

重症肌无力外科治疗现状与争议

沈 诚, 陶绍霖, 谭群友

基金项目: 重庆市应用创新及技术发展项目(编号: cstc2022ycjh-bgzxm0267)

作者单位: 400042 重庆, 陆军军医大学大坪医院胸外科

作者简介: 沈 诚, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 重症肌无力与胸腺瘤的外科治疗。E-mail: sc941@sina.com

通信作者: 谭群友, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 重症肌无力与胸腺瘤的外科治疗。E-mail: tanqy001@163.com



谭群友, 全军胸外科研究所所长, 陆军军医大学大坪医院胸外科主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士后合作导师, 重庆市学术技术带头人, 重庆市创新领军人才。中国重症肌无力联盟创始主席, 中国医师协会胸外科分会常委, 中国医师协会医学机器人分会胸外科学组副组长, 中华医学会胸腔镜微创外科学组副组长, 中国医促会胸外科分会常委兼胸腺瘤与重症肌无力学组组长, 中国创新型医院学会胸外科专业委员会常委, 重庆市医师协会胸外科分会会长, 重庆市医学会微创医学分会常委兼胸外科学组组长, 重庆抗癌协会肺癌专业委员会副主任委员, 重庆市胸外科医疗质控中心主任。在肺癌、胸腺瘤与重症肌无力等胸部疾病的诊疗方面有丰富的临床经验, 尤其擅长胸腔镜、机器人等微创胸外科手术。《中华胸心血管外科杂志》《中国胸心外科临床杂志》及 *Mediastinum* 等多家国内外杂志编委或审稿专家。牵头执笔编写了《中国机器人纵隔肿瘤手术专家共识》《重症肌无力外科治疗中国临床专家共识》。

〔摘要〕 重症肌无力(MG)是一种获得性自身免疫性疾病, 胸腺扩大切除术是治疗 MG 最重要的方法之一。然而, 由于 MG 临床分型多样、解剖位置特殊、手术入路多样等, 胸腺扩大切除术的手术指征、手术时机、手术方式、手术径路、围手术期管理、危象期手术以及疗效评价等仍存在争议。该科常年从事重症肌无力外科治疗, 并牵头制定相关专家共识, 现总结相关现状及争议供同道参考, 规范重症肌无力外科的诊疗行为, 以提高诊治水平。

〔关键词〕 重症肌无力; 外科治疗; 胸腺扩大切除术; 现状; 争议

〔中图分类号〕 R 746.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1674-3806(2023)06-0536-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.06.02

Current events and controversial issues: surgical treatment of myasthenia gravis SHEN Chen, TAO Shao-lin, TAN Qun-you. Department of Thoracic Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China

〔Abstract〕 Myasthenia gravis(MG) is an acquired autoimmune disease, and extended thymectomy is one of the most important treatment methods for MG. However, due to the various clinical types, special anatomical locations and surgical approaches of MG, there are still some controversies regarding extended thymectomy, including surgical indications, surgical timing, surgical manners, surgical procedures, surgical approaches, perioperative managements, critical surgery and efficacy evaluations. Our department has been engaged in the surgical treatment of MG for many years, and has taken the lead in formulating the relevant expert consensuses. Based on this, we summarize the relevant current events and controversial issues for reference by professionals in the same field, with the purpose of standardizing the diagnosis and surgical treatment behavior of MG and improving the diagnosis and treatment level.

〔Key words〕 Myasthenia Gravis; Surgical treatment; Extended thymectomy; Current events; Controversial issues

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种常见的器官特异性自身免疫性疾病, 由抗体介导、细胞免疫

