

重症肌无力合并其他自身免疫性疾病的研究进展

郭菁^{1,2}, 雍波², 钱忆家², 王强²

摘要 重症肌无力(Myasthenia Gravis, MG)是一种神经内科的自身免疫性疾病,常合并其他自身免疫性疾病,导致临床表现复杂多样,共病还会影响患者的治疗和预后,此类患者的共病现象需要得到重视。本文主要探讨了MG合并其他自身免疫性疾病的研究进展,以期提高读者对MG共病现象的重视,更好地了解此类疾病的发病特点,提高临床对共病的诊治水平,改善疾病预后。

关键词 重症肌无力;自身免疫性疾病;共病现象;多自身免疫

中图分类号 R741;R746.1 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220883

本文引用格式:郭菁,雍波,钱忆家,王强.重症肌无力合并其他自身免疫性疾病的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2024,19(7):413-418.

Research Progress on Myasthenia Gravis Complicated with Other Autoimmune Diseases GUO Jing^{1,2}, YONG Bo², QIAN Yijia², WANG Qiang². 1. 925th Hospital of Joint Logistics Support Force of the Chinese PLA, Guiyang 550000, China; 2. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China

Abstract Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune neurological disease that is often accompanied by other autoimmune diseases, leading to complex and diverse clinical manifestations. The presence of comorbidities can affect the treatment and prognosis of patients, necessitating attention to these phenomena. This article mainly discuss research progress on MG complicated with other autoimmune diseases, aiming to increase readers' awareness of MG comorbidities, enhance understanding of the characteristics of these conditions, improve clinical diagnosis and treatment of these comorbidities, and ultimately improve patient prognosis.

Keywords myasthenia gravis; autoimmune disease; comorbidity; multiple autoimmunity

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是指人体免疫系统错误识别自身抗原导致异常免疫应答的一类疾病,可导致自身组织病理性损害或功能异常。根据自身免疫反应针对的范围不同,主要分为器官特异性AID和系统性AID^[1]。前者包括重症肌无力(myasthenia gravis, MG)、自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)等。后者包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)及视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)等。AID合病临床较少见,但当患者患有一种AID时再患第二种的风险就相对较高。

MG为一种累及神经肌肉接头突触后膜,导致神经肌肉传递障碍的器官特异性AID,约85%的MG患者致病性抗体为乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体,近年来还发现针对突触后膜其他组分的抗体,我国MG发病率约为0.68/100 000^[2]。由于MG发病与自身免疫紊乱有关,约15.0%的MG患者伴有一种或多种AID,其中AITD最为常见,其次是SLE和RA,合并SS、NMO等其他AID的报道也日益增多^[3]。早发型MG女性患者患病率高于男性患者^[4]。与单独MG相比,这种共病可使MG患者病情复杂化,给临床诊治带来挑战。因此,MG与其

他自身免疫病的共病现象需得到重视。

1 MG与AITD

AITD是一组由自身抗原免疫耐受被打破而引起的甲状腺自身免疫疾病,也是MG最常合并的自身免疫病。促甲状腺激素(thyroid hormone, TSH)受体抗体(TSH receptor antibody, TRAb)、甲状腺过氧化物抗体(thyroperoxidase antibody, TPOAb)及甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)均参与其形成与发展^[5]。AITD主要包括三种临床表型,即Graves病(Graves disease, GD)致甲状腺功能亢进患者、桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)致甲状腺功能减退患者和抗甲状腺自身抗体阳性但甲状腺功能正常患者^[6]。研究表明,MG患者合并AITD的患病率和风险普遍高于一般人群。为探索MG患者AITD的患病率及风险,一项纳入5 813例MG患者病例组和29 065例非MG患者对照组的回顾性研究显示,MG组在既往患AITD和诊断MG后随访期间发现AITD的风险是非MG患者的2.36倍^[7]。可见MG患者合并AITD的风险之高。

MG和AITD为两种不同器官特异性自身免疫性疾病,共病机制考虑免疫、遗传等多因素共同作用的结果。研究表明,约80%的MG患者存在胸腺异常,其胸腺组织中同时含有较高水平的AChR和促

作者单位

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九二五医院
贵阳 550000

2. 贵州中医药大学
贵阳 550002

基金项目

国家自然科学基金项目(HPTT轴与重症肌无力大鼠的免疫相关性及补脾强力复方的干预机制研究, No. 81960856);黔科合平台人才(贵州省重症肌无力中西医结合综合诊治技术研发科技创新人才团队, No. [2018]5605)

