

神经免疫性疾病治疗

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003495

水通道蛋白 4 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病的防复发治疗

郭守刚

(山东第一医科大学附属省立医院神经内科,济南 250021)

【摘要】视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种自身免疫介导的主要以视神经炎和横贯性脊髓炎为特征的中枢神经系统疾病。NMOSD 的发病主要由水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4)抗体引起,具有高复发、高致残的特点,每次复发都可能导致神经损伤和残疾逐步累积,因此应尽早使用有效的预防复发的药物,从而减少复发率、改善患者的长期预后。目前,随着对 NMOSD 致病机制的研究不断深入,新兴治疗靶点单克隆抗体药物不断涌现。本文主要就 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 的慢性期防复发治疗展开综述。

【关键词】视神经脊髓炎谱系疾病;水通道蛋白 4 ;靶向药物

【中图分类号】R741.05

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-02-07

Treatment for preventing the recurrence of neuromyelitis optica spectrum disorders with positive aquaporin-4 immunoglobulin G antibody

Guo Shougang

(Department of Neurology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University)

【Abstract】Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is an autoimmune-mediated central nervous system disorder characterized by optic neuritis and transverse myelitis. NMOSD is mainly caused by aquaporin-4 (AQP4) immunoglobulin G (IgG) antibody and has the characteristics of high recurrence and disability rates. Each time of recurrence may lead to gradual accumulation of nerve damage and disability, and therefore, drugs for effective prevention of recurrence should be used as early as possible to reduce recurrence rate and improve the long-term prognosis of patients. At present, with the in-depth studies on the pathogenesis of NMOSD, new monoclonal antibody drugs for corresponding targets continue to emerge. This article reviews the treatment methods for preventing the recurrence of NMOSD with positive AQP4-IgG antibody in the chronic stage.

【Key words】neuromyelitis optica spectrum disorders; aquaporin-4; targeted drugs

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种自身免疫介导的主要以视神经炎和横贯性脊髓炎为特征的中枢神经系统疾病,主要有 6 组核心临床症候:视神经炎、急性脊髓炎、极后区综合征、急性脑干综合征、急性间脑综合征和大脑综合征。NMOSD 的发病主要由水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4) 抗体引起。AQP4-IgG 主要聚集于脊髓灰质、中脑导水管脑室周围的星

作者介绍:郭守刚,Email:guoshougang1124@163.com,

研究方向:神经病学(神经感染与免疫)。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82072079)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1047.026>

(2024-05-16)

形胶质细胞足突中,与星形胶质细胞上的 AQP4 通道结合后,可首先导致星形胶质细胞损伤,随后引起少突胶质细胞损伤,然后引起脱髓鞘和神经元的丢失^[1]。NMOSD 具有高复发、高致残的特点,常遗留严重甚至永久性的神经功能障碍,因此,NMOSD 疾病管理的主要目标是减少复发率从而改善患者的长期预后。随着对 NMOSD 发病机制的深入研究,新兴治疗靶点单克隆抗体药物不断涌现,NMOSD 患者的用药范围逐渐扩大。使用抗 CD20+B 细胞抗体如利妥昔单抗(rituximab, RTX)及奥法木单抗(ofatumumab, OFA)、白细胞介素 6 受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)抑制剂萨特利珠单抗(satralizumab)、抗 CD19+B 细胞抗体依奈利珠单抗(inebilizumab, MEDI-551)和终端补体蛋白 C5 抑制剂依库珠单

抗(eculizumab)等靶向药物治疗的 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者的复发率明显降低。现就 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者的靶向治疗药物的作用机制、临床疗效及安全性等进行综述。

1 NMOSD 的发病机制

1.1 固有免疫

补体系统在固有免疫中发挥着至关重要的作用。AQP4 抗体与 AQP4 结合后可通过补体依赖细胞毒作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 和抗体依赖细胞毒作用 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 引起星形胶质细胞损伤。在 CDC 中,除了可以通过形成膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC) 而产生细胞损伤, 补体的激活还产生 C3a 和 C5a 因子,这些因子可以增加血管通透性,导致免疫效应细胞如中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞等通过血脑屏障^[1]。补体成分 C5a 既有促炎作用,还可以促进中性粒细胞、嗜酸性粒细胞的趋化作用,破坏血脑屏障,刺激补体激活^[2]。补体成分 C5b 可促进膜攻击复合物形成从而产生细胞毒性。在 ADCC 中,中性粒细胞、巨噬细胞和 NK 细胞通过 Fc γ 受体与 AQP4 抗体的 Fc 区结合,导致相应的病理损害。NMOSD 患者血清及脑脊液中的 IL-6 水平升高,急性期尤其明显^[3]。IL-6 可与 IL-6 受体结合,通过与 B 细胞相互作用促进炎症进展,诱导 B 细胞分化成浆细胞,维持外周浆细胞存活及浆母细胞分泌 AQP4 抗体^[4],还能够促进 Th17 细胞分化。托珠单抗是一种重组的人源化抗 IL-6R 单克隆抗体,可通过特异性结合 IL-6R,阻断 IL-6 信号传导发挥治疗作用。

