

# 儿童难治性重症肌无力的治疗进展

甘校铭, 曹 洁\*

重庆医科大学附属儿童医院全科医学科, 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

## 摘 要

重症肌无力(MG)是一种由多种抗体介导、细胞和体液免疫依赖、补体和细胞因子参与的神经-肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病。儿童MG在治疗上与成人有较大区别,而且目前临床仍缺乏针对儿童难治性MG统一的治疗方案。近年来,随着对MG发病机制进一步了解、新药物的研发应用、新理念的形成,给儿童难治性MG的诊疗带来了革命性的变化。本文阐述了儿童难治性MG在治疗方面的最新进展,包括新的生物制剂,如补体抑制剂、FcRn抑制剂、靶向B细胞药物等。

## 关键词

儿童重症肌无力, 难治性, 生物制剂, CAR-T细胞疗法, 胸腺切除术

# Progress in the Treatment of Refractory Myasthenia Gravis in Children

Xiaoming Gan, Jie Cao\*

Department of General Practice, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child and Adolescents' Health and Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child, Chongqing

Received: February 13, 2026; accepted: March 6, 2026; published: March 17, 2026

## Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease mediated by cellular immunity, humoral immunity, complement and cytokines, which causes neuromuscular junction transmission disorders. Pediatric MG is different from adult MG in treatment. However, there is still a lack of a unified treatment plan for refractory MG in children. In recent years, the diagnosis and treatment of pediatric refractory MG have brought revolutionary changes, with the further understanding of the pathogenesis of

\*通讯作者。

**MG, the development and application of new drugs, and the formation of new concepts. This article reviews recent advances in the treatment of pediatric refractory MG, including new biologics such as complement inhibitors, FcRn inhibitors, and B-cell targeting drugs.**

## Keywords

**Myasthenia Gravis in Children, Refractory, Biological Agents, CAR-T Cell Therapy, Thymectomy**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种由多种抗体介导、细胞和体液免疫依赖、补体和细胞因子参与的神经-肌肉接头传递障碍的获得性自身免疫性疾病[1][2]。临床特点为波动性肌无力和肌疲劳,呈“晨轻暮重”,活动后加重、休息后减轻,病情严重时可累及全身肌肉,甚至呼吸肌无力[3]。MG的主要致病抗体为抗乙酰胆碱受体抗体(AChR-Ab),此外抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶抗体(MuSK-Ab)、抗低密度脂蛋白受体相关蛋白4抗体(LRP4-Ab)、抗兰尼碱受体钙释放通道抗体(RYR-Ab)及人抗连接素抗体(Titin-Ab)等也参与MG的发生发展[4]。MG在任何年龄段均可发病,其中儿童及青少年时期是其发病的高峰阶段之一[3]。儿童MG以眼肌型为主,很少向全身型发展。我国MG发病率约为0.68/10万,儿童MG发病率约为0.3~8.5/百万[5]。在所有MG中,约有10%~20%为难治性重症肌无力患者,儿童难治性MG的流行病学研究较少[6]。

目前国内外尚无统一的儿童难治性MG诊断标准,我国主要参照成人指南和专家共识。既往国内外对难治性MG的诊断多认为是传统的糖皮质激素或者至少2种免疫抑制剂(足量、足疗程)治疗无效,干预后状态为无变化或者加重;不能耐受免疫抑制剂的副作用或有免疫抑制剂使用禁忌症,需要反复给予静脉免疫球蛋白(IVIG)或者血浆置换(PE)以缓解病情;或病程中反复出现肌无力危象[3][7]。

不论发病年龄,MG的病理生理是相似的。目前对儿童MG的管理主要基于成人指南和专家意见[3][8]-[10]。目前对于儿童难治性MG的研究不多,相关综述也少,但其严重危害儿童身心健康,给患儿家庭及社会带来沉重的经济负担、精神压力。随着对MG发病机制进一步的了解、新药物的研发应用、新理念的形成,对儿童难治性MG的诊治有了新的认识,本文将对儿童难治性MG的治疗进展进行综述。

## 2. 治疗原则

难治性MG的维持治疗通常需要数年,故对儿童的长期影响和治疗相关的副作用特别是在生长发育、青春期心理和长期免疫功能方面应高度重视。对于难治性MG儿童,应纳入慢病管理体系。在MG的基础免疫治疗中,常选择糖皮质激素和(或)一种其他非激素类免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、他克莫司、吗替麦考酚酯、环孢素、甲氨蝶呤及环磷酰胺口服治疗。对于儿童难治性MG,应在原有规范基础免疫治疗上依据患儿病情严重程度及治疗需求,可分为:慢性维持期升级治疗、急性加重期挽救治疗和外科手术治疗。

