

利妥昔单抗在抗 MuSK 抗体阳性重症肌无力中的应用进展

李婷 杨丽

【摘要】 重症肌无力是一种自身抗体介导的针对神经肌肉接头突触后膜的自身免疫性疾病,抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体阳性(MuSK-MG)患者占有重症肌无力患者的5%~8%。与抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性和血清抗AChR和MuSK抗体阴性患者相比,MuSK-MG患者发病时间早、病情严重、应用传统治疗不能有效控制疾病进展。利妥昔单抗是通过基因重组技术研制的针对B细胞表面CD20抗原的人鼠嵌合型单克隆抗体,可以有效治疗难治性重症肌无力,减少复发和肌无力危象次数,对难治性MuSK-MG患者具有良好的有效性和安全性。

【关键词】 重症肌无力; 肌肉特异性受体酪氨酸激酶(非MeSH词); 利妥昔单抗; 综述

Progress in rituximab for anti-MuSK antibody-related myasthenia gravis

LI Ting, YANG Li

Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YANG Li (Email: yangli2001@tmu.edu.cn)

【Abstract】 Myasthenia gravis (MG) is an autoantibody mediated autoimmune disease of the neuromuscular junction (NMJ), and anti-muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) antibody-related MG (MuSK-MG) covers 5%–8% of all MG patients. MuSK-MG is a life threatening condition, characterized with early bulbar, neck, and respiratory muscle weakness. MuSK-MG patients have poor response to standard therapies, known as drug-resistant patients. Rituximab (RTX) is a monoclonal antibody that targets the CD20 antigen on B cells. At present, most studies have described clinical improvement and immunosuppressant dose reduction following RTX treatment of refractory MG patients, especially for MuSK-MG patients.

【Key words】 Myasthenia gravis; Muscle-specific receptor tyrosine kinase (not in MeSH); Rituximab; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771363).

Conflicts of interest: none declared

重症肌无力(MG)是由自身抗体介导的针对神经肌肉接头(NMJ)突触后膜的自身免疫性疾病,迄今已发现的致病性抗体包括抗乙酰胆碱受体(AChR)、肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)、低密度脂蛋白受体相关蛋白4(LRP4)抗体。其中,抗MuSK抗体阳性重症肌无力(MuSK-MG)患者占全部重症肌无力患者的5%~8%^[1];与抗AChR抗体阳性(AChR-MG)、抗AChR和MuSK双抗体阴性重症肌

无力患者相比,MuSK-MG患者发病时间更早,可累及延髓肌、颈肌和呼吸肌,且发病时临床分期和病情更严重,传统治疗方法不能有效控制疾病进展,甚至部分患者出现激素或免疫抑制剂不良反应^[1]。

利妥昔单抗(RTX,美罗华)是通过基因重组技术研制的针对B淋巴细胞(以下简称B细胞)表面CD20抗原的人鼠嵌合型单克隆抗体,最初仅用于治疗人类恶性、难治性滤泡低分化型非霍奇金淋巴瘤(NHL)^[2]。近年来,利妥昔单抗逐渐尝试应用于一些自身免疫性疾病,特别是在类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、特发性血小板减少性紫癜(ITP)等疾病中已经取得显著疗效^[3-5]。晚近研究表明,利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力可有效降低

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.01.008

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771363)

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经内科

通讯作者:杨丽,Email:yangli2001@tmu.edu.cn

复发风险并减少肌无力危象的发生次数^[6-7]。本文拟就利妥昔单抗治疗 MuSK-MG 的疗效和安全性进行综述。

一、B 细胞在 MuSK-MG 中的作用

MuSK-MG 与 AChR-MG 的致病性抗体不同,抗 AChR 抗体主要包含 IgG1 和 IgG3,通过补体激活,导致 AChR 数目减少和结构破坏;而抗 MuSK 抗体则以 IgG4 为主,仅有少量的 IgG1 和 IgG3,IgG4 可引起严重的突触后膜结构破坏,而补体激活较少见^[8-11]。动物实验显示,将 MuSK 抗体纯化的 IgG4、IgG1 和 IgG3 分别注入补体缺陷小鼠,IgG4 可以诱发肌无力症状,出现神经肌肉接头 AChR 密度降低和片段化;而分离 MuSK 抗原特异性 Fab 片段可诱发 MuSK-MG 病理改变,提示抗 MuSK 抗体是通过非 Fc 片段依赖性致病机制而致病,与抗 AChR 抗体的致病机制有所不同^[9]。尽管迄今 MuSK-MG 的免疫应答始动环节尚未阐明,但 B 细胞在免疫学发病机制中的作用极为重要。B 细胞是获得性免疫应答的主要成员之一,其发育过程主要经历原 B 细胞、前 B 细胞、未成熟 B 细胞、初始 B 细胞、成熟 B 细胞和记忆性 B 细胞阶段,最终分化为能够产生抗体的浆细胞。B 细胞除可以产生抗体外,还可以释放促炎性因子。研究显示,MuSK-MG 患者在 B 细胞发育早期即存在 B 细胞免疫耐受缺陷,导致原 B 细胞系异常,影响记忆性 B 细胞^[11]。Vander Heiden 等^[12]通过单细胞测序分析发现,MuSK-MG 患者外周血中原 B 细胞和记忆性 B 细胞可变区的重链序列和轻链序列与 AChR-MG 患者有所不同。

