

免疫稳态与重症肌无力的目标治疗

刘卫彬

【关键词】 重症肌无力； 免疫稳态(非 *MeSH* 词)； 目标治疗(非 *MeSH* 词)

【Key words】 Myasthenia gravis; Immunity homeostasis (not in *MeSH*); Treating to target (not in *MeSH*)

Immune homeostasis and target therapy for myasthenia gravis

LIU Wei-bin

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China
(Email: ranliuz@163.com)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 30870850, 81071002, 81371386), Scientific Research Support Foundation of Guangdong Province (No. 2007B016002039) and Clinical Study 5010 Plan of Sun Yat-sen University (No. 2010003).

内环境的恒定是一切生命的需要,人类在长期进化过程中发展出一整套平衡调节机制,免疫平衡是其中重要组成部分。重症肌无力(MG)是慢性自身免疫性疾病,其本质是免疫失衡导致的免疫损伤。长期以来,由于重症肌无力的异质性和症状的波动性,大多数患者需长达数年的治疗^[1]。因此,需为每例接受治疗的患者设计一项可能达到的目标治疗(treating to target)。“目标治疗”和“严密控制(tight control)”的概念是近年提出的治疗理念,即疾病明确诊断后,通过严密控制的措施以纠正免疫功能紊乱、保持免疫稳定为核心,引导疾病向完全缓解的目标进行治疗,在高水平的免疫平衡基础上达到的疾病完全缓解^[2]。

一、重症肌无力所涉及的免疫稳态

免疫稳态系指免疫系统的一种状态,机体免疫系统既能完成对体外病原体的抵御、清除机体中病变的细胞,又能控制免疫反应针对自身抗原的耐受,不至于引起自身免疫反应。这种稳态机制涉及免疫系统组成的各种成分,包括T细胞免疫稳态、B

细胞免疫稳态、树突状细胞(DC)免疫稳态等,而这些小的稳态并非孤立存在,而是相互影响,并最终在彼此的密切配合下构成机体的总的免疫平衡,即免疫稳态。之所以提出这样一个概念,也是由于机体自身调节免疫系统中的各种免疫细胞被陆续发现。例如,调节T细胞功能的调节性T细胞(Treg)、调节B细胞功能的滤泡辅助性T细胞(Tfh)等,这些细胞是机体维持自身免疫稳态并使其发挥正常作用的重要机制^[3]。

1. 决定免疫平衡的关键因素是细胞因子 重症肌无力的病理过程中不论是胸腺启动还是抗体产生均离不开T细胞的参与,患者胸腺和外周血中均含有乙酰胆碱受体(AChR)特异性辅助性CD4⁺T细胞。一项纳入75例重症肌无力患者和50例健康志愿者的临床对照研究结果显示,重症肌无力患者外周血CD4⁺CD25(high)Foxp3⁺Treg细胞减少,同时CD19⁺B细胞活化因子受体(BAFF-R)⁺B细胞增加,揭示重症肌无力患者存在T细胞功能紊乱和成熟B细胞激活^[4]。CD4⁺T细胞能够识别所有乙酰胆碱受体亚单位且对其产生免疫应答。经CD4抗体治疗后,患者临床症状和电生理学表现改善,且体外T细胞对乙酰胆碱受体之应答消失^[5]。免疫学研究业已证实,人体内CD4⁺T细胞共存在5种各自相对独立的细胞亚群,分别为辅助性T细胞1(Th1)、Th2、Th17和Tfh、Treg细胞^[6-7]。其中,Th1细胞以生成促炎性因子干扰素- γ (IFN- γ)和白细胞介素-2(IL-2)为特征,这些细胞因子可活化抗原呈递细胞(APC),进

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.10.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:30870850);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81071002);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371386);广东省科技专项基金资助项目(项目编号:2007B016002039);中山大学临床医学研究5010计划项目(项目编号:2010003)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科,
Email:ranliuz@163.com