## 3. 治疗方案

### 3.1. 慢性维持期升级治疗

对评估为难治性MG的患儿,应医患共同决策,在足量足疗程使用至少2种免疫抑制剂的基础上个

体化、规范化升级免疫治疗。

### 3.1.1. 补体抑制剂

#### 依库珠单抗(Eculizumab)

Eculizumab 是一种人源化的免疫球蛋白 IgG2/4 $\kappa$  单克隆抗体, 它可以阻断补体的激活, 抑制 C5 向 C5a 和 C5b 转化, 防止膜攻击复合物的形成, 从而减少 AChR 破坏, 来发挥治疗作用[11]。Eculizumab 是第一个获得监管部门(美国 FDA)批准用于临床的补体抑制剂[12]。一项关于 Eculizumab 用于儿童难治性 gMG 的 III 期开放标签多中心研究, 共纳入了 11 名 12~17 岁的患儿, 在 26 周时, QMG 总分和 MG-ADL 总分的基线变化有显著改善(分别  $p = 0.0004$ 、 $p = 0.0017$ ); 治疗中出现的不良事件均为轻度/中度, 且与 Eculizumab 无关[13]。目前 Eculizumab 已被多个国家批准用于 AChR 抗体阳性 6 岁以上儿童的 gMG [5]。

#### 雷夫利珠单抗(Ravulizumab)

Ravulizumab 与 Eculizumab 一样, 同为人源化的单克隆 IgG2/4 $\kappa$  抗体, 但其半衰期和作用持续时间更长, 是一种长效补体 C5 抑制剂, 目前国内尚未获批。多项研究显示 Ravulizumab 在成人重症肌无力患者的应用中具有良好疗效及耐受性, 在未来难治性 MG 免疫抑制治疗方面具有很大的空间, 但针对儿童 MG 的治疗研究正在进行临床试验阶段[5] [14] [15]。

#### Zilucoplan

Zilucoplan 是一种合成的大环内酯类新型 C5 补体抑制剂, 可抑制补体 C5 裂解, 阻断 C5b 与 C6 补体的相互作用, 防止补体通路的激活以及膜攻复合物的形成[16]。它具有自行注射、快速起效、皮下给药的优点, 目前国内尚未获批。Zilucoplan 的成人 III 期临床研究表明, Zilucoplan 能够迅速且持续地缓解中重度 AChR 阳性 gMG 患者的临床症状, 具有良好的安全性和耐受性, 未出现重大副作用[17]。但在儿童难治性 MG 的应用中尚缺乏更多临床证据, 但目前正在进行一项针对儿童 gMG 的研究, 以评估儿童给药方案, 预计 2026 年完成[5]。

补体抑制剂(包括 Eculizumab、Ravulizumab、Zilucoplan)由于广泛抑制了补体活性, 使得患儿发生严重感染尤其是脑膜炎奈瑟菌感染的机会增加[18]。因此, 在儿童使用补体抑制剂前接种脑膜炎球菌疫苗(包括 Men ACWY 和 Men B 疫苗), 是预防致命性脑膜炎球菌感染的关键防线。然而, 这一防线在实践中面临多方面的执行难点: (1) 难治性 MG 患儿由于本身疾病或长期使用免疫抑制剂的原因, 可能导致免疫系统功能受损、补体系统缺陷等, 使疫苗难以诱导出足够强的保护性抗体; (2) 补体抑制剂的使用与疫苗接种之间存在严格的时间窗口要求, 所有患儿必须在给药前至少 2 周接种完脑膜炎球菌疫苗; 然而, 儿童病情变化快, 进展迅速, 往往因病情紧急而需提前用药; (3) 儿童对疫苗接种的依从性低, 不良反应更高[19]。在使用补体抑制剂过程中还需关注潜在输液反应。

### 3.1.2. 靶向 B 细胞药物

#### 利妥昔单抗(Rituximab)

利妥昔单抗(Rituximab)是一种鼠/人嵌合型单克隆抗体, 能够与 B 细胞表面的 CD20 抗原特异性结合, 主要通过抗体依赖的细胞毒性反应、补体依赖的细胞毒性反应、直接诱导细胞凋亡三种机制, 耗竭人体内的 CD20 阳性 B 细胞[20]。目前利妥昔单抗在临床上广泛用于治疗成人和儿童的难治性 MG。法国的一项针对儿童的多中心回顾性研究, 将接受利妥昔单抗治疗和接受标准治疗的 MG 儿童分为两组, 结果提示利妥昔单抗治疗组有效率更高, 可促进糖皮质激素减量和停用免疫抑制剂, 且研究没有报告利妥昔单抗组的任何不良反应[21]。国内一项病例系列研究, 27 例接受利妥昔单抗治疗的儿童 MG, 随访 1 年以上, 所有患儿末次随访时均达到改善及以上水平, 14 例(52%)达到完全稳定缓解, 7 例(26%)达到药物缓

