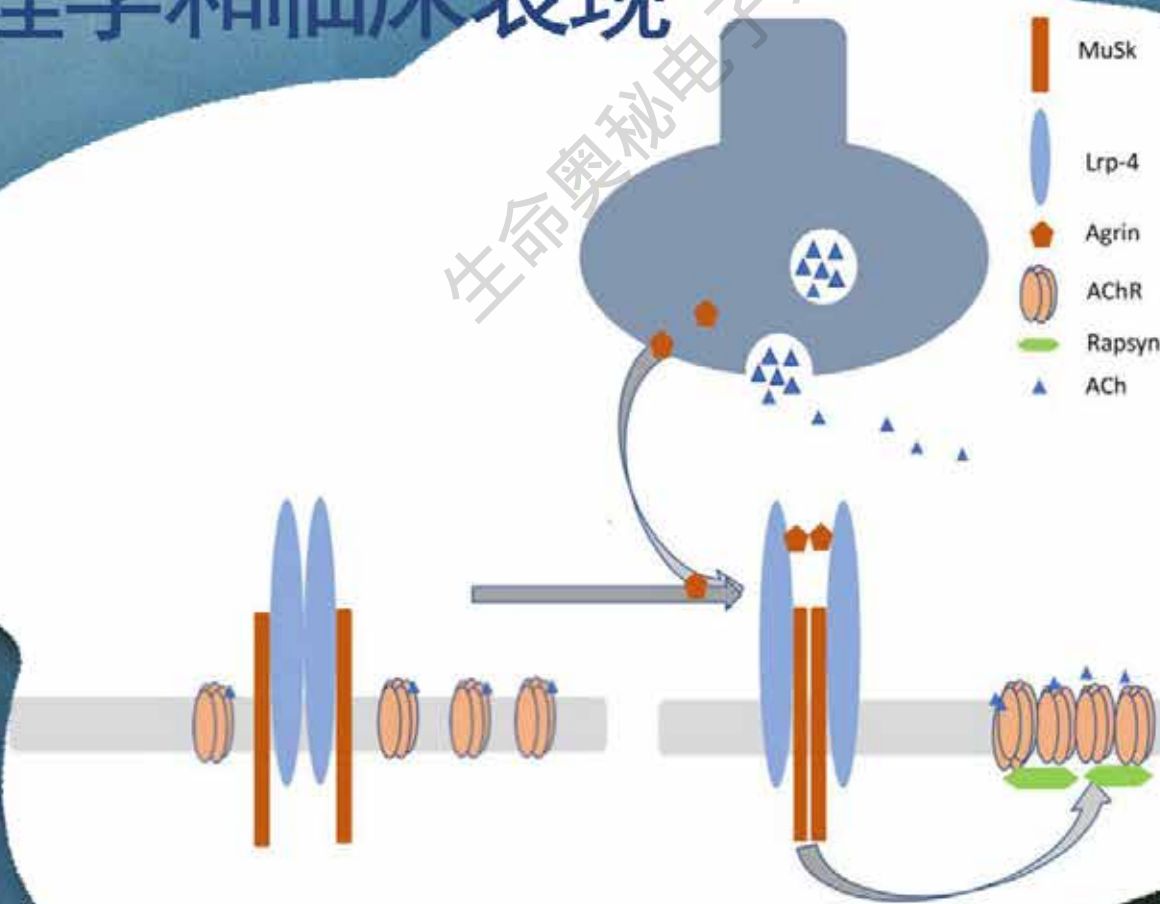


生命奥秘

总 145 期 / 2023/03

LIFEOMICS

重症肌无力：流行病学、病理生理学和临床表现



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

生命奥秘电子书

目录

CONTENTS

专题：重症肌无力：流行病学、 病理生理学和临床表现

前言	01
1. 关于MG	02
2. 流行病学	03
3. MG亚型及其临床表现	05
3.1 抗AChR抗体引起的MG	05
3.2 MuSK抗体相关MG (MuSK-MG)	08
3.3 双血清阴性全身型MG	09
3.4 Lrp4抗体相关MG (Lrp4-MG)	10
4. 小儿LMG	11
5. 病理学机制	12
5.1 神经肌肉连接的生理学和结构	12
5.2 MG免疫失调	13
5.3 胸腺在MG中的作用	15
6. 结论	18

专题

重症肌无力：流行病学、病理生理学和临床表现

前言

重症肌无力（Myasthenia Gravis, MG）是一种自身免疫性神经系统疾病，其特征是神经肌肉连接处信号传输缺陷。MG被认为是抗体介导的自身免疫性疾病的典型例子。大多数MG患者具有抗乙酰胆碱受体（acetylcholine receptor, AChR）的自身抗体。不太常见的自身抗体包括那些针对肌肉特异性激酶（muscle-specific kinase, MuSK）、低密度脂蛋白受体相关蛋白4（low-density lipoprotein receptor-related protein 4, Lrp4）和agrin的抗体。这些自身抗体通过引起AChR的下调、破坏、功能阻断或破坏AChR在突触后膜中的聚集来破坏神经末梢和肌肉纤维之间的胆碱能传递。MG的核心临床表现是疲劳性肌肉无力，可累及眼球、延髓、呼吸和肢体肌肉。临床表现根据自身抗体的类型和是否存在胸腺瘤而有所不同。

1. 关于MG

MG是影响神经肌肉连接处的自身免疫性疾病。一般来说，MG是一种可治疗的疾病，但可导致严重的症状，甚至死亡。这种疾病通常可以通过及时诊断和适当治疗来阻止其发展。从表型和发病机制的角度来看，MG是一种异质性疾病。症状范围从单纯的眼部症状到肢体、延髓肌和呼吸肌的严重无力。发病年龄涵盖从童年到晚年，以年轻成年女性和老年男性为高发人群。

MG被认为是抗体介导的自身免疫性疾病的典型例子，也可以被视为II类超敏反应（IgG自身抗体与细胞内或细胞外抗原反应，导致终末器官损伤）的一个例子。大多数MG患者具有抗AChR的自身抗体，少数患者针对MuSK、