而增强细胞免疫、抑制体液免疫;同时, Th1 细胞还可分泌 B 细胞相关生长分化因子, 促进 B 细胞合成固定补体的 IgG 亚型, 参与针对细胞内微生物的细胞免疫, 而细胞因子 IL-12、IFN- γ , 以及转录因子信号转导与转录激活因子 1 (STAT1)、STAT4 和 T-bet 则可促进 Th1 细胞的分化。Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13, 下调活化的抗原呈递细胞和 Th1 细胞, 从而调节和终止免疫反应。尽管如此, Th2 细胞的代表因子 IL-4 和 IL-10 可以通过促进 B 细胞分化而刺激抗体反应。Tfh 细胞被认为是主要的辅助抗体产生的 CD4⁺T 细胞, 参与生发中心 (GC) 的形成和调控 B 细胞反应, 其分化需要 IL-21 和转录因子 Bcl-6 的参与。Treg 细胞特异性表达 Foxp3, 目前认为 Foxp3⁺Treg 细胞主要包括两大类^[7-8], 分别是由胸腺天然生成的 CD4⁺CD25⁺Treg [即天然调节性 T 细胞 (nTreg)] 和外周血转化生长因子- β (TGF- β) 诱导的适应性调节性 T 细胞 (aTreg 或 iTreg), 后者能够生成 TGF- β 、IL-10 和 IL-35, 共同参与外周免疫耐受机制的维持, 以及防止自身免疫性疾病的发生。

2. 免疫平衡的调节 在进行免疫应答的过程中, 机体一般选择保护方向, 即选择消除抗原的免疫反应, 这就是在长期进化过程中自然选择的结果。而且, 当抗原趋近消除时, 机体会自动调节免疫方向向相反方向变化, 直至免疫反应终结, 机体又回到免疫应答前的状态。如果机体在免疫应答的起始阶段, 选择非保护性的免疫方向, 或当抗原被消除后不能立即恢复免疫平衡, 即可造成免疫损伤或致病。天然免疫决定获得性免疫的应答方向和强度, 因此可以有目的地选择佐剂, 通过免疫平衡调节机体天然免疫背景, 达到确保发生保护性免疫反应的目的。“免疫平衡”的概念为免疫性疾病的研究开辟了新途径, 也对免疫调节、免疫增强和免疫抑制赋予了新内容^[9]。

3. 重症肌无力的免疫平衡为一动态过程 细胞免疫与体液免疫之间的平衡呈动态变化, 在抗原入侵和袭击机体时, 机体须选择适当的应答方向, 部分重症肌无力患者出现的肺部慢性迁延性炎症反应即是免疫应答亢进造成的病理性损伤。因此, 判断机体免疫平衡能力, 首先应看选择能力, 即是否能够根据抗原性质选择保护性方向; 其次, 观察机体调节能力, 即机体是否能够根据病程进行准确、适时和有利的调整。二者统称为免疫的应变能力。在同一病原体侵犯的不同阶段或同一种疾病

的不同时期, 免疫平衡的变化可以不同, 这种不同不仅是程度上的差异, 亦可能是性质上的差异。例如, 全身型重症肌无力 (GMG) 患者在感染期体内分泌 IFN- γ 增多, IFN- γ 主要参与抗体类别转换为 IgG, 具有高亲和力的 IgG 类抗体才能进入神经-肌肉接头, 因此, IFN- γ 增多由量变到质变而导致症状加重, 这是重症肌无力免疫失衡较为常见的情况^[9-10]。

