

在进入靶向治疗的时代激素仍然是重症肌无力治疗的基础

李海峰

【摘要】 重症肌无力的治疗已进入靶向治疗时代。不同靶向疗法在重症肌无力致病机制的不同环节发挥作用。使用减少致病性自身抗体产生的免疫疗法才能长期稳定控制重症肌无力症状。糖皮质激素在自身抗体产生和免疫网络调节的多个环节起作用,使其成为重症肌无力治疗的基础。重症肌无力已有明确的治疗目标。在治疗达标过程的不同阶段,可单独使用激素,亦可与传统的免疫抑制剂或靶向疗法合用,通过评估是否具备传统激素升级策略治疗获益的特征,实施以激素为基础、以治疗达标为导向的个体化治疗方案,获得更好的长期疗效。

【关键词】 重症肌无力; 糖皮质激素类; 治疗达标(非 *MeSH* 词); 综述

Glucocorticoids remain the basis for treatment of myasthenia gravis in the era of targeted therapies

LI Hai-feng

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

(Email: drlhf@163.com)

【Abstract】 Myasthenia gravis (MG) treatment has entered an era of targeted therapies. Different targeted therapies take effect in various aspects of pathogenic mechanisms in MG. For a steady long-term control of MG symptoms, immunotherapies that reduce the production of pathogenic autoantibodies should be used. The glucocorticosteroid acts on multiple aspects of pathogenic mechanisms relevant to autoantibody production and regulation of the immune network, which renders glucocorticosteroid the basis of MG therapy. A definite therapeutic target has been established in MG. Glucocorticosteroid can be used alone or in combination with traditional immunosuppressants or targeted therapies at different stages of the treat-to-target process. Based on the evaluation of the beneficial characteristics of patients using the traditional glucocorticosteroid escalation strategy, the implementation of the glucocorticosteroid-based and treat-to-target-oriented individualized treatment helps to obtain better long-to-term efficacy.

【Key words】 Myasthenia gravis; Glucocorticoids; Treat-to-target (not in *MeSH*); Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82171397).

Conflicts of interest: none declared

重症肌无力(MG)是经典的自身免疫性疾病,针对乙酰胆碱受体(AChR)、肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)和低密度脂蛋白受体相关蛋白4(LRP4)的抗体已被证实是重症肌无力的致病性抗体,可以通过补体损伤、抗原内化降解、AChR阻滞或影响LRP4-MuSK通路信号传递导致神经肌肉接头损伤

和功能阻滞,引起骨骼肌无力和疲劳^[1-2]。重症肌无力患者抗原特异性B细胞在胸腺内致敏并迁移到外周血中,B淋巴细胞在胸腺和外周血中分化成记忆性B细胞和浆细胞,后者产生抗体^[1-2]。T淋巴细胞在重症肌无力的自身抗体反应中起关键作用^[1-2],CD4⁺T细胞识别树突状细胞(DC)等抗原呈递细胞处理过的抗原蛋白片段,并通过主要组织相容性复合体II(MHC II)将其提呈给B淋巴细胞诱导抗原特异性B细胞反应。在CD4⁺T细胞亚群中,滤泡辅助性T细胞(Tfh)可调节B淋巴细胞分化,辅助性T细胞(Th)包括Th1和Th17细胞,产生促炎因子,调

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.05.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82171397)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科,

Email: drlhf@163.com

节性 T 细胞 (Treg) 和滤泡调节 T 细胞 (Tfr) 维持自身免疫耐受, 这些细胞数量减少和功能障碍是重症肌无力自身免疫反应长期存在的基础^[2]。同一重症肌无力患者的 AChR 抗体和 MuSK 抗体水平与疾病严重程度具有平行性^[3-4]; 整组重症肌无力患者 AChR 抗体和 MuSK 抗体水平与疾病严重程度也有一定相关性, 尤其与针对 AChR 和 MuSK 上主要免疫源区的抗体水平相关性更强^[5-8]。由于神经肌肉接头的 AChR 有良好的更新能力, 自身免疫状态改变导致的抗体水平改变很容易从骨骼肌无力和疲劳的症状得到反映, 免疫治疗的效应也容易从症状改变得到体现, 因此临床可通过重症肌无力症状变化趋势评估其免疫反应状态。

糖皮质激素 (以下简称激素) 作用于重症肌无力上述免疫反应的各环节, 起效快, 多数患者能获得较好的初期改善; 但长期大剂量激素治疗也有不少不良反应, 且影响生活质量。20 世纪 60 年代非激素类免疫抑制剂 (以下简称免疫抑制剂) 引入重症肌无力临床治疗, 加用免疫抑制剂可减少激素剂量并维持症状稳定, 但其起效所需时间长^[9-11], 因此重症肌无力治疗国际共识指南^[12-13]仍以激素作为基础加用免疫抑制剂构成的激素升级策略作为基础治疗。2010 年左右, 靶向作用于 B 淋巴细胞、B-T 细胞免疫调节主要环节及 B 淋巴细胞下游机制 [包括新生儿 Fc 受体 (FcRn) 和补体] 的药物已进入重症肌无力的治疗领域^[9-11]。免疫抑制剂和靶向治疗显著改善了难治性重症肌无力患者预后, 此外, 一些轻症患者免疫抑制剂单药治疗也取得了初步证据, 能否不用激素治疗成为重症肌无力临床治疗的焦点^[14]。本文结合目前证据, 阐述激素在靶向治疗时代仍然是重症肌无力治疗的基础。

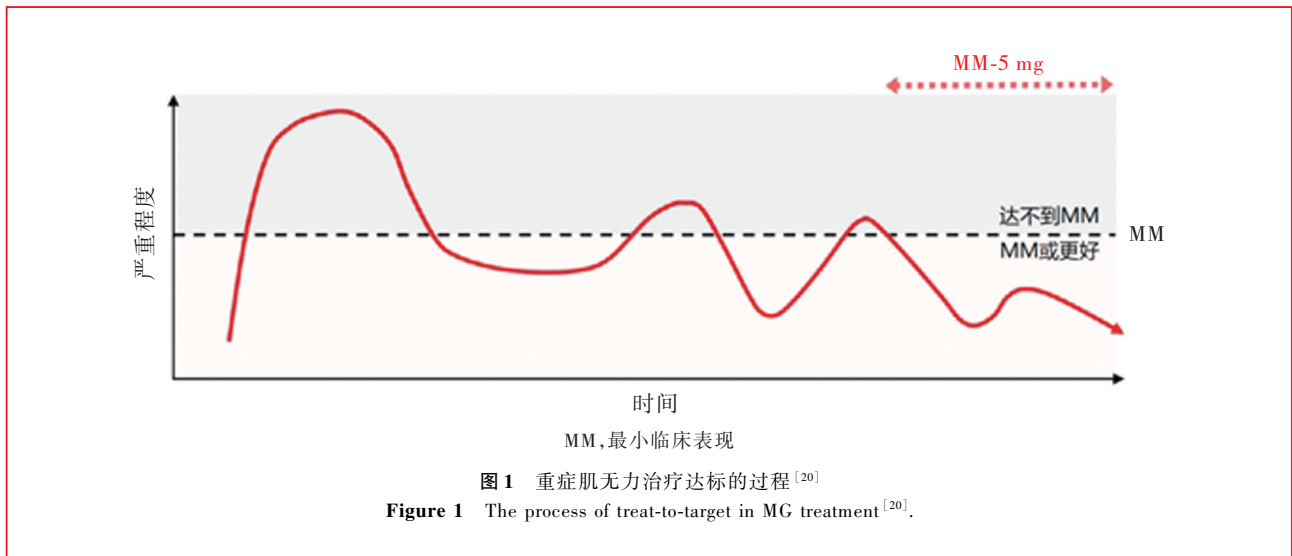
一、激素是取得重症肌无力稳定改善的基础

自然史和真实世界研究显示激素可取得良好疗效。在没有免疫治疗的年代, 就有 10% 的重症肌无力患者可自行缓解而无需治疗, 在免疫治疗使用后仍有相似比例的患者无需免疫治疗^[15]。在需要免疫治疗的患者中, 激素升级策略最常用。单纯使用激素或联合免疫抑制剂诱导症状改善后逐渐激素减量, 根据开始时的疾病严重程度选择泼尼松 0.25~1 mg/(kg·d) 或等效剂量其他激素, 通常在 2~4 周内症状开始改善, 70% 的患者可获得较满意的初期改善; 改善欠佳者诱导阶段使用较大剂量激素的时间相对延长, 并尽早加用免疫抑制剂; 减量后