Lrp4或agrin的抗体呈阳性。这些抗体为定义疾病亚群和帮助描述表型差异提供了基础。在MG患者的一个亚组中，还发现了纹状抗体，包括抗titin、ryanodine受体和电压门控K⁺通道（Kv1.4）的 α 亚基的抗体。这些抗体多作为疾病严重程度的生物标志物，常见于迟发性MG或胸腺瘤患者，部分患者同时伴有肌炎和/或心肌炎。

虽然MG是由自身抗体介导的，但不同亚型的T细胞及其细胞因子在发病机制中也起着重要作用。这篇综述简要地讨论了成人MG的流行病学、临床表现和遗传易感性因素，提供了儿童MG的概述以及MG病理生理学的最新进展。

2. 流行病学

MG是一种罕见的神经系统疾病，小儿MG更是罕见。MG的发病率和患病率均有显著的地理差异，世界范围来看其发病率在过去70年内有所增加。从1915年到1934年，MG的患病率估计为20万分之一，1934年引入抗胆碱酯酶药物后增加到2万分之一，在1969年发现AChR抗体后上升到1.7万分之一，这个数字在过去50年里一直稳步上升，部分原因是认识、诊断、治疗方面的改进以及预期寿命的总体提高。最近在欧洲开展的针对发病率的研究显示，发病率范围广泛，为4.1至30例/百万人-年。

在北美和日本的研究中，该病年发病率较低，为每百万3 - 9.1例。中国的一项大型研究报告了较低的发病率和患病率，分别为0.155-0.366 / 百万人和2.19-11.07 / 10万人。韩国两项研究显示，2010年患病率为9.67-10.42 / 10万人，2014年上升至12.99 / 10万人。一项使用医院保健组织记录的小型研究估计，在阿根廷人口中，MG的发病率为38.8 / 100万人-年。不同的研究方法，包括诊断标准和其他偏倚来源，如研究人群规模小和对轻度疾病患者的低估，可能是导致发病率随时间和不同地理区域显著变化的一个因素。

发病率在女性中呈双峰分布，在30岁和50岁左右达到峰值。在男性中，发病率随着年龄

的增长而稳步上升，在60岁至89岁之间发病率最高。女性更常在40岁之前发病，早发性MG的男女比例为1:3。男性和女性到50岁时MG发病率相同，而男性在50岁以后的比例更高，男女MG患者之比为3:2。约10%的病例为儿科病例，定义为18岁之前发病。MG可影响所有种族和民族背景的人，在非洲血统的患者中更为普遍。而MG表型可能因种族背景而异。在南非的一项回顾性研究中，黑人患者比白人患者更有可能出现治疗难治性眼肌麻痹和上睑下垂，而白人患者更有可能出现治疗难治性全身性MG。在另一组眼部MG患者中，白种人的诊断年龄比非白种人高17岁。在美国的一项研究中，Oh等人发现MG在非裔美国人中比白种人发病更早，表型更严重。在这项研究中，血清阴性的非裔美国人MuSK血清阳性的比例更高（非裔美国人50% vs. 白人17%）。而亚洲血统的患者与白种人和非洲血统的个体相比，MuSK抗体的比例更高。与MuSK相关的MG在生活于靠近赤道纬度地区的人群中更为普遍。

自20世纪初以来，由于乙酰胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白使用以及先进的呼吸护理，MG的死亡率急剧下降。然而，这种疾病的死亡率仍然保持在5-9%，男性的死亡率略高于女性。根据2000年至2005年的美国全国住院患者样本（Nationwide

Inpatient Sample, NIS) 数据库, 总体住院死亡率估计为2.2%, MG危象患者的住院死亡率

更高, 为4.7%, 死亡的主要预测因素是年龄较大和呼吸衰竭。

生命奥秘电子杂志



热点 · 频道

www.LifeOmics.com

3. MG亚型及其临床表现

3.1 抗AChR抗体引起的MG (AChR-MG)

3.1.1 效应器机制

尼古丁AChR是一种杂五聚体，由两个 α 亚基和一个 β 亚基、 δ 亚基和 γ 亚基（胚胎型）或 ϵ 亚基（成年型）围绕中心孔组织组成。在大约80%的MG患者中发现了针对AChR的抗体。至少一半的AChR自身抗体靶向AChR α -亚基。一般认为，靶向 α -亚基的抗体比靶向 β 亚基的更具致病性。这可能是由于 α 亚基在受体内的位置，使其更容易接触抗体，以及其在调节受体对ACh结合的敏感性方面的作用。此外，每个受体有两个 α 亚基。

AChR抗体主要属于IgG1和IgG3亚类。也有鉴定出IgG2和IgG4亚类的AChR抗体，但比较少见。AChR抗体的致病机制和功能谱各不相同，但总体而言，它们通过结合、阻断或

调节受体活性来损害受体功能。主要机制是抗体的结合和补体级联的激活，导致膜攻击复合物（membrane attack complex, MAC）的形成，然后造成突触后膜的损伤和包含AChR和相关蛋白的突触折叠的破坏，包括电压门控钠通道。致病性的其它机制包括：（1）通过与AChR的结合和交联导致抗原调节，导致内吞和降解增加；然后（2）通过阻断ACh与受体的结合或阻止通道开放，AChR功能受损。大多数阻断性抗体与结合性抗体同时出现，偶尔独自出现。因此，这种最终机制被认为是罕见的，其临床意义尚不清楚。然而，使用阻断抗体会导致啮齿类动物急性严重虚弱。

3.1.2 临床表现

MG的核心临床表现是疲劳性肌肉无力，因运动而恶化，因休息而改善。最常见的症状是眼部症状：复视和上睑下垂。大多数患者在病程中的某段时间会出现复视和/或上睑下垂。此外，高达80%的眼部发病患者将持续出现全身症状，通常在发病两年内发生。梅奥诊所（Mayo Clinic）最近进行的一项基于人群的研究发现，51%的患者出现眼部症状，55%的患者出现全身症状。延髓肌肉也经常受累，导致软性构音障碍、吞咽困难以及面部和下颌无力。轴性无力也可能存在，颈部屈曲无力通常比颈部伸展无力更常见。在原作者所在中心之前的一项回顾性研究中，大约10%的MG患者在病程中的某个时段出现了头部下垂。在该研究中，头部下垂常发生在年龄大于60岁的男性患者中。四肢肌肉无力倾向于对称和近端，患者通常抱怨难以爬楼梯、从椅子上站起

