

中国难治性全身型重症肌无力诊断和治疗专家共识(2024 版)

中国罕见病联盟神经罕见病专业委员会 中国罕见病联盟重症肌无力协作组 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组

通信作者:赵重波,复旦大学附属华山医院神经内科 华山医院罕见病中心 国家神经疾病医学中心,上海 200040,Email: zhao_chongbo@fudan.edu.cn; 焉传祝,山东大学齐鲁医院神经内科,济南 250012,青岛市疑难罕见病中心,青岛 266035,Email: czyan@sdu.edu.cn

【摘要】 难治性全身型重症肌无力(gMG)是对常规免疫治疗药物反应有限、不能耐受药物不良反应或病情易反复、难以达到治疗目标的一类疾病。为了便于在临床研究中对其诊断标准形成共识,为难治性 gMG 的诊疗方案及新型靶向药物的规范使用提供参考依据,中国罕见病联盟神经罕见病专业委员会、中国罕见病联盟重症肌无力协作组和中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组的相关专家基于当前最佳循证证据,结合我国的国情,讨论并制订了中国难治性 gMG 诊断和治疗专家共识(2024 版),内容包括难治性 gMG 的诊断标准、危险因素、抗体复核、合并疾病鉴别及治疗等。

【关键词】 重症肌无力; 诊断; 治疗; 共识

Expert consensus for diagnosis and treatment of refractory generalized myasthenia gravis in China (2024)

Neurology Society of China Alliance for Rare Diseases, Chinese Myasthenia Gravis Collaboration Group, Chinese Society of Neuromuscular Disease

Corresponding authors: Zhao Chongbo, Department of Neurology and Huashan Rare Disease Center, Huashan Hospital, Fudan University, National Center for Neurological Disorders, Shanghai 200040, China, Email: zhao_chongbo@fudan.edu.cn; Yan Chuazhu, Department of Neurology, Qilu Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China, Qingdao Rare and Undiagnosed Disease Center, Qingdao 266035, China, Email: czyan@sdu.edu.cn

【Abstract】 Refractory generalized myasthenia gravis (gMG) is a subtype of myasthenia gravis that exhibits limited response to conventional immunosuppressive drugs or has a tendency for recurrence, thereby posing challenges in achieving treatment goals. To establish the consensus on diagnostic criteria and treatment protocols of refractory gMG, experts from the Neurology Society of China Alliance for Rare Diseases, Chinese Myasthenia Gravis Collaboration Group and Chinese Society of Neuromuscular Disease have developed this consensus. The consensus consists of diagnostic criteria, risk factors, antibody revalidation, identification of comorbidities, and treatment approaches for refractory gMG.

【Key words】 Myasthenia gravis; Diagnosis; Treatment; Consensus

Conflicts of interest: None declared

DOI:10.3760/cma.j.cn113694-20240222-00106

收稿日期 2024-02-22 本文编辑 郑晴

引用本文:中国罕见病联盟神经罕见病专业委员会,中国罕见病联盟重症肌无力协作组,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组.中国难治性全身型重症肌无力诊断和治疗专家共识(2024 版)[J].中华神经科杂志,2024,57(8):840-847. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240222-00106.



重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种由自身抗体介导的神经-肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)传递障碍的自身免疫性疾病,致病性乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体和肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific kinase, MuSK)抗体是其主要的责任抗体,该疾病可累及全身骨骼肌,临床特点为波动性无力和病理性疲劳^[1]。尽管大部分患者在常规免疫治疗(激素和非激素类免疫抑制剂)下可明显改善症状,但仍有10%~20%的患者对常规免疫治疗药物反应有限,不能耐受药物不良反应或病情易反复,难以达到症状缓解或微小状态(minimal manifestation status)的治疗目标,被称为难治性MG^[2],其住院率、病死率、机械通气使用率更高,医疗花费更多^[3-4]。

目前国内外对难治性全身型MG(generalized MG, gMG)尚缺乏诊疗指南和共识,为了便于在临床研究中难治性gMG的诊断标准形成共识,为难治性gMG的诊疗方案及新型靶向药物的规范使用提供参考依据,制订本共识。

难治性gMG的诊断标准

尽管国内外难治性gMG的诊断标准各异,但大多根据常规免疫治疗的用药种类、用药时间、疗效、药物不良反应和禁忌证、危象发生次数、挽救治疗次数以及减药后能否持续缓解等方面对患者进行评价。结合既往文献报道及编写组专家讨论的初步意见,我们达成了本共识中难治性gMG的诊断标准。

一、基本条件

1. 符合中国MG诊断和治疗指南(2020版)^[1]中的诊断标准。

2. 患者的重症肌无力日常生活活动能力量表(Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL)评分≥6分,且眼肌评分小于总分50%(表1)。

二、诊断条件

1. 足量足疗程使用至少2种常规免疫治疗药物(包括激素及非激素类免疫抑制剂)后,干预后状态(post-intervention status, PIS)为无变化或加重。