解, 1例(4%)达到微小状态, 5例(18%)病情改善, 主要不良反应是呼吸道感染、过敏反应, 均为轻度[22]。有研究表明, 利妥昔单抗治疗 MuSK 抗体阳性的患儿在临床症状缓解、抗体滴度减少等方面均优于治疗 AChR 抗体阳性的患儿[23]。总之, 利妥昔单抗对儿童难治性 MG 具有良好的疗效和耐受性, 尤其是 MuSK 抗体阳性的患儿。早期应用利妥昔单抗有助于改善预后, 减少其他免疫抑制剂的应用及缩短糖皮质激素疗程。但目前大多研究为回顾性研究, 样本量较小, 故未来仍需多中心、大样本、前瞻性随机对照研究来评估利妥昔单抗治疗儿童难治性 MG 的疗效和安全性。

利妥昔单抗在 MG 治疗中具有良好的耐受性, 不良事件发生率低, 最常见的是输液相关不良反应, 其他还包括感染、白细胞减少、血小板减少、低丙种球蛋白血症等。一项针对 21 岁以下接受利妥昔单抗治疗的患者的回顾性队列研究显示, 在首次给药后, 严重感染的发生率特别高[24]。因此, 临床上常需对各种感染指标包括结核、肝炎、艾滋及 T、B 淋巴细胞亚群和血清免疫球蛋白进行检测[25][26]。由于利妥昔单抗会清除表达 CD20 的 B 细胞, 导致免疫系统无法产生新的抗体。因而建议在治疗开始前至少 4 周完成所有必要的疫苗接种, 治疗期间及停药后 5 个月内避免接种各种疫苗尤其是减毒活疫苗(如麻腮风、水痘疫苗等)[27][28]。

其他靶向 B 细胞药物如 ofatumumab、inebilizumab、Bortezomib、Belimumab 等, 在一些个案报道或 II 期试验中显示了在治疗难治性 MG 更具优势的临床效果及耐受性, 虽然他们都具有潜在的应用前景, 仍需更多 III 期多中心试验研究证明, 故其治疗 MG 的安全性、有效性尚在研究中[29]-[31]。

### 3.1.3. 他克莫司(TAC)

TAC 是一种靶向 T 细胞免疫抑制剂, 通过抑制神经钙调蛋白磷酸酶通路, 减少 T 细胞的活化和增殖, 改变 Th1、Th2 相关细胞因子的表达, 降低 Tfh 百分比和增加 Treg 百分比等作用, 从而发挥免疫抑制作用[32]。目前报道的 TAC 应用于儿童 MG 治疗的临床研究尚少, 但均显示具有良好的临床疗效, 不仅具有减少激素剂量的作用, 甚至在停用激素后单独给药亦可维持已取得的稳定疗效。国内一项回顾性队列研究纳入了 43 例青少年 MG, 显示 TAC 减少了 28 例糖皮质激素(GC)的剂量, 15 例完全停用 GC, 重症肌无力日常生活活动(MG-ADL)评分中位数明显改善( $p=0.003$ ) [33]。一项关于 TAC 治疗儿童 MG 的疗效和安全性的研究, 纳入 21 例 MG 患儿, 在最后一次访问时, 15 例患儿(71.4%)达到最小表现(MM)或更好的状态。MG-ADL 评价的症状在他克莫司用药 1 个月后显著改善( $p<0.05$ ), 激素用药 3 个月后显著减少( $p<0.05$ ), 13 例患儿(61.9%)最终戒掉了激素[34]。一项荟萃分析发现, TAC 可改善青少年 MG 患儿的症状和 MG 相关评分, 且不良反应最小[35]。故在前期规范治疗中未使用他克莫司的难治性 MG 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。TAC 治疗儿童 MG 尚无明确推荐剂量, 对于难治性眼肌型 MG 以及激素效果欠佳、激素依赖或多次复发的 gMG 患儿, 一般从小剂量 0.011~0.067 mg/(kg·d) 开始, 逐渐增加至维持剂量 0.100~0.190 mg/(kg·d), 最大剂量可达到 3.800 mg/d, 血药浓度维持在 1.9~6.1 ng/mL [36]。有条件的情况下, 进行 TAC 治疗前检测 CYP3A5 基因, 有助于预测目标剂量[37]。TAC 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、肝肾功能和血常规。

### 3.1.4. 造血干细胞移植(HSCT)

造血干细胞移植(HSCT): 是患者先接受超大剂量放疗或化疗(通常是致死剂量的放化疗), 有时联合其他免疫抑制药物, 以清除体内的肿瘤细胞、异常克隆细胞, 然后再回输采自自身或他人的造血干细胞, 重建正常造血和免疫功能的一种治疗手段。目前 HSCT 用于儿童难治性 MG 尚无报道, 且对成人难治性 MG 的治疗多为个案报道[38][39], 故无法对此疗法进行有效地评估, 其有效性和安全性尚需进一步可靠的多中心前瞻性研究。

