

# 新型靶向生物制剂治疗重症肌无力的作用机制及临床研究进展<sup>Δ</sup>

周子靖\*,李劲频<sup>#</sup>(广西医科大学第一附属医院神经内科,南宁 530021)

中图分类号 R979.5;R746.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)23-3001-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.23.21



**摘要** 重症肌无力(MG)的药物治疗方案正从广谱免疫抑制剂的非特异性免疫抑制转向新型靶向生物制剂的精准治疗。本文综述了新型靶向生物制剂治疗MG的作用机制与临床研究进展,发现新型靶向生物制剂可通过“上游抑制B细胞活化与致病性自身抗体生成、中游阻断补体过度激活、下游加速致病性免疫球蛋白G降解”的三重机制,改善MG的症状。在临床上,CD20单抗类药物(如利妥昔单抗、奥法妥单抗)、贝利尤单抗、泰它西普、补体抑制剂(如依库珠单抗、瑞利珠单抗)、新生儿Fc受体拮抗剂(如艾加莫德 $\alpha$ 、巴托利单抗)可通过上述作用机制,以及托珠单抗等白细胞介素6抑制剂可通过抑制炎症反应,对MG患者显示出不错的疗效。但该类制剂目前尚存在价格高昂导致可及性不足、部分药物仅对特定抗体亚型有效、特殊人群临床研究数据较少等不足。未来需进一步深化该类制剂的作用机制研究,推动大样本、长期随访的临床试验,结合MG分型探索个体化用药策略,为MG患者提供更精准、更可行的治疗选择。

**关键词** 重症肌无力;新型靶向生物制剂;B细胞靶向治疗;补体抑制剂;FcRn拮抗剂;作用机制;临床用药

## Mechanism of action and clinical research progress of novel targeted biologics for myasthenia gravis

ZHOU Zijing, LI Jinpin (Dept. of Neurology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** The pharmacological treatment strategy for myasthenia gravis (MG) is transitioning from nonspecific immunosuppression with broad-spectrum immunosuppressive agents to precise therapy with novel targeted biologics. This review summarizes the mechanisms of action and clinical research progress of novel targeted biologics, revealing that these agents can improve MG symptom through a three-tiered mechanism: “upstream inhibition of B-cell activation and pathogenic autoantibody production, midstream suppression of excessive complement activation, and downstream acceleration of pathogenic immunoglobulin G degradation”. Clinically, CD20 monoclonal antibodies (e.g. rituximab, ofatumumab), belimumab, telitacicept, complement inhibitors (e.g. eculizumab, ravulizumab), and neonatal Fc receptor antagonists (e.g. efgartigimod  $\alpha$ ) demonstrate efficacy via these mechanisms, while interleukin-6 inhibitors (e.g. tocilizumab) show promising results by suppressing inflammatory responses. However, current limitations include high costs leading to limited accessibility, drug efficacy restricted to specific antibody subtypes, and insufficient clinical data for special populations. Future research should deepen mechanistic studies, promote large-sample, long-term follow-up clinical trials, and explore personalized treatment strategies based on MG subtypes to provide more precise and accessible therapeutic options for MG patients.

**KEYWORDS** myasthenia gravis; novel targeted biologics; B-cell targeted therapy; complement inhibitors; FcRn antagonists; mechanism of action; clinical medication

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种由特异性自身抗体介导的获得性神经肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病,近年来,其治疗模式正经历从广谱免疫抑制剂向新型靶向生物制剂的转型。约85%的MG患者的抗乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体检测呈阳性,其具体症状为部分或全身的骨骼肌无力

或极易疲劳,并具有晨轻暮重、活动后加重、休息后缓解的特点<sup>[1]</sup>。MG在全球的年发病率为每10万人0.4~1例,我国的年发病率为每10万人0.68例,女性发病率略高<sup>[1]</sup>。早期的诊断和治疗对MG的康复至关重要,延误治疗可能会导致严重并发症。

MG的传统治疗方案包括使用胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制剂(如糖皮质激素)或进行血浆置换等,但目前仍面临多重困境:10%~20%的患者对免疫抑制剂等传统方案反应不足,且长期使用这些药物易引发骨质疏松、感染等不良反应;血浆置换、免疫球蛋白输注等疗法还

<sup>Δ</sup>基金项目 国家自然科学基金项目(No.81960241)

