



电子、语音版

·综述·

重症肌无力的治疗研究进展

杜妙乔^{1,2}, 金洪^{1,2}, 姚舜禹^{1,2}, 刘澍^{1,2}, 彭永^{1,2}

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

摘要:重症肌无力(MG)是一种常见的神经肌肉接头(NMJ)传递障碍性疾病,主要由NMJ的乙酰胆碱和肌肉特异性受体酪氨酸激酶传递受阻、免疫系统障碍、基因等因素所引起。MG患者的主要症状是骨骼肌无力和异常疲劳,严重情况下可能导致呼吸或吞咽困难,危及生命。MG可发生在各个年龄阶段,治疗周期长且复杂。随着对疾病认识的不断提高,相关诊断和治疗取得了较为显著的进步,尤其是药物治疗方面取得了许多新的进展。MG治疗主要包括胆碱酯酶抑制剂、肾上腺糖皮质激素、免疫抑制剂、胸腺切除术等。对于MG危象的治疗主要包括免疫球蛋白、血浆置换、免疫吸附等方法,以及新型的血浆交换技术和辅助机械通气。随着药物的多样性进展,临床上对于药物的选择也有了更多考量,如经济能力、病情严重程度、疗效持久性、不良反应的严重程度等。该综述着重介绍了MG治疗药物的作用机制、主要适应证、用药方式和不良反应等内容,以便更好地选择符合病情的药物。该综述也提及部分其他的对MG可能有治疗作用的药物,特别是一些临床治疗效果较好的新型药物,如靶向生物制剂、补体抑制剂。通过该综述的阐述,可以更精准地选择合适的治疗药物,为患者减轻痛苦,同时也为药物研发提供未来方向。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(3): 90-98]

关键词:重症肌无力;药物治疗;研究进展

中图分类号:R746.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.03.014

Research advances in the treatment of myasthenia gravis

DU Miaojiao^{1,2}, JIN Hong^{1,2}, YAO Shunyu^{1,2}, LIU Shu^{1,2}, PENG Yong^{1,2}

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

Corresponding author: PENG Yong, Email: 1779342446@qq.com

Abstract: Myasthenia gravis (MG) is a highly prevalent disorder of neuromuscular junction (NMJ) transmission and is mainly caused by blockage of the transmission of acetylcholine receptors and muscle-specific receptor tyrosine kinase by the NMJ, immune system disorders, and genetic factors. MG patients have the cardinal symptoms of skeletal muscle weakness, abnormal fatigue, and breathing or swallowing difficulties in severe cases, which can be life-threatening. MG can affect individuals of all ages, often with a long and complex treatment process. With the increasing understanding of this disease, great achievements have been made in its diagnosis and treatment, especially pharmacotherapy. The main treatment methods for MG include cholinesterase inhibitors, adrenal glucocorticoids, immunosuppressants, and thymectomy, and the treatment methods for MG crisis include immunoglobulin, plasma exchange, immune adsorption, new plasma exchange techniques, and assisted mechanical ventilation. With the advances in the types of drugs, more considerations have been

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年湖南中医药大学联合基金项目(2022-44);湖南省卫生健康委科研计划课题(C202303076574)。

收稿日期:2023-08-30;**修回日期:**2024-06-24

作者简介:杜妙乔(2003—),女,在读硕士,主要从事神经系统疾病研究。Email:2900014678@qq.com。

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

given to the selection of drugs in clinical practice, such as economic capability, disease severity, durability of treatment efficacy, and severity of adverse events. This review introduces related drugs in terms of mechanism of action, main indications, methods of use, and adverse reactions, in order to select drugs that are more suitable for disease conditions. This review also introduces several other drugs that may have a certain therapeutic effect on MG, especially the new drugs with good efficacy in clinical treatment, such as targeted biologics and complement inhibitors. This review aims to help clinicians select proper therapeutic drugs and alleviate pain in patients, and it also provides the future directions for drug research and development. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(3): 90–98]

Keywords: myasthenia gravis; pharmacotherapy; research advance

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是神经系统常见的疾病,其逐渐上升的发病率不得不引起我们的重视。据估计,MG的发病率为每百万人每年5~30例^[1],死亡率呈明显上升趋势,尤其是儿童。MG患者在中国比西方国家更为多见^[2]。这对我们来说是一个巨大挑战。

本文主要通过探讨MG的发病机制、传统药物和新型药物,以及一些可能对MG治疗有效的药物进行综述,并对未来药物的发展进行展望。

1 MG主要的病理生理机制

1.1 乙酰胆碱抗体

乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibody, AchR-Ab)是一种多克隆抗体,主要成分是免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)。在过去5~10年,全球流行病学研究表明,每年每100万人中AchR-Ab相关的MG高达29例^[3]。90%的MG患者中都可检测出IgG自身抗体,且所有的IgG亚型都有可能参与疾病的发生。其主要的发病机制是自身抗体IgG激活突触后膜上的补体^[4]。此外,大多数抗体与抗原结合时也可以激活补体级联,导致相关膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的形成和突触后膜的损伤,引起传递功能障碍^[5]。由于产生AchR-Ab的浆细胞存在于循环、胸腺、淋巴器官中,因此胸腺滤泡增生和胸腺瘤会导致MG的发生^[6]。

1.2 Agrin-LRP4-MuSK通路

肌肉特异性激酶受体(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)是一种单通道跨膜蛋白,其功能是维持神经肌肉连接,包括突触后组织、突触特异性转录,以及突触前生长和分化^[7]。MuSK的主要成分为IgG和IgM抗体^[4]。IgG抗体主要属于IgG4亚类^[8],不激活补体,IgG4与fab臂交换,单价fab足以产生致病性。

Agrin是一种聚集蛋白抗体,根据来源可分为神经型(N-agrin)和肌肉型(M-agrin)。在MG的发病机制中,主要涉及N-agrin。对于AchR-Ab阳性的MG患者来说,其携带自身抗体低密度脂蛋白受体相关蛋白4(low density lipoprotein receptor related protein 4, LRP4)。该蛋白在神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)中扮演重要角色,并定位于突触后。N-agrin的Z8区域能够与LRP4的β