2. 足量足疗程使用至少2种常规免疫治疗药物后,PIS为改善,但MG-ADL评分仍≥6分且至少持续半年。

3. 足量足疗程使用至少2种常规免疫治疗药物后,PIS为缓解或改善,但在规律减量免疫治疗药物过程中,仍有每年≥2次的疾病症状加重(MG-ADL评分≥6分)。

4. 发生危象后经静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、血浆置换(plasma exchange)和大剂量静脉注射甲泼尼龙(intravenous high-dose methylprednisolone, IVMP)等多种免疫治疗且积极控制感染后,仍因MG所致呼吸肌无力而无法脱机拔管超过14 d的患者。

诊断标准:满足以上全部基本条件+4条诊断条件中的1条。

说明:2种常规免疫治疗药物包括激素和非激素类免疫抑制剂。足量足疗程:第一种:皮质类固醇激素:0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,至少8周。第二种:以下非激素类免疫抑制剂的任何一种:(1)硫唑嘌呤:1.5~2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分2~3次服用,至少24周;(2)甲氨蝶呤:每周15 mg,至少24周;(3)吗替麦考酚酯:0.75~1.00 g/次,每日2次,至少24周;(4)环磷酰胺:静脉滴注400~800 mg/周,或100 mg/d,分2次口服,总量至少15 g;(5)他克莫司:2~3 mg/d,且至

表 1 重症肌无力日常生活活动能力量表
Table 1 Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Scale

等级	0分	1分	2分	3分	得分
1. 说话	正常	间歇性含混不清或有鼻音	持续性的含混不清或有鼻音,但能被理解	讲的话难以被理解	
2. 咀嚼	正常	咀嚼固体食物乏力	咀嚼软质食物乏力	需要留置胃管	
3. 吞咽	正常	偶尔会发生呛咳	经常呛咳,需要更换饮食	需要留置胃管	
4. 呼吸	正常	用力时呼吸短促	休息时呼吸短促	需要用呼吸机	
5. 刷牙或梳头有困难	没有	稍感费力但不需要休息	需要休息	无法完成其中之一的行为	
6. 从椅子上起身站立有困难	没有	轻度困难,有时需要用手帮忙	中度困难,经常需要用手帮忙	严重困难,需要协助	
7. 视物成双	没有	有,但并非每天	每天都有,但并非一直有	一直都有	
8. 眼睑下垂	没有	有,但并非每天	每天都有,但并非一直有	一直都有	
总分					

少 1 次谷浓度大于 4.8 ng/ml, 至少 12 周; (6) 环孢素: $2\sim 4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 分 2 次服用, 且至少 1 次空腹浓度大于 100 ng/ml, 至少 24 周。因禁忌证、合并症或不能耐受药物不良反应而不能完成足量足疗程使用某一种常规免疫治疗药物, 等同于足量足疗程使用一种常规免疫治疗药物后疗效不好。

难治性 gMG 的危险因素

第一, 国内外回顾性研究发现, 发病年龄早和女性患者比例高是难治性 gMG 的共同特点^[5-8]。亦有文献报道难治性 MG 患者中 MuSK 抗体阳性的比例较非难治性 MG 更高^[9]。第二, 治疗不规范及用药依从性差, 如疾病早期未足量足疗程使用免疫治疗药物, 或减药过快, 或过早停药。第三, 持续存在加重 MG 的诱因, 如使用潜在加重 MG 症状的药物、感染、营养不良、手术、不良情绪、胸腺瘤复发或转移等。第四, 病程长、复发次数多导致 NMJ 结构损害难以完全修复^[10]。

难治性 gMG 的抗体复核及合并疾病鉴别

目前国内使用的 MG 抗体检测方法包括: 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、放射免疫沉淀法 (radioimmunoprecipitation assay, RIPA) 和基于细胞底物的实验法 (cell-based assay, CBA)。

推荐意见: (1) 对于难治性 gMG, 若既往 RIPA 或 ELISA 检测 MG 抗体为阴性, 建议换用 CBA 再次检测; 若既往 CBA 检测为阴性, 建议换用 RIPA 或 ELISA 再次检测。 (2) 若复核抗体仍为阴性, 可根据临床情况复核新斯的明试验、肌电图+神经传导速度+重复电刺激、基因检测、肌肉活组织检查 (活检)、MG 抗体以外其他神经肌肉病自身抗体检测, 以排除先天性肌无力综合征、眼咽型肌营养不良、肢带型肌营养不良、单纯线粒体肌病、慢性进行性眼外肌麻痹、糖原累积病、脂质沉积性肌病、炎性肌病、运动神经元病等。

合并疾病也可导致患者 MG-ADL 及定量 MG 评分 (quantitative MG scores, QMGS) 结果不改善, 如类固醇肌病、颈腰椎病、周围神经病导致肢体无力; 肺炎、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺栓塞、心肌梗死、心功能衰竭导致憋气等, 在判定难治性 gMG 时可结合新斯的明试验前后无力症状是否客观改善

