·神经科学十年进展·

神经系统自身免疫性疾病发病机制与治疗研究进展

龙友明 胡学强

【关键词】 神经系统自身免疫性疾病,实验性; 药物疗法; 综述
DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.01.006

神经系统自身免疫性疾病是以自体免疫细胞、免疫分子等攻击神经系统为主要病理机制的自身免疫性疾病,可发生在中枢神经系统、周围神经系统及神经-肌肉接头处,导致神经元或轴索损伤、髓鞘脱失、神经-肌肉接头破坏等病理改变。在中枢神经系统以多发性硬化(MS)、视神经脊髓炎(NMO)为代表,在周围神经系统以急性炎性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)如格林-巴利综合征(GBS)为代表,神经-肌肉接头病变以重症肌无力(MG)为代表。由于神经系统自身免疫性疾病兼具自身免疫性疾病的复杂性及神经系统疾病致死、致残的严重性,因此对其发病机制及治疗的了解有重要意义。近10年来,随着免疫学、病理学、神经影像学等基础研究技术的发展,为神经系统自身免疫性疾病的研究提供了更为丰富的手段,进而对这些疾病的发病机制与治疗有了更多新的认识。

多发性硬化的发病机制研究及治疗

一、多发性硬化发病机制的研究进展

多发性硬化发病以细胞免疫为主导,体液免疫反应亦参与其中。新的T细胞亚群的发现及其功能的研究,以及对细胞免疫、体液免疫在多发性硬化发病中的协同作用的研究,将有助于更好地理解其发病机制。

1. 细胞免疫在多发性硬化发病机制中的作用 (1)Th17:早在2000年就有研究者发现一种不同于Th1和Th2的辅助性T细胞(Th),在微生物的刺激下能够产生IL-17[1]。2005年,Harrington等[2]正式定义的此类新型$CD4^+$T细胞亚群为Th17。Th17不同于Th1和Th2的显著特点是不产生干扰素-γ和IL-4,而以分泌IL-17为特征。Komiyama等[3]发现,*IL-17*基因缺陷小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的发生明显受到抑制,表现为发病延迟而恢复更早,实验性变态反应性脑脊髓炎严重程度评分和病理改变均明显减轻。而将IL-17缺失的$CD4^+$T细胞转移至正常小鼠体内并不能诱导发生实验性变态反应性脑脊髓炎。小鼠体内外实验证明,Th17分化主要由*RORα*和*RORγt*基因编码,受转录因子STAT3调节。调节性T细胞(Treg)则由*Foxp3*基因编码,受转录因子STAT5调节。在IL-6和IL-23联合作用下,STAT3 mRNA表达水平升高,STAT3启动*RORα*及*RORγt*基因,促进Th17分化[4];在转化生长因子-β(TGF-β)、IL-2等细胞因子的作用下,STAT5 mRNA表达水平升高,STAT5启动*Foxp3*基因,促进Treg分化[5]。敲除*RORα*及*RORγt*基因的小鼠Th17分化受到抑制,但如果仅敲除其中之一则抑制不完全[6]。敲除*STAT3*基因的小鼠Th17分化亦受到抑制,不能诱发自身免疫性脑脊髓炎[7]。我们的实验研究也已证实,多发性硬化患者外周血Th17比例明显高于健康对照者,IL-23受体及RORc(*RORγt*同源物)mRNA表达水平亦高于对照组,且具有统计学意义;甲泼尼龙冲击治疗后Th17比例、IL-23受体及RORc mRNA表达水平均明显下降[8]。证明Th17不仅是多发性硬化的致病细胞,也是免疫干预治疗的作用靶点之一。(2)调节性T细胞:2004年,Viglietta等[9]对复发-缓解型多发性硬化(RRMS)患者和健康对照者的外周血Treg的数量和功能进行研究,发现两组受试者外周血Treg数量无明显区别,但是多发性硬化患者Treg功能明显降低。因此他们认为,多

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经病学科
通信作者:胡学强(Email:huxueqiangqm@yahoo.com.cn)

发性硬化患者Treg的功能明显降低可能是其发病原因之一,应着重从Treg本身进行研究。2005年,Haas等[10]证实了Viglietta等的研究结果,并且发现Treg在脑脊液中所占$CD4^+$T细胞的比例(3.00%)与外周血(2.40%)差异无统计学意义,故推论,外周血中Treg功能降低与Treg进入中枢神经系统发挥免疫抑制功能无关。同时还发现,在多发性硬化的缓解期Treg功能也是降低的。其最终结论为,多发性硬化患者Treg功能降低与疾病的活动性无关。Venken等[11]进一步研究发现,与复发-缓解型多发性硬化患者相比,继发-进展型多发性硬化(SPMS)患者Treg功能正常,提示Treg功能变化与疾病进展过程有关,疾病早期受影响更大。因为许多治疗多发性硬化的免疫调节药物都可上调Treg表达水平,长期治疗后可使Treg功能恢复,而疾病早期Treg功能降低更能够反映机体的免疫调节功能不足。虽然,至今仍未明确Treg针对何种抗原发生反应,但是目前比较倾向于抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)。Selvaraj和Geiger[12]在主动诱导的自身免疫性脑脊髓炎小鼠中发现存在一群对抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白且具有明显反应的Treg,主要位于引流淋巴结。但是,在被动转输效应性T细胞(Teff)诱导的自身免疫性脑脊髓炎小鼠中,Treg对抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白并不起反应。因此推测,Treg的靶抗原可能是始终存在于中枢神经系统中的其他自身抗原,或是在中枢神经系统炎症过程中才广泛、过度表达的抗原。(3)Th17/Treg失衡:对Th17和Treg分化调节的研究发现了二者之间的联系。单纯Th17的活化将诱导表达转录因子Foxp3,抑制IL-17的产生[13]。IL-23直接促进Th17分化,而转化生长因子-β可促进Th17表面IL-23受体表达,间接促进Th17的分化[14]。Treg分化及免疫抑制功能由转化生长因子-β促进,由于后者也间接促进Th17的分化,故在Th17/Treg平衡中起枢纽作用;炎性反应时这种平衡被打破,则可能诱发多发性硬化[15]。

2. 体液免疫在多发性硬化发病机制中的作用 (1)髓鞘碱性蛋白抗体:林艾羽等[16]对42例多发性硬化患者的临床观察发现,多发性硬化患者血清和脑脊液髓鞘碱性蛋白(MBP)抗体阳性率分别为64.30%和80.70%,明显高于其他神经系统疾病(OND)及正常对照者,且具有统计学意义。Schmidt等[17]发现,多发性硬化患者髓鞘碱性蛋白抗体阳性率与X-连锁肾上腺皮质营养不良患者相近,提示抗髓鞘碱性蛋白抗体并非多发性硬化患者特异性抗体,凡中枢神经系统髓鞘病变者均可能出现该抗体阳性。(2)MOG抗体:Mantegazza等[18]对262例多发性硬化患者进行研究,并未发现多发性硬化患者与其他神经系统疾病患者髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性率存在差异。多发性硬化患者体内髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性者多为继发-进展型和原发-进展型多发性硬化(PPMS)类型。高枫等[19]采用酶联免疫吸附法检测56例多发性硬化患者疾病急性期血清和脑脊液配对标本的髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体,发现其血清抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性率为35.70%,脑脊液为42.80%,但血清和脑脊液比较差异无统计学意义,其他神经系统疾病组患者血清和脑脊液阳性率均为6.70%,明显低于多发性硬化组。随着检验方法的改进,Lalive等[20]用转染*MOG*基因、细胞膜表达髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体的特殊细胞株检测多发性硬化、临床孤立综合征(CIS)患者血清髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体,结果显示,以临床孤立综合征及复发-缓解型多发性硬化患者抗体阳性率最高,继发-进展型多发性硬化患者次之,而原发-进展型多发性硬化患者则呈阴性。正是这些用固相髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗原(ELISA法)所不能检测到的自身抗体参与了炎性髓鞘脱失的病理反应。检测方法的改进提高了髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体检测的临床价值,将有助于理解该抗体在多发性硬化髓鞘脱失过程中的病理作用。(3)异位淋巴滤泡:组织中的异位淋巴滤泡参与慢性炎症的维持,与继发-进展型多发性硬化的进展关系似乎更为密切。Serafini等[21]的尸体解剖学研究发现,继发-进展型多发性硬化患者脑膜中即存在异位的B细胞滤泡样结构,内含$CD20^+$B细胞、$CD3^+$T细胞、$CD138^+$浆细胞及$CD21^+$、$CD35^+$滤泡树突状细胞,而且B细胞处于增殖期,提示生发中心正在形成。在另一项大样本尸体解剖研究中,共纳入29具继发-进展型多发性硬化和7具原发-进展型多发性硬化尸体标本,继发-进展型患者中41.40%存在脑膜异位B细胞滤泡,突入脑沟中;而原发-进展型患者则未见B细胞滤泡;存在异位B细胞滤泡的继发-进展型患者发病年龄明显早于不存在异位B细胞滤泡的继发-进展型患者,其软脑膜下的皮质病灶体积也更大,且均邻近异位滤泡。结果提示:异位淋巴细胞滤泡与多发性硬化的继发进展密切相关[22]。滤泡辅助性T细胞(Tfh)作

为新型亚群的确立为多发性硬化和其他神经系统自身免疫性疾病的研究提供了新的方向。该亚群在IL-23、IL-21等细胞因子的作用下分化而成，并产生IL-21、IL-10等细胞因子，辅助异位淋巴滤泡中的B细胞分化成浆细胞并产生抗体[23,24]。虽然，Tfh细胞与多发性硬化的发病关系目前尚不明确，但相信随着研究的进一步深入，Tfh在其中的作用将会得到更清晰地揭示。