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型 IgG1,包括鼠源可变区 Fab 片段和人源 IgG1 Fc 片段。CD20 是 B 细胞表面特异性抗原,表达于干细胞和浆细胞阶段之外的所有 B 细胞表面,而利妥昔单抗可删除 B 细胞,从而影响其功能,包括抗体产生、抗原提呈、细胞因子分泌、免疫调节,以及 T 淋巴细胞(以下简称 T 细胞)和巨噬细胞活化等。利妥昔单抗对 B 细胞的作用机制包括:(1)抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)作用。利妥昔单抗的 Fab 片段可与 B 细胞表面 CD20 相结合,Fc 片段可与自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、T 细胞等效应细胞的 Fc 受体相结合,从而诱导 B 细胞溶解。(2)补体依赖性细胞毒性(CDC)作用。利妥昔单抗与 B 细胞表面 CD20 相结合,同时结合补体 C1q,激活补体级联反应,产生膜攻击复合物(MAC),从而导致 B 细胞溶解。(3)通过

调理作用,促进 B 细胞在网状内皮系统(RES)的清除作用,即抗体或补体与病原体或其他颗粒抗原相结合,通过与巨噬细胞表面 Fc 受体或补体受体结合,进而加强吞噬细胞对病原体的吞噬作用。此外,小部分 T 细胞亚群可表达 CD20,利妥昔单抗直接靶向此亚群。通过上述作用机制,利妥昔单抗可于给药后 3 天内删除外周血中 90% 的 B 细胞^[13]。

二、利妥昔单抗治疗 MuSK-MG 的临床研究

由于 MuSK-MG 在全部重症肌无力中的比例较低,故对其治疗一直缺乏来自随机对照双盲临床试验的证据。2008 年,IIIa 等^[14]报告 3 例 MuSK-MG 和 3 例 AChR-MG 患者应用利妥昔单抗治疗的结果,根据美国重症肌无力基金会(MGFA)分型,MuSK-MG 患者为 IVb~V 型、AChR-MG 患者为 IVb 型,两组患者既往均曾应用过泼尼松、静脉注射免疫球蛋白、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素、吗替麦考酚酯等免疫抑制剂,但治疗反应较差,该作者所采用的利妥昔单抗治疗方案为利妥昔单抗 375 mg/(m²·周)静脉滴注,连续治疗 4 周后改为 375 mg/(m²·月)连续静脉滴注 2 个月;采用干预后状态(PIS)对药物疗效进行评价,治疗后临床症状达到完全稳定缓解(CSR)、药物缓解(PR)、最小临床表现(MM)或症状改善(improvement),则认为该药治疗有效,若治疗后症状不变(unchanged)或症状恶化(worsened),则认为该药治疗无效;随访 9~22 个月,所有患者临床症状均获改善,3 例 MuSK-MG 患者治疗后 3 个月达到最小临床表现并维持至随访 9、15 和 22 个月,3 例 AChR-MG 患者治疗后 3 个月达到症状改善状态,但其中 2 例治疗后 9 和 12 个月症状恶化,经再次静脉滴注利妥昔单抗 375 mg/m²后症状缓解;随访 9 个月时,所有患者均停用免疫抑制剂,同时减少激素口服剂量,与 AChR-MG 组(泼尼松 40~60 mg/d)相比,MuSK-MG 组激素剂量(泼尼松 15~20 mg/d)减少更为显著。该项研究还发现,在临床症状改善的同时,患者血清抗体滴度亦明显下降,利妥昔单抗治疗后 3 个月,MuSK-MG 组抗 MuSK 抗体滴度下降约 50%,AChR-MG 组抗 AChR 抗体滴度下降约 40%;而利妥昔单抗治疗后 9 个月,MuSK-MG 组抗体滴度较 AChR-MG 组下降更显著(85%对 43%, $P=0.046$);且所有患者均未发生药物不良反应^[14]。该项研究的结论是:利妥昔单抗治疗可以使重症肌无力患者临床症状获得改善、致病性抗体滴度下降,且药物安全性良好;与 AChR-MG 组相比,MuSK-MG 组治疗后