复发难以达到稳定改善者也尽早加用或升级免疫抑制剂^[1,16]。但早期研究缺乏良好预后的统一标准不利于研究之间的比较, 也缺乏对患者生活质量的关注。

日本学者用真实世界研究确定了重症肌无力的良好预后标准并最早证实早期快速起效策略 (EFT) 治疗的预后优于激素升级策略^[17-20]。上述研究发现: (1) 达到最小临床表现 (MM, 即重症肌无力症状不影响患者日常生活) 或更好, 且激素 ≤ 5 mg 可获得最佳生活质量, 成为治疗达标的基础^[17]。(2) 确立早期快速起效策略的使用条件及构成, 即在开始免疫治疗 6 个月内无法达到稳定改善者开始早期快速起效策略, 采用血浆置换 (PE) 或静脉注射免疫球蛋白 (IVIg) 和 (或) 静脉注射甲泼尼龙 (IVMP) 的快速改善疗法 (FT), 诱导症状显著改善后维持小剂量激素并早期使用免疫抑制剂, 再次加重或者有残留症状时重复快速改善疗法使症状不影响患者日常生活^[18]。(3) 快速改善疗法和使用免疫抑制剂是早期快速起效策略优于激素升级策略的独立影响因素^[19]。日本重症肌无力临床指南^[21]和重症肌无力治疗国际共识指南^[12-13]均将达到 MM 或更好且不良反应最小作为治疗目标, 并且被国际上广泛接受。其后逐渐将改善达标 (达到 MM) 和治疗达标 (达到 MM-5 mg, 即达到 MM 且泼尼松 5 mg) 用于临床实践, 首先改善达标, 进而维持改善达标并最终获得治疗达标。10 多年过去了, 日本的重症肌无力治疗实践显示, 成人全身型重症肌无力患者中, 采用早期快速起效策略者中分别有 74.3% 改善达标、62% 治疗达标, 而使用非早期快速起效策略 [泼尼松起始剂量 (25.0 ± 17.9) mg/d] 者中 58.9% 改善达标、47.1% 治疗达标; 早期快速起效策略治疗者中 50% 改善达标需约 10 个月, 50% 治疗达标约需 36 个月, 72~120 个月达到 MM 的比例保持在 70% 左右; 而使用非早期快速起效策略者中 50% 改善达标约需 24 个月, 50% 治疗达标约需 72 个月, 72~120 个月达到 MM 的比例保持在 50% 左右^[20]。

无需免疫治疗和早期快速起效策略是目前重症肌无力治疗中的两极。自身免疫反应较弱者不用、单用激素或免疫抑制剂均可获得治疗达标, 但免疫反应较强需要激素为基础的激素升级策略或早期快速起效策略。我国和西方国家大多数重症肌无力中心采用激素升级策略。中南大学湘雅医院的一项研究报道, 泼尼松起始剂量 20~60 mg/d



的激素升级策略治疗的眼肌型和全身型重症肌无力患者中 50.2% 改善达标, 50% 改善达标大约需要 24 个月^[22]。加拿大的一项研究报道了眼肌型和全身型重症肌无力患者采用激素升级策略(未报告具体剂量), 50% 患者达到可接受症状状态(PASS)约需 15 个月, 25 个月时 75% 的患者达到可接受症状状态^[23]。PASS 相应的严重程度自评和他评量表评分^[24]与日本^[17]和中国^[25]“MM 或更好”的相应评分接近。

二、在与自身免疫反应博弈获得和维持改善达标过程中激素的价值

治疗达标过程不是一蹴而就的(图 1), 分成诱导达标和维持达标阶段^[20]。在诱导阶段, 快速改善达标有助于缩短患者日常生活受重症肌无力影响的时间^[21], 因改善症状提高生活质量, 患者可容忍一定不良反应; 在维持阶段, 减少症状波动仍为第一要务, 不良反应导致停药会使病情波动, 药物相关不良反应和心理影响更影响生活质量。维持阶段的症状波动与自身免疫反应强度的波动及激素减量有关。重症肌无力患者的免疫状态具有不可预测性, 一些患者初期改善后自身免疫反应持续处于较弱水平, 一些则较强, 症状经常波动, 也有一些患者初期自身免疫反应较弱但病程后期持续较强。尽管多种患者个体因素与能否达到和维持改善达标有关, 但激素快速减量是重症肌无力患者复发的主要原因^[12]。

笔者团队在眼肌型和全身型重症肌无力患者中进行以诱导和维持改善达标为导向的前瞻性研究, 选取刚刚达到或接近改善达标的患者, 未改善

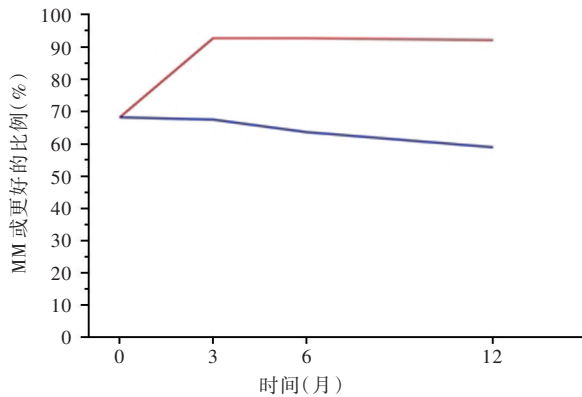
达标者以激素为基础诱导改善, 并尽早加用免疫抑制剂; 改善达标者以激素维持改善达标并加用免疫抑制剂以减少激素剂量, 比较基线期及 3、6 和 12 个月随访时点即时归类为缓解、MM 或轻微影响生活(SI)患者的干预后状态变化, 结果显示, 基线期激素剂量较大(表 1 粗斜体数据), 3 个月随访时达到 MM 和缓解者的比例显著增加, 基线期已改善达标者中有 86.4% 在 12 个月随访时仍可维持改善达标(图 2)^[25]。即使经过稳健的激素诱导和减量过程, 部分患者仍未改善达标, 提示需更大起始激素剂量才能取得初期改善。基线期各类患者合用免疫抑制剂的比例相同(表 1 粗斜体数据), 归类为轻微影响生活者合用溴吡斯的明的比例最高; 治疗随访中, 部分患者增加了免疫抑制剂, 除外 3 个月随访时即时归类为缓解者激素剂量增加(因 MM 和轻微影响生活类中的一部分患者即时归类为缓解类), 其余随访时间激素剂量均显著减少^[25]。12 个月随访时激素剂量在即时归类为缓解者中最低(表 1 粗体数据), 而在轻微影响生活者中最高; 合用免疫抑制剂的比例在即时归类为缓解者中不变, 在即时归类为 MM 者和轻微影响生活者均有增加且显著高于缓解者; 合用溴吡斯的明的比例在即时归类为 MM 者显著减少, 而在轻微影响生活者中仍与基线期比例接近^[23]。由于患者干预后状态通过免疫治疗和对症治疗共同取得, 上述免疫治疗和对症治疗的动态改变提示缓解者的自身免疫反应较弱而轻微影响生活者较强。经过一段时间以改善达标为导向的治疗, 可从干预后状态及免疫治疗强度改变中判断患者的自身免疫反应强度^[23], 以个体化调整后续免疫

表 1 重症肌无力的干预后状态与治疗强度随时间的变化^[25]

Table 1. Changes in post-intervention status and treatment intensity in MG over time^[25]

	缓解(无残留症状)	MM(不影响日常生活)	SI(轻微影响日常生活)
激素剂量			
基线期 (n=299)	15.0(10.0,30.0) mg (n=42)	40.0(21.3,60.0) mg (n=168)	50.0(28.8,60.0) mg (n=89)
3 个月 (n=259)	25.0(15.0,35.0) mg* (n=78)	37.5(25.0,46.3) mg* (n=162)	(38.2±16.8) mg* (n=19)
6 个月 (n=212)	15.0(10.0,20.0) mg* (n=79)	25.0(15.0,30.0) mg* (n=118)	30.0(17.5,50.0) mg* (n=15)
12 个月 (n=158)	10.0(7.5,15.0) mg* (n=58)	15.0(10.0,30.0) mg* (n=89)	20.0(15.0,25.0) mg* (n=11)
合用免疫抑制剂的比例			
基线期	27.3%(15/55)	29.7%(62/209)	25.9%(29/112)
3 个月	23.9%(21/88)	35.9%(61/170)	52.6%(10/19)*
6 个月	23.3%(20/86)	48.3%(58/120)*	56.3%(9/16)
12 个月	25.8%(16/62)	52.7%(48/91)	36.4%(4/11)
合用溴吡斯的明的比例			
基线期	0.0%(n=55)	28.7%(60/209)	44.6%(50/112)
3 个月	0.0%(n=88)	17.6%(30/170)*	52.6%(10/19)
6 个月	0.0%(n=86)	7.5%(9/120)*	43.8%(7/16)
12 个月	0.0%(n=62)	11.0%(10/91)	36.4%(4/11)

*Significant difference compared with the former follow-up in patients belonging to the same post-intervention status category, 归类为同一类别的患者, 后次时点较前次时点有显著差异。MM, minimal manifestatin, 最小临床表现; SI, slight impact, 轻微影响生活



MM, 最小临床表现

图 2 以治疗达标为导向的治疗过程中患者干预后状态的改变(红色为随访时点即时归类为改善达标者, 蓝色为随访时点持续归类为改善达标者)^[25]

Figure 2 Changes in post-intervention status in the treat-to-target-oriented treatment process (patients who belong to the real-time or the sustained "improvement to treatment target" are shown in red or blue colors at various follow-ups)^[25].

