

儿童重症肌无力治疗进展

杨欣, 曹洁*

重庆医科大学附属儿童医院全科, 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, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月1日

摘要

重症肌无力(MG)是一种由神经肌肉接头传递障碍引起的慢性自身免疫性疾病。致病性自身抗体能够减少神经肌肉接头终板上功能性乙酰胆碱受体(AChR)的数量, 使得患者出现反复、不同程度的肌无力表现。儿童MG的临床特点与治疗反应不同于成人, 但目前仍缺乏精准、高效的治疗方案。随着对MG发病机制的理解和研究深入, 靶向自身免疫机制的精准医疗成为当前的主要方向, 新兴生物药物利妥昔单抗、依库珠单抗、艾加莫德在儿童MG中的疗效及安全性已得到初步验证。本文对儿童MG治疗方案的研究进展作一综述。

关键词

儿童, 重症肌无力, 治疗进展

Advances in the Treatment of Juvenile Myasthenia Gravis

Xin Yang, Jie Cao*

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

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 1, 2026

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is a chronic autoimmune disease caused by a defect in neuromuscular junction transmission. Pathogenic autoantibodies can reduce the number of functional acetylcholine

*通讯作者。

receptors (AChR) at the endplates, leading to recurring muscle weakness of varying degrees in patients. The clinical features and treatment responses of childhood MG differ from those of adults, but currently, there is still a lack of precise and effective treatment options. With deeper understanding and research into the pathogenesis of MG, precision medicine targeting autoimmune mechanisms has become the main focus, and the efficacy and safety of emerging biological drugs such as rituximab, eculizumab, and efgartigimod in juvenile MG have been preliminarily verified. This article reviews the research progress of treatment strategies for childhood-onset MG.

Keywords

Children, Myasthenia Gravis, Therapeutic Advances

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)是一种获得性自身免疫性疾病,以反复性肌无力表现伴随活动后加重、休息后减轻特征为典型表现,严重者可出现肌无力危象而危及生命[1][2]。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 receptor tyrosine kinase, MuSK)抗体是具有高度特异性的主要MG致病性抗体。近年来随着对MG病理生理机制研究的不断深入,众多创新生物药物得到研发并进入临床试验,从传统的免疫抑制治疗转换到靶向药物的精准医学的治疗思路正在得到关注,本文针对儿童MG相关治疗方案进行综述。

2. 儿童MG的临床表现及流行病学

我国MG发病率为0.68/10万,女性发病率略高于男性,其中小于19岁MG患者人数约占中国MG人群的7.7%,发病年龄多集中在2.8~15岁[1][2]。众多研究表明不同地区儿童MG患病率差异与性别、年龄、地域及种族差异相关[2]-[4]。我国儿童MG以眼肌型重症肌无力(OMG)为主,表现为眼睑下垂、复视和/或斜视,较少向全身型重症肌无力(GMG)转化[5]。且相较于成人,儿童MG患者胸腺瘤的发病率更低,OMG患者更容易进入自发缓解期[2][22]。研究表明已经受到第一种自身免疫性疾病影响的人受到第二种自身免疫性疾病影响的可能性更高,而MG共患自身免疫性疾病中以自身免疫性甲状腺疾病多见[6][7]。

3. 发病机制

目前认为MG是一种获得性神经-肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病。一部分学者对于OMG和GMG是否遵循相同的发病机制存在争议,但目前认为中国大多数儿童OMG和成人MG一样属于自身免疫性疾病[5][8][9]。这种病理性自身免疫反应可能与遗传易感性、性激素、感染因素相关,但明显受胸腺异常和免疫调节缺陷影响。

易感基因HLA-DR3的存在及表达在OMG的发病机制中起重要作用[10]。有学者亦提出女性更易感MG可能是基于女性胸腺相较于男性更为发达,而导致免疫水平差异的假说。并通过胸腺上皮细胞和胸腺细胞上发现雌激素受体表达,以及MG患者中胸腺细胞和T细胞上雌激素受体的表达增加的发现得以印证[11]。亦有学者提出免疫交叉反应学说,即机体受到病毒或细菌后可诱导分泌交叉抗体,与细胞表面

