

· 综述 ·

重症肌无力的流行病学研究进展

乔杉杉 谢琰臣 李尧

重症肌无力(MG)是主要累及骨骼肌神经-肌肉接头处突触后膜上乙酰胆碱受体(AChR)的,主要由抗 AChR 抗体介导、细胞免疫依赖和补体参与的自身免疫性疾病^[1]。对于 MG 的流行病学研究已有 50 余年的历史,但各国报道存在差异,且近年来报道的 MG 发病率和患病率均较前有明显增高,基于流行病学的 MG 人口学和临床特征也有较大变化,故有必要对 MG 的流行病学特点进行综述。

一、临床分型

目前国内外广泛采用的临床分型方法为改良的 Osserman 分型:Ⅰ眼肌型,Ⅱa 轻度全身型,Ⅱb 中度全身型,Ⅲ重症激进行型,Ⅳ迟发重症型,Ⅴ伴肌萎缩型。该分型是根据受累范围和进展快慢进行分类,能很好反映出 MG 对患者生活和生命的影响,但较主观,且存在类型转化。此后,美国 MG 协会于 2000 年提出其分型^[2],将受累肌群主要分为眼外肌、肢体肌和口咽呼吸肌等三组,并根据不同部位受累严重程度分型,但临床操作困难,不同大夫之间评估差异较大。

随着研究的深入,目前更多证据显示 MG 是一组异质性很强的疾病,可根据 MG 临床表现、发病年龄、自身抗体以及有无胸腺异常将 MG 分为以下临床亚型:(1)早发型 MG:发病年龄 ≤ 40 岁,男女比例为 1:3,多合并胸腺增生,血清抗 AChR 抗体阳性,欧美患者常与人类白细胞抗原(HLA)-DR3 和 HLA-B8 抗原相关而亚洲患者则与 HLA-DR9 抗原相关。(2)晚发型 MG:发病年龄 > 40 岁,以男性多见,一般无胸腺增生或胸腺瘤,合并抗横纹肌蛋白抗体比例较高且临床病程重,常与 HLA-DR2 和 HLA-B7 抗原相关。(3)伴胸腺瘤 MG:发病年龄通常在 40~60 岁之间,亦可能同时合并其他副肿瘤综合征表现,目前尚未发现其与 HLA 分型的相关性。(4)抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体阳性 MG:约 40%抗 AChR 抗体阴性 MG 患者血清中检测到抗 MuSK 抗体,且已被证实为致病抗体。抗 MuSK 抗体阳性 MG 患者多为年轻女性(年龄 < 40 岁),无胸腺异常;部分患者中可选择性出现舌咽、面部及呼吸肌无力,与 HLA-DR14 和 HLA-DQ5 抗原相关。(5)血清学阴性(抗 AChR 抗体和 MuSK 抗体均阴性)MG,发病年龄无特异性,可有胸腺增生,该类患者可能有低亲和性抗 AChR 抗体而不能被现有技术检测到,未发现其与 HLA 分型相关。(6)眼肌型 MG,在欧美国家多为成年

人而在亚洲国家则以儿童多见,在中国患者中眼肌型 MG 与 HLA-Bw46 抗原相关,其中约 50%眼肌型 MG 患者血清中抗 AChR 抗体阳性,极少检测到抗 MuSK 抗体^[3]。鉴于该种分型方法既充分考虑了致病自身抗体和是否合并胸腺异常等生物标记,又有遗传易感基因的支持,故不仅对 MG 免疫学机制研究有重要意义,也影响了临床对 MG 患者的治疗策略,从而受到越来越多的认可。

亦有新的 MG 亚型被报道,澳大利亚一项有 84 例 MG 患者的研究报道中,分类出一组有 6 例病例的新的 MG 亚型,其以四肢远端肌无力为主要表现,所占比例约 7%^[4]。