3.细胞因子在多发性硬化发病机制中的作用 Th1型细胞因子在多发性硬化的发生过程中主要起致病作用，Th2型细胞因子则起病情抑制作用。胡学强和陆正齐[25]对食蟹猴自身免疫性脑脊髓炎模型研究发现，在自身免疫性脑脊髓炎急性期的第1和第3周，脑脊液中IL-2水平较发病前明显升高，证明IL-2在中枢神经系统炎性疾病中发挥促炎症作用；至缓解期，血清IL-6和IL-10水平无明显变化，但脑脊液水平却明显升高，提示IL-6和IL-10在中枢神经系统炎性疾病中发挥炎症抑制作用，促进自身免疫性脑脊髓炎的缓解。Lin等[26]发现，转染*IFN-γ*基因的自身免疫性脑脊髓炎小鼠中枢神经系统，干扰素γ通过引起少突胶质细胞内质网应激反应抑制其增殖，从而抑制病灶区髓鞘的再生。近年来，有多项研究探讨了免疫干预治疗对细胞因子的干预作用，例如，IL-1β[27]、肿瘤坏死因子α[28]等，但对Th1型和Th2型细胞因子的作用尚未系统总结。

4.多发性硬化发病机制的研究展望 Th17及Tfh的发现，以及Th17与Treg分化和执行功能上的相互作用，将是未来多发性硬化发病机制研究的热点与焦点。其研究内容将涉及Th17、Tfh、Treg在多发性硬化促炎症与炎症抑制，损伤与修复，缓解、复发与进展之间的相互关系。随着免疫学研究的进展，更多新的T细胞亚群可能会被发现，不同亚群的T细胞如何辅助B细胞产生何种类型的自身抗体，在多发性硬化发病过程中起什么作用，也是今后有价值的研究方向。

二、多发性硬化临床治疗的研究进展

尽管循证医学证据表明，数种修饰药物对多发性硬化的治疗取得了一定效果，但是目前的治疗措施尚不能治愈多发性硬化。制订治疗多发性硬化的完整方案需结合患者的临床分型、疾病活动度及分期等因素，治疗范围应包括控制急性发作、预防复发与进展、处理临床症状及神经功能障碍等[29]。由于治疗药物长期疗效不确定、早期治疗适应证有争议、部分患者对药物及治疗方法不能耐受，而且考虑到医疗制度、经济水平等外界因素的影响，故治疗方案需个体化。

1.急性发作期治疗 (1)甲泼尼龙：除症状轻微者，所有多发性硬化患者在急性发作期均须应用糖皮质激素冲击治疗。循证医学A级推荐：早期、大剂量、短疗程甲泼尼龙治疗多发性硬化患者复发或急性加重，优于低剂量方案[30]。目前已经掌握静脉或口服激素治疗多发性硬化的药代动力学和耐受性临床资料，但如何规范化应用激素类药物的研究仍然缺乏[31]。因此，多发性硬化的具体治疗方案可有变化，临床最常用的方法及剂量为甲泼尼龙成人1000 mg/kg、儿童15～30 mg/kg，溶于5%葡萄糖溶液中静脉滴注3～4 h，1次/d，3～5 d为1个疗程，必要时重复一至数个疗程(疗程间隔时间个体化，一般为1个月)；疗程间或结束后一般口服泼尼松维持或减量停药，亦有学者主张停药后不维持应用泼尼松。其他治疗方案包括间歇冲击疗法、持续冲击疗法、甲泼尼龙与地塞米松联合递减疗法或大剂量甲泼尼龙口服治疗方案等，可根据临床实际情况予以应用[32]。(2)丙种球蛋白与血浆置换：尽管，目前有证据(Ⅰ～Ⅱ级证据)表明静脉注射丙种球蛋白(IVIg)对复发-缓解型多发性硬化的维持治疗或预防产后多发性硬化复发有效，但是对于原发-进展型、继发-进展型和多发性硬化的急性发作尚无证据显示有效(Ⅰ级证据)，尤其多发性硬化急性发作时，即使联合甲泼尼龙治疗亦不能进一步获益[33]。血浆置换的疗效尚不确切，一般不作为首选，但病情严重、对激素治疗反应欠佳者可选择(C类推荐)。

2.不同类型多发性硬化的维持治疗 (1)复发-缓解型多发性硬化的治疗：主要采用疾病修饰药物(DMA)治疗。①干扰素β。是目前大样本循证医学证据支持并推荐治疗复发-缓解型多发性硬化的一线药物[34]，国内现已临床应用。用于治疗多发性硬化的干扰素β包括β1a(Avonex和Rebif)和β1b(Betaferon/Betaseron)两种类型，均为基因重组产物。干扰素β治疗多发性硬化的效果与剂量和应用频率有关。在一项随机对照临床试验中，分别应用两种Rebif剂量(44 μg和22 μg)每周3次治疗多发性硬化，其结果显示，高剂量疗效明显优于低剂量；而每周治疗1次、剂量为66 μg，病情改善程度较每

周3次（22 μg/次）差。提示：大剂量、高频次治疗疗效更佳，Betaseron亦如此。但是，这种疗效优势往往仅出现在治疗后的最初6个月，之后并无明显优势[35]；与此同时，大剂量、高频次治疗也使患者耐受性降低。由于此类药物价格昂贵，不发达国家、医疗制度不完善、经济能力较差的患者常因费用问题而依从性较差。②醋酸格拉默。为化学合成的髓鞘碱性蛋白类似物，国内尚未临床应用，剂量为20 mg/d，皮下注射。临床试验结果已经证实，醋酸格拉默（GA）对复发-缓解型患者有效[36]，推荐作为治疗复发-缓解型患者的一线药物，但对原发-进展型和继发-进展型多发性硬化患者尚未获得治疗有效的临床证据。目前，有两项"head to head"临床对照试验比较了醋酸格拉默与干扰素的疗效差异，其中Mikol等[37]的试验对分别接受醋酸格拉默（20 mg/d）和干扰素β1a（44 μg，2次/d）治疗的764例复发-缓解型多发性硬化患者随访2年，发现干扰素β1a组除钆增强数目减少优于醋酸格拉默外，两组患者复发率、复发时间、扩展残疾状况评分（EDSS）进展程度和T_2WI病灶数目与大小等评价指标均无明显区别。另一项由O´Connor等[38]开展的临床研究，对2244例复发-缓解型患者的随访结果与Mikol等相似。上述研究表明，两种药物近期疗效相当，而远期疗效有待继续观察；但两种药物的不良反应存在明显差异，醋酸格拉默容易引起肝功能异常及流感样症状，干扰素主要表现为注射局部及全身反应明显[39]。值得注意的是，干扰素与醋酸格拉默的作用可互相抵消，故不主张联合应用，但既往曾有报道指出干扰素并不影响醋酸格拉默的疗效。③他汀类药物。为3-羧甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂，具有较好的降血脂作用，而在此治疗过程中他汀类药物可能是通过其多种代谢产物而发挥免疫调节作用。目前，用于治疗复发-缓解型多发性硬化患者的他汀类药物有洛伐他汀、辛伐他汀及阿托伐他汀。服用方法为20 mg/d，辛伐他汀及阿托伐他汀最大剂量可达80 mg/d。一项对阿托伐他汀（80 mg/d）长达9个月的随访结果显示，无论单用或与干扰素β联合应用均安全并易耐受[40]。他汀类药物可否作为多发性硬化的一线治疗药物，尚需大样本临床试验加以证实。笔者认为，我国的多发性硬化患者多因经济条件等因素的影响而难以承受干扰素β的费用或坚持应用，因此，他汀类药物不失为较好的替代品，便宜且方便服用。④丙种球蛋白。静脉注射丙种球蛋白对改善多发性硬化患者病情、减少复发有效，但具体应用方案尚未确定[33]，目前推荐作为二线治疗药物。常用方法及剂量为0.15～0.20 g/kg，静脉注射，1次/月，也可予更大剂量至1 g/kg；或0.40 g/kg静脉注射，1次/d，连续治疗5 d，间隔2个月完成一个疗程。女性多发性硬化患者产后是复发的高危期，首选丙种球蛋白静脉注射，以减少复发。具体应用方法为产后24 h内静脉注射0.15 g/kg或0.90 g/kg，之后改为0.15 g/kg，每4周注射1次，总疗程为6个月，高剂量可能优于低剂量。⑤那珠单抗。通过阻断α4整合素而防止自身免疫细胞黏附于中枢神经微血管进入中枢神经系统，从而缓解炎性脱髓鞘反应。有多项随机对照临床试验显示，该药可明显降低多发性硬化的复发率，且能延缓患者残障进展和减少头部MRI新病灶数目[41,42]。那珠单抗曾因可能导致进行性多灶性白质脑病的危险而被停用[43]，但经过严格的药物安全性评价，重新作为多发性硬化的单一治疗药物。虽然目前尚缺乏"head to head"随机对照临床试验，但从目前的资料判断该药可能优于其他免疫修饰药物[44]。（2）原发-进展型多发性硬化的治疗：干扰素β治疗原发-进展型多发性硬化的临床研究较少，尚无大样本随机双盲对照临床试验的结果。干扰素β1b 250 μg隔日皮下注射治疗可延缓原发-进展型患者的疾病进展速度和缩小脑内病灶。间歇冲击疗法或每周口服甲氨蝶呤（MTX）亦可能延缓疾病进展[45,46]。（3）继发-进展型多发性硬化的治疗：欧洲和北美研究资料显示，干扰素β1b治疗病情处于活动期的继发-进展型多发性硬化患者有效，而干扰素β1a治疗女性继发-进展型患者也有效，造成上述治疗效果差异的原因尚不清楚。已经证实，静脉注射丙种球蛋白无效，不推荐应用。免疫抑制药如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺（CTX）[47]和米托蒽醌[48]可以尝试使用，尤其后者是目前美国食品与药品管理局（FDA）推荐的唯一用于治疗进展型或恶化型多发性硬化的药物。血浆置换对部分患者可能有效，可结合患者病情酌情应用。具体治疗方法为，初始每周置换3次，连续治疗2周，然后改为每周1次，连续治疗2.5个月；待病情稳定后每月置换1次，否则每周1次，6个月后改为每月1次。（4）临床孤立综合征的维持治疗：①丙种球蛋白。尽管临床试验结果显示静脉注

