

重症肌无力危象前状态管理专家共识(2024)

罗苏珊^{1,15}, 周昊^{2,15}, 岳耀先^{3,15}, 卜碧涛^{4,15}, 常婷^{5,15}, 邓晖^{6,15}, 段瑞生^{7,15}, 笪宇威^{8,15}, 冯慧宇^{9,15}, 管宇宙^{10,15}, 王玉鸽^{11,15}, 杨春生^{12,15}, 张华^{13,15}, 周红雨^{14,15}, 赵重波^{1,15}, 杨欢^{2,15}

(¹复旦大学附属华山医院神经内科, 国家神经疾病医学中心, 上海 200040; ²中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008; ³山东大学齐鲁医院(青岛)神经内科, 青岛 266035; ⁴华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科, 武汉 430030; ⁵空军军医大学第二附属医院神经内科, 西安 710038; ⁶吉林大学白求恩第一医院神经内科, 长春 130021; ⁷山东第一医科大学第一附属医院神经内科, 济南 250014; ⁸首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053; ⁹中山大学附属第一医院神经内科, 广州 510080; ¹⁰中国医学科学院北京协和医院神经内科, 北京 100730; ¹¹中山大学附属第三医院神经内科, 广州 510635; ¹²天津医科大学总医院神经内科, 天津 300052; ¹³北京医院神经内科, 北京 100730; ¹⁴四川大学华西医院神经内科, 成都 610041; ¹⁵中国罕见病联盟/北京罕见病诊疗与保障学会重症肌无力协作组, 北京 100022)

摘要 重症肌无力(MG)是一种自身免疫性神经-肌肉接头疾病, 肌无力危象(MC)是MG患者的最严重状态, 显著增加患者死亡风险和疾病负担, 如能及时识别和干预MG危象前状态, 阻止疾病向MC进展, 其临床意义重大。然而MG危象前状态的诊断尚无统一标准, 对其治疗管理亦缺乏高级别证据。为此, 中国MG协作组专家基于新近研究结果和临床实践经验, 经过反复讨论, 围绕MG危象前状态的早期识别、诊断标准、治疗干预及随访管理等形成共识, 以期临床改善MG危象前状态的管理及预后提供参考。

关键词 重症肌无力; 肌无力危象; 危象前状态; 管理; 共识

Expert Consensus on the Management of Impending Myasthenic Crisis (2024) LUO Su-shan^{1,15}, ZHOU Hao^{2,15}, YUE Yao-xian^{3,15}, BU Bi-tao^{4,15}, CHANG Ting^{5,15}, DENG Hui^{6,15}, DUAN Rui-sheng^{7,15}, DA Yu-wei^{8,15}, FENG Hui-yu^{9,15}, GUAN Yu-zhou^{10,15}, WANG Yu-ge^{11,15}, YANG Chun-sheng^{12,15}, ZHANG Hua^{13,15}, ZHOU Hong-yu^{14,15}, ZHAO Chong-bo^{1,15}, YANG Huan^{2,15} ¹Department of Neurology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, National Center for Neurological Diseases (NCND), Shanghai 200040, China; ²Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; ³Department of Neurology, Qilu Hospital, Shandong University, Qingdao 266035, China; ⁴Department of Neurology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ⁵Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China; ⁶Department of Neurology, the First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; ⁷Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Shandong University, Jinan 250014, China; ⁸Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical

University, Beijing 100053, China; ⁹Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ¹⁰Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ¹¹Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510635, China; ¹²Department of Neurology, Tianjin Medical University, General Hospital, Tianjin 300052, China; ¹³Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; ¹⁴Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; ¹⁵Chinese Myasthenia Gravis Collaborative Group (CMGCG), Beijing 100022, China

ABSTRACT Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune neuromuscular disease, and myasthenic crisis (MC) is the most severe state of MG, significantly increasing the risk of death and disease burden for patients. If the impending myasthenic crisis of MG can be identified and intervened in time, it can prevent the disease from progressing to MC. However, there is no consensus for the diagnosis of impending MC, and there is also a lack of high-level evidence for its treatment and management. Therefore, based on recent research results and clinical practice experience, experts from the Chinese Myasthenia Gravis Collaborative Group (CMGCG), after repeated discussions, formed a consensus on the early identification, diagnostic criteria, therapeutic intervention, and follow-up management of impending MC, in order to provide a reference for improving the management and prognosis of the impending MC in clinical practice.

KEY WORDS myasthenia gravis; myasthenic crisis; impending myasthenic crisis; management; consensus

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种自身免疫性神经-肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)疾病,由针对乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)、肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)和低密度脂蛋白受体相关蛋白4(low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4)等跨膜蛋白的自身抗体影响NMJ突触传递所致^[1]。肌无力危象(myasthenic crisis, MC)是MG患者最严重的临床状态,以进行性呼吸困难而需要依赖呼吸支持为临床特点^[2]。MC是MG患者死亡的主要原因,有创通气比例可高达61.5%,平均机械通气时间为31 d^[3],MC患者在院病死率达5%~10%^[4],给社会及家庭带来沉重的疾病负担。

“危象前状态(impending myasthenic crisis)”的概念是在2016年美国重症肌无力基金会(Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA)发布的“MG管理国际共识”中首次提出,定义为“MG病情快速恶化,依据临床医生的经验判断,数天或数周内可能发生MC^[5]”,旨在早期识别有潜在发生MC风险的MG患者,给予积极的干预和救治,及时阻断病情

向MC发展,对降低MC的在院病死率、改善治疗结局以及降低卫生经济学负担具有重要的临床意义。

然而,目前国内尚无明确的危象前状态判定标准及规范化管理建议,国际上亦缺乏高级别循证医学依据。为此,结合最新研究进展及中国诊疗实践,制定符合临床实践的危象前状态管理共识非常必要。本共识的制定采用了2016年“MG管理国际共识”使用的兰德公司(RAND Corporation, RAND)与加州大学洛杉矶分校(University of California at Los Angeles, UCLA)的合理性方法(RAND/UCLA appropriateness method, RAM)。RAM适用于发病率不高、缺乏随机对照(randomized clinical trials, RCT)试验临床研究的罕见疾病,通过汇集现有可用的研究证据与专家经验得出某项指导意见,再经多轮投票和讨论对指导意见做出的一致推荐^[6]。

