

·综述·

静脉注射免疫球蛋白对慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病作用机制的研究进展

冯园, 卢祖能

作者单位
武汉大学人民医院
神经内科
武汉 430060
收稿日期
2020-03-06
通讯作者
卢祖能
luzuneng1964@163.com

摘要 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)是一类由免疫介导的主要累及神经根和周围神经的慢性脱髓鞘性神经病。目前CIDP的发病机制尚不明确,免疫治疗效果明显,特别是静脉注射免疫球蛋白(IVIg)较其他治疗相比,具有短期和长期疗效显著、副作用小等优势,临床上常作为CIDP的首选治疗。IVIg对CIDP的作用机制较复杂。本文就IVIg在免疫缺陷疾病、自身免疫性疾病和炎症性疾病中的作用机制进行综述,突出强调其对CIDP的可能机制,旨在提高临床医生对该疾病的认识,并为后续的基础研究提供新思路。

关键词 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病;静脉注射免疫球蛋白;免疫替代;免疫调节;免疫介导

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191530

本文引用格式:冯园, 卢祖能. 静脉注射免疫球蛋白对慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病作用机制的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(2): 100-102.

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)是一类由免疫介导的慢性脱髓鞘性神经病,临床表现主要为慢性进行性四肢无力,深、浅感觉减退,肌张力降低,反射消失等症状^[1]。CIDP的一线治疗主要包括静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)、血浆置换(plasma exchange, PE)和糖皮质激素治疗等^[2]。因为副作用小、使用方便、疗效迅速,IVIg被认为是CIDP的首选治疗。目前关于IVIg的治疗机制尚不明确,本文综述了IVIg的作用机制和治疗CIDP的可能机制的相关研究。

1 免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)

Ig是指由浆细胞(效应B细胞)分泌的具有抗体活性或化学结构与抗体分子相似的球蛋白,仅存在于血液和B细胞膜表面。人类体内有IgG、IgA、IgM、IgD和IgE5种类型Ig,主要由蛋白质和碳水化合物组成,因重链结构不同而具有不同的功能。其中IgG约占75%,是先天性免疫系统抵御感染的重要机制,也是IVIg的主要成分^[3]。

Fc受体(Fc Receptor, FcR)是表达于免疫细胞膜上用于识别Ig抗体Fc段的特异性受体。根据Fc受体表达细胞及识别抗体类型的不同,FcR主要分为FcγR、FcαR和FcεR 3种类型,其中免疫细胞上的FcγR通过与IgG抗体Fc区域结合启动免疫细胞应答功能,如炎症介质的产生、抗原呈递作用、吞噬作用及细胞毒性作用等^[4]。

2 IVIg的作用机制

临床上使用的IVIg具有广谱病毒和细菌的IgG抗体,静脉注射后能迅速提高患者血液中IgG

水平,具有免疫替代和免疫调节2种功能,可增强机体的抗感染能力,被广泛应用于原发和继发的免疫缺陷疾病、自身免疫疾病和炎症性疾病的免疫治疗^[5-7]。IVIg的作用机制复杂多样,其治疗效果是多种机制共同作用的结果。

2.1 免疫替代

对于不同的疾病,IVIg的作用机制不同。在免疫缺陷疾病中,低剂量IVIg可用作替代治疗;对原发性免疫缺陷病,定期给予低剂量IVIg可替代抗体;对IgG血浆浓度降低的获得性免疫缺陷病,IVIg可以为机体提供保护性抗体,直接与细菌或病毒的微粒体和微生物毒素相结合中和病原体^[8]。IVIg不仅可以补充抗体,还可以刺激免疫反应,促进机体功能最强的抗原递呈细胞树突状细胞的成熟,有效激活初始T细胞,启动和调控免疫应答^[9]。

2.2 免疫调节

在自身免疫性疾病和炎症性疾病中,大剂量的IgG可用于免疫调节治疗。一个IgG抗体在胃蛋白酶的作用下可分解为F(ab')₂和Fc两部分,其免疫调节作用主要依赖于识别特异性抗原的F(ab')₂片段和与免疫细胞FcγR结合的Fc片段^[10]。