1结构域有效结合,形成一个四聚体,从而激活受体MuSK。MuSK通过DOK7的磷酸化过程激活AchR的聚集信号^[9-10]。此外,多克隆抗体的存在可能会激活与MuSK的二价抗体结合,从而诱导MuSK和AchR的聚集,并引发下游激活^[11]。这种跨膜蛋白与神经分子之间的相互作用在MG的发病机制中扮演着关键角色。

1.3 免疫系统

MG的发病中,活化的T细胞、B细胞、浆细胞和相关细胞因子也扮演着重要的角色。有研究显示,活化的滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)表达异常,Tfh是促进MG发展的关键T细胞亚群,其表达与MG的严重程度呈正相关^[12-13]。B细胞其致病作用与自身抗体和炎症介质的产生有关^[14]。MG的加重与胸腺生发中心变异和趋化因子CXC配体13[chemokine (C-X-C motif) ligand 13, CXCL13]表达的增加有关,与CD19⁺B细胞的变化成正比^[15]。在难治性血清阴性MG患者中,记忆B细胞被认为是优势B细胞亚群,而在AchR-Ab阳性MG患者中,naïve B细胞则是优势B细胞亚群。研究发现,可溶性CD22的血浆蛋白水平在难治性血清阴性MG患者中显著低于健康人群或AchR-Ab阳性MG患者,而可溶性CD22在成熟B细胞和记忆B细胞中表达^[16]。因此,对CD22的研究为MG治疗方法提供了新的方向。

补体系统在炎症、自身免疫和退行性疾病的发病机制中扮演着重要角色。研究表明,在AchR-Ab阳性MG患者中,补体激活的标志物增加^[17]。此外,一些研究发现,C5a水平与患者疾病严重程度呈正相关。通过激活补体系统,促使C3和C5转化酶的形成,最终形成MAC。MAC介导AchR的裂解和突触后膜的紊乱,导致NMJ处的突触传递错误,进而导致MG患者出现进行性肌肉无力和疲劳^[18-19]。补体消耗、补体系统异常激活和特异性补体激活状态与MG的发病都有相关性^[20]。

1.4 遗传和环境因素

在双胞胎或家族中发现了MG候选基因,这表明遗传因素在疾病中起着重要作用^[21]。环境因素包括病毒等微生物的感染。吸烟会影响MG的发生发展。有研究显示,MG发病后的吸烟暴露与病程中的全身表现显著相关^[22]。

1.5 其他因素

药物的不良反应,如免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICPI)与MG发生有关。ICPI被批准为靶向治疗多种恶性肿瘤的新疗法,但在接受治疗的多数病例中发现了AChR-Ab,且这些病例大多为新发MG^[23]。过量使用药物,如他汀类药物、抗生素类、 β -肾上腺素、钙通道阻滞剂、抗心律失常药物等,均可诱发MG^[24]。

2 MG的治疗进展

基于病理生理学机制,MG主要的治疗机制是减少抗体生成、清除抗体和减少抗体效应。

2.1 常规治疗

胆碱酯酶抑制剂通过抑制胆碱酯酶的活性,阻止ACh在突触间隙聚集,增强胆碱能活性,从而促使关节运动和肌肉活动。

2.1.1 吡啶斯地明 吡啶斯地明是大多数MG患者初始治疗的药物,也是孕妇MG患者的首选药物。每次60~120 mg,每日3~4次。不良反应主要包括胃肠道不适、支气管分泌增加和肌肉痉挛^[25]。

2.1.2 蛇毒三指 α -神经毒素 蛇毒中的三指 α -神经毒素(three-finger α -neurotoxins, α -3FNTx)会影响到NMJ的AChR,从而导致骨骼肌瘫痪。在曼巴蛇毒中发现的 α -3FNTx,是乙酰胆碱酯酶的有效抑制剂^[26]。

2.2 免疫治疗

2.2.1 肾上腺糖皮质激素 肾上腺皮质激素可以抑制自身免疫反应,减少AChR-Ab的生成,是重型MG患者的一线免疫抑制治疗方法。主要不良反应有动脉高血压、糖尿病、库欣样外观、骨质疏松、皮肤脆弱、病毒性疾病再激活和情绪变化等,在老年患者和有合并症的患者中不良反应发生率更高^[27]。

2.2.2 非类固醇免疫抑制剂 当对皮质类固醇疗效不佳或不耐受时,可单独使用非类固醇免疫抑制剂,包括硫唑嘌呤、环孢素、霉酚酸酯、甲氨蝶呤和他克莫司,不良反应主要有骨髓抑制和胃肠道症状^[28]。

2.2.3 AEB-07 AEB-07是一种特殊的蛋白激酶C抑制剂,可以抑制T淋巴细胞的活化,有助于纠正实验性自身免疫性MG(experimental autoimmune MG, EAMG)引起的大鼠T细胞亚型失衡。在短期治疗中,AEB-07可显著减少局部炎症反应,延缓疾病发作,并减轻相关的EAMG症状。AEB-07的不良反应主要表现为胃肠道症状,但在治疗过程中显示出很低的不良反应发生率和显著的疗效^[29]。

2.2.4 硼替佐米 硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,在研究中发现,硼替佐米可以诱导细胞凋亡,导致骨髓浆细胞减少81%,降低血浆IgG和抗AChR-Ab滴度。此外,硼替佐米还可以抑制突触后膜的超微结构损伤,改善神经肌肉传递障碍和整体肌无力症状^[30]。

2.2.5 特氟米特 特氟米特是一种选择性免疫抑制剂,

主要作用是通过抑制Tfh细胞的功能,进而减少B细胞被激活后产生的抗体数量。对于皮质类固醇依赖的MG患者来说,这可能是一种耐受性良好,且有效的治疗方法^[31]。在临床试验中,特氟米特对MuSK-MG有显著的改善作用,因此推测其可能作为长期治疗药物,适用于包括MuSK-MG在内的抗体介导的自身免疫性疾病^[32]。