本共识最终版本经参与专家的3轮投票与讨论,共对9条推荐意见达成共识。

1 危象前状态的流行病学和疾病负担

1.1 危象前状态的流行病学 由于未形成统一的评定标准,目前国内外均缺乏危象前状态的流行病

学研究数据。推测危象前状态在MG患者中的发生率可能介于急性恶化(exacerbation)/加重(worsen)发生率和MC发生率之间。根据国外多项MG队列和流行病学调查结果,急性恶化/加重发生的比例在27.3%~32.1%,MC发生比例在6.7%~13.6%(随访时间60.0~75.9个月)^[7~10]。中国一项基于国家卫健委医院质量监测系统数据库的流行病学研究发现,MC的发生率约为4.81%^[11],但由于不包括所有三级、二级医院以及门诊病例的记录,可能存在低估。

1.2 危象前状态的疾病负担 危象前状态病情恶化迅速,如不及时识别和干预,可在短期内发生MC,进而危及生命。中国单中心研究报道提示在首次出现急性呼吸困难的MG患者中,41.9%(36/86例)发展为MC^[12];另一项回顾性研究提示,在127例次危象前状态中,大约有72.44%(92/127例)将转化为MC^[13]。此外,一旦进展为MC,患者将面临气管插管、机械通气、入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)等额外负担,死亡风险也随之增高^[3,11]。根据中国流行病学调查结果^[11],MC患者较非MC患者住院时间增加40%^[11],中位住院治疗费用增加1.37倍,给患者带来沉重的疾病和经济负担。如果能够在危象前状态予以识别和及时治疗,则有望阻断这一疾病进程,减少MC的发生。

2 危象前状态的判定标准及“预警征”

2.1 危象前状态的判定标准 患者在短期内(≤2周)出现延髓肌或呼吸肌相关症状明显进展;且符合MGFA IVb或MG定量评分(Quantitative Myasthenia Gravis Score, QMG)延髓肌单项评分为3分或呼吸肌评分2分,或延髓肌+呼吸肌评分≥4分。

2.2 出现危象前状态的“预警征” 根据临床经验和共识,一些临床迹象提示MG患者具有进展为危象前状态的可能,可称为“预警征”。MG患者若在2周内出现以下症状的新发或急性加重,则可视作危象前状态的“预警征”^[14],见表1。

推荐意见1 MG危象前状态的诊断应同时满足2项:①延髓肌或呼吸肌相关症状快速进展(≤2周);②MGFA分型IVb,或QMG评分延髓肌单项评分为3分或呼吸肌评分2分,或延髓肌+呼吸肌评分≥4分。

推荐意见2 出现危象前状态“预警征”的患者需接受严密评估与监测,包括生命体征、常规吞咽功

能(如洼田饮水试验,等)及呼吸功能评估(单次呼吸试验、指脉氧饱和度、肺活量,等)、MG日常生活活动(Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living, MG-ADL)评分或QMG评分、血气分析,等。并根据评估结果调整治疗以快速缓解症状,防止进一步进展。

表1 MG危象前状态的“预警征”
Tab 1 “Warning signs” of impending myasthenic crisis

序号 No.	临床表现 Clinical Manifestation
1	感染:需要使用抗感染治疗
2	反呛或吞咽困难:吞咽时食物或饮料反流呛入鼻腔;或吞咽能力不足,进食后出现咳嗽或清嗓动作
3	咳嗽、咳痰无力
4	构音不清:说话时明显鼻音,听者理解困难
5	垂头征:颈伸肌群无力导致头下垂
6	下颌低垂:咀嚼时间较长后出现下颌低垂,闭口困难
7	面肌无力:无法闭唇及鼓腮
8	呼吸费力:日常活动即引起气短、胸闷、憋气,查体可发现由于膈肌乏力而出现的反常呼吸(吸气时腹部凹陷)、呼吸浅快等(排除心肺疾患或其他因素影响)

3 危象前状态进展为MC的危险因素

早期识别危象前状态有助于阻断MC的发生,现有证据中关于发生MC或危象前状态进展为MC的风险因素归纳为:①诊断时肌无力症状严重(QMG评分:OR=1.23, 95%CI: 1.14~1.66, P<0.000 1; MGFA分型:OR=1.83, 95%CI: 1.65~1.97, P<0.001);②MuSK抗体阳性(OR=2.18, 95%CI: 1.76~2.59, P<0.05);③胸腺瘤(OR=3.71, 95%CI: 3.01~4.41, P<0.000 1)^[9,15];④延髓或口咽部肌肉无力^[13,15];⑤感染:呼吸道感染(OR=3.926, 95%CI: 1.141~13.510)或发热^[12,13]。其他危险因素包括:既往MC史^[15]、口咽分泌物增加、动脉血气提示二氧化碳分压升高^[13]和早发型MG^[12]。

推荐意见3 发生MC或危象前状态进展为MC的危险因素包括既往MC史,呼吸道感染或发热,口咽部(延髓肌肉)肌无力及分泌物增加,诊断时疾病严重程度较高(MGFA IIIb及以上),MuSK抗体阳性及胸腺瘤,等。对具有危险因素的危象前状态患者应密切监测,早期使用快速起效的治疗,并做好对呼吸功

能的监测及管理。

4 MC前状态进展为MC的诱因及预防干预原则

对于部分MG患者，MC前状态与MC是一个连续的疾病过程，因此MC的诱因同样也是危象前状态发生的诱因，若能及时解除或干预这些诱因，就有可能在很大程度上防止危象前状态的出现，进而减少MC的发生。然而，30%~40%的MC患者无明显诱因^[15]，常见的MC诱因有如下几种^[15,16]。