来以及将手臂举过头顶。在某些情况下，远端肌肉可能受到影响，无论是对称分布还是不对称分布。例如，一些患者抱怨手指和手腕伸展和弯曲无力，以及足部下垂。最后，15-20%的AChR MG患者可能会出现呼吸衰竭，需要机械通气（MG危机）。成人MG发病过程中可能会出现不同时间段的自发缓解。在广泛使用类固醇和其它免疫抑制剂之前进行的一项早期研究中，约四分之一的患者出现完全或接近完全的自发缓解，平均持续4.6年，最长可达17年。一半的缓解发生在发病后的第一年。Oosterhuis等人的一项研究发现，22%接受抗胆碱酯酶药物治疗的患者只有自发性缓解（并不是因为用药才发生缓解）。半数患者的缓解持续时间超过12个月，该研究中的最大缓解时间为6年。

3.1.3 AchR MG亚型

眼部MG

大多数MG患者在发病时有眼部症状，通常会在发病后两年内发展为全身性疾病。在剩下的人中，90%将继续只有眼部症状。因此，眼部MG是指持续 ≥ 2 年的孤立眼周受累。眼部MG患者中超过一半具有抗AChR的抗体。对于为什么眼外肌（extraocular muscle, EOM）在MG中最受影响，有几种解释：EOM容易疲

劳，因为它们需要紧张性收缩来维持特定方向的注视，并且纤维具有高频率的突触放电，因此更快地发生疲劳。此外，EOM的AChR密度较低，因此更容易出现症状。也有理论认为，EOM中不同的表位表达导致了其在MG中首当其冲。

全身性AChR-Ab阳性MG (AChR-MG) : 早期与晚期发病

早发MG (EOMG) 指的是50岁之前发病的MG。这个群体中女性患者居多, 男女患者比例为1:3。这类患者胸腺增生的发生率较高, 胸腺切除术已被证明可有效改善临床症状, 并减少免疫治疗的需要。晚发性MG (LOMG) 定义为50岁后发病。这一群体中男性的患病率可能稍高, 尤其是60岁以后的男性。胸腺增生较为罕见, 胸腺切除术的治疗效果也较差。

AChR-MG家族性患病率较高, 与HLA-DR和HLA-B8单倍型高度相关。A1-B8-DR3单倍型与早发性MG频繁相关。在一项关于意大利血统的非胸腺瘤AChR Ab⁺ LOMG的研究中, Spagni等人发现HLA-DRB1*07和HLA-DQB1*02呈正相关, 而HLA-DRB1*02、HLA-DRB1*03、HLA-DRB1*11和HLA-DQB1*03是保护性等位基因。一项在土耳其某一中心比

较EOMG、LOMG和MuSK MG患者队列的研究发现, EOMG患者中I类HLA-B/MICA的相关性很强, 特别是HLA-B*08:01。另一方面, 虽然LOMG与HLA I类之间未发现关联, 但检测到与HLA-DQA1和HLA-DRB1相关。另一项针对60岁以上挪威MG患者的大型研究显示, LOMG与HLA-DRB1*15:01密切相关。

其它基因座内的遗传变异与AChR MG易感性相关。一项针对北美和意大利患者的大规模全基因组关联研究确定了早期和晚期MG病例中HLA区域、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4基因 (CTLA4) 和肿瘤坏死因子受体4超家族成员11a (TNFRSF11A) 以及NF- κ B激活基因的不同单倍型。CTLA4和HLA-DQA1基因座的变异与早发和晚发病例均相关, 而TNFRSF11A基因座的遗传变异仅是该研究中晚发病例的易感性因素。

胸腺瘤相关MG

MG是与胸腺瘤相关的最常见的副肿瘤性疾病。其它关联性较低的胸腺瘤相关疾病包括肌炎、莫旺综合征 (Morvan syndrome) 和纯红细胞发育不全。约50%的胸腺瘤患者出现无临床表现的AChR抗体阳性, 约30%的患者

会出现MG。相反, 10—20%的MG患者患有胸腺瘤。胸腺切除术的反应因人而异, 通常比EOMG患者的反应更差。对HLA等位基因的研究并未揭示HLA与胸腺瘤性MG之间具有一致关联。

