

基于中西医临床病证特点的重症肌无力动物模型分析

陈钰涵¹, 陈瑾玲¹, 李欣^{2,3}, 区燕华^{2,3}, 王斯¹, 陈镜伊¹, 王兴易¹, 袁嘉丽¹, 段媛媛^{2,3}, 羊忠山¹, 牛海涛^{1,2,3}

[1. 云南中医药大学云南省中西医结合慢病防治重点实验室, 昆明 650500; 2. 病毒致病及防控教育部重点实验室(暨南大学), 暨南大学基础医学与公共卫生学院, 广州 510632; 3. 广州市无菌动物与微生态转化重点实验室, 暨南大学实验动物管理中心, 广州 510632]

[摘要] 重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种自身免疫性疾病, 主要表现为骨骼肌无力, 严重时累及呼吸功能。目前, 西医治疗 MG 以免疫抑制剂为主, 但长期用药的不良反应显著; 而中医治疗具有多靶点干预的优势。由于 MG 的发病机制尚未完全明确, 因此建立契合中西医临床特征动物模型对机制研究及新药开发至关重要。本文系统梳理了 MG 的中西医病因病机、诊断标准及动物模型研究进展。西医认为 MG 发病与遗传易感性、环境因素及自身抗体介导的突触后膜损伤密切相关; 中医则将其归为“痿证”, 病机为先天禀赋不足与后天失养。西医诊断需综合典型症状、疲劳试验、血清抗体检测及电生理检查; 中医诊断则以主症结合次症及舌脉辨证分型。现有动物模型以实验性自身免疫性重症肌无力 (experimental autoimmune myasthenia gravis, EAMG) 和被动转移重症肌无力 (passive transfer myasthenia gravis, PTMG) 为主。其中, 电鳗乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR) 诱导的 EAMG 模型与西医诊断标准吻合度较高, 但中医证候吻合度不足; 人工合成 AChR 多肽模型应用广泛, 但中医证候吻合度低; 肌肉特异性酪氨酸激酶 (muscle-specific tyrosine kinase, MuSK)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 (low density lipoprotein receptor associated protein 4, LRP4) 诱导模型及转基因模型创新性强, 但临床吻合度偏低。模型评估需结合行为学、电生理及免疫指标, 而中医证候模型尚缺系统性构建。笔者认为, 未来研究需融合中医病因学造模法与西医病理机制, 构建病证结合模型, 并建立基于“以方验证”的中医证候评价体系, 结合新兴技术提升模型科学性与实用性。本文为优化 MG 动物实验设计、推动中西医结合研究提供理论依据, 也为中药复方疗效评价及机制探索奠定基础。

[关键词] 重症肌无力; 病证结合; 诊断标准; 动物模型; 吻合度

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)02-0176-11



Analysis of Animal Models of Myasthenia Gravis Based on Its Clinical Characteristics in Chinese and Western Medicine

CHEN Yuhan¹, CHEN Jinling¹, LI Xin^{2,3}, OU Yanhua^{2,3}, WANG Si¹, CHEN Jingyi¹, WANG Xingyi¹, YUAN Jiali¹, DUAN Yuanyuan^{2,3}, YANG Zhongshan¹, NIU Haitao^{1,2,3}

(1. Yunnan Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Chronic Diseases in Prevention Treatment, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Key Laboratory of Viral Pathogenesis and Infection Prevention and Control (Jinan University), Ministry of Education, School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 3. Guangzhou Key Laboratory of Germ-free Animals and Microbiota Application, Laboratory Animal Center, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

[基金项目] 科技部重点研发计划“重要消化道肿瘤、免疫疾病小鼠模型的研发与功能机制研究”(2022YFF0710701); 科技部重点研发计划“重要神经退行性疾病和免疫疾病大鼠模型的研发与功能机制研究”(2022YFF0710702); 广州市重点研发计划项目“小檗碱调节肠道微生物影响心血管病发病关系研究”(202206010157); 广州市校联合项目“广州市无菌动物与微生态转化重点实验室项目”(202201020381); 暨南大学医学联合基金“食物相关肾小球疾病致病抗原的质谱鉴定及发病机制研究”(YXJC2022004)

[第一作者] 陈钰涵 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 肠道微生态与机体免疫系统互作研究以及抗肿瘤免疫微生态研究。E-mail: chenyu22900442@163.com

[通信作者] 牛海涛 (1970—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肠道微生态与机体免疫系统互作研究。E-mail: htneu@jnu.edu.cn。ORCID: 0000-0003-2210-2051

Correspondence to: NIU Haitao (ORCID: 0000-0003-2210-2051), E-mail: htiniu@jnu.edu.cn

[ABSTRACT] Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized primarily by skeletal muscle weakness and, in severe cases, respiratory involvement. Western medical treatment predominantly relies on immunosuppressants, but long-term administration often leads to notable side effects. In contrast, traditional Chinese medicine (TCM) offers the advantage of multi-target interventions. However, the pathogenesis of MG has not been fully elucidated, and the establishment of animal models that accurately reflect the clinical characteristics of both Chinese and Western medicine is essential for mechanism research and new drug development. This paper systematically reviews the etiology and pathogenesis, diagnostic criteria, and progress of animal model research for MG from both Chinese and Western medicine perspectives. In Western medicine, the pathogenesis of MG is closely related to genetic susceptibility, environmental factors, and autoantibody-mediated postsynaptic membrane damage. In TCM, MG is classified under the category of "flaccidity syndrome", attributed to congenital deficiencies and acquired malnourishment. Western diagnostic criteria involve a combination of clinical symptoms, fatigue testing, serum antibody assays, and electrophysiological evaluation. In contrast, TCM diagnosis emphasizes the integration of primary and secondary symptoms with tongue and pulse pattern differentiation. Currently available animal models mainly include experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) and passive transfer myasthenia gravis (PTMG). The Torpedo acetylcholine receptor (AChR) induced EAMG model aligns well with Western diagnostic criteria, but poorly matches secondary symptoms in TCM. The synthetic AChR peptide model is widely used, but shows low conformity with TCM syndromes. Models induced by muscle-specific tyrosine kinase (MuSK), low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4), and transgenic models demonstrate high innovation but exhibit low clinical conformity. Evaluation of these models requires integration of behavioral, electrophysiological, and immunological indicators. However, a systematic framework for modelling TCM syndromes is still lacking. Future research should integrate TCM-based etiological modelling methods with the Western pathological mechanisms to construct disease-syndrome combination models. Additionally, it is crucial to establish a TCM syndrome evaluation system based on "validation by prescription", as well as to improve the scientific rigor and practicality of animal models by the incorporation of emerging technologies. This review provides a theoretical foundation for optimizing MG animal model design, advancing the research on the combination of Chinese and Western medicine, and supporting efficacy assessment and mechanism exploration of Chinese herbal prescriptions.