2.2.1 F(ab')₂片段的作用机制 F(ab')₂片段的抗原识别区可与致病性自身抗体结合,中和致病性循环自身抗体^[11]。IVIg制剂来源于人类供体大池,正常人血清中含有独特型自身抗体,可与致病性自身抗体的抗原结合区F(ab')₂结合,阻止其与抗原的相互作用。例如,IVIg中的F(ab')₂片段以剂量依赖的方式与抗神经节苷脂GM1抗体结合,阻断其与GM1的反应,抑制髓鞘脱失,缓解患者症状^[12]。此外,IVIg可抑制补体级联反应。大剂量的IVIg还可通过与靶向相关复合物结合,增加其溶解度使之更易清除,进而抑制补体级联反应。IVIg还可以通

过Fc部分抑制补体,控制细胞溶解。

2.2.2 Fc片段的作用机制 Fc部分可以与多种免疫细胞上的FcγR相结合,包括兴奋性受体(FcγRIA, FcγIIA, FcγIIC和FcγIIIA)和抑制性受体(FcγRIIB),进而可激活或抑制多种不同的免疫机制^[13]。大剂量IVIg可竞争占据巨噬细胞的Fc受体,抑制巨噬细胞对抗原抗体复合物的吞噬作用,保护周围神经的髓鞘损害^[14]。此外,IVIg的Fc片段可封闭淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞Fc受体,避免其与自身抗体相结合,抑制细胞活性,减少各种细胞因子产生和炎症反应^[15]。另有研究表明,IVIg可上调抑制性受体FcγRIIB,降低免疫细胞活性,控制自身免疫反应^[16,17]。新生的Fc受体(neonatal FcR, FcRn)为IgG的保护性受体,可双向转运IgG,延长血浆IgG在循环中的半衰期,维持血清IgG水平。高剂量的IVIg可饱和FcRn缩短所有IgG半衰期,包括致病性自身抗体^[18]。Fc还可直接抑制补体级联反应。补体激活途径通过活化C₃为C_{3b}形成C5转化酶,促使C₅分解为C_{5a}和C_{5b},C_{5b}与C₆、C₇、C₈、C₉形成大分子C_{5b6789}膜攻击复合物(Membrane attack complex, MAC),破坏靶细胞膜^[19,20]。有研究证明,IVIg的Fc段可与C_{3b}特异性结合而使其失去活性,抑制补体活化和补体级联反应,阻止补体介导的细胞死亡和组织损伤^[21,22]。

3 IVIg对CIDP的作用机制

有临床研究表明,IVIg、PE和糖皮质激素在短期内具有相同的治疗效果。此外,IVIg的长期疗效显著,可明显改善患者的肌电测量结果和生活质量^[23]。IVIg的作用机制复杂多样,可能包括以下方面。

3.1 IVIg可调节免疫细胞

Tackenberg B等^[24]的研究显示未经治疗的CIDP患者在单核细胞和B细胞上表达较低水平的FcγRIIB,经IVIg治疗2~3周后表达水平显著上调,部分恢复抑制性FcγRIIB表达受损的情况。Dyer WB等^[25]的研究表明,IVIg可有效控制与CIDP相关的炎性细胞和调节指标,如炎性CD16+树突状细胞的减少和临床评分的改善相关;IVIg治疗后,卵泡辅助性T细胞减少,Treg细胞的循环和活化增加,幼稚B细胞的抑制和调节标记物增加。Dyer WB等^[26]分析了IVIg治疗前后CIDP患者的T细胞亚群情况,发现长期使用IVIg进行免疫调节治疗可降低针对PMP-22和P2-抗原的自身反应性T细胞应答。由此可见,在IVIg对CIDP的治疗过程中,单核细胞,T淋巴细胞和B淋巴细胞等免疫细胞均有参与,其作用机制可能涉及抑制T细胞迁移和调节抗原呈递能力。

