

· 论著 ·

18例AChR抗体、Titin抗体阳性重症肌无力临床特点分析

刘 波*

安阳市人民医院神经内科(河南 安阳 455000)

【摘要】目的 探讨AChR抗体、Titin抗体双阳性的重症肌无力患者的临床特点。方法 回顾分析AChR抗体、Titin抗体双阳性的重症肌无力病例(A组)18例, AChR抗体阳性重症肌无力病例(B组)20例。通过患者性别、首次发病年龄、首发临床症状、合并相关抗体情况(ANA抗体、甲状腺抗体)、合并胸腺瘤、新斯的明结果、RNS电生理结果、Osserman分型方面分析。结果 收集38例重症肌无力患者, 男21例, 女17例, 年龄 58.29 ± 12.99 岁, 其中A组男9例, 女9例, 年龄 60.28 ± 9.04 岁, B组男12例, 女8例, 年龄 56.5 ± 15.76 岁。在 $P=0.05$ 水平上, A、B两组组间性别、发病年龄、合并自身免疫性疾病、胸腺瘤、新斯的明试验阳性、RNS、累及肌肉、眼睑型百分比等各项临床指标无统计学意义。结论 对于AChR抗体、Titin抗体阳性和单AChR抗体阳性患者来说, 从性别、发病年龄、临床表现、胸腺瘤、合并自身免疫性疾病等方面分析, 组间无差异, 可认为titin抗体是伴随抗体。抗体检测对于重症肌无力诊治至关重要, 分析临床表型、免疫学特点及治疗反应性, 可以促使临床医生更好的制订更针对性的治疗方案。

【关键词】重症肌无力; AChR抗体; Titin抗体; 胸腺瘤

【中图分类号】R746.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.046

Clinical Characteristics of 18 Cases with AChR Antibody and Titin Antibody Positive Myasthenia Gravis

LIU Bo*

Department of Neurology, Anyang People's Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To investigate the clinical characteristics of myasthenia gravis patients with AChR antibody and Titin antibody positive. *Methods* 18 cases of myasthenia gravis (group A) and 20 cases of myasthenia gravis (group B) with AChR antibody and Titin antibody were retrospectively analyzed. Gender, age of first onset, first clinical symptoms, associated antibodies (ANA antibody, thyroid antibody), associated thymoma, neostigmine results, RNS electrophysiological results, and Osserman typing were analyzed. *Results* A total of 38 patients with myasthenia gravis were collected, including 21 males and 17 females, aged 58.29 ± 12.99 years. There were 9 males and 9 females in group A, aged 60.28 ± 9.04 years, and 12 males and 8 females in group B, aged 56.5 ± 15.76 years. At the $P=0.05$ level, there was no statistical significance in gender, age of onset, combination of autoimmune diseases, thymoma, positive neostigmine test, RNS, muscle involvement and percentage of eyelid type between groups A and B. *Conclusion* For the patients with AChR antibody, Titin antibody double positive and single AChR antibody positive, there was no difference between the groups in terms of gender, age of onset, clinical manifestations, thymoma, and autoimmune diseases, and titin antibody can be considered as a concomitant antibody. Antibody detection is very important for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. The analysis of clinical phenotype, immune characteristics and therapeutic reactivity can facilitate clinicians to make more targeted treatment plans.

Keywords: Myasthenia Gravis; AChR Antibody; Titin Antibody; Thymoma

重症肌无力是一种神经-肌肉接头突触后膜乙酰胆碱受体(AChR)被自身抗体破坏导致乙酰胆碱大量减少而引起的部分或全身骨骼肌呈波动性无力的自身免疫性疾病。自身抗体的存在与否和重症肌无力疾病的诊断、病情监测、严重程度呈一定相关性, 对治疗方案的选择和临床预后的评估有重要临床意义。现将安阳市人民医院首次诊断并确诊的AChR抗体、Titin抗体阳性的重症肌无力病例18例做临床特点回顾性分析。