4.1 感染 各种急性感染是MC的最常见诱因，30%~50%的MC与之相关，其中最常见的是上呼吸道感染，支气管和肺部感染。

4.2 药物改变 包括使用可加重MG的药物，常见

可加重MG的药物见表2^[14,15,18~20]。或由于免疫治疗减量及依从性不佳导致的MG控制不佳。糖皮质激素使用后诱发的MG加重发生率约为33.3%^[17]，用药前2周最易发生。近年随着抗肿瘤药物免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)应用的增加，ICIs所致新发MG或原有MG加重/危象的报道并不少见^[15]。如判定患者处于MG危象前状态，应避免选用有潜在加重病情风险的药物；如无替代药物则根据个体情况评估后谨慎选用并密切监测病情变化；如考虑MC前状态可能由上述药物诱发，则建议停用。

4.3 其他诱因 如手术或创伤、妊娠分娩、疫苗接种、情绪压力，等。其中，术后MC(postoperative MC, POMC)是MG患者行胸腺切除术后的严重并

表 2 常见加重MG的药物
Tab 2 Medications which may probably associated with MG worsening

药物分类 Drug classification	举例药物名 Example drug name
高剂量皮质类固醇 High dose corticosteroids	地塞米松，泼尼松，甲泼尼龙
氟喹诺酮类 Fluoroquinolones	环丙沙星，左氧氟沙星，莫西沙星，氧氟沙星
大环内酯类 Macrolide antibiotics	红霉素，阿奇霉素，克拉霉素
氨基糖苷类 Aminoglycoside antibiotics	新霉素，妥布霉素，庆大霉素
I a类抗心律失常药物 Class I a antiarrhythmics	普罗帕酮，奎尼丁，普鲁卡因胺
神经-肌肉阻滞剂(NMBs)和吸入麻醉剂 Neuromuscular blockers and inhalation anesthetics	琥珀酰胆碱(去极化)，维库溴铵，罗库溴铵等(非去极化)；吸入麻醉剂：氟烷、异氟烷、安氟烷，等
β受体阻滞剂 Beta-blockers	阿替洛尔，美托洛尔，普萘洛尔
L型钙通道阻滞剂 L type calcium channel blockers	地尔硫卓
苯二氮草类或巴比妥类镇静安眠药 Benzodiazepine or barbiturates hypnotics	地西泮、氯硝西泮，等；苯巴比妥，等
非苯二氮草类镇静安眠药 Non-benzodiazepine hypnotics	如唑吡坦和佐匹克隆
镁剂(静脉) Magnesium (intravenously)	硫酸镁
免疫检查点抑制剂 Immune checkpoint inhibitors	PD-1或PD-L1抑制剂，包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗，等；CTLA-4单抗，如依匹木单抗，等
青霉胺 D-penicillamine	-
肉毒毒素 Botulinum toxin	-
氯喹和羟氯喹 Chloroquine and hydroxychloroquine	-

发症，因此明确POMC的风险预测因素具有重要临床意义。已知POMC的术前预测因素包括：既往MC史、MG状态不稳定、肺活量(vital capacity)低、延髓肌群受累、面神经重复电刺激(repetitive nerve stimulation, RNS)阳性以及高滴度AChR抗体，等。手术相关预测因素包括：术中失血量(>1 000 mL)、

手术时间长、经胸骨胸腺切除术(与胸腔镜手术比较)以及合并胸腺瘤，等。手术后的主要预测因素为术后肺炎。妊娠早期和产后MG容易加重，妊娠期约6.4%孕妇出现MC，产后约8.2%^[15]。MC诱因及预防干预原则总结见表3。

推荐意见4 感染及不适当的药物改变是MC最常

表3 MC的常见诱因及预防干预原则^[15]
Tab 3 Common triggers of MC and principles of prevention

MC常见诱因 Common triggers of MC	预防干预原则 Principles for prevention and intervention
感染 Infection	避免人群集聚，公共场所尽量戴口罩；如存在吞咽困难需防范误吸；一旦发生感染积极干预治疗，选用合适的抗生素
药物改变 Medication change	尽量避免使用可能会加重MG的药物；免疫治疗减量应遵医嘱，不可随意减药或停药；使用大剂量糖皮质激素早期应加强监测
手术或创伤 Surgery or trauma	术前尽可能地控制MG症状，对于存在POMC高风险的患者，可考虑术前启用快速起效药物治疗；选择合适的术式，术中减少出血和缩短手术时间；术后/创伤后密切监测病情，一旦出现病情加重及时启用快速起效治疗，防治术后肺炎
妊娠分娩 Pregnancy/Postpartum	妊娠期及产后应规律随访，一旦出现病情加重及时调整治疗
疫苗接种 Vaccination	接种疫苗后密切监测病情，一旦出现病情加重及时处理
合并甲状腺功能亢进 Combined hyperthyroidism	积极控制原发病
情绪压力 Emotional distress	尽量从事压力较小的工作，平时注意保持心情愉快及平静

见的诱因，胸腺瘤术后有部分高危患者容易出现POMC。临床上应积极防治感染，选用合适的抗生素；尽量避免使用可能加重MG的药物；启用大剂量糖皮质激素早期或因病情所需使用免疫检查点抑制剂，需加强监测。术前积极控制MG症状，必要时使用快速起效治疗以降低POMC发生风险。

5 MC前状态的治疗

MC前状态是一种MG患者病情短期内加重且有发展为MC风险的特殊阶段，其中包括难治性全身型MG患者的急性加重阶段，属于疾病的高活动性状态，应将患者纳入规范的治疗体系中实施及时的监测和干预。一方面应调整胆碱酯酶抑制剂的对症治疗，另一方面需应用快速起效治疗策略，以快速改善症状防止发生MC，同时根据实际情况启用或调整激素、非激素类免疫抑制剂或生物靶向药物。期间应该启动多学科协作模式，对患者实施全面管理。

