

重症肌无力患者非运动症状的临床分析

刘 坛 黄小雨 李凤展 杨婷婷 张 勇

摘 要 **目的** 探讨重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 患者非运动症状 (non-motor symptoms, NMS) 的临床特征。**方法** 选取2010年9月~2020年6月于笔者医院神经内科门诊及住院治疗的130例MG患者作为MG组,另选取同期健康体检者130例为正常对照组,采用非运动症状筛查量表对两组的NMS发病情况进行调查,分析MG患者NMS的临床表现及其意义。**结果** MG组NMS发生率为86.2%,正常对照组NMS发生率为32.3%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 78.045, P < 0.01$)。MG组MoCA、MMSE评分明显低于正常对照组($t = 3.74, P < 0.01; t = 4.33, P < 0.01$),NMSQ评分明显高于正常对照组($t = 5.59, P < 0.01$)。与OMG患者比较,GMG患者NMS发生率较高($\chi^2 = 14.356, P < 0.01$),MoCA、MMSE评分较低($t = 3.719, P < 0.01; t = 5.996, P < 0.01$),NMSQ评分较高($t = 7.206, P < 0.01$)。**结论** 重症肌无力患者并发非运动症状普遍存在,且全身型重症肌无力患者非运动症状的发生率更高,故需全面认识及重视MG患者非运动症状,以便早期干预及治疗。

关键词 重症肌无力 非运动症状 临床分析

中图分类号 R746.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.07.012

Clinical Analysis of Non-motor Symptoms of Myasthenia Gravis. Liu Tan, Huang Xiaoyu, Li Fengzhan, et al. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the clinical characteristics of non-motor symptoms (NMS) in patients with myasthenia gravis (MG). **Methods** One hundred and thirty patients with MG who were treated in the department of neurology of our hospital from September 2010 to June 2020 were selected as the MG group, and another 130 healthy subjects were selected as the normal control group. The incidence of NMS in the two groups was investigated by non-motor symptom screening scale, and the clinical manifestations and significance of NMS in MG patients were analyzed. **Results** The incidence of NMS in the MG group was 86.2%, while that in the normal control group was 32.3%. The comparison between the two groups was statistically significant ($\chi^2 = 78.045, P < 0.01$). The scores of MoCA and MMSE in the MG group were significantly lower than those in the normal control group ($t = 3.74, P < 0.01; t = 4.33, P < 0.01$), while the scores of NMSQ were significantly higher than those in the normal control group ($t = 5.59, P < 0.01$). Compared with OMG patients, the incidence of NMS in GMG patients was higher ($\chi^2 = 14.356, P < 0.01$), and the scores of MoCA and MMSE was lower ($t = 3.719, P < 0.01, t = 5.996, P < 0.01$), and the scores of NMSQ were higher ($t = 7.206, P < 0.01$). **Conclusion** Non-motor symptoms are common in patients with myasthenia gravis, and the incidence of non-motor symptoms in patients with systemic myasthenia gravis is higher, so it is necessary to comprehensively understand and pay attention to the non-motor symptoms in patients with MG for early intervention and treatment.

Key words Myasthenia gravis; Non-motor symptoms; Clinical analysis

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是由乙酰胆碱受体抗体 (acetylcholine receptor antibody, AchR - Ab) 介导、细胞免疫依赖及补体系统共同参与的一种神经-肌肉接头传递功能障碍为特征的自身免疫性疾病^[1]。MG患者除具有骨骼肌的病态疲劳症状外,还会出现嗅觉、味觉功能减退、自主神经功能障碍、睡

眠障碍及认知和心理问题等非运动症状,这些症状也严重影响了患者的生活质量^[2,3]。目前国内外对于MG患者非运动症状的研究报道尚少,本研究对130例MG患者的非运动症状等临床资料进行分析,以提高临床医师对重症肌无力非运动症状的认识,进一步改善MG患者的生活质量。现将结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:选取2010年9月~2020年6月于徐州医科大学附属医院神经内科门诊就诊及住院治疗的130例重症肌无力患者,纳入MG组,其中男性67例,女性63例。患者严格按照以下标准纳入MG

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81571579);江苏省大学生创新创业训练计划项目(201610313038Y)