AChR 抗体发生交叉反应, 诱导与该抗体相关的 T 细胞免疫应答[12]。康晓萍、李文辉等人的研究都发现儿童 MG 患儿的 $\text{INF-}\gamma$ 因子升高, 提示 TH1 及 TH2 参与 MG 发病中的特异性细胞免疫活化和免疫因子失衡现象[8] [13]。近年发现补体途径亦与 MG 发病机制密切相关, 目前认为补体可能通过三种途径参与 MG 发病, 即为补体经典激活途径、补体系统激活旁路途径和 MBL 途径。而 AChRAb 阳性的 OMG 患儿在无急性病原体感染时, 主要是通过 AChRAb 与 AChR 结合并激活补体经典激活途径参与 MG 的发病[9]。

4. 治疗

4.1. 症状缓解、肌肉收缩促进剂

胆碱酯酶抑制剂(ChE-I)的作用机制为可逆性结合神经肌肉接头处的胆碱酯酶来阻断其水解过程, 从而兴奋 AChR 以改善肌无力症状[14]。最常用的非选择性 ChE-I 是溴吡斯的明, 推荐初始剂量为 $0.5\sim 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 口服 3~4 次/天, 维持量可达 $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 单日最大剂量不超过 450 mg。时间和剂量可以根据个别儿童的活动时间表进行适当调整, 比如在进行剧烈体育活动前 30~60 分钟服药[15]。ChE-I 剂量过大时可能会出现腹泻、腹痛、恶心、唾液分泌增多、尿急、出汗、视力模糊等毒蕈碱样症状, 一般停止药物使用或给予阿托品等药物对症处理即可缓解。GT Biopharma 公司开发了一种新的 MG 的复合药剂 GTP-004, 即联合吡啶斯的明与昂丹司琼, 旨在避免胃肠道副作用并维持吡啶斯的明的疗效。值得注意的是 MuSK 阳性亚型的 MG 群体临床表现较 AChR 抗体阳性者更重且对 ChE-I 反应更差, 甚至在常规剂量下即引发显著副作用[4]。这一差异更加强了精准、个体化治疗在 MG 诊疗中的重要性。在一项针对 MG 成年患者的药物依从性观察性研究中显示, 有 52% 的参与者被评估归类为药物依从性差[16]。面对同样的长时间、高频次的口服药物行为, 缺乏监管及情绪引导的青少年 MG 患者的依从性可能也并不乐观。

CIC-1 作为一种骨骼肌特异性氯化物(Cl⁻)离子通道, 在剧烈运动中调节神经肌肉传递和肌纤维兴奋性中起重要作用, 被认为是治疗 MG 的新兴重要靶点。CIC-1 阻滞剂 NMD670 能增加肌肉对运动指令的反应性, 改善 MG 患者严重程度。NMD670 在一项随机对照临床试验评估中表现出良好的安全性, 并能提升定量重症肌无力评分(QMG)的临床相关性, 证明了 CIC-1 抑制作为 MG 潜在治疗方法的有效机制[17]。NMD670 已获得了 FDA 授予的 GMG 治疗的孤儿药认定, 目前正在进行二期临床试验。

4.2. 快速免疫调节治疗

血浆置换(PLEX)可从循环血流中清除 MG 患儿的 AChR 抗体, 适用于 MG 危象及 GMG 急性期治疗[18]。血浆置换的疗效不受 MG 患者抗体种类及状态的影响, 是一种普遍适用的疗法[19]。推荐方案为每天 1 次或隔天 1 次, 5 次为 1 疗程。常见不良反应包括凝血功能异常、低血压、继发性感染等[1]。有研究认为, 相较于静脉注射免疫球蛋白, PLEX 在改善客观体格检查结果以及患儿症状和功能能力方面更具有稳定性[20]。目前免疫吸附作为有前景的候选新疗法, 具有不依赖血浆供应、高效的优势, 是作为难治性 MG 的一线治疗[21], 但尚缺乏在儿童 MG 患者群体中的研究数据。Lazaridis K 等人开发了 AChR $\alpha 1$ 链细胞外结构域的可溶性突变体($\alpha 1$ -ECDm), 能够将自身的半胱氨酸环交换为乙酰胆碱结合蛋白的半胱氨酸环, 期望作为 MG 自身抗体的治疗性吸附剂, 现正处于临床前开发阶段[22] [23]。