收稿日期

2022-10-15

通讯作者

王强

liukangjing2006@163.com

TSH受体(thyrotropin receptor, TSHR)^[4],提示两种AID的叠加可能是胸腺提供共同抗原促使交叉免疫反应所致;现代分子遗传学研究发现,参与T细胞激活和调控的基因,如HLA-DR3基因,与AITD和MG均相关^[9],提示这两种AID的重叠与遗传因素相关;此外,同多数AID一样,早发型MG和AITD多见于年轻女性,表明雌激素也可能发挥潜在的作用,可能与雌激素受体在胸腺上皮细胞和胸腺细胞上表达相关。共病机制较为复杂,具体有待进一步研究。

现有的多项研究显示,MG易伴发的各种AITD中,GD是与MG相关的最常见的AITD。但也有研究显示^[9],MG伴HT比GD更常见,也更严重,原因可能与HT和GD中循环甲状腺抗体不同有关。TPOAb和TgAb是HT中主要的甲状腺抗体,而TRAb主要见于GD。因此,MG伴HT需要更积极的治疗。伴AITD的MG患者主要为女性,出现MG症状时较年轻,临床表现较轻,MG危象少见,血清AChR抗体水平较低,轻型MG(眼肌型MG和轻度全身型MG)和胸腺增生多见,而无AITD的MG患者胸腺瘤多见^[10]。MG和AITD可同时或先后出现于同一患者,二者都有肌无力的症状。MG以脑神经支配的肌肉最先受累,首发症状常为眼外肌无力,之后逐渐累及延髓肌、颈肌、肩胛带肌群与全身肌肉,四肢以近端受累为重^[11]。AITD患者病程中可能会出现甲亢性肌病或甲减性肌病,与MG症状具有一定相似性,同时出现时易被忽视。临床上遇到伴有眼睑下垂、肌力减退等症状的AITD患者,排除甲亢性肌病或甲减性肌病后,需考虑到合并MG的可能,可采用抗胆碱酯酶药物试验加以鉴别。

虽然MG和AITD都与免疫系统异常相关,但二者治疗方法不同。MG药物治疗主要是胆碱酯酶抑制剂和免疫抑制剂联合使用。甲状腺疾病治疗目的是调节TSH水平^[12],GD或甲状腺功能亢进症予抗甲状腺药物,HT或甲状腺功能减退则予TSH替代。共病时主张两者同时进行治疗。

手术是两种疾病综合疗法的重要组成部分,胸腺切除术与甲状腺手术的共同点是两个被手术的器官都是炎症性的,并含有参与病原反应的B淋巴细胞生发中心^[8]。胸腺在免疫系统发挥的作用不言而喻,胸腺内发生的异常免疫应答与多种AID的发生、发展直接相关。研究表明,MG患者合并胸腺增生或胸腺瘤时,胸腺中存在B细胞数量增多的生发中心,其血清AChR-Ab含量明显增高,胸腺增生程度与抗体水平呈正相关^[13],故此类患者的治疗多采取胸腺切除术。有证据证明^[14],TSH在免疫系统中有突出的功能和意义,发育中的胸腺T细胞表达TSH受体,并且这些TSH受体可与TSH结合并被激活。故推荐MG合并明显甲状腺肿块的AITD患者同期麻醉下行全胸腺切除+甲状腺次全切除术^[15]。理论上胸腺切除术对AITD患者可能起到治疗作用,但胸腺切除后胸腺诱导免疫耐受的功能丧失,机体免疫稳态改变,B细胞功能亢进,产生多种自身抗体,又有可能促进其他AID的出现,这种发生率约为8%,类似报道并不少见^[16],故需严格掌握MG患者胸腺切除术的适应证及禁忌证,术后应认识到继发AID的可能性。