作者单位:221000 徐州医科大学附属医院

通讯作者:张勇,硕士生导师,电子信箱:372743402@qq.com

组:①患者年龄为 15 ~ 75 岁;②患者就诊前 3 个月内未使用过激素或免疫抑制剂;③不伴有其他自身免疫性或炎性疾病;④女性患者处于非妊娠、非哺乳期。根据改良的 Osserman 分型,将实验组患者分为眼肌型重症肌无力(ocular myasthenia gravis, OMG)组 69 例(男性 37 例,女性 32 例)和全身型重症肌无力组(generalized myasthenia gravis, GMG) 61 例(男性 30 例,女性 31 例)。同期选取笔者医院健康体检者 130 例为正常对照组,其中男性 74 例,女性 56 例,健康对照组入组标准:①体检各项指标正常;②无自身免疫性或炎性疾病;③3 个月内未使用过激素或免疫抑制剂的健康人;④女性处于非妊娠、非哺乳期。两组性别、年龄、文化程度等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书。

2. 方法:由经过培训的神经内科医生在患者知情情况下对确诊的 MG 患者进行蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)(北京修订版本)、简明精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、非运动症状问卷(non-motor signs questionnaire, NMSQ)^[4-6] 的评估。NMSQ 包括:精神症状、自主神经症状、感觉症状、味觉嗅觉减退(味觉条和嗅觉棒测试)、睡眠障碍(Epworth 嗜睡量表、匹兹堡睡眠质量指数)等方面,向患者询问其近 1 个月内有无 NMS 发生情况,判定标准包括:“是”或“否”,以“是”计 1 分,分值越高则非运动症状越多。应用 MoCA、MMSE 对 MG 患者认知和精神功能状况进行评价。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料数值用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. MG 组与对照组认知、精神及非运动症状问卷检测结果比较:MG 患者认知、精神量表评分结果低于正常对照组,非运动症状评分结果高于正常对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

2. MG 组与对照组 NMS 发生率比较:MG 组伴 NMS 112 例(86.2%),正常对照组伴 NMS 42 例(32.3%),MG 组非运动症状发生率显著高于正常对照组,组间比较差异有统计学意义($\chi^2=78.045, P<0.05$)。

表 1 MG 组与对照组认知、精神及非运动症状问卷检测结果(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	MoCA	MMSE	NMSQ 评分
MG 组	24.17 ± 1.95	24.50 ± 1.38	12.21 ± 3.55
正常对照组	26.58 ± 0.90	27.08 ± 0.99	4.17 ± 2.56
t	3.740	4.330	5.598
P	0.003	0.001	0.000

3. MG 组与对照组 NMS 发生情况比较:MG 组过度流涎、味觉或嗅觉减退、吞咽困难、恶心或呕吐、便秘、尿频尿急、性欲改变、性生活困难、近记忆力下降、情绪低落、焦虑和恐慌、多汗、头痛、嗜睡、失眠、不宁腿、不明原因疼痛等非运动症状发生率均明显高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

4. OMG 组与 GMG 组非运动症状比较:130 例 MG 患者中,OMG 患者 69 例,GMG 患者 61 例,其中 GMG 患者出现非运动症状发生率 98.4% 高于 OMG 患者非运动症状发生率 75.4% ($\chi^2=14.356, P<0.01$)。与 OMG 患者比较,GMG 患者 MoCA、MMSE 评分较低(21.00 ± 1.81 分 vs 23.39 ± 1.91 分, $t=3.719, P<0.01$; 20.80 ± 1.42 分 vs 23.87 ± 1.55 分, $t=5.996, P<0.01$), NMSQ 评分较高(14.40 ± 1.64 分 vs 10.60 ± 1.35 分, $t=7.206, P<0.01$)。GMG 组味觉或嗅觉减退、吞咽困难、便秘、尿频尿急、近记忆力下降、嗜睡、不明原因疼痛等非运动症状发生率均明显高于 OMG 组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

讨 论

MG 是一种以针对突触后膜的乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibodies, AchR-Ab)介导的自身免疫病,通常以“骨骼肌无力”、“晨轻暮重”、“症状有波动”为主要特点。近年来,随着对 MG 的研究深入,像“嗅觉”、“味觉”、“睡眠障碍”等非运动症状进入大众视野,并逐渐得到重视^[2,7]。本研究结果显示,MG 组出现至少 1 项 NMS 的发生率为 86.2%,显著高于正常对照组,且 MG 组 NMSQ 评分明显高于正常对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),表明非运动症状对 MG 患者的影响值得引起注意。在 30 项非运动症状中 MG 患者出现嗜睡的比例占首位(76.9%),其次是嗅觉或味觉减退(75.4%),第三为不明原因疼痛、失眠、梦境生动、头痛、多汗、不宁腿、尿频尿急、便秘、情绪低落、焦虑和恐慌、近记忆力下降、性生活困难、吞咽困难、性欲改

