



电子、语音版

·临床研究·

## 重症肌无力合并局限皮肤型系统性硬化病

陈全<sup>1,2</sup>, 彭永<sup>1,2</sup>, 金洪<sup>1,2</sup>, 薛雅慧<sup>1,2</sup>, 谷文萍<sup>3</sup>

1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208
2. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院神经内科, 湖南株洲 412000
3. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南长沙 410008

**摘要:**重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种神经-肌肉接头传递功能障碍的自身免疫性疾病,以骨骼肌疲乏无力、活动后症状加重、晨轻暮重为主要特征。系统性硬化病(systemic sclerosis, SS)也属于自身免疫性疾病,常以雷诺现象为首发症状,并伴有皮肤肿胀及硬化、关节疼痛、肌无力和内脏器官受累等表现。局限皮肤型SS为SS的一个亚型,其皮肤病变主要局限于肘(膝)的远端,也可伴有颜面和颈部皮肤受累,病情进展较为缓慢。MG常合并甲状腺功能亢进、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和天疱疮等其他自身免疫性疾病,但MG合并SS临床上较为少见。该文报道1例MG合并SS的病例。该患者在确诊MG两年后出现颜面部及四肢皮肤变硬增厚、四肢末端遇冷变紫、胸闷等症状,其间未予特殊处理,后因症状加重入院。根据辅助检查结果结合临床表现诊断为局限皮肤型SS、MG、肺动脉高压和慢性心功能不全、肺部感染等,多次住院治疗。住院期间予氨甲蝶呤免疫抑制、醋酸泼尼松及溴吡斯的明抗肌无力、抗肺动脉高压、抗心力衰竭、抗感染等治疗,患者最终因感染性休克抢救无效死亡。该文总结了该患者的临床资料、病例特点等,并复习了相关文献资料,从MG和SS的发病机制、致病特点进行探讨,分析两者可能存在的联系及在诊疗过程中应注意的问题,以期为临床工作提供意见及参考。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(5): 59-63]

**关键词:**重症肌无力;局限皮肤型系统性硬化病

中图分类号:R746.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.05.011

## Myasthenia gravis and limited cutaneous systemic sclerosis

CHEN Quan<sup>1,2</sup>, PENG Yong<sup>1,2</sup>, JIN Hong<sup>1,2</sup>, XUE Yahui<sup>1,2</sup>, GU Wenping<sup>3</sup>

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China
  2. Department of Neurology, Affiliated First Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou, Hunan 412000, China
  3. Department of Neurology, Xiangya Hospital Central South University, Changsha, Hunan 410008, China
- Corresponding author: PENG Yong, Email: 1779342446@qq.com

**Abstract:** Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease of transmission dysfunction at neuromuscular junction, characterized by skeletal muscle fatigue, aggravated symptoms after activity, and mild symptoms in the morning and severe symptoms in the evening. Systemic sclerosis (SS) is also an autoimmune disease and often has Raynaud's phenomenon as the first symptom, accompanied by the manifestations such as skin swelling and sclerosis, joint pain, muscle weakness, and visceral organ involvement. Limited cutaneous SS is a subtype of SS, in which skin lesions are mainly confined to the distal end of the elbow (knee), but it can also involve the skin on the face and neck, and it generally has slow progression. MG is often comorbid with other autoimmune diseases such as hyperthyroidism, systemic lupus erythematosus, rheumatoid

**基金项目:**株洲市科技局课题(2021-009);湖南中医药高等专科学校附属第一医院优秀科研创新团队(B2021-003);2022年湖南中医药大学校院联合基金项目(2022-44);湖南省卫健委重点指导课题(C202303076574);湖南省自然科学基金(2020JJ4875);湖南省重点研发(2020SK2069)。