2.2.6 抗体清除治疗 治疗性血浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE)是指使用中心静脉通路或外周静脉通路将血浆取出,并用白蛋白或新鲜冷冻血浆代替,快速清除血管中的自身抗体和其他体液因子的治疗方式,主要用于出现吞咽困难或呼吸困难的MG危象患者。TPE耐受性良好,主要不良反应是低血压/血管迷走神经反应^[33]。有研究表明,对于AChR-Ab阳性的全身性MG(generalized myasthenia gravis, gMG),用TPE可以快速改善呼吸系统症状^[34]。目前,低体积等离子血浆交换(the so-called low volume plasma exchange, LVPE)作为一种新的血液净化技术,采用基于纳米膜进行非选择性的血液成分分离与置换,已被用于MG急性加重期治疗,特别是对于呼吸困难患者的效果优于传统TPE^[35]。

静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是一种通过静脉输注给予的制剂,来源于汇集的人类血浆,经过高度纯化处理以获取富含 γ 球蛋白的组分。IVIG可通过调节抗体的生成来中和抗原,从而调节机体的免疫反应。相较于TPE,IVIG在治疗严重感染的患者时更为常见,该方法的不良反应发生率较低^[36]。

一项开放性的II期临床试验显示,皮下注射免疫球蛋白(subcutaneous immunoglobulin, SCIG)治疗12周内表现出了良好的安全性和耐受性,且在维持MG病情稳定性方面优于IVIG。其主要不良反应为皮肤症状。因此,SCIG显示出在MG治疗中具有良好的前景^[37]。

免疫吸附(immunoadsorption, IA)作为近期发展的一种特殊血液净化技术,在神经系统疾病包括罕见病的治疗中展现了重要作用,尤其在MG治疗中也取得了显著疗效。有回顾性研究表明,IA联合TPE或单独使用TA比TPE效果更佳,不良反应更小,这为难治性MG和MG危象患者提供了一种更好的选择^[25, 38]。

研究表明,TPE的次数与MG危象的预后无关,不可过度治疗^[39]。

2.3 新型药物:靶向生物制剂

靶向免疫疗法可降低B细胞存活、抑制补体活化和降低血清IgG浓度,其作用已在临床试验中得到肯定,部分已进入临床实践。见表1。

2.3.1 靶向B细胞 靶向B细胞的治疗策略主要聚焦于那些介导致病性B细胞成熟、分化或存活的分化抗原(cluster of differentiation, CD),特别是针对具有明确致病性的B细胞亚群中的这些CD分子。根据MG的发病机制

和所涉及的免疫致病靶点,通过阻断自身抗体的生成,从而抑制MG的发生和发展^[14]。其代表药物有利妥昔单抗、伊奈利珠单抗、迈泽妥单抗、CFZ533、贝利尤单抗、泰它西普、托珠单抗、萨特丽珠单抗等。

利妥昔单抗是一种嵌合抗CD20单克隆抗体。在MuSK-Ab阳性的gMG患者初始免疫治疗反应不理想时,可以考虑使用利妥昔单抗^[40]。与病程较长的MG患者相比,近期新发的gMG患者对利妥昔单抗的临床反应更快、更完整,由此可见gMG患者及早使用利妥昔单抗可以降低疾病恶化和需要额外治疗的风险^[41]。基因变异,特别是Fc γ 受体遗传编码区域内的多态性,以及个体间的遗传差异,可能影响利妥昔单抗的治疗效果,导致不同患者间疗效有显著差异^[42]。有胸腺瘤切除史患者在接受利妥昔单抗治疗时应注意,其可能会导致胸腺瘤复发,以及引起B细胞清除延长^[43]。有研究发现,单独使用利妥昔单抗与免疫抑制剂联合利妥昔单抗的疗效相当,由此可见,利妥昔单抗可以作为皮质类固醇和非皮质类固醇激素替代品^[44-45]。

伊奈利珠单抗的Ⅲ期临床试验正在招募中度至重度的AChR-Ab阳性或MuSK-Ab阳性MG患者,以评估这些患者在第1、5和183天接受伊奈利珠单抗治疗的疗效及安全性^[46]。其主要不良反应是尿路感染、鼻咽炎、背痛和输液相关反应^[47]。

迈泽妥单抗是一种全人源IgG1 λ 单抗,其与CD38结合,具有良好的耐受性。使用迈泽妥单抗可使浆母细胞和自然杀伤细胞的持久减少,在系统性红斑狼疮治疗中表现出良好的疗效,对于MG患者可能是一种有效的免疫抑制剂^[48]。

CFZ533是一种完全人源抗CD40单克隆抗体。Ⅱ期临床试验结果显示,与安慰剂组相比,使用CFZ533可以改善患者的日常活动,且可提高患者生活质量,尤其是对于胸腺未切除的中重度MG患者可显著改善症状,且具有较好的安全性。该研究提示,CFZ533对无胸腺切除MG患者的治疗是可行的^[49]。治疗采用每4周1次,10 mg/kg,静脉注射。其主要不良反应为血液系统和淋巴系统相关反应、胃肠道反应、感染^[50]。

贝利尤单抗在体外实验中展现出有效清除由B细胞活化因子介导的B细胞刺激的能力,这一特性使其被应用于系统性红斑狼疮的治疗中。然而,对于MG患者使用贝利尤单抗的结果却是令人失望的,在Ⅱ期临床试验中,治疗组和安慰剂组相比症状没有显著改善,以失败告终^[51]。

泰它西普的主要机制是通过同时作用于B淋巴细胞刺激因子和增殖诱导配体,来抑制浆细胞和成熟B细胞的发育和存活^[52]。在治疗上160 mg和240 mg两种剂型均是有效且安全的(每周1次,持续24周),在12周和24周时患者的临床症状均有明显改善^[53]。一项回顾性研究