治疗。

重症肌无力的自身免疫反应包括起始阶段和效应阶段,前者为 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的致敏、增殖、分化和产生抗体,后者为抗体及下游分子(如补体)导致的神经肌肉接头损伤和功能阻滞, T-B 细胞间的调节处于起始和效应阶段之间。激素、免疫抑制剂和 B 细胞删除剂均作用于起始阶段,可减少致病性抗体的产生。FcRn 拮抗剂和抗补体药物作用于效应阶段,快速改善症状,使严重程度评分降低 50%~60%^[26-27],但无法减少致病性抗体产生,停用后 2~3 周或持续治疗期间重症肌无力症状加重到治疗前的现象就不难理解^[28-29]。在发病早期症状

就较严重的患者,快速改善症状有助于赢得时间从容等后续免疫治疗起效,但不能从根本上诱导重症肌无力改善。激素是作用于起始阶段的疗法中起效最快的,大剂量激素可担负起快速诱导症状改善的责任。1 例发病后快速加重,持续半年反复使用 IVMP、IVIg 和免疫吸附治疗,并以泼尼松 20 mg/d 和足量他克莫司维持仍遗留严重吞咽困难的重症肌无力患者,使用抗补体单抗治疗后球部症状在 24 小时内改善^[30]。对该病例分析不仅能看到快速起效的靶向治疗作用,更应看到旨在减少抗体产生的前期高强度免疫治疗对减少神经肌肉接头损伤的应用价值。

表2 激素升级策略容易获益的基线特征和初期治疗反应特征

Table 2. Baseline characteristics and initial treatment response of the patients who benefited from glucocorticoid escalation strategy

文献来源	国家或研究单位	病例数	亚型/病程	研究终点	获益/不获益者特征
以首次定义事件为终点,用Cox回归探索患者基线特征					
Akaishi等 ^[44] (2016)	日本	923	各种,不同病程	改善达标并维持至少1个月	按照聚类分析获得类型,眼肌型、伴胸腺瘤型和AChR抗体阳性不伴胸腺异常型易获益,而伴胸腺增生型和AChR抗体阴性型不易获益;按照伴胸腺瘤型、早发不伴胸腺瘤型和晚发不伴胸腺瘤型进行分类,发现晚发型获益最大
Tomschik等 ^[45] (2020)	奥地利	199	全身型,发病早期	改善达标并维持至少12个月	晚发不伴胸腺瘤型获益最大,以下依次为早发不伴胸腺瘤型、MuSK抗体阳性型及伴胸腺瘤型,获益最少的是抗体阴性型
Li等 ^[22] (2022)	中南大学湘雅医院	336	各种,不同病程	改善达标	眼肌型和轻症易获益
Zhen等 ^[46] (2023)	郑州大学第二医院*	144	各种,不同病程	改善达标	发病后6个月内开始激素治疗、眼肌型和早发型易获益
Çelebisoy等 ^[47] (2023)	土耳其	108	纯眼肌型,不同病程	改善达标	AChR抗体阳性型、单纤维肌电图异常、伴胸腺瘤型不易获益
Kim等 ^[48] (2018)	韩国	179	AChR抗体阳性且已胸腺切除,不同病程	改善达标	轻症和不伴胸腺瘤型易获益
以随访中改善达标/治疗达标为分类,用Logistic回归探索患者治疗反应特征					
Imai等 ^[49] (2015)	日本	652	各种,不同病程	末次随访仍改善达标	峰值激素剂量时改善达标者易获益
Gungor-Tuncer等 ^[50] (2017)	土耳其	25	MuSK抗体阳性,不同病程	治疗3年仍改善达标并已维持至少12个月	治疗3个月内改善达标或轻微影响生活者易获益
Ozawa等 ^[51] (2021)	日本	93	未免疫治疗的AChR抗体阳性全身型,不同病程	治疗后2年内治疗达标(MM-5 mg)	治疗3个月时改善达标者易获益

*Single glucocorticoid therapy in this study, single glucocorticoid therapy or combined therapy with immunosuppressants in other studies,单纯激素治疗,其他研究均为激素单独或合用免疫抑制剂。AChR, acetylcholine receptor, 乙酰胆碱受体; MuSK, muscle-specific receptor tyrosine kinase, 肌肉特异性受体酪氨酸激酶; MM, minimal manifestation, 最小临床表现

三、激素的治疗机制决定其在重症肌无力治疗中的基础地位

激素通过基因组和非基因组机制发挥抗炎症和免疫抑制作用。激素可影响B淋巴细胞活化、增殖和分化^[31]。中至大剂量激素可显著降低重症肌无力患者AChR抗体水平,达到50%降低平均约需4.85个月,通常伴有症状显著改善或完全缓解^[32]。在开始口服大剂量激素[泼尼松1 mg/(kg·d)或等效剂量其他激素]治疗后T淋巴细胞数量很快显著下降,2~4周后恢复到基线水平,但B淋巴细胞数量不变;IVMP也可引起T淋巴细胞数量减少,对B淋巴细胞数量影响较小^[33-34]。长期激素治疗可诱导T淋巴细胞和B淋巴细胞凋亡^[35-36]。激素可减少Th1和Th17类细胞数量并抑制其促炎症反应^[37]。重症肌无力患者外周血树突状细胞中的亚群——类浆细胞树突状细胞/类髓细胞树突状细胞比例降低与重症肌无力严重程度相关,激素治疗可逆转其比例降低^[38-39]。外周血Tfr/Tfh细胞比例降低也与重症肌无力严重程度相关,激素治疗可恢复其比例^[40]。激素可使重症肌无力患者外周血Treg数量回升^[41],其作用在不伴胸腺瘤的重症肌无力患者中更显著,而伴

胸腺瘤者改变较少^[41]。激素可以进入胸腺内,影响T-B细胞相互作用及免疫调节^[39,41]。重症肌无力患者抗体水平显著下降前,激素就取得了初期疗效,提示其不完全依赖B淋巴细胞效应,对T淋巴细胞的调节和抗炎症反应也是重要治疗机制。最近研究发现,激素可以通过对免疫细胞代谢反应的重新设定而直接减轻炎症反应,有助于减弱自身免疫反应^[42]。此外,在培养的横纹肌细胞中发现激素可以提高AChR的表达量,地塞米松的效果强于甲泼尼龙^[43],部分重症肌无力患者使用激素后症状数天内迅速改善可能与此有关。这些治疗机制决定了激素在重症肌无力有快速且强力的治疗效应,尤其适用于自身免疫反应强、发病后进展快的患者。

四、激素升级策略获益者特征及改进激素治疗方案

1. 根据患者特征决定以激素升级策略为起始治疗 激素升级策略是国际指南推荐的基础治疗,明确该策略获益者的特征有助于决定选择此策略开始治疗。以改善达标为主要终点,许多研究采用Cox回归探索激素升级策略获益者的基线特征(表2)^[22,44-48]。报道基线时眼肌型、晚发不伴胸腺瘤型、

早发不伴胸腺瘤型、严重程度较低者容易获益,而抗体阴性型不易获益,伴胸腺瘤型的获益存在矛盾的证据。上述研究用 Cox 回归探索首次改善达标的基线特征,但重症肌无力的波动性和治疗反应的个体差异较大,可用 Logistic 回归探索治疗过程中易于维持改善达标的因素(表 2)^[49-51]。报道治疗初期能改善达标者易维持改善达标,且均发现获益者在治疗过程中和终点时所需激素的总剂量和峰值剂量以及合用免疫抑制剂和 PE/IVIg 等挽救疗法的比例较低,与笔者团队的研究结果相似^[25],提示容易获益者的自身免疫反应水平较弱。在激素剂量与自身免疫反应强度的博弈中,治疗早期评价能否显著改善有助于筛选激素升级策略获益差的患者,及时调整免疫治疗。

