

# 免疫疗法: 神经系统疾病干预新策略

管阳太

【关键词】 神经系统疾病; 自身免疫; 免疫疗法

【Key words】 Nervous system diseases; Autoimmunity; Immunotherapy

## Immunotherapy: the novel intervention strategy for nervous system diseases

GUAN Yang-tai

Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

(Email: yangtaiguan@sina.com)

Conflicts of interest: none declared

在多发性硬化(MS)等经典神经系统免疫性疾病中,获得性自身免疫反应首先在外周被激活,随后靶向攻击神经系统而致病。随着研究的深入,学者发现脑血管病[如脑卒中、蛛网膜下腔出血(SAH)]、神经变性病[如阿尔茨海默病(AD)、运动神经元病(MND)、帕金森病(PD)]、癫痫、自身免疫性脑炎(AE)、神经系统遗传性疾病、周围神经病、神经肌肉病等几乎所有神经系统疾病的发生与发展均有免疫机制参与,免疫因素致病现已成为神经系统疾病研究的热点,针对神经系统疾病免疫机制的治疗策略研究及转化研究如雨后春笋不断涌现。

激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)、血浆置换(PE)、免疫抑制剂等是目前主要的神经系统疾病免疫治疗方法,免疫靶向药物、干细胞移植等新技术在神经系统疾病中的应用也越来越受到关注。我们研究团队在临床实践中发现,血浆置换疗法对视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)、抗体介导的自身免疫性脑炎、重症肌无力(MG)、急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(AIDP)均有较好疗效,值得临床推广应用,但是受医疗水平和医疗资源等的限制,尚未能在国内各大医疗中心神经内科普及。近年来,免疫靶向药物在神经系统免疫性疾病中的应用取得重要突破,例如,利妥昔单抗、乌妥昔单抗等生物靶向药物已经获得美国食品与药品管理局

(FDA)批准用于视神经脊髓炎谱系疾病的临床治疗;依库珠单抗、C1酯酶抑制剂等在视神经脊髓炎谱系疾病中的应用研究取得诸多进展。我们研究团队目前正在开展免疫靶向药物注射用重组人B淋巴细胞刺激因子受体-抗体融合蛋白(泰爱)治疗视神经脊髓炎谱系疾病的临床试验,该药是针对B淋巴细胞(以下简称B细胞)分化成熟关键因子BLyS和增殖诱导配体(APRIL)的抑制剂,截至本文撰写时,入组患者最长用药时间达27周,无一例出现严重不良事件,研究结果将在不久后揭晓。干细胞移植在神经系统疾病中的应用越来越受到重视,国外已有干细胞移植治疗缺血性卒中和多发性硬化的报道,结果安全、有效。我们研究团队目前已经完成两项国家干细胞临床研究备案,分别为人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)移植治疗视神经脊髓炎谱系疾病、神经干细胞(NSCs)移植治疗缺血性卒中,目前均在稳步推进中。

鉴于免疫机制在神经系统疾病发生发展中的关键作用,《中国现代神经疾病杂志》2020年第1期专题重点关注神经系统疾病免疫研究进展,特邀请国内神经免疫领域专家对自身免疫性脑炎、脑卒中、遗传性弥漫性白质脑病合并轴索球样变(HDLS)、阿尔茨海默病、重症肌无力、特发性炎性肌病(IIM)等神经系统疾病的免疫发病机制及免疫治疗策略进行介绍,以期促进广大一线医师对神经系统疾病免疫相关研究领域的认识。

自身免疫性脑炎泛指脑内发生的免疫炎症性病,是由异常免疫反应介导的中枢神经系统损

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.01.001

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, Email: yangtaiguan@sina.com

害。抗 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (AMPA)、N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR)、富亮氨酸胶质瘤失活基因 1 (LGI1)、谷氨酸脱羧酶 (GAD) 等神经元胞内或胞膜蛋白抗体在疾病发生中起关键作用,同时随着抗体检测技术的开发和蛋白质组学技术的开展,越来越多的致病抗体相继被报道。自身免疫性脑炎的发病机制尤其是抗体形成机制仍未阐明,大多数患者对激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换等免疫治疗有较好反应,但合并肿瘤的患者治疗反应往往较差。除精神行为异常、认知功能障碍等症状外,痫样发作也是自身免疫性脑炎的重要临床表现。神经影像学技术(如 fMRI、PET、SPECT 等)从功能影像学角度,通过预测和评价病灶部位代谢异常对自身免疫性脑炎相关癫痫的诊断及预后价值,为制定个体化治疗方案提供依据。