近来研究发现,对二者进行上述标准对症治疗的同时,需

注意到两种疾病治疗之间的“跷跷板”关系,即治疗一种病可能使另一种恶化。不难发现,抗甲状腺药物有加重MG症状的相关机制,可能会加重MG症状,如甲硫咪唑除抑制TSH的产生外,还具有免疫调节作用,它可降低具有促进部分T淋巴细胞克隆的选择性凋亡的增殖细胞核抗原(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的水平,调节性T细胞可能通过这种方式发生凋亡^[17];β-受体阻滞剂可通过竞争性抑制β受体,导致气道痉挛,引起呼吸困难,加重MG;苯二氮卓类有肌松和降低肌张力作用,长期使用可致神经突触损伤,加重MG;其他抗甲状腺药物,如皮质类固醇可通过抑制下丘脑促TSH释放激素调节甲状腺水平,但大剂量使用对神经肌肉接头有阻断作用,可加重MG^[18]。Mallikarjuna等^[17]报道了1例MG合并GD患者,出现肌无力症状,添加抗甲状腺药物后,患者出现了肌无力危象,经静脉免疫球蛋白治疗后,MG症状好转,免疫治疗后再次使用抗甲状腺药物,未再出现肌无力恶化的情况;Baretić等^[19]曾报道1例青年女性患者,因刚诊断为肌无力危重症(Osserman IV)而住院,既往有甲亢病史,使用甲硫咪唑治疗后甲亢的症状得到改善,但肌无力的症状加重。但也有研究显示AITD可加重MG,有效控制甲状腺水平可改善MG预后。而Sekiguchi等^[20]的研究发现,MG和GD在临床上具有正相关性,当Graves病加重时,过量的TSH可导致运动终板功能障碍,还影响神经末梢线粒体内乙酰胆碱的合成与代谢,导致其与胆碱能受体的结合力降低,使MG病情进展,MG患者临床症状随着甲状腺功能的改善而有缓解。这种关系称反“跷跷板”关系,类似报道还有很多^[21,22]。“跷跷板”观点虽正得到越来越多人的关注,但由于报道病例数量较少、个体存在差异性,对结果可靠性造成影响,目前更多研究认为MG与AITD呈正相关。因此,推荐在MG诊断和随访期间常规筛查患者是否合并甲状腺疾病,早期诊断和早期干预对患者的预后有着重要的意义。

2 MG与RA

RA是一种主要累及全身多关节的系统性自身免疫性疾病,也是MG常重叠的自身免疫性疾病之一。现有研究显示^[23],RA的患病率从0.4%~1.3%不等,而MG中RA的患病率为4.0%^[4]。

MG和RA均非单一因素致病的疾病,合病考虑与遗传、免疫及环境等因素之间复杂的相关作用导致免疫系统失调有关^[24]:
①遗传背景:HLA与多种AID的易感性相关,RA和MG均存在HLA表型异常。有文献报道,MG患者的MHC为HLA-B8-D3-DQ2时可能发展为RA^[25],而RA时药物相关性MG,可能与HLA-DR1、HLA-DR4有关^[26];②共同的免疫基础:两种免疫性疾病均有其特异性抗体,具有共同的免疫学特征。B细胞可产生致病性抗体,而B细胞活化因子(The B cell activating factor, BAFF)是在B细胞增殖和分化中发挥重要作用的细胞因子。研究发现MG和RA患者胸腺内BAFF及其受体表达增加^[27,28],表明MG与RA存在相似的致病基础;③与胸腺有关:胸腺在MG患者发病中的重要作用毋庸置疑,已有相关证据表明胸腺异常

同样参与RA的发病。Murata等^[29]的一项大规模研究显示,RA患者多存在胸腺异常,而胸腺结构和功能的改变可能导致自身免疫耐受的不足,随后发生自身免疫反应,导致疾病重叠;④药物相关性MG:已知个别RA治疗药物可诱发MG。Pelechas等^[30]描述1例对甲氨蝶呤难治性RA患者在接受肿瘤坏死因子 α 抑制剂阿达木单抗(Adalimumab, ADA)治疗后,发生眼肌型MG,在停用ADA后,对吡啶斯的明治疗反应良好,没有任何额外的治疗。Andonopoulos等^[31]在71例RA患者中发现,5例接受青霉胺治疗后,在两年内出现MG,他们对停药和吡斯的明反应迅速。类似抗风湿治疗后出现MG的病例报道还有很多,这提示治疗RA时应避免使用可诱发MG的药物,一旦发现MG立即停药,改用其他改善病情药^[32]。

文献中关于RA伴发MG患者临床特点和治疗的报道较少,因二者发病机制部分交叉,故治疗药物部分重叠,如糖皮质激素、甲氨蝶呤和利妥昔单抗等。Bixio等^[33]通过文献回顾,发现甲氨蝶呤是初始改善病情抗风湿药的有效选择,也肯定了利妥昔单抗作为生物类缓解病情抗风湿药的疗效,MG与RA的治疗重叠药物可作为共病治疗的选择。研究还发现^[34],JAK-STAT途径是STAT3参与的最经典的信号转导通路,是众多细胞因子信号转导的共同途径,JAK抑制剂可选择性阻断JAK-STAT通路使细胞因子的级联放大作用被阻滞。基于以往发表的报道和疾病的发病机制,JAK抑制剂可能是RA合并MG时可以选择的免疫抑制剂^[35]。研究发现^[35],来氟米特可通过STAT3途径抑制Tfh细胞,从而减少B细胞的抗体分泌,降低了血清AChR-Ab水平,显著改善EAMG的严重程度,可能成为MG合RA共病的有效治疗策略,需进一步开展临床研究验证。