射丙种球蛋白对临床孤立综合征转化为临床确诊多发性硬化(CDMS)具有抑制作用[49]，但是循证医学证据及治疗方案均不十分充分，结合经济等因素，目前尚难以在国内推荐应用。②干扰素β。早期应用干扰素β治疗有助于控制病情的进一步进展，临床试验结果证实，与安慰剂比较Avonex、Rebif和Betaferon/Betaseron均可降低临床孤立综合征进展为临床确诊多发性硬化的概率。但是具体应用方案尚未达成共识。首次神经功能缺损表现为多灶性损害，头部MRI检查显示至少有两个T_2信号、直径≥3 mm病灶(至少一个病灶满足以下条件之一，即卵圆形、侧脑室旁或幕下病灶)，可考虑应用丙种球蛋白[50]。而临床发作症状轻微的患者应随访观察，必要时再应用。许多针对多发性硬化免疫机制的新型免疫调节或抑制剂近年尝试进入临床试验，例如抗CD52、抗黏附分子、共刺激分子、细胞因子受体阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂及水解酶等，但是由于疗效欠佳或严重不良反应，而被迫终止使用[51]。随着我们对多发性硬化认识的不断深入，更新、更为有效的治疗方法在不久的将来会出现。

视神经脊髓炎的发病机制及治疗

一、发病机制的研究进展

由于早期与多发性硬化难以鉴别，视神经脊髓炎曾一度被认为是多发性硬化的亚型，对视神经脊髓炎的病理学机制的研究也经历了髓鞘抗体、细胞免疫、体液免疫等过程。由于靶抗原的不确定，早期关于视神经脊髓炎发病机制的研究较少，缺乏系统性。直至水通道蛋白4(AQP4)抗体的发现，才开始了具有针对性的系列研究。

1. 自身髓鞘抗体在视神经脊髓炎发病机制中的作用　Haase和Schmidt[52]观察4例视神经脊髓炎患者血清抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、髓鞘碱性蛋白及神经节抗原S100β抗体表达变化，发现所有患者抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体均呈阳性，而髓鞘碱性蛋白抗体和S100β抗体仅分别于2例和1例患者血清中检出，虽然样本例数小，但提示抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白可能是视神经脊髓炎的致敏抗原。Correale和Fiol[53]发现，视神经脊髓炎患者体内存在针对抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白的免疫反应，其抗体(IgG、IgM)和炎性细胞因子(IL-5、IL-6)等表达水平明显高于多发性硬化患者及正常对照者。提示，抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白反应是视神经脊髓炎患者炎性反应的重要特征之一。

2. 细胞免疫在视神经脊髓炎发病机制中的作用　Nakashima等[54]发现，复发型视神经脊髓炎患者脑脊液中缺少IgG1反应，这是与多发性硬化相鉴别的重要特征，IgG1反应是Th1型免疫反应的体现，该反应缺乏提示视神经脊髓炎患者Th1型免疫反应明显弱于多发性硬化，这也是二者发病机制所存在的区别。Bettelli等[55]采用转基因小鼠杂交的方法证实，抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白特异性B细胞和T细胞协同作用可诱发视神经脊髓炎，B细胞向T细胞呈递抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白并迅速分化为生成IgG1的浆细胞。

3. AQP4抗体在视神经脊髓炎发病机制中的作用　AQP4抗体的发现使视神经脊髓炎发病机制的研究有了突破性的进展。Lennon等[56]于视神经脊髓炎患者血清检出特异性自身抗体NMO-IgG，并证实其靶抗原即为AQP4，一种广泛分布于中枢神经系统中的水通道蛋白[57]。Roemer等[58]发现，视神经脊髓炎患者病灶中AQP4缺失，无论炎性反应程度轻重、病灶部位及坏死程度如何，均提示AQP4是视神经脊髓炎最先受到攻击的靶抗原；相比之下，多发性硬化病灶中AQP4缺失则呈病程依赖性，缺失程度随着病程的进展而逐渐加重，明显属于继发性病理改变而非致敏抗原。它与AQP4缺失同时发生是以血管为中心的免疫复合物沉积，表明AQP4抗体诱导的补体活化是视神经脊髓炎的始动因素，也是视神经脊髓炎区别于多发性硬化的病理学特点。Takahashi等[59]的研究揭示了AQP4抗体滴度与临床病程之间的关系，抗体滴度>1∶16者随着抗体滴度的增加，患者失明程度和颅内病灶面积增大、脊髓病灶纵向长度扩大。病灶长度未达到3个脊髓节段但符合其他视神经脊髓炎诊断标准的患者，血清AQP4抗体滴度较低，免疫抑制治疗后或复发次数较少的患者血清AQP4抗体滴度也降低，提示AQP4抗体滴度检测可有效反映临床病程及预后，但尚未确定AQP4抗体是致病因子还是继发性改变。关于AQP4抗体如何致病的问题，Jacob等[60]提出假说：AQP4抗体与表达于星形细胞终足、朝向微血管腔的AQP4相结合，激活补体，导致髓鞘脱失及组织坏死。之后，Pittock等[61]的研究发现，合并系统性红斑狼疮(SLE)和干燥综合征(SS)患者，血

清中也存在AQP4抗体，而单纯系统性红斑狼疮或干燥综合征患者血清中并无AQP4抗体，说明这些疾病之间存在某种共同的病理学机制，但并非完全重叠。Vincent等[62]对体外血-脑屏障（BBB）模型的研究结果显示，血清AQP4抗体可与血-脑屏障模型中的胎儿星形细胞相结合，改变其表面AQP4的分布极性，使血-脑屏障模型通透性增加。AQP4抗体与星形细胞结合后尚可导致自然杀伤（NK）细胞脱颗粒，通过抗体依赖性细胞毒作用及补体依赖性粒细胞募集杀伤星形细胞，从而启动后续的炎性反应。Hinson等[63]指出，即使在体外缺乏补体参与的情况下，AQP4抗体结合抗原后被内吞，继而使兴奋性氨基酸转运蛋白2（EAAT2）被内吞。ETTA2和AQP4均是位于星形细胞膜上的复合物，调节兴奋性氨基酸的转运；该复合物的破坏可造成星形细胞的兴奋性氨基酸毒性作用，这可能是AQP4的另一致病机制。Nicchia等[64]发现，AQP4的结构有M_{23}型和M_1型两种形式，其中M_{23}型呈正交阵列分布，M_1型不能单独构成正交阵列，而正交阵列时抗原表位暴露较明显，因此M_{23}型的AQP4是自身抗体识别的主要位点，识别后无论是M_{23}型还是M_1型排列的AQP4皆会受到AQP4抗体的攻击。

4.视神经脊髓炎发病机制研究的展望　尽管AQP4抗体发现至今已有5年历史，但对其研究仍然处于起步阶段。AQP4抗体如何产生？产生后如何发挥致病作用？产生AQP4抗体的B细胞、浆细胞属于何种类型？与新发现的T细胞亚群Th17、Tfh等在视神经脊髓炎发病机制中发生怎样的相互作用？这些将是今后研究的热点问题。

二、视神经脊髓炎临床治疗的研究进展

尽管在诊断学归类上，视神经脊髓炎与多发性硬化是两种不同的疾病，但是，有关视神经脊髓炎治疗方面的临床证据尚不充分，无一项随机双盲对照临床试验对其治疗效果进行评价。目前，用于视神经脊髓炎治疗的药物包括：硫唑嘌呤、糖皮质激素、干扰素β、米托蒽醌和血浆置换[65]。干细胞治疗或许是今后视神经脊髓炎或难治性多发性硬化的发展方向，但其疗效与安全性至今尚未阐明。

急性炎性脱髓鞘性多发性神经病的发病机制及治疗

一、发病机制的研究进展

关于急性炎性脱髓鞘性多发性神经病病理学机制的研究，经历了从“分子模拟”假说到致病自身抗体确定的过程，各项研究从外来抗原模拟自身抗原，到致病性抗神经节苷脂抗体形成，到抗体亚型、作用位点与疾病类型之间的关系，越来越深入地将该病的发病机制呈现在我们面前。

1.分子模拟　据认为是AIDP自身抗体产生的病因，其中空肠弯曲杆菌被认为是产生分子模拟的致病菌。提出该理论的依据：（1）空肠弯曲杆菌感染与AIDP在流行病学上存在相关。约26%的AIDP患者存在空肠弯曲杆菌感染，以10～30岁多见，男女之比约为1.7∶1，平均潜伏期10 d[66,67]。既往认为，AIDP仅是单纯的脱髓鞘性疾病，但随着急性运动轴索型神经病（AMAN）的发现，尸体解剖结果提示合并轴索断裂，而且亦发现其与空肠弯曲杆菌感染存在关联性[68]，进一步确立了空肠弯曲杆菌在AIDP中的致病作用。（2）空肠弯曲杆菌表面抗原与神经节苷脂的结构相似，其表面的脂低聚糖（LOS）与GM_1型或GD1a神经节苷脂有着类似的结构，可与患者血清分离出的抗神经节苷脂抗体（AGA）相结合[69]。（3）采用脂低聚糖分子接种于日本兔模型，可诱发类似的AIDP表现，诸如弛缓性四肢瘫、高滴度的抗GM_1型神经节苷脂抗体、小血管周围淋巴细胞及巨噬细胞炎性反应，更为重要的是可见神经轴索变性，与急性运动轴索型神经病的病理改变十分相似[70]。虽然，分子模拟AIDP发病假说提出已久，但仅在个别的研究中得到证实。近年来的研究主要集中在探讨空肠弯曲杆菌*LOS*基因结构与其致病性的关系，发现*Cst-Ⅱ*基因多态性与致病性间的关系。*Cst-Ⅱ*（Thr51）编码GM_1或GD1a样脂低聚糖结构，而*Cst-Ⅱ*（Asn51）则编码GT1a样或GD1c样脂低聚糖结构，携带*Cst-Ⅱ*（Thr51）基因的空肠弯曲杆菌感染患者较携带*Cst-Ⅱ*（Asn51）基因的空肠弯曲杆菌多，前者感染可引起四肢瘫，即经典型的AIDP，后者感染则引起眼肌麻痹和（或）共济失调，即Miller-Fisher综合征（MFS）[71]。