1.2 B 细胞和 T 细胞

B 细胞在 NMOSD 的发病中主要发挥产生抗体、抗原提呈以及分泌促炎因子等多种作用。B 细胞被抗原激活后可分化为浆母细胞及浆细胞,从而产生 AQP4 抗体,AQP4 抗体作为 NMOSD 的特异性标志物,可诱导 NMOSD 产生特征性病理性改变。AQP4-Ab 可与 AQP4 通道结合从而触发补体级联激活反应,引起星形胶质细胞病变、补体依赖性细胞毒性、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏、脱髓鞘、神经元丢失和神经变性。有研究表明,血清 AQP4-IgG 滴度与 NMOSD 的疾病活动性无关,但血清抗体滴度可反映 NMOSD 患者发作期的神经功能损害程度或病情严重程度^[5],这体现了 B 细胞和浆细胞在 NMOSD 发病中的重要性。B 细胞的作用不仅局限于产生致病抗体,还可以作为抗原提呈细胞在效应 T 细胞的发育中发挥关键作用。此外,促炎性记忆 B 细胞可分泌 IL-6,从而通过促进浆细胞存活、刺激 AQP4 抗体的产生、破坏 BBB 的完整性以及促进 Th17 细胞的分化增加

NMOSD 的疾病活动性。而 IL-6 以及 Th17 细胞产生的 B 细胞活化因子和增殖诱导配体又能促进 B 细胞的激活和分化^[6]。因此,通过使用靶向药物耗竭 B 细胞可有效抑制神经免疫炎性反应,从而降低 NMOSD 的疾病活动性。

2 NMOSD 的治疗进展

2.1 B 细胞耗竭剂

RTX 是一种抗 CD20⁺ 的单克隆嵌合抗体,与 CD20 有高度亲和力,与 CD20 结合后可以通过 ADCC、CDC 及诱导 B 细胞凋亡等方式清除 B 细胞。CD20 在初始 B 细胞、成熟 B 细胞和记忆 B 细胞上表达,RTX 可选择性清除这些细胞从而降低复发率^[7]。目前 RTX 治疗 NMOSD 有多种用药方案。国内多项研究采用小剂量 RTX 治疗 NMOSD。其中减量 RTX 治疗方案为静脉滴注 100 mg(第 1 天)+500 mg(第 2 天),简称“1+5”方案,定期随访患者外周血 CD19⁺ B 细胞占比,比值>1% 时给予追加 500 mg RTX 治疗^[8]。1 项大型观察性单中心队列纳入了 111 例 AQP4-IgG 阳性的接受 RTX 治疗的 NMOSD 患者,结果显示在接受中位疗程为 3.7 年的治疗后,患者中位数年化复发率由 1.1 降低为 0($P<0.001$)。这提示 RTX 治疗可明显降低患者的复发率^[9]。2018 年开展的 1 项荟萃分析中,共研究了 577 例 NMOSD 患者,其中包括 AQP4 抗体阳性患者 435 例,结果发现 RTX 治疗使平均年化复发率降低了 1.56%,平均扩展残疾状况(expanded disability status scale, EDSS) 评分降低了 1.16 分^[10],这提示 RTX 能够明显降低患者的复发率并改善残疾状况。有研究中观察到部分患者对 RTX 治疗反应不佳,一些患者需要增加补充 RTX 输注的频率来将 CD19⁺ B 细胞水平维持在 1% 以下。这可能与抗 RTX 抗体的生成有关。增加 RTX 的回输频率是维持抗 RTX 抗体阳性患者的治疗反应的必要手段^[11]。

靶向 B 细胞清除治疗的药物还有 OFA。OFA 是一种完全人源化的针对 CD20 的单抗。与 RTX 相比,OFA 完全人性化的设计可以降低产生抗药抗体的风险。此外,由于 OFA 的给药方式主要为皮下注射,因此,OFA 输液相关的全身反应的发生率更低。对于对 RTX 不耐受或产生抗 RTX 抗体的患者,应用 OFA 可能是一种耐受性良好的有效替代方案。在 1 例病例报道中,1 例难治性的 NMOSD 患者,在应用静脉注射糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯及 RTX 后仍不能有效控制复发,在应用 OFA 后,患者的症状得到有效控制,CD19⁺ B 细胞也被控制在较低水平^[12]。这个病例表明对于对其他现有免疫疗法有抵抗力的 NMOSD 患者,OFA 可能是一种有效且安全的替代疗法,OFA 在治疗 NMOSD 方面有很大的潜力,未来需要大规模的研究来进一步评估 OFA 的安全性和有效性。