静脉注射免疫球蛋白(IVIG)能抑制补体结合, 中和致病细胞因子, 降低抗体生成并调节 Fc 受体介导的吞噬作用, 适用于 MG 短期治疗, 尤其是在存在肌无力危象、显著球麻痹功能障碍患者术前准备及需要快速缓解症状时[20] [24]。常用治疗剂量为 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 并连续静脉输注 2 天, 也有研究使用 $0.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 并使用 5 天, 约 1~2 周开始起效[25]。副作用包括输注反应、皮疹、高血压、头痛、肾功能损伤、血栓风险增高和无菌性脑膜炎。一项有效样本量为 9 例的病例研究中发现大剂量 IVIG 治疗能够短期

改善 GMG 患儿的功能强度, 提示其在长期维持的益处可能有限[26]。考虑到儿童静脉通路不足, IVIG 相较于 PLEX 在临床实践中可能更为实用。

由于含有供体抗体的免疫球蛋白和血液制品, 可能会抑制机体对乙脑疫苗、甲型肝炎疫苗等肠胃外活病毒疫苗的免疫应答。因此建议在使用该类制品后, 需根据接受的免疫球蛋白类型和半衰期, 间隔约 3~11 个月时间后进行肠胃外活病毒疫苗的免疫应答。而口服活疫苗和灭活疫苗的接种不受影响[27]。

4.3. 免疫抑制治疗

当儿童 MG 患者使用单纯 ChE-I 对症治疗无法有效改善症状或尽快解除关键肌肉的功能障碍时, 应考虑添加糖皮质激素和/或其他非激素类口服免疫抑制剂。Sieb JP 认为尽早使用免疫抑制剂可改善 MG 患者的预后, 如降低 OMG 向 GMG 的转化率、减少复发率及提高患者的生活质量[5] [28]。糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是儿童 MG 的一线免疫抑制治疗制剂, 主要通过影响 IFN- γ 、TGF- β 1 和 IL-18 等细胞因子的分泌, 来达到干预和控制重症肌无力临床症状的目的[15]。推荐治疗剂量从 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 开始, 根据病情严重程度结合药物起效时间, 每 2~4 周逐渐增加 5~10 mg, 最大剂量不超过 1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 单日最大剂量不超过 60 mg, 通常在数周内就能看到效果, 但可能需要长达 6 个月甚至更长时间才能看到治疗剂量的全部效果。疗程建议 1 年以上。儿童长期使用 GC 面临着包括抑制生长发育、骨矿化不良和感染等风险, 故维持治疗应使用最低有效剂量, 以最大限度减少副作用[1] [15] [29]。建议所有使用 GC 的 MG 患儿选择钙剂、维生素 D 或双膦酸盐类药物来减轻类固醇对于骨质的影响, 接受健康饮食和锻炼指导, 定期检测血压、身高及体重, 正常按照计划完成灭活疫苗接种, 将接种减毒活疫苗计划安排在停用激素至少 3 个月后[27]。

临床常用的免疫抑制剂还有硫唑嘌呤 (Azathioprine, AZA)、吗替麦考酚酯 (Mycophenolate mofetil, MMF)、他克莫司 (Tacrolimus, TAC)、环磷酰胺等。AZA 是一种嘌呤模拟抗代谢物, 可抑制嘌呤合成并干扰 T 淋巴细胞功能。所有患者在开始使用 AZA 前应筛查硫代嘌呤甲基转移酶活性。使用 AZA 时建议从 50 mg·d⁻¹ 开始, 每隔 2~4 周增加 50 mg, 缓慢增量至 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 分 2~3 次口服。AZA 通常与类固醇联合使用, 且作为类固醇保留剂, 使用 AZA 还可能减少 GC 的剂量, 但其起效时间较长[15]。AZA 药物反应常见, 包括肝毒性、白细胞减少、大红细胞症和特质性流感样疾病[30]。MMF 是霉酚酸的酯类衍生物, 可抑制肌苷 5-单磷酸脱氢酶, 使鸟嘌呤合成减少, 因而能选择性抑制 T 和 B 淋巴细胞的增殖和功能。常见副作用包括恶心、呕吐、腹泻, 较少出现白细胞减少症。由于缺乏相应的疗效评估证据, MMF 仅作为二线药物治疗选择, 适用于 AZA 不耐受或无反应患者。TAC 通过钙调神经磷酸酶信号作用抑制 T 淋巴细胞功能。一项中国多中心队列研究结果提示联合 TAC 的治疗选择优于 AZA 或 MMF, 且中国人群的耐受性亦更佳[31]。在儿童群体的研究表明, TAC 对低龄儿童 MG 有效且耐受性良好, 能够改善患儿 QMG 及其他生活质量指标并减少口服泼尼松的剂量和不良事件[32]-[35]。TAC 的副作用包括一过性输液反应、短暂性轻度高脂血症、脱发、总胆红素轻度升高等。