依赖、补体参与, 导致神经肌肉连接部位传导障碍, 以骨骼肌肌力下降为表现。影响一部分肌群而非全部,

主要累及眼球和近端肢体肌肉,严重情况下累及呼吸肌,危及生命^[1]。MG 全球患病率约为 12.4/100 000,每年发病率 4/1 000 000 ~ 12/1 000 000。早发 MG 的男女比例 1:3,多见于 40 岁以下女性。MG 的发病机制尚不明确,目前主流观点认为胸腺是 MG 产生致病抗体的器官,在诱导和维持 MG 的发生、发展过程中起重要作用^[2]。临床发现 10% ~ 15% 的 MG 患者存在胸腺瘤,70% 的 MG 患者有增生性胸腺改变。40% 的胸腺瘤患者有肌无力症状。MG 主要治疗方式包括胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素治疗、免疫调节、单克隆抗体和胸腺扩大切除术。2016 年《新英格兰医学杂志》发表的 MG 随机对照研究结果显示,与单纯药物治疗组相比,接受胸腺扩大切除术的患者症状显著改善,免疫抑制药物使用剂量和病情恶化程度明显下降^[3]。胸腺扩大切除术疗效在 MG 治疗中的作用得到广泛认可。但仍有大约 20% 患者术后症状缓解不明显,这可能与异位胸腺的存在相关,通过手术完全清除胸腺组织理论上是达不到的,因为即使是扩大切除也是相对的。另外一种可能性为,对于某些 MG 亚型,胸腺的致病因素不一定占主导地位,这也导致胸腺扩大切除术在 MG 治疗中仍存在争议,包括获益人群的界定、手术方式、手术时机的选择及术后疗效评估指标的选择等。

1 MG 分型

MG 临床分型有利于对肌无力严重程度进行评估,从而指导治疗方案的选择,对于治疗的效果也有一定判断。在 MG 外科治疗方面,其分型系统在手术指征的判断、手术时机的选择及术后危象预测等有指导意义。传统分型根据临床症状的分布范围,疾病的严重程度及发病速度分类,有改良 Osserman 分型及美国重症肌无力基金会(Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA)分型等。上述分型在临床上标准较为统一,易于操作和判断,不需要实验室检测,适合各级医院医师使用,易于推广。但其只考虑受累肌群、病程进展等因素,而没有参考疾病的血清抗体种类、遗传因素及可能的治疗靶点等,对于治疗的选择性意义不大。因此,依据发病年龄、自身抗体、临床特征、胸腺情况等提出了基于免疫病理学特点的多维度 MG 现代临床分型,可依据不同抗体类型预测疾病的严重程度,协助选择精准合理的治疗方案^[4]。MG 不仅与乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibody, AchR-Ab)有关,同时与肌肉特异性酪氨酸激酶抗体(muscle-specific kinase autoantibody, MuSK-Ab)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 抗体(low density lipoprotein

receptor-related protein 4 antibody, LRP4-Ab)以及抗横纹肌抗体(如 Titin、RyR)等相关。AchR-Ab、MuSK-Ab 和 LRP4-Ab 是已经确定的具有敏感性和特异性的标志物,具有诊断价值。这些抗体参与 MG 分组,不同抗体分组的 MG 在临床表现、治疗方案选择及预后具有相当大的差异^[5-6]。另外,根据 MG 患者发病年龄,以 50 岁为界,分为早发型和晚发型。近年来,河南省人民医院张清勇教授和郑州大学第二附属医院黄壮士教授分别提出了自己的 MG 外科临床分型^[7-8],以期更好地指导 MG 外科治疗,但仍需要前瞻的大样本临床对照研究来验证与完善。

2 MG 的手术治疗

2.1 术前准备 MG 患者在手术前做好充分的术前准备,可以大大增加手术的安全系数。术前应对全身各系统进行详细检查,综合判断病情和手术效果,同时积极治疗呼吸道感染,调整抗胆碱酯酶及糖皮质激素药物的用量可缩短术后波动期,使病情提前达到稳定,减少并发症,降低病死率。

2.1.1 术前检查 (1)术前常规检查:血、尿、便常规,肝肾功能,电解质等。(2)免疫学相关检查:包括 MG 相关致病性 AchR-Ab 和 MuSK-Ab,以及 MG 疾病严重程度相关 LRP4-Ab、RyR-Ab 和 Titin-Ab,其中 AchR-Ab 是目前临床最常用和便于开展的检测指标。(3)神经电生理检查:包括低频重复电刺激(repetitive nerve stimulation, RNS)和单纤维肌电图(single fiber electromyography, SFEMG)。服用胆碱酯酶抑制剂的患者 RNS 检查需停药 12 h 后进行,但需充分考虑病情。SFEMG 并非常规检测手段,但敏感性高,不受胆碱酯酶抑制剂影响,主要用于眼肌型 MG,或临床怀疑 MG 但 RNS 未见异常的患者。(4)影像学检查:MG 患者术前应完善影像学检查,最好是增强 CT 或 MRI,评估是否合并胸腺瘤、胸腺增生等胸腺异常情况,明确胸腺瘤与邻近血管、器官的关系。(5)药理试验:包括甲基硫酸新斯的明试验、腾喜龙试验。(6)甲状腺功能及心肺功能的测定。