以及其他相关检查综合考虑予以鉴别。

难治性 gMG 的治疗

一、治疗目标

PIS 达到微小状态 (指没有任何因肌无力引起的功能受限, 经专业的神经肌病医生检查可发现某些肌群无力) 或更好, 且治疗相关不良反应 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) ≤ 1 级^[11] (CTCAE 1 级: 所用治疗未引起临床症状或症状轻微, 不需要干预)。

二、治疗原则

对治疗不规范或不能耐受药物不良反应的 gMG 患者, 可调整常规免疫治疗药物的剂量或更换种类后足量足疗程使用; 若因诱因未控制、合并症导致疗效不佳, 应积极控制诱因、治疗合并症。对判定为难治性 gMG 的患者, 应以治疗达标为导向, 将患者纳入慢病管理体系, 采取升级免疫治疗策略进行个体化、规范化的治疗, 并依据病情严重程度及治疗需求决定是否联合使用快速起效 (fast-acting treatment) 策略及胸腺切除术^[12]。升级免疫治疗策略包括使用补体 C5 抑制剂、抗 CD20 单克隆抗体、他克莫司 (限于在前期规范治疗中未使用他克莫司的难治性 gMG 患者) 或免疫重建治疗。快速起效策略包括血浆置换、IVIG、IVMP 或这些方法的组合^[13], 亦可考虑快速起效的新型靶向药物, 如新生儿 Fc 受体 (neonatal Fc receptor, FcRn) 拮抗剂, 或改良的血液净化治疗措施, 如淋巴细胞血浆置换 (lymphoplasmapheresis, LPE) 和免疫吸附 (immunoadsorption) (诊断治疗路线见图 1)。

三、治疗药物和治疗措施

(一) 升级免疫治疗

1. 补体 C5 抑制剂: 依库珠单抗 (eculizumab) 是目前唯一通过 III 期临床试验验证的以 AChR 抗体阳性难治性 gMG 为适应证的上市药物, 有 B 级循证医学证据^[14]。依库珠单抗为人源化的免疫球蛋白 IgG2/4 κ 单克隆抗体, 靶向抑制 C5 向 C5a 和 C5b 转化, 阻断补体激活和膜攻击复合物 (membrane attack complex) 的形成, 从而减少对 NMJ 的破坏和 AChR 的丢失, 发挥治疗作用。依库珠单抗治疗难治性 gMG 的具体用法: 初始治疗期为 4 周, 每周 1 次静脉输注 900 mg, 维持期从第 5 周开始, 静脉输注 1 200 mg, 后续每 2 周静脉输注 1 200 mg。一般在用药后 1 周开始起效, 12 周时疗效较为明显。开