[Key words] Myasthenia gravis; Disease-syndrome combination; Diagnostic criteria; Animal model; Conformity

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种自身免疫性疾病, 其特征是神经与肌肉接头间的信号传递受到阻碍, 导致部分甚至全身骨骼肌无力的症状。其主要临床表现为肌无力且运动后加剧, 因此该症状通常在早晨较轻, 晚上加重。眼外肌是最常见的受影响部位, 常表现为上睑下垂和复视。大多数患者最终会出现全身性肌无力, 但呼吸肌无力较为罕见且严重^[1]。根据流行病学数据分析得知, MG 的发病率和患病率在逐年升高, 且与年龄、性别、遗传以及环境等因素密切相关^[2]。西医治疗的手段主要分为非药物治疗和药物治疗, 非药物治疗主要包括血浆置换法、胸腺切除术、干细胞以及基因治疗法等新的治疗手段, 这些疗法逐渐被研究及应用; 药物治疗方面, 临床上常应用的药物包括乙酰胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素

和免疫抑制剂等, 均可有效缓解 MG 的症状^[3]。但长期的西药应用会造成一定的不良反应, 在一定程度上降低患者的生活质量。若从中医的角度去认识 MG, MG 病机为先天禀赋不足、后天失养, 致脾肾肝虚衰, 气血阴阳亏损, 久虚络瘀成痿; 治当补虚通络, 以健脾益气、养血生津、活血疏络为法, 遵循“治痿独取阳明”并调肝肾精血的原则^[4]。随后, 依照君臣佐使之法, 配伍中药, 施以治之。已有研究表明, 中药改善 MG 症状疗效显著, 具有多靶点、不良反应少等优势^[5]。因此, 中西医结合防治 MG 具有重要意义。

动物模型的发展对于 MG 疾病的研究具有重要意义。目前, 现代医学对 MG 的发病过程以及发病机制尚未研究清楚, 因此建立吻合临床的中西医病证结合 MG 动物模型, 对中西医防治研究至关重要。本文旨在

分析MG的中西医临床特征，并综合评估现有的MG动物模型，对比其与中西医症状的吻合度，能更好地为中西医病证结合的MG模型建立动物实验研究以及新药开发提供基础，同时也有利于更全面地认识MG疾病的本质。

1 重症肌无力的中西医病因病机

1.1 西医病因病机

目前，诱发MG的主要风险因素为遗传因素、环境因素以及性激素水平的波动，其中环境因素包括外来病原微生物的感染^[1]。尽管国内外许多学者已经对MG发病原因以及病理机制进行了深入研究，但其病因病机尚未完全明确。目前已明确的机制有2种，且都与MG相关的自身抗体有关，一种是乙酰胆碱受体（acetylcholine receptor, AChR）抗体可以激活补体，生成一种可导致突触后膜损伤的复合物^[6]，同时抗乙酰胆碱受体抗体（acetylcholine receptor antibody, AChR-Ab）可与AChR交联，加速AChR的内化以及降解，部分AChR-Ab甚至可以直接阻断AChR的结合位点^[7]；而另一种抗肌肉特异性酪氨酸激酶（muscle-specific tyrosine kinase, MuSK）抗体不会激活补体，但可以阻止MuSK和低密度脂蛋白受体相关蛋白4（low density lipoprotein receptor associated protein 4, LRP4）以及其他蛋白的相互作用，从而导致突触后膜上的AChR聚集密度减少^[8]。上述2种机制最后都会影响神经肌肉接头处的信号传递，导致肌肉收缩无力进而诱发MG。

1.2 中医病因病机

MG在中医学上无统一病名，但根据四肢肌肉痿软无力，甚至全身肌肉萎缩瘫痪等临床症状，可以将其归属于痿证、睑废、视歧、上胞下垂、暗瘁和头倾等范畴^[9]。现代医家多从痿证来论治^[10]，其病因病机

可归结为先天禀赋不足与后天失养，累及多脏腑功能失调。先天不足多责之于肾精亏虚与脾胃虚弱，因肾为先天之本，主藏精生髓；脾为后天之本，主化生气血。若肾精不足则髓海空虚，脾胃虚弱则气血生化乏源，精亏血少无以濡养筋脉肌肉，发为痿证^[11-12]。后天失养则与饮食劳倦或情志内伤密切相关，如饮食不节损伤脾胃，运化失司则水谷不化，湿浊内生，阻滞气机；久病及肝，肝失疏泄则气血运行不畅，筋脉失于濡润，渐致痿弱^[13]。此外，外感风、火、湿、燥等邪气^[14]，既可困阻脾胃，耗伤中气，亦可扰动肝肾，耗损阴精，如湿热下注劫伤肾阴，或肝郁化火灼耗精血，终致气虚不升、精亏络瘀，发为痿病。此过程需分论脏腑病机：脾胃气虚则升举无力，症见肢体下垂、乏力；肝肾阴虚则筋骨失养，症见肌肉消瘦、颤动；脉络瘀阻则血不荣筋，症见麻木僵硬，故治疗须辨证论治。

2 重症肌无力的诊断标准

2.1 西医诊断标准

西医在诊断疾病时，通常会结合实验室检查和影像学检查结果，综合考量患者的临床症状和体征，并参考患者的病史，最终进行诊断。本文参照《中国重症肌无力诊断和治疗指南（2020版）》^[15]以及《重症肌无力诊断和治疗中国专家共识》^[16]的要求，拟定MG的西医诊断标准，其中MG典型的临床特征、疲劳试验阳性以及冰敷试验阳性等临床试验结果为必备条件，若药理学、电生理、血清抗体或胸腺影像检测的任意一项检测结果为阳性或异常，即可诊断为MG。因MG还未有可供参考的模型评价新方法，因此根据临床对MG诊断的标准对表格中的指标进行赋分，其中典型临床特征以及临床试验各赋分20%，剩下的指标各赋分15%，共计100%。具体内容见表1。

表1 重症肌无力西医诊断标准

Table 1 Western medical diagnostic criteria for myasthenia gravis

序号	指标分类	临床表现
Number	Classification of indicators	Clinical manifestation
①	典型临床特征(20%)	局部或全身肌群出现波动性疲劳无力,且在休息后稍有减轻
②	临床试验(20%)	让受累肌群进行持续活动后,肌肉无力症状加重即为疲劳试验阳性;冰敷受累肌群,肌无力症状明显减轻与改善即为冰敷试验阳性
③	药理学检查(15%)	肌内注射胆碱酯酶抑制剂甲基硫酸新斯的明后,以改善最显著时的单项绝对分数计算相对评分,各单项相对评分有一项为阳性者,即为新斯的明试验阳性
④	电生理检查(15%)	采用低频重复电刺激神经干,波幅衰减10%以上为阳性;单纤维肌电图测定“颤抖”研究神经-肌肉传递功能,“颤抖”增宽或阻滞为阳性
⑤	血清学抗体检测(15%)	可以检测到AChR抗体阳性或者Titin抗体阳性,极少部分可以检测到MuSK抗体阳性或者LRP4抗体阳性
⑥	胸腺影像学检查(15%)	胸腺CT提示胸腺增生或胸腺瘤

注：AChR，乙酰胆碱受体；MuSK，肌肉特异性酪氨酸激酶；LRP4，低密度脂蛋白受体相关蛋白4。

Note: AChR, acetylcholine receptor; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase; LRP4, low density lipoprotein receptor associated protein 4.