### 3.1.5. CAR-T 细胞疗法

嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)是经基因工程技术改造将特定靶细胞抗原受体 CAR 嵌入 T 细胞表面,使其成为具备识别特定抗原能力的 T 细胞。近年来,采用 CAR-T 细胞疗法逐渐成为治疗难治性神经系统自身免疫性疾病的新治疗方式。目前应用于 MG 的 CAR-T 细胞主要靶向 B 细胞/浆细胞上的特异性靶点,如 CD19、BCMA。CAR-T 细胞疗法主要用于确诊为难治性全身型 MG 的患者[40]。有研究表明,CAR-T 细胞疗法能有效缓解难治性 MG 患者的临床症状,持续性降低体内的致病性抗体,改善生活质量,同时具有良好的安全性和耐受性[41]-[44]。常见的不良反应为头痛、恶心/呕吐以及发热。目前多为成人的小样本研究和病例报道,对儿童相关研究较少。

## 3.2. 急性加重期挽救治疗

主要应用于 MG 急性加重期、危象前状态和肌无力危象等情况,快速控制其病情的进展并改善呼吸功能,使 MG 患者的症状得到快速缓解,第一时间挽救生命。

### 3.2.1. 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)

静注人免疫球蛋白(IVIG)可通过多种机制调节免疫反应,包括减少抗体产生,中和循环抗体,阻断 FcRn,抑制补体活化和膜攻击复合物的形成,并影响 T 细胞功能[45]。IVIG 越来越广泛用于儿童神经系统免疫性疾病,有证据表明 IVIG 用于 MG 急性加重期或肌无力危象有效(IA 级推荐),对于 MuSK 抗体阳性的 MG 患者疗效欠佳,仅在其他治疗方案效果不理想时推荐(III 级推荐)[46]。一项回顾性研究,对儿童行大剂量 IVIG 后的临床反应和并发症进行了评估,80% 的患儿接受大剂量 IVIG 治疗后临床症状明显改善,几乎所有儿童都能耐受大剂量 IVIG,无并发症[47]。在儿童 MG 中有一些证据支持使用维持性 IVIG (III 级推荐),但尚缺乏 RCT 证据支持[46]-[48]。儿童常用剂量为 2 g/kg,分 2~5 天连续使用,维持剂量为 1~2 g/kg,根据临床症状重复,每 4~6 周到 6 个月 1 次[46]-[48]。总的来说,IVIG 耐受性良好,不良反应包括输液反应、皮疹、恶心和呕吐等。

### 3.2.2. 治疗性血浆置换(TPE)

治疗性血浆置换(TPE)可清除血液循环中致病性抗体和炎性介质,增加 B 细胞和浆细胞对免疫抑制药物的敏感性等[49]。在一项 54 例青少年 MG 患者的回顾性研究中,接受 TPE 作为维持治疗的患者的临床改善最高(17/19, 89%),而皮质类固醇(10/17, 59%)和 IVIG 维持治疗(18/26, 69%)[48]。2023 年美国血液净化循证指南指出血浆置换可应用于 MG 的一线治疗[50]。儿童血浆置换治疗指征:(1) 儿童患者疾病进展累及呼吸肌,可危及生命;(2) 病情短时间内进展较快或反复发生;(3) 胸腺切除术围手术期;(4) 肌无力危象[51]。可用血浆或白蛋白每日或隔日置换 1 次,5~7 次,一些患者可能需要的次数更多。

不良反应主要有:过敏反应、低血压、血氧饱和度降低、导管相关风险等,大多数的轻至中度不良反应有对应的控制措施。

近年来在传统 TPE 的基础上发展而来的新型血液净化技术包括淋巴血浆置换(LPE)、双重滤过血浆置换(DFPP)、免疫吸附(IA)等,对于难治性 MG 的治疗有较好有效性和安全性,儿童的应用未来仍然需要更大规模多中心的研究证实[52]-[54]。

### 3.2.3. 大剂量激素冲击(IVMP)

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。短期大剂量激素冲击疗效显著,可使 70%~80% 的 MG 患者的症状得到显著改善,IVMP 已广泛用于儿童难治性 MG 的快速免疫治疗。但 IVMP 诱发肌无力症状短期内加重及