\*第一作者 住院医师,硕士研究生。研究方向:重症肌无力和神经免疫疾病的诊断及治疗。E-mail: zjz542002155@163.com

<sup>#</sup>通信作者 主任医师,教授,硕士生导师,博士。研究方向:重症肌无力和神经免疫疾病的诊断及治疗。E-mail: lijinp009@163.com

存在治疗周期长、患者依从性差、疗效维持短等局限<sup>[2-5]</sup>。近年来兴起的新型靶向生物制剂基于清除B细胞、抑制补体激活、靶向B细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)、抑制炎症因子、促进抗体免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)降解等策略<sup>[6]</sup>,通过“上游抑制B细胞活化与致病性自身抗体生成、中游阻断补体过度激活、下游加速致病性IgG降解”的三重机制<sup>[4,7-9]</sup>,显著改善了MG的疗效,推动了“精准免疫干预”药学理念的发展。本文聚焦MG治疗领域的新型靶向生物制剂,综述其作用机制与临床研究进展,旨在为MG的临床合理用药以及新型靶向生物制剂的研发设计提供参考依据。

## 1 MG的发病机制

作为自身免疫性疾病,MG的发病既涉及抗体介导的自身免疫炎症(主要与体液免疫、细胞免疫异常及补体过度激活等环节有关),又与遗传、环境等因素密切相关。

### 1.1 体液免疫异常

在体液免疫中,自身反应性B细胞可在CD4<sup>+</sup> T细胞和细胞因子作用下产生自身抗体[如抗AChR抗体、抗肌肉特异性酪氨酸激酶(muscle-specific tyrosine kinase, MuSK)抗体等],这些抗体与MG患者突触后膜中的相应受体结合后,一方面能阻断神经肌肉信号传递,另一方面能激活补体系统形成膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)从而损伤突触后膜,同时促使AChR等受体内化降解,最终通过减少受体数量引发MG患者的肌肉无力症状<sup>[10]</sup>。

细胞因子可通过调控免疫细胞的分化和功能参与MG发病:促炎细胞因子如干扰素- $\gamma$ 可升高自身抗体水平、加重MG症状<sup>[10]</sup>,白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)能促使调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)向致病性辅助性T细胞17型(helper T cell 17, Th17)转化,上调Th17相关基因以及自身抗体的水平,推动自身免疫反应;而抗炎因子(如肿瘤坏死因子 $\beta$ 、IL-10、IL-35)可抑制过度免疫炎症。这些细胞因子的失衡最终通过放大体液免疫应答,加剧神经肌肉接头损伤,导致MG发病<sup>[11]</sup>。

### 1.2 细胞免疫异常

在细胞免疫中,T细胞(尤其是CD4<sup>+</sup> T细胞)在识别AChR等相关抗原后被激活,进而驱动MG的免疫发病:其异常分化使滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)和Th17数量增加<sup>[12-13]</sup>,血液循环中的Tfh可调控免疫反应,Th17可分泌促炎细胞因子如IL-17,最终通过放大自身免疫应答参与MG的神经肌肉接头损伤过程<sup>[14-15]</sup>。

胸腺在MG发病中发挥了关键作用。据报道,60%~

80%的MG患者患有胸腺增生或胸腺瘤,胸腺的结构或功能异常可能通过多种机制推动MG病情的发展<sup>[16]</sup>。在正常生理状态下,胸腺是T细胞分化成熟的主要场所;当胸腺组织发生增生或结构紊乱时,部分具有自身反应性的T细胞可能逃逸至外周并参与免疫攻击;同时,胸腺微环境对Treg的生成和稳定性具有重要影响,而MG患者常表现为Treg数量偏少、活性下降,导致异常T细胞灭活受限,加剧了免疫损伤;此外,胸腺上皮细胞分泌的外泌体还可能干扰Treg功能,进一步削弱了免疫抑制机制,促进MG的病情进展<sup>[17]</sup>。

### 1.3 补体过度激活

补体参与了对突触后膜的攻击,导致AChR等受体破坏。补体系统的激活依赖于有序的蛋白水解级联反应。自身抗体与相应受体结合后可过度激活补体系统并形成MAC,进而损伤突触后膜,阻碍神经肌肉信号传递。补体过度激活在MG发病中起着关键作用:C3a、C5a等补体片段可招募炎症细胞引发组织损伤,同时损伤Treg,削弱免疫抑制功能,促使自身抗体持续产生<sup>[18-19]</sup>;某些补体调节蛋白(如CD55、CD59等)的异常表达还会加剧补体激活。