脑卒中是神经系统极为常见的疾病,动脉粥样硬化是缺血性卒中的重要病理学基础。与其他神经系统疾病相似,免疫机制在动脉粥样硬化中的作用亦受到广泛关注,近年发现的动脉第三淋巴器官中存在 B 细胞更支持局部免疫反应致动脉粥样硬化斑块形成和缺血性卒中的理论。目前关于 B 细胞的具体作用及其机制尚在探索中,调控 B 细胞的靶向治疗在动物实验中已取得一定进展,我们期待 B 细胞免疫治疗对动脉粥样硬化致缺血性卒中的临床疗效和安全性评估结果,以期为疾病治疗提供更精确和有效的方法。

遗传性弥漫性白质脑病合并轴索球样变是临床罕见的常染色体显性遗传性白质脑病,部分散发病例呈不完全外显和遗传嵌合型,最早见于 1984 年 Axelsson 等的报告,目前已确定集落刺激因子 1 受体 (CSF1R) 为其致病基因,是否还有其他基因参与疾病的发生尚不清楚。脑组织 CSF1R 主要表达于小胶质细胞,提示小胶质细胞相关中枢免疫炎症机制与疾病的发生密切相关,故又称为原发性小胶质细胞病。CSF1R 信号转导障碍致下游信号转导通路功能缺失参与遗传性弥漫性白质脑病合并轴索球样变的发生,其作用机制可能是 CSF1R 基因突变引起的蛋白自身磷酸化。CSF1R 酪氨酸激酶抑制剂可延缓神经变性动物模型的疾病进展,但该药治疗遗传性弥漫性白质脑病合并轴索球样变的药理学作用尚待进一步研究。尽管国内外学者对该病进行了大量研究,但遗憾的是目前仍无法治愈,临

床治疗以对症治疗为主,其治疗研究仍任重道远。

阿尔茨海默病迄今病因未明,尽管 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )、tau 蛋白等假说是主要的阿尔茨海默病致病学说,但近 10 余年来针对 A $\beta$ 、tau 蛋白的治疗药物相继宣告失败,让学者们再次反思其发病机制。慢性持续性中枢免疫炎症反应在阿尔茨海默病发病机制中的作用越来越受到关注。小胶质细胞一方面吞噬降解脑组织 A $\beta$ ,另一方面是中枢免疫炎症反应的关键媒介;而脑组织炎症微环境异常又可以改变小胶质细胞清除 A $\beta$  的能力。NOD 样受体家族成员之一的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体信号转导通路激活是阿尔茨海默病中枢免疫炎症反应的关键环节,探索特异性 NLRP3 炎症小体抑制剂有望成为新的防治策略,相关小分子物质基础研究已经证实有效,但临床疗效和安全性尚待进一步验证。

重症肌无力是自身抗体攻击神经肌肉接头突触后膜并介导免疫损伤的经典自身免疫性疾病,除抗乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体外,抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶 (MuSK) 抗体也是重要抗体类型。与抗 AChR 抗体阳性患者不同,抗 MuSK 抗体阳性患者病情更严重,对激素、静脉注射免疫球蛋白等传统治疗反应欠佳,其机制可能与抗 MuSK 抗体以 IgG4 为主、后者引起更严重的突触后膜结构破坏有关。利妥昔单抗是治疗难治性重症肌无力的重要药物。尽管抗 MuSK 抗体阳性重症肌无力发病率较低,但仍有少数临床研究发现利妥昔单抗具有良好的有效性和安全性,尚待更多临床试验尤其是随机对照试验的验证。此外,国内外学者对重症肌无力共同数据元 (CDE) 的研究也进行了大量工作,编制共同数据元有助于规范重症肌无力临床研究的开展和评价标准的制定,还可以通过共同数据元表型研究促进重症肌无力诊断、标准化评价和个体化治疗方案的决策。