显示,泰它西普治疗难治性gMG 1个月时,药效达到最高,3个月时症状好转,6个月时症状显著缓解,甚至有1例患者在停用药物后仍出现持久的疗效^[54]。

使用托珠单抗治疗屈光性MG患者和高滴度AChR-Ab阳性MG患者后,患者的临床症状得到明显改善,托珠单抗可以作为治疗难治性gMG的一种选择。其主要不良反应有鼻咽炎,严重时穿孔性憩室炎等^[55-56]。有研究发现,小剂量托珠单抗联合激素类药物对晚发型MG患者的严重症状有缓解作用^[57]。

萨特丽珠单抗的Ⅲ期临床试验正在招募MG患者。萨特丽珠单抗的初始给药方案为每2周1次,随后每4周1次,皮下注射^[46]。

尽管单克隆抗体在治疗中展现出显著的益处,但同时也伴随着严重不良反应。因此,在使用过程中必须进行全面而细致的评估,以确保能够最大限度地发挥其治疗效益,同时最小化不良反应的风险。

2.3.2 靶向新生儿晶体可结晶片段受体拮抗剂 新生儿晶体可结晶片段受体(neonatal fragment crystallizable receptor, FcRn)的拮抗作用正在被积极研究,旨在治疗多种由IgG介导的自身免疫性疾病。通过药物阻断FcRn受体,促进IgG自身抗体降解和清除,从而有效阻止或延缓MG发生和发展。主要代表药物有尼卡利单抗、艾加莫德、洛利昔珠单抗等。

尼卡利单抗与其他FcRn靶向药物相比,通过与FcRn结合实现饱和,可在MG治疗中快速结合IgG,主要用于治疗广泛型MG。治疗后,MG患者的日常生活活动评分显著改善^[58]。

艾加莫德是一种人工的IgG1抗体Fc,对FcRn具有高亲和力,同时又具有pH依赖性。艾加莫德的推荐剂量为10 mg/kg,用生理盐水稀释,静脉滴注1 h,每周1次,连用4周,单次输注的最大剂量为1 200 mg。在相同的治疗周期内,与其他FcRn拮抗剂相比,艾加莫德的疗效最好^[59-60]。在治疗AChR-Ab阳性gMG患者时发现,在多个治疗周期中AChR-Ab阴性MG患者也能得到相应的疗效^[61]。与安慰剂组比较,艾加莫德治疗后,从第1周开始一直到第7周,MG患者的量表评分差异都具有统计学意义^[62]。在MG危象的治疗上,艾加莫德也具有较大潜力。有病例报道显示,1例MG危象患者在接受艾加莫德治疗后,症状得到缓解^[63]。

洛利昔珠单抗能快速有效地治疗AChR-Ab阳性和MuSK-Ab阳性MG患者。在临床试验中显示,7 mg/kg和10 mg/kg这2种剂量均有很好的治疗效果和耐受性,10 mg/kg的治疗效果大于7 mg/kg,但不良反应发生率也较高^[64]。总的来说,与其他FcRn拮抗剂相比,洛利昔珠单抗对于Musk-Ab阳性Mg患者还是显示出了良好的效果^[65-66]。

2.3.3 补体抑制剂 补体系统作为炎症的推动因素,是先天免疫的核心组成部分,其职责在于识别和消灭细菌,并促进吞噬作用。补体介导的膜损伤和炎症,在NMJ处的突触后膜形成MAC,直接促进MG的发展。补体系统是治疗AChR-Ab阴性MG患者可行的靶点,通过抑制补体C5、C3和C1分子,可以破坏补体级联反应^[67]。在MG治疗中主要是针对C5,代表药物有依库珠单抗、雷夫利珠单抗、zilucopian等。

依库珠单抗是一种完全人源化单克隆抗体,其机制包括高亲和力结合人末端补体蛋白C5,并通过调节血清蛋白代谢组来抑制酶对C5a和C5b蛋白的裂解。该作用机制可阻止C5a引发的促炎细胞趋化及C5b引发的MAC的形成^[68]。依库珠单抗已被欧盟批准用于治疗AChR-Ab阳性的难治性gMG成人患者。有研究发现,接受依库珠单抗治疗的MG患者未出现MG危象,这表明依库珠单抗在治疗严重难治性MG方面可能具有潜在价值^[69-70]。有研究显示,在接受依库珠单抗治疗后,1名孕妇成功产下了1个健康婴儿,这对于那些有生育要求的难治性MG患者来说,依

库珠单抗可能是值得期待的药物^[71]。其主要不良反应为头痛、腹泻、恶心、上呼吸道感染^[72-73]。

雷夫利珠单抗通过增加FcRn的再循环,延长了血清浓度的维持时间,从而延长了治疗间隔时间^[74]。雷夫利珠单抗在治疗1周后改善了AChR-Ab阳性gMG患者的症状和肌肉力量,到治疗结束时仍有显著效果^[75]。雷夫利珠单抗在治疗gMG方面具有快速的临床效果和长期的临床反应,且安全^[76]。其主要不良反应为脑膜炎球菌感染、其他感染、输液相关反应^[77-78]。

zilucopian是一种皮下注射、自我给药的补体C5抑制剂,可增加与C5b结构域的结合,在空间上阻止C5b与C6的结合,通过双重机制来阻止末端补体通路的激活^[79]。zilucopian对缓解MG患者疲劳症状疗效显著^[80-81]。其主要不良反应为注射部位反应、头痛、腹泻、MG病情加重^[82]。

所有接受补体抑制剂治疗的患者均须同步接种脑膜炎奈瑟菌疫苗。对于无法在开始治疗前至少14 d内完成疫苗接种的患者,必须采取预防性抗生素治疗措施,以降低其感染风险^[83-84]。