2.1.2 术前治疗性药物剂量调整 (1)溴吡斯的明是最常用的胆碱酯酶抑制剂,是所有类型 MG 的一线用药。溴吡斯的明剂量应个体化以能维持日常生活的药物剂量为最佳。一般成年人服用溴吡斯的明的首次剂量为 60 mg(儿童根据具体年龄使用)口服,3 ~ 4 次/d,全天最大剂量不超过 480 mg,术前建议继续原剂量方案^[9]。(2)常规胆碱酯酶抑制剂单药效果欠佳或者肌无力危象时,可联合口服糖皮质激素或者激素冲击治疗,术前最好调整糖皮质激素至最

低有效剂量,或者完全停药^[10-11]。(3)静脉注射丙种球蛋白及血浆置换。MG 病情急性进展或者症状严重的患者,术前可考虑丙种球蛋白冲击治疗或者血浆置换降低患者血浆 AchR-Ab 浓度,改善症状^[12]。

2.1.3 术前常规呼吸道准备 (1)进行呼吸肌训练;(2)给予解痉、化痰等药物治疗;(3)指导患者练习有效咳嗽、深呼吸以及平卧位咳嗽、咳痰。有延迟拔管风险患者,应术前留置胃管,以便术后气管插管时给药^[13]。

2.2 手术方法种类 胸腺扩大切除术包括经颈部、胸骨、剑突下及胸部入路,而手术方法分为传统全胸骨或者部分胸骨正中劈开、开胸、胸腔镜及机器人手术等。MGFA 对 MG 手术方法概括为 4 大类,共 7 种,便于临床推广应用和开展研究。颈部切口胸腺扩大切除术存在前纵隔两侧、心膈角的显露欠佳,清扫胸腺周围脂肪组织不足等缺点,易残留纵隔内胸腺组织,手术效果不佳,故目前此种手术方式已基本被放弃使用。现临床主要采用全胸骨或部分胸骨正中劈开的开放手术和剑突下或胸部入路的微创手术。微创手术与开放手术相比,具有疼痛减轻、手术切口瘢痕小、术后恢复快、下床活动早及住院时间缩短等优点^[14]。

2.2.1 经胸骨劈开胸腺扩大切除术 经胸骨正中劈开的胸腺扩大范围切除术,完整地切除胸腺,清除前纵隔所有脂肪组织,清除胸腺和脂肪组织 85% ~ 95%。该类术式手术野显露好、操作方便,但创伤大、切口长,破坏了胸廓及胸骨的完整性,术后恢复时间长,且可能损伤喉返神经或膈神经,目前仅在 MG 合并侵袭性胸腺瘤,预计需要血管重建手术时作为首选方案^[15]。

2.2.2 经胸腔镜(机器人)胸腺扩大切除术 胸腔镜下胸腺扩大切除术已开展 20 余年,目前尚没有明确适应证。有学者认为胸腺瘤 Masaoka 分期是选择微创还是开放手术的参考标准。但随着手术医师腔镜经验积累、技术成熟以及机器人技术的迅猛发展,原来认为需要开放手术的侵袭性胸腺瘤也可逐步列入微创手术的范围。胸腔镜和机器人等微创手术能做到在胸腺扩大切除术的基础上,保持胸廓完整性、减少手术创伤。目前微创胸腺扩大切除术已成为治疗 MG 的常规术式,但学习曲线较长,需要主刀医师有一定腔镜手术经验,特别是对于术中出血的处理。以分离肿瘤误损伤无名静脉导致出血最为常见,需要主刀医师保持冷静,压迫或者电凝止血效果不佳时,立即中转开胸缝合止血,因此微创胸腺扩大切除手术最好常规准备电锯或胸骨劈开刀应急。微创胸腺扩