2.抗神经节苷脂抗体　抗神经节苷脂抗体早已被认为是AIDP及其变异型的致病抗体。神经节苷脂与胆固醇是构成髓鞘脂筏的重要成分，神经节苷脂在其中起重要的信号转导作用。抗神经节苷脂抗体与靶抗原相结合，干扰髓鞘脂筏内正常的信号转导和冲动传递，从而导致残疾等严重的神经功能

障碍。约有60%的AIDP患者血清中可检出抗神经节苷脂抗体，在疾病急性期滴度可升至极高水平，缓解期下降[72]，提示抗神经节苷脂抗体不是髓鞘脱失的继发性改变，而很可能是起重要的致病作用，也是AIDP诊断的重要指标。1992年Chiba等[73]发现，90%以上的Marran综合征患者血清抗GQ1b抗体阳性，且呈高度特异性，同时也可见于其他少见类型的AIDP变异型，例如不存在眼肌麻痹或共济失调性Marran综合征；其他疾病患者则血清GQ1b抗体阴性。其他抗神经节苷脂抗体按发现顺序主要有GD1b、GalNAc-GD1a、LM1、GM1、GD1a，并明确了与临床类型之间的对应关系，如GD1b与经典型AIDP、共济失调型AIDP有关[74]；GalNAc-GD1a与单纯运动型AIDP有关[75]；GalNAc-GD1a、LM1、GM1与急性运动轴索型神经病有关[76,77]。由于，神经节苷脂以多聚体的形式存在，其抗体也特异性地识别两种神经节苷脂形成的二聚体结构，故又被称为"抗神经节苷脂复合物抗体"[78]。Kaida等[79]通过对234例AIDP患者血清学研究发现，抗神经节苷脂抗体对GD1a/GD1b复合物的亲和力明显高于任何一种神经节苷脂单体，而且针对GD1a/GD1b和GD1b/GT1b二聚体的抗体与重症AIDP相关，此类患者多需要呼吸机辅助呼吸。Ogawa等[80]对14例AIDP患者进行临床观察，GA1、GQ1b、GM1等抗体检测显示，所有患者血中均存在一种以上抗体，抗体类型可能与唾液酸在神经节苷脂中的分布有关，它附着于神经节苷脂四聚环上的半乳糖结构中，其构象差异可能影响抗体的类型，但具体影响因素有待进一步研究揭示。

3. 细胞免疫在AIDP发病机制中的作用　γδT细胞在AIDP患者中表达自然杀伤细胞受体，具有介导透过血-脑屏障的功能，提示它们已被活化并具有分泌细胞因子和炎性介质的能力[81]。Borsellino等[82]从AIDP患者体内分离获得的γδT细胞能对髓鞘脂质抗原产生反应，主要产生Th2型细胞因子，提示该群细胞对AIDP发病可能有促进作用。Mäurer等[83]也于2002年提出，T细胞与巨噬细胞分泌的促炎性细胞因子在AIDP发病中具有不可或缺的作用。Harness和McCombe[84]发现，AIDP患者外周血中$CD69^+$活化T细胞增加，$CD4^+CD25^+$Treg减少，$CD8^+$细胞毒性/抑制性T细胞也减少；活化T细胞的Fas表达水平降低，而抗凋亡分子Bcl-2表达水平升高，表明患者体内T细胞可能向促炎症方向转变，促炎性细胞存活能力增强。

4. AIDP发病机制的研究展望　由于空肠弯曲杆菌等致病病原体*LOS*基因存在多态性，而且抗神经节苷脂抗体也表现有各种亚型，不同亚型将作用于不同的抗原位点，从而导致各种临床症状与体征。今后的研究趋势在于：明确揭示各种抗神经节苷脂抗体亚型的作用位点，在动物模型或细胞模型上深入研究抗体的致病机制，以便更好地选择治疗靶点。此外，在抗神经节苷脂抗体的产生过程中，新发现的细胞亚群如Th17、滤泡辅助性T细胞等发挥何种作用，至今尚未明确，这也是今后研究的重要方向。

二、急性炎性脱髓鞘性多发性神经病临床治疗的研究进展

AIDP作为一种急性危重疾病，综合性治疗至关重要，包括支持疗法、免疫疗法，以及防治并发症和神经功能康复等。近10年来，并无突破性的治疗进展，主要的随机对照临床试验比较了血浆置换、静脉注射免疫球蛋白和糖皮质激素的疗效。

1. 血浆置换与静脉注射免疫球蛋白　血浆置换是首先被证实治疗AIDP有效的方法，发病7 d内的患者可明显获益，即使发病时间延迟至30 d仍可获益。血浆置换不仅可缩短患者呼吸支持的时间和重获独立行走时间，而且对后来的神经功能康复也有一定影响，其临床疗效在20世纪80年代即已得到证实[85,86]。至1992年，一项随机对照临床试验对静脉注射丙种球蛋白与血浆置换的疗效进行比较，150例AIDP患者随机接受丙种球蛋白(0.40 g/kg)治疗或连续血浆置换5 d，结果显示两组患者疗效无差异[87]；1997年公布的一项临床试验结果显示，这两种方法联合治疗并不能使患者进一步获益[88]。而最近的一项系统评价(纳入4项随机对照临床试验，共585例重症AIDP患者)结果再次证实，血浆置换可促进患者恢复并改善远期预后；分层研究显示，成年重症患者静脉注射丙种球蛋白的效果与血浆置换相同，而且由于方便、易用、并发症少，比血浆置换更常用；但是对于轻症患者，血浆置换可使患者获益，而静脉注射丙种球蛋白尚未获得循证医学证据的支持[89]。3项针对儿童的临床试验结果表明，静脉注射丙种球蛋白优于单纯支持治疗。

2. 糖皮质激素　在理论上，激素可通过调节免

疫反应而减轻炎症，改善神经损伤，达到治疗AIDP之目的，甚至已经动物实验所证实。然而，多项临床试验结果表明，无论口服或静脉注射糖皮质激素均不会产生长期或近期益处[89]。但临床研究显示，静脉注射丙种球蛋白联合甲泼尼龙0.50 g口服可使患者获得更显著的疗效。理论依据是：甲泼尼龙能够减少丙种球蛋白的代谢，从而提高其有效性[90]。尽管一些其他免疫治疗的随机对照临床试验亦有报道，如中药萃取物与地塞米松的比较研究[91]、脑脊液过滤与血浆置换的比较研究[92]、脑源性神经营养因子联合静脉注射丙种球蛋白的治疗研究[93]，以及干扰素与安慰剂的对比研究[94]等，但是，所有这些临床试验由于所存在的设计缺陷，目前尚不能从循证医学角度获取有效的信息。随着对AIDP发病机制的进一步认识，期望将来会有更新、更有效的免疫治疗方案。

重症肌无力的发病机制及治疗

一、发病机制的研究进展

1.体液免疫　B细胞是重症肌无力发病机制中不可或缺的环节。基因敲除缺乏B细胞小鼠接种乙酰胆碱受体(AChR)抗原后，虽然辅助T细胞应答与野生型无异，仍可产生表达水平相近似的干扰素γ、IL-4及IL-10等细胞因子，但不表现重症肌无力的临床症状，而野生型小鼠则可诱发重症肌无力[95]。Okumura等[96]发现，胸腺切除的重症肌无力患者，手术后1年血清乙酰胆碱受体抗体(AChRab)滴度与手术前胸腺组织B细胞($CD19^+$)数目及生发中心B细胞($CD19^+CD38^+$)数目呈负相关，提示：胸腺B细胞数量变化可反映胸腺切除术的效果，但具体机制不详。尽管胸腺并非B细胞发育的场所，但胸腺产生属于肿瘤坏死因子家族的B细胞刺激因子(BAFF)和增殖诱导配体(APRIL)。Thangarajh等[97]经研究发现，在重症肌无力患者增生的胸腺中，巨噬细胞合成增殖诱导配体和B细胞刺激因子蛋白增多，且大量聚集了生发中心B细胞、$BAFFR^+CD138^+$浆细胞。这种异常环境适宜B细胞的存活及活化，可促进重症肌无力发病。重症肌无力患者血清B细胞刺激因子水平明显高于健康人，以及多发性硬化和肌萎缩侧索硬化患者，但此与患者病情严重程度无关联性，仅血清乙酰胆碱受体抗体阳性患者B细胞刺激因子呈高表达。B细胞刺激因子水平升高的原因也未得到很好地阐述。当IL-2与蛋白聚糖(PG)同时注入小鼠体内时，浆细胞数量明显增加，该效应呈协同作用；在体外、IL-2与肌样细胞共同存在时，B细胞可发生免疫球蛋白同型转换[98]。表明IL-2在B细胞活化、分化和产生抗体的过程中起重要作用。根据Hill等[99]报告，在早发性重症肌无力患者的胸腺内存在大量自身反应性浆细胞，不仅寿命长且呈射线抵抗。通过^{125}I-α-BuTx标记的乙酰胆碱受体检测乙酰胆碱受体抗体，可见受试者胸腺组织中存在大量乙酰胆碱受体抗体，而其浆细胞于体外产生乙酰胆碱受体抗体的能力也明显增强。异常存活和功能增强的B细胞、浆细胞可能促使重症肌无力的早发并加重病情的难治性。尽管已有研究揭示了B细胞在重症肌无力发病中的必要性，但其分化及产生抗体均受辅助T细胞的调节，因此近10年的研究更多报道的是细胞免疫在重症肌无力发病机制中的作用。