环磷酰胺抑制 B 淋巴细胞活性和抗体合成, 高剂量时也会影响 T 淋巴细胞。其主要不良反应是肺和肾毒性及骨髓抑制。缓解 - 诱导静脉环磷酰胺辅以口服免疫抑制疗法已被证明能有效治疗难治性成人 MG [36]。环孢素作用机制与 TAC 类似, 但由于其肾毒性明显, 很少作为 MG 首选药物使用。甲氨蝶呤可干扰 DNA 合成, 阻止 T/B 细胞增殖并诱导细胞凋亡, 是有效的类固醇保留剂[37]。目前仍缺乏这些药物在儿童 MG 人群的疗效研究。

综合考虑患儿基础情况、疾病状态和疫苗接种等因素前提下, 建议在开始免疫抑制治疗前考虑接种水痘减毒活疫苗并每年接种灭活流感疫苗, 目前并无明确、显著的证据反对在儿童 MG 人群中的减毒活疫苗使用[15]。在可行的情况下建议在治疗启动前至少 2 周时间完成免疫相应灭活疫苗接种, 而对于正在

治疗期内的患者建议在不中断免疫抑制剂使用的情况下接种疫苗。对于减毒活疫苗接种应安排在环磷酰胺停用至少 3 个月后, 环孢素、TAC、MMF 停用至少 1 个月后[27] [38]。

需要注意的是, 环磷酰胺具有显著的剂量依赖性毒副作用, 主要严重不良反应包括膀胱癌、血液恶性肿瘤及损害生育能力。MMF 和甲氨蝶呤因此在启动治疗前必须对所有患者进行全面的基线风险评估[15]。

4.4. 靶向治疗生物制剂

4.4.1. 靶向 B 淋巴细胞生物制剂

利妥昔单抗(Rituximab)主要作用于 B 淋巴细胞上的 CD20 抗原, 通过清除 B 淋巴细胞从而抑制 B 淋巴细胞向产生自身抗体的浆细胞分化。有研究表明, 利妥昔单抗可在既往免疫抑制剂治疗无效或病情反复的 MG 治疗中长期安全且有效使用, 尤其适用于抗 MuSK 血清阳性 MG 患者[39]-[41]。对于在儿童 MG 群体中, 利妥昔单抗能够明显缓解肌无力症状、减少免疫抑制剂用量, 帮助患儿实现完全稳定缓解结局, 且未出现严重不良反应[42] [43]。利妥昔单抗治疗后可能出现长期低 γ 球蛋白血症、晚发性中性粒细胞减少症、低 IgG 血症, 尤其低 γ 球蛋白血症、低 IgG 水平在儿科人群中常见, 并伴随着感染概率增加风险[44] [45]。因此在接受利妥昔单抗的患者中, 疫苗接种的时机选择至关重要。鉴于利妥昔单抗会降低机体对流感及肺炎链球菌疫苗的免疫应答, 建议在末次治疗后 5~12 个月接种疫苗, 如需继续治疗, 应确保接种与下一次治疗开始前至少间隔 4 周[38]。泰他西普单抗(Talitacipet)通过拦截 B 淋巴细胞刺激因子和增值诱导配体, 在多个层面阻断异常免疫信号转导。在我国一项小样本量儿童 OMG 病例报告中表现出治疗有效性及相对安全性[46]。其他针对 B 细胞的生物药物还包括英比利珠单抗(Inebilizumab)、美扎吉妥单抗(Mezagitamab)、硼替佐米(Bortezomib)、贝利尤单抗(Belimumab), 对于儿童 MG 的疗效及安全性有待研究。Descartes-08 是一种自体 B 淋巴细胞成熟抗原(BCMA)靶向 mRNA 修饰的嵌合抗原受体 T 淋巴细胞免疫疗法, 比经典 CAR-T 疗法更安全。最新研究表明, Descartes-08 能够显著且持久地改善 GMG 症状, 证明了基于 mRNA 技术的 CAR 疗法治疗自身免疫性疾病的可行性[47] [48]。