二、流行病学

1. 发病率、患病率:目前世界各地均有针对 MG 的流行病学研究^[4,8]。2010 年 Carr 等^[9]系统性回顾了 55 篇 MG 流行病学研究文献,发现世界各地 MG 平均发病率为每年 0.53/10 万人[(0.17~2.13)/10 万人],AChR 抗体阳性 MG 发病率为每年 0.73/10 万人[(0.43~1.8)/10 万人],高于 MG 总体发病率系分析来源差异所致),MuSK 抗体阳性 MG 发病率为每年(0.001~0.032)/10 万人。而同期 McGrogan 等^[5]进行的荟萃分析显示 MG 的发病率为每年(0.3~3)/10 万人,且逐年增长,推测目前可能为每年 3/10 万人。在患病率方面,Carr 等^[9]研究显示 MG 平均患病率为 7.77/10 万人[(1.5~17.9)/10 万人]。

已有研究显示,MG 发病率和患病率随着时代进展而不断增高。McGrogan 等^[5]发现,在 1970 至 1990 年间,MG 发病率在每年(0.3~0.6)/10 万人,1990 年以后发病率升至每年(0.6~3)/10 万人。通过线形回归分析,McGrogan 等^[5]进一步证实,MG 发病率以平均 3%的比例增长。MG 患病率也有类似特点,1990 年的患病率至少是 1950 年的 4 倍,其增高原因可能与对疾病认识和诊治水平的提高、平均寿命增长等有关^[3,6]。中国台湾地区的研究同样显示,MG 患病率从 2000 年的 8.4/10 万人稳步增长至 2007 年的 14/10 万人^[7]。

2. 地理位置:Mathisen 首先报道挪威 1912 至 1952 年间 MG 的平均发病率为 0.21/10 万人/年,患病率为 2/10 万人^[8],此后世界各地对 MG 的发病率均有开展,但主要集中于欧洲国家^[5,9]。目前尚无证据显示 MG 的发病与种族、地域或纬度相关^[9]。(1)欧美地区:1997 至 2000 年欧洲地区 MG 发病率为每年(0.41~3)/10 万人^[5]。另一项荟萃分析发现欧洲人群 MG 发病率为每年(0.17~2.13)/10 万人,患病率在(1.5~17.9)/10 万人之间^[9]。其中 1985 至 2007 年意大利费拉拉市 MG 发病率为每年 1.8/10 万人^[10],而 2012 年意大利帕维亚省的 MG 患病率为每年 2.4/10 万人^[11]。1995

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.39.018

基金项目:北京友谊医院科研启动基金(YYQDKT2011-3)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经科

通信作者:谢琰臣,Email:markdragon@163.com

至 2007 年挪威抗 AChR 抗体阳性 MG 发病率为每年 (0.1 ~ 1.4)/10 万人^[12]。希腊一项长达 20 年(从 1986 至 2006 年)的研究显示,抗 MuSK 抗体阳性 MG 的发病率为每年 0.032/10 万人,在 2006 年 7 月 1 日,时点患病率为 0.292/10 万人(女性 0.456/10 万人,男性 0.125/10 万人)^[13]。1984 年美国弗吉尼亚州 MG 发病率为每年 0.91/10 万人,患病率为 14.2/10 万人,并且患病率呈逐年增加的趋势,目前已接近 20/10 万人^[3,6]。(2)非洲地区:非洲乌拉圭 MG 发病率为每年 0.489/10 万人^[9],坦桑尼亚 MG 发病率为每年 0.2/10 万人/年^[14]。埃及艾斯尤特地区 MG 患病率为 10/10 万人^[15]。非洲的开普敦抗 AChR 抗体阳性的 MG 患者发病率为每年 1.26/10 万人,在开普敦黑种人、白种人以及混血人的发病率差异无统计学意义^[16]。(3)亚洲地区:日本分别在 1973、1987 和 2011 年在全国范围内进行了 MG 流行病学调研^[17](表 1)。结果显示,MG 患者总数和患病率均在持续增长,这可能与诊断水平的提高、治疗效果的改进有关。2011 年日本调研发现,其中老年发病患者(年龄 ≥ 65 岁)人数大大增加,由 1987 年的 7.3% 增长至 2006 年的 16.8%。1984 年中国香港地区^[18]汉族人群 MG 发病率为每年 0.4/10 万人,患病率为 5.35/10 万人,男性患者少于女性,男女比例约为 1:1.6,但儿童期发病人群中男女比例约为 1:1.1。从 2000 至 2007 年,中国台湾地区^[7]总的 MG 发病率为每年 2.1/10 万人,其中老年患者发病率较高,而 10~14 岁年龄段发病率最低。患病率呈逐年增加的趋势,从 2000 年 8.4/10 万人增长至 2007 年 14/10 万人。