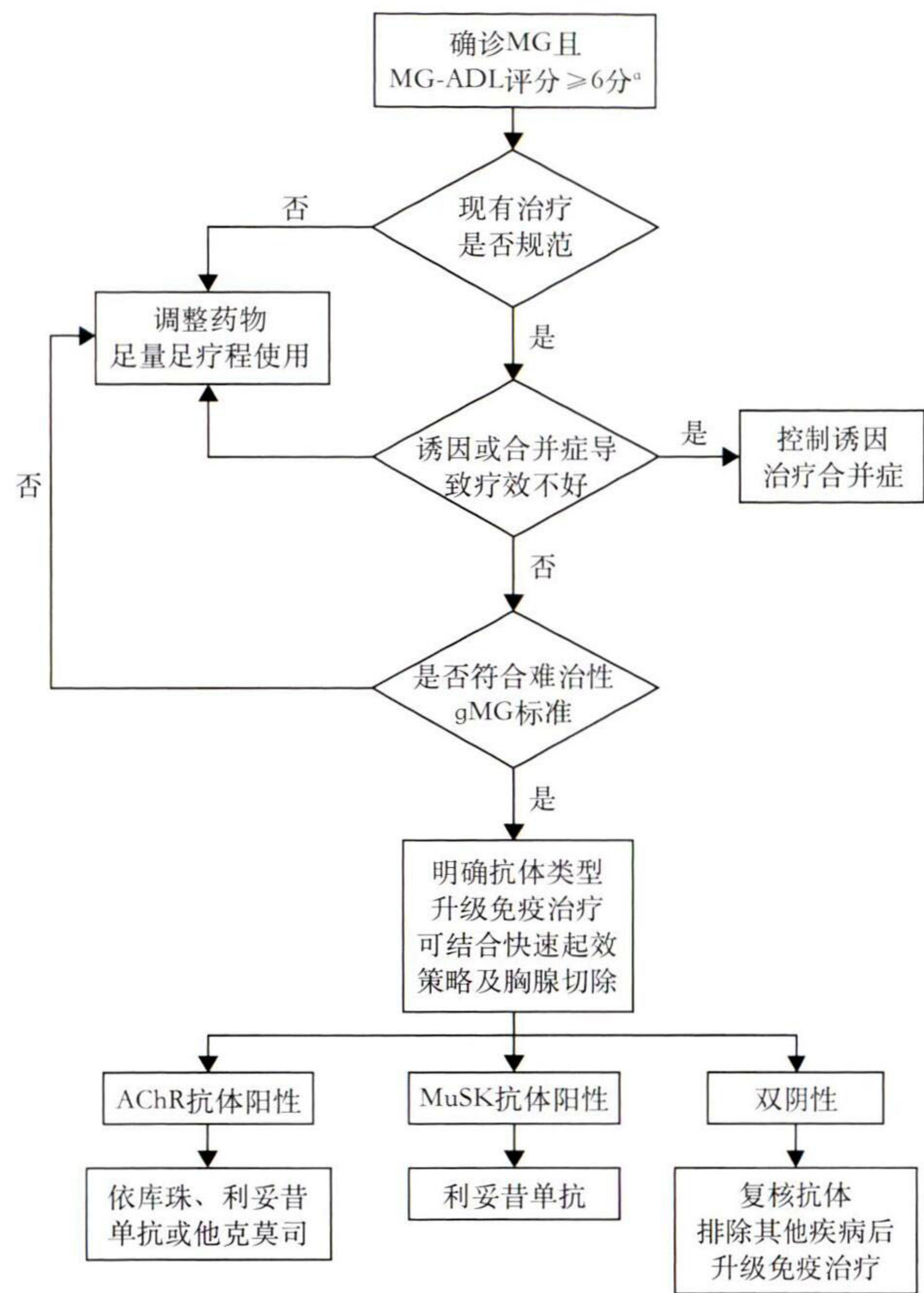


图 1 难治性全身型重症肌无力(gMG)诊断治疗路线图(本图为作者原创)

Figure 1 Diagnosis and treatment roadmap for refractory generalized myasthenia gravis (gMG; this picture is original by the authors)

放标签扩展研究结果显示,依库珠单抗能显著增加达到微小状态或更好的患者比例,减少MG病情恶化^[15],并减少伴随用药(激素和非激素类免疫抑制剂)的种类和剂量^[16]。潜在不良反应为脑膜炎球菌感染,因此所有患者必须在给药前至少2周接种脑膜炎球菌疫苗,若因病情所限不能完成接种,可在预防性使用抗生素的基础上使用依库珠单抗,待病情允许后补充接种。在使用过程中需关注潜在输液反应。

此外,同属于补体C5的抑制剂zilucoplan和ravulizumab在治疗gMG的关键性Ⅲ期临床研究中均获得积极结果^[17-18],已获美国FDA批准上市,在未来的临床实践中可参照依库珠单抗治疗难治性gMG的适应证。

2. 抗CD20单克隆抗体:利妥昔单抗(rituximab)是免疫球蛋白IgG1κ类的鼠-人嵌合型

单克隆抗体,靶向B细胞表面的CD20抗原,可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性反应(antibody-dependent cellular cytotoxicity)、补体依赖的细胞毒性反应(complement dependent cytotoxicity)以及直接诱导细胞凋亡等多种方式,耗竭人体内的CD20阳性B细胞。目前利妥昔单抗在临床上广泛用于治疗难治性gMG,多个前瞻性和回顾性研究结果表明利妥昔单抗能改善患者症状、减少合并使用糖皮质激素的剂量,且MuSK抗体阳性MG患者的治疗预后优于AChR抗体阳性患者,但均为C级循证医学证据,且初始剂量方案各有不同,一般包括:(1)利妥昔单抗375 mg/m²静脉输注,每周1次,连续用4周^[19];(2)利妥昔单抗100 mg静脉输注(第1天),500 mg静脉输注(第2天)^[20];(3)利妥昔单抗500 mg静脉输注^[21];(4)利妥昔单抗500 mg静脉输注,每2周1次,共2次^[22];(5)利妥昔单抗100 mg静脉输注,每周1次,连续3周^[23]。启动第2次治疗的时机包括:临床上无力症状再次加重、时隔6个月^[20, 24]、外周血B细胞^[23]或记忆B细胞^[25]达到一定比例等,一般时隔6个月启动下一次治疗较为多用,但总疗程没有统一共识。利妥昔单抗起效时间报道不一,一般为3~6个月^[26]。在使用前需进行T、B淋巴细胞亚群、感染指标^[27]和血清免疫球蛋白IgG、IgM和IgA的检测评估,以免加重本已存在的细胞和(或)体液免疫缺陷。主要不良反应包括发热、寒战、支气管痉挛、白细胞减少、血小板减少和进行性多灶性白质脑病等。

其他B细胞删除药物如靶向CD20的奥法妥木单抗(ofatumumab)和靶向CD19的伊奈利珠单抗(inelizumab)也有潜在的应用前景及潜在类似的不良反应。