MC前状态缓解后应将患者纳入慢病管理体系，实施规范的随访评估和治疗，贯彻个体化原则，避免用药不规范和自行停药。

5.1 对症支持治疗及多学科管理

5.1.1 对症支持治疗 溴吡斯的明口服60 mg起，每6~8 h服用1次，常规剂量为180~360 mg·d⁻¹，建议最高不超过480 mg·d⁻¹^[5,14]。需注意在使用溴吡斯的明时如果出现口腔、气道分泌物等明显增多(可能发生误吸，加重呼吸困难，加速MC进程)、腹痛等不良反应，可同时予阿托品/山莨菪碱改善症状。

5.1.2 多学科管理要点 护理部、麻醉科、呼吸科、感染科、急诊科、危重医学科、临床营养科等多学科介入，如患者出现咳嗽无力、呼吸困难等症状，予以吸痰、吸氧，并密切观察缺氧程度和监测动脉血气，准备无创呼吸机、气管插管、有创呼吸机，等。当患者出现吞咽困难等症状时，进食时应抬高床头、速度宜慢，如判断经口进食无法满足营

养需求时应及时留置胃管^[21]。若合并感染,则根据病原体针对性使用抗感染治疗。

推荐意见5 对于MC前状态的患者可使用溴吡斯的明(建议总剂量 $\leq 480\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)对症处理以快速改善症状,但应注意其可能增加气道分泌物及其他不良反应;重视呼吸道和吞咽功能的护理,迅速启动多学科管理机制,并做好营养支持、气道管理及呼吸支持的准备。

5.2 免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg) 静脉注射IVIg的作用机制有:中和自身抗体、抑制新生儿Fc受体(neonatal Fc receptor, FcRn)促进抗体清除、抑制补体沉积,等^[22~24]。一些临床研究评价了IVIg在急性加重MG中与安慰剂或血浆置换对照的疗效,提示IVIg较安慰剂可改善MG急性加重患者的症状^[25,26]。有研究显示使用IVIg的患者插管时间短于血浆置换。

IVIg在MG急性加重期常规用法是 $400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,共5 d,通常4~5 d起效,疗效可维持数周^[15]。不良反应包括:头痛、无菌性脑膜炎、流感样症状和肾功能损害,等。肾功能损害患者应慎用^[5]。少见但严重不良反应包括血栓形成,发生于4.4%~4.9%的患者^[27,28],因此高凝状态患者禁用。

5.3 血液净化疗法

5.3.1 血浆置换 血浆置换可直接从循环中清除致病性抗体如AChR抗体。也可清除免疫复合物和细胞因子,改变调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)等免疫细胞的数量和功能^[29]。血浆置换对处于MC或MC前状态的MG患者是一种成熟的治疗方法^[25,30,31],多在首次或第2次血浆置换后2 d左右起效,作用可持续1~2个月。

血浆置换的推荐剂量为1~1.5倍的总血浆容量,每日或间隔1~2 d 1次,在10~14 d进行3~6次置换。治疗MG时使用的置换液可用健康人血浆或白蛋白。隔日置换在降低抗体水平方面可能更有效,这是因为每次血浆置换后血管外的免疫球蛋白重新达到平衡需要一定的时间。使用IVIg治疗后4周内不建议进行血浆置换,可能会影响IVIg的效果^[5]。

血浆置换的不良反应包括:慢性导管并发症(如感染和血栓形成)、血钙降低、出血、低血压、心律失常、肌痉挛以及操作过程中使用枸橼酸盐引起的

毒性反应,等^[32]。伴有感染的患者慎用血浆置换,宜在感染控制后使用。

5.3.2 淋巴血浆置换(lymphoplasmaphoresis) 淋巴血浆置换是在血浆置换的基础上结合淋巴细胞清除技术发展而来。与传统血浆置换比较,淋巴血浆置换不仅能去除血浆中的可溶性致病因子,还能清除致敏的免疫活性细胞,阻止致病因子的持续产生,从而更有效、持久地控制病理免疫应答。该方法兼顾细胞免疫和体液免疫,疗效更佳,大部分患者只需治疗2~3次。淋巴血浆置换能够有效降低MG患者致病抗体滴度、改善肌无力症状及QMG评分^[33,34]。

5.4 免疫吸附(immunoadsorption)治疗 免疫吸附治疗是一种清除致病性免疫球蛋白的血液净化技术,使用与人免疫球蛋白具有高亲和力的吸附剂如葡萄球菌蛋白A降低免疫球蛋白水平^[35]。免疫吸附的优点是对血浆中致病因子清除的选择性优于血浆置换,而血浆中有益成分的丢失范围与数量更小,同时避免了血浆输入所带来的各种不良影响。一项RCT研究^[36]提示免疫吸附治疗AChR抗体阳性MC患者与血浆置换具有相当的疗效。一项MG加重患者的回顾性分析提示^[37],血浆置换后序贯免疫吸附,以及单用免疫吸附较单用血浆置换住院时间更短,MG相关评分改善更为显著。其他研究^[38]提示,在治疗AChR抗体阳性全身型MG的加重时,免疫吸附较IVIg更有效。常规每2~3 d进行1次免疫吸附,根据病情及治疗效果,一般进行3~5次。常见不良反应包括:低血压、心动过速、心动过缓、头痛和恶心,以及与纤维蛋白原消耗、抗凝和中心静脉通路相关的出血或血肿^[39]。

5.5 FcRn拮抗剂 生理状态下, FcRn维系着IgG和白蛋白的血浆稳态,是治疗MG的新靶点。FcRn拮抗剂艾加莫德是经基因编辑改造的人IgG1Fc片段,可通过高亲和力竞争结合FcRn,阻断IgG的再循环,实现IgG的“内源性”清除,降低致病性抗体水平以改善症状。其Ⅲ期临床试验研究(ADAPT, NCT03669588)表明,艾加莫德起效较快,用药第1周即观察到总IgG及AChR抗体的迅速下降,84%的MG-ADL应答者在治疗后的前2周实现应答,40%AChR抗体阳性MG患者首个治疗后的周期实现最小症状表达(minimal symptom expression, MSE; 定义为: MG-ADL 0或1分)。艾加莫德耐受良好,