**收稿日期:**2022-11-12;**修回日期:**2023-07-22

**作者简介:**陈全(1998—),男,在读硕士,从事神经系统疾病研究。Email:2074805637@qq.com。

**通信作者:**彭永(1970—),男,硕士研究生导师,副主任医师,从事神经系统疾病研究。Email:1779342446@qq.com。

arthritis, and pemphigus, but MG comorbid with SS is rare in clinical practice. This article reports a case of MG comorbid with SS. Two years after the diagnosis of MG, the patient developed symptoms such as skin hardening and thickening on the face and extremities, skin becoming purple at the distal ends of the extremities when it was cold, and chest distress. No special treatment was given during this period, and later the patient was admitted due to aggravation of symptoms. The patient was diagnosed with limited cutaneous SS, MG, pulmonary hypertension, chronic cardiac insufficiency, and pulmonary infection based on auxiliary examination results and clinical manifestations. During hospitalization, the patient was treated with methotrexate for immunosuppression, as well as prednisone acetate and pyridostigmine bromide for myasthenia, pulmonary hypertension, heart failure, and infection, but finally, the patient died of septic shock. This article summarizes the clinical data and characteristics of the patient, reviews related articles, discusses the pathogenesis and pathogenic characteristics of the two diseases, and analyzes the possible relationship between the two diseases and the problems that should be taken seriously in the course of diagnosis and treatment, in order to provide suggestions and references for clinical work. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(5): 59–63]

**Keywords:** myasthenia gravis; limited cutaneous systemic sclerosis

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种典型的自身抗体介导的疾病, MG中的自身抗体靶向神经肌肉接头内的结构,从而影响神经肌肉接头兴奋的传递<sup>[1]</sup>。临床上常以疲劳性肌无力为特征,可影响眼部、球部、呼吸系统和四肢肌肉,该病的发病率为每年4.1/100万~30/100万,流行率为150/100万~200/100万<sup>[2]</sup>。

系统性硬化病(systemic sclerosis, SS)是一种罕见的多系统自身免疫性疾病,以自身抗体、血管病变及皮肤和内脏器官纤维化为特征,可影响皮肤、关节、肌肉、心、肺、消化道等多个器官和系统,该病在东亚的发病率为1.09/100万~1.5/100万,流行率为3.8/100万~5.6/100万<sup>[3]</sup>。二者合并发病的病例较为少见,现将我院诊治的1例MG合并局限皮肤型系统性硬化病报告如下。

## 1 病例资料

### 1.1 现病史

患者,女,28岁,于2015年开始无明显诱因出现皮肤增厚,以颜面部、四肢皮肤最为明显,四肢末端遇寒变紫暗,伴有晨僵,活动数分钟后可缓解,无皮疹、关节疼痛、光过敏等现象,间有胸闷气促,未行特殊处理。

2021年8月30日因“间发胸闷气促3个月,再发加重伴双下肢浮肿半个月”在湖南中医药高等专科学校附属第一医院(下称我院)心血管内科住院治疗。住院期间查ANA抗体谱示:抗核抗体阳性,核均质型1:3200,抗PM-Scl抗体IgG型阳性,抗核蛋白P70/P80抗体阳性,经风湿免疫科会诊后考虑诊断为皮肌炎并SS,患者家属拒绝相关专科治疗后出院。

2021年10月8日因“发现皮肤增厚、四肢末端遇冷变紫6年余”收入我院风湿免疫科。SS抗体谱检查示:抗PM-Scl100抗体阳性,抗Ku抗体阳性,余阴性;抗肌炎抗体谱12项阴性。患者被诊断为:①局限皮肤型SS;②炎性肌病待排;③肺动脉高压;④MG;⑤慢性心功能不全。

遂给予氨甲蝶呤、醋酸泼尼松免疫抑制、溴吡斯的明抗肌无力,地高辛强心、螺内酯+托拉塞米利尿减轻心脏负荷,前列地尔改善微循环等治疗。病情好转出院,出院后规律服药,病情时有反复。

2022年1月7日,因“间发胸闷气促7个月,再发加重5d”再次入我院心血管内科,诊断为:①慢性心功能不全急性加重(心功能Ⅲ级);②局限皮肤型SS;③肺动脉高压;④MG。予强心、利尿、扩张血管,抗肌无力,抗肺动脉高压等治疗后病情稳定出院。

2022年3月1日因“皮肤变硬增厚、四肢末端遇冷变紫7年,胸闷气促1周”再次入我院风湿免疫科,入院后临床表现有:胸闷气促,不能平卧,活动后明显,偶有胸痛;颜面部、四肢皮肤变硬增厚,四肢末端遇寒变紫暗,肢端冰凉;下肢浮肿明显,周身疼痛,乏力明显;偶有咳嗽白稀痰;双髌部见皮下钙化;大便稀,色黄量少,7~8次/d。