4.4.2. 靶向补体 C5 生物制剂

依库珠单抗(Eculizumab)可特异性结合补体 C5 从而抑制膜攻击复合体的形成, 减少因补体 C5 激活导致的 AChR 损害。2026 年 1 月 26 日, 中国国家药品监督管理局已正式批准依库珠单抗用于治疗 6 岁以上抗 AChR 抗体阳性的难治性 GMG 患儿。但 Musk-MG 以 IgG4 为主, 补体依赖性较弱, 故阻断 C5 的治疗机制更适用于 AChR 抗体相关的补体损失反应链。由于依库珠单抗的靶向机制同时也会增加细菌感染机会, 尤其对脑膜炎球菌易感性增加, 故长期使用依库珠单抗的患者应进行适当针对性疫苗接种[49]。雷夫利珠单抗(Ravulizumab)为 Eculizumab 的改进版, 拥有更长的半衰期和作用持续时间, 在美国被批准用于治疗 GMG 成人。在成人相关研究中, 建议接受依库珠单抗及雷夫利珠单抗患者在接受生物制剂治疗至少 2 周前, 进行脑膜炎疫苗接种, 未满两周者建议予以适当的抗生素预防性治疗直至疫苗接种满 2 周[24]。目前仍不断有新的 C5 补体抑制剂正在进行临床试验, 如齐芦克布仑(Zilucoplan)、帕泽利单抗(Pozelimab)、维米克泮(Vemircopan)。

4.4.3. 靶向新生儿 Fc 受体(FcRn)生物制剂

FcRn 因其促进其清除或减少 IgG 在人体内的持久性稳态的作用而受到青睐, 并成为以特定方式降低 MG 致病抗体水平的理想目标。无论是 MuSK 抗体阳性还是 AChR 抗体阳性 MG 患者都能对 FcRn 阻断剂表现出较积极的反应。艾加莫德(Efgartigimod)是人源化 IgG1 抗体 Fc 片段, 与 FcRn 结合后促使致病性抗体被溶酶体加速溶解。艾加莫德在 GMG 成人患者中的疗效和安全性在第 3 期双盲多中心随机对照

ADAPT 研究中得到验证[50] [51]。此研究显示出以艾加莫德为代表的 FcRn 拮抗剂在 MG 治疗中具有相当大的潜力。ADAPT Jr 研究是一项正在进行的 2/3 期临床试验,旨在评估艾加莫德在 12~17 岁 AChR 抗体阳性青少年 GMG 患者中的年龄调整最佳剂量、疗效及安全性,根据最新公布的研究结果,艾加莫德能够快速降低受试者总 IgG 和 AChR-Ab 水平,并可持续有效降低青少年 GMG 患者的重症肌无力日常生活活动量表(MG-ADL)评分[52]。该项研究预计于 2027 年完成。尼泊卡利单抗(Nipocalimab)能够选择性降低循环中的免疫球蛋白 G 水平,已在我国申报上市。该制剂适用于抗 AChR、抗 MuSK 抗体阳性的 GMG 成人与 12 岁以上儿童患者,且既往在 GMG 成人患者中的 3 期临床研究(NCT04951622)取得了积极结果[53]。罗扎利昔单抗(Rozanolixizumab)及巴托克利单抗(Batoclimab)在成人 GMG 患者的疗效及安全性也已经得到验证[54]-[56]。这些发现支持新生儿 Fc 受体抑制在 GMG 中的作用机制,也为儿童 GMG 患者的治疗方案提供了极具前景的额外选择可能。艾加莫德和罗扎利昔单抗都有皮下制剂剂型选择,并且具有远低于每日 3 次的治疗频率, FcRn 生物制剂或许能够极大减轻患者治疗的心理与日常生活负担。