2. 改进激素治疗策略提高激素治疗的获益 日本迄今比较早期快速起效策略和非早期快速起效策略的最大样本量研究共纳入 1066 例全身型重症肌无力患者,以达到治疗达标为终点,报道早发不伴胸腺瘤型、MuSK 抗体阳性型、双抗体阴性型以及基线时美国重症肌无力基金会(MGFA)IV 型/V 型的患者早期快速起效策略治疗显著优于非早期快速起效策略治疗,而伴胸腺瘤型和晚发不伴胸腺瘤型患者获益的差异不显著^[20]。日本另一项研究纳入 204 例眼肌型患者,在开始免疫治疗后 3 个月内开始 IVMP 治疗者改善达标和治疗达标的比例均显著高于晚开始 IVMP 治疗者^[52]。郑州大学第二医院的研究显示,在单纯采用激素治疗的患者发病后 6 个月内开始治疗者较晚开始治疗者更早改善达标,且改善达标的比例更高,后期激素维持剂量也更小^[46]。以上研究显示需要免疫治疗且无激素禁忌证的患者,尽早开始激素治疗以及予以 IVMP 更容易获益,并且激素升级策略获益欠佳者往往是早期快速起效策略获益最大者。

3. 激素在早期快速起效策略中的核心作用 早期快速起效策略通过抑制抗体产生以及快速清除抗体或中和致病性抗体、细胞因子和补体两方面共同取得快速症状改善并诱导改善达标,以最终治疗达标,其核心要素是使用 IVMP。在上述日本的研究中,早期快速起效策略使用 IVMP 的患者中 50% 治疗达标约需 24 个月,而不用 IVMP 者约需 56 个月,且 72~120 个月时两组治疗达标的比例均保持稳定但始终相差 15% 左右;IVMP 是早期快速起效策略优于非早期快速起效策略的关键影响因素^[20]。

这提示一些重症肌无力患者不用 IVMP 无法达到初期改善达标以至于最终无法治疗达标。我们在理解早期快速起效策略时不能仅看到快速改善疗法中的 PE 或 IVIg 快速改善了症状,更要看到其目的是为 IVMP 做准备,IVMP 才是自身免疫反应较强时取得改善达标的真正利器。目前仍无 IVMP 和大剂量激素[泼尼松 1 mg/(kg·d)]诱导治疗最初 3 个月时改善达标的头对头(head-to-head)研究。经验表明,大多数重症肌无力患者采用 IVMP 治疗初期改善的时间较大剂量激素治疗者稍早,但 IVMP 后更容易稳健减少激素剂量,且在一些大剂量激素足量足疗程无明显改善者中,IVMP 可诱导显著改善。

五、发病早期的激素治疗

1. 尽早开始充分的激素治疗并稳健减量 除了 IVIg、PE、FcRn 拮抗剂和抗补体药物等快速改善疗法可在治疗后 2~3 周起效,激素是起效最快的免疫治疗。前述已知早期开始充分的激素治疗并有助于改善达标^[20,46,52]。改善达标后到底如何激素减量是一个重要问题。法国一项前瞻性临床试验纳入中重度全身型重症肌无力患者,纳入前 1 个月内未使用激素,12 个月内未使用免疫抑制剂,比较两种加量-减量的方案,缓慢方案为从泼尼松 10 mg/d 开始逐渐增加到隔日泼尼松 1.5 mg/kg,改善达标后缓慢减量,若有加重再逐渐增加激素剂量,再次改善达标后 1 个月再次缓慢减量;快速方案为起始剂量泼尼松 0.75 mg/(kg·d),根据患者能否改善达标和达到时间有具体的快速减量流程,改善达标越晚、减量相对越慢或维持在 0.25 mg/(kg·d),所有患者均合用硫唑嘌呤,主要终点是达到 MM 并在治疗后 12 个月时停用泼尼松及 12~15 个月时无临床复发,快速方案组达到主要终点的比例显著高于缓慢方案组(39% 和 9%),两组在 1 年内的平均泼尼松剂量相差 5.3 mg/d,差异有显著性^[53]。该项研究证实早期快速增加激素剂量充分治疗后部分患者可较快减量,且治疗达标率高于缓慢方案。但两组改善达标率均不高(治疗 12 个月时两组均为 60% 左右),改善达标的时间也相近,治疗 15 个月时改善达标的比例快速方案组有所下降而缓慢方案组有所上升,且缺少长期激素减量稳健性的数据,提示仅合用硫唑嘌呤这样的低效免疫抑制剂的情况下快速激素减量仍需慎重^[53]。美国的一项研究显示,激素减量较快是各种干预后状态下重症肌无力加重的独立危险因素^[54]。首都医科大学宣武医院笱宇

威教授团队一项回顾性研究纳入125例单纯激素治疗已达到MM的重症肌无力患者,报道减量较快是减量过程中复发的独立危险因素;发病时球部受累者是停用激素后复发的独立危险因素^[55]。提示无论是否改善达标,激素减量较快均可能导致加重或复发。

2. 尽早开始有助于改善达标并减少激素用量的疗法 一项国际多中心随机对照试验证实胸腺切除有助于激素减量,该项研究针对病程短于5年、不伴胸腺瘤的AChR抗体阳性全身型重症肌无力患者采用激素升级策略治疗,在达到并保持改善达标的情况下采用标准化激素减量方案,主要终点是完全停用激素并保持改善达标至少6个月者的比例,在平均5年的随访中,胸腺切除组达到主要终点者比例显著高于未切除组(64%和38%),且更早达到终点^[56]。尽管多种免疫抑制剂的随机对照试验并未获得有助于激素减量的可靠证据,但日本的真实世界研究显示,尽早开始加用钙调蛋白抑制剂是达到治疗目标的影响因素^[20],美国一项回顾性研究也显示,吗替麦考酚酯与激素联合可以更好地获得改善达标,吗替麦考酚酯有助于减少激素用量,25个月时54.5%的患者停用激素,75%的患者激素剂量<7.5 mg/d^[57]。首都医科大学宣武医院竺宇威教授团队的一项随机开放性试验显示,甲氨蝶呤有助于激素减量,联合甲氨蝶呤组3~18个月泼尼松剂量-时间曲线下面积显著低于单独泼尼松组,联合甲氨蝶呤组开始激素减量的时间[(4.34±1.44)个月]显著短于单独泼尼松组[(5.56±2.05)个月]^[58]。瑞典一项回顾性研究比较了病程早期和其后开始利妥昔单抗(RTX)的疗效,每6个月使用RTX 500 mg,以达到重症肌无力定量评分(QMGS)≤2分且不使用挽救治疗或因加重而住院为终点,72例AChR抗体阳性或双抗体阴性全身型重症肌无力患者中24例在发病后12个月内开始治疗,48例12个月后开始治疗,其中34例为难治性重症肌无力,所有患者同时接受传统免疫治疗(包括激素),达到终点的中位时间分别为7和11个月,无需或仅需较低剂量传统免疫治疗者分别为70%和35%^[59]。瑞典的一项随机对照试验纳入发病12个月内的成人全身型重症肌无力患者,使用不超过40 mg/d泼尼松但不允许使用大剂量激素和免疫抑制剂,随机予以单次RTX 500 mg或安慰剂,以治疗16周时达到QMGS≤4分、泼尼松≤10 mg/d且在治疗9~16周不使用挽救治疗

为主要终点,RTX组达到主要终点比例显著高于安慰剂组(71%和29%)^[60]。因此,预期不容易改善达标的患者尽早胸腺切除、使用免疫抑制剂或RXT有助于治疗达标。