表 2 MG 组与对照组 NMS 发生情况比较[n(%)]

非运动症状	MG 组阳性率	对照组阳性率	χ^2	P	OR(95% CI)
胃肠道症状					
过度流涎	13(10.0)	2(1.5)	8.561	0.003	7.111(1.571~32.179)
味觉嗅觉减退	98(75.4)	4(3.1)	142.552	0.000	96.469(33.000~281.926)
吞咽困难	18(13.8)	2(1.5)	13.867	0.000	10.286(2.335~45.308)
恶心或呕吐	5(3.8)	0(0)	5.098	0.024	0.962(0.929~0.995)
便秘	45(34.6)	20(15.4)	12.821	0.000	2.912(1.601~5.295)
大便失禁	3(2.3)	0(0)	3.035	0.081	0.977(0.951~1.003)
便不尽感	23(17.7)	26(20.0)	0.226	0.634	0.860(0.461~1.602)
体重减轻	7(5.4)	4(3.1)	0.854	0.355	1.793(0.512~6.278)
尿道症状					
尿频尿急	46(35.4)	15(11.5)	20.583	0.000	4.198(2.198~8.019)
夜尿增多	35(26.9)	30(23.1)	0.513	0.474	1.228(0.700~2.156)
性功能					
性欲改变	18(13.8)	4(3.1)	9.733	0.002	5.063(1.664~15.406)
性生活困难	20(15.4)	0(0)	21.667	0.000	0.846(0.786~0.911)
心血管					
摔倒	2(1.5)	0(0)	2.016	0.156	0.985(0.964~1.006)
腿部肿胀	15(11.5)	8(6.2)	2.337	0.126	1.989(0.813~4.868)
神经精神与智能					
记忆力下降	70(28.5)	37(53.8)	17.295	0.000	0.341(0.204~0.570)
兴趣减少	23(17.7)	26(20.0)	0.226	0.634	0.860(0.461~1.602)
幻觉	2(1.5)	0(0)	2.016	0.156	0.985(0.964~1.006)
注意力不集中	19(14.6)	30(23.1)	3.043	0.081	0.571(0.302~1.077)
情绪低落	43(33.1)	14(10.8)	18.897	0.000	4.095(2.108~7.956)
焦虑和恐慌	48(36.9)	14(10.8)	24.484	0.000	4.850(2.509~9.375)
多汗	53(40.8)	7(5.4)	45.847	0.000	12.095(5.231~27.962)
复视	17(13.1)	8(6.2)	3.585	0.058	2.294(0.953~5.523)
错觉	3(2.3)	2(1.5)	0.204	0.652	1.512(0.248~9.201)
头痛	56(43.1)	20(15.4)	24.096	0.000	4.162(2.308~7.505)
睡眠					
嗜睡	100(76.9)	10(7.7)	127.636	0.000	40.000(18.645~85.813)
失眠	61(46.9)	23(17.7)	25.395	0.000	4.113(2.333~7.251)
梦境生动	57(43.8)	38(29.2)	5.988	0.014	1.890(1.132~3.157)
快速动眼睡眠障碍	45(34.6)	35(26.9)	1.806	0.179	1.437(0.846~2.441)
不宁腿	47(36.2)	17(13.1)	18.654	0.000	3.764(2.019~7.017)
不明原因疼痛	65(50.0)	16(12.3)	43.055	0.000	7.125(3.810~13.326)

变、过度流涎、恶心或呕吐。同时本研究资料显示，GMG 患者出现非运动症状情况明显高于 OMG 患者。

非运动症状在重症肌无力患者中非常常见,但临床医生大多关注患者运动功能的改善,很少对非运动症状及其机制进行探讨。Leon – Sarmiento 等^[8]在 2012 年首次报告重症肌无力患者存在嗅觉功能障碍。李欣等^[9]通过对 61 例 MG 患者的嗅觉功能测试中发现,46 例患者存在嗅觉功能减退。本研究中,MG 患者

嗅觉和味觉障碍发生率高于正常对照组,且 GMG 患者明显高于 OMG 患者,与既往研究结果一致^[10]。Li 等^[11]研究发现外周血中的 AchR – Ab 可以通过血 – 脑脊液屏障进入中枢,并与嗅球细胞上的 AchR 发生交叉反应,进而损伤嗅球细胞,导致嗅觉障碍。此外,研究发现,MG 患者自主神经的神经节中也存在烟碱型 AchR^[12]。而本研究中 MG 患者多合并便秘、多汗、口干、持续性低血压等自主神经症状多与此有关。