## 2 新型靶向生物制剂治疗MG的作用机制

近年来,新型靶向生物制剂的应用为MG的治疗带来了较多新进展。基于MG的核心免疫机制(自身抗体介导的突触后膜损伤),新型靶向生物制剂可通过以下三重策略实现精准治疗。

### 2.1 上游干预:抑制B细胞活化与致病性自身抗体生成

在MG的发病机制中,B细胞的过度活化是产生致病性自身抗体的关键环节。CD20单抗类药物(如利妥昔单抗、奥法妥木单抗)能通过清除CD20<sup>+</sup> B细胞<sup>[5]</sup>,有效降低抗MuSK抗体阳性的MG患者的复发风险<sup>[7]</sup>。此外,双靶点融合蛋白创新药泰它西普能通过抑制BAFF和增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)信号通路阻断过渡性B细胞成熟及浆细胞分化,从而显著减少致病性自身抗体的产生,减轻其对神经肌肉接头的攻击,进而缓解MG患者的肌肉无力、疲劳等症状<sup>[8]</sup>。

### 2.2 中游阻断:阻断补体过度激活

在补体系统介导的免疫损伤中,补体蛋白C5的裂解是形成MAC的关键步骤。研究证实,在抗AChR抗体阳性的广泛性MG(generalized MG, gMG)患者中,补体过度激活是突触后膜受损的重要病理机制<sup>[18]</sup>。C5补体抑制剂(如依库珠单抗、瑞利珠单抗)能通过高亲和力结合补体蛋白C5,阻断其转化为C5a和C5b,从而抑制MAC的形成,减少对神经肌肉接头的损伤,进而改善MG患者病情<sup>[19,20]</sup>。

## 2.3 下游清除:加速致病性IgG降解

gMG的致病核心是以IgG1亚型为主的自身抗体攻击神经肌肉接头,引发持续免疫损伤。该类IgG在体内长期存留的关键机制,是依赖新生儿Fc受体(neonatal Fc receptor, FcRn)的“保护”作用:FcRn在细胞内酸性环境中结合IgG,阻止其被溶酶体降解,并重新释放至血液,显著延长其半衰期。这一过程独立于自身抗体的新生成速率,这意味着即使新抗体的产生被抑制,已存在的IgG仍可因FcRn的“回收”维持高水平,导致疾病慢性化且易复发。临床研究证实,FcRn拮抗剂(如艾加莫德 $\alpha$ )可加速致病性IgG清除,有效降低其水平并改善患者症状,这表明通过干预FcRn功能、促进IgG降解是治疗gMG的重要策略<sup>[4,21]</sup>。

## 3 治疗MG的新型靶向生物制剂及其临床研究进展

### 3.1 清除B细胞的CD20单抗类药物

其代表药物包括利妥昔单抗、奥法妥木单抗等。这类药物能通过特异性结合B细胞表面的CD20,选择性清除异常活化的B细胞,减少致病性自身抗体生成,从而干预MG的体液免疫环节。

#### 3.1.1 利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种针对B细胞表面CD20抗原的单克隆抗体。在自身免疫性疾病中,利妥昔单抗对抗AChR抗体阳性和抗MuSK抗体阳性的MG患者显示出一定疗效,尤其在难治性病例中效果更为显著<sup>[22]</sup>。研究表明,利妥昔单抗治疗抗MuSK抗体阳性的MG患者效果优于抗AChR抗体阳性的患者<sup>[7]</sup>,这主要归因于抗MuSK抗体阳性的MG病理机制高度依赖B细胞和浆细胞产生的自身抗体,而抗AChR抗体阳性的MG病理机制主要涉及补体激活和浆细胞产生的抗AChR抗体<sup>[22]</sup>。利妥昔单抗通过特异性结合并清除CD20<sup>+</sup>B细胞导致其数量减少,从而在源头抑制致病性自身抗体的生成,最终达到治疗MG的目的。

临床研究显示,对于抗MuSK抗体阳性的MG患者而言,经利妥昔单抗治疗后,82%的患者能达到无症状或微小表现状态,约2/3的患者能实现临床稳定缓解或药物性缓解<sup>[23-24]</sup>。由此可看出,利妥昔单抗能通过清除B细胞、减少致病性自身抗体产生以及调节免疫系统功能,有效治疗MG。