2.2 中医诊断标准

中医诊断标准参照2008年中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南》^[17]（西医疾病部分）、《中医内科学》（第10版）、痿病（重症肌无力）中医诊疗方案（2018年版）以及文献[18]中关于痿病与痿证的标准来制定。MG在中医诊断中具体表现的主症为：①上胞下垂；②视歧；③四肢痿软无力；④言语謇涩；⑤咀嚼和吞咽困难；⑥严重时可出现呼吸困难。次症是依据各四肢痿软无力型来变化的，证型不同，次证不同，包括：①纳呆、少气懒言；②腰膝酸软、畏寒肢冷；③五心烦热，

自汗、盗汗；④少寐多梦；⑤面色变化，如面色萎黄或无华；⑥二便变化。凡主症具有2项或以上（上胞下垂与四肢痿软无力必备其一），次症具有2项或以上，同时舌质和脉象基本符合，即可诊断。依据中医诊断标准可以将MG的中医辨证分型分为以下8类：脾胃气虚证，脾肾两虚证，肝肾亏虚证，气血亏虚证，肺脾气虚证，湿邪困脾证，瘀血阻络证，大气下陷证。大气下陷证为急危重症在临床不太常见。以上证型分类具体内容见表2，在判断与中医临床诊断标准吻合度时，符合主症一项赋值15%，符合次症一项赋值5%，共计100%。

表2 重症肌无力中医辨证分型
Table 2 Syndrome differentiation of myasthenia gravis in traditional Chinese medicine

辨证分型	主证	次证	舌脉
Syndrome differentiation	Main syndrome	Secondary syndrome	Pulse and tongue
脾胃气虚证 Spleen and stomach qi deficiency syndrome	① 上胞下垂，视歧； ② 肢体痿软无力； ③ 言语謇涩、咀嚼和吞咽困难	① 神疲乏力；② 胸闷气短；③ 纳呆；④ 便秘或排便无力；⑤ 面色萎黄；⑥ 腕腹胀	舌淡、苔薄白、脉细弱
脾肾两虚证 Spleen and kidney deficiency syndrome	① 上胞下垂； ② 四肢倦怠无力； ③ 吞咽困难，口齿不清	偏阴虚：① 腰膝酸软；② 自汗或盗汗；③ 口干咽燥，五心烦热；④ 纳差；⑤ 小便色黄，大便干结。 偏阳虚：① 腰膝酸软，腹部冷；② 下利清谷；③ 畏寒身冷；④ 小便清长夜尿多，大便稀溏	偏阴虚：舌红，少苔，脉细数； 偏阳虚：舌质淡胖，苔淡胖，脉沉迟少力
肝肾亏虚证 Liver and kidney deficiency syndrome	① 上胞下垂、复视或斜视或视物不清； ② 肌肉萎缩	① 五心烦热，目干涩，口干咽燥；② 乏力；③ 音暗；④ 头晕、耳鸣；⑤ 腰膝酸软；⑥ 肌萎缩；⑦ 遗精或月经不调	舌红、苔薄或无苔、脉细数
气血亏虚证 Qi and blood deficiency syndrome	① 上胞下垂； ② 四肢软弱无力或全身无力，行动困难	① 面色无华；② 神疲乏力；③ 气短声低；④ 心悸；⑤ 自汗	舌淡、苔薄白、脉细弱
肺脾气虚证 Lung and spleen qi deficiency syndrome	① 上胞下垂； ② 肢体痿软无力	① 咳嗽；② 痰多；③ 易感冒；④ 自汗或盗汗	舌淡、苔白、脉细弱
瘀血阻络证 Blood-stasis obstruction syndrome	①上胞下垂、复视或斜视； ②行动不便	① 眼球活动不灵；② 畏光；③ 消瘦	舌暗淡、苔少、脉弦细
大气下陷证 Pectoral qi collapse syndrome	① 上胞下垂； ② 颈软头倾，全身无力； ③ 吞咽困难，构音困难； ④ 呼吸困难	① 喘脱；② 汗出频频；③ 咳痰无力或不能；④ 唇甲发绀；⑤ 重者不能平卧，甚至俯仰难合；⑥ 精神烦躁；⑦ 呼吸急促张口抬肩，危重期则呼吸微弱表浅；⑧ 意识障碍	舌质淡或暗，舌体胖大或有齿痕，苔薄白或少苔或黄厚腻，脉滑数或脉沉细或沉细尺弱
湿邪困脾证 Dampness traps the spleen syndrome	① 上胞下垂，眼胞肿胀； ② 肢体倦怠无力困重	① 胸膈痞闷；② 面晦纳垢；③ 纳呆便溏	舌胖大，苔白腻，舌边有齿痕，脉濡缓或滑

3 重症肌无力实验动物模型分析

3.1 实验动物选择依据

MG动物模型研究发展至今，已在大鼠、小鼠、兔

和普通猕猴等动物身上成功建立和复制。其中鼠类为MG模型中常用的研究对象^[19]。鼠类因其基因与人类同源性高、成本较低、易于饲养、易于管理、繁殖速度快和病变过程与人类MG相似等优势，经常作为MG

实验研究的模型动物。其中大鼠以Lewis大鼠为代表,该鼠种抵抗感染能力强,同时也是MG高敏感品系,成模后与人MG相似度高,发病时有急性期和缓解期之分,疾病发展进程快且表现症状严重,因此被广泛应用于建立实验性自身免疫性重症肌无力(experimental autoimmune myasthenia gravis, EAMG)的模型^[20-21]。以C57BL/6品系为代表的小鼠,该鼠也是MG高敏感鼠品系,因其具有典型的免疫系统、易于人为调控免疫条件和能够明确区分淋巴细胞的多种功能亚型等特性^[22],且造模过程中其易感性高而常被应用于MG研究中。与小鼠相比,大鼠更易出现急性反应期和更严重的肌无力症状^[23]且成模率高;而小鼠造模率相对较低,可能与神经肌肉接头处神经细胞释放大量乙酰胆碱所致的高安全系数有关^[24]。据临床病例统计,女性MG患者多于男性患者^[25],因此MG模型动物在性别选择上,多选择雌性,相较于雄性而言更易诱发MG^[26]。在年龄选择上,以鼠类为例,一般为6~8周龄^[27],基于自身免疫机制,B淋巴细胞对AChR的记忆反应可能会降低年老小鼠建立肌无力模型的成功率,因此造模时应选择适龄动物作为实验研究对象。在构建MG动物模型时常选择体重140~180 g的雌性Lewis大鼠和体重14~16 g的雌性C57BL/6小鼠。体重对自身抗体胞外有效浓度具有决定性作用^[28],而该浓度是影响突触传递效率的关键因素之一^[7]。因此,在建立MG动物模型时,应依据实验目标和具体条件,挑选合适的动物品种品系及相应年龄、体重的动物作为建模对象。

3.2 重症肌无力动物模型与临床特点的吻合度

MG动物模型通常是通过主动免疫或被动免疫法以及基因工程来建立模型。常见的模型类型主要为2大类,一类为EAMG模型,另一类则被动转移重症肌无力(passive transfer myasthenia gravis, PTMG)模型。根据其具体造模方法及原理可分为以下14类:电鳗AChR诱导的EAMG模型,人工合成AChR多肽构建EAMG模型,被动转移EAMG鼠血清中的AChR-Ab建立的PTMG模型,用MG患者血清及血清内成分建立PTMG模型,利用杂交瘤细胞株制备单克隆抗体建立PTMG模型,向实验动物脑室中注入MG患者AChR-Ab建立PTMG模型,通过MG患者胸腺组织移植建立PTMG模型,通过移植MG患者外周淋巴细胞建立PTMG模型,MuSK诱导的EAMG模型,重组人AChR建立EAMG模型^[29],采用核酸疫苗建立EAMG模型,利用转基因小鼠神经肌肉接头(neuromuscular junction,

NMJ)局部产生的 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)建立EAMG模型,利用人免疫球蛋白转基因小鼠构建EAMG模型,以及LRP4诱导的EAMG模型^[30]。其具体的造模方法、造模原理、特点、吻合度及应用情况^[31-52]如表3所示。

总体来看,每种模型都有其优势和局限性,选择哪种模型取决于研究的具体目标和可用资源。若研究的重点是模拟人类MG的发病过程和药物开发,则会选择成模率高、与人类发病症状相似度高的模型,如电鳗AChR诱导的EAMG模型;若研究重点是快速筛选且资金有限,则会选择操作简便、成本低廉的模型,如人工合成AChR多肽构建的EAMG模型。对于需要长期观察的研究,则需要选择症状维持时间较长的模型;而对于研究特定免疫反应或病理机制,就需要更特定的模型,如MuSK诱导的EAMG模型或LRP4诱导的EAMG模型。