表 3 OMG 组与 GMG 组 NMS 发生情况比较 [n(%)]

非运动症状	OMG 组阳性率	GMG 组阳性率	χ^2	<i>P</i>	OR(95% CI)
胃肠道症状					
过度流涎	5(7.2)	8(13.1)	1.239	0.381	0.518(0.160~1.676)
味觉嗅觉减退	43(62.3)	55(90.2)	13.528	0.000	0.180(0.068~0.477)
吞咽困难	4(5.8)	14(23.0)	7.986	0.005	0.207(0.064~0.668)
恶心或呕吐	3(4.3)	2(3.3)	0.100	1.000	1.341(0.217~8.303)
便秘	18(26.1)	27(44.3)	4.726	0.042	0.444(0.213~0.929)
大便失禁	1(1.4)	2(3.3)	0.481	0.600	0.434(0.038~4.906)
便不尽感	11(15.9)	12(19.7)	0.309	0.648	0.774(0.314~1.909)
体重减轻	4(5.8)	3(4.9)	0.049	1.000	1.190(0.256~5.540)
尿道症状					
尿频尿急	15(21.7)	31(50.8)	11.975	0.001	0.269(0.126~0.575)
夜尿增多	16(23.2)	19(31.1)	1.042	0.328	0.667(0.306~1.454)
性功能					
性欲改变	8(11.6)	10(16.4)	0.625	0.457	0.669(0.246~1.821)
性生活困难	9(13.0)	11(18.0)	0.619	0.473	0.682(0.262~1.776)
心血管					
摔倒	0(0)	2(3.3)	2.298	0.218	1.034(0.987~1.083)
腿部肿胀	6(8.7)	9(14.8)	1.164	0.410	0.550(0.184~1.647)
神经精神与智能					
记忆力下降	29(42.0)	41(67.2)	8.263	0.005	0.354(0.173~0.724)
兴趣减少	11(15.9)	12(19.7)	0.309	0.648	0.774(0.314~1.909)
幻觉	1(1.4)	1(1.6)	0.008	1.000	0.882(0.054~14.415)
注意力不集中	7(10.1)	12(19.7)	2.355	0.142	0.461(0.169~1.259)
情绪低落	21(30.4)	22(36.1)	0.464	0.576	0.776(0.373~1.613)
焦虑和恐慌	20(29.0)	28(45.9)	3.978	0.068	0.481(0.233~0.992)
多汗	26(37.7)	27(44.3)	0.581	0.478	0.761(0.377~1.536)
复视	10(14.5)	7(11.5)	0.259	0.795	1.308(0.465~3.677)
错觉	1(1.4)	2(3.3)	0.481	0.600	0.434(0.038~4.906)
头痛	24(34.8)	32(52.5)	4.126	0.052	0.483(0.239~0.979)
睡眠					
嗜睡	41(59.4)	59(96.7)	25.377	0.000	0.050(0.011~0.220)
失眠	32(46.4)	29(47.5)	0.018	1.000	0.954(0.479~1.903)
梦境生动	27(39.1)	30(49.2)	1.328	0.290	0.664(0.331~1.334)
快速动眼睡眠障碍	20(29.0)	25(41.0)	2.059	0.196	0.588(0.284~1.218)
不宁腿	20(29.0)	27(44.3)	3.273	0.099	0.514(0.249~1.061)
不明原因疼痛	26(37.7)	39(63.9)	8.926	0.005	0.341(0.167~0.697)

MG 患者多存在睡眠呼吸障碍,既往有研究显示,40%~60%的稳定期 MG 患者存在睡眠呼吸障碍,而正常人群睡眠呼吸障碍的发生率为 15.9%^[13]。本研究中有 76.9% 的 MG 患者白天嗜睡,而对照组为 7.7%,差异有统计学意义($P<0.05$),这与国外研究结果相一致^[14~16]。对于 MG 患者,即使白天病情稳定、功能正常,夜间也可能出现睡眠障碍^[17]。主要原因可能与神经肌肉接头活动的改变导致不同程度

的呼吸肌无力,使大脑慢性缺氧处于兴奋状态有关^[18,19]。因此,Amino 等^[20]认为胸腺切除可以降低 MG 患者睡眠呼吸障碍的发生率。研究表明,重症肌无力患者出现疼痛的发生率也明显高于健康对照组^[21]。在一项对 68 例重症肌无力患者的调查中,50% 的患者出现了疼痛。其中,有 29% 的患者认为疼痛的严重程度至少为中度^[22]。本研究中 MG 组患者不明原因疼痛发生率(50%)明显高于健康对照组