3.2 IVIg可调节细胞因子等炎症介质

Créange A等^[25]的研究表明,CIDP患者输注IVIg后,表达ICAM-1的T细胞数量明显减少,可能与ICAM-1表达降低后炎症神经病中免疫细胞的迁移能力随之降低有关,以抑制炎症反应。Ritter C等^[28]在一项研究中检测了IVIg使用前后,CIDP患者血清中B细胞活化因子的水平,发现该细胞因子在CIDP患者中的血清浓度明显升高,经大剂量IVIg治疗后可恢复。Richard A等^[29]在研究中对CIDP患者全血细胞进行基因芯片测序,发现对

IVIg治疗有反应的患者在IVIg治疗后ICAD,PAK2和TNF-α(P=0.039)基因表达减少,这3个基因均与TNF-α信号通路相关,所以TNF-α途径可能是CIDP中IVIg调节的主要免疫途径。此外,IL-17也可作为IVIg对CIDP治疗反应的预后指标^[30]。

3.3 IVIg可调节补体

Keller CW等^[31]的最新研究表明,对IVIg治疗有良好反应的CIDP患者的血清补体激活产物水平不受IVIg的调节。目前关于IVIg对CIDP的作用机制的研究有限,可能是中和致病性抗体、结合抗神经节苷脂抗体、减少细胞因子和炎症反应的发生、中和免疫细胞受体等综合反应的结果。

4 展望

综上所述,本文回顾了IVIg治疗免疫疾病的作用机制,并强调了目前与CIDP相关的机制研究。在不同的疾病中,IVIg的作用机制不尽相同,在免疫缺陷疾病中以免疫替代为主;在自身免疫性疾病和炎症性疾病中以免疫调节为主。目前关于IVIg对CIDP作用机制的研究较少,后续更多的治疗机制将被发现和证实,并且在明确作用机制的基础上提出更合理的治疗方案。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组,中华医学会神经病学分会肌电图及临床神经电生理学组,中华医学会神经病学分会神经免疫学组.中国慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病诊疗指南[J].中华神经科杂志,2010,43:586-588.
- [2] Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - First Revision[J]. J Peripher Nerv Syst, 2010, 15: 1-9.
- [3] Vidarsson G, Dekkers G, Rispen T. IgG Subclasses and Allotypes: From Structure to Effector Functions[J]. Front Immunol, 2014, 5: 520.
- [4] Leeuwen EFV, Borne AEVD, Dalen PV, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children: Detection of Platelet Autoantibodies by Immunofluorescence[J]. Eur J Haematol, 2010, 26: 285-291.
- [5] Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2014, 93: e86.
- [6] Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M, et al. Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: A phase II multicenter study[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71: 948-953.e1.
- [7] Gillis C, Gouel-Chéron A, Jönsson F, et al. Contribution of Human FcγRs to Disease with Evidence from Human Polymorphisms and Transgenic Animal Studies [J]. Front Immunol, 2014, 5: 254.
- [8] Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56: 45-49.
- [9] Gallais Y, Szely N, Legrand FX, Leroy A, et al. Effect of growth hormone and IgG aggregates on dendritic cells activation and T-cells polarization[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95: 306-315.
- [10] Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases[J]. Int Immunol, 2017, 29: 491-498.
- [11] Czernik A, Bystryń JC. Improvement of intravenous immunoglobulin therapy for bullous pemphigoid by adding immunosuppressive agents: marked improvement in depletion of circulating autoantibodies[J]. Arch Dermatol, 2008, 144: 658-661.
- [12] Zhang G, Massaad CA, Gao T, et al. Sialylated intravenous

immunoglobulin suppress anti-ganglioside antibody mediated nerve injury [J]. *Exp Neurol*, 2016, 282: 49-55.

[13] Hoffmann JHO, Enk AH. High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of dermatological autoimmune diseases[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2017, 15: 1211-1226.

[14] 刘书平, 卢祖能, 肖哲曼, 等. 吉兰-巴雷综合征病理学和免疫机制研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26: 61-64.