1 资料与方法

选择2017年5月-2022年11月于安阳市人民医院神经内科首次诊治并确诊的重症肌无力患者为研究对象, 完善基本信息登记(发病年龄、性别、累及肌肉部位)、生化检查(包括甲状腺功能六项、ANA、ANA谱)、血清外送第三方公司(金域医学中心或康圣医学公司), 共收集AChR抗体、Titin抗体双阳性的重症肌无力病例(A组)18例, AChR抗体阳性重症肌无力病例(B组)20例。

1.1 诊断标准 符合中国重症肌无力诊治指南2020年^[1]诊断标准, 成人起病, 有骨骼肌无力表现(四肢无力、眼睑下垂、延髓麻痹), 临床症状呈晨轻暮重波动性特点, 并具备以下特点: 完善新斯的明试验; 完善神经肌肉电生理检查(RNS); 完善胸部CT平扫明确胸腺情况; 外送血清化验重症肌无力相关抗体4项(AChR、

Musk、titin、LRP4抗体)。

1.2 资料收集 对患者进行临床资料回顾性分析, 记录患者性别、首次发病年龄、首发临床症状、合并相关抗体情况(ANA抗体、甲状腺抗体)、合并胸腺瘤、新斯的明结果、RNS电生理结果、Osserman分型(分为眼睑型和全身型)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件进行统计学分析, 单样本K-S检验进行数据的正态性检验, 正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用t检验, 不符合正态分布计量资料以M(P25, P75)表示, 组间比较采用非参数检验, 计数资料用百分比表示, 组间比较采用卡方检验, 以 $P<0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 一般数据 共收集38例重症肌无力患者, 男21例, 女17例, 年龄 58.29 ± 12.99 岁, 其中A组男9例, 女9例, 年龄 60.28 ± 9.04 岁, B组男12例, 女8例, 年龄 56.5 ± 15.76 岁。

2.2 临床特征 见下表1。

2.3 单因素分析 A、B两组组间各个临床指标的单因素分析, 见下表2。

结果显示: 在 $P=0.05$ 水平上, A、B两组组间性别、发病年

【第一作者】刘 波, 男, 主治医师, 主要研究方向: 神经免疫学。E-mail: 568133901@qq.com

【通讯作者】刘 波

龄、合并自身免疫性疾病、胸腺瘤、新斯的明试验阳性、RNS、累及肌肉、眼睑型百分比等各项临床指标无统计学意义。

表1

病例	性别	发病年龄	累及呼吸肌	累及眼睑肌	累及骨骼肌	新斯的明	RNS	桥本	胸腺瘤	ANA
1	女	76岁	+	+	+	+	+	-	-	+
2	男	63岁	+	+	+	+	-	-	-	-
3	女	69岁	-	+	-	+	+	-	+	-
4	男	53岁	-	+	-	+	+	+	-	+
5	女	69岁	-	-	-	+	+	-	-	-
6	女	70岁	-	+	+	+	+	+	-	+
7	男	45岁	-	-	-	-	-	-	-	-
8	女	62岁	-	+	+	-	-	+	-	-
9	女	64岁	-	+	+	+	+	-	-	-
10	男	54岁	-	+	+	+	+	-	+	-
11	男	50岁	-	+	-	+	+	-	-	-
12	女	48岁	-	+	-	+	+	-	+	-
13	男	62岁	-	+	-	+	+	-	-	-
14	男	69岁	+	-	+	+	+	-	-	-
15	男	47岁	-	+	-	+	-	+	-	-
16	男	64岁	-	+	-	+	+	-	-	+
17	女	63岁	-	+	+	+	+	-	+	-
18	女	57岁	+	+	+	+	-	-	-	-