表1 目前进行临床试验的靶向药物

靶向类型	作用方式	药物靶点	机制	药物名称	适应证	给药方式	不良反应	临床试验阶段	参考文献
靶向B细胞	直接	CD20	B细胞耗竭	利妥昔单抗	AChR - Ab 阳性/MuSK-Ab阳性gMG	每周1次, 375 mg/kg, 静脉注射	感染、血液系统相关反应、斑突、阵发性房颤	phase II : NCT02110706, 失败; phase III : NCT02950155	[40-41]
		CD19		伊奈利珠单抗	AChR - Ab 阳性/MuSK-Ab阳性MG	每6周1次, 300 mg/次, 静脉注射	尿路感染、鼻咽炎、背痛和输液相关反应	phase III : NCT04524273	[46-47]
		CD38		迈泽妥单抗	AChR - Ab 阳性/MuSK-Ab阳性MG	每周1次, 持续8周, 给药方式评估中	发热、头痛和体位性低血压	phase III : NCT04159805	[48]
		CD40		iscalim-ab	中重度gMG	每4周1次, 10 mg/kg, 静脉注射	血液系统和淋巴系统相关反应、胃肠道反应、感染	phase II : NCT02565576	[50]
	间接	BAFF	抑制B细胞成熟分化	贝利尤单抗	AChR/MuSK+MG	前4周每周1次, 10 mg/kg, 静脉注射, 随后隔1周1次	感染、腹痛、发热、血液系统反应	phase II : NCT01480596, 失败	[51]
		BLyS/APRIL		泰它西普	难治性gMG	每周1次, 160 mg 和 240 mg 两种剂量均有效		phase II : NCT04302103	[52]
		IL-6	抑制B细胞活化及分化	托珠单抗	难治性gMG	每2周1次, 162 mg, 随后每4周1次, 静脉注射	鼻咽炎、穿孔性憩室炎、感染等	phase II : NCT05067348	[55-56]
				萨特丽珠单抗	AChR - Ab 阳性/MuSK-Ab阳性MG	120 mg, 在第0、2和4周作为负荷剂量	感染、组织再生受到抑制、胃肠道穿孔	phase III : NCT04963270	[46]
FcRn拮抗剂			加速IgG清除	尼卡利单抗	gMG	30 mg/kg 和 60 mg/kg, 一次性给药	无显著不良反应	phase III : NCT04951622	[58]
				巴托丽单抗	AChR - Ab 阳性/MuSK-Ab阳性MG	每周1次, 680 mg 或 每2周1次, 340 mg, 静脉注射	无显著不良反应	phase III : NCT05403541	[58]
				艾加莫德	AChR - Ab 阳性/ AChR - Ab 阴性/ MuSK阳性MG	每周1次, 连用4周, 最大1 200 mg, 静脉注射	头痛、上呼吸道(肺)和尿路感染	已获批(美/日/欧)	[59]
				洛利昔珠单抗	AChR - Ab 阳性/MuSK-Ab阳性MG	7 mg/kg 和 10 mg /kg, 静脉注射	腹泻、上腹痛、呕吐、口腔疱疹、转移性鳞状细胞癌、瘙痒和深静脉血栓	phase III : NCT04124965	[64]

续表 1

靶向类型	作用方式	药物靶点	机制	药物名称	适应证	给药方式	不良反应	临床试验阶段	参考文献
靶向补体		补体抑制剂	阻断补体通路	依库珠单抗	AChR-Ab 阳性难治性 gMG/MuSK 阳性 MG	第 1、2、3 周 900 mg。4 周内加到 1 200 mg	头痛、腹泻、恶心、上呼吸道感染	已获批准	[72-73]
				雷夫利珠单抗	AchR - Ab 阳性 MG/ gMG/MuSK-Ab 阳性 MG	第 1 天的初始负荷剂量为 2 400 mg、2 700 mg 和 3 000 mg,第 15 天的维持剂量为 3 000 mg、3 300 mg 和 3 600 mg,静脉注射	脑膜炎球菌感染、其他感染、输液相关反应	已获批准	[77-78]
				ziluco-plan	AchR - Ab 阳性/ MuSK-Ab 阳性 MG	0.3 mg/kg,皮下自我给药	注射部位反应、头痛、腹泻、MG 病情加重	phaseⅢ :NCT04115293	[82]

注:MG=重症肌无力;gMG=全身性重症肌无力;CD=分化抗原;BAFF= B 细胞激活因子;BLyS=B 淋巴细胞刺激因子;APRIL=a proliferation inducing ligand;IL=白细胞介素;AChR=乙酰胆碱受体;MuSK=肌肉特异性激酶受体。

2.4 其他药物

2.4.1 青蒿素类药物 有研究证实,青蒿素和青蒿琥酯能降低淋巴细胞增殖,调节 Th1/Th2 细胞因子表达,增加 Treg 细胞计数和抗 R97 免疫球蛋白抗体的产生,通过细胞免疫来对 MG 患者发挥治疗作用^[85]。

2.4.2 二甲双胍 二甲双胍是治疗 2 型糖尿病使用最广泛的药物。有研究显示,口服二甲双胍可以直接抑制 B 淋巴细胞产生抗体,从而改善 EAMG 大鼠的症状,且这种自身抗体水平的下降,对血糖水平没有影响^[86]。

2.4.3 法舒地尔 法舒地尔是临床上使用的非特异型 ROCK 抑制剂之一。使用法舒地尔可改善实验性 EAMG 大鼠的病情严重程度,恢复 Th1/Th2/Th17/Treg 亚群的平衡。这间接说明 ROCK 活性失调可能参与了 MG 的致病性免疫反应,抑制 ROCK 活性可能是一种新的治疗 MG 的策略^[87]。

2.4.4 阿托伐他汀 研究表明,阿托伐他汀对树突状细胞进行了修饰,降低了致病抗体的水平和相对亲和力,抑制了生发中心反应,减少了 Tfh 和 IL-21 的产生,同时增加了调节性 B 细胞的数量。这些作用通过调节体液免疫反应来改善 EAMG 患者的症状^[88]。