4.5. 手术治疗

胸腺在 MG 发病机制中起着不容忽视的作用,在临床中 MG 并发胸腺瘤和胸腺增生的现象并不少见[3] [57] [58]。故建议所有儿童无论临床表现如何,强烈推荐完善胸腺影像检查[15]。伴胸腺瘤的儿童 MG 患者应早期进行胸腺切除手术的观点已成为国际共识,而对于不伴胸腺瘤的儿童 MG 的手术适应症,仍需综合药物治疗效果与毒副作用的权衡、病情严重程度及进展情况、抗体状态、年龄等因素进行评估。抗 AChR 阳性、临床症状严重及胸腺增生的儿童 MG 患者可能对胸腺切除术反应较好[58]。但对于抗 MuSK 抗体阳性或血清阴性患儿,选择手术方案的受益情况尚不明晰。总体而言,儿童 MG 患者对胸腺切除术的耐受性良好,大多数接受胸腺切除术的患者术后 MGFA 评分下降,支持胸腺切除术可以改善治疗难治性病例的临床表现[4] [59]。初步研究认为胸腺切除术对于儿童 MG 患者的骨骼和身高的生长发育没有影响[60]。

致 谢

感谢曹洁导师对我的支持与悉心指导,感谢亲人对我的鼓励与关怀。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2025 版) [J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(7): 721-741.
- [2] Chen, J., Tian, D., Zhang, C., Li, Z., Zhai, Y., Xiu, Y., *et al.* (2020) Incidence, Mortality, and Economic Burden of Myasthenia Gravis in China: A Nationwide Population-Based Study. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, 5, Article ID: 100063. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100063>
- [3] Keovilayhong, S., Mulliez, A., Feral, L., Chenaf, C., Clavelou, P., Moisset, X., *et al.* (2024) Epidemiology of Myasthenia Gravis in France: Incidence, Prevalence, and Comorbidities Based on National Healthcare Insurance Claims Data. *Revue Neurologique*, 180, 451-458. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2024.02.392>
- [4] Lu, M., Reisch, J., Iannaccone, S. and Batley, K. (2024) Juvenile Myasthenia Gravis in North Texas: Clinical Features, Treatment Response, and Outcomes. *Pediatric Neurology*, 156, 10-14. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.03.019>
- [5] Huang, X., Li, Y., Feng, H., Chen, P. and Liu, W. (2018) Clinical Characteristics of Juvenile Myasthenia Gravis in Southern China. *Frontiers in Neurology*, 9, Article No. 77. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00077>
- [6] Sardu, C., Cocco, E., Mereu, A., Massa, R., Cuccu, A., Marrosu, M.G., *et al.* (2012) Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity. *PLOS ONE*, 7, e32487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032487>
- [7] Amin, S., Aung, M., Gandhi, F.R., Pena Escobar, J.A., Gulraiz, A. and Malik, B.H. (2020) Myasthenia Gravis and Its Association with Thyroid Diseases. *Cureus*, 12, e10248. <https://doi.org/10.7759/cureus.10248>