3.3 重症肌无力模型评判指标

判断模型MG模型是否构建成功,主要从以下8方面评估:临床方面的变化,包括动物体重及肌力,精神状态、毛色、步态、日常活动、咀嚼摄食情况和呼吸频率等^[53];行为学指标,包括游泳试验、抓握试验和悬吊试验等;新斯的明试验;AChR抗体浓度及滴度检测,与正常鼠相比浓度会升高;电生理改变,低频率重复电刺激(Low-frequency repetitive electrical stimulation)、肌电图等,会出现典型的MG病理改变;病理形态学观察,骨骼肌神经肌肉接头处病理改变,例如突触前膜与后膜面积是否有改变,突触间隙是否有增宽,突触后膜褶皱是否有变化以及AChR的密度变化等;血清胆红素和尿酸的测量^[54];细胞免疫因子水平的检测,常选用转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IFN- γ 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10和IL-17等因子作为检测指标^[27]。

4 讨论和总结

目前,建立MG动物模型的方法还在不断探索和发展中,研究者们仍在努力建立合适的动物模型为MG的发病机制以及临床治疗提供可靠研究对象。总结现有的模型建立方法有约16种,中西医吻合度各不相同,根据建立方法主要分为主动免疫法和被动免疫法。在这多种模型中,当属电鳗AChR诱导的EAMG模型最为经典。但因从电鳗身上提取AChR难度较高,该模型逐渐被人工合成AChR多肽构建的EAMG模型所取

表3 常见重症肌无力动物模型中西医临床病证特点吻合度分析

Table 3 Analysis of the conformity between common animal models of myasthenia gravis and clinical symptoms in Chinese and Western medicine

模型类型 Model types	动物 Animal	造模方法及原理 Modeling method and principle	模型优缺点 Model advantages and disadvantages	与临床病证特点的吻合度 Conformity with clinical disease characteristics
电鳗AChR诱导的EAMG模型 AChR-induced EAMG model using the electric ray	Lewis大鼠	从电鳗的电器官分离纯化AChR后,与含有结核分枝杆菌的弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)充分混合,在实验大鼠的足垫、腹部及背部皮下多点注射乳剂。用类似方法再行2~3次增强免疫 ^[27] 。通过提取出的AChR诱导大鼠产生自身免疫反应	优点为典型模型,成模率高,可 行性强,与人类的发病进程相似度高 ^[31] ,主要适用于MG的发病机制以及药物开发方面的研究 ^[32] ; 缺点为操作复杂、制备成本高、不易推广,同时成模后在选择合适干预治疗MG的时间窗方面存在困难 ^[33-34]	符合西医的有①、②、③、④、⑤,吻合度85%; 符合中医主证的有①、③、⑤; 符合中医次证的有⑥,总体吻合度50%
人工合成AChR多肽构建的EAMG模型 Model of AChR-induced EAMG using synthetic AChR peptide	Lewis大鼠	将人工合成的肽段(一般常用肽段为 α 97~116以及 α 129~145肽段)与等量FCA充分混匀制成乳剂于大鼠手足垫多点注射,一个月后加强免疫一次 ^[35] ;通过合成多肽作为免疫原诱导大鼠产生特异性的免疫反应	优点为操作简单,方法简便,成本相对低,模型易于复制,成模率高,且该模型有利于MG发病机制和治疗药物的研究 ^[36] ; 缺点为实验周期较长、表现的肌无力症状较轻 ^[37]	符合西医:的有①、②、③、④、⑤,吻合度85%; 符合中医主症的有①、③、⑤; 符合中医次症的有⑥,总体吻合度50%
被动转移EAMG鼠血清中的AChR-Ab建立的PTMG模型 Model of PTMG by passive transfer of AChR-Ab in the serum of EAMG rats	Lewis大鼠	从EAMG大鼠血清中获得IgG,将抗体稀释于生理盐水后,注射到大鼠颈静脉中 ^[38] ,使大鼠被动获得抗AChR-Ab,获得MG的病理特征	优点为成模率高,成模速度快,适合短期快速实验; 缺点为因为需要已成模的EAMG大鼠,因此不适合首次实验。而且该模型维持肌无力的症状时间短,不适合长期实验	符合西医的有①、③、④、⑤,吻合度65%; 符合中医主症的有①、③、⑤,吻合度45%
用MG患者血清及血清内成分建立PTMG模型 Model of PTMG with serum and intraserum components from MG patients	BALB/c小鼠	收集未使用过激素治疗的AChR-Ab阳性和阴性的MG患者血液,分离血清后以每次0.8 mL注射小鼠,连续7 d,在初次注射血清后24 h后,再腹腔注射环磷酰胺300 mg/kg。通过使用该方法,使小鼠获得MG的病理特征	优点为造模时间短,制备成本低,制备方法简单,适合短期研究; 缺点为血清来源难以获得,患者存在异质性,模型结果评定以及实验标准化困难,同时血清中存在各种免疫蛋白及炎症介质,不能保证单因素影响	符合西医的有①、③、④、⑥,吻合度65%; 符合中医主症的有③、⑤; 符合中医次症的有⑤、⑥,总体吻合度40%
利用杂交瘤细胞株制备单克隆抗体建立PTMG模型 Establishment of a PTMG model using hybridoma cell lines for the preparation of monoclonal antibodies	Lewis大鼠	AChR单抗mAb35/mAbA7/mAbG10杂交瘤细胞株腹腔注射 ^[39-40] ,从而模拟MG的自身免疫反应	优点为建模时间短,发病率高,易于评估,适合进行短期研究	符合西医的有①、③、⑤,吻合度50%; 符合中医主症的有①、③、⑤,吻合度45%
向实验动物脑室中注入MG患者AChR-Ab建立PTMG模型 Establishment of a PTMG model by injection of AChR-Ab from MG patients into the brain ventricles of experimental animals	SD大鼠	收集MG患者血清提取AChR-Ab,将其注入大鼠侧脑室,隔日重复,共3次。大约2周后建立CNS损害的大鼠模型 ^[26,35] 。其原理为诱导大鼠产生类似于人类MG的神经肌肉接头传递障碍	优点为该模型的建立为阐明MG中枢神经系统损害的机制提供依据; 缺点为操作复杂且难度高,同时对实验环境与条件要求严格	符合西医的有①、③、④、⑤,吻合度65%; 符合中医主症的有③; 符合中医次症的有⑥,总体吻合度20%