2.4.5 芬戈莫德 芬戈莫德是肉豆杉素的结构类似物,芬戈莫德具有免疫调节功能。研究发现,预防性给予芬戈莫德可减少树突状细胞、Tfh 和抗体分泌细胞的数量,从而来改善 EAMG 患者的症状^[89]。

2.4.6 双歧杆菌 益生菌在 MG 的治疗中可作为一种补充疗法,其对肠道菌群稳态和炎症免疫反应有积极作用,在自身免疫性疾病实验模型中可能具有潜在的临床疗效。研究表明,在 EAMG 发病时,给予双歧杆菌对疾病的改善具有积极的影响^[90]。

3 小结与展望

目前,针对 MG 的药物研究和选择仍处于不成熟的阶

段,治疗难度大,使疾病痊愈仍然是一个挑战。但临床上,对 MG 的治疗取得了一些进展,尤其是生物制剂的靶向治疗方面。

导致 MG 药物治疗效果不佳的原因可能包括:①MG 的病因复杂,药物主要集中于单一途径的阻断,治疗效果有限。②药物种类繁多,选择困难。③医疗技术和教育水平的不同导致对疾病认识和重视程度不同,影响及时就医。④经济水平限制,不同国家和家庭的经济情况不同,限制治疗药物的选择。

解决方法:①加快研发靶向药物,探索新的靶点、结构和机制,也可以尝试多靶点、多方向的联合用药,以减少不良反应,增强药物的适应性和普及性。②加强对各种药物适应证和不良反应的认识,了解药物的效力,为患者提供更好的用药选择。③医务人员应重视对 MG 的临床判断能力,并正确用药,避免失误治疗。加强对患者进行相关疾病的宣传,提高患者对疾病的认识,增加患者的就诊率,以便早期治疗,并注重患者的心理治疗。④尽早将常规和有效的药物纳入国家医保体系,减轻患者的经济负担。新型有效药物也应尽早进入市场。

总的来说,虽然生物制剂已经取得了令人鼓舞的疗效,但药物治疗仍未取得突破性进展。随着药物的不断更新,相信不久的将来会出现疗效好、不良反应小、价格低的新型药物。

参 考 文 献

[1] RAHMAN MM, ISLAM MR, DHAR PS. Myasthenia gravis in current status: epidemiology, types, etiology, pathophysiology, symptoms, diagnostic tests, prevention, treatment, and complications - correspondence [J]. Int J Surg, 2023, 109(2): 178-180.

[2] ZHANG C, WANG F, LONG Z, et al. Mortality of myasthenia gravis: a national population-based study in China [J]. Ann Clin

- Transl Neurol, 2023, 10(7): 1095-1105.
- [3] PUNGA AR, MADDISON P, HECKMANN JM, et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(2): 176-188.
 - [4] LAZARIDIS K, TZARTOS SJ. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and therapeutics[J]. Front Immunol, 2020, 11: 212.
 - [5] GILHUS NE, TZARTOS S, EVOLI A, et al. Myasthenia gravis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 30.
 - [6] MARX A, PFISTER F, SCHALKE B, et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes[J]. Autoimmun Rev, 2013, 12(9): 875-884.
 - [7] DECHIARA TM, BOWEN DC, VALENZUELA DM, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo[J]. Cell, 1996, 85(4): 501-512.
 - [8] BORGES LS, RICHMAN DP. Muscle-specific kinase myasthenia gravis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 707.
 - [9] HIGUCHI O, HAMURO J, MOTOMURA M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis[J]. Ann Neurol, 2011, 69(2): 418-422.
 - [10] 鄢敏. 凝集蛋白 agrin 抗体致重症肌无力及 agrin 在肌肉再生中的作用研究[D]. 南昌:南昌大学, 2021.
 - [11] VERGOOSSEN DLE, AUGUSTINUS R, HUIJBERS MG. MuSK antibodies, lessons learned from poly- and monoclonality[J]. J Autoimmun, 2020, 112: 102488.
 - [12] ZHANG CJ, GONG Y, ZHU WL, et al. Augmentation of circulating follicular helper T cells and their impact on autoreactive B cells in myasthenia gravis[J]. J Immunol, 2016, 197(7): 2610-2617.
 - [13] 孙静,李晓玲,孙梦娇,等. 滤泡辅助性T细胞在重症肌无力发病机制中的研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(4): 314-320.
 - [14] HUDA R. New approaches to targeting B cells for myasthenia gravis therapy[J]. Front Immunol, 2020, 11: 240.
 - [15] ZHANG P, LIU YX, CHEN S, et al. Distribution of multi-level B cell subsets in thymoma and thymoma-associated myasthenia gravis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 2674.
 - [16] OKUZONO Y, MIYAKAWA S, ITOU T, et al. B-cell immune dysregulation with low soluble CD22 levels in refractory seronegative myasthenia gravis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1382320.
 - [17] DODIG D, GENG A, SELCHEN D, et al. Complement inhibition in myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Can J Neurol Sci, 2023, 50(2): 165-173.
 - [18] STASCHEIT F, CHUQUISANA O, KELLER CW, et al. Complement activation profiles in anti-acetylcholine receptor positive myasthenia gravis[J]. Eur J Neurol, 2023, 30(5): 1409-1416.
 - [19] OZAWA Y, UZAWA A, ONISHI Y, et al. Activation of the classical complement pathway in myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies[J]. Muscle Nerve, 2023, 68(5): 798-804.
 - [20] SAN PP, JACOB S. Role of complement in myasthenia gravis[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1277596.
 - [21] 贾雪莹,巩丽,张伟. 重症肌无力病因学及发病机制的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(4): 368-372.
 - [22] MIYAZAKI Y, NIINO M, SAKUSHIMA K, et al. Association of smoking and generalized manifestations of myasthenia gravis[J]. Intern Med, 2022, 61(11): 1693-1698.
 - [23] KHALID F, GUPTA R, GOR R, et al. Neurological adverse effects of immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. World J Oncol, 2023, 14(2): 109-118.
 - [24] HUANG EJC, WU MH, WANG TJ, et al. Myasthenia gravis: novel findings and perspectives on traditional to regenerative therapeutic interventions[J]. Aging Dis, 2023, 14(4): 1070-1092.
 - [25] SANDERS DB, WOLFE GI, BENATAR M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary[J]. Neurology, 2016, 87(4): 419-425.
 - [26] NIRTHANAN S. Snake three-finger α -neurotoxins and nicotinic acetylcholine receptors: molecules, mechanisms and medicine[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 181: 114168.
 - [27] SAFIPOUR Z, VAN DER ZANDEN R, VAN DEN BERGH J, et al. The use of oral glucocorticoids and the risk of major osteoporotic fracture in patients with myasthenia gravis[J]. Osteoporos Int, 2022, 33(3): 649-658.
 - [28] EVOLI A, DAMATO V. Conventional and emerging treatments and controversies in myasthenia gravis[J]. Expert Rev Neurother, 2023, 23(5): 445-456.
 - [29] JING F, HUANG W, MA Q, et al. AEB-071 ameliorates muscle weakness by altering helper T lymphocytes in an experimental autoimmune myasthenia gravis rat model[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e924393.
 - [30] KHALESI N, KORANI S, KORANI M, et al. Bortezomib: a proteasome inhibitor for the treatment of autoimmune diseases[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(5): 1291-1306.
 - [31] HUANG H, RAN H, LIU XX, et al. Leflunomide ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by regulating humoral and cellular immune responses[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 93: 107434.
 - [32] YILMAZ V, ULUSOY C, HAJTOVIC S, et al. Effects of teriflunomide on B cell subsets in MuSK-induced experimental autoimmune myasthenia gravis and multiple sclerosis[J]. Immunol Invest, 2021, 50(6): 671-684.
 - [33] FERNÁNDEZ-FOURNIER M, KERGUELEN A, RODRÍGUEZ DE RIVERA FJ, et al. Therapeutic plasma exchange for myasthenia gravis, Guillain-Barre syndrome, and other immune-mediated neurological diseases, over a 40-year experience[J]. Expert Rev Neurother, 2022, 22(10): 897-903.