### 1.2 既往史

MG病史9年,口服醋酸泼尼松15 mg(每日1次),溴吡斯的明片60 mg(每日3次)治疗。症状控制一般。个人史、家族史无特殊。

### 1.3 体格检查

体温36.6℃,脉搏70次/min,呼吸21次/min,血压108/70 mmHg。精神状态较差。颜面部、四肢皮肤增厚变硬,四肢末端遇寒变紫暗,肢端冰凉,指尖变薄,可见散在凹陷性瘢痕,双髌部见皮下钙化,伴有晨僵,活动数分钟后可缓解,无指间疼痛、皮疹、光过敏等现象。双下肢浮肿。四肢肌力Ⅲ~Ⅳ级,肌张力正常,病理反射未引出。心肺肝肾未见明显异常。

### 1.4 辅助检查

血常规:白细胞计数 $18.91 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值 $18.25 \times 10^9/L$ ;C反应蛋白16.41 mg/L。

SS抗体谱:抗PM-Scl100抗体、抗Ku抗体阳性,余阴

性。抗肌炎抗体谱12项阴性。ANA抗体谱:抗核抗体阳性,核均质型1:3 200,抗PM-Scl抗体IgG型阳性,抗核蛋白P70/P80抗体阳性。

肌酸激酶175.98 U/L,肌酸激酶同工酶55.27 U/L,乳酸脱氢酶318.17 U/L,肌红蛋白205.27 ng/L,B型钠尿肽14 753.40 pg/ml。谷丙转氨酶34.50 U/L,谷草转氨酶43.30 U/L,尿素11.85 mmol/L,肌酐108.56  $\mu$ mol/L。甲状腺功能5项:游离三碘甲状腺原氨酸<1.07 pg/mL。

心电图:①窦性心律;②频发室性期前收缩;③完全性右束支传导阻滞。心脏彩超:①左房增大,二尖瓣、三尖瓣轻至中度反流;②左心功能测值减退;③间接估计肺动脉压收缩压为37 mmHg。胸部计算机体层成像:①心影增大,心包少量积液;②左侧肺部感染。

### 1.5 诊断

根据2022年中华医学会风湿病学分会制定的《系统性硬化病诊疗规范》<sup>[4]</sup>,该患者具有手指皮肤增厚变硬、指尖凹陷性瘢痕、肺动脉高压、雷诺现象等典型临床表现,皮肤病变局限于肘膝远端,且免疫学检查抗PM-Scl100抗体、抗Ku抗体阳性,评分 $\geq 9$ 分,符合局限皮肤型SS的诊断。患者9年前于外院确诊MG,胸部计算机体层成像排除胸腺瘤,并一直予醋酸泼尼松、溴吡斯的明抗肌无力治疗。故考虑本例患者为MG合并局限皮肤型SS。

### 1.6 鉴别诊断

SS需与炎性肌病相鉴别,患者无骨盆带肌无力,无自发性肌痛及肌肉压痛,无腱反射减弱和消失,无皮肌炎典型的皮肤损害,血清肌酸激酶正常,抗肌炎抗体谱12项阴性,不符合多发性肌炎及皮肌炎诊断标准,故排除。患者发病年龄为21岁,而包涵体肌病常见于30岁以上中老年人,且无超过6个月的进行性发展病程,无肌萎缩,无屈指无力、屈腕无力>伸腕无力的肌无力表现特点,肌酸激酶正常,抗肌炎抗体谱12项阴性,故排除包涵体肌病。

### 1.7 治疗与转归

治疗上予氨甲蝶呤片10 mg,口服治疗SS,每周1次。醋酸泼尼松早15 mg、晚5 mg,口服,每日2次。溴吡斯的明60 mg,口服,每日3次,治疗MG。因患者肺部感染、胃脘部不适,醋酸泼尼松减量至15 mg,口服每日1次,后继续减量至10 mg,口服,每日1次。余予强心、利尿、抗肺高压、抗感染等对症治疗。

患者出现血氧、血压下降转加强监护病房治疗,予无创呼吸机辅助呼吸,去甲肾上腺素升压、多巴酚丁胺强心升压及对症治疗,经治疗患者血压仍不稳定,但本人及家属强烈要求转回普通病房,转普通病房继续治疗。后患者出现意识丧失、呼之不应,心搏骤停,经抢救无效死亡。

## 2 讨论

MG合并SS临床上较为少见,二者合并出现时通常

与D-青霉胺使用有关。MG和SS均可表现为疲劳、虚弱和球部症状<sup>[5]</sup>。除D-青霉胺使用史之外,二者合并发病可能还与免疫紊乱、胸腺异常、遗传、病毒感染等因素相关。