9 个月血清抗体水平下降更为显著,且与持续的临床症状改善相关。

2011 年,Blum 等^[15]对低剂量利妥昔单抗治疗重症肌无力的有效性和安全性进行观察,分为 MuSK-MG(MGFA 分型 III b ~ IV b 型)组(3 例)和 AChR-MG(MGFA 分型 II a ~ V 型)组(11 例),利妥昔单抗治疗前状态为接受过泼尼松、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、他克莫司、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素、吗替麦考酚酯等药物治疗,但反应较差或存在药物不良反应,此次入组后利妥昔单抗治疗方案为 500 mg/次静脉滴注、间隔 2 周,共给药 2 次,采用流式细胞术检测 B 细胞比例、血清抗 MuSK 或 AChR 抗体表达变化,若临床症状加重或发生 B 细胞删除(即外周血 B 细胞占总淋巴细胞比例 < 1%)则再次予以利妥昔单抗治疗(方案同前),随访 3.50 年。随访结束时,疗效评价结果显示:两组共 11/14 例患者获得临床症状改善、3 例 MuSK-MG 患者达到完全稳定缓解或药物缓解;AChR-MG 组有 4 例达最小临床表现、4 例症状改善、3 例症状不变,12/14 例免疫抑制剂和(或)静脉注射免疫球蛋白或血浆置换次数减少;对于同时应用激素的患者,泼尼松口服剂量减少约为 52%。该项研究还同时发现,当患者出现症状恶化时外周血 B 细胞比例恢复至 1% 以上(即 B 细胞恢复),提示利妥昔单抗的疗效与 B 细胞删除的持续时间相关,因此应规律检测患者外周血 B 细胞比例,建议若 B 细胞恢复应再次予以利妥昔单抗治疗^[15]。该项研究 14 例患者利妥昔单抗治疗后仅出现轻至中度不良反应,2 例表现为流感症状,自觉发热和血压升高;1 例出现甜味味觉,血常规嗜酸性粒细胞计数增加并发生贾第虫病,经甲硝唑治疗后病情有所好转;1 例发生带状疱疹,服用阿昔洛韦后好转^[15]。该项研究首次在重症肌无力患者中探索低剂量利妥昔单抗的有效性和安全性,同时也提示定期检测外周血 B 细胞比例的重要性。

2012 年,Díaz-Manera 等^[16]报告其有关利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力有效性和安全性的评价结果:纳入的 17 例患者中 6 例为 MuSK-MG(MGFA 分型 IV b ~ V 型)、11 例为 AChR-MG(MGFA 分型 III a ~ V 型),利妥昔单抗治疗前曾应用泼尼松、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、他克莫司、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素、吗替麦考酚酯等,但反应较差,此次利妥昔单抗治疗方案为 375 mg/(m²·周)静脉滴注,连续治疗 4 周后改为 375 mg/(m²·月),继续

治疗 2 个月,若临床症状加重则重复给药 1 次,随访 4 ~ 60 个月、平均 31 个月。结果显示,MuSK-MG 组患者治疗后 3 个月均达到完全稳定缓解或最小临床表现,且临床症状改善与血清抗体表达水平下降有关,停用免疫抑制剂同时泼尼松剂量明显减少(平均剂量自 49 mg/d 减至 6.5 mg/d),治疗后近 3 年均达最小临床表现,此后无需再应用利妥昔单抗,3 例抗 MuSK 抗体呈阴性、3 例抗 MuSK 抗体水平下降 > 80%;AChR-MG 组 10/11 例治疗后 3 个月仅症状改善,泼尼松剂量减少(平均剂量自 30.5 mg/d 减至 17.2 mg/d),但是免疫抑制剂剂量无明显减少,其中 6 例治疗后 17 个月(6 ~ 34 个月)复发,再次予以利妥昔单抗治疗;两组患者中仅 2 例治疗后出现轻微不良反应,表现为面部发红和皮疹,静脉滴注甲泼尼龙后症状好转^[16]。该项研究平均随访时间 31 个月,较既往研究长,提示利妥昔单抗对重症肌无力既有效又安全,且与 AChR-MG 患者相比,MuSK-MG 患者对利妥昔单抗的治疗反应更佳且免疫抑制剂或激素的应用剂量均明显减少^[16]。与此同时,该项研究还表明病程与利妥昔单抗疗效呈负相关,可能是由于利妥昔单抗作用于浆细胞前体,可删除短时程浆细胞,而对长时程浆细胞无明显影响。亦有研究显示,利妥昔单抗治疗后 IgM(反映短时程浆细胞)水平降低,而 IgG(反映长时程浆细胞)水平无明显变化,提示抗 MuSK 抗体(主要为 IgG4)可能由短时程浆细胞产生^[17-18]。