#### 3.1.2 奥法妥木单抗

奥法妥木单抗作为新一代抗CD20单抗,副作用更少、疗效更持久。奥法妥木单抗能通过清除B细胞,降低Tfh和Th17的数量或比例以及IL-6、IL-21、IL-17的水

平,抑制致病性自身抗体产生,从而改善MG的症状。一项研究证实,奥法妥木单抗在抗AChR抗体阳性MG患者中显示出良好的疗效,且这种疗效在完成1个治疗周期后还可维持2个月<sup>[25]</sup>。

### 3.2 间接抑制B细胞活化的抑制剂

其代表药物包括贝利尤单抗、泰它西普等。这类药物通过阻断B细胞活化的关键细胞因子或信号通路,间接抑制B细胞异常增殖与致病性自身抗体生成,从而干预MG的体液免疫过程。

#### 3.2.1 贝利尤单抗

靶向BAFF的贝利尤单抗是一种人源化的IgG单抗,主要通过抑制BAFF,减少B细胞存活以及致病性自身抗体产生。一项针对39名MG患者(37名抗AChR抗体阳性、2名抗MuSK抗体阳性)的临床研究表明,贝利尤单抗组患者的MG日常生活活动能力量表(MG-activities of daily living profile, MG-ADL)评分较安慰剂组显著降低,显示出贝利尤单抗对MG患者具有一定疗效<sup>[26]</sup>。

#### 3.2.2 泰它西普

泰它西普是一种双靶点融合蛋白创新药物,可同时结合BAFF和APRIL。泰它西普治疗gMG的Ⅱ期临床试验数据表明,其可持续有效地改善gMG患者的临床症状且维持患者的免疫功能<sup>[8]</sup>;Ⅲ期临床试验进一步证实,其在gMG患者中展现出了显著的临床获益和良好的安全性:98.1%患者的MG-ADL评分改善分值 $\geq 3$ 分,87%患者的MG定量评分改善分值 $\geq 5$ 分<sup>[27]</sup>。

BAFF和APRIL均是B细胞和浆细胞生长发育的重要细胞因子。BAFF主要与B细胞表面的B细胞受体3,跨膜激活物、钙调节物、亲环蛋白配体相互作用物(transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI)受体,B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)受体结合,促进过渡性B细胞向成熟B细胞转化以及成熟B细胞的存活和增殖。APRIL主要与B细胞表面的TACI和BCMA受体结合,促进成熟B细胞向浆母细胞、浆细胞转化以及浆细胞的存活和增殖,进而促进自身抗体分泌。泰它西普能通过抑制BAFF和APRIL与B细胞结合,进而抑制B细胞的存活和增殖,减少致病性自身抗体的产生<sup>[8]</sup>。一项通过孟德尔随机化和共定位分析探索MG治疗靶点的生物信息学分析研究证实了BAFF/APRIL是治疗MG的重要靶点<sup>[28]</sup>,而泰它西普可同时靶向BAFF和APRIL信号通路,从而减少致病性自身抗体的产生,发挥治疗MG的作用<sup>[28]</sup>。



### 3.3 抑制补体过度激活的补体抑制剂

其代表药物有依库珠单抗、瑞利珠单抗、泽卢克布仑等。这类药物通过靶向补体激活的关键环节(如补体蛋白C5),阻断补体介导的免疫损伤,减少神经肌肉接头的破坏,从而发挥治疗MG的作用。

#### 3.3.1 依库珠单抗

依库珠单抗主要通过抑制补体蛋白C5来阻止MAC的形成,减少其对神经肌肉接头的损伤,现已获批用于抗AChR抗体阳性的MG患者的治疗。REGAIN研究结果表明,在抗AChR抗体阳性的难治性gMG成人患者中,采用依库珠单抗治疗较采用安慰剂治疗能更显著地改善MG-ADL评分、MG定量评分等多项主要和次要终点指标,同时使疾病恶化发生率显著降低,这提示依库珠单抗治疗MG具有确切的安全性及有效性<sup>[29]</sup>。一项回顾性研究结果表明,15例难治性抗AChR抗体阳性的gMG患者经依库珠单抗治疗后,其MG-ADL得分显著降低、病情恶化次数显著减少;治疗12个月后,所有患者的MG定量评分达到“无”或“轻度”,且对激素等多药物联用的需求降低<sup>[1]</sup>。