(12.3%)。此外,头痛在 MG 患者中的发生率明显高于健康对照组,与国外研究结果一致^[23]。然而,目前 MG 患者发生头痛的原因尚不明确,可能与夜间睡眠呼吸暂停或夜间低通气相关,也可能与他克莫司、利妥昔单抗、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等维持治疗的药物相关^[2,24,25]。

综上所述, MG 患者的临床表现除了眼肌无力、全身无力或呼吸肌无力外,还可能出现睡眠障碍、特殊感觉异常、自主神经功能紊乱、头痛、疼痛等非运动症状,其中 GMG 患者较 OMG 患者具有更多、更严重的非运动症状。因此,临床医生在诊疗过程中,应当提高对非运动功能损害的识别率,必要时在早期予以干预和治疗。

参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫学分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(11): 934-940
- 2 Tong O, Delfiner L, Herskovitz S. Pain, headache, and other non-motor symptoms in myasthenia gravis[J]. Curr Pain Headache Rep, 2018, 22(6): 39
- 3 赵清青, 艾青龙. 重症肌无力非运动症状的临床研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(10): 857-860
- 4 王炜, 王鲁宁. “蒙特利尔认知评估量表”在轻度认知损伤患者筛查中的应用[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5): 414-416
- 5 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198
- 6 Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study[J]. Mov Disord, 2006, 21(7): 916-923
- 7 Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013 Sep, 84(9): 989-994
- 8 Leon-Sarmiento FE, Bayona EA, Bayona-Prieto J, et al. Profound olfactory dysfunction in myasthenia gravis[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e45544
- 9 李欣, 杨丽, 张璘洁, 等. 重症肌无力患者嗅觉功能与临床特征分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(15): 1127-1130
- 10 Hakan T, Senol M G, Aytug A, et al. Olfactory and gustatory dysfunction in Myasthenia gravis; a study in Turkish patients[J]. J Neurol Sci, 2015, 356(1-2): 188-192

- 11 Li YR, Matsunami H. Activation state of the M3 muscarinic acetylcholine receptor modulates mammalian odorant receptor signaling[J]. Sci Signal, 2011, 4(155): ra1
- 12 Balestra B, Moretti M, Longhi R, et al. Antibodies against neuronal nicotinic receptor subtypes in neurological disorders[J]. J Neuroimmunol, 2000, 102(1): 89-97
- 13 Prudlo J, Koenig J, Ermert S, et al. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis[J]. Eur J Neurol, 2007, 14(3): 321-326
- 14 Quera-Salva MA, Guilleminault C, Chevret S, et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis[J]. Ann Neurol, 1992, 31(1): 86-92
- 15 Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, et al. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis[J]. Neurology, 2006, 67(1): 140-142
- 16 Jordan B, Schweden TLK, Mehl T, et al. Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis[J]. Muscle Nerve, 2017, 56(3): 449-457
- 17 江应聪, 程金湘, 刘方卉, 等. 重症肌无力睡眠呼吸障碍的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 398-400
- 18 Vernino S, Cheshire WP, Lennon VA. Myasthenia gravis with autoimmune autonomic neuropathy[J]. Auton Neurosci, 2001, 88(3): 187-192
- 19 余红缨, 董红娟. I 型重症肌无力患者呼吸功能状况评估[J]. 卒中与神经疾病, 2004, 11(4): 229-230
- 20 Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T, et al. Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy[J]. J Neurol, 1998, 245(2): 77-80
- 21 Padua L, Evoli A, Aprile I, et al. Quality of life in patients with myasthenia gravis[J]. Muscle Nerve, 2002, 25(3): 466-467
- 22 Scott KR, Kothari MJ. Self-reported pain affects quality of life in myasthenia gravis[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2006, 7(3): 110-114
- 23 Nishimoto Y, Suzuki S, Utsugisawa K, et al. Headache associated with myasthenia gravis; the impact of mild ocular symptoms[J]. Autoimmune Dis, 2011, 2011: 840364
- 24 Ahuja T, Chung FR, Ruiz-Maya T. Drug hypersensitivity due to azathioprine with elevated procalcitonin[J]. Case Rep Dermatol Med, 2018, 2018: 2648325
- 25 Davies A, Merli F, Mihaljević B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Haematol, 2017, 4(6): e272-e282

(收稿日期: 2020-11-15)

(修回日期: 2021-03-04)