

血气监测指导药物滴定治疗重症肌无力危象 1 例

王金萍, 王满侠*

[兰州大学第二医院 (第二临床医学院), 甘肃 兰州 730030]

【摘要】重症肌无力 (Myasthenia Gravis, MG) 是一种以神经肌肉接头处突触后膜功能障碍为特征的自身免疫性疾病, 该病以肌肉疲劳和无力为特征, 其主要抗原靶点为乙酰胆碱受体 (Acetylcholine Receptor, AChR)。当累及膈肌等呼吸肌引起呼吸衰竭需要有创或无创通气时称之为肌无力危象 (Myasthenic Crisis, MC), 通气不足引起 CO_2 大量潴留、 PCO_2 升高及颅内压升高, 进而导致意识障碍。因此, 及时监测动态血气并采取精确治疗显得尤为重要。滴定抗胆碱酯酶剂治疗的目的是为药物转化提供合适的剂量, 处理好“剂末现象”, 为危象患者呼吸功能好转后提供更好的脱机条件。本文报道 1 例因感染引起吞咽困难、呼吸困难及意识障碍的抗 AChR 抗体阳性的重症肌无力危象患者, 经动态监测血气、呼吸机辅助通气、控制感染及滴定抗胆碱酯酶药物治疗后好转出院。

【关键词】重症肌无力; 重症肌无力危象; 动脉血气分析; 滴定治疗

中图分类号: R746.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2023) 04-0081-05

The myasthenia gravis crisis with titration therapy guided by blood gas monitoring: a case report

Wang Jinping, Wang Manxia*

(The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【Abstract】 Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by postsynaptic membrane dysfunction at the neuromuscular junction. It is characterized by muscle fatigue and weakness, and its main antigen target is acetylcholine receptor (AChR). When respiratory failure caused by involved respiratory muscles such as the diaphragm requires invasive or non-invasive ventilation, it is called myasthenia crisis (MC). Inadequate ventilation can lead to massive retention of CO_2 , elevated PCO_2 and increased intracranial pressure, which lead to disturbance of consciousness. Therefore, it is particularly important to monitor dynamic blood gas in time and take accurate treatment. The purpose of titration anticholinesterase treatment is to provide an appropriate dose for drug conversion, to deal with the “end-of-dose of drug phenomenon” well, and to provide better weaning conditions for crisis patients after their respiratory function have taken a turn for the better. This article reported a case of MC patient with positive anti-AChR antibody who suffered from the dysphagia, the dyspnea, and disturbance of consciousness caused by infection. After dynamically monitoring of blood gas analysis,

收稿日期: 2023-10-21; 修回日期: 2023-12-08

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (20YF8WA087); 甘肃省中医药科研重点课题 (GZKZ-2021-9); 兰州大学第二医院萃英科技创新计划项目 (CY2022-MS-A17)

通信作者: 王满侠 (1962-), 女, 山东荣成人, 教授, 主要从事神经免疫与感染研究。E-mail: wmx@aliyun.com

mechanical ventilation, controlling infection and titration of anti-cholinesterase drugs were given, the patient had improved and discharged.

【Keywords】 Myasthenia gravis; Myasthenic crisis; Arterial blood gas analysis; Titration therapy

1 病例资料

1.1 发病情况

患者, 男性, 83岁, 主因“双眼睑下垂伴肢体无力2年, 吞咽困难1周”于2023年3月10日入住兰州大学第二医院。患者于入院前2年“着凉”后出现双侧眼睑下垂、四肢无力, 晨轻暮重, 休息后稍可缓解, 无肢体抽搐, 无吞咽困难、言语含糊, 无视物模糊、重影等不适。未予重视, 后患者肢体无力进行性加重, 遂就诊当地医院, 查新斯的明实验阳性, 诊断“重症肌无力”, 予以“溴吡斯的明片180 mg/d”治疗后肢体无力及双侧眼睑下垂较前好转, 后未规律服药(自行加减药物, 具体不详)。入院前1周“着凉”后上述症状逐渐加重, 出现进食哽咽感、吞咽困难, 偶有饮水呛咳, 为求诊治到兰州大学第二医院就诊。既往高血压病史10年, 规律口服“苯磺酸氨氯地平5 mg qd”, 血压控制至130/80 mmHg左右, 个人史及家族史无特殊, 否认胸腺瘤等相关病史。