MG与SS均为自身免疫性疾病,都存在免疫系统的异常激活和自身抗体的产生。MG是一种由乙酰胆碱受体(acetylcholine receptors, AChR)的补体固定抗体引起的自身免疫性疾病,抗原特异性CD4<sup>+</sup>T细胞、调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)和辅助性T细胞(helper T cell, Th)17<sup>+</sup>均参与其免疫机制<sup>[6]</sup>。MG患者的Th1和Th2细胞的免疫活性均有增强,其可能通过细胞因子作用于AChR特异性B细胞,从而激活体液免疫,CD8<sup>+</sup>T细胞在MG发病机制中作用并不明确,但MG患者外周血中CD8<sup>+</sup>T细胞水平降低,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值增高,此外,Treg细胞比值的下降与自身免疫性MG的发病有着密切关系<sup>[7]</sup>。

SS中存在先天性和适应性免疫系统的失调,T细胞是SS患者受影响的主要细胞类型,B细胞和巨噬细胞也参与其免疫机制<sup>[8-9]</sup>。CD4<sup>+</sup>T细胞活化是SS发病机制中的关键因素,活化的T细胞释放的Th17细胞因子可以诱导炎症和纤维化,Th17和Treg细胞活性是SS的一个标志<sup>[10]</sup>。SS患者外周血效应/记忆CD8<sup>+</sup>T细胞过度产生促纤维化细胞因子(白细胞介素-13)可能使患者发生更严重的皮肤纤维化,CD8<sup>+</sup>T细胞可能通过产生高水平的具有促炎和促纤维化作用的细胞因子,以及表现出的细胞毒性活性来参与SS的发病机制<sup>[11]</sup>。SS中的B细胞异常也可能参与了SS的纤维化和组织损伤,B细胞激活的关键调节因子CD19表达上调,可诱导记忆B细胞的慢性高反应性和SS特异性自身抗体的产生,并导致多个器官的纤维化<sup>[9]</sup>。

MG常与胸腺异常相关,胸腺在MG的病理生理过程中起着重要作用,75%的MG患者可出现胸腺增生或胸腺瘤<sup>[12-13]</sup>。有研究也报道了SS和胸腺瘤的联系,在存在胸腺瘤的情况下,细胞相互作用被上皮细胞的无序发育所改变,导致正常清除的自身反应性T细胞的逸出,自身反应性T细胞可对胸腺瘤上皮细胞上的某些自身抗原产生刺激,从而促进SS等自身免疫性疾病的发生<sup>[14]</sup>。有研究发现,与对照组相比,SS患者出现胸腺异常增大或结节的比例差异有统计学意义,且在病程较短的患者中观察到胸腺的改变与血清抗Scl-70抗体相关,表明胸腺疾病可能主要在SS的早期阶段及特定SS亚群中发挥致病作用<sup>[15]</sup>。

MG的病因与遗传和环境因素有关,SS也被认为是由遗传和环境因素引起的多基因疾病<sup>[16-17]</sup>。遗传学分析表明,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)复合物基因可能参与了MG的易感性<sup>[18]</sup>。不同的基因可能控制MG的诱导和临床表现,各种HLA等位基因被报道为



MG的易感或保护性遗传因素,如DQA1\*0101/2和DQB1\*0502等位基因可能是MG的易感遗传因素,而DQA1\*0501、DQB1\*0301和\*0602/3对MG具有保护作用<sup>[19]</sup>。而某些HLAⅡ类等位基因与SS自身抗体亚群的相关性比与疾病本身的相关性更强,例如抗着丝粒抗体与HLA-DQB1\*0501(DQS)、DQB1\*0301(DQ7)和其他DQB1等位基因密切相关,抗拓扑异构酶Ⅰ抗体出现在具有HLA-DQB1\*0301(DQ7)、DQB1\*0302(DQg)、DQB1\*0601及其他具有30位酪氨酸残基的DQB1等位基因的SS患者中<sup>[20]</sup>。此外,有研究证实,DRB1\*04:03、DRB1\*08、DRB1\*11和DRB1\*11:04这4个等位基因增加了患SS的风险,而另外DRB1\*07、DRB1\*11:01、DRB1\*13、DRB1\*13:01和DRB1\*14这5个等位基因则有相反的效果<sup>[21]</sup>。