3.2 MuSK抗体相关MG (MuSK-MG)

3.2.1 效应器机制

MuSK是一种膜蛋白，对神经肌肉接头中AChR的聚集至关重要。通过突触前末端分泌的Agrin与Lrp4相互作用，导致Lrp4/MuSK

复合物重新定向，进而通过其磷酸化激活MuSK。磷酸化的MuSK激活下游信号通路，导致AChR聚集（图1）。

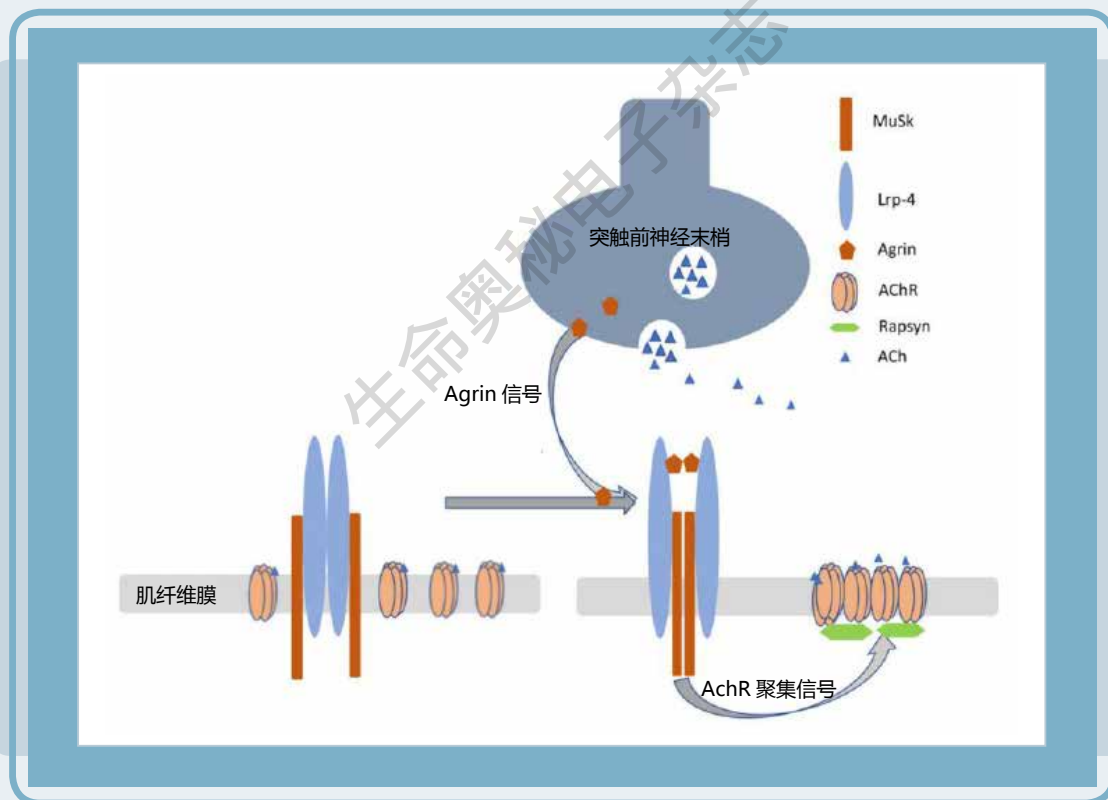


图1 图中描绘了突触前膜中agrin的分泌及其与Lrp4的相互作用，这导致MuSK的重组和重新定向，打开了导致突触分化的信号通路，包括AChR的聚集。这涉及招募将AChR与细胞骨架连接的结合蛋白（未显示）。

在所有MG患者中，约有7—10%的患者和高达40%的AChR Ab血清阴性的全身性MG患者携带了针对MuSK的抗体。尤以女性患者居多，高达85%的MuSK阳性患者为女性。动物研究表明，MuSK抗体具有致病性，因为当给健康小鼠施加MuSK时，小鼠身体会非常虚弱。与AChR抗体相比，MuSK抗体滴度与疾病严重程度相关。AChR和MuSK抗体同时出现血清阳性的报道很少，但通常认为这两种抗体是不同的实体。

3.2.2 临床表现

MuSK MG主要影响年轻人，在欧洲和亚洲国家的非洲裔患者和居住在赤道附近的患者中更为普遍。这可能是由于遗传倾向，而不是环境因素。肌肉无力最先影响头部和延髓肌肉。超过40%的患者出现延髓无力，通常与颈部和呼吸系统受累相关。有些患者舌头萎缩。约30%的患者出现复视和/或上睑下垂。四肢无力可能是罕见的，但当出现时，它往往较为严重，并伴有肌肉萎缩。力量的昼夜变化不

MuSK抗体主要属于IgG4亚类。它们不固定补体，也不是细胞介导的细胞毒性的强激活剂。鉴于IgG4具有进行Fab臂交换的独特能力，MuSK抗体在功能上是单价的，它们不能交联同种抗原。MuSK抗体对神经肌肉接头发挥致病作用的机制是通过与蛋白的Ig样结构域结合，阻止其磷酸化，随后破坏Agrin-Lrp4-MuSK-Dok-7信号通路。Dok-7是MuSK的肌肉内在激活剂，是突触发生所必需的。这最终导致突触后膜AChR密度降低。

太常见。MuSK相关MG与胸腺病理学之间没有明确的联系。从遗传易感性的角度来看，MuSK相关MG与DQB1*05和HLA-DRB1*14/DRB1*16相关。

AChR和MuSK均呈血清阳性的患者很少见，而且不确定是否应将其归类为MG亚型。在中国南方的一项研究中，Zhang等人证明，双血清阳性患者的表型比AChR MG更严重，并且与MuSK相关的MG更相似。

3.3 双血清阴性全身型MG

这是一组异质性患者，他们的AChR和MuSK抗体检测结果均为阴性。这些患者的血清学检测报告为双阴性，但基于细胞的检测可以检出这些低表达的抗体。这一亚组患者可能具有针对尚未鉴定的抗原的抗体。一般来说，这些患者在肌肉无力的分布、严重程度和治疗

反应方面与AChR抗体阳性患者相似。Cortes Vicente等人报告了一组双重血清阴性MG患者，与AChR MG相比，他们在发病时主要表现为较轻的疾病形式、较少的延髓受累和较轻的发病年龄。

3.4 Lrp4抗体相关MG (Lrp4-MG)

3.4.1 效应器机制

Lrp4是神经源性agrin的突触后受体。Agrin与Lrp4的结合激活MuSK，并引发一系列事件，导致AChR在神经肌肉接头中聚集。2—50%的双血清阴性MG病例中存在Lrp4抗体。许多Lrp4 MG患者也具有抗agrin的抗体。Lrp4抗体主要属于IgG1/IgG2亚类，被认为是通过

破坏MuSK的激活而直接致病。在由于agrin基因突变导致的先天性肌无力综合征患者中，神经肌肉连接不太稳定，AChR更分散和不聚集。鉴于这些发现，抗Lrp4抗体最可能的病理机制是AChR簇的减少。其它机制也是可能的，因为IgG1可以激活补体。

3.4.2 临床表现

患者多为女性，发病年龄不一，但患者往往在50岁之前发病。患者可能出现眼部或全身性MG，但该亚组的症状严重程度总体较轻。约20%的患者在患病两年后仅有眼部症状。然而，同时有抗Lrp4和抗agrin抗体的患者可能会

出现更严重的症状。值得注意的是，Lrp4-Ab在其它神经系统疾病中也有报道，包括肌萎缩性侧索硬化。因此，需要进一步的研究来验证其在MG诊断中的特异性。

4. 小儿JMG

青少年MG（Juvenile MG, JMG）定义为18岁以下患者的MG。流行病学研究的荟萃分析估计，JMG的发病率为1至5例/百万人-年。然而，JMG在亚洲的流行程度高于欧洲。例如，台湾和日本的研究表明，该两地区发病率为3.7-8.9/百万人-年。在针对亚洲人群的其他研究中，JMG占MG病例总数的50%，大多数为眼部类型。与白种人相比，非洲裔患者的患病率也更高。在一项美国研究中，儿科病例占MG病例总数的10-15%。与年轻人相似，JMG患者以女性为主。