本研究已经患者及家属同意, 并获得兰州大学第二医院伦理委员会审核批准(项目编号: 2023A-718)。

1.2 体格检查

查体: 体温36.4℃, 心率141次/min, 呼吸20次/min, 血压133/111 mmHg (1 mmHg≈0.133 kPa), 神清, 精神差, 高级皮质功能粗测正常。双侧眼睑上睑下垂, 闭目力弱, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约3 mm, 对光反射灵敏, 眼动充分无眼震, 鼻唇沟对称, 口角不歪, 伸舌居中, 软腭上抬力弱, 咽反射减弱, 双侧肢体肌力V级, 肌张力正常, 余无明显异常。

1.3 病情变化

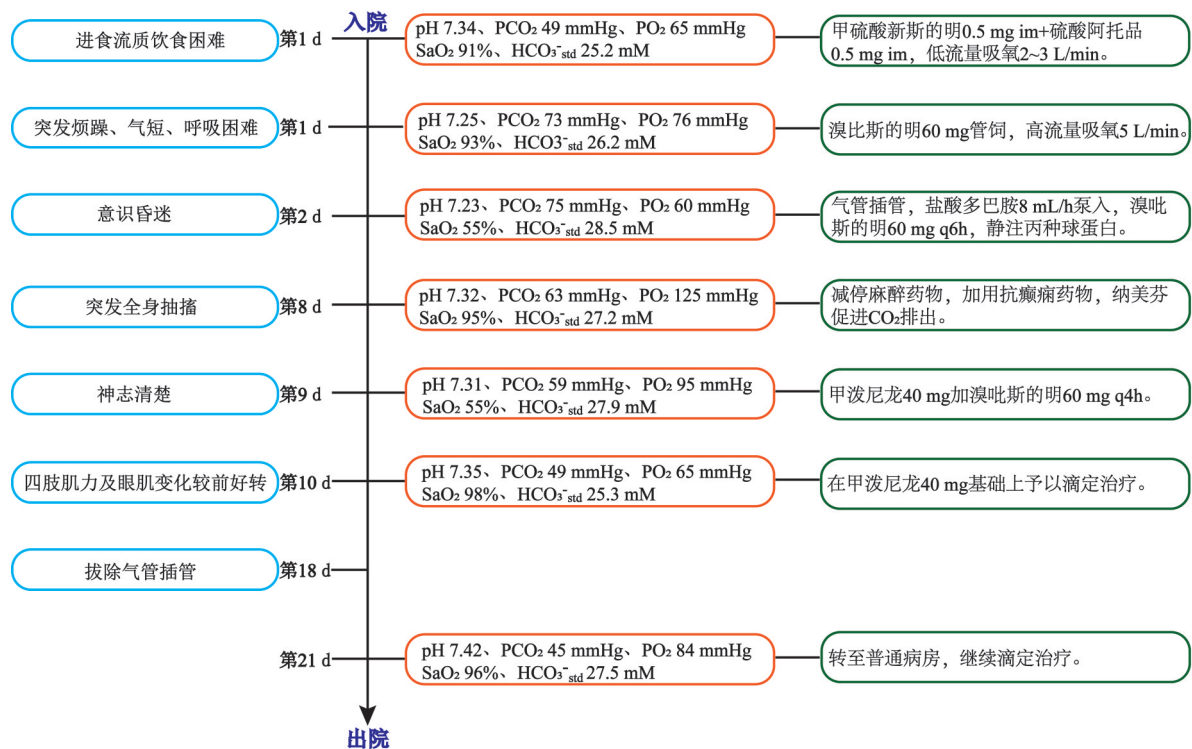
患者入院第1 d出现进食流质饮食困难, 呼吸逐感费力, 因鼻饲管置入困难, 予以“甲硫酸新斯的明注射液0.5 mg im加硫酸阿托品注射液0.5 mg im, 低流量吸氧2~3 L/min”, 2 h后患者突发烦躁、呼吸困难, 测SaO₂ 85%, 考虑发生重症肌无力危象(Myasthenic Crisis, MC), 予以“吸氧5 L/min, 溴吡斯的明60 mg管饲”, 半小时后复测SaO₂ 94%。入院第2 d晨起患者出现昏迷, 查血气分析示: PCO₂ 75 mmHg, 考虑呼吸肌无力所致CO₂潴留,