病毒感染可能也参与了MG和SS的发病机制。有研究发现,在一些MG患者胸腺中存在持续的EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染,大多数MG患者的胸腺处于促炎状态,MG患者胸腺中参与炎症和免疫反应的基因过度表达,EBV感染可能导致免疫改变,引发和/或延续MG发展<sup>[22-23]</sup>。EBV可诱导和调节Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)7和TLR9介导的先天免疫反应,进而引发B细胞功能障碍和自身免疫,在MG胸腺中检测到了表达TLR7、TLR9和EBV抗原的增殖细胞,表明EBV驱动的TLR7和TLR9介导的先天免疫应答可能参与了MG的胸腺内发病机制<sup>[24]</sup>。近来的研究表明,EBV也可能是SS的环境触发因素,在新鲜分离的SS患者单核细胞中可检测到EBV的mRNA和蛋白,与健康对照组相比,携带感染性EBV的SS单核细胞中干扰素信号增加,TLR8表达水平发生改变<sup>[25-26]</sup>。即使在SS患者外周循环中没有发现EB病毒DNA,EBV再活化阶段仍与SS患者有很强的血清学关联,这表明在机体其他地方存在EBV储备或趋性<sup>[27]</sup>。

SS患者存在发生肺动脉高压和心脏并发症(包括心包、心肌和心脏传导系统病变)的高风险,且两者的存在均会增加该患者群体的病死率,早期识别和治疗与SS相关的心脏疾病和肺动脉高压对于改善患者预后具有重要意义,通过心电图、超声心动图、自身抗体和相关生物标志物检查可以协助诊断心律失常、心室功能障碍等心脏疾病,辅助筛查和识别早期肺动脉高压<sup>[28-30]</sup>。

该患者入院时出现胸闷、劳力性呼吸困难、端坐呼吸、咳嗽咳痰、下肢浮肿等症状,结合既往慢性心功能不全病史,以及实验室检查示心肌酶、肌红蛋白及B型钠尿肽均升高,考虑为慢性心功能不全急性发作。肺动脉高压的存在可能加重了胸闷和呼吸困难,肌无力危象亦可导致咳嗽无力及呼吸困难,但不会出现心脏标志物的改变,但不能完全排除该患者肌无力危象与慢性心功能不全、肺动脉高压同时存在的情况。由于肺动脉和微动脉内膜纤维化和中膜肥厚导致狭窄与闭塞,可造成SS患者

出现肺动脉高压,最终进展为右心力衰竭,进而导致全心力衰竭。该例患者首次出现胸闷气促等症状时仅21岁,辅助检查排除明显原发性心肌损害,故考虑其为SS相关肺动脉高压造成心脏后负荷过重,最终心力衰竭而发为心力衰竭。由于心脏也是一些MG患者的自身免疫性靶点<sup>[31]</sup>,故免疫性心肌损害可能也参与了该患者心力衰竭的发展过程。

MG和SS均可出现肌无力、饮水呛咳、吞咽困难、气促等症状,当二者合并发病时不仅可以使上述症状加重,还可能加重患者心肌损害,加速心力衰竭进程。当MG和SS合并出现时,应当注意对患者心脏的保护,做到早期筛查肺动脉高压和相关心脏并发症,尽量避免心力衰竭出现。由于MG与SS的治疗策略均以糖皮质激素和免疫抑制剂为主,该患者因长期口服激素及氨甲蝶呤治疗后出现免疫力下降,最后因感染性腹泻继发感染性休克死亡,这提示当MG合并SS时往往病情复杂且凶险,在使用激素及免疫抑制剂治疗同时,还需要特别警惕患者面临的高感染风险,根据病情及时调整激素与免疫抑制剂的用量,面对有肺动脉高压及心力衰竭的患者,还应特别注意保持补液与利尿消肿抗心力衰竭之间的平衡。

#### 参 考 文 献

- [1] FICHTNER ML, JIANG RY, BOURKE A, et al. Autoimmune pathology in myasthenia gravis subtypes is governed by divergent mechanisms of immunopathology[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 776.
- [2] DRESSER L, WLODARSKI R, REZANIA K, et al. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2235.
- [3] CALDERON LM, POPE JE. Scleroderma epidemiology update[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2021, 33(2): 122-127.
- [4] 邹和建,朱小霞,戴生明,等. 系统性硬化病诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(8): 874-882.
- [5] ZIVKOVIĆ SA, MEDSGER TA Jr. Myasthenia gravis and scleroderma: two cases and a review of the literature[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007, 109(4): 388-391.
- [6] DALAKAS MC. Novel future therapeutic options in myasthenia gravis[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(9): 936-941.
- [7] 李媛,楚兰,张艺凡. 重症肌无力免疫学机制研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2015, 22(3): 209-214.
- [8] FUSCHIOTTI P. T cells and cytokines in systemic sclerosis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(6): 594-599.
- [9] YOSHIZAKI A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis[J]. *Immunol Lett*, 2018, 195: 76-82.
- [10] LIU MG, WU WY, SUN XF, et al. New insights into CD4(+) T cell abnormalities in systemic sclerosis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 28: 31-36.
- [11] FUSCHIOTTI P. Current perspectives on the role of CD8<sup>+</sup> T cells in systemic sclerosis[J]. *Immunol Lett*, 2018, 195: 55-60.