3 MG与SS

SS是一种主要累及外分泌腺的多系统自身免疫性结缔组织病,常合并或继发于其他AID^[36]。Ito等^[37]报道,当MG合并SS的患者肌无力症状加重时,SS环形红斑皮损的数量也同步增加,提示两种疾病并非简单重叠,二者可能相互促进,进而加速疾病的进程,对患者的转归和预后造成了不良影响。

MG与SS的共病机制仍不明确,Berrih-Aknin等^[38]总结了MG和SS之间的共同机制。与对照组相比,MG患者组中HLA-DR3的频率增加,且相同的HLA单倍型是SS易感位点之一^[38],提示两种疾病可能存在共有的易感基因;MG患者常观察到胸腺异位生发中心的发育,而异位的生发中心在SS患者中也很常见^[38];MG和SS患者血清中BAFF和增殖诱导配体水平均升高,在AChR-Ab阳性MG患者的血清和胸腺以及SS的唾液中发现IL-17表达的增加^[38]。这些发现突出了靶器官在疾病发生和发展中的关键作用。

Li等^[39]回顾了17例同时患有MG和SS的患者,其中15例为女性,这与SS的年龄发病特点和早发型MG的年龄一致,中位发病年龄为48岁(范围28~78岁),70.6%的患者抗AChR抗体阳性,70.6%的患者同时患有两种AID,半数以上的患者MG发生于SS,提示加强对此类患者的随访,控制MG的进展有

可能是预防或治疗此类继发性AID的关键。

MG临床表现与SS有相似之处,二者合病时临床不易发现。SS累及患者涎腺、泪腺、肌肉时,唾液减少可出现咽和食管干燥导致吞咽困难,眼泪减少可出现眼睛干涩、重滞等不适,肌肉受累可出现肌无力,而MG患者典型表现即为波动性肌无力,累及咽喉肌群也可出现吞咽困难,服用胆碱酯酶抑制剂后的毒蕈碱刺激效应也可导致腺体外分泌功能障碍,另外,MG的唾液腺还经常被淋巴细胞浸润^[40],导致口腔干燥,从而重叠SS的部分临床症状。详细的询问病史,仔细的体格检查和必要的自身抗体谱检测有助于二者的鉴别。

MG与SS合病的治疗仅见于少量个案报道,除各自的常规治疗外,需考虑到合病的治疗。因二者发病均与免疫耐受失衡、B细胞过度活化、自身抗体产生相关,国内外已研发出针对B细胞的靶向治疗药物——利妥昔单抗。一项单中心回顾性研究显示^[41],利妥昔单抗可通过与表达CD20的B细胞结合,抑制CD20的表达,减少新的浆细胞形成,使自身抗体生成减少,促炎细胞因子水平降低,可能对难治性AChR抗体阳性的MG患者有效。利妥昔单抗对SS的治疗作用也被证实。研究表明^[42],利妥昔单抗可能是SS的有效治疗方法。因此,有理由推测利妥昔单抗可能对MG合并SS的患者治疗有效。然而,到目前为止,尚未有这类患者接受利妥昔单抗治疗的报道,有待更多的临床研究加以证实。

4 MG与SLE

SLE是一种系统性自身免疫性结缔组织病,可累及多系统、多器官,其血清中具有以抗核抗体和抗双链DNA抗体为代表的多种抗体^[43]。MG与SLE共存已被广泛报道。一项纳入78例MG患者的调查研究显示,SLE在该人群中的患病率高达7.7%^[44],提示MG患者中SLE的患病率明显高于普通人。然而,尚不清楚这种关联是否代表自身免疫重叠或同一疾病的表现。SLE和MG有几个共同的临床特征,即两种疾病在年轻女性中患病率较高,抗核抗体阳性,大多有胸腺增生,病程中都可表现为加重期和缓解期。现有的多项MG合并SLE的研究显示^[44,45],合病多见于早发全身型MG女性,共病时SLE患者较少有皮肤和肾脏表现。SLE可在MG发生之前或之后发生,其中大多数MG发生在SLE之前,发生SLE前数月或数年多接受胸腺切除术,此种现象被认为是从单器官自身免疫紊乱(MG)发展为多系统性疾病(SLE)。研究发现,胸腺切除术后,患者常有轻度T细胞减少、高 γ 球蛋白血症和B细胞高反应性,此外,这些患者中许多人具有高滴度的各种自身抗体,包括抗dsDNA和抗心磷脂抗体^[46]。提示胸腺切除可能在触发MG发展为合并其他相关自身免疫病的免疫致病机制中发挥作用。

SLE与MG相关的假设如下:①胸腺切除后,中枢耐受性丧失,多克隆B细胞激活,多种自身抗体过度产生,既有抗核抗体、抗核小体抗体等多种抗体,又有针对神经肌肉接头突触后膜上的AChR-Ab,相应的抗体导致疾病的重叠^[47];②AChR的主要免疫原区与小核糖核蛋白U1之间的分子模拟和结构相似^[48];③胸