2013 年,Keung 等^[19]采用利妥昔单抗治疗 9 例难治性 MuSK-MG 患者,剂量为 375 mg/(m²·周),连续 4 周为 1 个周期、间隔 6 个月,共治疗 2 ~ 5 个周期,随访 2.0 ~ 5.5 年,所有患者均达到最小临床表现或更好,自第 1 个治疗周期开始临床获益持续 41 个月(20 ~ 66 个月)、自第 2 个周期开始病情缓解持续 21 个月(14 ~ 40 个月),经利妥昔单抗治疗后 5 个月(1 ~ 29 个月)免疫抑制剂逐渐减量,于治疗后 12 ~ 56 个月无需再同时应用免疫抑制剂或激素。治疗期间不良反应较轻,仅 1 例停用免疫抑制剂 1 个月后出现轻度吞咽困难,经泼尼松 5 mg/d 治疗后症状缓解;1 例首次接受利妥昔单抗治疗期间出现面色潮红和瘙痒;1 例首次和第 2 次治疗期间出现寒战和发热,停用利妥昔单抗后症状缓解并缓慢静脉滴注后症状消失;其余患者均无严重不良反应。该项研究提示,利妥昔单抗治疗难治性 MuSK-MG 具有良好的有效性和安全性。

2016 年, Anderson 等^[20]首次开展有关利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的前瞻性研究, 纳入 6 例 MuSK-MG 患者、5 例 AChR-MG 患者和 3 例双抗体阴性患者, 利妥昔单抗治疗方案为 375 mg/(m²·周), 连续治疗 4 周后改为 375 mg/(m²·月), 连续治疗 3 次, 或改为 750 mg/(m²·2 周), 连续治疗 2 次, 平均随访 (22.6±2.4) 个月, 采用肌力评价量表评价临床症状。结果显示, 所有患者临床症状均明显好转, 免疫抑制剂和激素口服剂量、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换次数明显减少, 其中 1/6 例 MuSK-MG 患者和 3/5 例 AChR-MG 患者仍需联合应用免疫抑制剂, 但是未对两种亚型患者的激素剂量、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换次数变化进行比较; 共计 3 例患者治疗后出现头痛症状, 经非甾体抗炎药(NSAID) 治疗后好转。该项研究提示, 利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力具有良好的有效性和安全性, 且重复周期治疗可有效控制疾病加重, 但是该项研究发现, 血清中的 CD19/20⁺B 细胞在治疗早期即被删除, 因此 CD19/20⁺B 细胞恢复并不提示临床复发。

2017 年, 在 Afanasiev 等^[21]进行的单中心回顾性研究中, 共纳入 3 例 MuSK-MG 患者、21 例 AChR-MG 患者和 4 例双抗体阴性病例, 利妥昔单抗治疗方案为 375 mg/(m²·周)、连续治疗 4 周, 或 1000 mg/次、间隔 2 周后再予 1000 mg/次、共治疗 2 次, 间隔 6 个月或症状加重时再次以 375 mg/m² 或 1000 mg 静脉滴注, 总剂量为 (4.8±2.5) g, 随访 6~60 个月、平均 27.2 个月。随访结束时, 所有患者肌无力症状均明显改善, 32.14% (9/28) 患者达最小临床表现且激素剂量减少, 但未进行两种亚型的对比分析; 39.29% (11/28) 治疗后出现轻度不良反应, 如支气管炎、流感症状、发热和感觉异常等, 1 例出现短暂性外周血粒细胞计数减少、1 例出现肺炎、1 例发生进行性多灶性白质脑病(PML), 表明与单纯应用免疫抑制剂的患者相比, 利妥昔单抗可能增加多灶性白质脑病的发病率。

2017 年, Hehir 等^[22]开展一项多中心双盲前瞻性临床研究, 共纳入 55 例 MuSK-MG 患者, 随机分为利妥昔单抗组(24 例)和单纯激素或免疫抑制剂治疗组(对照组, 31 例), 其中利妥昔单抗治疗方案为 375 mg/(m²·周), 4 周为 1 个周期, 间隔 6 个月再进行 1 个周期的治疗, 随访时间 > 3.50 年, 以重症肌无力状态和治疗强度(MGSTI) 评分作为主要研究终点。其结果显示, 利妥昔单抗组 58.33% (14/24) 肌