危象风险较高, 可与血浆置换、IVIG 等其他快速起效药物相结合, 同时需注意股骨头坏死、消化道出血、低钾血症、高血压、心律失常等风险。

### 3.2.4. FcRn 抑制剂

FcRn 是一种主要组织相容性复合物 1 相关受体, 既往称为新生儿 Fc 受体。生理情况下, IgG 与 FcRn 结合, 避免其被降解, 促进 IgG 再回收和再循环, 维持血浆 IgG 水平稳态。FcRn 抑制剂可与致病性 IgG 竞争性结合 FcRn, 导致游离的致病性 IgG 相对增多, 被溶酶体清除的致病性 IgG 增多, 使机体内致病性抗体水平降低, 达到治疗作用。从机制而言 FcRn 抑制剂有望治疗不区分抗体类型的难治 MG, 但其在长期治疗中的效果及安全性尚需更为深入的研究和验证。

#### 艾加莫德(Efgartigimod)

Efgartigimod 是一种经过基因编辑改造的人源 IgG1 Fc 片段, 与 FcRn 有较高的亲和力。目前已在我国获批上市用于治疗 AChR 抗体阳性 gMG。Efgartigimod 的成人 III 期临床研究结果表明, Efgartigimod 组中受试者 MG-ADL 评分降低具有统计学意义, 且 IgG 和 AChR 抗体水平显著降低, 但不影响其他类型抗体(如 IgM、IgA)水平[55]。儿童相关研究较少, 目前正在招募一项评估 Efgartigimod 在儿童 gMG 患者中的药代动力学、药效学、安全性和适宜剂量的临床试验(NCT04833894) [5]。

#### 洛利昔珠单抗(Rozanolixizumab)

Rozanolixizumab 是一种皮下注射给药的人源化抗 FcRn IgG4 单克隆抗体, 2023 年获得美国 FDA 批准, 用于治疗 AChR 抗体阳性和 MuSK 抗体阳性的 MG 患者。Rozanolixizumab 的成人 III 期临床研究结果表明, Rozanolixizumab 治疗组与安慰剂组相比的差异在统计学和临床上均具有意义, 总体耐受性好[56]。针对儿童中重度 MG 的一项研究正在进行中(NCT06149559) [5]。

#### 巴托利单抗(Batoclimab)

Batoclimab 是一种全人源化抗 FcRn IgG1 单克隆抗体, 其 Fc 段可减少抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用, 可皮下或静脉注射给药。一项国内选取 178 例中国 gMG 成年患者为研究对象的 III 期临床试验结果显示, Batoclimab 组 MG-ADL 评分平均降低值较安慰剂组有统计学意义, 达到了预期的临床试验终点[57]。但儿童 MG 关于 Batoclimab 的研究暂无报道。

## 3.3. 外科手术

胸腺是一种参与 T 细胞分化并在此过程中发挥核心作用的淋巴器官, 在诱导和维持 MG 患者 AchR-Ab 等抗体产生中起着关键作用, 因此胸腺在 MG 的病理生理机制中占据重要位置。大约 80% 的全身型 MG 患者有胸腺改变, 其中胸腺增生约占 50%, 胸腺瘤约占 15%, 胸腺萎缩约为 10%~20% [58]。

目前对于 MG 合并胸腺瘤的患儿, 无论肌无力是全身型还是眼肌型, 均推荐早期接受手术治疗, 可使患儿症状和病情进展显著改善, 减少免疫抑制药物的使用[59]。有研究报道, 儿童 MG 患者胸腺切除术后临床症状改善, 治疗减少, 部分患者可达到完全缓解[60]。

由于胸腺切除术对患儿骨龄、身高发育无明显影响, 而早期胸腺手术可减少激素用量, 减少副作用, 故对于没合并胸腺瘤的全身型 AchR-Ab 阳性、对吡啶斯的明治疗或免疫抑制治疗反应不佳的儿童, 可以考虑进行胸腺切除术[61]。由于手术有可能加重 MG 症状, 在血清抗体阴性 MG 患儿中, 应慎重考虑胸腺切除术可行性[62]。

胸腺在免疫功能发育中具有重要作用, 因此, 在生命早期切除胸腺会严重破坏免疫系统的发育, 导致 T 细胞群大量减少、免疫应答能力受损、免疫调节功能丧失等, 对儿童免疫功能及长期健康具有深远的影响[63]。目前仍需通过长时间、大规模随访等研究, 进一步明确胸腺切除对 MG 患儿的免疫影响[64]。

## 4. 总结

目前国内外对儿童难治性 MG 尚无统一的治疗方案, 我国主要参考成人指南和专家共识。随着新型靶向治疗及 CAR-T 细胞疗法的出现和发展, 部分难治性 MG 患者的病情得到有效控制, 并减少了当前传统免疫治疗相关副作用, 但在儿童难治性 MG 的长期疗效和安全性方面仍需更多的临床研究进一步评估。