2.细胞免疫　(1)Th1/Th2免疫反应：关于Th1/Th2在重症肌无力发病中作用的研究已有久远的历史。Th2被认为是重要的致病因子，有研究显示，重症肌无力患者胸腺上皮*p38*基因及*ERK1/2 MAPKs*基因呈高表达，而它们所调节的*IL-6*及*RANTES*基因表达也随之增强[100]。IL-6是重要的B细胞分化、增殖及存活因子，*RANTES*基因则参与T细胞游走浸润至病灶的过程，说明胸腺内皮细胞过表达这些基因与重症肌无力发病有密切关系。但Delpy等[101]对实验性自身免疫性重症肌无力(EAMG)小鼠的研究发现，Th1型免疫反应在重症肌无力中的致病作用也不容忽视。正常小鼠接受雌激素干预治疗后，体内Th1明显增殖，针对乙酰胆碱受体的IgG2a和IgG2b合成能力增强，与此同时，脾脏$CD8α^+$APC产生IL-12增多，诱导更为严重的自身免疫性重症肌无力。Milani等[102]也发现，Th2细胞因子对小鼠自身免疫性重症肌无力具有保护作用。采用电鳐乙酰胆碱受体、氢氧化铝和福氏佐剂免疫小鼠后，$CD4^+$T细胞及B细胞均产生Th2型细胞因子，尽管存在抗乙酰胆碱受体的$CD4^+$T细胞反应，但小鼠体内的抗体表达水平较低，临床症状较轻；细胞迁徙实验提示这些细胞可下调补体链接的抗AChR-IgG水平，对自身免疫性重症肌无力起保护作用。(2)Th17/Treg免疫反应：多项人体和动物研究结果均提示，Treg数量和(或)功能低下是重症肌无力发病的主要

原因。重症肌无力患者外周血Treg数量低于正常人,在接受免疫抑制剂治疗后其数量可恢复至正常或有所升高。胸腺切除术患者Treg数量并不因为免疫抑制治疗而恢复,但最终能自行恢复正常。Treg数量缺乏被认为是重症肌无力的发病因素之一,而Treg数量恢复则有利于重症肌无力临床症状的缓解[103]。在外周血Treg数量减少的同时,患者$CD19^+BAFFR^+$B细胞数量也随之增加[104]。Treg数量减少及B细胞数量的增加,提示体内Treg与B细胞的平衡被打破。给重症肌无力小鼠模型注射半乳糖基神经酰胺(自然杀伤T细胞激活剂)后,自然杀伤T细胞*IL-2*基因转录增强,生成IL-2增加[105]。Treg高表达IL-2受体即CD25,在IL-2的作用下小鼠Treg数量增加,*Foxp3*基因表达水平升高,同时对自身反应性活化T细胞的抑制作用也增强。若预先去除Treg或中和血中的IL-2,则不能表现出对重症肌无力发病的抑制作用,因此,自然杀伤T细胞与Treg在抑制重症肌无力的发病中可能起协同作用,这一作用通过IL-2实现。Wang等[106]的研究结果显示,IL-12、IL-23及干扰素γ基因敲除小鼠对乙酰胆碱受体诱导的自身免疫性重症肌无力敏感性增加,尽管其体内乙酰胆碱受体抗体活性、$CD4^+$T细胞活性、神经-肌肉接头处免疫球蛋白(IgG)和补体水平与野生型小鼠无明显差异,但Treg和自然杀伤T细胞比例明显低于野生型小鼠,体外免疫抑制功能亦下降。而且,基因敲除小鼠体内$CD4^+$T细胞活化后IL-17表达水平与野生型小鼠相近,提示Th17不一定参与重症肌无力的发病机制,可能与免疫调节细胞功能降低有关。Aricha等[107]将健康大鼠体内分离获得的Treg经体外扩增,输入体内后可抑制重症肌无力大鼠发病,在体外,能抑制重症肌无力大鼠乙酰胆碱受体反应性T细胞的扩增,抑制针对乙酰胆碱受体的体液免疫反应。重症肌无力患者或动物模型体内的Treg功能障碍,可能是Treg自身功能缺陷,亦可能是炎性环境下内环境改变的结果。Fattorossi等[108]发现,在胸腺瘤性重症肌无力或非重症肌无力胸腺瘤患者的胸腺中,Treg成熟过程中有异常T细胞受体Vβ(TCRVβ)发生转换,未成熟细胞比例增加,提示胸腺Treg发育异常可能参与了重症肌无力的发病机制。小鼠体内实验证实,重症肌无力的炎性反应过程有Th17依赖性B细胞的参与[109]。IL-6诱导引流淋巴结中的$CD11b^+$单核细胞增殖,单核细胞表达趋化因子配体(CCL2)募集Th17细胞,辅助B细胞产生乙酰胆碱受体抗体,而*IL-17*基因敲除小鼠则不能诱发重症肌无力。(3)其他T细胞亚群:由于表面标记方法的差异性,个别研究对T细胞的划分未按照常用的Th1、Th2、Th17或Treg等进行标记,而着重于研究整个辅助T细胞群体的功能。Xiaoyan等[110]对38例重症肌无力患者体内$CD4^+$T细胞的研究发现,分离获得的$OX40^+CD4^+$T细胞多于健康人。OX40(CD134)是活化T细胞表面的一种共刺激分子,参与类风湿性关节炎、移植物抗宿主反应等多种自身免疫性疾病,高表达者发病年龄更早,血清乙酰胆碱受体抗体滴度更高,说明OX40亦参与了重症肌无力的发病机制。Tackenberg等[111]发现,重症肌无力患者体内存在异常扩增的$CD4^+$Th细胞亚群($CD57^+CXCR5^+$),这些亚群虽然产生Th1细胞因子,但迁徙能力及对B细胞的激活能力均很强,而且可于患者体内持续存在3年以上,当患者病情改善后,CD57表达水平亦随之下降。

3.重症肌无力发病机制的研究展望　目前的研究业已提示Treg功能障碍在重症肌无力发病中的作用,但其原因仍然是今后有待解决的问题。今后对T细胞在重症肌无力发病机制中的作用研究将落实到具体亚群,使各亚群细胞功能更加明确,在发病机制中的意义更加清晰。Treg与Th17在重症肌无力发病中的消长关系具有重要的研究价值。观察免疫抑制治疗对T细胞各亚群及B细胞、浆细胞和自身抗体的作用将有助于选择治疗靶点,使重症肌无力的治疗更具针对性。

二、重症肌无力临床治疗的研究进展

重症肌无力的治疗需个体化。由于重症肌无力一般不能完全治愈,目前治疗的目标仍致力于:在使药物不良反应降至最低的同时,使神经-肌肉接头功能得到重建或改善。目前关于重症肌无力的随机双盲对照临床试验鲜有报道,其原因是重症肌无力的治疗过程中涉及诸多影响因素,诸如:病变累及范围、病程、严重程度和功能受损程度、治疗相关风险,以及患者年龄、性别、依从性及药物不良反应的监测等。目前,临床上用于治疗重症肌无力的方法较少,其中包括胆碱酯酶抑制剂改善神经-肌肉接头处的传递功能、血浆交换或特异性免疫吸附清除血液中的抗乙酰胆碱受体抗体、非特异性免疫抑制剂或调节剂治疗抗乙酰胆碱受体的免疫反应和

胸腺切除。尽管,靶向重症肌无力的自身免疫缺陷的特异性治疗仍然缺乏,但是对重症肌无力新的免疫机制的了解,可通过消除抗乙酰胆碱受体的特异性反应治疗此类疾病。

1. 胆碱酯酶抑制剂　通过抑制神经-肌肉接头处乙酰胆碱的降解而使肌力得以短期改善。尽管,胆碱酯酶抑制剂很早就应用于临床,但是并无相应的随机对照临床试验评价其治疗效果。由于,胆碱酯酶抑制剂并非针对重症肌无力发病机制相关的神经-肌肉接头处的免疫攻击靶点,因此仅属于对症治疗,仅极少数患者能够从其治疗中获得重症肌无力症状的完全缓解,大部分患者仍需联合其他免疫抑制剂治疗。此外,毒蕈碱和烟碱的不良反应和过量应用所导致的胆碱危象,是此类药物的另一缺点。最近,一种新型抗胆碱酯酶药物EN101的出现使这一问题有所改观。EN101为一种抑制乙酰胆碱酯酶受体(AChER)表达的反义寡核苷酸[112],通过调节乙酰胆碱酯酶(AChE)突变体的合成而影响实验性自身免疫性重症肌无力动物模型乙酰胆碱降解率和乙酰胆碱受体激活效率,而使神经-肌肉传递功能正常化。对人类重症肌无力的临床观察显示,Monarsen为EN101的修饰制剂,为包含20个碱基对的寡核苷酸,直接靶向拮抗人类*AChE*基因,可以口服。2002年进行的Ⅰ期临床试验对其安全性、疗效和药物代谢动力学进行评价,16例对吡斯的明敏感的稳定型重症肌无力患者,连续4 d接受EN101治疗,随访1个月发现该药安全、可耐受,患者病情严重程度平均减轻46%,同时肌力、吞咽功能及眼睑下垂等症状与体征也有所好转[113,114]。2009年6月的非正式报告显示,Ⅱ期扩大临床试验纳入31例患者,剂量分别为10 mg、20 mg和40 mg,平均定量评分分别降低11.80%、16.80%和20.30%,呈剂量依赖关系。该研究首次证实,反义寡核苷酸口服制剂可安全、有效地用于治疗神经-肌肉疾病,但是EN101是否能够替代传统的胆碱酯酶抑制剂及其远期安全性,仍有待于进一步研究给予评价。