#### 3.3.2 瑞利珠单抗

瑞利珠单抗是目前唯一获美国FDA批准用于治疗gMG的C5补体抑制剂<sup>[9]</sup>。其作为依库珠单抗的改良版本,半衰期和作用持续时间均较依库珠单抗显著延长,可使药物注射次数显著减少,从而显著改善患者的生活质量<sup>[30]</sup>。该药目前尚未在我国上市。

#### 3.3.3 泽卢克布仑

泽卢克布仑是一种皮下注射的大环肽类C5补体抑制剂,用于治疗成人抗AChR抗体阳性的gMG。泽卢克布仑的Ⅱ期和Ⅲ期临床研究结果表明,推荐剂量的泽卢克布仑可迅速、完全且持续地抑制补体蛋白C5,从而阻断神经肌肉接头损伤,缓解患者MG症状。关于泽卢克布仑的一项多中心对照研究MG0010和其开放延长研究MG0011证实,该药可有效改善抗AChR抗体阳性MG患者的症状,且安全性良好<sup>[31]</sup>。

### 3.4 促进IgG降解的FcRn拮抗剂

目前,FcRn拮抗剂逐渐成为MG治疗的新关注点,针对FcRn的干预被认为是一个较为精准的MG治疗策略<sup>[32]</sup>,其几种代表性药物(包括艾加莫德α、巴托利单抗、洛利昔珠单抗等)也已经在临床中取得了不错的成绩。这类药物通过竞争性结合FcRn,阻断其对致病性IgG的“保护”与“回收”,加速IgG在溶酶体中的降解,从而降低血清IgG水平,减少抗体介导的神经肌肉接头损伤,进而改善MG相关症状。

#### 3.4.1 艾加莫德α

艾加莫德α是一种经基因工程改造的人源化IgG1 Fc片段。作为首个获批上市的FcRn拮抗剂,艾加莫德α于2021年获得美国FDA批准,用于治疗抗AChR抗体阳性的gMG成人患者。其主要作用是通过阻断FcRn,促进IgG的降解,进而降低体内致病性自身抗体水平。相比传统免疫抑制方法,艾加莫德α对免疫系统的干扰较小,且感染风险较低,用药后短时间内便可明显改善患者症状,尤其在提高患者生活质量方面效果突出<sup>[33]</sup>。

一项多中心Ⅲ期临床研究评估了艾加莫德α在gMG患者中的疗效,结果显示,在首个治疗周期内,77.8%患者MG-ADL评分的改善分值≥2分,表明该药在改善MG症状方面具有显著疗效<sup>[21]</sup>。另有研究表明,长期使用艾加莫德α可显著改善gMG患者的MG-ADL评分和MG定量评分等疗效评估指标,并可降低激素类药物的用量<sup>[34]</sup>。

#### 3.4.2 巴托利单抗

巴托利单抗是一种针对FcRn的靶向药物。由复旦大学附属华山医院神经内科/罕见病中心牵头,联合多家医院进行的多中心Ⅲ期临床研究显示,巴托利单抗在治疗成人gMG方面具有显著疗效,且患者耐受性良好<sup>[35]</sup>。该药的上市申请已于2025年6月获国家药品监督管理局正式受理。

#### 3.4.3 洛利昔珠单抗

洛利昔珠单抗是一款靶向FcRn的生物制剂,也是首款适用于抗AChR抗体阳性及抗MuSK抗体阳性双亚型gMG患者的FcRn拮抗剂。其可通过结合FcRn,加速IgG自身抗体的清除,进而改善疾病症状。一项Ⅲ期临床研究表明,接受洛利昔珠单抗治疗的患者在第43天时的MG-ADL评分较接受安慰剂的对照组患者明显下降,表明该药治疗MG的疗效显著<sup>[36]</sup>。需要注意的是,静脉或皮下注射免疫球蛋白、血浆置换/血浆分离或免疫吸附均可能会降低循环中的洛利昔珠单抗浓度,从而影响该药的效力<sup>[36]</sup>。该药目前尚未在我国上市。