约有16-38%的JMG病例是眼部病例。眼部JMG在青春期前儿童中更为常见，青春后期儿童全身性MG的比例更大。由于眼部症状通常发生在儿童发育的关键时期，如果不积极治疗，会有长期后遗症，如斜视和弱视的风险。大约有20-25%的JMG患者会出现全身MG，远低于成人的比例，全身性成年MG高达80%。全身性JMG的病程是不可预测的，可能与包括肌无力危象在内的反复加重有关。另一方面，JMG患者可能会经历周期性自发缓解，其发生率高于成人，通常持续数年。

与成人发病的MG相似，JMG中检测到的最常见的致病性抗体是AChR-Ab，其次是MuSK和Lrp4。53%至86%的全身性和约40%的眼部JMG患者呈AChR Ab血清阳性。需要注意的是，约40%的AChR Ab血清阴性患者在随访两年内可能出现血清阳性。高达40%的AChR Ab血清阴性的JMG患者MuSK Ab血清

阳性。与成人发病的MG相似，抗MuSK抗体血清阳性预示着更严重的表型，通常与呼吸和延髓肌肉无力及萎缩相关。JMG也可能与抗Lrp4 Ab相关，其主要表现为较温和的眼部症状。在一项来自中国的大型回顾性研究中，455名AChR和MuSK抗体血清阴性的患者中有13名（2.9%）具有Lrp4抗体，其中53.8%为儿童。JMG的发病机制与成人病例相似，此处不再赘述。

JMG是一种与暂时性新生儿MG不同的疾病，后者是由于患有MG的母亲体内的抗体被动转移到子宫，引起10-15%的新生儿出现了JMG。虽然新生儿MG通常会在数周至数月内自行消退，但受影响的婴儿可能出现全身性张力减退、呼吸窘迫、吮吸不良以及眼外肌肉无力，需要使用呼吸支持、新斯的明（neostigmine，治疗青光眼的药）治疗，严重时还需要血浆置换。此外，针对胎儿AChR的抗体转移可能导致持续性肌病特征（即胎儿AChR失活综合征），症状范围从受影响婴儿的轻度面部和延髓无力到多发性关节炎。其它JMG类似疾病包括先天性肌无力综合征、线粒体疾病、脱髓鞘多发性神经病和先天性肌病。眼部JMG上睑下垂和眼麻痹的不对称性质可能有助于将其与先天性肌无力综合征和线粒体疾病区分开来，因为后者的眼外无力和上睑下垂通常是对称的，不过也并不总是对称的。先天性肌无力综合征是一组特殊的异质性疾病，不在本文论述的范围。

5. 病理学机制

5.1 神经肌肉连接的生理学和结构

神经肌肉接头是神经末梢和肌肉纤维之间的脉冲传递部位。这一过程涉及：乙酰胆碱（ACh）从突触前释放，随后与突触后乙酰胆碱受体（AChR）结合。在动作电位激活电压门控钙通道后，含有ACh的突触小泡从突触前膜释放，允许钙流入神经末梢。ACh通过突触缝隙的扩散时间很短，并且受到促进ACh降解的ACh酯酶（ACh esterase, AChE）的调节。突触小泡的自发释放产生所谓的微终板电位（miniature end plate potential, MEPP），而在神经纤维刺激/去极化时，许多突触小泡的同步释放导致终板膜的大幅度去极化，产生诱发终板电位（endplate potential, EPP）。这反过来又触发了肌纤维的动作电位，最终导致其收缩。释放到突触中的ACh的量通常高于产生动作电位所需的量，以确保信号的可靠传输。ACh与其突触后膜受体AChR的结合会打开ACh阳离子特异性通道，导致局部去极化和相邻电压门控钠通道的激活。这一信号级联

将化学反应转化为电信号，即肌肉纤维动作电位。因此，AChE在ACh水解中的作用至关重要，因为它阻止了ACh的单个分子重复激活AChR。神经肌肉接头传递的有效性还取决于神经末梢释放的ACh的量、突触后膜中ACh受体的密度以及终板处电压门控钠通道的密度。突触后膜褶皱决定了突触后膜中电压门控钠通道的密度，因此能够决定局部EPP与肌纤维动作电位的有效耦合。

MG等神经肌肉连接紊乱的疾病会破坏触发可靠肌肉收缩的信号级联事件。此外，由于MG突触后膜的补体相关损伤，AChR和电压门控钠通道的数量都会减少。由此产生的低效神经肌肉传递反映在重复神经刺激（repetitive nerve stimulation, RNS）期间复合肌肉动作电位（compound muscle action potential, CMAP）振幅的响应会降低以及发生单纤维EMG中的异常抖动或阻滞。