3. 年龄和性别:总体来说,MG 既具有自身免疫病的共同特点:多青年起病、且以女性多见;同时 MG 的显著异质性又使其具有独特之处。多个荟萃分析显示,女性具有两个发病高峰,分别为 20~40 岁和 50~70 岁,而男性发病高峰则在 60~80 岁^[5,9]。意大利费拉拉市 1985—2007 年男性平均发病率约为每年 2.1/10 万人,女性平均发病率约为每年 2.7/10 万人,男女比例为 0.76^[10]。就平均发病年龄来说,来自巴西的研究显示,女性 MG 患者为 16 岁,而男性为 41 岁^[19]。且不同 MG 亚型亦有区别,希腊一项长达 20 年(从 1986—2006 年)的研究指出抗 MuSK 抗体阳性 MG 女性患者多在 30 岁以后发病,而男性任何年龄均可发病,男女发病率比值为 1:3.33,患病率比值为 1:3.65^[13]。

流行病学分析发现,老年起病的 MG 发病率较前有明显增高。1985—1990 年意大利早发型和晚发型 MG 发病率均为每年 1.4/10 万人,1990 年以后晚发型 MG 的发病率明显上升而早发型 MG 呈现下降趋势,即 MG 发病平均年龄随时代而不断增长^[10]。日本一项研究显示,老年起病 MG(年

龄 > 60 岁)2001—2006 年的发病率比 1981—1990 年增加了 20 倍^[20];且其所占比例快速增长,2006 年发病年龄 ≥ 65 岁患者比例增至 16.8%^[17]。原因可能与老龄化、MG 诊断率的提高以及高龄患者免疫功能的改变有关。

中国台湾地区基于流行病学研究结果显示,从 2000 至 2007 年,男女发病率之比为 0.68,总发病率男性为每年 1.5~1.8/10 万人,女性为每年 2.4~2.7/10 万人;且 10~14 岁发病率最低,年长者发病率高,0~4 岁和 15~54 岁两个年龄段女性患者发病率显著高于男性^[7]。目前中国大陆地区缺少基于社区的流行病学研究,故 MG 的人口学特点研究受到极大限制。已有基于医院资料的研究显示,MG 发病年龄高峰是在青少年时期,14 岁以下发病者占 44.8%^[21-22]。2007 年我国湖北省的研究显示 MG 男女性别比率为 0.8,50% 患者为儿童(年龄 < 15 岁),5~10 岁为发病高峰^[23]。

4. 伴发疾病:MG 患者可伴发胸腺异常和多种自身免疫性疾病。2007 年我国湖北省通过核磁共振扫描发现 1.5% 儿童和 20% 成人合并有胸腺瘤^[23]。另有我国学者通过对中国南部大量患者的研究得出,约 66.45% 的 MG 患者合并有胸腺增生,14.8% 有胸腺瘤,还有约 7% 的 MG 患者合并有其他的免疫系统疾病,包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、白癜风、系统性红斑狼疮、血小板减少性紫癜、风湿性关节炎、干燥综合征、结节病、银屑病、肾病、多发性肌炎、吉兰-巴雷综合征等疾病,其中合并甲状腺功能亢进者占 5.8%^[21]。