## 参考文献

- [1] Howard, J.F. (2017) Myasthenia Gravis: The Role of Complement at the Neuromuscular Junction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1412**, 113-128. <https://doi.org/10.1111/nyas.13522>
- [2] 徐梓桐, 孙静, 王满侠. 补体在重症肌无力发病及靶向治疗中的研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2024, 31(3): 212-216.
- [3] 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.
- [4] 欧瑞阳, 黄雅舒. 自身免疫抗体在重症肌无力发生发展的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(6): 789-792.
- [5] Ramdas, S., Painho, T., Vanegas, M.I., Famili, D.T., Lim, M.J. and Jungbluth, H. (2024) Targeted Treatments for Myasthenia Gravis in Children and Adolescents. *Pediatric Drugs*, **26**, 719-740. <https://doi.org/10.1007/s40272-024-00649-3>
- [6] Tran, C., Biswas, A., Mendoza, M., Katzberg, H., Bril, V. and Barnett, C. (2020) Performance of Different Criteria for Refractory Myasthenia Gravis. *European Journal of Neurology*, **28**, 1375-1384. <https://doi.org/10.1111/ene.14675>
- [7] Mantegazza, R. and Antozzi, C. (2018) When Myasthenia Gravis Is Deemed Refractory: Clinical Signposts and Treatment Strategies. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **11**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/1756285617749134>
- [8] 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
- [9] Sanders, D.B., Wolfe, G.I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., et al. (2016) International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: Executive Summary. *Neurology*, **87**, 419-425. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002790>
- [10] Munot, P., Robb, S.A., Niks, E.H., Palace, J., Munot, P., Palace, J., et al. (2020) 242nd ENMC International Workshop: Diagnosis and Management of Juvenile Myasthenia Gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. *Neuromuscular Disorders*, **30**, 254-264. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.02.001>
- [11] Mantegazza, R., Vanoli, F., Frangiamore, R. and Cavalcante, P. (2020) Complement Inhibition for the Treatment of Myasthenia Gravis. *ImmunoTargets and Therapy*, **9**, 317-331. <https://doi.org/10.2147/itt.s261414>
- [12] Tice, J.A., Touchette, D.R., Lien, P., Agboola, F., Nikitin, D. and Pearson, S.D. (2022) The Effectiveness and Value of Eculizumab and Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, **28**, 119-124. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.1.119>
- [13] Brandsema, J.F., Ginsberg, M., Hoshino, H., Mimaki, M., Nagata, S., Rao, V.K., et al. (2024) Eculizumab in Adolescent Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study. *Pediatric Neurology*, **156**, 198-207. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.04.020>
- [14] Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., et al. (2023) Summary of Research: Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology and Therapy*, **12**, 1435-1438. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00514-4>
- [15] Meisel, A., Annane, D., Vu, T., Mantegazza, R., Katsuno, M., Aguzzi, R., et al. (2023) Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults with Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension. *Journal of Neurology*, **270**, 3862-3875. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11699-x>
- [16] Tang, G., Tang, Y., Dhamnaskar, K., Hoarty, M.D., Vyasamneni, R., Vadysirisack, D.D., et al. (2023) Corrigendum: Zilucoplan, a Macrocyclic Peptide Inhibitor of Human Complement Component 5, Uses a Dual Mode of Action to Prevent Terminal Complement Pathway Activation. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1213920. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1282155>
- [17] Howard, J.F., Bresch, S., Genge, A., Hewamadduma, C., Hinton, J., Hussain, Y., et al. (2023) Safety and Efficacy of Zilucoplan in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled,