不良反应及总不良反应发生率与安慰剂组相当, 常见不良反应为: 头痛、鼻咽炎、恶心、腹泻、上呼吸道感染及尿路感染。艾加莫德用法为 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 静脉输注, 每周1次, 连续4周为1个疗程^[40]。真实世界病例报道^[41]1例经血浆置换、免疫吸附、IVIg治疗后病情仍进展的MC患者在启用艾加莫德后病情迅速缓解, 并最终实现MSE, 证实了艾加莫德作为快速起效治疗策略的潜力。

由于艾加莫德加速IgG的清除, 如果与IVIg或IgG类单抗合用, 可能会降低此类药物的血药浓度, 从而降低其有效性; 因此, 艾加莫德联合其他快速起效治疗方案时, 可参考药理学模型及临床研究的洗脱期, 详见推荐意见7^[42]。

5.6 补体抑制剂 依库珠单抗是一种针对末端C5补体分子的人源化单克隆抗体^[43], 它与C5补体结合后抑制膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的形成^[44]。根据2020年更新的国际MG管理共识^[20], 对于AChR抗体阳性但传统免疫疗法治疗无效的严重、难治性全身型MG患者, 依库珠单抗可作为新的治疗选择。其Ⅲ期临床试验(REGAIN, NCT01997229)表明依库珠单抗使用后1周可见MG-ADL的改善, 2周可见QMG的改善^[45]。依库珠单抗还用于MC患者的急性加重或危象期抢救治疗, 有助于改善通气和运动功能恢复^[46-50]。对于急性加重或MC前状态的MG患者, 依库珠单抗可以提供一种快速起效治疗的选择^[51]。用药方案为依库珠单抗每周1次静脉输注900 mg, 维持1个月, 第5周开始, 每2周1次静脉输注1 200 mg。持续治疗[1 200 mg(第5周)、1 200 mg(第7周)、1 200 mg(第11周)]。最常见不良反应为: 头痛及上呼吸道感染, 最严重的不良反应为脑膜炎球菌感染^[45]。启用依库珠单抗治疗前, 应遵循免疫接种惯例或其他当地免疫指南进行有关脑膜炎球菌的预防接种^[20]。

此外, 另有两种C5抑制剂(zilucoplan和ravulizumab)和一种FcRn拮抗剂(rozanolixizumab), 2024年先后在美国获批用于治疗AChR抗体阳性的全身型MG。从机制而言, 也有望作为快速起效的治疗手段。

推荐意见6 一旦判定患者处于MG危象前状态, 应尽快启用快速起效治疗, 如抗体清除治疗(包括IVIg、血液净化或FcRn拮抗剂等治疗); 对AChR

抗体阳性难治性MG患者, 可考虑启动补体抑制剂治疗。应根据可及性、经济性以及患者的个体情况等选择合适的治疗方案: 血行感染或血流动力学不稳定患者应慎用血浆置换; 高凝状态、肾功能衰竭、IgA缺乏或对免疫球蛋白过敏患者应禁用IVIg; MuSK抗体阳性患者推荐血液净化治疗。如上述治疗均不可及, 可在密切监测下使用激素治疗, 但应避免使用大剂量激素, 警惕有病情加重的风险^[1,52]。

推荐意见7 联用或序贯使用不同快速起效治疗时, 应当结合不同药物作用机制选择合适的顺序和间隔时间以避免药物相互影响: FcRn拮抗剂如艾加莫德末次给药后2周可序贯其他单抗或IVIg及血液净化疗法。IVIg使用4周内不建议进行血浆置换以免降低IVIg疗效。若已使用某种快速起效治疗, 患者仍出现急性加重, 可酌情缩短治疗间隔时间以阻止病情进展。

5.7 快速起效治疗后的免疫维持治疗 因免疫治疗通常需要一定的起效时间(激素需要数周, 口服免疫抑制剂通常需要数月), 在MC前状态缓解后应根据患者的实际情况及时启动长期的免疫维持治疗以获得持续稳定的应答。如发生MC前状态之前患者已启用长期免疫维持治疗, 则当结合是否存在诱因等情况适当调整免疫维持治疗方案。

维持期的治疗目标是依据MGFA干预后状态(post-intervention status)分级, 达到微小状态(minimal manifestation status, MMS)或更好, 治疗相关不良反应(common terminology criterion for adverse events, CTCAE) ≤ 1 级。为实现这一目标, 常用的维持期用药方法及原则概述如下。

5.7.1 糖皮质激素和传统非激素类免疫抑制剂 具体药理机制、使用方法、注意事项和不良反应参见“2020年中国重症肌无力诊疗指南”^[5]。

5.7.2 FcRn拮抗剂 ADAPT研究提示艾加莫德维持治疗可改善患者生活质量, 减少急性发作及住院, 减少患者及照料者的负担^[40,53-55]。长达3年的ADAPT+研究证实疗效可重复, 长期安全性良好; 上市后真实世界研究报道了其对于激素及其他合并用药的节约效应^[56-60]。根据国外真实世界经验, 艾加莫德在维持期的使用方案有两种: ①固定周期给药, 即静脉输注 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每周1次, 连续4周; 之后每隔4周给予一个周期的治疗。②灵活周期给药,

即前2个周期按照4周间隔给药，后继周期的启用取决于临床医生对患者的评估，如症状恶化或MG-ADL评分 ≥ 5 分即可启动再治疗周期^[56, 58]。

5.7.3 补体抑制剂 2020年更新的国际MG管理共识推荐将依库珠单抗用于治疗严重、AChR-抗体阳性的难治性全身型MG患者^[20]。Ⅲ期临床试验(REGAIN, NCT01997229)及其扩展阶段证实了其用于难治性全身型MG患者，可改善QMG评分及减轻病情加重，减少合并用药剂量^[4, 45]。

5.7.4 B细胞删除疗法 目前尚无B细胞删除疗法获批用于治疗MG。2020年更新的国际MG管理共识推荐将利妥昔单抗作为对初始免疫疗法反应不佳的MuSK抗体阳性MG的早期治疗选择。利妥昔单抗在AChR抗体阳性难治性全身型MG患者中可作为其他免疫疗法无效或无法耐受的备选方案^[20]。近年有指导推荐其可作为新发MG的一线替代治疗^[35]，使用时需注意防治严重感染，活动性感染患者慎用；与

