

# 多发性硬化免疫治疗新方向

林丽莉,李林

[摘要] 多发性硬化(MS)是一种与自身免疫相关的中枢神经系统病变,因对其发病机制缺少了解,过去主要应用免疫抑制进行治疗。笔者对广谱免疫抑制治疗MS的利弊进行分析,并将近几年有关细胞因子、趋化因子和黏附因子对MS作用的研究进展及为此提供的免疫治疗新方向进行综述。

[关键词] 多发性硬化;免疫调节;趋化因子;综述

**New Trends in Immunotherapy of Multiple Sclerosis (review)** LIN Li-li, LI Lin. The Department of Pharmacology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Key Laboratory for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Beijing 100053, China

**Abstract:** Multiple sclerosis (MS) is a kind of autoimmune-associated central nervous system disease. Because of the limited information about the mechanism, MS has been treated by immunosuppressive agents. In this review, the authors will compare the benefits with facing risks of conventional immunosuppressive treatments. Current and future immunosuppressive and immunomodulating therapeutic approaches at the level of cytokine, chemokine and adhesion factors are also discussed in this review.

**Key words:** multiple sclerosis; immunomodulation; chemokine; review

[中图分类号] R744.5 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)08-0736-03

[本文著录格式] 林丽莉,李林. 多发性硬化免疫治疗新方向[J]. 中国康复理论与实践,2008,14(8):736—738.

---

基金项目:1. 国家自然科学基金项目(No. 90709011,30472184);

2. 国家重点基础研究计划-973计划项目(No. 2003CB517104)

作者单位:首都医科大学宣武医院药物研究室,神经变性病教育部

重点实验室,北京市100053。作者简介:林丽莉(1982-),女,浙江舟山市人,硕士研究生,主要研究方向:神经药理学。通讯作者:李林(1953-),四川江油市人,教授,博士研究生导师,主要研究方向:神经药理学、中药药理学。

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘病变为特征的自身免疫疾病,其发病机制复杂,至今未能阐明,可能与遗传、病毒感染或免疫反应等多种因素均有关。目前认为,可能是一些携带先天遗传易感基因的个体具有易发生免疫调节功能紊乱的趋势,在后天环境中,在外因如病毒感染、外伤等的作用下,诱发对中枢髓鞘成分的异常自身免疫应答而致病。

## 1 MS与免疫

MS患者的很多免疫学指标异常,病理可见急性期髓鞘崩解和脱失,少突胶质细胞轻度变性和增生,静脉周围炎性细胞(单核、淋巴和浆细胞)浸润;病变晚期轴突崩解,神经细胞减少,代之以神经胶质形成的硬化斑。实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)是医学上最成功的动物模型之一,也是研究人类 MS 发病机制的重要工具。人们在对 MS 及 EAE 的研究中发现,免疫应答均有改变,即免疫过程在疾病发生发展中起重要作用。更多的人倾向于将 MS 理解为免疫系统过度应答,选择性攻击中枢神经系统的白质,从而产生病变。所以,以往对 MS 的治疗倾向于抑制免疫反应。

## 2 传统免疫抑制治疗

**2.1 皮质类固醇(corticosteroid)** 皮质类固醇有抗炎和免疫调节作用,能抑制免疫激活和 T 细胞浸润,减少抗体的生成。临床上常采用甲基泼尼松龙大剂量短程疗法。然而此法虽能加速急性复发的恢复和缩短复发病程,但不能改善恢复程度,长期应用不能防止复发,且有严重副作用,如骨质疏松、无菌性坏死等。

**2.2 硫唑嘌呤(azathioprine)** 硫唑嘌呤是移植术用药,20 世纪 60 年代起欧洲就有人开始将其用于 MS 治疗,目前是治疗 MS 的免疫抑制剂中的首选药物,对复发缓解型及继发进展型 MS 均有疗效,但容易复发<sup>[1]</sup>,并有恶心、呕吐、腹胀等副作用,在使用期间需要监测血象以防发生白细胞减少症。据报道,该药有致癌性。