急行气管插管, 转入神经内科ICU, 接心电监护示: 血压56/34 mmHg, 血氧饱和度55%~65%左右, 心率140次/min, 立即予以“气插处接呼吸机辅助呼吸、盐酸多巴胺(180 ng加32:11氯化钠)以8 mL/h泵入”, 监测血压逐渐升高至100/70 mmHg左右, 指脉氧95%。因患者肺部条件较差, 不考虑使用激素, 予以“大剂量静注丙种球蛋白及溴吡斯的明60 mg q6h”对症治疗。入院第7 d丙种球蛋白冲击治疗完成, 患者症状仍未见缓解, 将溴吡斯的明调整为60 mg q4h。入院第8 d, 患者突发肢体抽搐, 考虑与麻醉药物有关, 逐渐减停麻醉药物、加用抗癫痫药物、调低吸氧浓度、予以“纳美芬”促进CO₂排除。

入院第9 d患者胸部CT提示间质性肺炎较入院时稍有好转, 考虑患者重症肌无力危象单用胆碱酯酶抑制药物控制不佳, 感染指标明显下降, 予以“甲泼尼龙40 mg联合溴吡斯的明60 mg q4h”治疗。入院第10 d, 观察患者四肢及眼肌肌力较前好转, 依据前几次动态血气分析结果: 患者于溴吡斯的明使用剂末CO₂潴留较为明显, 考虑在继续使用甲泼尼龙40 mg的基础上, 将溴吡斯的明调整为60 mg、90 mg、60 mg、90 mg的滴定治疗, 连续观察3日患者的血气分析结果, 发现PCO₂较前明显减低。入院后第18 d, 患者出现腹泻, 考虑与使用胆碱酯酶抑制剂有关, 予以“蒙脱石散及双歧杆菌”治疗。拔除气管插管后观察患者氧饱维持尚可, 维持原治疗不变。入院第21 d, 考虑患者肌力恢复较好, 转至普通病房(见图1)。

1.4 辅助检查、治疗、预后

入院止凝血、传染病全套、红细胞沉降率、贫血三项、免疫球蛋白、头颅CT、心脏彩超及腹部超声均未见明显异常。血常规: 白细胞计数12.9×10⁹/L, 中性粒细胞数11.91×10⁹/L, 淋巴细胞数0.47×10⁹/L, CRP 18.71 mg/L。感染两项: 降钙素原0.051 ng/mL, 白介素-6 88.30 pg/mL。甲状腺激素: T₃ 1.08 nmol/L, T₄ 64.51 nmol/L, FT₃ 32.92 pmol/L, TSH 3.28 uIU/mL。同型半胱氨酸104.3 μmol/L。速检离子: 钠130 mmol/L, 镁0.70 mmol/L, 磷1.61 mmol/L。肿瘤全套: 细胞角蛋白19片段(CY211) 5.64 ng/mL, 胃泌素释放肽前体(ProGRP) 112.0 pg/mL, 总前列腺特异性抗原(TPSA) 25.100 ng/mL。抗核抗体