大切术需要掌握严格的手术指征,除应符合 MG 手术治疗原则以外,还有以下情况需要考虑:(1)对于 MG 合并胸腺肿瘤患者,尽量选择术前影像学检查提示为非侵袭性胸腺瘤;而对于侵袭性胸腺瘤,要在肿瘤大小与血管压迫程度之间找到平衡点,做好应急中转开胸或者胸骨劈开的准备^[16]。(2)既往有肺结核、胸膜炎或者胸腔手术史,术前影像学检查提示胸膜增厚、粘连、过度肥胖、胸廓畸形的患者,经胸腔入路时需慎重选择。(3)合并严重心肺功能障碍,不能耐受单肺通气麻醉者,优先选择剑突下入路。微创胸腺扩大切除术手术入路选择多样,包含经单侧胸腔入路、双侧胸腔入路、颈胸双入路、剑突下入路等,不同手术入路各有优缺点和相对适应证,临床医师需要根据患者肺部疾病史、心肺功能、胸腺及肿瘤部位和术者习惯等综合情况慎重选择入路。常见入路选择及优缺点:(1)经右侧胸腔入路:右侧胸腔与左侧相比空间较大,可避开主动脉搏弓和心包的阻挡,视野更清晰。显露右侧膈神经、上腔静脉后,能够顺着上腔静脉走行分离出左无名静脉,确保了手术安全性。若 MG 合并胸腺瘤,且肿瘤主体偏向右侧,首选该入路。缺点是左侧膈神经暴露不佳,对左侧心膈角脂肪组织和左侧纵隔淋巴结清扫困难。(2)经左侧胸腔入路:若 MG 合并胸腺瘤且肿瘤位置偏向左侧者或者右侧胸腔有致密粘连,首选该入路。可根据左侧胸廓内静脉走行辨别左无名静脉位置,利于清扫左侧心膈角及主动脉搏弓脂肪组织。缺点是清扫右侧心膈角脂肪、左无名静脉与上腔静脉交汇处脂肪组织相对困难。(3)经双侧胸腔入路:可弥补单侧胸腔入路时对侧脂肪清扫困难的不足。对于明显肥胖、前纵隔脂肪大量堆积特别是双侧心膈角脂肪组织丰富者,能更好地保证双侧纵隔脂肪清扫彻底。缺点是双侧胸腔切口较多,中途需换体位,手术时间稍长。(4)经颈胸双入路:在原有单侧胸腔入路基础上,再联合颈部切口清扫甲状腺下极周围脂肪和淋巴结,理论上达到了纵隔脂肪组织的最大清扫范围。但目前缺少临床前瞻性对照研究证明更彻底切除胸腺脂肪组织能明显提高 MG 症状缓解率。缺点是手术时间长,往往需要两组外科医师同时进行,且颈部切口影响美观。(5)经剑突下入路:此入路能够清晰识别双侧膈神经与双侧胸腺上极,避免了经胸入路可能造成的肋间神经损伤,疼痛感最小,并且在遇到紧急情况时不需要改变体位和重新消毒铺单,快速中转开胸骨正中劈开。原则上适合所有 MG 患者,特别是既往有胸部疾病或者手术史,存在胸膜腔粘连,需要彻底清扫双侧纵隔脂肪者。有文献报道,经剑

突下入路三孔法胸腔镜胸腺扩大切除术对于部分胸腺瘤组织侵犯心包、肺组织及左无名静脉的 Masaoka III 期胸腺瘤同样可以完整切除肿瘤,彻底清扫脂肪组织,达到最大化切除效果^[17]。缺点:胸廓长径过长患者,常规器械无法到达胸腺上极。操作过程中器械可能压迫心脏,易对心脏功能耐受能力较差者产生较大影响。目前新兴的机器人辅助手术是微创技术发展的一大亮点,与胸腔镜手术相比,放大的视觉系统能让外科医师在患者体内看到 3D 高清图像,内置震颤过滤器能减轻人手的抖动造成的影响,机械手腕弯曲和旋转的角度大于人手,保证了术中操作高度灵活性。特别是在胸骨后区狭窄的解剖空间,机器人技术更具优势。但机器人手术仍存在不足:缺乏触觉压力反馈,只能由视觉替代触觉;其特殊手术器械和耗材费用昂贵^[18]。