5. 免疫学:抗 AChR 抗体是 MG 患者最主要致病抗体,其阳性率在患者采血时所处不同病程而有变化,其敏感性受检查时采用抗原、检测方法以及正常值设定的影响。总体上 AChR 抗体的阳性率在眼肌型为 50%,轻度全身型为 80%,中度全身型和急性重症型接近 100%^[24]。1995—1998 年血清学阳性的 MG 患者发病率逐年上升至每年 0.72/10 万人,多数患者首次检测到抗体阳性的年龄为 50 岁以上^[25]。非洲的开普敦血清学阳性的 MG 患者发病率为每年 1.26/10 万人^[16]。国外的一项荟萃分析指出 AChR MG 患病率为每年 (7.06 ~ 16.35)/10 万人^[9]。2007 年我国湖北省的研究显示 64% 儿童和 66% 成年患者 AChR 抗体阳性,但抗体水平要低于白种人,约 2.5% 的患者抗 MuSK 抗体阳性^[23]。

Vincent 等^[26]报道了约 15% AChR 抗体阴性的 MG 患者的血清中可能存在可逆性抑制 AChR 的 IgG 型抗体、间接抑制 AChR 功能的非 IgG 型抗体和抗 MuSK 抗体。1/3~1/2 的 AChR 抗体阴性患者 MuSK 抗体阳性,该类患者大多数表现为颈肩部和呼吸肌早期受累而眼外肌受累晚,抗 MuSK 抗体主要为 IgG4^[13];但与此不同,亚洲人口中 MuSK 抗体阳性患者比例却非常低。MuSK 抗体阳性患者均无 AChR 抗体,

表 1 日本三次 MG 全国流行病学调研的数据比较

年份	估计患者 总数	患病率 (每 10 万人)	调研患者 人数	男:女	有家族史 (%)	眼肌型 (%)	合并胸腺 瘤 (%)	肌无力危象 病史 (%)
1973	未统计	1.35	1430	1:2.10	2.0	未统计	10.6	16.0
1987	6000	5.1	1538	1:1.85	0.8	40.1	21.1	14.8
2006	15 100	11.8	3143	1:1.70	0.7	35.7	32.0	13.3

对胆碱酯酶抑制剂反应不一,胸腺切除术疗效不佳,但血浆置换疗效好,大多数应用免疫治疗有效^[27]。

6. 遗传性:家族性 MG 的占有所有 MG 患者的比例为 1.6%^[21]。近年来发现 MG 与人类白细胞抗原 HLA 的某些位点有关,认为 MG 的病因与遗传因素有一定关系。针对欧美人群的研究显示,HLA-DR3 和 B8 等位基因与早发型伴有胸腺增生 MG 明确相关性,晚发型 MG 与 HLA-DR2 和 B7 具有较弱的相关。针对抗 MuSK 抗体阳性 MG 患者研究则显示,DR14-DQ5 与其发病相关,该结果亦可能为抗 MuSK 抗体阳性 MG 患者发病率的地域差异提供基因学依据^[3]。

与欧美人群研究结果不同,HLA-DRB1 * 09 与我国 MG 呈显著正相关,且在早发、眼肌型和抗 AChR 抗体阴性患者组尤为明显;而 DRB1 * 08 与 MG 呈负相关^[28]。另有我国学者研究发现,HLA-DQA1/DQB1 仅与儿童期 MG 相关,儿童期眼肌型 MG 具有高水平的 DQ9 基因型^[29]。

7. 死亡率:MG 患者死亡率在 (0.006 ~ 0.089)/10 万人^[9],其中住院 MG 患者病死率为 2.2%,合并危象的患者病死率增高,为 4.47%;高死亡风险与高龄、肌无力危象、呼吸衰竭、心脏并发症、脓毒症等相关^[30]。