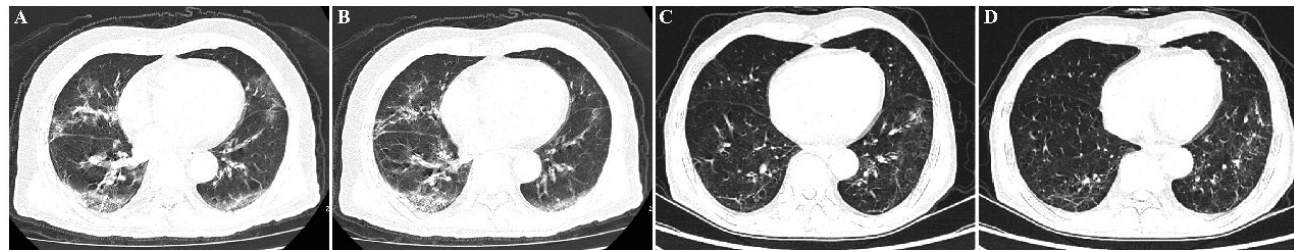


注：图中蓝色区域代表患者临床症状发展，橙色区域代表动态血气分析监测结果，绿色区域代表临床诊疗措施。

图1 患者临床症状发展及血气分析监测时间线

(ANA) 阳性, ANA 谱: RO-52 阳性, ANA M2 强阳性。心电图示: 心房扑动 (2:1)、ST-T 改变。胸部平扫: 双肺间质性肺炎, 纵隔及双侧肺门多发陈旧性增大淋巴结 (见图2)。脑脊液化验: 脑脊液压力 100 mmH₂O (1 mmH₂O≈9.807 Pa), 蛋白 0.39 g/L, 葡萄糖 4.5 mmol/L, 氯 118.5 mmol/L。入院后化验提示感染指标高, 予以“头孢哌酮钠舒巴坦钠 1.0 g q12”抗感染治疗、“西地兰 0.2 mg 墨菲氏管入壶”控制正常窦率等对症治疗。肌电图示重复神经刺激 (Repetitive Nerve Stimulation, RNS) 低频可见递减, 被检神经均未见神经源性损害及肌源性损害。神经肌肉疾病抗体检测: 抗 AChR 抗体 1:320。患者既往诊断“重症肌无力”, 且感染指标高、电解质紊乱, 血气分析提示 CO₂ 潴留, 患者存在呼吸衰竭

及意识障碍, 考虑发生“重症肌无力危象”。入院第 21 d 复查患者胸部平扫: 双肺肺下叶炎症减轻, 双侧胸膜增厚。患者痰培养提示: 耐碳酰酶烯类抗生素的肺炎克雷伯菌。考虑患者肺部仍有感染, 予以“阿米卡星”继续抗感染治疗, 1 周后复查血常规: 白细胞计数 7.46×10⁹/L, 中性粒细胞数 6.0×10⁹/L, CRP 13.5 mg/L。血气分析: pH 7.42, PCO₂ 45 mmHg, PO₂ 84 mmHg, 钠 135 mmol/L, SaO₂ 91%。心电图未见明显异常。患者症状明显改善, 出于患者出院服药次数偏多及依从性的考虑, 出院后予以“甲泼尼龙 40 mg qd 加溴吡斯的明 60 mg q6h 加他克莫司 1 mg tid”的治疗方案, 1 月后患者复查他克莫司药物浓度: 5.0 ng/mL, 嘱患者“甲泼尼龙片 40 mg”隔天 1 次顿服, 每周减 1 片, 2 个月后减完。随访 3



注：A、B 为患者入院时胸部 CT (2023-03-11): 双肺多发条状、网状影, 双肺支气管血管束增粗紊乱, 呈网格状改变, 双肺下叶片絮状致密影, 提示双肺间质性肺炎; C、D 为患者出院 1 月后复查的胸部 CT 示: 双肺间质性改变、双肺下叶少量间质渗出, 对比前片双肺炎症减轻。

图2 胸部平扫

个月, 患者肌无力症状明显好转。本病例的 AChR 抗体检测使用细胞转染免疫荧光法, 抗体检测由成都圣元医学检验实验室完成。

2 讨论

目前已报道文献中, 临床滴定方案大多用于呼吸系统疾病、高血压、糖尿病及癌痛患者等, 如呼气末正压通气 CO_2 水平滴定重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、高压氧滴定哮喘及镇痛药滴定癌痛等。较少有报道与重症肌无力 (Myasthenia Gravis, MG) 相关的滴定治疗病例。MG 是一种体液免疫介导的以神经肌肉接点为靶点的自身免疫性疾病^[1], 是由 T 细胞介导的 B 细胞激活引起, 随后产生针对突触后膜不同蛋白质的自身抗体, 抗胆碱酯酶剂 (Acetylcholinesterase Inhibitors, AChEI) 为 MG 患者的一线治疗。本例患者肌电图示重复神经电刺激 (Repeating Nerve electric Stimulation, RNS) 低频可见递减, 符合 MG 患者重复刺激衰减的肌电图特征。动态血气监测患者于溴吡斯的明使用剂末 PCO_2 值更高, CO_2 潴留更明显, 所以将用药方案从“溴吡斯的明 60 mg q4h”调整为“溴吡斯的明 60 mg、90 mg、60 mg、90 mg”的滴定治疗方案。在尽量不减少总剂量的基础上缩减用药频率, 减少 CO_2 潴留带来的损害, 因此, 处理好“剂末现象”, 重视危象期间药物的有效剂量及频次, 才能为后期的脱机提供更好的条件。Prado 等^[2]发现, 逐渐增加 AChEI 药物的剂量, 并在给药间隔期间提供间歇性无创通气是一种安全简便的方法, 可缩短 MG 患者的危象持续时间。