2.3 术后管理 术后肌无力危象(myasthenic crisis after thymectomy, MCAT)是一种危及生命的情况,发病机制尚不明确,诱发 MCAT 的危险因素较多。其特征是 MG 症状的急性加重,伴有严重的肌肉无力,手术后需要再次气管插管或延迟拔管。因此,对高危患者的鉴别尤其重要,高危患者术后应入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)和延迟拔管时间。推迟拔管时间根据症状情况而定,一般在 2 周以内^[19]。及时积极加强 MG 内科治疗,寻找加重病情的诱因,若存在感染应该合理、准确应用敏感抗生素治疗,维持内环境稳态,加强营养支持,做好心理疏导等。病情改善逐渐调整胆碱酯酶药物剂量,必要时辅助激素冲击、丙种球蛋白或者血浆置换,维持呼吸、循环稳定,争取早日脱机并减少并发症,避免反复插管加重损伤^[20]。

2.4 术后随访及疗效评估 多学科诊疗(multi-disciplinary team, MDT)是确保 MG 患者获得最佳临床管理和实现完全切除的基础。因此,MG 患者胸腺扩大切除术后应在 MDT 团队的指导下进行后续治疗及随访,特别是有严重全身症状的 MG 患者和 III ~ IV 期胸腺瘤患者。MG 术后效果评价和随访推荐使用 MGFA 的 MG 量化评分表(quantified myasthenia gravis, QMG)。该标准对于 MG 治疗后状况分类及并发症记录标准,定义详细,可操作性强,使用规范统一的疗效评价标准,有助于提高病历质量,便于开展研究,提高 MG 的诊治水平^[21]。对于 MG 患者术后的药物调整,应在有经验的神经内科或胸外科医师指导下进行,避免患者随意改变药物剂量或停药。

3 胸腺扩大切除术治疗 MG 的争议

3.1 不同亚组手术指征的选择争议 如何确定哪些

MG 患者适合胸腺扩大切除术仍然是治疗的一大难题。某些 MG 亚型的手术指征仍存在争议,缺乏多中心随机对照临床研究支撑。目前达成共识的明确手术指征包括成人 MG 合并胸腺瘤、胸腺增生或者 AchR-Ab 阳性的患者,青少年全身型 MG 伴 AchR-Ab 阳性患者。对于 MuSK-Ab、LRP4-Ab、Titin-Ab、RyRb-Ab 阳性或所有抗体阴性的非胸腺瘤 MG 患者,尚未确定胸腺扩大切除是否一定能改善患者肌无力症状,不推荐一线手术治疗。只有在药物控制不佳或不耐受时,与患者充分沟通手术利弊后方可考虑手术^[22]。关于 MG 手术疗效的随机对照研究较少,有关荟萃分析也因病例数量有限而可信度不足。MG 随机对照研究纳入研究患者均为 AchR-Ab 阳性,没有研究其他抗体亚组手术获益情况。这些内科治疗效果欠佳的 MuSK-Ab、LRP4-Ab、Titin-Ab、RyRb-Ab 阳性或所有抗体阴性的非胸腺瘤 MG 亚组患者,接受手术治疗后症状缓解程度、缓解率如何及药物调整情况尚未见报道,这些患者是否从手术中获益并不明确。对于单纯眼肌型和胸腺萎缩型 MG 的手术指征及疗效,目前亦存在不少争议。因此,如果精准区分对胸腺扩大切除术是否有效的亚组,将会使手术更好地服务于受益人群。

3.2 手术方式的选择争议 经胸骨入路的开放式胸腺扩大切除术是 MG 外科治疗的标准术式。在 MGTX 研究中,收集的手术患者均采取此类术式。这种开放式胸腺扩大切除术入路单一,均为胸骨正中劈开切口,因此手术切除范围易统一标准且相对彻底。然而,目前微创手术应用更为广泛,理论上认为对于胸腺及周围脂肪的清扫,微创手术也能达到与开放手术一样的效果,但仍缺乏两种术式前瞻性随机对照研究的结果。微创手术涉及多种入路,文献报道各种入路均安全有效,但不可否认由于解剖学原因会导致切除范围存在差异,这些差异是否会影响患者术后的完全缓解率、中位缓解时间也缺乏大样本研究。以上问题都有待进一步证实。

3.3 新型免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗与手术的选择争议 从随访结果分析,大部分 MG 手术后患者症状能够在一定程度上缓解,但治愈的很少,这是因为 MG 本身属于一种全身性自身免疫性疾病。胸腺扩大切除术即使范围再彻底,也只是消除了局部因素,要想治愈 MG 还要在免疫系统本身寻找突破口。在原来糖皮质激素及常规免疫抑制剂治疗基础上,目前临床上已开始了 MG 治疗的靶向生物治疗,包括靶向补体的依库珠单抗以及靶向 B 细胞的利妥昔单