- [12] THANVI BR, LO TCN. Update on myasthenia gravis[J]. Postgrad Med J, 2004, 80(950): 690-700.
- [13] PRIOLA AM, PRIOLA SM. Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor[J]. Clin Radiol, 2014, 69(5): e230-e245.
- [14] MICHAUD M, GAUDIN C, BRECHEMIER D, et al. [Reynolds syndrome revealing a malignant thymoma][J]. Rev Med Interne, 2013, 34(3): 171-173.
- [15] FERRI C, COLACI M, BATTOLLA L, et al. Thymus alterations and systemic sclerosis[J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45(1): 72-75.
- [16] KURTEVA EK, BOYADZHIEVA VV, STOILOV NR. Systemic sclerosis in mother and daughter with susceptible HLA haplotype and anti - topoisomerase I autoantibodies[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(6): 1001-1009.
- [17] CHEN P, TANG XQ. Gut microbiota as regulators of Th17/Treg balance in patients with myasthenia gravis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 803101.
- [18] YANG HW, HAO JW, PENG XL, et al. The association of HLA-DQA1\*0401 and DQB1\*0604 with thymomatous myasthenia gravis in northern Chinese patients[J]. J Neurol Sci, 2012, 312(1/2): 57-61.
- [19] YOUSEFIPOUR GA, SALAMI Z, FARJADIAN S. Association of HLA-DQA1\*0101/2 and DQB1\*0502 with myasthenia gravis in southern Iranian patients[J]. Iran J Immunol, 2009, 6(2): 99-102.
- [20] ARNETT FC. HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis)[J]. Int Rev Immunol, 1995, 12(2-4): 107-128.
- [21] XU YZ, MO NF, JIANG ZW, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-DRB1 allele polymorphisms and systemic sclerosis[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(6): 984-991.
- [22] CAVALCANTE P, MAGGI L, COLLEONI L, et al. Inflammation and Epstein - Barr virus infection are common features of myasthenia gravis thymus: possible roles in pathogenesis[J]. Autoimmune Dis, 2011, 2011: 213092.
- [23] CAVALCANTE P, SERAFINI B, ROSICARELLI B, et al. Epstein - Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus[J]. Ann Neurol, 2010, 67(6): 726-738.
- [24] CAVALCANTE P, GALBARDI B, FRANZI S, et al. Increased expression of toll - like receptors 7 and 9 in myasthenia gravis thymus characterized by active Epstein - Barr virus infection[J]. Immunobiology, 2016, 221(4): 516-527.
- [25] FATTAL I, SHENTAL N, MOLAD Y, et al. Epstein - Barr virus antibodies mark systemic lupus erythematosus and scleroderma patients negative for anti - DNA[J]. Immunology, 2014, 141(2): 276-285.
- [26] FARINA A, PERUZZI G, LACCONI V, et al. Epstein-Barr virus lytic infection promotes activation of toll-like receptor 8 innate immune response in systemic sclerosis monocytes[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 39.
- [27] MACHHUA S, SHARMA SK, KUMAR Y, et al. Detection of Epstein - Barr virus in systemic sclerosis patients: a molecular and serological based study[J]. Int J Rheum Dis, 2022, 25(12): 1431-1436.
- [28] RANGARAJAN V, MATIASZ R, FREED BH. Cardiac complications of systemic sclerosis and management: recent progress[J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29(6): 574-584.
- [29] VANDECASTEELE EH, DE PAUW M, BRUSSELLE G, et al. The heart and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis[J]. Acta Clin Belg, 2016, 71(1): 1-18.
- [30] YAQUB A, CHUNG L. Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2013, 15(1): 302.
- [31] SUZUKI S, UTSUGISAWA K, YOSHIKAWA H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis[J]. Arch Neurol, 2009, 66(11): 1334-1338.

责任编辑:龚学民