肌无力危象为重症肌无力危象最常见的类型, 约占 95%^[3], 常因胆碱酯酶抑制剂剂量不足、自行停药或严重感染所致, 全身肌无力进展迅速, 若累及到呼吸肌, 则出现呼吸困难, CO_2 大量潴留, 一般当 $\text{PCO}_2 > 80 \text{ mmHg}$ 时, 脑细胞兴奋性降低转为抑制状态, 患者出现昏迷^[4], 可数小时内引起四肢瘫痪, 本例患者在突然烦躁后出现意识障碍也说明了 CO_2 大量潴留并未得到缓解。MG 在确诊后的 2-3 年内, 大约 15%~20% 的患者会经历 MC, 以及 5.5%~12% 的住院死亡率^[5-7]。感染为 MG 患者发生危象的主要原因, 另一个常见原因是错误使用抗生素, 特别是氟喹诺酮类药物和阿奇霉素^[8]。MC 前期首先累及呼吸肌的排痰能力, 排痰能力是呼吸肌的峰力量, 通常在排痰能力受累之后的 3-5 d 出现通气障碍^[7], 咽喉部、呼吸肌的无力和感染互为因果, 启动恶性循环。因此, 对于 MG 患者来说, 排

痰和控制感染是打断恶性循环、改善呼吸的关键一步。本例患者为迟发型 MG, 入院感染指标高, 且肺部存在感染病灶, 及时予以“头孢哌酮舒巴坦钠”控制感染有利于恢复患者呼吸力量。

虽然学界对 MG 的多种治疗方法已经达到共识, 但由于其异质性, 目前尚无国际公认的治疗标准^[9]。除肌肉特异性酪氨酸激酶抗体阳性重症肌无力 (Muscle Specific tyrosine Kinase antibody positive Myasthenia Gravis, MuSK-MG) 外, 所有 MG 形式均以 AChEI 为一线治疗, 而高剂量的新斯的明可能使 MG 因极化阻滞而恶化^[10-11]。因此, 大多数患者需要皮质类固醇或其他免疫抑制剂的附加免疫治疗, 如硫唑嘌呤、环孢素、霉酚酸酯、甲氨蝶呤及他克莫司等^[12]。MC 的一线治疗还包括血浆置换 (The Therapy of Plasma-Exchange, TPE/PLE) 或大剂量静脉注射丙种球蛋白 (Intravenous Immunoglobulin, IVIG), 然而 IVIG 或 TPE 的作用时效仅限于几周^[13]。Neumann 等^[14]研究发现, 在晚发型重症肌无力危象患者中, 静脉注射免疫球蛋白优先于血浆置换治疗, 因为这一类人群中, 使用激素的并发症 (如心肺感染) 发生率更高。本例患者为老年男性, 肺部感染重, 遂予以静注丙种球蛋白治疗。本例患者外送结果示: 抗 AChR 抗体为 1:320, 病情好转后因经济原因未能再次外送抗体检测。Hehir 等^[15]发现, AChR 抗体滴度通常与疾病严重程度无关, 但在 MG 患者临床症状改善时常观察到 AChR 抗体滴度下降。Wang 等^[13]发现, IVIG 治疗与抗 AChR 抗体滴度的明显降低之间呈显著正相关, 且 TPE 虽然能够缩短抗 AChR 阳性 MC 患者 ICU 住院时间, 但 IVIG 具有更基本的抗体减少作用, 与更好的预后相关。

滴定的目的是为药物转换提供合适剂量, 为个体化的治疗提供更好的方案。本例患者依据 PCO_2 的变化, 逐步调整溴吡斯的明剂量、下调呼吸机条件, 患者呼吸功能逐渐好转, 最后降低呼吸机条件实现脱机^[16]。大约 15% 的重症肌无力患者患有第二种自身免疫性疾病, 最常见于早发型重症肌无力和胸腺增生患者^[17], 其中甲状腺疾病尤为常见, 其次是系统性红斑狼疮和类风湿关节炎^[18-19], 本例患者考虑低 T3 综合征, 结缔组织病诊断依据不足。大量临床病例表明, 胸腺切除术不推荐用于眼肌无力患者, 因为没有足够的证据表明手术可以阻止病情的普遍化或导致缓解^[15,17]。Grob 等^[20]研究发现, 大约 20% 的 MG 危象患者在至少 6 个月内部分缓解或完全缓解, 且随访数据表明, 长期缓解率约为 10%。