3. 最近指南强调评估疾病活动性以指导初始治疗方案 2023年德国重症肌无力指南^[61]和2024年北欧AChR抗体阳性重症肌无力治疗指南^[62]仍然推荐激素适用于AChR抗体阳性和MuSK抗体阳性重症肌无力患者,并尽快加量到与疾病严重程度相应的目标剂量,同时合用免疫抑制剂。北欧指南给出了具体推荐剂量,中至重度患者按照患者能耐受的剂量尽早达到泼尼松0.75~1 mg/(kg·d),轻度患者可从0.25 mg/(kg·d)起始增加到症状显著改善^[62]。德国指南推荐对症状严重者必要时加用快速改善疗法(IVIg、PE、FcRn拮抗剂或抗补体药物)以为激素快速加量创造条件,还推荐MuSK抗体阳性患者尽早考虑RTX治疗^[61]。需要注意的是,浆细胞产生致病性抗体的能力可能被PE激发加强,有研究报道5例重症肌无力患者,PE后3~13周抗体反弹达到高峰,4例伴显著的症状加重,加重前这5例患者均使用其他免疫治疗^[63]。FcRn拮抗剂也是通过去除抗体快速改善重症肌无力症状,因此要特别注意FcRn拮抗剂作为初始治疗使严重症状改善后要加用快速起效的减少抗体产生的药物,尤其是激素。北欧指南则推荐RTX作为新发AChR抗体阳性全身型重症肌无力患者的一线治疗替代激素和硫唑嘌呤^[62]。2022版日本指南也推荐尽早开始激素治疗,但推荐全身型患者(包括MuSK抗体阳性和双抗体阴性)给予早期快速起效策略,以小剂量激素加用免疫抑制剂维持,对眼肌型患者则推荐小剂量激素治疗,无改善时采用IVMP治疗^[64]。所有最新版本指南均推荐有胸腺切除术适应证且具备手术条件的患者应尽早手术^[61-62,64]。

4. 初始激素治疗的方案 根据患者的具体情况,可采用下列方案:(1)在仅用溴吡斯的明仍无法改善症状时,尽早开始足量激素治疗可使大多数患者获益。启动激素治疗前,可每周停用溴吡斯的明1天,使患者发现症状是否加重或无改善。在启动激素治疗前的阶段,若符合胸腺切除术的适应证,可在最初2~3个月症状稳定且具备手术条件时先进行手术;若术前症状快速加重,及时启动激素治疗(必要时加用快速改善疗法)获得稳定改善后再进行手术。(2)症状轻至中度者(MGFA I~III a型)

可较安全直接予目标剂量泼尼松 0.75~1 mg/(kg·d) 取得快速改善。症状严重(MGFA III b~IV 型)者起始激素剂量较大容易出现短暂性症状加重,因此严重患者从泼尼松 0.5 mg/(kg·d) 开始,增加激素剂量过程中,密切观察有无症状加重,在无力症状加重时区分是重症肌无力自身加重、激素还是其他因素[包括内科疾病(如电解质紊乱和血糖升高)、感染、疲劳、失眠和睡眠呼吸暂停等]所致;快速加重患者可以加用快速改善疗法使症状改善后再从泼尼松 0.5 mg/(kg·d) 开始,每周增加 5 mg/d 达到目标剂量。启动激素治疗后 2 个月若无明显改善但无明显球部症状和呼吸困难,可考虑 IVMP(500~1000 mg/d, 连续 3~5 d) 促进尽早改善达标。(3)改善达标(允许合用溴吡斯的明)并维持 1 个月后,即使激素加量达不到目标剂量,也可以开始激素减量,减量应该遵循个体化原则并以维持 MM 为目标。单纯使用激素治疗者最初 3 个月改善达标且未发生明显不良反应者,可考虑继续该方案;3 个月未能改善达标或加重者按照第六节中接受长期激素升级策略治疗患者的改进方案。(4)症状严重者和激素不良反应风险高者(合并糖尿病、难以控制的高血压、血栓性疾病、白内障、青光眼、骨质疏松等)可先开始高效免疫抑制剂(预期 2~4 个月起效,包括甲氨蝶呤、他克莫司或环磷酰胺)或 B 细胞删除剂,再从容评估激素使用后加重风险(详见第七节)和激素不良反应风险决定加用小剂量激素,症状减轻后或对激素不良反应(如治疗骨质疏松)给予治疗后再增加激素剂量,获得更好的改善。

核心要点是无禁忌证时尽早使用激素,初始剂量应与疾病活动性相适应,尽快达到 MM 后以维持 MM 为导向个体化激素减量,并基于能否早期治疗达标的判断决定是否及时加用免疫抑制剂或 B 细胞删除剂以减少激素剂量。

六、接受长期激素升级策略治疗患者的改进方案

1. 根据对高疾病活动性的判断决定治疗方案

部分患者改善达标后顺利减量,不发生或很少发生不良反应。一些患者尽管充分激素和免疫抑制剂治疗,但反复复发无法改善达标,甚至经常出现危象,这些患者往往难以激素减量,长期激素和免疫抑制剂治疗的不良反应尤其是感染的风险逐渐增加。2023 年德国重症肌无力指南^[61]将上述患者定义为高疾病活动性患者:在充分免疫治疗和对症

治疗的基础上,包括在诊断后 1 年内持续有症状且 \geq MGFA II b 级和(或)有至少 2 次严重加重/危象需要 IVIg 或 PE 治疗,或过去 1 年内仍持续有症状且 \geq MGFA II a 级和有严重加重/危象,或持续有症状且 \geq MGFA II a 级超过 2 年。这些患者需要合用高效免疫抑制剂或 B 细胞删除剂以尽快减轻自身免疫反应,尽快获得稳定改善后减少激素剂量。

2. 抗补体药物和 FcRn 拮抗剂有助于尽快改善高疾病活动性 已有多个临床试验证实抗补体药物能够在 2~3 周内改善高疾病活动性甚至难治性重症肌无力患者的临床症状,且持续治疗可维持改善状态^[26,65-67]。FcRn 抑制剂也可改善难治性患者症状^[68-69]。这两类靶向治疗药物目前被指南列入难治性重症肌无力的快速改善疗法^[61-62,64]。但是,难治性全身型重症肌无力患者仅用小剂量激素维持时停用上述药物可导致很快复发^[28-29],因此在使用这些药物改善后仍需高效免疫抑制剂或 B 细胞删除剂等作用于自身免疫反应起始阶段的疗法。

3. 利妥昔单抗和环磷酰胺使难治性患者获得长期稳定改善 难治性重症肌无力患者较大剂量 RTX 诱导疗程(每周 375 mg/m²,共 4 周)后间隔 6 个月重复 1 个诱导疗程,共 2~4 个疗程后所有患者改善达标且完全停用或显著减少激素和免疫抑制剂的剂量^[70]。不同剂量的 RTX 方案在重症肌无力的治疗中均有使用。一项 Meta 分析纳入来自 24 项研究的 417 例难治性重症肌无力患者(足量足疗程激素和免疫抑制剂治疗后疗效不充分或无法耐受口服免疫抑制剂),诱导疗程方案中 RTX 剂量偏大但各不相同,根据临床复发或 B 淋巴细胞数量决定重复使用间隔,64% 的患者(95%CI: 49%~77%)改善达标,QMGS 减少 1.55 分(0.88~2.22 分),激素剂量平均减少 1.46 mg/d(1.10~1.82 mg/d),停用口服免疫抑制剂的比例为 81%(66%~93%);亚组分析显示, MuSK 抗体阳性和基线症状轻至中度者获益更好,但获益与否与 RTX 剂量无关;19.6% 发生不良反应,仅有 1 例患者发生进行性多灶性白质脑病^[71]。另一项 Meta 分析纳入来自 21 项研究的 260 例难治性 AChR 抗体阳性患者,RTX 的剂量分成较大剂量组和低剂量组,根据复发或 B 淋巴细胞数量决定重复使用间隔,77% 改善达标,较大剂量组和低剂量组改善达标的比例无显著差异(76.8% 和 77.1%);70.6% 的患者激素可减到泼尼松 10 mg/d,66.6% 的患者可停用口服免疫抑制剂,不同剂量组间疗效无

显著差异;低剂量组不良反应更少^[72]。目前难治性重症肌无力患者尚缺乏瑞典使用的小剂量(500 mg,半年一次)RTX方案的疗效证据。静脉注射环磷酰胺作用于免疫细胞周期的各个阶段^[73],因此具有强烈的免疫抑制作用,在难治性患者中有明确的疗效证据^[74-76]。