二、如何将免疫稳态贯穿于目标治疗的全过程

1. 如何理解免疫稳态与治疗 辅助性 T 细胞的发现和“免疫稳态”概念的提出, 使免疫性疾病的研究发生了巨大变革, 不仅开拓了探讨病因的新思路, 而且催生了预防和治疗疾病的新思路。重症肌无力的治疗不再是激素剂量越大、疗效越佳, 在一定情况下, 免疫调节治疗比免疫抑制治疗更不容忽视。下述两种类型具有代表性: (1) 青少年型重症肌无力。年龄为 0~19 岁的重症肌无力患者, 包括婴儿、儿童和青少年, 最早出现症状的部位为眼肌, 表现为眼睑下垂、复视等, 部分患者可进展为全身型。目标治疗应考虑儿童的生长发育和免疫系统发育, 治疗时应首先予胆碱酯酶抑制剂, 4 岁以上的患儿以 30 mg (3 次/d) 为起始剂量, 同时辅以钾制剂补充细胞内钾离子, 有效者则不予免疫抑制剂。经上述治疗症状无改善的患儿, 可予小剂量激素, 以不抑制儿童免疫系统功能为原则, 推荐剂量为 0.125~0.25 mg/kg, 每日或隔日顿服。最新研究证明, 激素大剂量为免疫抑制剂, 小剂量则为免疫调节剂。小剂量激素的免疫调节治疗同样能够收到良好效果, 无论对儿童免疫系统还是身高、体重发育均无抑制作用, 且对保持患儿免疫平衡有着积极作用^[11-12]。有一些临床现象可以帮助理解: ①大多数儿童患者应用针对抗体的静脉注射免疫球蛋白 (IVIg) 疗效不显著, 静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法效果相近, 因此血浆置换疗法的效果也值得怀疑。提示低龄患者不单纯是针对抗体的体液免疫功能亢进, 更可能是免疫稳态失衡。②预防注射减毒疫苗后病情加重, 推测疫苗抗原再次破坏机体免疫平衡。③感染控制后症状可在较短时间内好转或完全消失, 提示抗感染也是一种免疫调节治疗。④胸腺五肽治疗减药停药的概率增加, 尤其对儿童患者疗效显著, 提示儿童患者更需要辅助免疫调节治疗^[13]。(2) 晚发型重症肌无力。发病年龄定义为 >50~65 岁, 这一年龄阶段以男性多见, 发病高峰年龄男性 70~80 岁、女性 70~85 岁^[1]。老年人以

T 细胞产生的 IL-2、IFN- γ 活性和数目显著下降为特点,相反,T 细胞产生的 IL-4、IL-10 活性和数目升高。这些变化决定了老年患者细胞免疫和特异性免疫功能以及免疫调节能力均下降,因此其免疫反应的启动和停息速度缓慢;而体液免疫和非特异性免疫能力增强,造成免疫反应朝着 Th2 型漂移。鉴于此,目标治疗应考虑老年患者的特点,应用免疫抑制剂时如何合理掌握剂量,既减少感染而又不使病情加重,是临床免疫调节治疗方案的重要部分。另外,老年重症肌无力患者易共患其他老年疾病,治疗过程需同时考虑各种疾病治疗方案之间的相互影响^[11]。免疫稳态就是应用不同药物或其他治疗措施促进或诱导机体失衡的免疫系统逐渐恢复至平衡状态。而免疫抑制剂则是针对异常活化或处于对机体不利活化状态的免疫细胞的治疗措施。然而,不同免疫抑制剂之间存在一定差异。例如,糖皮质激素对全身免疫系统产生抑制作用,由于重症肌无力患者发病后免疫状态甚至全身免疫状态明显下降,因此免疫抑制剂在改善病情的同时,亦可导致机体对外界病原体的抵抗能力下降。免疫抑制剂的作用机制分为三大类:抑制细胞周期(硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、霉酚酸酯);抑制 T 细胞免疫(环孢素、他克莫司)和清除 B 细胞(利妥昔单抗)。部分药物相对具有针对性,如他克莫司主要作用于 T 细胞,而利妥昔单抗则仅选择性清除 B 细胞。这两种药物针对异常活化的免疫细胞,抑制其功能而重新建立机体免疫稳态^[8]。