腺中调节性T细胞数量减少或功能缺陷;④CXCL13是一种活化B和T淋巴细胞的趋化因子,过度表达可促进这两种自身免疫疾病的发展^[45];⑤粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(The granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)是两种自身免疫性疾病的共同因子,在预防和治疗方面具有一定的保护作用,GM-CSF的缺乏可能与两种自身免疫性疾病的相互发病机制有关^[49];长期使用羟氯喹作为抗疟疾药物,主要用于治疗SLE,也与肌无力综合征类似并发症或MG本身有关^[50]。因此,MG与SLE共存并非偶然,两者之间存在着某种联系。

SLE和MG之间关系复杂。推荐在接受胸腺切除术的MG患者中,任何临床症状或血清学怀疑SLE时应仔细评估;而SLE患者出现肌肉力量下降和疲劳时,也应排除MG的可能性。治疗上,二者存在一定共性,即急性期激素大剂量冲击、缓解期小剂量维持,配合免疫抑制剂可减少用量和防治复发。MG使用激素时需联合使用溴吡啶斯的明,以期有效控制症状^[51]。

5 MG与NMOSD

NMOSD是一种免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病,血清抗星形细胞水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)抗体是NMO患者高度特异性的生物标志物^[52],主要分布于中枢神经系统中大脑、视神经和脊髓的星形胶质细胞^[53]。近来研究证实,AQP4还表达于胸腺和神经肌肉接头处^[54,55]。文献报道^[56],约40%的NMO患者同时存在其他自身抗体,有22种自身免疫性疾病与NMO相关,这些自身免疫性疾病中MG较为常见,这两种疾病可能有共同的免疫发病机制。

为探讨MG和NMOSD共病的临床特点及可能机制,刘静怡等^[57]结合文献复习共纳入79例NMOSD与MG共病患者总结临床特点,结果显示NMOSD合并MG者以青中年为主,女性居多,MG常先于NMOSD发病,两病出现的间隔时间为0~25年,大部分患者在确诊为NMO前曾行胸腺切除术,共病患者的MG类型多为全身型,共病的患者常可合并其他自身免疫性疾病,这与Wang等^[58]的文献报道一致。Wang等^[58]的研究结果显示,MG和NMOSD存在一些共性,包括遗传易感性、环境因素、免疫系统的紊乱等:①两者都是以易感人群为基础,在共同的基因和环境易感因素的基础上发展起来的;②两者都是自身免疫性疾病,都受抗体和补体的影响;③两病均以女性多见,文献报道^[59]女性具有更高的CD4⁺T细胞计数,更高的CD4/CD8比值,更高的基础免疫球蛋白水平,更多的B细胞数量,以及更低的调节性T细胞计数,提示性别与两种免疫性疾病人群易感性相关;④两病病程均有一定波动性,均需长疗程免疫调节治疗;⑤两者常合并其他AID;⑥MG患者NMOSD发病前多数有胸腺切除术的病史,胸腺中AChR和AQP4的表达可能是这两种情况发生的基础;⑦AQP4在中枢神经系统及神经肌肉接头处均有表达,其机制可能为AChR抗体破坏突触后膜使AQP4暴露,免疫系统产生AQP4抗体后,进入中枢神经系统破坏AQP4。然而,两种疾病的共性中又具有各自的某些特性^[58]。如AChR和AQP4虽都表达于外周和中枢神经系统,但MG主要影响中枢神经系统外周

的神经肌肉接头,而NMO则首先影响中枢神经系统。炎症细胞在MG中经常浸润胸腺,但不会浸润肌,而NMO中炎症细胞,总是在靶器官脊髓中观察到。

NMOSD是一种复发性疾病,反复免疫攻击可导致累积性神经损伤和残疾,治疗的主要目标是抑制导致复发的急性炎症,从而防止复发相关的进展。治疗方法与MG有较多相同之处,两者的急性期均以大剂量糖皮质激素冲击治疗为主,随后的免疫调节治疗根据患者情况个体化选用适合的免疫抑制剂^[60]。除传统治疗外,因为二者都是抗体介导、B细胞依赖的,新型生物制剂利妥昔单抗已经应用于NMO和MG患者的治疗中并取得满意效果。此外,基于补体系统激活参与了MG和NMOSD患者的发病机制,补体成分靶向治疗有可能成为两病合并的治疗选择。最新研究表明^[61],依库单抗作为补体通路C5成分的人源化单克隆抗体,可以阻断生成MAC的级联反应,进而减轻免疫损伤。文献报告中^[61,62],依库单抗已投入MG和NMOSD的临床试验中,并取得良好疗效,有待成为二者共病治疗的选择。