免疫抑制剂联合使用感染风险较高，一般不提倡联用^[61]。

推荐意见8 建议在MC前状态缓解后，应在兼顾感染及并发症的前提下，及时启用免疫维持治疗以获得持续稳定的应答。可选择激素、非激素类免疫抑制剂、FcRn拮抗剂、补体抑制剂及抗CD20单抗等，以尽早实现治疗目标。如MC前状态发生前已开始免疫维持治疗，可考虑调整目前免疫治疗以预防再次复发。持续使用生物靶向药物需考虑经济/获益比。

6 MC前状态救治流程

MC前状态救治流程见图1。

6.1 MC前状态恢复后的随访管理

6.1.1 随访频率 出院后前3个月每月1次，之后如病情稳定可每3~6个月随访1次。

6.1.2 随访时评估项目 血压，体质量指数(BMI)，MG-ADL评分，QMG评分，MGFA分型，血常

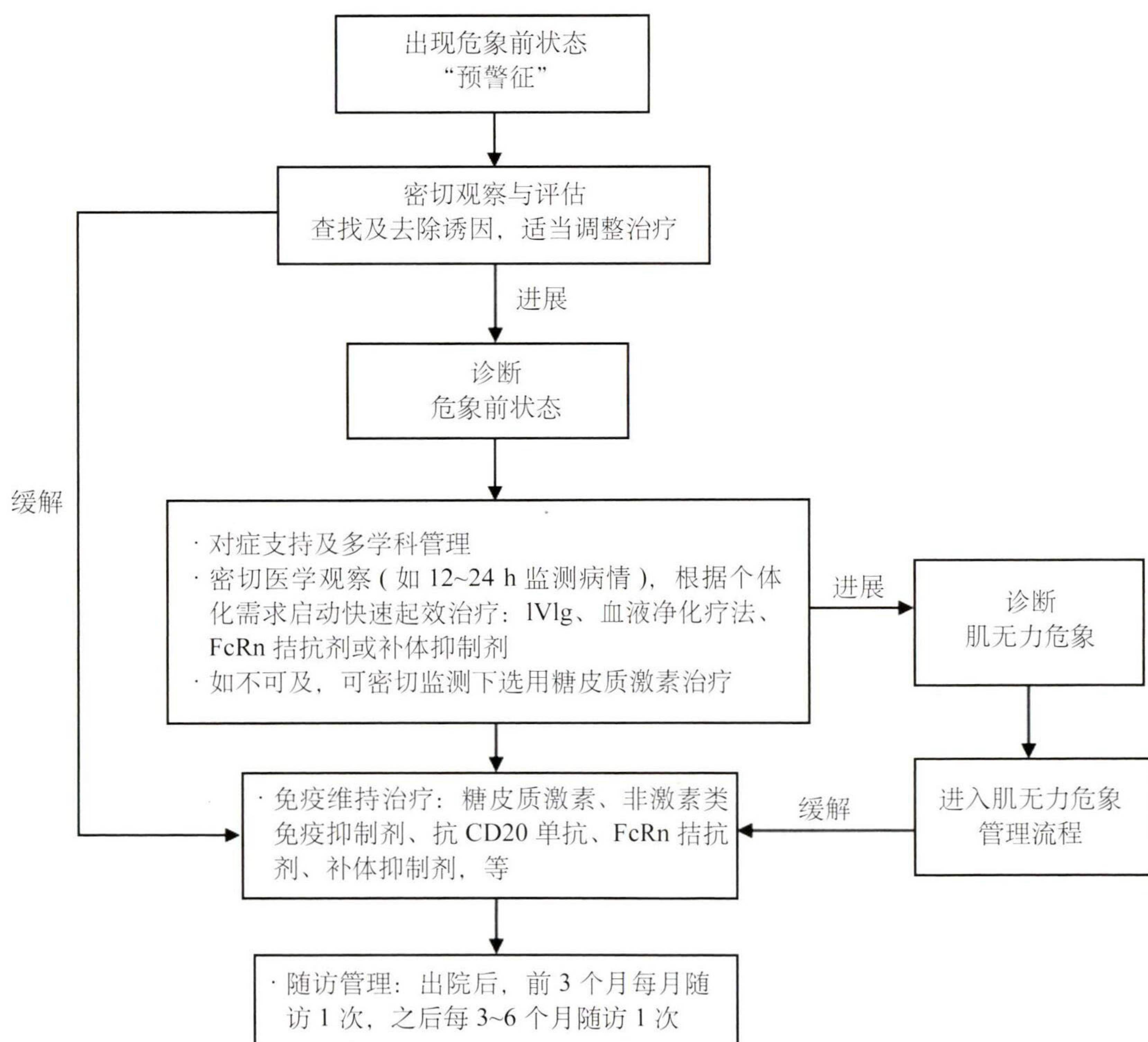


图1 MC前状态救治流程图

Fig 1 Clinical management for Impending Myasthenic Crisis

规, 肝功能, 肾功能, 血糖, 血脂, 感染指标及免疫治疗药物相关不良反应等; 若有乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染者, 在使用抗病毒治疗情况下随访HBV DNA。

6.2 药物不良反应的管理 长期服用糖皮质激素可引起BMI增加, 血压、血糖升高, 青光眼、白内障等眼部病变, 骨质疏松甚至股骨头坏死, 消化道黏膜损伤或消化道出血, 等。因此需注意监测及积极管理血压、血糖, 防治股骨头坏死, 保护消化道黏膜, 必要时筛查胃肠镜, 并注意预防感染, 尤其是老年或合并服用免疫抑制剂的患者。常用的口服免疫抑制剂如他克莫司(tacrolimus)需注意监测血药浓度, 血糖及肝、肾功能; 硫唑嘌呤(azathioprine)需监测血常规及肝、肾功能, 有条件者用药前行硫代嘌呤甲基转移酶表型或基因型检测可降低发生骨髓抑制风险。吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)需监测血常规及肝、肾功能, 并禁用于备孕或孕期妇女^[5]。随访时必须监测患者潜在的不良反应和免疫抑制剂药物导致的并发症。如果不良反应和并发症具有显著意义或对患者造成损害, 则应考虑改用另一种药物^[52]。