3. 他克莫司(tacrolimus):在前期规范治疗中未使用他克莫司的难治性gMG患者,可将既往使用的非激素类免疫抑制剂更换为他克莫司。他克莫司为神经钙调蛋白抑制剂,通过抑制神经钙调蛋白磷酸酶通路,减少活化T细胞的增殖而发挥免疫抑制作用,还可通过抑制许多与Th细胞相互作用的细胞因子,减少B细胞所产生的抗体。此外,他克莫司能增加Ca²⁺从肌质网兰尼碱受体的释放,显著缩减兴奋收缩偶联时间,具有正性肌力作用。虽然2个Ⅲ期临床试验均未达到主要终点,但进一步分析结果表明,在治疗20周以后,他克莫司可减少激素的用量^[28],能使更多患者获得较大临床改善^[29]。国内外发表的C、D级循证医学证据的临床研究亦

支持他克莫司可以显著改善难治性 gMG 患者的临床症状并减少激素的剂量^[5, 30]。使用方法:他克莫司 3 mg/d, 分 2 次空腹口服。他克莫司血药浓度受代谢酶 CYP3A4 基因多态性、药物和食物等影响, 因此用药期间应定期监测血药浓度。主要不良反应包括血糖升高、腹痛、腹泻、震颤、肝肾功能损害以及罕见的骨髓抑制, 在使用期间需定期监测血糖、肝功能和血常规。

4. 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT): 自体或异体的造血干细胞移植可以重新建立免疫系统。2009 年, 美国加州报道了第 1 例异体外周造血干细胞移植的难治性 gMG 患者的病例。在移植后的 40 个月内, 虽然该患者体内的 AChR 抗体水平仍然较高, 但他的肌无力症状完全消失, 可停止使用免疫治疗药物^[31-32]。在之后的病例报道中, 自体干细胞移植也达到了良好的治疗效果, 患者能在耐受治疗的同时获得较长时间的完全缓解^[32-33]。然而, HSCT 目前多为病例报道, 对于这种治疗的长期疗效我们知之甚少, 仍需要长期随访及可靠的多中心前瞻性研究。

推荐意见: (1) 免疫治疗药物选择需结合药物疗效、起效时间、维持时间、不良反应、价格、可及性等因素综合决策。(2) AChR 抗体阳性难治性 gMG 患者可使用补体 C5 抑制剂(如依库珠单抗)、抗 CD20 单抗(如利妥昔单抗)或他克莫司(限既往未用药患者)治疗。(3) MuSK 抗体阳性难治性 gMG 可优先使用抗 CD20 单抗(如利妥昔单抗)治疗。(4) 除激素外, 利妥昔单抗不建议联用非激素类免疫抑制剂, 若确需使用, 应审慎评估和随访感染风险。(5) 对于经过常规免疫治疗药物和生物靶向药物治疗后仍病情控制不佳, 且求治愿望较强的难治性 gMG 患者, 可在充分知情下探索性使用自体 HSCT。

(二) 快速起效治疗

1. 人体免疫球蛋白: 其作用机制可能与阻断 FcRn、中和循环抗体、增加免疫复合物的清除、抑制补体、免疫网络调节等有关。推荐剂量为 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 5 d 为 1 个疗程。多在 1 周内起效, 作用可持续 2 个月左右, 需注意高龄患者静脉血栓、心脑血管事件风险, 伴有肾功能损害的患者慎用。

2. 血浆置换和 LPE: 血浆置换的主要作用机制是清除循环中的致病性抗体和炎性介质, 同时能增加调节性 T 细胞和抑制性 T 细胞的数量、纠正 Th1 和 Th2 细胞比例失衡、增加 B 细胞和浆细胞对

免疫抑制药物的敏感性等^[34]。推荐置换量为 1.0~1.5 倍总血浆容量, 在 10~14 d 内进行 3~6 次置换, 置换液可用健康人血浆或白蛋白。多于首次或第 2 次血浆置换后 2 d 左右起效, 作用可持续 1~2 个月。不良反应包括血钙降低、低血压、继发性感染和出血等。IVIG 与血浆置换在危重 MG 患者中的疗效相当, 但使用 IVIG 治疗后 4 周内不建议进行血浆置换, 先用血浆置换的患者可根据病情需要序贯使用 IVIG 治疗。伴有感染的患者慎用血浆置换, 宜在感染控制后使用。

LPE 基于传统的血浆置换联合淋巴细胞去除技术, 可清除循环中的可溶性病理物质和致敏的 T、B 淋巴细胞^[35]。国内单中心研究结果表明在 MG 危象前和危象患者中都有较好疗效^[36]。推荐在每次置换中, 用等量的新鲜冰冻血浆替换总血浆体积(total plasma volume, TPV) 的 70%~80%, 同时移除 $(2\sim3) \times 10^9$ 个淋巴细胞。动态监测移除的细胞的总数和浓度, 并调整参数。TPV 的计算公式如下: $\text{TPV} = 0.065 \times (1 - \text{红细胞比容}) \times \text{体重}(\text{kg})$ 。LPE 治疗包括 1~3 个疗程, 每 3 天进行 1 次^[36]。不良反应和注意事项同血浆置换。