表2

指标	A组	B组	P值	$\chi^2/t/Z$ 值
男/女	9/9	12/8	0.745	0.383
年龄	60.28±9.04	56.5±15.76	0.378	-0.893
ANA(%)	4(22.2)	3(15.0)	0.687	0.329
桥本(%)	4(22.2)	8(40.0)	0.307	1.386
胸腺瘤(%)	4(22.2)	2(10.0)	0.395	1.604
新斯的明(%)	16(88.9)	16(80.0)	0.663	0.563
RNS(%)	13(72.2)	13(65)	0.734	0.229
眼睑(%)	15(83.3)	18(90)	0.653	0.368
呼吸肌(%)	4(22.2)	1(5)	0.170	2.459
骨骼肌(%)	9(50)	5(25)	0.179	2.545
眼睑型(%)	10(55.6)	13(65)	0.741	0.354

3 讨论

随着对自身抗体的研究，重症肌无力相关抗体分类包括：(1)致病性抗体，包括抗乙酰胆碱受体抗体(AchR抗体)，肌肉特异性激酶抗体(MuSK抗体)，低密度脂蛋白受体相关蛋白4抗体(LRP4抗体)；(2)疾病严重程度抗体，包括抗联接蛋白抗体(titin抗体)，抗兰尼碱受体抗体(RyR抗体)等；(3)其他抗体：如抗电压门控钙离子通道(VGCC)抗体^[2]。抗体不同，其致病机制不同，同时临床表型可能也不尽相同^[3]。本组数据作为一个小样本回顾性研究，对于AchR抗体、Titin抗体双阳性和单AchR抗体阳性患者来说，从性别、发病年龄、临床表现(首发累及肌肉)、胸腺瘤、合并自身免疫性疾病(桥本甲状腺炎、ANA抗体)等方面分析，组间无差

异，可认为titin抗体是伴随抗体。

AchR抗体可与神经肌肉接头处的AchR直接结合，介导AchR降解，临床上约80%重症肌无力患者可检测到AchR-Ab，但无法用AchR-Ab滴度作为患者病情严重程度及临床预后评估的指标，最近的临床研究证实，经过相关治疗后，AchR抗体滴度降幅越大，临床症状改善越好，所以，目前认为AchR水平的变化率可以预测重症肌无力的临床预后，故建议临床医生定期复查患者血清的AchR抗体^[4]。

Titin称肌联蛋白，是存在于骨骼肌除粗、细肌丝之外的第三种蛋白，故又被称为第三肌丝，在维持肌肉弹力起重要作用。重症肌无力是胸腺特异性自身免疫性疾病，在胸腺上皮细胞存在大量titin抗原表达，在胸腺瘤患者体内，微环境的改变出现异常阳性选择和克隆清除障碍，进而产生了titin抗体^[5]，有研究显示，经过胸腺瘤手术切除、免疫治疗后，titin抗体可以转阴^[6]。所以，titin抗体可能是胸腺瘤的标志抗体^[7]。本研究数据未显示A、B组间在胸腺瘤的发病率有统计差异，可能原因：(1)单中心数据偏少，存在统计偏差；(2)胸部CT平扫假阳性比较高，无法明确胸腺瘤的诊断，在临床实践中，如有titin抗体阳性，即使胸部CT未见胸腺瘤，也无法完全排除胸腺瘤相关性重症肌无力，需要定期跟踪随访^[8]。如果titin出现在非胸腺瘤重症肌无力患者中，提示较重的临床症状，更差的预后，故指南不建议该类患者行胸腺切除术^[1]。

AchR抗体、Titin抗体双阳性对于重症肌无力患者提示更重的症状，更高的胸腺瘤发生率以及更差的预后，titin抗体或许是AchR抗体交叉反应继发的局部肌肉损伤，导致titin肌浆蛋白暴露而产生的^[8]。研究也证实，重症肌无力患者不同病程阶段可能表达不同的抗体，病程早期以AchR抗体为主，而随着病程时间延长，体内逐渐出现针对骨骼肌相关抗体，包括titin抗体、RyR抗体^[9]。有研究总结AchR抗体、Titin抗体双阳性重症肌无力患者临