血气分析可有效监测机体代谢、供氧及通气功能^[21], $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ 时提示通气不足及呼吸性酸中毒, 其病因包括抑制呼吸中枢的疾病 (颅内压升高、脑干病变)、通气能力下降 (颈脊髓疾病/压迫、神经肌肉连接功能障碍、严重肌无力)、气体交换异常等^[22-23]。临床动态监测血气能及时判断病情、采取相应治疗策略措施及时精确治疗, 在一定程度上有助于缩短住院治疗时间。对于 MG 及发生危象的患者, 虽然有些治疗方法已经达到共识, 但因个体化差异, 找到最佳诊疗方案仍具有挑战性。

参考文献

- [1] 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]. *Journal of Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 89-92.
- [2] PRADO M B, ADIAO K J. Acetylcholinesterase inhibitors in myasthenic crisis: a systematic review of observational studies[J]. *Neurocritical Care*, 2021, 35(2): 528-544.
- [3] VANOLI F, MANTEGAZZA R. Antibody therapies in autoimmune neuromuscular junction disorders: approach to myasthenic crisis and chronic management[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(3): 897-910.
- [4] JUEL V C. Repetitive nerve stimulation testing in myasthenic crisis[J]. *Muscle & Nerve*, 2019, 59(5): 528-530.
- [5] RAMOS-FRANSI A, ROJAS-GARCÍA R, SEGOVIA S, et al. Myasthenia gravis: descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry[J]. *European Journal of Neurology*, 2015, 22(7): 1056-1061.
- [6] BENATAR M, LIZARRAGA K, LIZARRAGA A. Getting rid of weakness in the ICU: an updated approach to the acute management of myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome[J]. *Seminars in Neurology*, 2016, 36(6): 615-624.
- [7] CLAYTOR B, CHO S M, LI Y. Myasthenic crisis[J]. *Muscle & Nerve*, 2023, 68(1): 8-19.
- [8] GUMMI R R, KUKULKA N A, DEROCHE C B, et al. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis[J]. *Muscle & Nerve*, 2019, 60(6): 693-699.
- [9] SIEB J P. Myasthenia gravis: an update for the clinician[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2014, 175(3): 408-418.
- [10] FARMAKIDIS C, PASNOOR M, DIMACHKIE M M, et al. Treatment of myasthenia gravis[J]. *Neurologic Clinics*, 2018, 36(2): 311-337.
- [11] ESTEPHAN E D P, BAIMA J P S, ZAMBON A A. Myasthenia gravis in clinical practice[J]. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2022, 80(5 suppl 1): 257-265.
- [12] WIJICKS E F M. Breaking down myasthenic crisis[J]. *Neurocritical Care*, 2020, 32(3): 875-879.
- [13] WANG Y, HUAN X, JIAO K, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin in AChR subtype myasthenic crisis: a prospective cohort study[J]. *Clinical Immunology*, 2022, 241(1): 109058-109060.
- [14] NEUMANN B, ANGSTWURM K, MERGENTHALER P, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation[J]. *Neurology*, 2020, 94(3): e299-e313.
- [15] HEHIR M K, SILVESTRI N J. Generalized myasthenia gravis[J]. *Neurologic Clinics*, 2018, 36(2): 253-260.
- [16] GILHUS N E, VERSCHUUREN J J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies[J]. *The Lancet Neurology*, 2015, 14(10): 1023-1036.
- [17] GILHUS N E, LONGO D L. Myasthenia gravis[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(26): 2570-2581.
- [18] NACU A, ANDERSEN J B, LISNIC V, et al. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review[J]. *Autoimmunity*, 2015, 48(6): 362-368.
- [19] GILHUS N E, NACU A, ANDERSEN J B, et al. Myasthenia gravis and risks for comorbidity[J]. *European Journal of Neurology*, 2014, 22(1): 17-23.
- [20] GROB D. Course and management of myasthenia gravis[J]. *J Am Med Assoc*, 1953, 153(6): 529-532.
- [21] GONZALEZ A L, WADDELL L S. Blood gas analyzers[J]. *Topics in Companion Animal Medicine*, 2016, 31(1): 27-34.
- [22] STEINACHER A, FUNK G-C, PÖCHACKER S, et al. Fehlermeldung in der blutgasanalyse[J]. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2021, 117(1): 57-60.
- [23] GATTINONI L, PESENTI A, MATTHAY M. Understanding blood gas analysis[J]. *Intensive Care Medicine*, 2017, 44(1): 91-93.