3. 免疫吸附: 通过免疫吸附柱的配体物质(如葡萄球菌素 A 和色氨酸)可以选择性地从血浆中去除免疫球蛋白, 不需要输注新鲜冰冻血浆。一项随机对照试验结果显示, 免疫吸附在 AChR 抗体阳性 MG 危象患者中的疗效与血浆置换相当^[37]。另一项随机对照研究结果表明免疫吸附在晚发型 AChR 阳性 gMG 患者中的短期疗效优于 IVIG^[38]。推荐每周进行 2~3 次, 间隔 48 h 以上, 共 3~5 次。不良反应包括发热、过敏、低免疫球蛋白血症、继发性感染和出血等。

4. FcRn 拮抗剂: 艾加莫德(efgartigimod)是经基因编辑改造的人源 IgG1 Fc 片段, 可通过靶向结合 FcRn, 阻断 IgG 与之结合, 加速细胞内溶酶体对 IgG 的降解, 实现 IgG 的“内源性”清除, 降低致病性抗体水平以改善症状。目前已在中国获批上市用于治疗 AChR 阳性 gMG, 从机制而言有望治疗不区分抗体类型的难治性 gMG。使用方法为 10 mg/kg 静脉输注, 每周 1 次, 共 4 周为第 1 周期, 以后根据患者病情变化可给予第 2 周期治疗。艾加莫德多在用药后 1 周内出现症状改善, 在用药 4 周时可获得最大疗效^[39]。主要不良反应为潜在感染风险。

其他 FcRn 拮抗剂如洛利昔珠单抗(rozanolixizumab)和巴托利单抗也有潜在的应用

前景。

5. 大剂量激素冲击: IVMP 可通过抑制炎症细胞因子产生、抑制 B 细胞向浆细胞转化、减少抗体生成、促进炎症细胞凋亡等多种机制发挥免疫抑制作用。冲击疗法一般使用甲泼尼龙 1 000 mg 或 500 mg 静脉滴注, 持续 3~5 d。但 IVMP 诱发肌无力症状短期内加重及危象风险较高, 需在具备机械通气设施和设备的条件下审慎使用, 或与血浆置换、IVIG 等其他快速起效药物相结合, 需注意股骨头坏死、消化道出血、低钾血症、心律失常等风险。

推荐意见: (1) AChR 抗体阳性难治性 gMG 在疾病加重期或急需改善症状时可使用 IVIG、血浆置换、LPE 或免疫吸附治疗。(2) MuSK 抗体阳性难治性 gMG 患者在疾病加重期或急需改善症状时可使用血浆置换或 LPE 治疗, 不推荐使用 IVIG。(3) 可尝试将 FcRn 拮抗剂(如艾加莫德)用于治疗不区分抗体类型的难治性 gMG。(4) 使用快速起效治疗后需调整和(或)升级患者的基础免疫治疗药物。(5) 使用补体 C5 抑制剂(如依库珠单抗)或 FcRn 拮抗剂(如艾加莫德)等作用于 MG 免疫病理通路下游靶点的药物(指通过加速致病性抗体清除、减轻补体介导的损伤而实现治疗作用的药物, 包括 FcRn 拮抗剂、补体 C5 抑制剂等)时, 应适时联合使用作用于免疫病理通路上游靶点的免疫治疗药物(指通过抑制或清除免疫细胞、减少下游致病抗体产生而实现治疗作用的药物, 包括激素、非激素类免疫抑制剂、靶向 B 细胞的治疗等), 以期实现疗效的衔接和平衡长期使用补体 C5 抑制剂或 FcRn 拮抗剂的疗效/价格比。(6) IVMP 需在具备机械通气设施和设备条件下审慎使用。

(三) 胸腺切除治疗

推荐意见: (1) 对于胸腺瘤复发的难治性 gMG 患者应评估再次手术的可能性, 若不能手术, 则酌情使用放射治疗或化学治疗。(2) 对于非胸腺瘤的 AChR 抗体阳性、病程小于 5 年、年龄小于 65 岁的难治性 gMG 患者, 胸腺切除可能会带来获益。

难治性 gMG 是一组异质性较强的患者群体, 专科医生对“难治”的定义也会有不同的理解。参与共识制订的专家经过反复讨论, 最终形成国内外首个难治性 gMG 共识。随着新治疗方法的应用及其临床经验的不断积累, 难治性 gMG 的诊断标准和治疗策略也会及时更新。在临床实践中, 需结合最新循证医学证据, 将患者纳入慢病管理体系, 充分考虑患者的疾病严重程度、血清学特点、患者意