4. 接受长期激素升级策略的改进方案 前述容易达到改善达标者的特征有助于决定长期采用激素升级策略治疗的具体方案。(1)若符合易获益的特征,在治疗后3个月时评估是否改善达标。若未能改善达标,则需根据患者疾病严重程度和疾病活动性尽快开始相应的低效或高效免疫抑制剂或B细胞删除剂治疗。若因从未使用足量激素诱导而无法改善达标,需要考虑尝试大剂量激素重新诱导或激素冲击治疗,之后3个月再评估是否治疗达标。(2)若未能治疗达标且属于高疾病活动性,在评估患者感染风险和既往免疫抑制剂的不良反应后,可考虑加用或改用高效免疫抑制剂或B细胞删除剂,症状严重者先用快速改善疗法桥接^[77]。(3)若患者已有明确的激素不良反应,则不再增加激素剂量或激素冲击而直接选择高效免疫抑制剂或B细胞删除剂后再尝试激素减量。(4)对伴胸腺瘤患者的长期治疗可参考药物基因组学预估不良反应风险,较低时优先选择环磷酰胺治疗。伴胸腺瘤患者若先使用B细胞删除剂,一旦无效,换用环磷酰胺前等待B淋巴细胞数量回升需要很长时间。许多中心以每月1 g环磷酰胺作为诱导剂量,到总剂量10 g即停止。笔者的临床经验是,根据患者的体重和耐受情况每10~14天注射0.6~1.0 g,通常2~3个月可获得改善,这时改为21天一次,达到20 g后每月一次,超过30 g后往往达到稳定的改善达标,可暂停或进一步延长间隔时间。为减少不良反应,注射当天饮水2500~3000 ml以促进其排出,可以使用地塞米松5~10 mg以改善其耐受性。美国哈佛大学Weiner教授在环磷酰胺治疗多发性硬化的综述中谈到,长期环磷酰胺治疗后发生膀胱肿瘤的可能性与累积剂量有关,但总剂量80 g以下发生的概率较小^[78]。

5. 难治性患者的激素治疗 (1)长期病程未得到充分治疗导致神经肌肉接头损伤无法改善,可做足量(成人0.02 mg/kg,儿童0.03 mg/kg)新斯的明试验,根据反应判断哪些肌群尚能改善,并尝试一次大剂量激素冲击,观察1个月未发现对患者生活质量有意义的改善时可较快减停激素。(2)使用足量

足疗程激素和免疫抑制剂后仍然不断复发、症状难以改善和(或)反复危象者往往激素无效^[79],则需将低效免疫抑制剂尽早改为高效免疫抑制剂或B细胞删除剂,症状严重者可先用传统(IVIg、PE、免疫吸附)和靶向快速改善疗法(包括FcRn拮抗剂和抗补体药物)桥接^[77],改善后逐渐减少激素剂量。(3)因明显的激素不良反应(如难以控制的糖尿病、高血压、类固醇肌病等)无法使用激素,可尽快减停激素,使用快速改善疗法治疗3个月并开始使用高效免疫抑制剂,或者改善达标后改为B细胞删除剂。(4)有影响治疗的合并症(如肝炎或血栓性疾病等)导致使用较大剂量激素或免疫抑制剂存在困难,可先减停激素或免疫抑制剂,使用快速改善疗法治疗2~3个月,积极治疗合并症,合并症控制后评估再次使用激素和免疫抑制剂的风险,风险较大者可换用B细胞删除剂(感染风险较大者除外),合并症可控的情况下重新启动激素并升级免疫抑制剂,逐渐减少激素用量。

七、关注激素不良反应有助于发挥激素治疗的基础作用

激素是减少致病性抗体产生的核心疗法之一,激素升级策略和早期快速起效策略均以激素为基础。为了更好地发挥激素治疗的基础作用,有必要密切关注激素的不良反应,其中一些可以在激素减量后消失。激素不良反应评估系统最早由风湿病专家开发,现已在神经免疫性疾病得到验证^[80],有助于识别和处理激素的不良反应。现已开发了重症肌无力患者治疗不良反应评分系统,并发现不良反应评分越高、患者生活质量越差,而且重症肌无力长期治疗药物超过3种(包括溴吡斯的明),患者因不良反应导致生活质量显著下降^[81]。因此高疾病活动性患者尽可能采用高效免疫抑制剂或B细胞删除剂,使改善达标并减停溴吡斯的明。

开始激素治疗后早期重症肌无力症状加重不仅属于激素的不良反应,而且需要与其他加重因素相鉴别。眼肌型重症肌无力患者罕见激素治疗后加重,若使用激素后有眼外肌以外肌群症状加重,需要考虑患者已有全身型,因仅根据病史未进行完整的疲劳试验而被误认为眼肌型。有系统综述报道,全身型重症肌无力患者使用激素后症状加重者占33%;加重见于开始激素后12小时至21天,大多数在第4~6天;持续时间为1小时至21天,大多数在3~6天;最常见于使用可的松后,其次是泼尼松,

最少见于甲泼尼龙;大多数是轻中度加重;多见于相当于泼尼松 40 mg/d 以上剂量;开始激素后症状加重的危险因素主要包括治疗时年龄大、球部症状、总体评分严重、伴胸腺瘤和近期胸腺切除术^[82]。若起始激素剂量较大且症状加重发生在预期时间内,尽可能排除其他疾病、感染、失眠、劳累、月经、情绪等因素导致加重的可能性,同时尝试减量到泼尼松 0.5 mg/(kg·d)有助于患者更好地适应启动激素和后续加量。

综上所述,因在重症肌无力自身免疫反应起始阶段有力且迅速的免疫抑制和免疫调节作用,激素一直作为重症肌无力治疗的基础。在靶向治疗时代,在权衡患者获益和风险的基础上,及时开始足量足疗程激素治疗,并结合传统免疫抑制剂和靶向疗法形成个体化治疗路径,发挥靶向治疗的优势并认识快速改善症状的靶向疗法的局限性,获得并维持改善达标,最终治疗达标,取得长期良好预后和生活质量。未来研究应采用实用性临床试验(pragmatic clinical trial),基于激素增减量与免疫抑制剂和(或)靶向疗法组合形成的不同治疗方案,探索最大程度发挥激素作用并减少其不良反应的治疗方案以及决策节点,优化重症肌无力的个体化治疗路径。

志谢 感谢本文写作过程中北京大学第一医院袁云教授、北京医院张华教授、中南大学湘雅医院杨欢教授和中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院管宇宙教授的帮助和反馈

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5:30.
- [2] Konecny I, Herbst R. Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture[J]. Cells, 2019, 8: 671.
- [3] Oosterhuis HJ, Limburg PC, Hummel-Tappel E, The TH. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis, Part 2: clinical and serological follow-up of individual patients [J]. J Neurol Sci, 1983, 58:371-385.
- [4] Niks EH, van Leeuwen Y, Leite MI, Dekker FW, Wintzen AR, Wirtz PW, Vincent A, van Tol MJ, Jol-van der Zijde CM, Verschuuren JJ. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1[J]. J Neuroimmunol, 2008, 195(1/2):151-156.
- [5] Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, Nagane Y, Nakata R, Tokuda M, Fukuda T, Yoshimura T, Tsujihata M, Kawakami A. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83: 935-940.
- [6] Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity[J]. Neurology, 2006, 67:505-507.
- [7] Huijbers MG, Vink AF, Niks EH, Westhuis RH, van Zwet EW, de Meel RH, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Kuks JB, Klooster R, Straasheijm K, Evoli A, Illa I, van der Maarel SM, Verschuuren JJ. Longitudinal epitope mapping in MuSK myasthenia gravis: implications for disease severity [J]. J Neuroimmunol, 2016, 291:82-88.
- [8] Meisel A, Baggi F, Behin A, Evoli A, Kostera-Pruszczyk A, Mantegazza R, Morales RJ, Punga AR, Sacconi S, Schroeter M, Verschuuren J, Crathorne L, Holmes K, Leite MI. Role of autoantibody levels as biomarkers in the management of patients with myasthenia gravis: a systematic review and expert appraisal[J]. Eur J Neurol, 2023, 30:266-282.
- [9] Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15:113-124.
- [10] Verschuuren JJ, Palace J, Murai H, Tannemaat MR, Kaminski HJ, Bril V. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders [J]. Lancet Neurol, 2022, 21:189-202.
- [11] Iorio R. Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies[J]. Nat Rev Neurol, 2024, 20:84-98.
- [12] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary[J]. Neurology, 2016, 87:419-425.
- [13] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update[J]. Neurology, 2021, 96:114-122.
- [14] Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: towards treatment without corticosteroids[J]. Neuromuscul Disord, 2020, 30:111-119.
- [15] Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis[J]. Muscle Nerve, 2008, 37:141-149.
- [16] Morren J, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis, an update[J]. J Neurol Sci, 2020, 410:116648.
- [17] Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Kabasawa C, Suzuki Y, Shimizu Y, Utsumi H, Fujihara K, Uchiyama S, Suzuki N. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors[J]. Muscle Nerve, 2012, 46: 166-173.
- [18] Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis [J]. Eur Neurol, 2011, 65:16-22.
- [19] Imai T, Utsugisawa K, Murai H, Tsuda E, Nagane Y, Suzuki Y, Minami N, Uzawa A, Kawaguchi N, Masuda M, Konno S, Suzuki H, Akaishi T, Aoki M. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89:513-517.
- [20] Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Effectiveness of early cycles of fast-acting treatment in generalised myasthenia gravis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023, 94:467-473.
- [21] Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: putting into practice[J]. Clin Exp Neuroimmunol, 2015, 6:21-