抗^[23]。此外,一些靶向免疫系统不同组分的生物制剂仍在临床前研究,如靶向 B 细胞激活因子的贝利尤单抗(belimumab)^[24]。在一些难治性 MG 患者中,靶向生物制剂取得了满意效果。但这些靶向药物能否作为 MG 治疗的一线药物尚无明确定论。因此,非胸腺瘤 MG 是否一定需要手术治疗有待将来进一步考证。

3.4 肌无力危象药物治疗无法缓解与考虑手术的争议 MGFA 指南推荐非胸腺瘤 MG 患者应在病情稳定状态下进行手术治疗,但部分 MG 患者术前出现肌无力危象,经各种内科治疗均无好转,此时行胸腺扩大切除术是否可以缓解病情尚无定论。董汉宣等^[25]报道伴胸腺瘤的 MG 患者在危象期手术获得成功。Onuki 等^[26]报道了 1 例伴发胸腺瘤的 MG 患者肌无力危象期间手术后获益,并提到术前糖皮质激素治疗减少肿瘤大小和术前机械通气以避免呼吸衰竭发生。蒋耀光等^[27]认为部分危象期患者经内科治疗危象缓解不佳时也可行危象期手术。这些研究均表明危象期外科治疗不是绝对手术禁忌。尽管没有大样本病例的报道,但是否可以对于术前已确诊为 B2 ~ B3 型胸腺瘤、病程进展快的患者,术前出现肌无力危象时先进行糖皮质激素、静注丙种球蛋白及血浆置换等治疗,若治疗后评估患者无明显缓解,得到患者及家属充分理解后考虑在危象期行手术治疗。

3.5 术后评估疗效指标的选择争议 是否能通过实验室指标的测定来预测 MG 患者术后缓解程度,目前仍处于探索阶段。患者的年龄、术前病程、疾病的严重程度、免疫抑制剂(包括糖皮质激素)的用量、手术时机、手术方式等都会影响治疗效果。临床广泛认为 AchR-Ab 在 MG 的发生、发展过程中起重要作用。研究发现 70% ~ 90% 的全身型 MG 患者和 30% ~ 70% 的眼肌型 MG 患者血清中可以检测到 AchR-Ab。但有文献报道血清 AchR-Ab 浓度与 MG 症状的严重程度并无明显相关性,这有待进一步研究证实^[28]。AchR-Ab 浓度在胸腺扩大切除术后呈现波动,早期胸腺内 B 细胞被彻底切除, AchR-Ab 浓度明显下降,约 1 周后周围血 B 细胞合成 AchR-Ab 代偿增加,血 AchR-Ab 浓度有上升趋势;后期 T 淋巴细胞参与自身免疫,血 AchR-Ab 浓度逐渐下降。最终稳定的 AchR-Ab 浓度可能与 MG 患者术后疗效存在关联。胸腺与 T 细胞成熟和分化同样相关。研究显示,在 MG 患者中存在 T 淋巴细胞亚群的比例失衡,包括调节性 T 细胞数量的减少和功能的缺失,辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th-17)的比例增高^[29]。在 MG 患者中,胸腺扩大切除术后

循环中调节性 T 细胞变化可评估患者的免疫状态。因此,检测 T 淋巴细胞亚群也可能找到与 MG 患者术后疗效相关性。micro RNAs(miRNAs)是一种短链内源性非编码 RNA 分子,介导转录后基因沉默,在多种自身免疫性疾病中失调。研究发现, MG 患者在胸腺扩大切除术后发现特定 miRNAs 谱改变,例如 miR-150-5p 明显降低。它可能作为预测 MG 患者术后效果的潜在生物学指标^[30]。

4 结语

总之,胸腺扩大切除术是治疗 MG 最重要的方法之一。在保证围手术期安全的前提下,有条件的单位尽可能开展微创入路手术,彻底切除胸腺组织(肿瘤)和周围脂肪组织。当然,目前在手术获益人群的筛选、手术时机和手术方式的选择及术后评估指标的选择等方面仍存在争议,需要未来大样本病例积累、随访观察及相关研究。