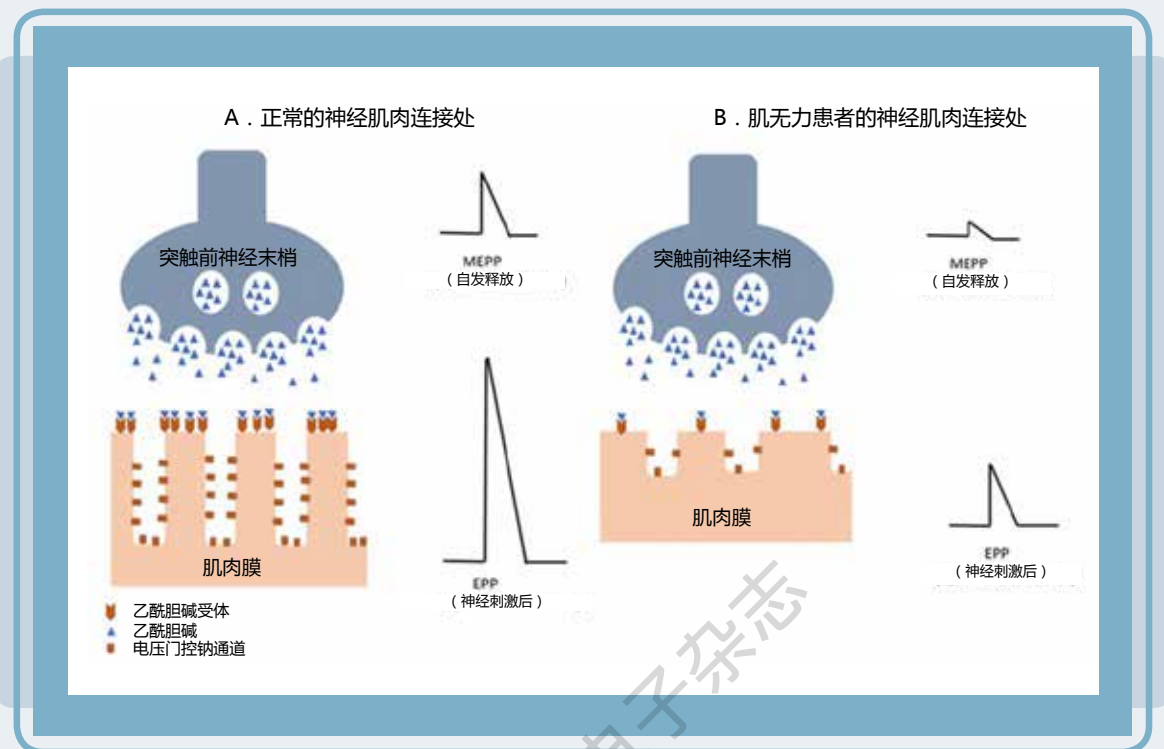


图2 正常人 (A) 和MG患者 (B) 的神经肌肉传导。MG患者AChR密度降低和补体介导的突触后膜损伤导致MEPP降低，这会引AChR囊泡的自发释放，以及对突触前膜的神经动作电位做出响应的终板电位的降低。MG中EPP的振幅降低导致神经肌肉信号传递受损。

5.2 MG免疫失调

缺陷B细胞耐受

当骨髓中新生成的B细胞克隆达到未成熟B细胞阶段时，会通过克隆缺失或受体编辑介导B细胞耐受。第二个检查点发生在新移民/过渡B细胞进入成熟的幼稚B细胞室之前。Lee等人发现，在AChR MG和MuSK MG中，新移民/过渡B细胞和成熟B细胞表达多反应性和自身反应性B细胞受体 (B cell receptor, BCR) 的频率较高，这一数据支持了MG患者在中央和

外周B细胞耐受性方面都存在缺陷的理论 (图3)。因此，这些患者发生其它自身免疫性疾病的风险也较高，如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和甲状腺炎。BCR基因库的深度测序数据也支持了耐受性的突破，表明AChR MG和MuSK MG的幼稚细胞和记忆细胞内VH和VL序列存在明显的基因片段频率差异。

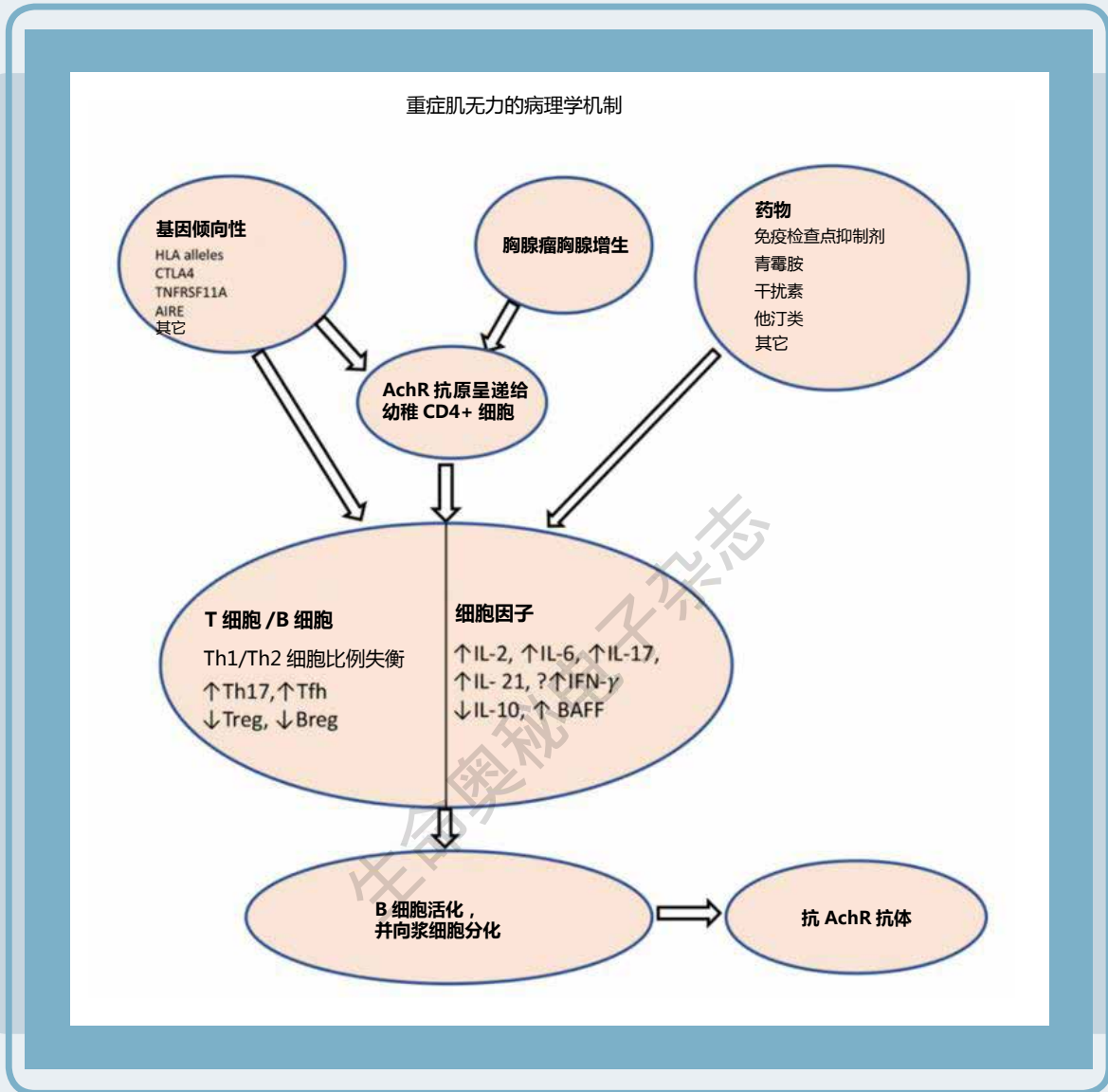


图3 AChR MG发病机制示意图。胸腺瘤、胸腺发育不良或某些遗传背景会引起AChR耐受性受损，导致胸腺类肌细胞或抗原呈递细胞将AChR呈递给幼稚T细胞。在环境因素中，已知某些药物会通过破坏免疫稳态引起新发MG。许多T细胞和B细胞亚型及其细胞因子在免疫稳态的扰动中发挥作用，导致了ACR抗体的产生。