- 31.
- [22] Li Y, Yang S, Dong X, Li Z, Peng Y, Jin W, Chen D, Zhou R, Jiang F, Yan C, Yang H. Factors affecting minimal manifestation status induction in myasthenia gravis [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15:1-15.
- [23] Martinez-Harms R, Barnett C, Bril V. Time to achieve a patient acceptable symptom state in myasthenia gravis [J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1187189.
- [24] Mendoza M, Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2020, 95:e1617-e1628.
- [25] Jiang P, Li J, Li HY, Zhang B, Yue YX, Wang SY, Zi XC, Liu SS, Li YF, Jiao LD, Li HF. Minimal manifestation status indicates a stable state in myasthenia gravis: a quantitative study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:880045.
- [26] Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody - positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16:976-986.
- [27] Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo - controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:526-536.
- [28] Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Kuwabara S. Severe worsening of myasthenic symptoms after the eculizumab discontinuation [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 349:577424.
- [29] Kawama K, Warabi Y, Bokuda K, Kimura H, Takahashi K. Exacerbation of thymoma-associated myasthenia gravis following efgartigimod treatment related to anti - acetylcholine receptor antibody overshoot: a report of two cases [J]. *Cureus*, 2023, 15: e50692.
- [30] Ohnari K, Hashimoto T, Iwanaka Y, Ohnari K, Adachi H, Okada K. Dramatic improvement in refractory myasthenia gravis with eculizumab treatment: a case report [J]. *J Neurol*, 2024, 271:2902-2905.
- [31] Cupps TR, Gerrard TL, Falkoff RJ, Whalen G, Fauci AS. Effects of in vitro corticosteroids on B cell activation, proliferation, and differentiation [J]. *J Clin Invest*, 1985, 75:754-761.
- [32] Tindall RS. Humoral immunity in myasthenia gravis: effect of steroids and thymectomy [J]. *Neurology*, 1980, 30:554-557.
- [33] Hammarström L, Smith E. Myasthenia gravis: steroid - induced effects on lymphocyte subpopulations in myasthenia gravis [J]. *Eur Neurol*, 1977, 16(1-6):16-22.
- [34] Leussink VI, Jung S, Merschdorf U, Toyka KV, Gold R. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces apoptosis in peripheral blood leukocytes [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58:91-97.
- [35] Mai W, Liu X, Fan Y, Liu H, Hong HY, Han R, Zhou W. Up-regulated expression of Fas antigen in peripheral T cell subsets in patients with myasthenia gravis [J]. *Clin Invest Med*, 2012, 35:E294.
- [36] Kusner LL, Ciesielski MJ, Marx A, Kaminski HJ, Fenstermaker RA. Survivin as a potential mediator to support autoreactive cell survival in myasthenia gravis: a human and animal model study [J]. *PLoS One*, 2014, 9:e102231.
- [37] Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42:669-680.
- [38] Chen P, Li Y, Huang H, Li Y, Huang X, Chen Z, Liu X, Qiu L, Ou C, Huang Z, Lin Z, Ran H, Liu W. Imbalance of the two main circulating dendritic cell subsets in patients with myasthenia gravis [J]. *Clin Immunol*, 2019, 205:130-137.
- [39] Weiss JM, Cufi P, Bismuth J, Eymard B, Fadel E, Berrih-Aknin S, Le Panse R. SDF-1/CXCL12 recruits B cells and antigen-presenting cells to the thymus of autoimmune myasthenia gravis patients [J]. *Immunobiology*, 2013, 218:373-381.
- [40] Wen Y, Yang B, Lu J, Zhang J, Yang H, Li J. Imbalance of circulating CD4⁺CXCR5⁺FOXP3⁺ Tfr - like cells and CD4⁺CXCR5⁺FOXP3⁻ Tfh - like cells in myasthenia gravis [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 630:176-182.
- [41] Fattorossi A, Battaglia A, Buzzonetti A, Ciaraffa F, Scambia G, Evoli A. Circulating and thymic CD4 CD25 T regulatory cells in myasthenia gravis: effect of immunosuppressive treatment [J]. *Immunology*, 2005, 116:134-141.
- [42] Auger JP, Zimmermann M, Faas M, Stifel U, Chambers D, Krishnacoumar B, Taudte RV, Grund C, Erdmann G, Scholtysek C, Uderhardt S, Ben Brahim O, Pascual Maté M, Stoll C, Böttcher M, Palumbo - Zerr K, Mangan MSJ, Dzumukova M, Kieler M, Hofmann M, Blüml S, Schabbauer G, Mougiakakos D, Sonnewald U, Hartmann F, Simon D, Kleyer A, Grüneboom A, Finotto S, Latz E, Hofmann J, Schett G, Tuckermann J, Krönke G. Metabolic rewiring promotes anti - inflammatory effects of glucocorticoids [J]. *Nature*, 2024, 629:184-192.
- [43] Vilquin JT, Braun S, Labouret P, Zuber G, Tranchant C, Poindron P, Warter JM. Specific effect of corticoids on acetylcholine receptor expression in rat skeletal muscle cell cultures [J]. *J Neurosci Res*, 1992, 31:285-293.
- [44] Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, Tsuda E, Minami N, Nagane Y, Uzawa A, Kawaguchi N, Masuda M, Konno S, Suzuki H, Murai H, Aoki M, Utsugisawa K. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical subtype [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16: 225.
- [45] Tomschik M, Hilger E, Rath J, Mayer EM, Fahrner M, Cetin H, Löscher WN, Zimprich F. Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2020, 95:e1426-e1436.
- [46] Zhen L, Zhao X, Li W, Wu J, Shang H, Chen S, Zhu X, Wang Y, Yu X, Hu G, Sun Z, Zhang Y, Zhang J, Fang H, Zhang Y, Zhang Q, Cui X, Lv J, Yang J, Gao F. Effectiveness of early glucocorticoids in myasthenia gravis: a retrospective cohort study [J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1259484.
- [47] Çelebisoy N, Orujov A, Balayeva F, Özdemir HN, Ak AK, Gökçay F. Prognostic predictors of remission in ocular myasthenia gravis [J]. *Acta Neurol Belg*, 2023, 123:1927-1932.
- [48] Kim H, Lim YM, Lee EJ, Oh YJ, Kim KK. Factors predicting remission in thymectomized patients with acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2018, 58: 796-800.
- [49] Imai T, Suzuki S, Tsuda E, Nagane Y, Murai H, Masuda M, Konno S, Suzuki Y, Nakane S, Fujihara K, Suzuki N, Utsugisawa K. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51:692-696.
- [50] Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Tokar A, Saruhan-Direskeneli G, Gulsen -Parman Y, Oflazer -Serdaroglu P, Deymeer F. Prompt response to prednisone predicts benign course in MuSK-MG [J]. *Eur Neurol*, 2017, 78(3/4):137-142.