- [34] CHEN JX, FENG L, LI SY, et al. Therapeutic plasma exchange in AChR-Ab positive generalized myasthenia gravis: a real world study about its early response [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 2299-2308.
- [35] TONEV DG, MOMCHILOVA AB. Therapeutic plasma exchange in certain immune-mediated neurological disorders: focus on a novel nanomembrane - based technology [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 328.
- [36] PINTO AA, DE SEZE J, JACOB A, et al. Comparison of IVIg and TPE efficacy in the treatment of neurological disorders: a systematic literature review [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023, 16: 17562864231154306.
- [37] PASNOOR M, BRIL V, LEVINE T, et al. Phase 2 trial in acetylcholine receptor antibody - positive myasthenia gravis of transition from intravenous to subcutaneous immunoglobulin: the MGSCIg study [J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(5): 1417-1424.
- [38] STRASSER E. Principles of therapeutic apheresis in neurological disease [J]. *Transfus Med Hemother*, 2023, 50(2): 88-97.
- [39] HANSEN M, NEILSON L, PARIKH M, et al. Greater number of plasma exchanges does not improve outcome in myasthenic crisis [J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2023, 24(4): 199-206.
- [40] NARAYANASWAMI P, SANDERS DB, WOLFE G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update [J]. *Neurology*, 2021, 96(3): 114-122.
- [41] PIEHL F, ERIKSSON-DUFVA A, BUDZIANOWSKA A, et al. Efficacy and safety of rituximab for new - onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(11): 1105-1112.
- [42] ZHOU Y, GUO R, XIA X, et al. A predictive nomogram for short-term outcomes of myasthenia gravis patients treated with low - dose rituximab [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(5): e14761.
- [43] REN J, WANG J, LIU R, et al. Case report: Persistent hypogammaglobulinemia in thymoma - associated myasthenia gravis: the impact of rituximab or Good's syndrome? [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1152992.
- [44] HÉRAUD C, BRESCH S, LANDES - CHÂTEAU C, et al. Rituximab alone is as effective as associated with steroids on naive patients with generalized myasthenia gravis [J]. *J Neurol*, 2024. [2024 - 06 - 20], <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12454-6>.
- [45] KEFALOPOULOU ZM, VELTSISTA D, GERMENI A, et al. Rituximab as a sole steroid - sparing agent in generalized myasthenia gravis: Long-term outcomes [J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(3): 1233-1242.
- [46] MENON D, BRIL V. Pharmacotherapy of generalized myasthenia gravis with special emphasis on newer biologicals [J]. *Drugs*, 2022, 82(8): 865-887.
- [47] FRAMPTON J E. Inebilizumab: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(12): 1259-1264.
- [48] FEDYK ER, ZHAO L, KOCH A, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti - CD38 cytolytic antibody TAK-079 in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(7): 1314-1325.
- [49] GOMEZMANCILLA B, MERIGGIOLI MN, GENGE A, et al. Efficacy and safety of iscalimab, a novel anti-CD40 monoclonal antibody, in moderate-to-severe myasthenia gravis: A phase 2 randomized study [J]. *J Clin Neurosci*, 2024, 119: 76-84.
- [50] BEECHER G, PUTKO BN, WAGNER AN, et al. Therapies directed against B-cells and downstream effectors in generalized autoimmune myasthenia gravis: current status [J]. *Drugs*, 2019, 79(4): 353-364.
- [51] KAEGLI C, STEINER UC, WUEST B, et al. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders [J]. *Allergy*, 2021, 76(9): 2673-2683.
- [52] DHILLON S. Telitacicept: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(14): 1671-1675.
- [53] YIN J, ZHAO M, XU X, et al. A multicenter, randomized, open - label, phase 2 clinical study of telitacicept in adult patients with generalized myasthenia gravis [J]. *Eur J Neurol*, 2024, 31(8): e16322.
- [54] LIN J, LI Y, GUI M, et al. Effectiveness and safety of telitacicept for refractory generalized myasthenia gravis: a retrospective study [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2024, 17: 17562864241251476.
- [55] JONSSON DI, PIRSKANEN R, PIEHL F. Beneficial effect of tocilizumab in myasthenia gravis refractory to rituximab [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(6): 565-568.
- [56] RUAN Z, TANG Y, GAO T, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(6): e14793.
- [57] YANG TT, WANG ZY, FAN ZX, et al. A pilot study on tocilizumab in very-late-onset myasthenia gravis [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 5835-5843.
- [58] LEU JH, VERMEULEN A, ABBES C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics across infusion rates of intravenously administered nipocalimab: results of a phase 1, placebo - controlled study [J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1302714.
- [59] SIVADASAN A, BRIL V. Clinical efficacy and safety of efgartigimod for treatment of myasthenia gravis [J]. *Immunotherapy*, 2023, 15(8): 553-563.
- [60] SACCÀ F, PANE C, ESPINOSA PE, et al. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: a systematic review, meta - analysis and network meta - analysis [J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(12): 3854-3867.
- [61] HOWARD JF, JR., BRIL V, VU T, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+) : interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1284444.
- [62] HEO YA. Efgartigimod alfa in generalised myasthenia gravis: a