- Phase 3 Study. *The Lancet Neurology*, **22**, 395-406. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00080-7)
- [18] Edmundson, C. and Guidon, A.C. (2019) Eculizumab: A Complementary Addition to Existing Long-term Therapies for Myasthenia Gravis. *Muscle & Nerve*, **60**, 7-9. <https://doi.org/10.1002/mus.26512>
- [19] Hehir, M.K. and Li, Y. (2022) Diagnosis and Management of Myasthenia Gravis. *Continuum*, **28**, 1615-1642. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000001161>
- [20] Zhen, C., Hou, Y., Zhao, B., Ma, X., Dai, T. and Yan, C. (2022) Efficacy and Safety of Rituximab Treatment in Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1051609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051609>
- [21] Molimard, A., Gitiaux, C., Barnerias, C., Audic, F., Isapof, A., Walther-Louvier, U., *et al.* (2022) Rituximab Therapy in the Treatment of Juvenile Myasthenia Gravis: The French Experience. *Neurology*, **98**, e2368-e2376. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000200288>
- [22] 佟语浓, 魏翠洁, 杨小玲, 等. 利妥昔单抗治疗儿童重症肌无力的效果及安全性[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(11): 1050-1055.
- [23] Zingariello, C.D., Elder, M.E. and Kang, P.B. (2020) Rituximab as Adjunct Maintenance Therapy for Refractory Juvenile Myasthenia Gravis. *Pediatric Neurology*, **111**, 40-43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.002>
- [24] McAtee, C.L., Lubega, J., Underbrink, K., Curry, K., Msaouel, P., Barrow, M., *et al.* (2021) Association of Rituximab Use with Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Network Open*, **4**, e2036321. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36321>
- [25] Li, T., Zhang, G., Li, Y., Dong, S., Wang, N., Yi, M., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Refractory Generalized AChR Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, **85**, 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.11.043>
- [26] 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.
- [27] Papp, K.A., Haraoui, B., Kumar, D., Marshall, J.K., Bissonnette, R., Bitton, A., *et al.* (2018) Vaccination Guidelines for Patients with Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **23**, 50-74. <https://doi.org/10.1177/1203475418811335>
- [28] 上海市疾病预防控制中心, 杭州市疾病预防控制中心, 苏州市疾病预防控制中心, 等. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十九-免疫抑制剂与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(5): 335-336.
- [29] Hewett, K., Sanders, D.B., Grove, R.A., Broderick, C.L., Rudo, T.J., Bassiri, A., *et al.* (2018) Randomized Study of Adjunctive Belimumab in Participants with Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*, **90**, E1425-E1434. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005323>
- [30] Iorio, R. (2024) Myasthenia Gravis: The Changing Treatment Landscape in the Era of Molecular Therapies. *Nature Reviews Neurology*, **20**, 84-98. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00916-w>
- [31] Guo, Q., Huang, Y., Wang, F. and Fang, L. (2023) Case Report: Telitaccept in Severe Myasthenia Gravis: A Case Study with Multiple Autoantibodies. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1270011. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1270011>
- [32] Nelke, C., Schroeter, C.B., Stascheit, F., Pawlitzki, M., Regner-Nelke, L., Huntemann, N., *et al.* (2022) Eculizumab versus Rituximab in Generalised Myasthenia Gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **93**, 548-554. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328665>
- [33] Wang, G., Kessi, M., Huang, X., Zhang, W., Zhang, C., He, F., *et al.* (2024) Treatment of Juvenile Myasthenia Gravis with Tacrolimus: A Cohort Study. *European Journal of Neurology*, **31**, e16466. <https://doi.org/10.1111/ene.16466>
- [34] Zhang, Y., Zhang, M., Zhang, L., Zhou, S. and Li, W. (2023) Long-Term Efficacy and Safety of Tacrolimus in Young Children with Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Neuroscience*, **116**, 93-98. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2023.08.022>
- [35] Jiang, A., Hu, Q., Wang, Z. and Wu, F. (2025) Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy in Patients with Juvenile Myasthenia Gravis: A Single-Arm Meta-Analysis. *Pediatric Neurology*, **166**, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2025.02.007>
- [36] 平静, 洪思琦. 他克莫司治疗儿童重症肌无力研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2024, 30(2): 61-64.
- [37] Chen, D., Hou, S., Zhao, M., Sun, X., Zhang, H. and Yang, L. (2018) Dose Optimization of Tacrolimus with Therapeutic Drug Monitoring and cyp3a5 Polymorphism in Patients with Myasthenia Gravis. *European Journal of Neurology*, **25**, 1049-e80. <https://doi.org/10.1111/ene.13652>
- [38] Sossa Melo, C.L., Peña, A.M., Salazar, L.A., Jiménez, S.I., Gómez, E.D., Chalela, C.M., *et al.* (2019) Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Refractory Seropositive Myasthenia Gravis: A Case Report.