[15] Issekutz AC, Rowter D, Miescher S, et al. Intravenous IgG (IVIG) and subcutaneous IgG (SCIG) preparations have comparable inhibitory effect on T cell activation, which is not dependent on IgG sialylation, monocytes or B cells[J]. *Clin Immunol*, 2015, 160: 123-132.

[16] Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin[J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56: 45-49.

[17] Espéli M, Smith KG, Clatworthy MR. FcγRIIB and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2016, 269: 194-211.

[18] Pyzik M, Rath T, Lencer WI, et al. FcRn: The Architect Behind the Immune and Nonimmune Functions of IgG and Albumin[J]. *J Immunol*, 2015, 194: 4595-603.

[19] Esen F, Orhun G, Ozcan PE, et al. Neuroprotective effects of intravenous immunoglobulin are mediated through inhibition of complement activation and apoptosis in a rat model of sepsis[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017, 5: 1.

[20] Barnum SR. Complement: A primer for the coming therapeutic revolution[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172: 63-72.

[21] Zhang G, Lopez PH, Li CY, et al. Anti-ganglioside antibody-mediated neuronal cytotoxicity and its protection by intravenous immunoglobulin: implications for immune neuropathies[J]. *Brain*, 2004, 127: 1085-1100.

[22] Dalakas MC. Mechanistic effects of IVIg in neuroinflammatory diseases: conclusions based on clinicopathologic correlations[J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34 Suppl 1: S120-S126.

[23] Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of

intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Ann Neurol*. 2001, 50: 195-201.

[24] Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, et al. Impaired inhibitory Fcγ receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 4788-4792.

[25] Dyer WB, Tan JC, Day T, et al. Immunomodulation of inflammatory leukocyte markers during intravenous immunoglobulin treatment associated with clinical efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Brain Behav*, 2016, 6: e00516.

[26] Klehmet J, Goehler J, Ulm L, et al. Effective treatment with intravenous immunoglobulins reduces autoreactive T-cell response in patients with CIDP[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86: 686-691.

[27] Créange A, Gregson NA, Hughes RA. Intravenous immunoglobulin modulates lymphocyte CD54 and monocyte FcγRII expression in patients with chronic inflammatory neuropathies[J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 135: 91-95.

[28] Ritter C, Förster D, Albrecht P, et al. IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274: 225-229.

[29] Richard A, Corvol JC, Debs R, et al. Transcriptome Analysis of Peripheral Blood in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Patients Identifies TNFR1 and TLR Pathways in the IVIg Response[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(19): e3370.

[30] Meyer Zu Horste G, Cordes S, Pfaff J, et al. Predicting the Response to Intravenous Immunoglobulins in an Animal Model of Chronic Neuritis [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0164099.

[31] Keller CW, Quast I, Dalakas MC, et al. IVIG efficacy in CIDP patients is not associated with terminal complement inhibition[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 330: 23-27.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第96页)

值得研究的方向。

参考文献

[1] Dewanjee S, Das S, Das AK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 472-523.

[2] Naruse Keiko, Schwann Cells as Crucial Players in Diabetic Neuropathy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1190: 345-356.

[3] Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain[J]. *Neuron*, 2017, 93: 1296-1313.

[4] [1]中华医学学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38: 53-56.

[5] Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 41.

[6] 《临床医学研究与实践》编辑部. 糖尿病性周围神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3: 封3.

[7] 张祚, 周洪莉, 周吉银. 小胶质细胞在糖尿病视网膜病变中的作用机制[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 340-343.

[8] Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7: 938-948.

[9] Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, et al. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-186.

[10] 谷涌泉. 中国糖尿病足诊治指南[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48: 19-27.

[11] 中华医学学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10: 241-247.

[12] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48: 522-527.

[13] 吴敏, 黄淑玉, 晏益民, 等. α-硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 40-42.

[14] 樊琳, 韩欣睿, 刘政, 等. 阿魏酸钠联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 335-336, 359.

[15] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40: 136-154.

(本文编辑:唐颖馨)