- profile of its use[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(5): 467-473.
- [63] ZHANG Z, YANG M, LUO T, et al. Rescue treatment with add-on efgartigimod in a patient with impending myasthenic crisis: a case report [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2024, 17: 17562864241254895.
- [64] BRIL V, DRUŽDŽ A, GROSSKREUTZ J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(5): 383-394.
- [65] LI J, WU X, CHU T, et al. The efficacy and safety of FcRn inhibitors in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2024, 271(5): 2298-2308.
- [66] MATIC A, ALFAIDI N, BRIL V. An evaluation of rozanolixizumab-noli for the treatment of anti-AChR and anti-MuSK antibody - positive generalized myasthenia gravis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(12): 1163-1171.
- [67] NAIR SS, JACOB S. Novel immunotherapies for myasthenia gravis[J]. *Immunotargets Ther*, 2023, 12: 25-45.
- [68] NELKE C, SCHROETER CB, STASCHEIT F, et al. Eculizumab treatment alters the proteometabolome beyond the inhibition of complement [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(13): e169135.
- [69] KIM S, LEE JJ, SEOK HY. Eculizumab as a promising rescue therapy for acute exacerbations of myasthenia gravis[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(12): 4573-4574.
- [70] OHNARI K, HASHIMOTO T, IWANAKA Y, et al. Dramatic improvement in refractory myasthenia gravis with eculizumab treatment: a case report[J]. *J Neurol*, 2024, 271(5): 2902-2905.
- [71] LI X, MEHRABYAN A. Managing myasthenia gravis with eculizumab monotherapy through pregnancy [J]. *Can J Neurol Sci*, 2023, 50(5): 803-805.
- [72] XIAO H, WU K, LIANG X, et al. Clinical efficacy and safety of eculizumab for treating myasthenia gravis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 715036.
- [73] CHEN H, QIU Y, YIN Z, et al. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1280226.
- [74] KONEN FF, JENDRETZKY KF, RATUSZNY D, et al. Ravulizumab in myasthenic crisis: the first case report [J]. *J Neurol*, 2024, 271(5): 2898-2901.
- [75] VU T, MEISEL A, MANTEGAZZA R, et al. Summary of research: terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(5): 1435-1438.
- [76] VANOLI F, MANTEGAZZA R. Ravulizumab for the treatment of myasthenia gravis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(3): 235-241.
- [77] KANG C. Ravulizumab: A review in generalised myasthenia gravis[J]. *Drugs*, 2023, 83(8): 717-723.
- [78] VU T, ORTIZ S, KATSUNO M, et al. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis [J]. *J Neurol*, 2023, 270(6): 3129-3137.
- [79] SHIRLEY M. Zilucoplan: First Approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(1): 99-104.
- [80] WEISS MD, FREIMER M, LEITE MI, et al. Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan [J]. *J Neurol*, 2024, 271(5): 2758-2767.
- [81] HOWARD JF JR, BRESCH S, FARMAKIDIS C, et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2024, 17: 17562864241243186.
- [82] HOWARD JF JR, BRESCH S, GENG A, et al. 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(5): 395-406.
- [83] ZELEK WM, TAYLOR PR, MORGAN BP. Development and characterization of novel anti-C5 monoclonal antibodies capable of inhibiting complement in multiple species [J]. *Immunology*, 2019, 157(4): 283-295.
- [84] ALBAZLI K, KAMINSKI HJ, HOWARD JF JR. Complement inhibitor therapy for myasthenia gravis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 917.
- [85] EFFERTH T, OESCH F. The immunosuppressive activity of artemisinin-type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(6): 3023-3061.
- [86] CUI Y, CHANG L, WANG C, et al. Metformin attenuates autoimmune disease of the neuromotor system in animal models of myasthenia gravis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105822.
- [87] SONG J, XI JY, YU WB, et al. Inhibition of ROCK activity regulates the balance of Th1, Th17 and Treg cells in myasthenia gravis[J]. *Clin Immunol*, 2019, 203: 142-153.
- [88] LI H, WANG CC, ZHANG M, et al. Statin-modified dendritic cells regulate humoral immunity in experimental autoimmune myasthenia gravis[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2015, 68: 284-292.
- [89] LIU Y, YANG CL, YANG B, et al. Prophylactic administration of fingolimod (FTY720) ameliorated experimental autoimmune myasthenia gravis by reducing the number of dendritic cells, follicular T helper cells and antibody-secreting cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107511.
- [90] RINALDI E, CONSONNI A, CORDIGLIERI C, et al. Therapeutic effect of bifidobacterium administration on experimental autoimmune myasthenia gravis in Lewis rats [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2949.

责任编辑:龚学民