三、展望

MG 是一种可治性疾病,目前通过积极治疗患者的疾病进展和死亡可以得到有效的控制。但目前基于流行病学资料的治疗方案的研究尚不完善,中国大陆地区 MG 发病率和患病率方面研究一直处于空白,严重困扰 MG 临床诊治和科学研究的系统进行。MG 患者的治疗更多的是根据临床医师的经验而不是研究证据。相关大规模流行病学的研究将为 MG 的诊疗提供新的思路 and 选择。

参 考 文 献

- [1] 许贤豪,王化冰. 重症肌无力及其他神经肌肉传递障碍疾病//王维治,主编. 神经病学. 北京:人民卫生出版社, 2006: 1173-1198.
- [2] Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70:327-334.
- [3] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 2009, 8:475-490.
- [4] Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 2004, 24:17-20.
- [5] McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 2010, 34:171-183.
- [6] Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 998:407-412.
- [7] Lai CH, Tseng HF. Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in taiwan. *Neuroepidemiology*, 2010, 35:66-71.
- [8] Storm-Mathisen A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. *Acta Neurol Scand*, 1984, 70:274-284.
- [9] Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*, 2010, 10:46.
- [10] Casetta I, Groppo E, De Gennaro R, et al. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *J Neurol*, 2010, 257:2015-2019.
- [11] Montomoli C, Citterio A, Piccolo G, et al. Epidemiology and geographical variation of myasthenia gravis in the province of Pavia, Italy. *Neuroepidemiology*, 2012, 38:100-105.
- [12] Heldal AT, Eide GE, Gilhus NE, et al. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. *Muscle Nerve*, 2012, 45:815-819.
- [13] Tsiamalos P, Kordas G, Kokla A, et al. Epidemiological and immunological profile of muscle-specific kinase myasthenia gravis in Greece. *Eur J Neurol*, 2009, 16:925-930.
- [14] Matuja WB, Aris EA, Gabone J, et al. Incidence and characteristics of Myasthenia gravis in Dar Es Salaam, Tanzania. *East Afr Med J*, 2001, 78:473-476.
- [15] El-Tallawy HN, Khedr EM, Qayed MH, et al. Epidemiological study of muscular disorders in Assiut, Egypt. *Neuroepidemiology*, 2005, 25:205-211.
- [16] Bateman KJ, Schinkel M, Little F, et al. Incidence of seropositive myasthenia gravis in Cape Town and South Africa. *S Afr Med J*, 2007, 97:959-962.
- [17] Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci*, 2011, 305:97-102.
- [18] Yu YL, Hawkins BR, Ip MS, et al. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. 1. Epidemiology and adult disease. *Acta Neurol Scand*, 1992, 86:113-119.
- [19] Aguiar Ade A, Carvalho AF, Costa CM, et al. Myasthenia gravis in Ceará, Brazil: clinical and epidemiological aspects. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68:843-848.
- [20] Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:1168-1171.
- [21] Huang X, Liu WB, Men LN, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. *Neurol Sci*, 2013, 34:911-917.
- [22] 刘卫彬,门丽娜,何雪桃,等. 我国南方 1520 例重症肌无力患者的临床特点. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2006, 11: 326-330.
- [23] Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78:386-390.
- [24] 李海峰,张栩,从志强. 重症肌无力发生与发展的临床流行病学研究. *临床神经病学杂志*, 2006, 19:468-470.
- [25] Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, et al. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*, 2009, 73: 150-151.
- [26] Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, et al. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol*, 2003, 2:99-106.
- [27] Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology*, 2003, 60: 1978-1980.
- [28] Xie YC, Qu Y, Sun L, et al. Association between HLA-DRB1 and myasthenia gravis in a northern Han Chinese population. *J Clin Neurosci*, 2011, 18:1524-1527.
- [29] Zhu WH, Lu JH, Lin J, et al. HLA-DQA1 * 03:02/DQB1 * 03:02 is strongly associated with susceptibility to childhood-onset ocular myasthenia gravis in Southern Han Chinese. *J Neuroimmunol*, 2012, 247:81-85.
- [30] Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*, 2009, 72:1548-1554.

(收稿日期:2013-02-05)

(本文编辑:朱瑶)