**2.3 环磷酰胺(cyclophosphamide)** 1966 年, Aimard 首次将环磷酰胺用于 MS 的治疗。此后的研究显示,环磷酰胺对进展型 MS 有治疗作用,与促皮质激素合用有很强的免疫抑制效应。但加拿大的临床研究却显示,环磷酰胺对 MS 并无很好的治疗作用。环磷酰胺的副作用非常大,如脱发、不孕不育、恶心、出血性膀胱炎,一些患者甚至发生膀胱癌,故不能长期口服使用。目前环磷酰胺主要在美国和法国有使用,而加拿大、英国等国家很少使用环磷酰胺治疗 MS<sup>[2]</sup>。

**2.4 氨甲喋呤(methotrexate)** 该药可抑制二氢叶酸还原酶,阻断 DNA 的合成和细胞复制,具有抑制细胞免疫、体液免疫和抗炎等作用,慢性进展型患者口服 2 年能减轻病情恶化,但不能阻止病情进展。

**2.5 环孢菌素-A(cyclosporine-A)** 环孢菌素-A 也是一种免疫抑制剂,主要用于移植术,对其治疗 MS 的作用尚存在争议,而且该药有肾毒性、高血压、牙龈增生、多毛症等副反应,因此“美国神经学会和技术鉴定委员会以及 MS 委员会临床实践指南”反对用环孢菌素治疗 MS。

**2.6 大剂量免疫球蛋白静脉注射(intravenous immunoglobulin, IVIG)** IVIG 可通过多种途径对免疫系统进行调节,包括中和循环自身抗体、结合 B 细胞表面的受体、下调抗体的产量、抑制

补体介导的脱髓鞘或通过封闭巨噬细胞 Fc 受体抑制巨噬细胞对髓鞘的吞噬防止脱髓鞘。动物实验显示,IVIG 可促进髓鞘再生,因此 IVIG 对 MS 急性期的治疗和促髓鞘再生是有益的,但对复发进展型和原发进展型 MS 无效<sup>[3]</sup>。

**2.7 血浆置换(plasma exchange, PE)** PE 主要应用于对大剂量皮质类固醇不敏感的急性复发型 MS,具体作用机制不清,可能是通过清除自身抗体而起到治疗作用,疗效持续时间不明确。

免疫抑制剂虽然能够暂时减缓 MS 病情,但对病情的进展起不到作用,而抑制免疫会导致全身免疫系统功能下调,使机体处于易感染状态。除此之外,免疫抑制剂的毒性及副作用较大,会给患者带来新的疾病风险。随着对 MS 发病机制的不断探索,研究水平已从细胞水平向分子水平深入,为 MS 的治疗拓展了新的方向。

## 3 免疫治疗新方向

**3.1 细胞因子** 细胞免疫在 MS 中作用发挥了很大的作用。根据分泌细胞因子的不同,可将 Th 细胞分为两个亚群,即 Th1 和 Th2。Th1 主要分泌白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-12(IL-12)、干扰素- $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、淋巴毒素等细胞因子。Th2 主要分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子。Th1 能经过被动转移诱发实验动物的 EAE,而 Th2 则不能。目前公认对 EAE 模型有加重作用的细胞因子有 IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$  等。而 Th2 细胞分泌的 IL-4 等能抑制 MS 的发展。Th1、Th2 细胞是由 Th0 细胞分化而来。Yamamura 等发现,在某些 MS 患者中, Th1 占主导地位,并认为 Th1/Th2 平衡的变化与 MS 发病有很大关系<sup>[4]</sup>。Hendrix 等提出了用诱导 Th2 的药物治疗 MS 的方案,如格拉默酸(glatiramer acetate, GA)及他汀类药物等,这些药物有神经保护及修复作用,并且不会加重神经炎症反应<sup>[5]</sup>。Blanco 等发现,GA 可使炎症因子 IFN- $\gamma$ 、IL-2 下调<sup>[6]</sup>。Meta 分析结果显示,GA 能减少复发缓解型多发性硬化(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)的复发率和累积致残率<sup>[7]</sup>。