无力症状达 MGSTI 2 级或更好, 对照组 16.13% (5/31) 达 MGSTI 2 级或更好 ($P = 0.002$); 利妥昔单抗组 66.67% (16/24) 患者临床症状达最小临床表现, 对照组 25.81% (8/31) 达最小临床表现 ($P = 0.003$); 利妥昔单抗组 29.17% (7/24) 患者需同时口服泼尼松, 对照组 74.19% (23/31) 需同时服用泼尼松 ($P = 0.001$), 而且利妥昔单抗组泼尼松口服剂量低于对照组 (4.5 mg/d 对 13 mg/d, $P = 0.005$), 利妥昔单抗组 12.50% (3/24) 患者需同时联合应用免疫抑制剂, 对照组 80.65% (25/31) 需联合应用免疫抑制剂 ($P < 0.001$), 提示利妥昔单抗可以显著减少 MuSK-MG 患者联合应用激素和免疫抑制剂的种类和剂量^[22]。该项多中心双盲前瞻性临床研究为利妥昔单抗治疗 MuSK-MG 患者具有良好的有效性和安全性提供了 IV 类证据。

2018 年, Beecher 等^[23]进行利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的前瞻性研究纳入 9 例 MuSK-MG 患者、10 例 AChR-MG 患者以及 3 例双抗体阴性病例, 利妥昔单抗治疗方案为 375 mg/(m²·周), 连续治疗 4 周后改为 375 mg/(m²·月) 仅治疗 1 次, 或改为 750 mg/(m²·2 周) 共治疗 2 次, 若临床症状加重再以 750 mg/m² 治疗 1 次, 随访 6~66 个月、平均 (28.8±19.0) 个月, 随访结束时, MuSK-MG 组、AChR-MG 组患者肌无力评分均降低, 但组间差异未达到统计学意义, 与既往研究结果不尽一致^[22], 推测可能与样本量较小有关; 所有患者治疗后激素剂量减少 [(25.2±15.1) mg/d 对 (7.3±7.1) mg/d, $P = 0.002$]、复发间隔延长 [(17.1±5.5) 个月对 (13.5±0.7) 个月], 但未进行 MuSK-MG 组与 AChR-MG 组的对比; 至随访结束时, 4/9 例 MuSK-MG 患者停用免疫抑制剂或激素、1/10 例 AChR-MG 患者停用免疫抑制剂或激素; 3 例出现头痛, 均无严重不良反应。

2019 年, Chan 等^[24]报告了其低剂量利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的长期随访结果, 共纳入 6 例 MuSK-MG 患者(MGFA 分型 0~IV 型)、28 例 AChR-MG 患者(MGFA 分型 I~V 型)和 4 例双抗体阴性患者, 利妥昔单抗治疗方案为 500 mg/次静脉滴注、间隔 2 周, 共治疗 2 次, 若症状加重再予 500 mg 治疗。结果显示, 63.16% (24/38) 患者治疗 1~2 个周期、36.84% (14/38) 患者治疗 3~9 个周期, 随访时间 1~131 个月、平均 55 个月, 临床症状明显缓解, 免疫抑制剂或激素剂量减少; 与 AChR-MG 组相比, 经利妥昔单抗治疗后 MuSK-MG 组重症患者较少,

可能与该组患者治疗前症状相对较轻有关^[24]。该项研究证实,低剂量利妥昔单抗对难治性重症肌无力患者长期有效;其中,5 例 AChR-MG 患者治疗后数天至 3 年死亡,与患者年龄较大(平均 68 岁)且病情较重有关,死亡原因为胶质母细胞瘤、胸腺瘤转移、肠胃炎、吸入性肺炎、心跳骤停等,但是否与利妥昔单抗直接相关尚待进一步研究^[24]。

2019 年,澳大利亚的 Topakian 等^[25]对 56 例重症肌无力患者的临床资料回顾进行分析,包括 MuSK-MG 患者 14 例、AChR-MG 患者 39 例、血清双抗体阴性患者 3 例,该项研究利妥昔单抗治疗方案为 500 mg/周或 1000 mg/周或 375 mg/(m²·周),连续治疗 2 周(不同治疗中心剂量略有不同),然后根据外周血 B 细胞比例进行维持治疗,对于治疗后再次出现临床症状的患者再次予以利妥昔单抗治疗,方案同前,另有少部分患者固定时间重复治疗,随访 10~53 个月、平均 20 个月。结果显示,至随访结束时, MuSK-MG 组和 AChR-MG 组分别有 12/14 例和 64.10%(25/39)患者达最小临床表现或更好,有 10/14 例和 35.90%(14/39)患者达完全稳定缓解,提示与 AChR-MG 组患者相比, MuSK-MG 患者缓解率更高($P=0.022$)。其中,有 84.62%(33/39)患者治疗后激素剂量减少 > 50%,甚至完全停用,但未进行 MuSK-MG 与 AChR-MG 患者的对比分析;治疗期间未见严重不良反应。该项研究是迄今样本量最大的利妥昔单抗治疗重症肌无力的回顾性研究,表明利妥昔单抗可以有效且快速控制重症肌无力病情,尤以 MuSK-MG 患者获益更大。