续表				
模型类型 Model types	动物 Animal	造模方法及原理 Modeling method and principle	模型优缺点 Model advantages and disadvantages	与临床病症特点的吻合度 Conformity with clinical disease characteristics
通过 MG 患者胸腺组织移植建立 PTMG 模型 Establishment of a PTMG model by thymus tissue transplantation from MG patients	NOD/SCID 小鼠	将 MG 患者的完整胸腺组织移植到严重联合免疫缺陷小鼠 (NOD/SCID) 小鼠肾被膜下 ^[41-42] 。其原理主要基于胸腺在 MG 发病机制中的作用, 异常胸腺组织能产生自身反应性 T 细胞和产生 AChR-Ab 的 B 细胞, 从而导致神经肌肉接头传递障碍。因此移植 MG 患者的胸腺组织, 从而模拟 MG 的病理特征	优点为该方法为胸腺致敏机制打下基石; 缺点为胸腺细胞虽然参与了 MG 的发病过程, 但不是 MG 唯一的致病因素	符合西医的有 ①、③、④、⑥, 吻合度 65%; 符合中医主症的有 ③; 符合中医次症的有 ⑥, 总体吻合度 20%
通过移植 MG 患者外周淋巴细胞建立 PTMG 模型 Establishment of a PTMG model by transplantation of peripheral lymphocytes from MG patients	NOD/SCID 小鼠	将 MG 患者血淋巴细胞进行腹腔注入 NOD/SCID 小鼠体内 ^[43] 。移植的淋巴细胞在免疫缺陷小鼠体内植入, 并开始对宿主的神经肌肉接头产生免疫反应	优点为 CD4 ⁺ T 细胞在 MG 发病中的作用提供了依据	符合西医的有 ①、④、⑤, 吻合度 50%; 符合中医主症的有 ⑤; 符合中医次症的有 ⑥, 总体吻合度 20%
MuSK 诱导的 EAMG 模型 MuSK-induced EAMG model	C57BL/6J 小鼠或 Lewis 大鼠	以大鼠 <i>MuSK</i> 基因编码序列为模板合成小鼠 <i>MuSK</i> 抗原, 采取主动免疫法将小鼠 <i>MuSK</i> 与 FCA 混合制成抗原乳剂, 通过尾静脉或腹腔注射入小鼠体内, 28 d 后重复注射一次 ^[44] 。另一种方法则是采用被动转移法来建立模型, 将 <i>MuSK</i> 阳性患者血清 IgG 通过腹腔注射入实验鼠体内连续 5 d 以上, 首次注射后 24 h, 需另外注射环磷酰胺 300 mg/kg ^[45] 。类似此种方法的还有每日腹腔注射 <i>MuSK</i> 阳性患者血清中提纯的 IgG4 ^[46] 以及从成年小鼠肌肉克隆的 <i>MuSK</i> 的 cDNA 筛选一种变异亚型并将其命名为 <i>MuSK</i> 60, 随后将该亚型注射进大鼠腹腔 ^[47] 。免疫后的实验动物体内会产生针对 <i>MuSK</i> 的自身抗体, 这些抗体会攻击神经肌肉接头, 导致 AChR 簇的解体, 进而影响神经肌肉传递, 引发肌无力症状	缺点为 <i>MuSK</i> 抗体介导的 MG 的具体机制尚未完全明确, 动物模型还处于研究阶段, 且与 AChR 诱导的模型相比, 发病率偏低且模型不成熟	符合西医的有 ①、③、④、⑤, 吻合度 65%; 符合中医主症的有 ①、③、⑤, 总体吻合度 45%
重组人 AChR 建立 EAMG 模型 Recombinant human AChR modelling of EAMG	Lewis 大鼠	将人工合成的人 AChR α 亚基 1~210 片段通过质粒转染的方法获得融合蛋白, 并将其与等体积 FCA 制成乳剂, 于大鼠肩背足垫等处多点注射 ^[48] 。大鼠的免疫系统将识别这些含了 AChR 的免疫原性序列蛋白作为抗原, 并产生特异性的免疫反应	优点为成模率高, 免疫原充足, 操作简便, 成本低廉	符合西医的有 ①、③、⑤, 吻合度 50%; 符合中医主症的有 ①、③、⑤; 符合中医次症的有 ⑥, 总体吻合度 50%

续表				
模型类型 Model types	动物 Animal	造模方法及原理 Modeling method and principle	模型优缺点 Model advantages and disadvantages	与临床病症特点的吻合度 Conformity with clinical disease characteristics
采用核酸疫苗建立 EAMG 模型 Modelling EAMG using nucleic acid vaccines	C57BL/6J 小鼠 ^[49]	核酸疫苗通过将克隆靶抗原编码的基因或 DNA 片段加入到如质粒、噬菌体等载体中去,然后向实验动物体内注入重组后的载体,而使得机体表达靶抗原基因,从而激活机体的免疫系统,产生相应的体液和细胞免疫。可以诱导小鼠的免疫系统识别并产生针对 AChR 的抗体,从而模拟 MG 的病理过程	优点为免疫原性好,可以产生较强的持久性免疫应答; 缺点为表现出的肌无力症状不严重,操作困难,同时该造模技术方法尚在探索和完善阶段	符合西医的有①、⑤,吻合度 35%; 符合中医主症的有③,总体吻合度 15%
利用转基因小鼠神经肌肉接头局部产生的 IFN- γ 建立 EAMG 模型 Establishment of an EAMG model using locally produced IFN- γ in transgenic mice neuromuscular junction	BALB/c 小鼠	将鼠 <i>IFN-γ</i> 基因与调节性片段——鼠 <i>nAChR ϵ</i> 基因融合,构建 DNA 质粒,植入小鼠卵母细胞,使新生小鼠在神经接头处表达该基因并产生 IFN- γ ^[50] 。其原理为 IFN- γ 的过量产生可能导致局部免疫细胞的活化,如增加巨噬细胞和 T 细胞的浸润,这些免疫细胞会对神经肌肉接头造成损伤,进而影响神经信号的传递,引发 MG 的发生	优点为该模型为探索研究性模型,证明了 MG 的发病与 IFN- γ 有关,表现出的症状以及指标与人类 MG 相似度高; 缺点为典型性不足,操作复杂有难度	符合西医的有①、③、④、⑤,吻合度 65%; 符合中医主症的有①、③、⑤; 符合中医次症的有⑤、⑥,总体吻合度 55%
利用人免疫球蛋白转基因小鼠构建 EAMG 模型 Construction of an EAMG model using human immunoglobulin transgenic mice	C57BL/6J 小鼠	建立了表达人免疫球蛋白的转基因小鼠,并将由电螯电器官提纯的 AChR 与 FCA 一起,于第 0、3、5 周皮下注射该小鼠 ^[51] 。这将使小鼠产生人源性抗 AChR 抗体,模拟 MG 患者体内的免疫病理过程	优点为该模型产生的抗体均为人源性抗体,在免疫学上更接近人 MG; 缺点为成本高,操作难,模型尚未成熟	符合西医的有①、③、④、⑤,吻合度 65%; 符合中医主症的有①、③、⑤; 符合中医次症的有⑤、⑥,总体吻合度 55%
LRP4 诱导的 EAMG 模型 Model of LRP4-induced EAMG	C57BL/6 小鼠	通过单体集聚蛋白与 LRP4 相互作用形成二元复合物,协同 LRP4 诱导的 MG 模型促进四聚体形成,从而影响运动神经元末梢释放集聚蛋白诱导的 AChR 聚集 ^[52] ,影响神经信号的传递,引发肌无力症状	优点为该模型为研究探索性模型,为 LRP4 参与 MG 发病提供了依据; 缺点为成本高,模型稳定性不足	符合西医的有①、③、④,吻合度 50%; 符合中医主症的有③,总体吻合度 15%

注: AChR, 乙酰胆碱受体; EAMG, 实验性自身免疫性重症肌无力; PTMG, 被动转移重症肌无力; AChR-Ab, 抗乙酰胆碱受体抗体; MG, 重症肌无力; MuSK, 肌肉特异性酪氨酸激酶; IFN- γ , γ 干扰素; LRP4, 低密度脂蛋白受体相关蛋白 4; IgG, 免疫球蛋白 G。本文根据 MG 西医诊断标准及中医辨证分型, 根据临床的标准进行赋分, 结合文献中动物模型的一般表现及检测指标计算其吻合度, 同时将模型吻合度分为高中低三项, 临床吻合度 $\geq 70\%$ 为高, $50\% \sim 70\%$ 为中, $\leq 50\%$ 为低。

Note: AChR, acetylcholine receptor; EAMG, experimental autoimmune myasthenia gravis; PTMG, passive transfer myasthenia gravis; AChR-Ab, acetylcholine receptor-Ab; MG, myasthenia gravis; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase; IFN- γ , interferon- γ ; LRP4, low density lipoprotein receptor associated protein 4; IgG, immunoglobulin G. In this paper, syndrome scores were assigned based on both the diagnostic criteria of Western medicine and the syndrome differentiation types of traditional Chinese medicine for MG. The conformity between animal models and clinical manifestations was assessed by combining clinical scoring standards with reported phenotypic characteristics and detection indicators in the literature. The degree of conformity was categorized into three levels-high ($\geq 70\%$), middle ($50\%-70\%$), and low ($\leq 50\%$).