6 MG合并其他自身免疫性疾病

除几种临床常合并的自身免疫病外,MG患者还可合并自身免疫性脑炎^[63]、炎症性肌病^[64]等多种少见的自身免疫性疾病,具体机制尚不清楚,但免疫系统在其中发挥的作用不言而喻,临床虽较少见,但同样需得到临床医生的关注。研究表明^[65],大多数AID的自身抗体可能在临床症状出现之前就出现,可以为疾病的潜在发展提供良好的预测标记。为了预测疾病的发展,需进行前瞻性研究,对自身抗体阳性的患者进行系统随访,直到他们出现临床表现。

7 结语与展望

MG常伴发其他多种自身免疫性疾病,共病机制较为复杂,现有的机制研究主要集中于遗传易感性、免疫系统紊乱及环境因素等方面,共病并非简单重叠,二者可能存在因果关系,对疾病的预后造成不良影响。因此,需要对MG等自身免疫性疾病的患者进行密切随访,推荐在MG诊断时和后期的随访都要积极筛查MG患者的其他免疫性共病,特别是女性、胸腺切除术后或自身抗体阳性的患者,明确诊断后应同时兼顾治疗。未来需加强多学科之间的交叉合作以促进MG合并其他自身免疫性疾病的认识,制定系统化、标准化的治疗策略,使患者受益。

参考文献

- [1] 吴玉斌. 常用血液净化技术治疗自身免疫性疾病[J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18: 105-108, 112.
- [2] 常婷. 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: 1-12.
- [3] Tanovska N, Novotni G, Sazdova-Burneska S, et al. Myasthenia Gravis and Associated Diseases[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6: 472-478.
- [4] Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, et al. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review[J]. Autoimmunity, 2015, 48: 362-368.
- [5] 李亚洁.-甲状腺自身抗体在自身免疫性甲状腺疾病诊断中的应用价

值[J]. 临床医学研究与实践,2022, 7: 99-101.

[6] Ban Y, Greenberg DA, Davies TF, et al. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2008, 93: 3589-3596.

[7] Chou CC, Huang MH, Lan WC, et al. Prevalence and risk of thyroid diseases in myasthenia gravis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 142: 239-247.

[8] Lee YH, Rho YH, Choi SJ, et al. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases--a meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46: 49-56.

[9] Virameteekul S, Charoensri S, Sawanyawisuth K, et al. Concurrence of Myasthenia Gravis and Thyroid Disorders: A Retrospective Database Study[J]. *J ASEAN Fed Endocr Soc*, 2019, 34: 153-157.

[10] Chen YL, Yeh JH, Chiu HC. Clinical features of myasthenia gravis patients with autoimmune thyroid disease in Taiwan[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 127: 170-174.

[11] 张祎昀, 蒋怡然, 王卫庆. 甲亢合并重症肌无力患者的临床应对[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28: 1020-1022.

[12] Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, et al. Novel Therapies for Thyroid Autoimmune Diseases[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9: 853-861.

[13] Truffault F, de Montpreville V, Eymard B, et al. Thymic Germinal Centers and Corticosteroids in Myasthenia Gravis: an Immunopathological Study in 1035 Cases and a Critical Review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52: 108-124.

[14] Pekonen F, Weintraub BD. Thyrotropin binding to cultured lymphocytes and thyroid cells[J]. *Endocrinology*, 1978, 103: 1668-1677.

[15] 罗春生, 罗显荣, 杨俊, 等. 重症肌无力合并甲状腺疾病的外科治疗[J]. *江苏医药*, 2008, 34: 1228-1230.

[16] Omar HA, Alzahrani MA, Al Bshabshe AA, et al. Systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia gravis: a case report and review of the literature[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2010, 14: 272-276.

[17] Mallikarjuna SK, Velayutham SS, Sowmini PR, et al. See-Saw Relationship and its Reversal after Immunotherapy in a Case of Graves' Disease with Coexisting Myasthenia Gravis[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2019, 10: 136-138.

[18] Teoh R, Chow CC, Kay R, et al. Response to control of hyperthyroidism in patients with myasthenia gravis and thyrotoxicosis[J]. *Br J Clin Pract*, 1990, 44: 742-744.

[19] Baretic M, Balić S, Gudelj G. Myasthenic crisis as a side effect of methimazole therapy: case report[J]. *Acta Clin Croat*, 2010, 49: 67-71.

[20] Sekiguchi Y, Hara Y, Takahashi M, et al. Reverse 'see-saw' relationship between Graves' disease and myasthenia gravis; clinical and immunological studies[J]. *J Med Dent Sci*, 2005, 52: 43-50.