**3.2 趋化因子和黏附因子** 在健康成人的脑实质中,除第三脑室底的一小块区域和围绕着第四脑室尾端的一小块组织外,均存在血脑屏障。血脑屏障的毛细血管内皮细胞之间为紧密连接,正常情况下可限制大分子量蛋白质与淋巴细胞进入中枢神经系统。但 MS 患者的病理检查显示,可见静脉周围炎性细胞(单核细胞、淋巴细胞和浆细胞)浸润。目前认为,静止的 T 细胞不能穿过血脑屏障,所以关于 T 细胞如何通过血脑屏障到达脑实质成为最近的研究重点。

越来越多的研究表明,趋化因子对 T 细胞及其他炎症细胞进入脑实质有很大作用<sup>[8]</sup>。Eroboghene 等认为,淋巴细胞渗入并发挥作用有以下步骤:①星形胶质细胞及神经小胶质细胞对抗原提呈(很小一部分),产生促炎症反应的细胞因子;②炎症因子介导下产生大量趋化因子,并激活血管内皮;③趋化因子穿过活化的血管内皮细胞;④淋巴细胞在活化的内皮细胞上滚动并与趋化因子结合;⑤活化的淋巴细胞聚集黏附于内皮细胞;⑥淋巴细胞从活化内皮渗入;⑦淋巴细胞到达脑实质,在趋化因子趋化下,消除抗原并直接提呈和大量克隆<sup>[9]</sup>。

很多研究者利用基因敲除的方法研究各个趋化因子及其受体对 EAE 的影响,如对 CC 家族及 CCX 家族的研究。Tanur-

ma 等在 MS 病灶中发现了 CCL3、CCL4、CCL5、CCL8 及其受体 CCR1、CCR5<sup>[10]</sup>。Ercolini 等发现,这些趋化因子对周围血管的单核细胞、巨噬细胞向脑实质迁移有作用<sup>[11]</sup>。BX471 能选择性拮抗 CCR1,并在 I 期临床研究中被发现对 MS 有治疗作用,但可惜未通过 II 期临床试验<sup>[12]</sup>。

趋化因子 CXC 家族对中性粒细胞和淋巴细胞浸入也有很大作用。病灶中的星形细胞被发现可高表达 CXCR1、CXCR2、CXCR3 和 CXCR5 等因子,且其相关配体 CXCL8、CXCL1、CXCL10 等也显著增加<sup>[13,14]</sup>。

细胞黏附因子在炎性细胞进入脑组织过程中也有重要作用,其中主要起作用的是血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 及其配基 VLA-4、LFA-1。VLA-4、LFA-1 主要在淋巴细胞和单核细胞上表达;VCAM-1、ICAM-1 可被细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  诱导于内皮细胞表达。抑制黏附因子的因素也可用于治疗 MS。如硫辛酸可以通过抑制中枢神经系统的内皮细胞分泌 VCAM-1、ICAM-1 而对 EAE 模型有抑制作用<sup>[15]</sup>。一些抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  因子的药物也能起到调节黏附因子的作用。

细胞因子、趋化因子和黏附因子之间绝不是孤立的,它们之间也相互调节、相互作用。一些细胞因子对趋化因子既有促进分泌的作用,又有抑制的作用。

在 TNF 诱导的 EAE 模型中,趋化因子明显上调<sup>[16]</sup>。药物在调节一个作用靶点的同时也能对其他因子起到调节作用,如 IFN- $\beta$  能够拮抗促炎因子 IFN- $\gamma$  的免疫激活作用,同时也能下调趋化因子受体 CCR5 和 CXCR3 的表达水平,下调 ICAM-1、VCAM-1 及其配体的表达。在临床研究发现,该药不但对复发缓解型 MS 有降低复发率、减轻病残程度的作用,并且能够治疗继发进展型 MS,能延缓病残进展,降低复发,减小病灶的体积以及减少新病灶的出现<sup>[17]</sup>。那他珠单抗 (natalizumab, NM) 能选择性抑制 VLA-4,对趋化因子也有抑制作用,临床试验表明其能降低 MS 的复发率和致残率,是治疗 MS 的新型高特异性免疫用药<sup>[18]</sup>。