代。后一种方法操作简单、成本低廉、成模率高,且西医与中医的临床吻合度也相对较高,在50%左右。其他模型,例如LRP4诱导的MG模型、利用转基因小鼠NMJ局部产生的IFN- γ 建立EAMG模型以及通过移植MG患者外周淋巴细胞构建的PTMG模型等,均属于探索性研究模型,它们为揭示MG的发病机理提供了一定的理论基础。然而,尽管这类模型具有一定的创新性,但其代表性和典型性尚不足,未来仍需对这类模型进行深入研究,以使其更加完善。从临床吻合度的角度审视,无论是中医还是西医的标准,这些模型的吻合度均不及前述典型模型。

在文献研究中注意到,关于MG的动物模型尚未发现专门针对中医病证的模型。例如针对脾肾两虚或者脾胃气虚证型专门设置的模型,大多数都是在用西医的某一类经典造模方法成模后再用中医的某种治法与方剂去干预模型动物,取得疗效后评价此方剂与治法的疗效。这一问题的存在,可能是由于构建相关病证模型时,模型的成模标准难以明确。例如,小鼠的舌脉难以观察,以及MG中医的一些症状,如纳差、盗汗和烦热等难以量化,主观性大,难以获得研究者们的一致认可。针对上述问题,在动物模型的制备过程中,应考虑中医病因学造模法、现代病因病理造模法和病证结合造模法等多种方法,以适应不同中医药研究的需求。同时建立一套相对科学的模型评判标准。目前评判动物模型的标准多建立在人的证候诊断标准基础上,对于动物缺乏可行性。故如何提高中医证候动物模型的科学性、准确性和实用性,更好地服务于中医药的研究和临床应用,仍是MG动物模型未来努力的方向。因此,需要在模型复制过程中和复制成功后观察具有特异性的、更为客观的评价指标,并充分采用以方验证、以证测药的方法。未来在MG中医病证动物模型研究方面,可采用病证结合动物模型,即将西医疾病与中医证候有机结合,以更好地体现中医整体化思维,更符合中医整体观和辩证观,是较为理想的中药药效研究动物模型。

根据MG动物模型中西医临床病证特点吻合度分析结果,西医的临床吻合度普遍比中医的吻合度高,建立科学可量化的中医病证MG动物模型是未来发展的方向之一,同时应该逐步建立和完善相关的模型评价标准。

[作者贡献 Author Contribution]

陈钰涵负责搜集文献,撰写和修改文稿;
陈瑾玲、李欣、区燕华负责提供思路和指导修改文章;
王斯、陈镜伊、王兴易、袁嘉丽、段媛媛参与修改文章;
羊忠山、牛海涛是基金获得者,负责核定文稿。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] GILHUS N E, TZARTOS S, EVOLI A, et al. Myasthenia gravis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 30. DOI: 10.1038/s41572-019-0079-y.
- [2] BUBUIOC A M, KUDEBAYEVA A, TURUSPEKOVA S, et al. The epidemiology of myasthenia gravis[J]. J Med Life, 2021, 14(1): 7-16. DOI: 10.25122/jml-2020-0145.
- [3] VANOLI F, MANTEGAZZA R. Current drug treatment of myasthenia gravis[J]. Curr Opin Neurol, 2023, 36(5): 410-415. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001196.
- [4] 盛昭园, 陈建, 应汝炯, 等. 基于海派中医特色的重症肌无力一体化综合诊疗专家共识[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(S1): 41-47. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2024.08.
SHENG Z Y, CHEN J, YING R J, et al. Integrated diagnosis and treatment expert consensus for myasthenia gravis based on characteristics of Shanghai style traditional Chinese medicine[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2024, 58(S1): 41-47. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2024.08.
- [5] LIU X M, KUANG Y Y, BIAN C R, et al. Exploring the mechanism of action of herbal compounding in the treatment of myasthenia gravis based on network pharmacology[J]. Biotechnol Genet Eng Rev, 2024, 40(2): 1164-1179. DOI: 10.1080/02648725.2023.2193048.
- [6] SANDERSON N S R. Complement and myasthenia gravis[J]. Mol Immunol, 2022, 151: 11-18. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.08.018.
- [7] HONG Y, LIANG X, GILHUS N E. AChR antibodies show a complex interaction with human skeletal muscle cells in a transcriptomic study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11230. DOI: 10.1038/s41598-020-68185-x.
- [8] SUN S S, SHEN Y H, ZHANG X, et al. The MuSK agonist antibody protects the neuromuscular junction and extends the lifespan in C9orf72-ALS mice[J]. Mol Ther, 2024, 32(7): 2176-2189. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.05.016.
- [9] 左瑞, 吕富荣, 王晓燕. 94例重症肌无力患者中医证型分析[J]. 新中医, 2020, 52(17): 48-50. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.17.014.
ZUO R, LYU F R, WANG X Y. Analysis on Chinese medicine syndrome types of 94 cases of myasthenia gravis[J]. J New Chin Med, 2020, 52(17): 48-50. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.17.014.
- [10] 刘凡, 李国年, 罗贤毅, 等. 结合“年之所加”治疗重症肌无力经验[J]. 山东中医杂志, 2024, 43(7): 760-764, 769. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2024.07.018.
LIU F, LI G N, LUO X Y, et al. Experience in treating myasthenia gravis combined with "influence of year's circuit Qi"[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2024, 43(7): 760-764, 769. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2024.07.018.
- [11] 张永德, 刘晓艳. 近十年重症肌无力的中医病因病机研究概况[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(5): 995-997. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2019.05.050.
ZHANG Y D, LIU X Y. Overview of TCM etiology and pathogenesis of myasthenia gravis in recent ten years[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2019, 35(5): 995-997. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2019.05.050.