三、利妥昔单抗治疗方案及剂量

目前尚无较为一致的治疗方案,初始治疗方案主要参照 B 细胞淋巴瘤方案:375 mg/(m²·周)、连续治疗 4 周或 1000 mg/次、间隔 2 周、共治疗 2 次。后续治疗方案各医疗中心不尽一致:(1)每 6 个月治疗 1 次,剂量同初始剂量。(2)定期检测外周血 CD19⁺B 细胞比例,若 > 1%,再给药 1 次,剂量为 375 mg/m²。(3)定期检测外周血 CD27⁺CD19⁺B 细胞比例,若 > 0.05%,再给药 1 次,剂量为 375 mg/m²。此方案经在 AChR-MG 患者中实施,证实临床症状与外周血 CD27⁺CD19⁺B 细胞比例相关,但尚待在 MuSK-MG 患者中加以验证。(4)小剂量利妥昔单抗。①初始剂量为 1000 mg,具体方案为 500 mg/次、间隔 2 周、共治疗 2 次,若临床症状加重再予以 1000 mg。②初始剂量为 600 mg,具体方案为 100 mg(第 1 天)、500 mg

(第 2 天),监测外周血 CD19⁺B 细胞比例,若 > 1%,再予以 600 mg。此方案已在 AChR-MG 患者中证实,利妥昔单抗 600 mg 可删除 B 细胞并维持 6 个月以上,且临床症状与外周血 CD19⁺B 细胞删除相关,尚待 MuSK-MG 患者中进一步验证。

四、利妥昔单抗治疗 MuSK-MG 的安全性

利妥昔单抗治疗重症肌无力的不良反应通常为轻至中度,绝大多数患者能够耐受或仅需门诊治疗,常见不良反应主要为输液反应,见于第 1 次静脉滴注期间,特别是最初的 2 小时内。轻度输液反应包括流感样症状,如发热、头痛、寒战、皮疹、面色发红或苍白、恶心呕吐、心动过速、呼吸急促和胸背部疼痛,严重者可出现低氧血症、严重心血管事件、血管神经性水肿、支气管痉挛、肺部浸润、急性呼吸窘迫综合征,常见感染如泌尿系统感染、呼吸系统感染和带状疱疹等,还可能出现血清病样反应、粒细胞减少症等。为了避免输液反应,静脉滴注前可予以抗组胺药、对乙酰氨基酚或激素,以及减慢静脉滴注速度等措施,同时需注意心电图监测。利妥昔单抗治疗前应严格筛查是否存在感染,并在治疗过程中监测感染相关性症状,这一点对保证治疗安全性至关重要。曾有文献报道 2 例重症肌无力患者在接受利妥昔单抗治疗后出现进行性多灶性白质脑病,因此,利妥昔单抗治疗前还应检测血清 JC 病毒抗体滴度,尤其是免疫力低下患者^[21,26]。目前关于利妥昔单抗治疗重症肌无力不良反应的临床研究基本上是在 AChR-MG 患者中进行,尚待在大样本 MuSK-MG 患者中进一步验证。

五、利妥昔单抗在 MuSK-MG 中的免疫原性

利妥昔单抗为人鼠嵌合型单克隆抗体,包括鼠源可变区 Fab 片段和人源 IgG1 Fc 片段,鼠源化成分占 30%~40%,适应性免疫系统针对外来物质产生抗体,即免疫原性,利妥昔单抗在体内可能作为抗原诱导产生抗人鼠嵌合型抗体(HACA)。利妥昔单抗的免疫原性在不同疾病中有所不同,人鼠嵌合型抗体在淋巴瘤中的阳性率为 1%,在自身免疫性疾病中较高,如干燥综合征(SS)为 27%、类风湿关节炎为 4%~11%、系统性红斑狼疮为 26%~65%^[27]。研究显示,经利妥昔单抗治疗的系统性红斑狼疮患者中,人鼠嵌合型抗体的产生与不完全 B 细胞删除、血清病样反应和 3 型超敏反应相关^[28]。一项纳入 339 例多发性硬化(MS)患者的前瞻性横断面研究显示,人鼠嵌合型抗体在复发-缓解型多发性硬化

(RRMS)中的阳性率为37%、继发进展型多发性硬化(SPMS)中为26%,随着利妥昔单抗治疗次数的增加,人鼠嵌合型抗体频率以及血清滴度均有所降低^[29]。人鼠嵌合型抗体的存在和血清滴度与不完全B细胞删除相关,但与临床疗效以及利妥昔单抗治疗或不良反应无关联性^[29]。我们课题组关于视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)利妥昔单抗免疫原性的研究显示,约30%的患者利妥昔单抗治疗过程中可产生抗利妥昔单抗抗体,通过增加其治疗频率以维持CD19⁺B细胞比例<1%,可以有效控制患者复发次数和残疾程度^[30]。目前,有关利妥昔单抗治疗MuSK-MG过程中所致免疫原性的相关研究较少,结合其与其他疾病中的免疫原性,提示如果MuSK-MG患者外周血B细胞删除不完全或临床反应较差,可监测其血清抗体水平以评价免疫原性。