- [8] 李文辉, 周水珍, 孙道开. 儿童重症肌无力免疫特点探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2006(12): 939-941.
- [9] 朱明辉. 儿童眼肌型重症肌无力患者的 AChRAb、IL12、补体成分和免疫球蛋白水平分析[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [10] Lopomo, A. and Berrih-Aknin, S. (2017) Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, Article No. 169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00169>
- [11] Nancy, P. and Berrih-Aknin, S. (2005) Differential Estrogen Receptor Expression in Autoimmune Myasthenia Gravis. *Endocrinology*, **146**, 2345-2353. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1003>
- [12] Mantegazza, R., Bernasconi, P. and Cavalcante, P. (2018) Myasthenia Gravis: From Autoantibodies to Therapy. *Current Opinion in Neurology*, **31**, 517-525. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000596>
- [13] 康晓萍, 黄志, 黄名寿. 糖皮质激素对儿童重症肌无力细胞因子水平影响的临床研究[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(2): 30-33.
- [14] Pope, C., Karanth, S. and Liu, J. (2005) Pharmacology and Toxicology of Cholinesterase Inhibitors: Uses and Misuses of a Common Mechanism of Action. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **19**, 433-446. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.048>
- [15] O'Connell, K., Ramdas, S. and Palace, J. (2020) Management of Juvenile Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article No. 743. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00743>
- [16] Su, Y., Wang, X., Xing, Y., Wang, Z., Bu, H., Cui, X., et al. (2024) The Analysis of Factors Affecting Medication Adherence in Patients with Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **17**. <https://doi.org/10.1177/17562864231206877>
- [17] Skov, M., Ruijs, T.Q., Grønnebak, T.S., Skals, M., Riisager, A., Winther, J.B., et al. (2024) The Clc-1 Chloride Channel Inhibitor NMD670 Improves Skeletal Muscle Function in Rat Models and Patients with Myasthenia Gravis. *Science Translational Medicine*, **16**, eadk9109. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk9109>
- [18] 张桂菊, 刘小荣, 孟繁英, 等. 血浆置换在儿科的应用: 附 93 例病例分析[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(7): 458-461.
- [19] Usmani, A., Kwan, L., Wahib-Khalil, D., Trivedi, J., Nations, S. and Sarode, R. (2019) Excellent Response to Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis Patients Irrespective of Antibody Status. *Journal of Clinical Apheresis*, **34**, 416-422. <https://doi.org/10.1002/jca.21694>
- [20] 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>
- [21] 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.
- [22] Lazaridis, K., Zisimopoulou, P., Giastas, P., Bitzopoulou, K., Evangelakou, P., Sideri, A., et al. (2014) Expression of Human Achr Extracellular Domain Mutants with Improved Characteristics. *International Journal of Biological Macromolecules*, **63**, 210-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.11.003>
- [23] Lazaridis, K., Fernandez-Santoscoy, M., Baltatzidou, V., et al. (2022) A Recombinant Acetylcholine Receptor $\alpha 1$ Subunit Extracellular Domain Is a Promising New Drug Candidate for Treatment of Myasthenia Gravis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 809106.
- [24] 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. *Neurology*, **87**, 419-425. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002790>
- [25] 中华医学会儿科学分会神经学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 静脉注射免疫球蛋白在儿童神经系统自身免疫性疾病中的应用专家共识(2025) [J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(10): 1048-1057.
- [26] 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)
- [27] 广东省医师协会儿科医师分会. 特殊状态儿童预防接种(广东)专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(6): 401-410.
- [28] Sieb, J.P. (2014) Myasthenia Gravis: An Update for the Clinician. *Clinical and Experimental Immunology*, **175**, 408-418. <https://doi.org/10.1111/cei.12217>
- [29] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童神经系统疾病糖皮质激素治疗专家系列建议之五——重症肌无力的治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(5): 340-343.
- [30] Gaini, R., Truong, T. and Morena, J. (2026) Azathioprine Toxicity in Patients with Myasthenia Gravis: A Single Center Experience. *Muscle & Nerve*. <https://doi.org/10.1002/mus.70165>