2. 胸腺切除　据统计,10%～15%重症肌无力患者伴存胸腺瘤[115,116],而70%患者伴有胸腺淋巴囊性增生[117],相反,33%胸腺瘤患者可伴发重症肌无力[118]。尽管已有研究显示,胸腺在重症肌无力疾病的进展过程中起重要的免疫作用[119,120],但是通过切除胸腺治疗重症肌无力的确切机制尚不十分清楚,其可能的作用包括:切除胸腺以消除持续存在的刺激性抗原来源;可清除B细胞性乙酰胆碱受体抗体贮存池;可在某些方面纠正重症肌无力免疫调节紊乱。迄今为止,尚无一项前瞻性随机双盲对照临床试验完成胸腺切除术对重症肌无力患者疗效的评价,现有的流行病学调查资料大多来源于回顾性分析结果,其中一项系统评价对21项临床试验结果进行分析,对8490例患者的统计显示,对于非胸腺瘤性重症肌无力患者,手术切除胸腺者的症状改善程度优于非切除者。故而认为,胸腺切除术是非胸腺瘤性重症肌无力患者可供选择的方案[121],以提高症状缓解或改善率;但是胸腺切除术约需1年方可起效,达到完全缓解症状的效果甚至长达5年。另外,根据患者年龄、性别、体内抗体水平等进行的分层分析结果还显示,老年重症肌无力患者手术后症状缓解效果较差且易产生相关并发症,因此,不推荐应用(Ⅲ级证据,D级推荐)[122]。另外,血清抗骨骼肌特异性酪氨酸激酶(MuSK)抗体阳性患者手术效果比阴性者差,但是否此类患者不适宜行胸腺切除术,尚无相关的循证医学证据。而目前比较公认的是:胸腺瘤性重症肌无力是胸腺切除术的绝对适应证。随着一项大样本多中心临床对照试验对非胸腺瘤性重症肌无力患者施行胸腺切除术的收益-风险评价结果的公布,将会有越来越多的临床证据证实这项手术在非胸腺瘤性重症肌无力治疗中的作用及意义[123]。

3. 硫唑嘌呤　作为嘌呤类似物,硫唑嘌呤具有降低核酸合成的作用,从而干扰T、B细胞增殖。早在20世纪70年代即已用于重症肌无力的治疗,并经回顾性分析证实了其治疗的有效性[124]。硫唑嘌呤适用于糖皮质激素禁忌或重症肌无力初始治疗者,初始剂量为50 mg/d,目标剂量2～3 mg/(kg·d),其缺点是起效时间慢及长期应用带来的不良反应。一项前瞻性随机双盲对照临床试验对单纯泼尼松或泼尼松联合硫唑嘌呤治疗之疗效进行比较,与糖皮质激素比较,联合治疗具有更长的缓解期,失败率低,而且由于减少了糖皮质激素剂量而使激素相关不良反应降低[125]。硫唑嘌呤的不良反应包括:剂量相关性骨髓抑制、中毒性肝炎、皮疹、发热、恶心、呕吐,甚至可诱发急性胰腺炎或增加淋巴瘤发生风险[126]。

4. 环磷酰胺　已经证实,环磷酰胺口服及静脉

制剂对重症肌无力治疗有效，约50%患者治疗1年内不会复发[127]。但是由于不良反应（脱发、恶心等）和缺少更多的循证医学证据，目前仅限于作为其他免疫抑制剂无效时的备选方案。

5. 环孢霉素　通过阻断IL-2的产生和抑制T淋巴细胞增殖而发挥免疫调节作用。尽管环孢霉素被认为对重症肌无力治疗有效，但由于其肾毒性作用，对血压控制欠佳、肾功能障碍、恶液质等患者禁忌，而且该药存在与其他药物交互影响的作用，因此不推荐临床常规应用，使用时须行药物安全监测。一般推荐剂量为2.50 mg/kg，1次/12 h，血药靶浓度为100～150 μg/L。一项来自观察环孢霉素治疗糖皮质激素依赖性重症肌无力患者疗效的随机双盲安慰剂对照临床试验的证据显示，接受环孢霉素治疗的患者症状得到明显改善[128]；另一项回顾性分析资料亦显示，96%患者应用环孢霉素后症状明显改善，且95%患者糖皮质激素减量或停药[129]。

6. 麦考酚酯　是一种较新型的免疫调节剂，通过选择性抑制T、B细胞增殖而发挥药理作用。由于目前用于治疗重症肌无力的临床证据仍不足，故麦考酚酯仅推荐用于糖皮质激素不能耐受者。标准剂量为1000～1500 mg，2次/d，治疗2个月后显效。对回顾性分析、队列研究和随机对照临床试验的评价分析显示，麦考酚酯对改善重症肌无力症状有一定疗效[130-132]。但是，在最近公布的一项多中心随机安慰剂对照临床试验中，对低剂量麦考酚酯或麦考酚酯与泼尼松联合应用的疗效进行比较，其结果并未显示出联合用药具有更大的疗效优势[133]。麦考酚酯的不良反应轻微，以腹痛、恶心等症状常见，偶见淋巴瘤报道，极少有患者因为不能耐受药物反应而中断治疗。

7. FK506　FK506为类似于环孢霉素的生物活性物质，回顾性资料分析显示其对常规治疗无效的患者有一定疗效[134]，但尚缺乏来自大样本随机对照临床试验的证据支持。

8. 其他免疫治疗　有些重症肌无力患者经糖皮质激素或上述其他免疫抑制剂治疗甚至联合治疗，临床症状仍不能改善，或不能耐受各类药物的不良反应及并发症，或病情加重、危象时，可考虑其他治疗方法。血浆置换通过分离患者血中乙酰胆碱受体抗体，并补充冰冻血浆或白蛋白，而在短期内使患者症状迅速改善。由于其作用的特点，主要应用于肌无力症状加重或危象、胸腺切除术或其他手术前的准备、激素治疗相关性症状加重的预防治疗，或患者对其他疗法均无效时而紧急应用。虽然，目前尚缺乏相关的随机对照证据，但血浆置换治疗这些重症肌无力患者的重要性已被肯定[135]。血浆置换治疗5～6次为1个疗程，隔天施行1次，一般治疗2～3次即可起效，疗效可持续数周。与血浆置换相似，静脉注射丙种球蛋白只能在短期内起作用，适用于重症肌无力术前准备或血浆置换禁忌者。静脉注射丙种球蛋白之疗效并不优于血浆置换[136]，且有研究显示丙种球蛋白治疗失败者，改用血浆置换治疗仍然有效[137]，但是静脉注射丙种球蛋白所导致的心血管、感染等相关并发症发生率明显低于血浆置换。个案报道显示，环磷酰胺联合骨髓移植[138]、利昔单抗[139]或可溶性重组肿瘤坏死因子受体[140]可用于治疗一些难治性重症肌无力。

总之，进一步阐明重症肌无力的发病机制，针对其免疫机制而采取的特异性免疫治疗是未来治疗重症肌无力的方向之一。例如：针对自身免疫性抗乙酰胆碱受体反应的特异性免疫调节，包括应用乙酰胆碱受体或其部分序列诱导的免疫耐受，消除乙酰胆碱受体特异性B细胞或T细胞，干扰主要组织相容性（抗原）复合物（MHC）的Ⅱ类分子与表位多肽、T细胞受体和CD4分子之间的复合物形成等，且已在动物模型中证实其疗效[141-146]，可望在不久的将来应用于临床治疗重症肌无力。

参 考 文 献

[1] Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, et al. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. J Immunol, 2000, 165:6107-6115.
[2] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol, 2005, 6: 1123-1132.
[3] Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol, 2006, 177:566-573.
[4] Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. J Biol Chem, 2007, 282:9358-9363.
[5] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgammat function. Nature, 2008, 453:236-240.
[6] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. Immunity, 2008, 28:29-39.
[7] Liu X, Lee YS, Yu CR, et al. Loss of STAT3 in CD4+ T cells prevents development of experimental autoimmune diseases. J Immunol, 2008, 180:6070-6076.
[8] Liu M, Hu X, Wang Y, et al. Effect of high-dose