六、小结

迄今大多数研究显示,利妥昔单抗治疗难治性MuSK-MG患者具有良好的有效性和安全性,部分研究提示与AChR-MG相比,MuSK-MG患者经利妥昔单抗治疗后临床症状缓解明显,且可大大减少免疫抑制剂或激素口服剂量,但尚待进一步深入研究。利妥昔单抗疗效与外周血B细胞删除有关,部分患者虽然发生B细胞删除,但其临床症状仍渐进性加重,提示B细胞参与MuSK-MG的发病机制,但可能并非唯一机制。利妥昔单抗治疗前应检测血清JC病毒抗体水平,尤其是免疫力低下患者。此外,治疗过程中应监测血清抗利妥昔单抗抗体水平。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5:30.
- [2] Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG. Rituximab in B - cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience [J]. Adv Ther, 2017, 34:2232-2273.
- [3] Einarsson JT, Evert M, Geborek P, Saxne T, Lundgren M, Kapetanovic MC. Rituximab in clinical practice: dosage, drug adherence, Ig levels, infections, and drug antibodies [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36:2743-2750.
- [4] Hui - Yuen JS, Nguyen SC, Askanase AD. Targeted B cell therapies in the treatment of adult and pediatric systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2016, 25:1086-1096.
- [5] Grace RF, Shimano KA, Bhat R, Neunert C, Bussell JB, Klaassen RJ, Lambert MP, Rothman JA, Breakey VR, Hege K, Bennett CM, Rose MJ, Haley KM, Buchanan GR, Geddis A, Lorenzana A, Jeng M, Pastore YD, Cray SE, Neier M, Neufeld EJ, Neu N, Forbes PW, Despotovic JM. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: effect on platelet count and patient-centered outcomes [J]. Am J Hematol, 2019, 94:741-750.
- [6] Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics [J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15:113-124.
- [7] Robeson KR, Kumar A, Keung B, DiCapua DB, Grodinsky E, Patwa HS, Stathopoulos PA, Goldstein JM, O'Connor KC, Nowak RJ. Durability of the rituximab response in acetylcholine receptor autoantibody - positive myasthenia gravis [J]. JAMA Neurol, 2017, 74:60-66.
- [8] Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis [J]. Muscle Nerve, 2018, 57:172-184.
- [9] Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms [J]. F1000Res, 2016, 5 pii:1513.
- [10] Koneczny I, Stevens JA, De Rosa A, Huda S, Huijbers MG, Saxena A, Maestri M, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S, Verschuuren J, van der Maarel SM, van Damme P, De Baets MH, Molenaar PC, Vincent A, Ricciardi R, Martinez-Martinez P, Losen M. IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo Fab-arm exchange in myasthenia gravis patients [J]. J Autoimmun, 2017, 77:104-115.
- [11] Stathopoulos P, Kumar A, Heiden JA, Pascual-Goñi E, Nowak RJ, O'Connor KC. Mechanisms underlying B cell immune dysregulation and autoantibody production in MuSK myasthenia gravis [J]. Ann NY Acad Sci, 2018, 1412:154-165.
- [12] Vander Heiden JA, Stathopoulos P, Zhou JQ, Chen L, Gilbert TJ, Bolen CR, Barohn RJ, Dimachkie MM, Cifaloni E, Broering TJ, Vigneault F, Nowak RJ, Kleinstein SH, O'Connor KC. Dysregulation of b cell repertoire formation in myasthenia gravis patients revealed through deep sequencing [J]. J Immunol, 2017, 198:1460-1473.
- [13] Ramwadhoebe TH, van Baarsen LG, Boumans MJ, Bruijnen ST, Safy M, Berger FH, Semmelink JF, van der Laken CJ, Gerlag DM, Thurlings RM, Tak PP. Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58:1075-1085.
- [14] Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, Juarez C, Gallardo E. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients [J]. J Neuroimmunol, 2008, 201/202:90-94.
- [15] Blum S, Gillis D, Brown H, Boyle R, Henderson R, Heyworth-Smith D, Hogan P, Kubler P, Lander C, Limberg N, Pillans P, Prain K, Staples C, Walsh M, McCombe P, Wong R. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82:659-663.
- [16] Diaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia [J]. Neurology, 2012, 78:189-193.
- [17] Huang H, Benoist C, Mathis D. Rituximab specifically depletes short - lived autoreactive plasma cells in a mouse model of inflammatory arthritis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 4658-4663.
- [18] Winter O, Dame C, Jundt F, Hiepe F. Pathogenic long - lived plasma cells their survival niches in autoimmunity, malignancy, and allergy [J]. J Immunol, 2012, 189:5105-5111.
- [19] Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, Rosen JB, O'Connor KC, Goldstein JM, Nowak RJ. Long - term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients [J]. J Neurol