HLA: 人白细胞抗原; CTLA4: 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4; TNFRSF11A: 肿瘤坏死因子受体4家族成员11a; AIRE: 自身免疫调节因子; Th1:T辅助细胞1; Th2:T辅助细胞2; Tfh: T滤泡辅助细胞; Treg: 调节性T细胞; Bregs: 调节性B细胞; IL: 白细胞介素; BAFF: B细胞活化因子。

5.3 胸腺在MG中的作用

自身反应性T细胞在MG的发展中也发挥着重要作用（图3）。T细胞选择过程发生在胸腺中，具体是在胸腺髓质中，在那里它们对自身抗原进行负选择。胸腺上皮细胞直接或通过抗原呈递细胞向发育中的T细胞呈递自身抗原。如果发育中的T细胞与这些抗原强烈结合，它们就被从细胞库中清除。清除机制包括（1）克隆缺失，（2）诱导无能，以及（3）克隆转移/转化为调节性T细胞（Treg）。AChR以及其它肌肉蛋白，如ryanodine和titin，由胸腺肌样细胞和上皮细胞表达。T细胞自身免疫的一个关键因素是自身免疫调节因子（autoimmune regulator, AIRE）转录因子，它通过帮助胸腺细胞表达自身抗原来诱导对自身免疫的耐受。该转录因子受雌激素调节，这可能有助于解释为什么年轻女性MG发病率较高。

MG与胸腺增生和胸腺瘤特异性相关。异位生发中心的存在与早发性AChR MG有关，

但与MuSK MG无关。胸腺增生和胸腺瘤的T细胞选择过程可能受损。后者可能具有缺陷的AIRE表达，并且可能缺乏胸腺髓质，由于胸腺髓质参与T细胞的负选择，因此有助于自身反应性CD4⁺和CD8⁺ T细胞的释放。此外，T细胞亚群失衡和细胞因子失调导致生发中心B细胞活化，分化为自身反应性B细胞和浆细胞。生成生发中心所需的T滤泡辅助细胞（Tfh）产生IL-21并诱导免疫球蛋白类转换。MG患者胸腺T细胞的微阵列分析显示Th1/Th17/Tfh特征。

淋巴器官中的Tfh很难评估，因此一些研究人员主要评估循环Tfh（外周血中的CXC5⁺ CD4 T细胞）的频率。Ashida等人证明，与对照组相比，在一组治疗AChR MG的患者中，循环Tfh增加，诱导型T细胞共刺激物（ICOS）表达升高。有趣的是，在该研究中，循环Tfh的频率与MG的严重程度及其对治疗的反应相关。

5.3.1. T细胞和细胞因子在MG发展中的作用

虽然MG是一种B细胞介导的疾病，但CD4⁺ T细胞及相关细胞因子也推动了MG的发展。动物研究表明，CD4⁺ T细胞或II类主要组织相容性复合物（major histocompatibility complex, MHC II）耗竭的小鼠在对AChR致敏后，没有发生实验性自身免疫性MG，进一步

证实了T细胞的作用。Wu等人证明，对T细胞表位的耐受诱导阻止了AChR免疫后小鼠模型中MG表型的发展。

MG患者具有自身反应性Th1和Th2细胞，但其在自身抗体产生中的具体作用尚不清楚。通过ELISA或流式细胞术对血清中的细胞因子

进行测量，结果往往相互矛盾。已知Th2细胞因子（如IL-4）在B细胞的诱导中起作用，因此，研究者认为体液Th2应答在疾病的免疫症状中具有直接作用。另一方面，具有Th1特征的CD4⁺ T细胞也被证明在MG中发挥作用。例如，MG患者外周血中具有高水平的IFN- γ 分泌Th1细胞。目前尚不清楚IFN- γ 是如何促进自身抗体的产生的，但据信，IFN- γ 会在邻近组织（如心肌细胞）中诱导MHC II和共刺激分子，使其具有呈递抗原和促进抗体反应的能力。有一些证据表明，非补体结合亚型（如抗MuSK IgG4）受Th2细胞因子调节，而补体结合亚型受Th1细胞因子调节。然而，最近的一项研究发现，与健康对照组相比，AChR MG患者的CD4⁺ T细胞中除了IL-10、IL-17和IL-21外，Th2细胞因子IL-4也有所增加。

Th17 T细胞通过激活免疫细胞并促使其迁移到组织中，从而总体上增强炎症，这与组织特异

性自身免疫炎症疾病相关。这些细胞被认为在MG的发病机制中起着关键作用。多种机制包括释放白介素17（IL-17）和其它细胞因子，这些细胞因子间接促进免疫球蛋白的产生。Th17细胞还影响Th1和Th2细胞的细胞因子分布平衡，从而影响抗体产生。几项研究表明，MG患者的Th17细胞和IL-17水平出现升高，这与疾病严重程度和抗体滴度相关。在Cao等人的研究中，AChR MG的自身反应性T细胞显示IL-17、IFN- γ 和GM-CSF增加，IL-10产生减少。另一方面，在MG危机期间，T细胞和细胞因子分布可能发生变化。Huan等人证明，与呼吸机支持后6个月相比，MG危象患者的Th17水平以及Th2相关细胞因子IL-4和IL-13水平显著升高。在MuSK相关MG中也观察到Th1和Th17细胞因子频率较高。在感染过程中，细胞因子环境可能发生紊乱，从而增加MG恶化的风险。