### 3.5 抑制细胞因子介导的自身免疫反应的抑制剂

其代表药物包括托珠单抗等。这类药物通过靶向炎症细胞因子(如IL-6)的信号通路,抑制免疫炎症反应,从而干预MG的免疫发病过程。

托珠单抗作为IL-6抑制剂,主要通过抑制IL-6信号通路减少炎症反应,从而对部分难治性MG患者有效,尤其适用于对其他治疗反应不佳的患者<sup>[37]</sup>。研究显示,对利妥昔单抗及常规治疗方案(如糖皮质激素、传统免疫抑制剂、静脉用免疫球蛋白)反应欠佳的抗AChR抗体阳性难治性MG女性患者,在改用托珠单抗静脉治疗

后,数月内即出现明显的临床改善效果,包括肌无力症状明显缓解、功能状态提升等,且在治疗过程中未出现严重不良反应<sup>[37]</sup>。值得注意的是,该研究发现部分患者在托珠单抗治疗下症状缓解,但在改用利妥昔单抗后病情再度恶化,重新启用托珠单抗后症状再次改善。这提示托珠单抗等IL-6抑制剂在部分难治性MG患者中具有潜在治疗价值,但还需要更大规模的系统研究进一步验证其疗效与安全性。

### 3.6 新型靶向生物制剂的不足与挑战

尽管新型靶向生物制剂为MG治疗带来了诸多突破,但仍面临一些不足与挑战:(1)多数生物制剂价格高昂且未纳入医保,这使得其可及性不足,限制了部分患者的实际使用。(2)抗体分型局限也是重要问题,部分药物仅对特定抗体亚型有效,如依库珠单抗主要针对抗AChR抗体阳性患者,对抗MuSK抗体阳性或双阴性MG患者的疗效有待进一步验证<sup>[29]</sup>。(3)并非所有新靶点均能在MG的治疗中带来明确的临床获益。如IL-6抑制剂萨特利珠单抗虽然在LUMINESCE III期研究中对患者MG-ADL评分、MG定量评分等指标上显示出改善效果,但其效应量有限,未达到预设的临床获益水平<sup>[38]</sup>。(4)新型靶向生物制剂应用于特殊人群如儿童、老年及肝肾功能不全患者的临床研究数据较少,其安全性和有效性尚未完全明确,导致应用范围受到限制。

## 4 结语与展望

MG作为病因复杂、分型多样的自身免疫性疾病,其“抗体介导的突触后膜损伤”的核心发病机制为新型靶向生物制剂的研发提供了精准方向。从作用机制看,该类药物通过“上游抑制B细胞活化与致病性自身抗体生成、中游阻断补体过度激活、下游加速致病性IgG降解”的三重干预,实现了对MG致病通路的精准调控。从临床应用而言,目前多种新型靶向生物制剂,如补体抑制剂、FcRn拮抗剂、B细胞抑制剂等,已经显示出不错的疗效,尤其在改善患者日常功能、降低复发率方面具有优势。然而,现有研究仍存在样本量有限、特殊人群数据不足等局限。未来需进一步深化机制研究,推动大样本、长期随访的临床研究,同时需结合MG分型探索新型靶向生物制剂的个体化应用策略,推动新型靶向生物制剂纳入标准治疗指南和国家医保目录,为MG患者提供更精准、更可及的治疗选择。

### 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.

[2] 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,等.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.

[3] KANG B, KIM T J, CHOI J, et al. Adjustment of azathioprine dose should be based on a lower 6-TGN target level to avoid leucopenia in NUDT15 intermediate metabolisers[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(3):459-470.

[4] 朱晓欢,曾文双,肖海兵,等.FcRn拮抗剂在IgG介导的神经免疫性疾病治疗中研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2025,51(1):48-53.

[5] DÍAZ-MAROTO I, GARCÍA-GARCÍA J, SÁNCHEZ-AYASO P A, et al. Ocular myasthenia gravis and risk factors for developing a secondary generalisation: description of a Spanish series[J]. Neurologia, 2023, 38(4):229-235.

[6] SACCÀ F, PANE C, ESPINOSA P E, 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.

[7] ZHAO C, PU M, CHEN D W, et al. Effectiveness and safety of rituximab for refractory myasthenia gravis: a systematic review and single-arm meta-analysis[J]. Front Neurol, 2021, 12:736190.

[8] YIN J, ZHAO M M, XU X H, 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.

[9] MCKEAGE K. Ravulizumab: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(3):347-352.