推荐意见9 MC前状态患者恢复后建议前3个月每月随访1次, 之后如病情稳定可每3~6个月随访1次; 随访时评估症状表现(MG-ADL/QMG)及关注呼吸、吞咽等功能, 并监测及管理药物不良反应; 如出现无法耐受的不良反应, 及时调整维持期治疗方案。

7 展望

由于MC前状态的定义和评估标准尚未统一, 未来还需开展更多流行病学和前瞻性研究, 以进一步明确MC前状态的特征和风险因素。同时需要评估不同治疗策略在预防MC的效果, 为临床工作提供更高质量的循证医学依据。随着对MG疾病机制的不断认识, 管理MC前状态将是MG治疗的一个重要方面。

利益冲突声明 本“共识”所有参与者均不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary[J]. *Neurology*, 2016, 87(4): 419-425
- [2] Cabrera Serrano M, Rabinstein AA. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(9): 1089-1094
- [3] Lv Z, Zhong H, Huan X, et al. Predictive Score for In-Hospital Mortality of Myasthenic Crisis: A Retrospective Chinese Cohort Study[J]. *Eur Neurol*, 2019, 81(5-6): 287-293
- [4] Nowak RJ, Muppidi S, Beydoun SR, et al. Concomitant Immunosuppressive Therapy Use in Eculizumab-Treated Adults With Generalized Myasthenia Gravis During the REGAIN Open-Label Extension Study[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 556104
- [5] 常婷. 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
- [6] 刘卫彬, 王化冰, 王丽华. 重症肌无力管理国际共识(2016)制定的背景、程序和启示[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 88-90
- [7] Abuzinadah AR, Alanazy MH, Butt NS, et al. Exacerbation Rate in Generalized Myasthenia Gravis and Its Predictors[J]. *Eur Neurol*, 2021, 84(1): 43-48
- [8] Li V, Jasinarachchi M, Butler E. Epidemiology, symptomatology and treatment of patients with myasthenia gravis in an Australian hospital[J]. *Intern Med J*, 2019, 49(12): 1537-1540
- [9] Nelke C, Stascheit F, Eckert C, et al. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 89
- [10] Mevius A, Jöres L, Biskup J, et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany[J]. *Neuromuscul Disord*, 2023, 33(4): 324-333
- [11] Chen J, Tian DC, Zhang C, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: A nationwide population-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020, 5: 100063
- [12] Huang Y, Tan Y, Shi J, et al. Patients With Myasthenia Gravis With Acute Onset of Dyspnea: Predictors of Progression to Myasthenic Crisis and Prognosis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 767961
- [13] 欧昶毅, 冉昊, 邱力, 等. 127例次重症肌无力患者危象前状态相关因素的分析[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(37): 2884-2889
- [14] Stetefeld H, Schroeter M. SOP myasthenic crisis[J]. *Neurol Res Pract*, 2019, 1: 19
- [15] Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis[J]. *Muscle Nerve*, 2023, 68(1): 8-19.
- [16] Roper J, Fleming ME, Long B, et al. Myasthenia Gravis and Crisis: Evaluation and Management in the Emergency Department[J]. *J Emerg Med*, 2017, 53(6): 843-853
- [17] Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases[J]. *Neurology*, 2020, 94(3): e299-e313
- [18] Karcic AA. Drugs that can worsen myasthenia gravis[J]. *Postgrad Med*, 2000, 108(2): 25
- [19] Sheikh S, Alvi U, Soliven B, et al. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7): 1537
- [20] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update[J]. *Neurology*, 2021, 96(3): 114-122
- [21] 罗苏珊, 奚才华, 杨磊, 等. 重症肌无力危象多学科协作的华山经验[J]. *中国临床神经科学*, 2023, 31(5): 550-557
- [22] Alcantara M, Barnett C, Katzberg H, et al. An update on the use of immunoglobulins as treatment for myasthenia gravis[J]. *Expert Rev*

