J., Ernstoff, R.M., Kaminski, H.J., Keesey, J.C., Penn, A.S., *et al*. (2000) Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *The Annals of Thoracic Surgery*, **70**, 327-334.

[7] Lazaridis, K. and Tzartos, S.J. (2020) Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article ID: 596981. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.596981

[8] 王培，梁文昭，徐忠信．重症肌无力血清相关抗体致病机制研究进展[J]．中风与神经疾病杂志，2021，38(11): 1050-1053.

[9] Wang, W.W., Hao, H.J. and Gao, F. (2010) Detection of Multiple Antibodies in Myasthenia Gravis and Its Clinical Significance. *Chinese Medical Journal* (*English*), **123**, 2555-2558.

[10] Romi, F., Aarli, J.A. and Gilhus, N.E. (2007) Myasthenia Gravis Patients with Ryanodine Receptor Antibodies Have Distinctive Clinical Features. *European Journal of Neurology*, **14**, 617-620. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01785.x

[11] Suzuki, S., Utsugisawa, K., Nagane, Y., Satoh, T., Terayama, Y., Suzuki, N., *et al*. (2007) Classification of Myasthenia Gravis Based on Autoantibody Status. *Archives of Neurology*, **64**, 1121-1124. https://doi.org/10.1001/archneur.64.8.1121

[12] Yildiz, C.S., Durmus, H., Yilmaz, V., Saruhan, D.G., Gulsen, P.Y., Serdaroglu, O.P., *et al*. (2020) Late-Onset Generalized Myasthenia Gravis: Clinical Features, Treatment, and Outcome. *Acta Neurologica Belgica*, **120**, 133-140. https://doi.org/10.1007/s13760-019-01252-x

[13] Alvarez-Velasco, R., Gutierrez-Gutierrez, G., Trujillo, J.C., Martinez, E., Segovia, S., Arribas-Velasco, M., *et al*. (2021) Clinical Characteristics and Outcomes of Thymoma-Associated Myasthenia Gravis. *European Journal of Neurology*, **28**, 2083-2091. https://doi.org/10.1111/ene.14820

[14] Voltz, R.D., Albrich, W.C., Nagele, A., Schumm, F., Wick, M., Freiburg, A., *et al*. (1997) Paraneoplastic Myasthenia Gravis: Detection of Anti-MGT30 (Titin) Antibodies Predicts Thymic Epithelial Tumor. *Neurology*, **49**, 1454-1457. https://doi.org/10.1212/WNL.49.5.1454

[15] Hehir, M.K. and Silvestri, N.J. (2018) Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurologic Clinics*, **36**, 253-260. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002

[16] 武翻艳，肖兴军．重症肌无力与其他自身免疫性疾病的相关性研究进展[J]．中国临床神经科学，2022，30(3): 338-344.

[17] 刘云，郝洪军，高枫．伴甲状腺疾病重症肌无力患者的临床特点[J]．中国神经免疫学和神经病学杂志，2021，28(2): 115-119.

[18] Chen, Y., Tao, X., Wang, Y., Xu, S., Yang, Y., Han, J., *et al*. (2022) Clinical Characteristics and Prognosis of Anti-AChR Positive Myasthenia Gravis Combined with Anti-LRP4 or Anti-Titin Antibody. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 873599. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.873599

[19] Hong, Y., Li, H.F., Skeie, G.O., Romi, F., Hao, H.J., Zhang, X., *et al*. (2016) Autoantibody Profile and Clinical Characteristics in a Cohort of Chinese Adult Myasthenia Gravis Patients. *Journal of Neuroimmunology*, **298**, 51-57. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.07.001

[20] Zheng, Y., Yuan, X., Zhang, C., Liu, R., Jin, H., Hao, H., *et al*. (2022) Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for a Single Chinese Cohort with Very-Late-Onset Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 843523. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.843523