- [51] Ozawa Y, Uzawa A, Yasuda M, Kojima Y, Onishi Y, Oda F, Kanai T, Himuro K, Kawaguchi N, Kuwabara S. Long-term outcomes and prognostic factors in generalized myasthenia gravis [J]. *J Neurol*, 2021, 268:3781-3788.
- [52] Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Impact of early treatment with intravenous high-dose methylprednisolone for ocular myasthenia gravis [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20:518-523.
- [53] Sharshar T, Porcher R, Demeret S, Tranchant C, Gueguen A, Eymard B, Nadaj-Pakleza A, Spinazzi M, Grimaldi L, Birnbaum S, Friedman D, Clair B; MYACOR Study Group. Comparison of corticosteroid tapering regimens in myasthenia gravis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78:426-433.
- [54] Abuzinadah AR, Alanazy MH, Butt NS, Barohn RJ, Dimachkie MM. Exacerbation rate in generalized myasthenia gravis and its predictors [J]. *Eur Neurol*, 2021, 84:43-48.
- [55] Su S, Lei L, Fan Z, Zhang S, Wen Q, Wang J, Lu Y, Di L, Wang M, Chen H, Da Y. Clinical predictors of relapse in a cohort of steroid-treated patients with well-controlled myasthenia gravis [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:816243.
- [56] Lee I, Kuo HC, Aban IB, Cutter GR, McPherson T, Kaminski HJ, Sussman J, Ströbel P, Oger J, Cea G, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katiirji B, Lecky BRF, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Verschuuren JJG, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Conwit R, Minisman G, Sonett JR, Wolfe GI; MGTX Study Group. Minimal manifestation status and prednisone withdrawal in the MGTX trial [J]. *Neurology*, 2020, 95:e755-e766.
- [57] Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients [J]. *Muscle Nerve*, 2010, 41:593-598.
- [58] Di L, Shen F, Wen X, Lu Y, Zhu W, Wang M, Da Y. A randomized open-labeled trial of methotrexate as a steroid-sparing agent for patients with generalized myasthenia gravis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:839075.
- [59] Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, Frisell T, Press R, Piehl F. Comparison between rituximab treatment for new-onset generalized myasthenia gravis and refractory generalized myasthenia gravis [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77:974-981.
- [60] Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, Håkansson I, Johansson R, Jons D, Kmezie I, Lindberg C, Lindh J, Lundin F, Nygren I, Punga AR, Press R, Samuelsson K, Sundström P, Wickberg O, Brauner S, Frisell T. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79:1105-1112.
- [61] Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmat K, Hoffmann S, Hoffmann HS, Jander S, Keller C, Marx A, Melms A, Melzer N, Müller-Felber W, Pawlitzki M, Rückert JC, Schneider-Gold C, Schoser B, Schreiner B, Schroeter M, Schubert B, Sieb JP, Zimprich F, Meisel A. Guideline for the management of myasthenic syndromes [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023, 16:1-31.
- [62] Gillus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, Madsen S, Piehl F, Popperud TH, Punga AR, Schirakow L, Vissing J. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: a guidance for treatment [J]. *Eur J Neurol*, 2024, 31:e16229.
- [63] Ching J, Richards D, Lewis RA, Li Y. Myasthenia gravis exacerbation in association with antibody overshoot following plasmapheresis [J]. *Muscle Nerve*, 2021, 64:483-487.
- [64] Murai H. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: an overview [J]. *Brain Nerve*, 2024, 76:7-12.
- [65] Howard JF Jr, Karam C, Yountz M, O'Brien FL, Mozaffar T; REGAIN Study Group. Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8:1398-1407.
- [66] Siddiqi ZA, Nowak RJ, Mozaffar T, O'Brien F, Yountz M, Patti F; REGAIN Study Group. Eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis previously treated with rituximab: subgroup analysis of REGAIN and its extension study [J]. *Muscle Nerve*, 2021, 64:662-669.
- [67] Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Sivakumar K, Śmiłowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Lowcock R, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22:395-406.
- [68] Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Ishizuchi K, Tokuyasu D, Handa H, Yasuda M, Kawaguchi N, Kimura T, Suzuki Y, Sugimoto T, Minami N, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Therapeutic responses to efgartigimod for generalized myasthenia gravis in Japan [J]. *Neurol Clin Pract*, 2024, 14:e200276.
- [69] Singer M, Khella S, Bird S, McIntosh P, Paudyal B, Wadhvani A, Quinn C, Karam C. Single institution experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis: patient selection, dosing schedules, treatment response, and adverse events [J]. *Muscle Nerve*, 2024, 69:87-92.
- [70] 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.
- [71] Zhao C, Pu M, Chen D, Shi J, Li Z, Guo J, Zhang G. Effectiveness and safety of rituximab for refractory myasthenia gravis: a systematic review and single-arm Meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:736190.
- [72] Li T, Zhang GQ, Li Y, Dong SA, Wang N, Yi M, Qi Y, Zhai H, Yang L, Shi FD, Yang CS. Efficacy and safety of different dosages of rituximab for refractory generalized AChR myasthenia gravis: a meta-analysis [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 85:6-12.
- [73] Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4:317-327.
- [74] De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2002, 26:31-36.
- [75] Buzzard KA, Meyer NJ, Hardy TA, Riminton DS, Reddel SW. Induction intravenous cyclophosphamide followed by maintenance oral immunosuppression in refractory myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52:204-210.
- [76] Gomez-Figueroa E, Garcia-Trejo S, Bazan-Rodriguez L,

- Cervantes - Uribe R, Chac - Lezama G, López - Hernández JC, Vargas - Cañas S. Intravenous cyclophosphamide monthly pulses in refractory myasthenia gravis[J]. J Neurol, 2020, 267:674-678.
- [77] Gwathmey KG, Ding H, Hehir M, Silvestri N. How should newer therapeutic agents be incorporated into the treatment of patients with myasthenia gravis[J]? Muscle Nerve, 2024, 69:389-396.
- [78] Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects[J]. Mult Scler, 2002, 8:142-154.
- [79] Kaminski HJ, Denk J. Corticosteroid treatment - resistance in myasthenia gravis[J]. Front Neurol, 2022, 13:886625.
- [80] Howell TA, Matza LS, Stone JH, Gelinas D, Stone MN, Rao VTS, Phillips GA. Qualitative interviews to support development of a patient-reported companion measure to the Glucocorticoid Toxicity Index[J]. J Neurol Sci, 2024, 458:122907.
- [81] Hehir MK, Conaway M, St Sauveur AB, Feb K, Kolb NA, Waheed W, McNeish BL, Tweedy N, Burns TM. Measuring treatment adverse event burden in myasthenia gravis: single-center prospective evaluation utilizing the Adverse Event Unit (AEU)[J]. Muscle Nerve, 2024, 69:32-39.
- [82] Lotan I, Hellmann MA, Wilf - Yarkoni A, Steiner I. Exacerbation of myasthenia gravis following corticosteroid treatment: what is the evidence? A systematic review[J]. J Neurol, 2021, 268:4573-4586.

(收稿日期:2024-05-08)

(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- γ-氨基丁酸 B 型受体
γ-aminobutyric acid receptor type B(GABA_BR)
- α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体
α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor(AMPA)
- 白细胞功能相关抗原-1
leukocyte function-associated antigen-1(LFA-1)
- 闭锁小带蛋白 1 zonula occludens 1(ZO-1)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
mammalian target of rapamycin(mTOR)
- 不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
- 叉头状转录因子盒蛋白 O1 forkhead box O1(FoxO1)
- 长链非编码 RNA long non-coding RNA(lncRNA)
- 常见不良事件评价标准
Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)
- 程序性死亡蛋白-1 programmed death 1(PD-1)
- 程序性死亡蛋白配体-1 programmed death ligand 1(PD-L1)
- 重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)
- 大动脉粥样硬化 large artery atherosclerosis(LAA)
- 代谢型谷氨酸受体 5 型
metabotropic glutamate receptor type 5(mGluR5)
- 蛋白脂质蛋白 proteolipid protein(PLP)
- 低密度脂蛋白受体相关蛋白 4
low-density lipoprotein receptor-related protein 4(LRP4)
- 电压门控性钙离子通道
voltage-gated calcium channel(VGCC)
- 电压门控性钾离子通道
voltage-gated potassium channel(VGKC)
- 动脉血氧饱和度 artery oxygen saturation(SaO₂)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多器官功能障碍综合征
multiple organ dysfunction syndrome(MODS)
- 多灶性运动神经病 multifocal motor neuropathy(MMN)
- 1,25-二羟维生素 D₃
1, 25-dihydroxy vitamin D₃[1, 25-(OH)₂D₃]
- 二肽基肽酶样蛋白 dipeptidyl-peptidase-like protein(DPPX)
- 非编码 RNA non-coding RNA(ncRNA)
- 非典型溶血性尿毒症综合征
atypical hemolytic uraemic syndrome(aHUS)
- 非翻译区 untranslated region(UTR)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 肺动静脉畸形
pulmonary arteriovenous malformation(PAVM)
- CT肺动脉造影
computed tomographic pulmonary angiography(CTPA)
- 辅助性 T 细胞 helper T cell(Th)
- 复发缓解型多发性硬化
relapsing-remitting multiple sclerosis(RRMS)
- 复合动作电位 compound action potential(CAP)
- 复合肌肉动作电位
compound muscle action potential(CMAP)
- 副肿瘤神经综合征
paraneoplastic neurological syndrome(PNS)
- 副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)
- 富含免疫调节分子的成熟树突状细胞
mature dendritic cell enriched in immunoregulatory molecules(mregDC)
- 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1
leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 甘露糖受体 mannose receptor(MR)
- 感觉神经传导速度
sensory nerve conduction velocity(SNCV)
- 高频耦合 high-frequency coupling(HFC)
- 高迁移率族蛋白 1 high-mobility group box 1(HMGB1)
- 谷氨酸脱羧酶 65 glutamic acid decarboxylase 65(GAD65)
- 寡聚脱氧核苷酸 oligodeoxy nucleotides(ODNs)