参考文献

- [1] Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):30.
- [2] Kaufman AJ, Palatt J, Sivak M, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: complete stable remission and associated prognostic factors in over 1000 cases[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 28(2):561-568.
- [3] Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(20):2006-2007.
- [4] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(5):475-490.
- [5] Zhang J, Chen Y, Chen J, et al. AChRAb and MuSKAb double-seropositive myasthenia gravis: a distinct subtype? [J]. Neurol Sci, 2021, 42(3):863-869.
- [6] Zhang J, Chen Y, Zhang H, et al. Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1):232.
- [7] 曾连乾, 黄壮士, 张 斌. 胸腺瘤与胸腺瘤合并重症肌无力的临床探讨[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2003, 19(1):19-20.
- [8] 陈向军, 吕传真. 重症肌无力的临床分型与诊断[J]. 新医学, 2000, 31(5):267-268.
- [9] Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(7):893-902.
- [10] 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.
- [11] 郑培衡. 重症肌无力危象 2 例误诊分析及文献复习[J]. 中国临床新医学, 2011, 4(10):972-973.
- [12] 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.
- [13] 中国医师协会医学机器人医师分会胸外科专业委员会筹备组. 机器人辅助纵隔肿瘤手术中国专家共识(2019 版)[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020,27(2):117–125.
- [14] Möller T, Egberts JH. Robot-assisted thoracic surgery—areas of application and limitations[J]. *Chirurg*, 2021,92(2):122–127.
- [15] Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients; a 20-year review[J]. *Ann Thorac Surg*, 1996,62(3):853–859.
- [16] Kaba E, Cosgun T, Ayalp K, et al. Robotic thymectomy for myasthenia gravis[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019,8(2):288–291.
- [17] Zhao J, Wang J, Zhao Z, et al. Subxiphoid and subcostal arch thoracoscopic extended thymectomy: a safe and feasible minimally invasive procedure for selective stage III thymomas[J]. *J Thorac Dis*, 2016,8(Suppl 3):S258–S264.
- [18] Romano G, Zirafa CC, Ceccarelli I, et al. Robotic thymectomy for thymoma in patients with myasthenia gravis: neurological and oncological outcomes[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021,60(4):890–895.
- [19] Huang Y, Su L, Zhang Y, et al. Risk factors for postoperative myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis[J]. *J Surg Res*, 2021,262:1–5.
- [20] Chigurupati K, Gadhinglajkar S, Sreedhar R, et al. Criteria for postoperative mechanical ventilation after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a retrospective analysis[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018,32(1):325–330.
- [21] Ozawa Y, Uzawa A, Yasuda M, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in generalized myasthenia gravis[J]. *J Neurol*, 2021,268(10):3781–3788.
- [22] Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018,1413(1):35–40.
- [23] Lu J, Zhong H, Jing S, et al. Low-dose rituximab every 6 months for the treatment of acetylcholine receptor-positive refractory generalized myasthenia gravis[J]. *Muscle Nerve*, 2020,61(3):311–315.
- [24] Beecher G, Putko BN, Wagner AN, et al. Therapies directed against B-cells and downstream effectors in generalized autoimmune myasthenia gravis: current status[J]. *Drugs*, 2019,79(4):353–364.
- [25] 董汉宣,曹飞,陈荫椿. 重症肌无力危象期间胸腺瘤切除术成功 1 例[J]. *南通医学院学报*, 2000,20(1):106.
- [26] Onuki T, Ueda S, Otsu S, et al. Thymectomy during myasthenic crisis under artificial respiration[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2019,25(4):215–218.
- [27] 蒋耀光,王如文,赵云平,等. 重症肌无力胸腺切除 236 例分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2004,11(1):32–34.
- [28] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2015,14(10):1023–1036.
- [29] Uzawa A, Kuwabara S, Suzuki S, et al. Roles of cytokines and T cells in the pathogenesis of myasthenia gravis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021,203(3):366–374.
- [30] Sabre L, Punga T, Punga AR. Circulating miRNAs as potential biomarkers in myasthenia gravis: tools for personalized medicine[J]. *Front Immunol*, 2020,11:213.
- [收稿日期 2023–05–26][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

沈 诚,陶绍霖,谭群友. 重症肌无力外科治疗现状与争议[J]. *中国临床新医学*, 2023,16(6):536–541.