5.3.2 MG中的调节性T细胞（Treg）、调节性B细胞（Breg）和B细胞激活因子（BAFF）信号传导

当自身反应性T细胞和B细胞以及抑制它们的调节细胞类型之间的平衡发生改变时，MG等自身免疫疾病就会发生。后者包括Treg和调节性B细胞，这两种细胞的表型都是多样的。Treg通过释放抗炎细胞因子，如IL-10和转化生长因子 β （TGF- β ），以及通过叉头蛋白3（FoxP3）的表达等机制，抑制其它效应T细胞和抗原呈递细胞的功能。据报道，MG患者中存在Th17/Treg失衡，尤其是全身型和胸腺瘤型MG患者。已证实MG患者胸腺和外周血细胞CD4⁺ Treg抑制功能受损，尽管大多数研

究中CD4⁺ Treg的数量没有变化。

关于Bregs，据报道，具有重叠标记的多个B细胞亚群可产生IL-10并抑制促炎反应，但由于缺乏独特的转录因子，该领域共识的达成受到阻碍。原作者和其他研究人员指出，MG患者的CD19⁺ CD1d^{hi}CD5⁺和CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} Breg亚群以及每个亚群中产生IL-10的B细胞的频率降低。总之，Treg和Breg的扩张或其抑制功能的恢复是MG的潜在治疗策略。

与Treg和Breg的数量和/或功能受损相

反，有证据表明MG中BAFF信号增强。BAFF是肿瘤坏死因子家族的成员。通过与BAFF受体（BAFF-R）相互作用的BAFF信号传导对于B细胞的生存、成熟及其向成浆细胞和浆细

胞的发育至关重要。MG患者血清中髓细胞分泌的循环BAFF水平提高。此外，MG患者的BAFF-R⁺ B细胞也出现增多。这些发现说明了BAFF信号失调在MG发病机制中的作用。

生命奥秘电子杂志

6. 结论

MG影响所有年龄组，年轻女性和老年男性发病率最高。MG的地理/区域发病率存在很大的差异，发病率和患病率总体上有所增加，后者部分原因是对该疾病的认识和诊断有所提高。青少年MG在亚洲和非洲裔人群中更为常见。AChR MG的一个亚群是由胸腺瘤或胸腺增生引起的，其余的AChR MG以及所有的MuSK、Lrp4和血清阴性MG病例本质上主要

是自身免疫性的，尽管受遗传背景和环境因素等已知因素的影响。虽然MG主要是一种抗体介导的疾病，但不同的T细胞和B细胞亚群，包括Th2、Th1、Th17、Tfh、Treg和Breg，以及它们的相关细胞因子在MG发病机制中发挥着重要作用。深入了解MG亚群及其独特的免疫病理机制将有助于确定治疗靶点，并制定针对性治疗策略。

原文检索:

Laura Dresser, Richard Wlodarski, Kouros Rezania and Betty Soliven. (2021) Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine*, 10 (2235):1-17.

张洁/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com



韶光正好 逐梦当下

促销时间：2023年2月15日~5月31日

一、克隆

- 1、ORF克隆 699元起
- 2、Next-Day克隆 489元起

二、qPCR系列产品

- 1、CytoCt™ 细胞裂解直接RT-qPCR 系列 6折起
- 2、BlazeTaq™ SYBR® mRNA qPCR系列 买一赠一
- 3、BlazeTaq™ Probe qPCR Mix 买一赠一
- 4、All-in-One™ miRNA qPCR系列 6折起
- 5、mRNA引物 6折
- 6、miRNA引物 8折

三、荧光素酶检测试剂

- 1、非分泌型 Luc-Pair™ Luciferase Assay Kits 8折加送载体
- 2、分泌型 Secrete-Pair™ Luciferase Assay Kits 8折
- 3、同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标 (3'UTR) 克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆 再享折上8折

四、外泌体解决方案

- 1、外泌体相关标记慢病毒 7.5折
- 2、外泌体提取试剂盒 8折
- 3、外泌体裂解直接RT-qPCR试剂盒 8折
- 4、外泌体相关miRNA表达检测阵列 7折

五、病毒相关产品和服务

- 1、慢病毒包装小规格 2000元
- 2、慢病毒包装大规格 6.5折起

- 3、热门预制慢病毒 -----7.5折
- ◆ 细胞永生化预制慢病毒
 - ◆ CRISPR 相关预制慢病毒
 - ◆ 诱导 iPSC 重编程预制慢病毒
 - ◆ SARS-CoV-2 S蛋白假慢病毒
 - ◆ 外泌体相关标记预制慢病毒
- 4、AAV包装 -----8.5折
- ◆ 定制纯化AAV病毒颗粒（12种血清型可选高安全性，高滴度）
 - ◆ AAV血清型筛选试剂盒
- 5、病毒包装相关试剂 -----8折
- ◆ 慢病毒包装试剂
 - ◆ 慢病毒滴度检测试剂
 - ◆ 慢病毒浓缩试剂
 - ◆ AAV滴度检测试剂盒
 - ◆ 支原体检测试剂盒（生物化学发光法/PCR法）

六、细胞株

- 1、预制稳转株 -----8折；加送STR鉴定
- ◆ Cas9 预制稳转株
 - ◆ CRISPRa/i 预制稳转株
 - ◆ 荧光素酶+GFP 双标签肿瘤细胞预制稳转株
 - ◆ GFP 标记肿瘤细胞预制稳转株
 - ◆ 细胞结构相关预制稳转株
- 多款特价细胞株
低至3000元
- 2、哺乳动物细胞系 -----送STR鉴定

七、转染试剂

- 1、EndoFectin™ Max (普适型) -----7折
- * 同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标 (3'UTR) 克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆再享折上8折
- 2、EndoFectin™ Lenti (病毒包装专用) -----7折
- 3、CRISPR-Fectin™ (Cas9蛋白转染专用) -----7折

八、重组克隆体系重组酶

- 1、EZRecombinase™ BP Mix -----买一赠一
- 2、EZRecombinase™ LR Mix -----买一赠一

让科研更高效




让实验更顺利

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid consists of four people standing on the ground, two people standing on their shoulders, and one person standing on the shoulders of the two people in the second row. The people are wearing dark clothing. The background is a bright, cloudy sky. The text is overlaid on the image in a bold, red font with a white outline. A faint watermark '命奥' is visible in the center of the image.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com