- Neurosurg Psychiatry, 2013, 84:1407-1409.
- [20] Anderson D, Phan C, Johnston WS, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3: 552-555.
- [21] Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, Eymard B, Laforêt P, Benveniste O. Resistant myasthenia gravis and rituximab: a monocentric retrospective study of 28 patients[J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27:251-258.
- [22] Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, Howard D, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IA, Pulley MT, LaBoy SM, Fellman MA, Greene SM, Pasnoor M, Burns TM. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review[J]. *Neurology*, 2017, 89: 1069-1077.
- [23] Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: extended prospective study results [J]. *Muscle Nerve*, 2018, 58:452-455.
- [24] Chan F, Swayne A, Gillis D, Walsh M, Henderson RD, Mc Combe PA, Wong RC, Blum S. Long-term follow-up of patients with myasthenia gravis treated with low-dose rituximab [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90:955-956.
- [25] Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, Langenscheidt D, Rath J, Quasthoff S, Simschitz P, Wanschitz J, Windisch D, Müller P, Oel D, Schustereder G, Einsiedler S, Eggers C, Löscher W. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria[J]. *J Neurol*, 2019, 266:699-706.
- [26] Kanth KM, Solorzano GE, Goldman MD. PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents[J]. *Neurol Clin Pract*, 2016, 6:E17-19.
- [27] Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, Lula S, Hawes C, Kola B, Marshall L. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review[J]. *BioDrugs*, 2017, 31:299-316.
- [28] Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, Dunn E, Rawstron AC, Emery P, Vital EM. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 1829-1836.
- [29] Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, Piehl F, Fogdell-Hahn A. Rituximab in multiple sclerosis: frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies [J]. *Mult Scler*, 2018, 24:1224-1233.
- [30] Li T, Zhang LJ, Zhang QX, Yang CS, Zhang C, Li YJ, Shi FD, Yang L. Anti-Rituximab antibody in patients with NMOSDs treated with low dose Rituximab [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 316:107-111.

(收稿日期:2019-12-28)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

损伤相关分子模式

damaged associated molecular patterns(DAMP)

特发性血小板减少性紫癜

idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP)

特发性炎性肌病 idiopathic inflammatory myopathy(IIM)

体重指数 body mass index(BMI)

调节性B细胞 regulatory B cell(Breg)

调节性T细胞 regulatory T cell(Treg)

调节亚单位二肽基肽酶样蛋白

dipeptidyl-peptidase-like protein(DPPX)

徒手肌力测定 Manual Muscle Testing(MMT)

¹⁸F-脱氧葡萄糖 ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose(¹⁸F-FDG)

完全稳定缓解 complete stable remission(CSR)

网状内皮系统 reticulo-endothelial system(RES)

无肌病型皮肌炎 amyopathic dermatomyositis(ADM)

系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)

B细胞激活因子 B-cell-activating factor(BAFF)

细胞免疫荧光法 cell-based assay(CBA)

T细胞受体 T cell receptor(TCR)

先天性反应激活因子 innate response activator(IRA)

线粒体DNA mitochondrial DNA(mtDNA)

相互独立完全穷尽

mutually exclusive collectively exhaustive(MECE)

心血管健康研究 Cardiovascular Health Study(CHS)

信号识别颗粒 signal recognition particle(SRP)

行为异常型额颞叶痴呆

behavioral variant frontotemporal dementia(bvFTD)

CXC型趋化因子配体10

chemokine (C-X-C motif) ligand 10(CXCL10)

血管紧张素转换酶抑制剂

angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI)

血浆置换 plasma exchange(PE)

眼肌型重症肌无力 ocular myasthenia gravis(OMG)

氧化修饰低密度脂蛋白

oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL)

NOD样受体 NOD-like receptor(NLR)

RIG-I样受体 RIG-I like receptor(RLR)

Toll样受体 Toll-like receptor(TLR)

药物缓解 pharmacologic remission(PR)

胰岛素样生长因子-1 insulin-like growth factor-1(IGF-1)

遗传性弥漫性白质脑病合并轴索球样变

hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS)

乙酰胆碱受体 acetylcholine receptor(AChR)

乙酰胆碱酯酶抑制剂 acetylcholinesterase inhibitor(AChEI)

N-乙酰天冬氨酸 N-acetyl-aspartate(NAA)