愿、治疗的风险及获益、药物可及性以及费用负担等, 在个体化原则的前提下, 以期达到既安全、有效, 又尽量减少费用负担的治疗目标。

执笔 岳耀先[山东大学齐鲁医院(青岛)]

专家组成员(按姓氏笔画排序) 卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王朝霞(北京大学第一医院)、刘明生(中国医学科学院北京协和医院)、刘敏(青岛大学附属医院)、李海峰(首都医科大学宣武医院)、杨欢(中南大学湘雅医院)、岳耀先[山东大学齐鲁医院(青岛)]、周红雨(四川大学华西医院)、赵重波(复旦大学附属华山医院)、段瑞生(山东第一医科大学第一附属医院)、姚晓黎(中山大学附属第一医院)、袁云(北京大学第一医院)、焉传祝[山东大学齐鲁医院 山东大学齐鲁医院(青岛)]、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、笪宇威(首都医科大学宣武医院)、蒲传强(解放军总医院第一医学中心)、管宇宙(中国医学科学院北京协和医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 李柱一(空军军医大学唐都医院)、刘卫彬(中山大学附属第一医院)、张华(北京医院)、常婷(空军军医大学唐都医院)

参 考 文 献

- [1] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.001. Neuroimmunology Branch of the Chinese Society of Immunology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis (2020)[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2021, 28(1): 1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.001.
- [2] Christopher T, Aishani B, Meg M, et al. Performance of different criteria for refractory myasthenia gravis[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(4): 1375-1384. DOI: 10.1111/ene.14675.
- [3] Xin H, Harris LA, Aban IB, et al. Examining the impact of refractory myasthenia gravis on healthcare resource utilization in the United States: analysis of a myasthenia gravis foundation of America patient registry sample[J]. J Clin Neurol, 2019, 15(3): 376-385. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.3.376.
- [4] Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, et al. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 12: 1756286419832242. DOI: 10.1177/1756286419832242.
- [5] Wu H, Chen L, Zhou X, et al. Effect of tacrolimus on soluble costimulatory molecules in patients with refractory myasthenia gravis[J]. J Neuroimmunol, 2022, 372: 577955. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2022.577955.
- [6] Veltsista D, Kefalopoulou Z, Tzartos J, et al. Autoantibody profile in myasthenia gravis patients with a refractory phase[J]. Muscle Nerve, 2022, 65(5): 607-611. DOI: 10.1002/mus.27521.
- [7] Rath J, Brunner I, Tomschik M, et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis[J]. J Neurol, 2020, 267(4): 1004-1011. DOI: 10.1007/s00415-019-09667-5.