- [12] 王宝祥, 许俊杰, 陆霞, 等. 益气托邪汤联合温针灸治疗重症肌无力临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(10):166-169. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.10.048.
WANG B X, XU J J, LU X, et al. Clinical observation on Yiqi Tuoxie Tang combined with warming needle moxibustion for myasthenia gravis[J]. J New Chin Med, 2018, 50(10):166-169. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.10.048.
- [13] 曹璐璐, 王炳权, 陈朝远, 等. 李庆和教授运用化湿解毒法治疗重症肌无力经验探析[J]. 西部中医药, 2021, 34(1):34-36. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2021.01.09.
CAO L L, WANG B Q, CHEN Z Y, et al. Professor Li Qinghe's experience in treating myasthenia gravis by dampness-resolving and detoxifying method[J]. West J Tradit Chin Med, 2021, 34(1):34-36. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2021.01.09.
- [14] 张会永, 冷锦红, 谢伟峰, 等. 张静生治疗重症肌无力临证经验与用药分析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12):27-30. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.12.006.
ZHANG H Y, LENG J H, XIE W F, et al. Introduction of ZHANG jingsheng's academic thoughts and prescriptions of myasthenia gravis[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(12):27-30. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.12.006.
- [15] 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):1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.001.
CHANG T. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis(2020 version) [J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2021, 28(1): 1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.001.
- [16] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(6):401-408. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2012.06.001.
Chinese Society of Immunology Neuroimmunology Branch, Chinese Medical Association Neurology Branch Neuroimmunology Group. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of myasthenia gravis[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2012, 19(6):401-408. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2012.06.001.
- [17] 佚名. «中医内科常见病诊疗指南»发布[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(9):848.
Anon. Guidelines for diagnosis and treatment of common diseases in internal medicine of traditional Chinese medicine issued[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2008, 23(9):848.
- [18] 李广文, 庞松, 方雪, 等. 重症肌无力中医辨证分型研究[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(7):86-87. DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2016.07.086.
LI G W, PANG S, FANG X, et al. Study on dialectical differentiation of myasthenia gravis in traditional Chinese medicine[J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2016, 35(7):86-87. DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2016.07.086.
- [19] 姚舜禹, 薛雅慧, 杜妙乔, 等. 重症肌无力的动物模型研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1):79-85. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.014.
YAO S Y, XUE Y H, DU M Q, et al. Advances in the research on animal models for myasthenia gravis[J]. J Int Neurol Neurosurg, 2024, 51(1): 79-85. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.014.
- [20] JIAO W, HU F Y, LI J Q, et al. Qiangji Jianli Decoction promotes mitochondrial biogenesis in skeletal muscle of myasthenia gravis rats via AMPK/PGC-1 α signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110482. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110482.
- [21] BORGES L S, RICHMAN D P. Muscle-specific kinase myasthenia gravis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 707. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00707.
- [22] CHU Y Y, HE Y H, ZHAI W Z, et al. CpG adjuvant enhances humoral and cellular immunity against OVA in different degrees in BALB/c, C57BL/6J, and C57BL/6N mice[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 138: 112593. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112593.
- [23] BOGATIKOV E, LINDBLAD I, PUNGA T, et al. miR-1933-3p is upregulated in skeletal muscles of MuSK+ EAMG mice and affects Impa1 and Mrpl27[J]. Neurosci Res, 2020, 151: 46-52. DOI:10.1016/j.neures.2019.02.003.
- [24] WANG K C, XIE Y Y, CHEN X X, et al. The activation of muscarinic acetylcholine receptors protects against neuroinflammation in a mouse model through attenuating microglial inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(19):10432. DOI:10.3390/ijms251910432.
- [25] DRESSER L, WLODARSKI R, REZANIA K, et al. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations[J]. J Clin Med, 2021, 10(11):2235. DOI:10.3390/jcm10112235.
- [26] KUSNER L L, LE PANSE R, LOSEN M, et al. Animal models of myasthenia gravis for preclinical evaluation[M]//Myasthenia gravis and related disorders. Cham: Springer International Publishing, 2018:61-70. DOI:10.1007/978-3-319-73585-6_4.
- [27] 徐添, 官磊瑶, 刘浪辉, 等. 基于数据挖掘的重症肌无力动物模型应用分析[J]. 江西中医药大学学报, 2023, 35(6):92-97.
XU T, GUAN L Y, LIU L H, et al. Application analysis of myasthenia gravis animal model based on data mining[J]. J Jiangxi Univ Chin Med, 2023, 35(6):92-97.
- [28] HUA Y, JIANG P P, DAI C Y, et al. Extracellular vesicle autoantibodies[J]. J Autoimmun, 2024, 149: 103322. DOI: 10.1016/j.jaut.2024.103322.
- [29] LAZARIDIS K, BALTATZIDI V, TRAKAS N, et al. Characterization of a reproducible rat EAMG model induced with various human acetylcholine receptor domains[J]. J Neuroimmunol, 2017, 303: 13-21. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.12.011.
- [30] YU Z, ZHANG M Y, JING H Y, et al. Characterization of LRP4/ agrin antibodies from a patient with myasthenia gravis[J]. Neurology, 2021, 97(10): e975-e987. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012463.
- [31] 唐毅华, 章正祥, 李净娅, 等. 重症肌无力模型的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2018(11):1886-1888.
TANG Y H, ZHANG Z X, LI J Y, et al. Advances in modelling myasthenia gravis[J]. Zhejiang Clin Med J, 2018(11):1886-1888.
- [32] KUSNER L L, LOSEN M, VINCENT A, et al. Guidelines for pre-clinical assessment of the acetylcholine receptor: specific passive transfer myasthenia gravis model-Recommendations for methods and experimental designs[J]. Exp Neurol, 2015, 270:3-10. DOI:10.1016/j.expneurol.2015.02.025.
- [33] CRON M A, PAYET C A, FAYET O M, et al. Decreased

- expression of miR-29 family associated with autoimmune myasthenia gravis[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 294. DOI:10.1186/s12974-020-01958-3.
- [34] GAO X L, WEN Y J, WANG Z, et al. Rapamycin alleviates the symptoms of experimental autoimmune myasthenia gravis rats by down-regulating Th17 cell/regulatory T cell ratio[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2021, 37(1):24-30.
- [35] FUCHS S, ARICHA R, REUVENI D, et al. Experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG): from immunochemical characterization to therapeutic approaches[J]. *J Autoimmun*, 2014, 54: 51-59. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.06.003.
- [36] T THEISSEN L, SCHROETER C B, HUNTEMANN N, et al. Recombinant acetylcholine receptor immunization induces a robust model of experimental autoimmune myasthenia gravis in mice[J]. *Cells*, 2024, 13(6): 508. DOI: 10.3390/cells13060508.
- [37] LI X L, LI H, ZHANG M, et al. Correction to: Exosomes derived from atorvastatin-modified bone marrow dendritic cells ameliorate experimental autoimmune myasthenia gravis by up-regulated levels of IDO/Treg and partly dependent on FasL/Fas pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 119. DOI:10.1186/s12974-019-1503-7.
- [38] MANTEGAZZA R, CORDIGLIERI C, CONSONNI A, et al. Animal models of myasthenia gravis: utility and limitations[J]. *Int J Gen Med*, 2016, 9:53-64. DOI:10.2147/IJGM.S88552.
- [39] ALABBAD S, ALGAEED M, SIKORSKI P, et al. Monoclonal antibody-based therapies for myasthenia gravis[J]. *BioDrugs*, 2020, 34(5):557-566. DOI:10.1007/s40259-020-00443-w.
- [40] NORIDOMI K, WATANABE G, HANSEN M N, et al. Structural insights into the molecular mechanisms of myasthenia gravis and their therapeutic implications[J]. *eLife*, 2017, 6: e23043. DOI:10.7554/eLife.23043.
- [41] ITO R, TAKAHASHI T, KATANO I, et al. Current advances in humanized mouse models[J]. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9(3): 208-214. DOI:10.1038/cmi.2012.2.
- [42] CHHATTA A, MIKKERS H M M, STAAL F J T. Strategies for Thymus regeneration and generating thymic organoids[J]. *J Immunol Regen Med*, 2021, 14: 100052. DOI: 10.1016/j.regen.2021.100052.
- [43] BRISSOT E, LABOPIN M, LABUSSIÈRE H, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin after reduced intensity peripheral blood allogeneic cell transplantation in recipients of matched sibling or 10/10 HLA matched unrelated donors: final analysis of a randomized, open-label, multicenter, phase 2 trial[J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1):31. DOI:10.1038/s41408-024-00990-3.
- [44] PUNGA A R, LIN S, OLIVERI F, et al. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice[J]. *Exp Neurol*, 2011, 230(2): 207-217. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.04.018.
- [45] COLE R N, GHAZANFARI N, NGO S T, et al. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt17): 3217-3229. DOI:10.1113/jphysiol.2010.190298.
- [46] KLOOSTER R, PLOMP J J, HUIJBERS M G, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 4):1081-1101. DOI:10.1093/brain/aww025.
- [47] RICHMAN D P, NISHI K, FERNS M J, et al. Animal models of antimuscle-specific kinase myasthenia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1274:140-147. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06782.x.
- [48] HOMMA M, UZAWA A, TANAKA H, et al. A novel fusion protein, Ach Receptor-fc, ameliorates myasthenia gravis by neutralizing antiacetylcholine receptor antibodies and suppressing acetylcholine receptor-reactive B cells[J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(1): 191-198. DOI: 10.1007/s13311-016-0476-9.
- [49] NIU L X, GUO C Y, HAO Z B, et al. Potential roles of recombinant acetylcholine receptor α subunit 1-211 in immunoadsorbent and DNA immunization[J]. *J Immunol Methods*, 2011, 372(1-2):14-21. DOI:10.1016/j.jim.2011.04.015.
- [50] BISPO E C I, ARGANARAZ E R, NEVES F A R, et al. Immunomodulatory effect of IFN- γ licensed adipose-mesenchymal stromal cells in an *in vitro* model of inflammation generated by SARS-CoV-2 antigens[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):24235. DOI:10.1038/s41598-024-75776-5.
- [51] STASSEN M H W, MENG F P, MELGERT E, et al. Experimental autoimmune myasthenia gravis in mice expressing human immunoglobulin loci[J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 135(1-2):56-61. DOI:10.1016/s0165-5728(02)00436-8.
- [52] ULUSOY C, ÇAVUŞ F, YILMAZ V, et al. Immunization with recombinantly expressed LRP4 induces experimental autoimmune myasthenia gravis in C57BL/6 mice[J]. *Immunol Invest*, 2017, 46(5): 490-499. DOI: 10.1080/08820139.2017.1299754.
- [53] LOSEN M, MARTINEZ-MARTINEZ P, MOLENAAR P C, et al. Standardization of the experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) model by immunization of rats with Torpedo californica acetylcholine receptors: Recommendations for methods and experimental designs[J]. *Exp Neurol*, 2015, 270: 18-28. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.03.010.
- [54] 杨俊超, 文颖娟. 重症肌无力实验动物模型的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(19): 3466-3469. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.19.004.
- YANG J C, WEN Y J. Research progress of myasthenia gravis experimental animal models[J]. *Med Recapitul*, 2015, 21(19): 3466-3469. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.19.004.
- (收稿日期:2024-09-23 修回日期:2024-12-31)
(本文责任编辑:丁宇菁)