[21] Lin YP, Iqbal U, Nguyen PA, et al. The Concomitant Association of Thyroid Disorders and Myasthenia Gravis[J]. *Transl Neurosci*, 2017, 8: 27-30.

[22] Kubiszewska J, Szyłuk B, Szczudlik P, et al. Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course[J]. *Brain Behav*, 2016, 6: e00537.

[23] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9: 880.

[24] 孙志娟, 刘景峰, 张静阳, 等. 四种抗体阳性重症肌无力合并类风湿性关节炎的病例特征分析[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2021, 9: 30-34.

[25] Varga E, Varga E, Jáger R, et al. A human leukocytantigének molekuláris genetikai vizsgálata myastheniás előzmény után kialakult rheumatoid arthritisben [HLA genomic tissue typing in myasthenic patients with rheumatoid arthritis] [J]. *Orv Hetil*, 2001, 142: 2255-2257.

[26] Brüggemann W, Herath H, Ferbert A. Verlaufsuntersuchung und immunologische Befunde bei medikamentös induzierten Myasthenien [Follow-up and immunologic findings in drug-induced myasthenia] [J]. *Med Klin (Munich)*, 1996, 91: 268-271.

[27] Kim JY, Yang Y, Moon JS, et al. Serum BAFF expression in patients with myasthenia gravis[J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 199: 151-154.

[28] Leandro MJ, Cambridge G. Expression of B cell activating factor (BAFF) and BAFF-binding receptors in rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40: 1247-1250.

[29] Murata O, Suzuki K, Sugiura H, et al. Thymus variants on imaging in patients with rheumatoid arthritis-clinical and immunological significance [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60: 5595-5600.

[30] Pelechas E, Memi T, Markatseli TE, et al. Adalimumab-induced myasthenia gravis: case-based review[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40: 1891-1894.

[31] Andonopoulos AP, Terzis E, Tsibri E, et al. D-penicillamine induced myasthenia gravis in rheumatoid arthritis: an unpredictable common occurrence? [J]. *Clin Rheumatol*, 1994, 13: 586-588.

[32] 邹耀红, 王宏智, 高恺言, 等. 类风湿关节炎合并重症肌无力5例临床分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2004, : 535-536.

[33] Bixio R, Bertelle D, Pistillo F, et al. Rheumatoid arthritis and myasthenia gravis: a case-based review of the therapeutic options[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41: 1247-1254.

[34] 闫森, 杨兆祥, 刘军锋. JAK 抑制剂研究进展[J]. *海峡药学*, 2022, 34: 1-5.

[35] Huang H, Ran H, Liu X, et al. Leflunomide ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by regulating humoral and cellular immune responses[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107434.

[36] 王涛. 干燥综合征并发重症肌无力一例报告[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2009, 3: 152-153.

[37] Ito Y, Kanda N, Mitsui H, et al. Cutaneous manifestations of Sjögren's syndrome associated with myasthenia gravis[J]. *Br J Dermatol*, 1999, 141: 362-363.

[38] Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2014, 52: 1-28.

[39] Li X, Zhao Y, Liao Q, et al. Myasthenia Gravis Coexisting With Primary Sjögren's Syndrome: Report of Three Cases and Literature Review [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 939.

[40] Sidén A, Lindahl G. Signs of Sjögren's syndrome in a patient with myasthenia gravis[J]. *Acta Neurol Scand*, 1990, 81: 179-180.

[41] Litchman T, Roy B, Kumar A, et al. Differential response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients: a single-center retrospective study[J]. *J Neurosci*, 2020, 41: 116690.

[42] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79: 3-18.

[43] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 2677-2686.

[44] Sthoeger Z, Neiman A, Elbirt D, et al. High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study[J]. *Am J Med Sci*, 2006, 331: 4-9.

[45] Bekircan-Kurt CE, Tuncer Kurne A, Erdem-Ozdamar S, et al. The course of myasthenia gravis with systemic lupus erythematosus[J]. *Eur Neurol*, 2014, 72: 326-329.

[46] Park MJ, Kim YA, Lee SS, et al. Appearance of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis following thymectomy: two case reports[J]. *J Korean Med Sci*, 2004, 19: 134-136.

[47] Miskovic R, Plavsic A, Peric-Popadic A, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome after Thymectomy for Myasthenia Gravis - A Case Report[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2015, 3: 439-442.

[48] Nagarajan M, Maasila AT, Dhanapriya J, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Myasthenia Gravis: A Rare Association[J]. *Indian J Nephrol*, 2019, 29: 62-64.

[49] Raut S, Reddy I, Sahi FM, et al. Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Myasthenia Gravis: Coincidence or Sequelae? [J]. *Cureus*, 2020, 12: e8422.