2. 以循证医学为基础选择并调整治疗方案 重症肌无力的目标治疗需在循证医学的基础上进行,将最佳的临床研究证据、医师临床经验与患者病情和需求有机地相结合。(1) 针对重症肌无力治疗的随机对照临床试验具有重要参考价值,如关于他克莫司治疗的研究结果已被国内认可并应用。但在临床治疗决策时还要具体情况具体分析,不能盲目照搬,例如国外有针对肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体阳性的治疗研究,但对国人并不适用,因为亚洲人 MuSK 抗体阳性检出率极低^[1]。此外,重症肌无力的流行病学、病情和预后与人种有关,西方儿童发病率仅占 10%^[1],极少出现儿童全身型,而我国儿童发病率达 46%^[1],所以针对重症肌无力治疗的随机对照临床试验也未必适合于中国患者。(2) 应对每一个体的疾病活动度、病情严重程度和预后进行临床评价。重症肌无力作为一种异质

性疾病,影响预后的因素很多,准确预测转归比较困难,目前主要采用重症肌无力等级评分工具进行预后评价,该项工具的应用使临床医师对患者的总体评价更加可靠和实用,且能发现病情的细小变化。美国重症肌无力基金会(MGFA)工作组推荐以定量重症肌无力量表(QMG)用于所有与重症肌无力治疗有关的临床研究,该评分过程仅 20~30 分钟,但需行简易肺活量和握力试验^[1]。重症肌无力日常生活活动力量表(MG-ADL)中每一项评分均为 0(正常)~3 分(最严重)。重症肌无力日常生活活动力量表与定量重症肌无力量表的检测一致性良好,是临床试验有效的辅助评价工具,实施人员无需特殊培训即能在 10 分钟内完成测试。这些方法对目标治疗方案的选择和疗效评价至关重要。

三、目标治疗应严密控制药物及相关治疗的安全性

重症肌无力的治疗方式主要包括 4 种:(1) 对症治疗的乙酰胆碱酯酶抑制剂。(2) 免疫调节治疗的糖皮质激素和免疫抑制剂。(3) 处理急性重度重症肌无力的静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法。(4) 胸腺切除术。在实施重症肌无力目标治疗的过程中,严密控制不仅是关注疗效,同时还需评价药物不良反应和各种治疗措施存在的临床风险,如诱导治疗初期发生的骨髓抑制和感染或药物慢性和远期不良反应,后者常易被忽视而严重影响患者生活质量。

胆碱酯酶抑制剂存在的不安全隐患中最严重的情况包括:副交感神经末梢释放乙酰胆碱支配心血管功能,抑制房室传导,使心率减慢、心肌收缩力减弱,导致不明原因的反复晕厥;停用溴吡斯的明或安装心脏起搏器后,心动过缓与晕厥的表现消失。其次,患者服药后表现为大汗淋漓如同水洗,每日需要更换多套衣服甚至床单,中医解释为“虚汗”,增加了患者对疾病的担忧,发生上述症状必须减少药物剂量,减轻乙酰胆碱毒蕈碱样作用导致的汗腺过度分泌。这些药物不良反应容易被忽视。

由于过度依靠激素,导致治疗过程中向心性肥胖、骨质疏松、股骨头坏死、血糖水平升高所致的代谢紊乱等药物不良反应十分常见,尤其在与他克莫司联合治疗时更易发生难以控制的高血糖,而血糖和血脂异常升高导致的动脉粥样硬化等潜在药物不良反应值得重视。

甚至起效最为迅速的血浆置换疗法,对营养不

良、心功能障碍、老年或伴感染的重症肌无力患者不仅无效,还会增加感染、心力衰竭和休克的机会,而静脉注射免疫球蛋白则比较安全。

施行微创手术切除胸腺时,强行从小切口将胸腺拖出并将胸腺血液挤回体内的方法可导致抗体种植,为绝对禁忌。尤其应杜绝胸腺瘤切除过程中胸腺切除不彻底,遗留隐患,导致再次手术,使患者病情迁延不愈^[13]。

综上所述,应建立以免疫稳态为核心的目标治疗理念,以动态眼光看待重症肌无力的病情变化,治疗过程中严密控制患者处于免疫稳态,在选择有效治疗方法的同时密切关注药物和手术等治疗措施的安全性,根据治疗反应和疾病转归随时调整治疗方案,使疾病达到完全缓解或药物缓解。

参 考 文 献

[1] Liu WB, Wang HB, Xu XH. Myasthenia gravis//Wang WZ. Neurology. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 1509-1544.[刘卫彬,王化冰,许贤豪.重症肌无力//王维治.神经病学.北京:人民卫生出版社,2013:1509-1544.]