[引用本文]

陈钰涵, 陈瑾玲, 李欣, 等. 基于中西医临床辨证特点的重症肌无力动物模型分析[J]. *实验动物与比较医学*, 2025, 45(2): 176-186. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.139.

CHEN Y H, CHEN J L, LI X, et al. Analysis of animal models of myasthenia gravis based on its clinical characteristics in Chinese and Western medicine[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2025, 45(2): 176-186. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.139.

【实验动物与职业健康专题·导语】



20世纪90年代末,随着世界经济全球化与国际贸易的发展,职业健康安全逐渐引起了社会的广泛关注,并形成了一种不断完善的管理体系。1996年,英国首先发布了BS 8800《职业健康安全管理体系指南》(*Guide to Occupational Health and Safety Management Systems*),美国、日本、澳大利亚和新西兰等随后相继发布了本国的职业健康安全管理体系的指导性文件、指南或导则。我国于1999年由原国家经贸委颁布了《职业健康安全管理体系试行标准》,2020年将国际标准化组织(International Organization for Standardization)颁布的标准45001《职业健康安全管理体系 要求及使用指南》(*Occupational Health and Safety Management Systems - Requirements with Guidance for Use*)全文等同采用并转化为国家标准GB/T 45001—2020《职业健康安全管理体系 要求及使用指南》。同时,我国在《中华人民共和国职业病防治法》的基础上,还发布了一系列职业健康相关的配套规章与文件,以促进企业及相关机构依法加强落实职业健康管理要求。

与传统工业企业和现代制造企业相比较,实验动物领域具有一定的特殊性。国际实验动物评估和认可委员会(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International,简称AAALAC International)是具有代表性的非政府组织,其认可指南中对实验动物机构的职业健康管理有明确的要求。我国于2014年发布的国家标准GB/T 27416—2014《实验动物机构 质量和能力的通用要求》对实验动物机构职业健康体系也有明确的要求。近年来,我国一般工业企业的职业健康管理和职业病防治工作已经得到了高度重视,并取得了长足发展,但实验动物行业的职业健康安全大多还处于零散的基础阶段,文件化、体系化和规范化均尚有明显不足。而随着环境、社会和公司治理(Environmental, Social and Governance, ESG)理念的提出,国际上对实验动物机构的国际合作与持续性发展又提出了更高要求。

因此,为促进实验动物机构加深对职业健康安全管理的理解,提升实验动物行业的职业健康安全管理水平,本刊特组织“实验动物职业健康安全管理专题”。本期专题共5篇文章。文章一《实验动物机构职业健康安全管理体系建设要点》,主要介绍职业健康安全管理体系的发展历史、相关的法律法规,以及实验动物机构建立职业健康安全管理体系需要关注的要点和不可忽略的问题。文章二《浅谈非人灵长类实验动物从业人员的职业健康管理措施》,从灵长类实验动物生产和使用机构从业人员面临的职业风险因素、常见的灵长类动物人兽共患病出发,详细介绍了灵长类实验动物相关的职业暴露处理方式及职业健康安全管理体系的建立及管理,旨在提高灵长类实验动物机构与从业人员的健康安全意识,加强个人防护及专业技能操作规范性,防范重大传染病风险。文章三《国内普通高校实验动物从业人员职业健康风险防控概述》梳理了高校实验动物从业人员的职业健康管理现状、常见职业健康问题,并从高校、实验动物中心、实验动物从业人员3个层面提出相应的防控措施,以提升高校实验动物从业人员职业健康管理水平。文章四《实验动物机构职业健康档案建立内容及要点》,详细介绍了实验动物机构职业健康档案的管理要求,并结合GB/T 27416—2014《实验动物机构 质量和能力的通用要求》、GBZ 188—2014《职业健康监护技术规范》及国家安全监管总局发布的《职业卫生档案管理规范》等,系统解析实验动物机构职业健康管理档案的法定构成要素;通过探讨档案信息采集标准、数据动态更新机制、多部门协同管理模型等关键环节,为构建符合法规要求且具备实操性的实验动物机构职业健康档案管理制度提供技术路径。文章五《实验动物机构建设项目职业健康防护设施“三同时”的实施要求》,是结合国家法规与行业实践,系统阐述实验动物机构建设项目中职业病防护设施“三同时”(同时设计、施工、投产)的发展历程、实施流程与管理要点,旨在通过规范预评价、设计、施工、验收等环节,依法实施实验动物项目建设,保障从业人员的职业健康安全;还介绍了职业病防护设施“三同时”过程的关键流程和规范要求,列举了一系列表格样式,方便实验动物机构借鉴。

总之,实验动物机构职业健康安全管理体系的建立能够提供有力的管理手段,有助于全面有效地提高职业健康安全管理水平,促进与国际先进管理接轨,提升实验动物机构的品质形象与运营效益。期待本期专题内容可以为我国实验动物机构的职业健康安全管理体系建设提供帮助,促进同行交流,进而推动我国实验动物机构职业健康安全管理水平的整体提升。

本期专题特邀编委:邵奇鸣