特发性炎性肌病包括皮肌炎 (PM)、多发性肌炎 (DM)、包涵体肌炎 (IBM) 等免疫炎症性肌肉病变。除血清肌酶谱、致病抗体检测、肌电图、肌肉组织活检外,影像学尤其是短时间反转恢复 (STIR) 序列、磁共振波谱 (MRS) 等 MRI 技术在疾病诊断、预后评价中具有重要价值。MRI 的安全、无创、可重复性良好等优点,使其对特发性炎性肌病的诊断及确定其活动性具有重要意义。

通常认为炎症在衰弱的形成中发挥关键作

用。慢性持续性炎症反应可使靶器官长期处于过度反应状态或慢性应激状态,促进肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)等炎性因子释放并加重慢性损伤,从而导致衰弱。目前无相关药物治疗策略,但基于抑制慢性炎症反应、降低炎性因子的药物已经证实对降低衰弱相关症状发生率、降低全因病死率有一定疗效。随着人口老龄化的加剧,老年衰弱患者病例数将逐年增加,除早期筛查、及时干预外,针对衰弱相关炎症干预措施的研究对于提高

老年人群生活质量、倡导健康老龄化意义重大。

综上所述,免疫相关致病机制与神经系统疾病的发生发展关系密切,探索免疫疗法将为神经系统疾病的治疗提供新的策略。最后,期待读者朋友们能够通过阅读本期专题,进一步认识免疫相关致病机制在神经系统疾病中的重要作用,对神经系统疾病的免疫治疗策略有更深入的了解和体会。

利益冲突 无

(收稿日期:2020-01-12)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(一)

阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)

$\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体

$\gamma$ -aminobutyric acid B receptor(GABA<sub>B</sub>R)

$\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体

$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor(AMPA)

白细胞介素-6 interleukin-6(IL-6)

伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎

progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)

包涵体肌炎 inclusion body myositis(IBM)

边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)

Nasu-Hakola 病 Nasu-Hakola disease(NHD)

病原相关分子模式

pathogen-associated molecular patterns(PAMP)

补体依赖性细胞毒性

complement-dependent cytotoxicity(CDC)

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

mammalian target of rapamycin(mTOR)

部分各向异性 fractional anisotropy(FA)

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病

cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy(CADASIL)

超敏 C-反应蛋白

high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)

成年发病的白质脑病合并轴索球样变和色素性胶质细胞

adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia(ALSP)

重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)

重组组织型纤溶酶原激活物

recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)

磁共振波谱 magnetic resonance spectrum(MRS)

磁化传递率 magnetization transfer ratio(MTR)

促甲状腺激素受体

thyroid stimulating hormone receptor(TSHR)

大脑中动脉闭塞 middle cerebral artery occlusion(MCAO)

单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)

单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)

单核细胞趋化蛋白-1

monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)

单纤维肌电图 single-fiber electromyography(SFEMG)

TYRO 蛋白酪氨酸激酶结合蛋白

TYRO protein tyrosine kinase-binding protein(TYROBP)

低密度脂蛋白受体相关蛋白 4

low-density lipoprotein receptor-related protein 4(LRP4)

$\beta$ -淀粉样蛋白 amyloid  $\beta$ -protein(A $\beta$ )

凋亡相关斑点样蛋白

apoptosis-associated speck-like protein containing(ASC)

短发夹 RNA short hairpin RNA(shRNA)

动态对比增强 MRI

dynamic contrast-enhanced MRI(DCE-MRI)

短时间反转恢复 short-tau inversion recovery(STIR)

多发性肌炎 polymyositis(PM)

多发性硬化 multiple sclerosis(MS)

多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)

额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)

C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)

放射免疫法 radioimmunoassay(RIA)

非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)

非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)

复发-缓解型多发性硬化

relapse-remitting multiple sclerosis(RRMS)

富含亮氨酸重复序列 leucine-rich repeat(LRR)

富亮氨酸胶质瘤失活基因 1

leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)

干预后状态 post-intervention status(PIS)

干燥综合征 Sjögren's syndrome(SS)

甘氨酸受体 glycine receptor(GlyR)