- [31] Zhang, C., Bu, B., Yang, H., Wang, L., Liu, W., Duan, R., *et al.* (2020) Immunotherapy Choice and Maintenance for Generalized Myasthenia Gravis in China. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **26**, 1241-1254. <https://doi.org/10.1111/cns.13468>
- [32] 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>
- [33] 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>
- [34] 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>
- [35] Wang, R.-Y., Chen, H., Huang, Z.-X., *et al.* (2023) Clinical Effect of Different Immunosuppressive Treatment Regimens in Children with Ocular Myasthenia Gravis: A Retrospective Analysis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **25**, 1034-1039.
- [36] Buzzard, K.A., Meyer, N.J., Hardy, T.A., Riminton, D.S. and Reddel, S.W. (2015) Induction Intravenous Cyclophosphamide Followed by Maintenance Oral Immunosuppression in Refractory Myasthenia Gravis. *Muscle & Nerve*, **52**, 204-210. <https://doi.org/10.1002/mus.24536>
- [37] Heckmann, J.M., Rawoot, A., Bateman, K., Renison, R. and Badri, M. (2011) A Single-Blinded Trial of Methotrexate versus Azathioprine as Steroid-Sparing Agents in Generalized Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*, **11**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-97>
- [38] 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>
- [39] Topakian, R., Zimprich, F., Iglseider, S., Embacher, N., Guger, M., Stieglbauer, K., *et al.* (2019) High Efficacy of Rituximab for Myasthenia Gravis: A Comprehensive Nationwide Study in Austria. *Journal of Neurology*, **266**, 699-706. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09191-6>
- [40] Chayanopparat, S., Banyatcharoen, P., Jitprapaikulsan, J., Uawithya, E., Apiraksattayakul, N. and Viarasilpa, V. (2025) Efficacy and Safety of Rituximab in Anti-MuSK Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 7219. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90937-w>
- [41] Díaz-Manera, J., Martínez-Hernández, E., Querol, L., Klooster, R., Rojas-García, R., Suárez-Calvet, X., *et al.* (2012) Long-Lasting Treatment Effect of Rituximab in MuSK Myasthenia. *Neurology*, **78**, 189-193. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182407982>
- [42] 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.
- [43] 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>
- [44] Labrosse, R., Barmettler, S., Derfálvi, B., Blincoe, A., Cros, G., Lacombe-Barrios, J., *et al.* (2021) Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infection Risk in Pediatric Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **148**, 523-532.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.041>
- [45] Ong, M.S., Rothman, D., Barmettler, S., Son, M.B., Lo, M., Roberts, J., *et al.* (2021) New-Onset Hypogammaglobulinemia and Infectious Complications Associated with Rituximab Use in Childhood-Onset Rheumatic Diseases. *Rheumatology*, **61**, 1610-1620. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab626>
- [46] 毛姗姗, 颜悦, 盛国霞, 等. 泰它西普治疗儿童眼肌型重症肌无力 4 例病例系列报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2025, 20(4): 272-276.
- [47] 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)
- [48] Vu, T., Durmus, H., Rivner, M., Shroff, S., Ragole, T., Myers, B., *et al.* (2026) BCMA-Directed mRNA CAR T Cell Therapy for Myasthenia Gravis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04171-y>
- [49] Dhillon, S. (2018) Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs*, **78**, 367-376. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0875-9>
- [50] Howard, J.F., 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.
- [51] Saccà, F., Barnett, C., Vu, T., Peric, S., Phillips, G.A., Zhao, S., *et al.* (2023) Efgartigimod Improved Health-Related Quality of Life in Generalized Myasthenia Gravis: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study (ADAPT). *Journal of Neurology*, **270**, 2096-2105. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11517-w>
- [52] Schwaede, A.N., Kuntz, N.L., Ramdas, S., *et al.* (2025) Results from the ADAPT JR Study Investigating Intravenous Efgartigimod in Juvenile Generalized Myasthenia Gravis.
- [53] Antozzi, C., Vu, T., Ramchandren, S., Nowak, R.J., Farmakidis, C., Bril, V., *et al.* (2025) Safety and Efficacy of Nipocalimab in Adults with Generalised Myasthenia Gravis (Vivacity-Mg3): A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Lancet Neurology*, **24**, 105-116. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00498-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00498-8)
- [54] Bril, V., Benatar, M., Andersen, H., *et al.* (2021) MG0002 Investigators. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology*, **96**, e853-e865.
- [55] Bril, V., Druzdż, A., Grosskreutz, J., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Rozanolixizumab in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (MycarinG): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Phase 3 Study. *The Lancet Neurology*, **22**, 383-394.
- [56] Yan, C., Duan, R., Yang, H., Li, H., Zou, Z., Zhang, H., *et al.* (2022) Therapeutic Effects of Batoclimab in Chinese Patients with Generalized Myasthenia Gravis: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study. *Neurology and Therapy*, **11**, 815-834. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00345-9>
- [57] Berrih-Aknin, S. (2016) Role of the Thymus in Autoimmune Myasthenia Gravis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, **7**, 226-237. <https://doi.org/10.1111/cen3.12319>
- [58] Bi, Z., Ge, H., Zhang, Q., Gao, H., Yang, M., Zhan, J., *et al.* (2023) Clinical Features, Treatment, and Prognostic Factors of Childhood-Onset Myasthenia Gravis in a Large Chinese Cohort. *Pediatric Neurology*, **146**, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.008>
- [59] 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>
- [60] Wang, H., Su, Z., Luo, C., Li, Y., Feng, H., Fang, W., *et al.* (2013) The Effect of Steroid Treatment and Thymectomy on Bone Age and Height Development in Juvenile Myasthenia Gravis. *Neurological Sciences*, **34**, 2173-2180. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1443-4>