- Neuromuscular Disorders*, **29**, 142-145. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.11.008>
- [39] Beland, B., Hahn, C., Jamani, K., Chhibber, S., White, C., Atkins, H., *et al.* (2022) Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant for the Treatment of Refractory Myasthenia Gravis with Anti-Muscle Specific Kinase Antibodies. *Muscle & Nerve*, **67**, 154-157. <https://doi.org/10.1002/mus.27772>
- [40] 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. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗难治性神经系统自身免疫性疾病专家共识(2025 年版) [J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(4): 347-358.
- [41] Granit, V., Benatar, M., Kurtoglu, M., Miljković, M.D., Chahin, N., Sahagian, G., *et al.* (2023) Safety and Clinical Activity of Autologous RNA Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Myasthenia Gravis (MG-001): A Prospective, Multicentre, Open-Label, Non-Randomised Phase 1b/2a Study. *The Lancet Neurology*, **22**, 578-590. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00194-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00194-1)
- [42] Tian, D., Qin, C., Dong, M., Heming, M., Zhou, L., Wang, W., *et al.* (2024) B Cell Lineage Reconstitution Underlies CAR-T Cell Therapeutic Efficacy in Patients with Refractory Myasthenia Gravis. *EMBO Molecular Medicine*, **16**, 966-987. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00043-z>
- [43] Motte, J., Sgodzai, M., Schneider-Gold, C., Steckel, N., Mika, T., Hegelmaier, T., *et al.* (2024) Treatment of Concomitant Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome with Autologous CD19-Targeted CAR T Cells. *Neuron*, **112**, 1757-1763.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.04.014>
- [44] Haghikia, A., Hegelmaier, T., Wolleschak, D., Böttcher, M., Desel, C., Borie, D., *et al.* (2023) Anti-cd19 CAR T Cells for Refractory Myasthenia Gravis. *The Lancet Neurology*, **22**, 1104-1105. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00375-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00375-7)
- [45] Morales-Ruiz, V., Juárez-Vaquera, V.H., Rosetti-Sciutto, M., Sánchez-Muñoz, F. and Adalid-Peralta, L. (2022) Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neurological Diseases. Literature Systematic Review and Meta-Analysis. *Autoimmunity Reviews*, **21**, Article ID: 103019. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103019>
- [46] 中国免疫学会神经免疫分会. 静脉注射人免疫球蛋白治疗神经系统免疫疾病中国指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(6): 437-448.
- [47] Selcen, D., Dabrowski, E.R., Michon, A.M. and Nigro, M.A. (2000) High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Juvenile Myasthenia Gravis. *Pediatric Neurology*, **22**, 40-43. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(99\)00112-5](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(99)00112-5)
- [48] Liew, W.K.M., Powell, C.A., Sloan, S.R., Shamberger, R.C., Weldon, C.B., Darras, B.T., *et al.* (2014) Comparison of Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulin as Maintenance Therapies for Juvenile Myasthenia Gravis. *JAMA Neurology*, **71**, 575-580. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.17>
- [49] Jacob, S., Mazibrada, G., Irani, S.R., Jacob, A. and Yudina, A. (2021) The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: A Narrative Review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **16**, 806-817. <https://doi.org/10.1007/s11481-021-10004-9>
- [50] Connelly-Smith, L., Alquist, C.R., Aqiu, N.A., Hofmann, J.C., Klingel, R., Onwuemene, O.A., *et al.* (2023) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*, **38**, 77-278. <https://doi.org/10.1002/jca.22043>
- [51] 中国医师协会儿科医师分会血液净化专业委员会. 儿童血浆置换临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(15): 1128-1135.
- [52] Duan, W., Zhou, H., Dong, X., Li, B., Li, Y., Cai, H., *et al.* (2022) Application of Lymphoplasmapheresis in the Treatment of Severe Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 1018509. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1018509>
- [53] Liu, C., Liu, P., Ma, M., Yang, H. and Qi, G. (2021) Efficacy and Safety of Double-Filtration Plasmapheresis Treatment of Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e25622. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000025622>
- [54] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国神经免疫病免疫吸附治疗临床应用指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(2): 81-84.
- [55] Howard, J.J., Bril, V., Vu, T., *et al.* (2021) Safety, Efficacy, and Tolerability of Efgartigimod in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (ADAPT): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet. Neurology*, **20**, 526-536.
- [56] Bril, V., Druzd, A., Grosskreutz, J., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Rozanolixizumab in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (MycarinG): A Randomised, Doubleblind, Placebo-Controlled, Adaptive Phase 3 Study. *The Lancet. Neurology*, **22**, 383-394.
- [57] Yan, C., Yue, Y., Guan, Y., *et al.* (2024) Batoclimab vs Placebo for Generalized Myasthenia Gravis: A Randomized

- Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **81**, 336.
- [58] Marx, A., Yamada, Y., Simon-Keller, K., Schalke, B., Willcox, N., Ströbel, P., *et al.* (2021) Thymus and Autoimmunity. *Seminars in Immunopathology*, **43**, 45-64. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00842-3>
- [59] 谭群友, 陶绍霖, 刘宝东, 等. 重症肌无力外科治疗中国临床专家共识[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2022, 29(5): 529-541.
- [60] Ng, W.C. and Hartley, L. (2021) Effectiveness of Thymectomy in Juvenile Myasthenia Gravis and Clinical Characteristics Associated with Better Outcomes. *Neuromuscular Disorders*, **31**, 1113-1123. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.09.013>
- [61] Coco, D. and Leanza, S. (2023) Robotic Thymectomy: A Review of Techniques and Results. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **20**, 36-44. <https://doi.org/10.5114/kitp.2023.126097>
- [62] Na, K.J. and Kang, C.H. (2020) Robotic Thymectomy for Advanced Thymic Epithelial Tumor: Indications and Technical Aspects. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 63-69. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.09.27>
- [63] 蒋斌斌, 许宁, 谷志涛, 等. 非治疗性胸腺切除术及胸腺切除对整体健康影响的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(8): 1222-1228.
- [64] 蔺晓婷, 潘祖林, 刘鹏, 等. 胸腺切除对机体免疫功能影响的长期风险与临床管理[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2026, 33(2): 211-217.