methylprednisolone treatment on Th17 cells in patients with multiple sclerosis in relapse. Acta Neurol Scand, 2009, 120:235-241.
[9] Viglietta V, Baecher - Allan C, Weiner HL, et al. Loss of functional suppression by CD4 + CD25 + regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. J Exp Med, 2004, 199:971-979.
[10] Haas J, Hug A, Viehover A, et al. Reduced suppressive effect of CD4 + CD25 high regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis. Eur J Immunol, 2005, 35:3343-3352.
[11] Venken K, Hellings N, Hensen K, et al. Secondary progressive in contrast to relapsing-remitting multiple sclerosis patients show a normal CD4 + CD25 + regulatory T - cell function and FOXP3 expression. J Neurosci Res, 2006, 83:1432-1446.
[12] Selvaraj RK, Geiger TL. Mitigation of experimental allergic encephalomyelitis by TGF - beta induced Foxp3 + regulatory T lymphocytes through the induction of anergy and infectious tolerance. J Immunol, 2008, 180:2830-2838.
[13] Liu H, Rohowsky - Kochan C. Regulation of IL - 17 in human CCR6 + effector memory T cells. J Immunol, 2008, 180:7948-7957.
[14] Xu L, Kitani A, Fuss I, et al. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4 + CD25-Foxp3- T cells or are self - induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF - beta. J Immunol, 2007, 178:6725-6729.
[15] Zhao CB, Coons SW, Cui M, et al. A new EAE model of brain demyelination induced by intracerebroventricular pertussis toxin. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 370:16-21.
[16] 林艾羽, 慕容慎行, 林嘉友, 等. 多发性硬化血清及脑脊液碱性髓鞘蛋白抗体的测定. 中国临床神经科学, 1999, 7:227-228.
[17] Schmidt S, Haase CG, Bezman L, et al. Serum autoantibody responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein and myelin basic protein in X - linked adrenoleukodystrophy and multiple sclerosis. J Neuroimmunol, 2001, 119:88-94.
[18] Mantegazza R, Cristaldini P, Bernasconi P, et al. Anti - MOG autoantibodies in Italian multiple sclerosis patients: specificity, sensitivity and clinical association. Int Immunol, 2004, 16:559-565.
[19] 高枫, 李群彦, 郝洪军, 等. 多发性硬化患者抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体的检测及其意义. 中风与神经疾病杂志, 2005, 22:48-50.
[20] Lalive PH, Menge T, Delarasse C, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein are serologic markers of early inflammation in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103:2280-2285.
[21] Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B - cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol, 2004, 14:164-174.
[22] Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B - cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain, 2007, 130(Pt 4):1089-1104.
[23] Nurieva RI, Chung Y, Hwang D, et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin - 21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. Immunity, 2008, 29:138-149.
[24] Vogelzang A, McGuire HM, Yu D, et al. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells. Immunity, 2008, 29:127-137.
[25] 胡学强, 陆正齐. 白细胞介素2、6、10在猴实验性变态反应性脑脊髓炎发病中的作用. 中华神经科杂志, 2001, 34:329-331.
[26] Lin W, Kemper A, Dupree JL, et al. Interferon-gamma inhibits central nervous system remyelination through a process modulated by endoplasmic reticulum stress. Brain, 2006, 129 (Pt 5):1306-1318.
[27] Burger D, Molnarfi N, Weber MS, et al. Glatiramer acetate increases IL - 1 receptor antagonist but decreases T cell - induced IL - 1beta in human monocytes and multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106:4355-4359.
[28] Khademi M, Stol D, Olsson T, et al. Induction of systemic TNFalpha in natalizumab - treated multiple sclerosis. Eur J Neurol, 2008, 15:309-312.
[29] Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. BMJ, 2006, 332:525-527.
[30] Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. Neurology, 1998, 50:1833-1836.
[31] Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J, et al. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. Neurology, 2004, 63:1079-1080.
[32] 胡学强, 龙友明. 加深认识 提高多发性硬化诊治水平. 中国实用内科杂志, 2009, 29:117-120.
[33] Fazekas F, Strasser - Fuchs S, Hommes OR. Intravenous immunoglobulin in MS: promise or failure? J Neurol Sci, 2007, 259(1/2):61-66.
[34] PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta - 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double - blind placebo - controlled study of interferon beta - 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet, 1998, 352:1498-1504.
[35] Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta - 1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE Trial. Neurology, 2002, 59:1496-1506.
[36] Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double - blind, randomized, placebo - controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging: measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol, 2001, 49:290-297.
[37] Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta - 1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open - label trial. Lancet Neurol, 2008, 7:903-914.
[38] O′Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta - 1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing - remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol, 2009, 8:889-897.
[39] Goodin D. Comparative studies of glatiramer acetate and interferon beta. Int MS J, 2008, 15:39-41.
[40] Paul F, Waiczies S, Wuerfel J, et al. Oral high - dose atorvastatin treatment in relapsing - remitting multiple sclerosis. PLoS One, 2008, 3:E1928.
[41] Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol, 2009, 256:405-415.
[42] Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti - natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. Neurology, 2007, 69: 1391-1403.

[43] Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med, 2005, 353:369-374.
[44] Hutchinson M. Natalizumab: a new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. Ther Clin Risk Manag, 2007, 3:259-268.
[45] Cazzato G, Mesiano T, Antonello R, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial of high-dose methylprednisolone in patients with chronic progressive form of multiple sclerosis. Eur Neurol, 1995, 35:193-198.
[46] Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. Ann Neurol, 1995, 37:30-40.
[47] Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. Mult Scler, 2002, 8:142-154.
[48] Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet, 2002, 360:2018-2025.
[49] Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. Brain, 2004, 127(Pt 7):1463-1478.
[50] Barkhof F, Polman CH, Radue EW, et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results. Arch Neurol, 2007, 64:1292-1298.
[51] Kleinschnitz C, Meuth SG, Wiendl H. The trials and errors in MS therapy. Int MS J, 2008, 15:79-90.
[52] Haase CG, Schmidt S. Detection of brain-specific autoantibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, S100beta and myelin basic protein in patients with Devic´s neuromyelitis optica. Neurosci Lett, 2001, 307:131-133.
[53] Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. Neurology, 2004, 63:2363-2370.
[54] Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, et al. Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica. Neurology, 2004, 62:144-146.
[55] Bettelli E, Baeten D, Jager A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. J Clin Invest, 2006, 116:2393-2402.
[56] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet, 2004, 364:2106-2112.
[57] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med, 2005, 202:473-477.
[58] Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Brain, 2007, 130(Pt 5):1194-1205.
[59] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. Brain, 2007, 130(Pt 5):1235-1243.
[60] Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica: changing concepts. J Neuroimmunol, 2007, 187(1/2):126-138.
[61] Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. Arch Neurol, 2008, 65:78-83.
[62] Vincent T, Saikali P, Cayrol R, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. J Immunol, 2008, 181:5730-5737.
[63] Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. J Exp Med, 2008, 205:2473-2481.
[64] Nicchia GP, Mastrototaro M, Rossi A, et al. Aquaporin-4 orthogonal arrays of particles are the target for neuromyelitis optica autoantibodies. Glia, 2009, 57:1363-1373.
[65] Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic´s neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. Neurology, 1998, 51:1219-1220.
[66] Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, et al. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barre syndrome. N Engl J Med, 1995, 333:1374-1379.
[67] Takahashi M, Koga M, Yokoyama K, et al. Epidemiology of Campylobacter jejuni isolated from patients with Guillain-Barre and Fisher syndromes in Japan. J Clin Microbiol, 2005, 43:335-339.
[68] Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Does Campylobacter jejuni infection elicit "demyelinating" Guillain-Barre syndrome? Neurology, 2004, 63:529-533.
[69] Aspinall GO, McDonald AG, Pang H, et al. Lipopolysaccharides of Campylobacter jejuni serotype O: 19: structures of core oligosaccharide regions from the serostrain and two bacterial isolates from patients with the Guillain-Barré syndrome. Biochemistry, 1994, 33:241-249.
[70] Yuki N, Susuki K, Koga M, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and Campylobacter jejuni lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101:11404-11409.
[71] Koga M, Takahashi M, Masuda M, et al. Campylobacter gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. Neurology, 2005, 65:1376-1381.
[72] Kusunoki S. Antiglycolipid antibodies in Guillain-Barré syndrome and autoimmune neuropathies. Am J Med Sci, 2000, 319:234-239.
[73] Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. Ann Neurol, 1992, 31:677-679.
[74] Miyazaki T, Kusunoki S, Kaida K, et al. Guillain-Barré syndrome associated with IgG monospecific to ganglioside GD1b. Neurology, 2001, 56:1227-1229.
[75] Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, et al. GalNAc-GD1a in human peripheral nerve: target sites of anti-ganglioside antibody. Neurology, 2003, 61:465-470.
[76] Kuwabara S, Yuki N, Koga M, et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol, 1998, 44:202-208.
[77] Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol, 1999, 45:168-173.
[78] Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol, 2004, 56:567-571.
[79] Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in GBS. J Neuroimmunol, 2007, 182(1/2):212-218.
[80] Ogawa G, Kaida K, Kusunoki S, et al. Antibodies to ganglioside complexes consisting of asialo-GM1 and GQ1b or GT1a in Fisher and Guillain-Barré syndromes. J Neuroimmunol, 2009, 214(1/2):125-127.
[81] Marzio R, Mauel J, Betz-Corradin S. CD69 and regulation of the immune function. Immunopharmacol Immunotoxicol, 1999,

21:565-582.

[82] Borsellino G, Koul O, Placido R, et al. Evidence for a role of gammadelta T cells in demyelinating diseases as determined by activation states and responses to lipid antigens. J Neuroimmunol, 2000, 107:124-129.

[83] Mäurer M, Toyka KV, Gold R. Cellular immunity in inflammatory autoimmune neuropathies. Rev Neurol (Paris), 2002, 158(12 Pt 2):7-15.

[84] Harness J, McCombe PA. Increased levels of activated T-cells and reduced levels of CD4/CD25+ cells in peripheral blood of Guillain-Barré syndrome patients compared to controls. J Clin Neurosci, 2008, 15:1031-1035.

[85] The Guillain-Barré syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. Neurology, 1985, 35:1096-1104.

[86] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. Ann Neurol, 1987, 22:753-761.

[87] van der Meche FG, Schmitz PI, Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med, 1992, 326:1123-1129.

[88] Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Lancet, 1997, 349:225-230.

[89] Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. Brain, 2007, 130 (Pt 7):2245-2257.

[90] Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. N Engl J Med, 1999, 340:227-228.

[91] Zhang X, Xia J, Ye H. Effect of Tripterygium polyglycoside on interleukin-6 in patients with Guillain-Barre syndrome. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2000, 20:332-334.