[10] SCHAFFERT H, PELZ A, SAXENA A, et al. IL-17-producing CD4<sup>+</sup> T cells contribute to the loss of B-cell tolerance in experimental autoimmune myasthenia gravis[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(5):1339-1347.

[11] LEE G R. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3):730.

[12] DEFTEREOS S N. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis: is there a role for cladribine?[J]. Muscle Nerve, 2018, 58(6):E41.

[13] YI J S, GUPTILL J T, STATHOPOULOS P, et al. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis[J]. Muscle Nerve, 2018, 57(2):172-184.

[14] ZHANG X, ING S, FRASER A, et al. Follicular helper T cells: new insights into mechanisms of autoimmune diseases[J]. Ochsner J, 2013, 13(1):131-139.

[15] CONTI-FINE B M, MILANI M, WANG W. CD4<sup>+</sup> T cells and cytokines in the pathogenesis of acquired myasthenia gravis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1132:193-209.

[16] 袁东风,谷志涛,梁光辉,等.胸腺瘤合并重症肌无力患

者预后的临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(1): 1-7.

- [17] YU S S, YAN J J, FANG Y, et al. Effect of thymectomy on the frequencies of peripheral regulatory B and T lymphocytes in patients with myasthenia gravis: a pilot study [J]. *Int J Neurosci*, 2024, 134(11): 1210-1219.
- [18] GARRED P, TENNER A J, MOLLNES T E. Therapeutic targeting of the complement system: from rare diseases to pandemics[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(2): 792-827.
- [19] AZOULAY E, ZUBER J, BOUSFIHA A A, et al. Complement system activation: bridging physiology, pathophysiology, and therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(11): 1791-1803.
- [20] HOWARD J F, 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.
- [21] HOWARD J F, 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.
- [22] MANTEGAZZA R, ANTOZZI C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756285617749134.
- [23] CHAYANOPPARAT S, BANYATCHAROEN P, JITPRAPAIKULSAN J, et al. Efficacy and safety of rituximab in anti-MuSK myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 7219.
- [24] PAUL F, CARTRON G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(4): 383-389.
- [25] LI S S, ZHANG Z X, LIU Z J. Therapeutic effect of ofatumumab in patients with myasthenia gravis: immunoregulation of follicular T helper cells and T helper type 17 cells [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1278250.
- [26] HEWETT K, SANDERS D B, GROVE R A, et al. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis[J]. *Neurology*, 2018, 90(16): e1425-e1434.
- [27] 南京瑞科生物科技股份有限公司. 泰它西普临床研究与作用机制解析[EB/OL]. [2025-06-22]. <https://www.reme-gen.cn/index.php?v=show&cid=39&id=2645>.
- [28] OUYANG Y Z, CHEN Y, CHEN K Z, et al. Mendelian randomization and colocalization analysis reveal novel drug targets for myasthenia gravis[J]. *Hum Genomics*, 2024, 18(1): 43.
- [29] HOWARD J F, 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.
- [30] NARAYANASWAMI P, SANDERS D B, WOLFE G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update[J]. *Neurology*, 2021, 96(3): 114-122.
- [31] 王莉, 周翔鱼. 重症肌无力免疫治疗研究进展[J]. *临床医学进展*, 2024(5): 2364-2374.
- [32] ZHU L N, HOU H M, WANG S, et al. FcRn inhibitors: a novel option for the treatment of myasthenia gravis[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(8): 1637-1644.
- [33] FUCHS L, SHELLY S, VIGISER I, et al. Real-world experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis[J]. *J Neurol*, 2024, 271(6): 3462-3470.
- [34] SINGER M, KHELLA S, BIRD S, et al. Single institution experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis: patient selection, dosing schedules, treatment response, and adverse events[J]. *Muscle Nerve*, 2024, 69(1): 87-92.
- [35] YAN C, YUE Y X, GUAN Y Z, et al. Batoclimab vs. placebo for generalized myasthenia gravis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(4): 336-345.
- [36] 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.
- [37] GILHUS N E, ANDERSEN H, ANDERSEN L K, et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: a guidance for treatment[J]. *Eur J Neurol*, 2024, 31(5): e16229.
- [38] HABIB A A, ZHAO C B, ABAN I, et al. Safety and efficacy of satralizumab in patients with generalised myasthenia gravis (LUMINESCE): a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(2): 117-127.

(收稿日期: 2025-07-10 修回日期: 2025-11-27)

(编辑: 胡晓霖)