[2] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin - Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis, 2010, 69:631-637.

[3] Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, Lamb J, Sussman J, McKee D, Simpfendorfer KR, Pirskanen - Matell R, Piehl F, Pan - Hammarstrom Q, Verschuuren JJ, Titulaer MJ, Niks EH, Marx A, Ströbel P, Tackenberg B, Pütz M, Maniaol A, Elsais A, Tallaksen C, Harbo HF, Lie BA, Raychaudhuri S, de Bakker PI, Melms A, Garchon HJ, Willcox N, Hammarstrom L, Seldin

MF. Risk for myasthenia gravis maps to a (151) pro→Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen - B*08. Ann Neurol, 2012, 72:927-935.

[4] Li X, Xiao BG, Xi JY, Lu CZ, Lu JH. Decrease of CD4(+)CD25 (high)Foxp3(+) regulatory T cells and elevation of CD19(+)BAFF-R(+) B cells and soluble ICAM-1 in myasthenia gravis. Clin Immunol, 2008, 126:180-188.

[5] Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang WY, Schalke B, Nix W, Ströbel P. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. Autoimmunity, 2010, 43(5/6):413-427.

[6] Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4⁺T cell lineage differentiation. Immunity, 2009, 30:646-655.

[7] Balandina A, Lécart S, Dartevelle P, Saoudi A, Berrih-Aknin S. Functional defect of regulatory CD4(+)CD25⁺T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. Blood, 2005, 105:735-741.

[8] Thiruppathi M, Rowin J, Li Jiang Q, Sheng JR, Prabhakar BS, Meriglioli MN. Functional defect in regulatory T cells in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci, 2012, 1274:68-76.

[9] Luo C, Li Y, Liu W, Feng H, Wang H, Huang X, Qiu L, Ouyang J. Expansion of circulating counterparts of follicular helper T cells in patients with myasthenia gravis. J Neuroimmunol, 2013, 256(1/2):55-61.

[10] Liu WB. Immune homeostasis should run through the treatment of myasthenia gravis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93:1281-1282.[刘卫彬.免疫稳态理念应贯穿于重症肌无力的治疗.中华医学杂志,2013,93:1281-1282.]

[11] Liu WB. More attention to individualized comprehensive therapy of myasthenia gravis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009, 89:3025-3027.[刘卫彬.应重视重症肌无力综合治疗的个体化.中华医学杂志,2009,89:3025-3027.]

[12] Sri - udomkajorn S, Panichai P, Liumsuwan S. Childhood myasthenia gravis: clinical features and outcomes. J Med Assoc Thai, 2011, 94 Suppl 3:152-157.

[13] Liu WB, He XT, Chen ZG, Zhang Y, Huang X, Huang RX. Thymopentin 5 in treatment of relapse after extended thymectomy: a randomized comparative clinical trial of 135 patients with myasthenia gravis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88:2335-2338.[刘卫彬,何雪桃,陈振光,张莹,黄鑫,黄如训.胸腺五肽治疗重症肌无力术后复发的随机对照研究.中华医学杂志,2008,88:2335-2338.]

(收稿日期:2014-09-03)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑啉酸受体
 α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
 receptor(AMPA)
 白血抑制因子 leukemia inhibitory factor(LIF)
 边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)
 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
 表现正常脊髓 normal appearing spinal cord(NASC)
 Rosai-Dorfman病 Rosai-Dorfman disease(RDD)
 波形蛋白 vimentin(Vim)
 不明病因 stroke of undetermined etiology(SUD)

部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
 部分前循环梗死 partial anterior circulation infarct(PACI)
 超敏C-反应蛋白
 high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)
 超氧化物歧化酶 superoxide dismutase(SOD)
 重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)
 重复时间 repetition time(TR)
 重组人粒细胞集落刺激因子
 recombinant human granulocyte colony-stimulating factor
 (rhG-CSF)