总之,MS 是神经免疫性疾病,若单用免疫抑制的方法治疗,会出现治疗作用小、副作用大的现象。目前多采用 EAE 模型研究 MS 的发病机制,并已深入到分子水平,为治疗 MS 寻找新靶点、为 MS 治疗药物的开发和研究提供了很好的实验平台。

#### [参考文献]

- [1] Hommes OR, Weiner HL. Clinical practice of immunosuppressive treatments in multiple sclerosis: results of a second international questionnaire[J]. J Neurol Sci, 2004, 223(1): 65—67.
- [2] Weiner HL. Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis[J]. J Neurol Sci 2004, 223(1): 1—11.
- [3] Durelli L, Isoardo G. High-dose intravenous immunoglobulin treatment of multiple sclerosis[J]. Neurol Sci, 2002, 23: S39—S48.
- [4] Yamamura T. Hypothetical view on the environmental factors, Th1/Th2 balance, and disease phenotype of MS/EAE[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2002, 42(11): 1201—1203.
- [5] Hendrix S, Nitsch R. The role of T helper cells in neuroprotection

and regeneration[J]. J Neuroimmunol, 2007, 184: 100—112.

- [6] Blanco Y, Moral EA, Costa M, et al. Effect of glatiramer acetate (Copaxone) on the immunophenotypic and cytokine profile and BDNF production in multiple sclerosis: a longitudinal study[J]. Neurosci Lett, 2006, 406(3): 270—275.
- [7] Martinelli-Boneschi F, Rovaris M, Johnson KP, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials[J]. Mult Scler, 2003, 9(4): 349—354.
- [8] Rebenko Moll NM, Liu LP, Cardona A, et al. Chemokines, mononuclear cells and the nervous system: heaven (or hell) is in the details[J]. Curr Opin Immunol, 2006, 18(6): 683—689.
- [9] Ubogu EE, Cossoy MB, Ransohoff RM. The expression and function of chemokines involved in CNS inflammation[J]. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27(1): 48—55.
- [10] Tanuma N, Sakuma H, Sasaki A, et al. Chemokine expression by astrocytes plays a role in microglia/macrophage activation and subsequent neurodegeneration in secondary progressive multiple sclerosis[J]. Acta Neuropathol (Berl), 2006, 112: 195—204.
- [11] Ercolini AM, Miller SD. Mechanisms of immunopathology in murine models of central nervous system demyelinating disease[J]. J Immunol, 2006, 176: 3293—3298.
- [12] Schwarz MK, Wells TN. New therapeutics that modulate chemokine networks[J]. Nat Rev Drug Discov, 2002, 1: 347—358.
- [13] Meinel E, Krumbholz M, Hohlfeld R. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation[J]. Ann Neurol, 2006, 59: 880—892.
- [14] Callahan MK, Williams KA, Kivisakk P, et al. CXCR3 marks CD4<sup>+</sup> memory T lymphocytes that are competent to migrate across a human brain microvascular endothelial cell layer[J]. J Neuroimmunol, 2004, 153: 150—157.
- [15] Chaudhary P, Marracci GH, Bourdette DN. Lipoic acid inhibits expression of ICAM-1 and VCAM-1 by CNS endothelial cells and T cell migration into the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroimmunol, 2006, 175: 87—96.
- [16] Quinones MP, Kalkonde Y, Estrada CA, et al. Role of astrocytes and chemokine systems in acute TNF[ $\alpha$ ] induced demyelinating syndrome: CCR2-dependent signals promote astrocyte activation and survival via NF- $\kappa$ B and Akt[J]. Mol Cell Neurosci, 2008, 37: 96—109.
- [17] European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis[J]. Lancet, 1998, 352(9139): 1491—1496.
- [18] Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Neurol, 2007, 61: 14—21.

(收稿日期: 2008-03-10 修回日期: 2008-04-14)