- [8] Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients[J]. *Yale J Biol Med*, 2013, 86(2): 255-260.
- [9] Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Pla-Junca F, et al. Drug-refractory myasthenia gravis: clinical characteristics, treatments, and outcome[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(2): 122-131. DOI: 10.1002/acn3.51492.
- [10] Huijbers MG, Marx A, Plomp JJ, et al. Advances in the understanding of disease mechanisms of autoimmune neuromuscular junction disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(2): 163-175. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00357-4.
- [11] 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- [12] 李海峰. 重症肌无力治疗策略的演变及个体化治疗路径[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(31): 2492-2496. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210125-00237.
Li HF. Evolution of therapeutic strategies and individualized treatment pathways for myasthenia gravis [J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(31): 2492-2496. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210125-00237.
- [13] Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, et al. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. *Clin Exper Neuroimmunol*, 2023, 14(1): 19-27. DOI: 10.1111/cen3.12739.
- [14] Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(12): 976-986. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1.
- [15] Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 60(1): 14-24. DOI: 10.1002/mus.26447.
- [16] Nowak RJ, Muppidi S, Beydoun SR, et al. Concomitant immunosuppressive therapy use in eculizumab-treated adults with generalized myasthenia gravis during the REGAIN open-label extension study[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 556104. DOI: 10.3389/fneur.2020.556104.
- [17] Howard JF Jr, Bresch S, Genge 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7.
- [18] Vanoli F, Mantegazza R. Ravulizumab for the treatment of myasthenia gravis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(3): 235-241. DOI: 10.1080/14712598.2023.2185131.
- [19] Molimard A, Gitiaux C, Barnerias C, et al. Rituximab therapy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: the French experience[J]. *Neurology*, 2022, 98(23): e2368-e2376. DOI: 10.1212/WNL.00000000000020288.
- [20] Lu J, Zhong H, Jing S, et al. Low-dose rituximab every 6 months for the treatment of acetylcholine receptor-positive refractory generalized myasthenia gravis[J]. *Muscle Nerve*, 2020, 61(3): 311-315. DOI: 10.1002/mus.26790.
- [21] 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. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.2887.
- [22] Nelke C, Schroeter CB, Stascheit F, et al. Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(5): 548-554. DOI: 10.1136/jnnp-2021-328665.
- [23] Du Y, Li C, Hao YF, et al. Individualized regimen of low-dose rituximab monotherapy for new-onset AChR-positive generalized myasthenia gravis[J]. *J Neurol*, 2022, 269(8): 4229-4240. DOI: 10.1007/s00415-022-11048-4.
- [24] Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, et al. Resistant myasthenia gravis and rituximab: a monocentric retrospective study of 28 patients[J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(3): 251-258. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.12.004.
- [25] Ruetsch-Chelli C, Bresch S, Seitz-Polski B, et al. Memory B cells predict relapse in rituximab-treated myasthenia gravis[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(2): 938-948. DOI: 10.1007/s13311-021-01006-9.
- [26] Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria[J]. *J Neurol*, 2019, 266(3): 699-706. DOI: 10.1007/s00415-019-09191-6.
- [27] 国家神经疾病医学中心, 国家传染病医学中心, 上海市医学会神经内科专科分会, 等. 抗CD20单克隆抗体治疗神经免疫相关疾病期间感染管理上海专家建议(2022)[J]. *中华传染病杂志*, 2022, 40(2): 65-70. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20220110-00008.
National Medical Center for Neurological Disorders, National Medical Center for Infectious Disease, Shanghai Medical Association Neurology Committee, et al. Infection management during anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of neuroimmune diseases: Shanghai expert recommendations (2022) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2022, 40(2): 65-70. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20220110-00008.
- [28] Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(9): 970-977. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300148.
- [29] Zhou L, Liu W, Li W, et al. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017, 10(9): 315-325. DOI: 10.1177/1756285617721092.
- [30] Wu H, Wang Z, Xi J, et al. Therapeutic and immunoregulatory effects of tacrolimus in patients with refractory generalized myasthenia gravis[J]. *Eur Neurol*, 2020, 83(5): 500-507. DOI: 10.1159/000510396.
- [31] Strober J, Cowan MJ, Horn BN. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(5): 659-661. DOI: 10.1001/archneurol.2009.28.
- [32] Sossa Melo CL, Peña AM, Salazar LA, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory seropositive myasthenia gravis: a case report [J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29(2): 142-145. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.11.008.
- [33] Beland B, Hahn C, Jamani K, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant for the treatment of

refractory myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies[J]. Muscle Nerve, 2023, 67(2): 154-157. DOI: 10.1002/mus.27772.

[34] Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, et al. The role of plasma exchange in the treatment of refractory autoimmune neurological diseases: a narrative review[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2021, 16(4): 806-817. DOI: 10.1007/s11481-021-10004-9.

[35] Zhang Z, Yuan X, Jiang Y, et al. Effectiveness of lymphoplasmapheresis compared with therapeutic plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective evaluation[J]. Hematology, 2022, 27(1): 167-172. DOI: 10.1080/16078454.2021.2015842.

[36] Duan W, Zhou H, Dong X, et al. Application of lymphoplasmapheresis in the treatment of severe myasthenia gravis[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1018509. DOI: 10.3389/fneur.2022.1018509.

[37] Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis[J]. J Clin Apher, 2011, 26(6): 347-355. DOI: 10.1002/jca.20317.

[38] Liu JF, Wang WX, Xue J, et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis[J]. Ther Apher Dial, 2010, 14(2): 153-160. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00751.x.

[39] Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(7): 526-536. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9.

• 启事 •

本刊对文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,文题原则上不能使用缩略语,文中尽量少使用缩略语。已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文缩略语可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流

脑);若为外文缩略语可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:重症肌无力(myasthenia gravis, MG)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 中华神经科杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
ALT	丙氨酸氨基转移酶	GABA	γ-氨基丁酸	NE	去甲肾上腺素
ApoE	载脂蛋白E	GC	糖皮质激素	NGF	神经生长因子
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBV	乙型肝炎病毒	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中量表
ATP	三磷酸腺苷	HE	苏木素-伊红	PBS	磷酸盐缓冲液
CMV	巨细胞病毒	HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射体层摄影
CNS	中枢神经系统	HLA	人类白细胞抗原	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
CRP	C反应蛋白	ICU	重症监护病房	SNP	单核苷酸多态性
CT	电子计算机体层扫描	IL	白细胞介素	SOD	超氧化物歧化酶
CTA	电子计算机体层扫描血管造影	LDH	乳酸脱氢酶	SPECT	单光子发射计算机体层摄影
DSA	数字减影血管造影	MMSE	简易精神状态检查量表	TCD	经颅多普勒超声
DTI	弥散张量成像	MoCA	蒙特利尔认知评估量表	TIA	短暂性脑缺血发作
DWI	弥散加权成像	MRI	磁共振成像	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	MRA	磁共振血管造影	TOAST	急性卒中治疗试验
FLAIR	液体衰减反转恢复序列	MRV	磁共振静脉成像	WHO	世界卫生组织