[50] Varan O, Kucuk H, Tufan A. Myasthenia gravis due to hydroxychloroquine[J]. *Reumatismo*, 2015, 67: 849.

[51] 李权, 王夜明, 王虚实, 等. 重症肌无力合并系统性红斑狼疮1例[J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18: 63-64.

[52] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis[J].

Lancet, 2004, 364: 2106-2112.

[53] Pilch KS, Spaeth PJ, Yuki N, et al. Therapeutic complement inhibition: a promising approach for treatment of neuroimmunological diseases[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17: 579-591.

[54] Kwan JS, Ho PW, Ho SL, et al. Aquaporin-4 water channel expression by thymoma of patients with and without myasthenia gravis[J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 227: 178-184.

[55] Wakayama Y. Aquaporin expression in normal and pathological skeletal muscles: a brief review with focus on AQP4[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: 731569.

[56] Iyer A, Elson L, Appleton R, et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica[J]. *Autoimmunity*, 2014, 47: 154-161.

[57] 刘静怡, 谭颖, 徐雁, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病合并重症肌无力的临床特点及相关机制[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27: 30-34, 39.

[58] Wang Z, Yan Y. Immunopathogenesis in Myasthenia Gravis and Neuromyelitis Optica[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1785.

[59] Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 626-638.

[60] 陈嘉欣, 黄鑫, 冯慧宇. 青年女性反复四肢肌无力并吞咽困难——视神经脊髓炎谱系疾病伴发重症肌无力[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46: 125-128.

[61] 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: 976-986.

[62] Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 554-562.

[63] Zhao J, Wang C, Xu X, et al. Coexistence of Autoimmune Encephalitis and Other Systemic Autoimmune Diseases[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1142.

[64] Uchio N, Taira K, Ikenaga C, et al. Inflammatory myopathy with myasthenia gravis: Thymoma association and polymyositis pathology[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 6: e535.

[65] Tamer S, Gokce Gunes HN, Gokal E, et al. Coexistence of autoimmune diseases and autoantibodies in patients with myasthenia gravis [J]. *Neurol India*, 2016, 64: 45-49.

(本文编辑:王晶)

(上接第384页)

resulting from traumatic brain injury by suppressing the NF- κ B/IL-1 β signaling pathway and AQP4[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20: 71.

[17] Belur AD, Sedhai YR, Truesdell AG, et al. Targeted Temperature Management in Cardiac Arrest: An Updated Narrative Review[J]. *Cardiol Ther*, 2023, 12: 65-84.

[18] National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.

[19] Meng XE, Zhang Y, Li N, et al. Hyperbaric Oxygen Alleviates Secondary Brain Injury After Trauma Through Inhibition of TLR4/NF- κ B Signaling Pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 284-288.

[20] 薛志远, 岳宇娇, 黄琴, 等. TGF- β 1/Smad3 信号通路在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征大鼠认知障碍中的作用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2023, 18: 63-67.

[21] 张瑞波, 申开文, 王强, 等. 丁苯酞通过下调NF- κ B信号通路抑制细胞凋亡减轻大鼠肾缺血-再灌注损伤[J]. *器官移植*, 2023, 14: 539-545.

[22] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 265-277.

[23] MacAulay N. Molecular mechanisms of brain water transport[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22: 326-344.

[24] Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain

[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93: 1543-1562.

[25] Shenaq M, Kassem H, Peng C, et al. Neuronal damage and functional deficits are ameliorated by inhibition of aquaporin and HIF1 α after traumatic brain injury (TBI)[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 323: 134-140.

[26] Lu H, Zhan Y, Ai L, et al. AQP4-siRNA alleviates traumatic brain edema by altering post-traumatic AQP4 polarity reversal in TBI rats[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 81: 113-119.

[27] Xiong A, Li J, Xiong R, et al. Inhibition of HIF-1 α -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 2701.

[28] Yan X, Liu J, Wang X, et al. Pretreatment with AQP4 and NKCC1 Inhibitors Concurrently Attenuated Spinal Cord Edema and Tissue Damage after Spinal Cord Injury in Rats[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 6.

[29] Zhang LM, Xin Y, Wu ZY, et al. STING mediates neuroinflammatory response by activating NLRP3-related pyroptosis in severe traumatic brain injury[J]. *J Neurochem*, 2022, 162: 444-462.

[30] Zhang A, Lu Y, Yuan L, et al. miR-29a-5p Alleviates Traumatic Brain Injury- (TBI-) Induced Permeability Disruption via Regulating NLRP3 Pathway[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 9556513.

[31] Chi W, Chen H, Li F, et al. HMGB1 promotes the activation of NLRP3 and caspase-8 inflammasomes via NF- κ B pathway in acute glaucoma[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 137.

(本文编辑:王晶)