[92] Wollinsky KH, Hülser PJ, Brinkmeier H, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. Neurology, 2001, 57:774-780.

[93] Bensa S, Hadden RD, Hahn A, et al. Randomized controlled trial of brain-derived neurotrophic factor in Guillain-Barré syndrome: a pilot study. Eur J Neurol, 2000, 7:423-426.

[94] Pritchard J, Gray IA, Idrissova ZR, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome. Neurology, 2003, 61:1282-1284.

[95] Li H, Shi FD, He B, et al. Experimental autoimmune myasthenia gravis induction in B cell-deficient mice. Int Immunol, 1998, 10:1359-1365.

[96] Okumura M, Ohta M, Takeuchi Y, et al. The immunologic role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: implication of thymus-associated B-lymphocyte subset in reduction of the anti-acetylcholine receptor antibody titer. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126:1922-1928.

[97] Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, et al. The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis. J Neuroimmunol, 2006, 178(1/2):161-166.

[98] Kikuchi A, Tomoyasu H, Kamo I. IL-2 and proteoglycans synergistically induce antigen-specific B-cell responses: a possible immune response in the hyperplastic myasthenia thymus. J Neuroimmunol, 2008, 205(1/2):37-43.

[99] Hill ME, Shiono H, Newsom-Davis J, et al. The myasthenia gravis thymus: a rare source of human autoantibody-secreting plasma cells for testing potential therapeutics. J Neuroimmunol, 2008, 201-202:50-56.

[100] Colombara M, Antonini V, Riviera AP, et al. Constitutive activation of p38 and ERK1/2 MAPKs in epithelial cells of myasthenic thymus leads to IL-6 and RANTES overexpression: effects on survival and migration of peripheral T and B cells. J Immunol, 2005, 175:7021-7028.

[101] Delpy L, Douin-Echinard V, Garidou L, et al. Estrogen enhances susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis by promoting type 1-polarized immune responses. J Immunol, 2005, 175:5050-5057.

[102] Milani M, Ostlie N, Wu H, et al. CD4+ T and B cells cooperate in the immunoregulation of Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis. J Neuroimmunol, 2006, 179(1/2):152-162.

[103] Fattorossi A, Battaglia A, Buzzonetti A, et al. Circulating and thymic CD4 CD25 T regulatory cells in myasthenia gravis: effect of immunosuppressive treatment. Immunology, 2005, 116: 134-141.

[104] Li X, Xiao BG, Xi JY, et al. Decrease of CD4(+)CD25(high) Foxp3(+) regulatory T cells and elevation of CD19(+)BAFF-R(+) B cells and soluble ICAM-1 in myasthenia gravis. Clin Immunol, 2008, 126:180-188.

[105] Liu R, La Cava A, Bai XF, et al. Cooperation of invariant NKT cells and CD4+CD25+ T regulatory cells in the prevention of autoimmune myasthenia. J Immunol, 2005, 175:7898-7904.

[106] Wang W, Milani M, Ostlie N, et al. C57BL/6 mice genetically deficient in IL-12/IL-23 and IFN-gamma are susceptible to experimental autoimmune myasthenia gravis, suggesting a pathogenic role of non-Th1 cells. J Immunol, 2007, 178:7072-7080.

[107] Aricha R, Feferman T, Fuchs S, et al. Ex vivo generated regulatory T cells modulate experimental autoimmune myasthenia gravis. J Immunol, 2008, 180:2132-2139.

[108] Fattorossi A, Battaglia A, Buzzonetti A, et al. Thymopoiesis, regulatory T cells, and TCRVbeta expression in thymoma with and without myasthenia gravis, and modulatory effects of steroid therapy. J Clin Immunol, 2008, 28:194-206.

[109] Bai Y, Liu R, Huang D, et al. CCL2 recruitment of IL-6-producing CD11b+ monocytes to the draining lymph nodes during the initiation of Th17-dependent B cell-mediated autoimmunity. Eur J Immunol, 2008, 38:1877-1888.

[110] Xiaoyan Z, Pirskanen R, Malmstrom V, et al. Expression of OX40 (CD134) on CD4+ T-cells from patients with myasthenia gravis. Clin Exp Immunol, 2006, 143:110-116.

[111] Tackenberg B, Kruth J, Bartholomaeus JE, et al. Clonal expansions of CD4+ B helper T cells in autoimmune myasthenia gravis. Eur J Immunol, 2007, 37:849-863.

[112] Brenner T, Hamra-Amitay Y, Evron T, et al. The role of readthrough acetylcholinesterase in the pathophysiology of myasthenia gravis. FASEB J, 2003, 17:214-222.

[113] Argov Z, McKee D, Agus S, et al. Treatment of human myasthenia gravis with oral antisense suppression of acetylcholinesterase. Neurology, 2007, 69:699-700.

[114] Kaminski HJ. Restoring balance at the neuromuscular junction. Neurology, 2007, 69:629-630.

[115] Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. Eur J Neurol, 2008, 15: 1029-1033.

[116] Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. Neurology, 2002, 59:1844-1850.

[117] Hohlfeld R, Wekerle H. Reflections on the "intrathymic pathogenesis" of myasthenia gravis. J Neuroimmunol, 2008, 201-202:21-27.

[118] Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. J Clin Oncol, 1999, 17:2280-2289.
[119] Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. Neurol India, 2008, 56:305-313.
[120] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol, 2009, 8:475-490.
[121] Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence - based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2000, 55:7-15.
[122] Murthy JM. Thymectomy in myasthenia gravis. Neurol India, 2009, 57:363-365.
[123] Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki A 3rd, et al. Development of a thymectomy trial in nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving immunosuppressive therapy. Ann NY Acad Sci, 2003, 998:473-480.
[124] Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. J Neurol, 1997, 244:515-520.
[125] Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology, 1998, 50:1778-1783.
[126] Herrlinger U, Weller M, Dichgans J, et al. Association of primary central nervous system lymphoma with long - term azathioprine therapy for myasthenia gravis? Ann Neurol, 2000, 47:682-683.
[127] Spring PJ, Spies JM. Myasthenia gravis: options and timing of immunomodulatory treatment. BioDrugs, 2001, 15:173-183.
[128] Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci, 1993, 681:539-551.
[129] Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, et al. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. Neurology, 2000, 55:448-450.
[130] Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. Neurology, 2001, 56:94-96.
[131] Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open - label pilot study. Neurology, 2001, 56:97-99.
[132] Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double - blind, placebo - controlled pilot study. Ann NY Acad Sci, 2003, 998:494-499.
[133] Wolfe GI, Barohn RJ, Sanders DB, et al. Comparison of outcome measures from a trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Muscle Nerve, 2008, 38:1429-1433.
[134] Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al. Benefits of FK506 (tacrolimus) for residual, cyclosporin-and prednisone-resistant myasthenia gravis: one-year follow-up of an open-label study. Clin Neurol Neurosurg, 2005, 107:187-190.
[135] Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2:44.
[136] Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology, 1999, 52:629-632.
[137] Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, et al. Myasthenic crisis. Response to plasmapheresis following failure of intravenous gamma-globulin. Arch Neurol, 1993, 50:837-840.
[138] Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high - dose cyclophosphamide. Ann Neurol, 2003, 53:29-34.
[139] Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. Am J Transplant, 2006, 6(5 Pt 1):859-866.
[140] Tuzun E, Meriggioli MN, Rowin J, et al. Myasthenia gravis patients with low plasma IL-6 and IFN-gamma benefit from etanercept treatment. J Autoimmun, 2005, 24:261-268.
[141] Yarilin D, Duan R, Huang YM, et al. Dendritic cells exposed in vitro to TGF - beta1 ameliorate experimental autoimmune myasthenia gravis. Clin Exp Immunol, 2002, 127:214-219.
[142] Adikari SB, Lian H, Link H, et al. Interferon-gamma-modified dendritic cells suppress B cell function and ameliorate the development of experimental autoimmune myasthenia gravis. Clin Exp Immunol, 2004, 138:230-236.
[143] Karachunski PI, Ostlie NS, Okita DK, et al. Subcutaneous administration of T - epitope sequences of the acetylcholine receptor prevents experimental myasthenia gravis. J Neuroimmunol, 1999, 93(1/2):108-121.
[144] Wu JM, Wu B, Miagkov A, et al. Specific immunotherapy of experimental myasthenia gravis in vitro: the "guided missile" strategy. Cell Immunol, 2001, 208:137-147.
[145] Cohen-Kaminsky S, Jambou F. Prospects for a T-cell receptor vaccination against myasthenia gravis. Expert Rev Vaccines, 2005, 4:473-492.
[146] Dayan M, Sthoeger Z, Neiman A, et al. Immunomodulation by a dual altered peptide ligand of autoreactive responses to the acetylcholine receptor of peripheral blood lymphocytes of patients with myasthenia gravis. Hum Immunol, 2004, 65:571-577.

（收稿日期：2009-12-19）

·专题小词典·

中英文对照名词词汇（四）

谷胱甘肽　glutathione（GSH）

谷胱甘肽过氧化物酶　glutathione peroxidase（GSH-Px）

骨形态发生蛋白　bone morphogenetic protein（BMP）

CT灌注成像　CT perfusion imaging（CTPI）

国际动脉瘤性蛛网膜下隙出血试验
International Subarachnoid Aneurysm Trial（ISAT）

国际抗癫痫联盟
International League Against Epilepsy（ILAE）

国际脑出血外科手术试验
Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage（STICH）

国际人类基因组测序组织
International Human Genome Sequencing Consortium

国际未破裂颅内动脉瘤研究
International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms（ISUIA）

国际卒中试验　International Stroke Trial（IST）

国际卒中治疗　Interventional Management of Stroke（IMS）