- Clin Immunol, 2022, 18(7): 703-715
- [23] Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis[J]. Lancet, 1984, 1(8373): 406-407
- [24] Ippoliti G, Cosi V, Piccolo G, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis[J]. Lancet, 1984, 2(8406): 809-810
- [25] Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group[J]. Ann Neurol, 1997, 41(6): 789-796
- [26] Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial[J]. Neurology, 2007, 68(11): 837-841
- [27] Noda K, Yagi Y, Yokota T. Evaluation of the risk factors predicting thrombotic complications associated with intravenous immunoglobulin therapy in neuroimmunological diseases[J]. Neurol Sci, 2021, 42(12): 5321-5326
- [28] Chun W, Kim Y, Park SH, et al. Thromboembolic complications following intravenous immunoglobulin therapy in immune-mediated neurological disorders[J]. J Clin Neurosci, 2021, 90: 311-316
- [29] Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange[J]. Br J Haematol, 2014, 164(3): 342-351
- [30] Clark WF, Rock GA, Buskard N, et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group[J]. Ann Intern Med, 1999, 131(6): 453-462
- [31] Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis[J]. Neurology, 1999, 52(3): 629-632
- [32] Seyhanli A, Yavuz B, Selimoglu I, et al. Therapeutic plasma exchange in neurological diseases: Eleven years experience at a tertiary care center in Turkey[J]. Ther Apher Dial, 2022, 26(2): 465-470
- [33] Ouyang S, Yin W, Zeng Q, et al. Lymphoplasma Exchange Improves Myasthenia Gravis Exacerbations: A Retrospective Study in a Chinese Center[J]. Front Immunol, 2022, 13: 757841
- [34] Duan W, Zhou H, Dong X, et al. Application of lymphoplasmapheresis in the treatment of severe myasthenia gravis[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1018509
- [35] 肖琦乐, 吴小妹, 刘嘉君, 等. 葡萄球菌蛋白A免疫吸附治疗难治性重症肌无力一例[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(12): 1295-1298
- [36] Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis[J]. J Clin Apher, 2011, 26(6): 347-355
- [37] Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E, et al. Immunoadsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2016, 9(4): 297-303
- [38] Yasuda M, Uzawa A, Ozawa Y, et al. Immunoadsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis[J]. Scand J Immunol, 2022, 95(2): e13122
- [39] Oji S, Nomura K. Immunoadsorption in neurological disorders[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(5): 671-676
- [40] Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(7): 526-536
- [41] Watanabe K, Ohashi S, Watanabe T, et al. Case report: Recovery from refractory myasthenic crisis to minimal symptom expression after add-on treatment with efgartigimod[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1321058
- [42] Gwathmey K, Sahagian GYH. ADAPT NXT: An Open-Label Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Efgartigimod to Further Individualize Treatment in Patients With gMG[EB/OL]. 2022, Available from: <https://argenxmedical.com/content/dam/medical-affairs/congress-posters/neurology/myasthenia-gravis/myasthenia-gravis-foundation-of-america/2022/MGFA%20Scientific%202022%20ADAPT%20NXT%20Data%20Blitz%20Presentation%20Final%209.20.22-1.pdf>
- [43] Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis[J]. Drugs, 2018, 78(3): 367-376
- [44] Rother RP, Rollins SA, Mojeik CF, et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(11): 1256-1264
- [45] Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(12): 976-986
- [46] Yeo CJJ, Pleitez MY. Eculizumab in refractory myasthenic crisis[J]. Muscle Nerve, 2018, 58(2): E13-E15
- [47] Oyama M, Okada K, Masuda M, et al. Suitable indications of eculizumab for patients with refractory generalized myasthenia gravis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2020, 13: 1756286420904207
- [48] Hofstadt-van Oy U, Stankovic S, Kelbel C, et al. Complement inhibition initiated recovery of a severe myasthenic crisis with COVID-19[J]. J Neurol, 2021, 268(9): 3125-3128
- [49] Strano CMM, Sorrenti B, Bosco L, et al. Eculizumab as a fast-acting rescue therapy in a refractory myasthenic crisis: a case report[J]. J Neurol, 2022, 269(11): 6152-6154
- [50] Vinciguerra C, Bevilacqua L, Toriello A, et al. Starting eculizumab as rescue therapy in refractory myasthenic crisis[J]. Neurol Sci, 2023, 44(10): 3707-3709
- [51] Kim S, Lee JJ, Seok HY. Eculizumab as a promising rescue therapy for acute exacerbations of myasthenia gravis[J]. Neurol Sci, 2023, 44(12): 4573-4574
- [52] Murai H. [The Japanese Clinical Guidelines 2022 for Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: An Overview][J]. Brain Nerve, 2024, 76(1): 7-12
- [53] Saccà F, Barnett C, Vu T, et al. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT)[J]. J Neurol, 2023, 270(4): 2096-2105
- [54] Qi C, Dewilde S, Gelinas D, et al. Hospitalization and Exacerbation Estimates of Efgartigimod Vs. Conventional Therapy in Generalized Myasthenia Gravis Patients: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 ADAPT Study[J]. Value in Health, 2022, 25(7): S329
- [55] Saccà F. PS05-Combining RCT and Real-World Data to Model the Benefit of Efgartigimod on Productivity Losses[EB/OL]. 17th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD 2022). 2022. Available from: https://icnmd.org/wp-content/uploads/2022/07/ICNMD2022_programbook_A5_digital.pdf
- [56] Frangiamore R, Rinaldi E, Vanoli F, et al. Efgartigimod in generalized myasthenia gravis: A real-life experience at a national reference center[J]. Eur J Neurol, 2024, 31(4): e16189

- [57] Papsdorf TB. Efficacy of Efgartigimod Treatment in Patients With Anti Acetylcholine Receptor Antibody Negative Myasthenia Gravis: Clinical Trial and Real World Data[EB/OL]. 2022. Available from: <https://argenxmedical.com/content/dam/medical-affairs/congress-posters/neurology/myasthenia-gravis/myasthenia-gravis-foundation-of-america/2022/MGFA%20Scientific%202022%20Seronegative%20Real%20World%20data%20Blitz%20Presentation.pdf>
- [58] Singer M, Khella S, Bird S, et al. Single institution experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis: Patient selection, dosing schedules, treatment response, and adverse events[J]. Muscle Nerve, 2024, 69(1): 87-92
- [59] Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1284444
- [60] Fuchs L, Shelly S, Vigiser I, et al. Real-World experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis[J]. J Neurol, 2024, 271(6): 3462-3470
- [61] Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2023, 130(6): 699-712
- (2024-03-25收稿 2024-05-05修回)

《中国临床神经科学》2024 年征订启事

刊号: ISSN 1008/0678
CN 31-1752/R

国内邮发代号: 4-602
国际代号: BM3644

本刊主要刊登与临床神经病学有关的临床与基础研究, 如生化、解剖、病理、心理、电生理、免疫、神经影像、流行病学、药理、动物实验、分子生物学, WHO及国外医学信息等内容。设有论著、论著报道、进展、讲座、实验方法、疾病的新认识和新治疗、教育·思考·分析等栏目, 内容新颖、编排规范, 栏目众多, 信息面广。内容中神经科学研究和神经临床研究并重。主要读者对象为神经内、外科临床医生, 医学院校、科研院所从事神经基础学科的教学和科研人员、研究生和高年级学生。

本刊为双月刊, 大16开本, 120页, 每期售价15元, 全年6期共90元。

欢迎单位和个人向当地邮局订购, 或汇款至编辑部订阅。

编辑部地址: 上海市乌鲁木齐中路12号

邮政编码: 200040

电话: +86-21-62490808

Fax: +86-21-62490808

E-mail: cjcn1993@126.com