伊奈利珠单抗是糖基化修饰的人源化抗 CD19 单克隆抗体。CD20 主要存在于前 B 细胞、幼稚 B 细胞、成熟 B 细胞或记忆性 B 细胞以及部分 T 细胞上, 而 CD19 还存在于浆母细胞和浆细胞表面。与 CD20 相比, CD19 在 B 细胞中的表达更广泛, 因此相对于 RTX 及 OFA, 伊奈利珠单抗能够更广泛地耗竭 B 细胞。在 1 项多中心的双盲随机安慰剂对照 2/3 期研究中, 纳入了 230 例 EDSS≤8 分的成年 NMOSD 患者, 这些患者在 1 年内有过至少 1 次复发或 2 年内有过至少 2 次复发。230 例患者按照 3:1 随机分为伊奈利珠单抗治疗组和对照组, 最终结果提示在接受伊奈利珠单抗的患者中有 12% 患者复发, 接受安慰剂的患者中有 39% 的患者复发。因此, 与安慰剂相比, 伊奈利珠单抗能有效降低 NMOSD 患者复发率^[13]。依奈利珠单抗最常见的不良反应主要有尿路感染、鼻咽炎、输液反应、关节痛等^[14]。

2.2 IL-6R 抑制剂

托珠单抗(tocilizumab)是一种人源化的抗 IL-6R 单抗。IL-6 信号的阻断可通过减少 AQP-4 抗体的产生、抑制促炎 T 细胞的分化、降低血脑屏障的通透性影响 NMOSD 的活动。国内开展的 1 项多中心研究共纳入 118 例临床高度复发的确诊为 NMOSD 的患者, 纳入标准为随机前 1 年至少有 2 次复发, 或者随机前 2 年至少有 3 次复发。所有患者按照 1:1 的比例随机分为托珠单抗组和硫唑嘌呤组。研究结果提示与硫唑嘌呤相比, 托珠单抗明显延长了疾病复发的时间并降低了复发风险^[15]。研究结果提示对于高度复发或难治性 NMOSD 患者, 尤其是合并自身免疫性疾病的患者, 托珠单抗可作为 NMOSD 的首选。托珠单抗引起的不良反应大多为轻至中度, 如上呼吸道感染、鼻咽炎、头痛、高血压和肝功能异常等^[14]。

萨特利珠单抗是一种新型重组人源化 IgG2 单克隆抗体。在外周血中, 萨特利珠单抗可抑制 T/B 淋巴细胞异常活化, 减少 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞转化, 并降低浆母细胞的数量及存活率, 从而减少 AQP4-IgG 的产生。在中枢神经系统内, 萨特利珠单抗可通过减轻 IL-6 介导的血脑屏障破坏, 阻止炎性介质及 AQP4-IgG 进入中枢神经系统内, 从而减少神经系统的脱髓鞘损伤^[16], 适用于 12 岁及以上的 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 患者。两项多中心随机双盲安慰剂对照Ⅲ期临床试验(SAkuraSky、SAkuraStar)探讨了萨特利珠单抗单药治疗 NMOSD 患者的有效性, 结果显示, 萨特利珠单抗单药治疗或基线联合免疫抑制剂可明显降低 NMOSD 的复发风险^[17]。此外, 由于萨特利珠单抗为皮下注射给药, 有利于提高患者用药依从性, 利于 NMOSD 的慢病长程管理。

2.3 终端补体蛋白 C5 抑制剂

AQP4-IgG 与中枢神经系统星形胶质细胞膜上的 AQP4 结合后可激活补体, 补体级联反应可造成星形胶质细胞膜溶

解而使细胞死亡。补体级联反应是 NMOSD 患者病变的明显病理特征。伊库珠单抗的主要机制为抑制补体 C5 裂解为活性形式^[18]。PREVENT 试验纳入了 143 例成年患者, 以 2:1 随机分组, 分别接受伊库珠单抗静脉注射或安慰剂治疗, 结果证实, 与安慰剂组比较, 接受伊库珠单抗治疗的患者生活质量改善更高, 证明了伊库珠单抗长期治疗 NMOSD 的安全性和有效性^[19]。在伊库珠单抗治疗中, 上呼吸道感染和头痛为较常见的不良反应^[14]。

2.4 嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T 细胞疗法

CAR-T 细胞疗法作为一种新型靶向疗法, 在多种血液肿瘤的治疗中取得了明显疗效, 由于其具有精准、高效的特点, 目前也被应用于许多自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、寻常性天疱疮、重症肌无力等。CAR-T 细胞疗法的主要过程为从患者身上分离特定的 T 细胞亚群后, 将其进行基因修饰, 从而得到可表达 CAR 基因的 CAR-T 细胞, 然后在体外大量扩增 CAR-T 细胞, 最后将扩增的 CAR-T 细胞输入患者体内, 从而实现对疾病的精准靶向治疗。华中科技大学同济医学院附属同济医院王伟教授团队开展的 1 项开放标签的 I 期临床试验中共纳入 12 例接受 CAR-T 细胞疗法的 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患者, 随访时间中位数为 5.5 个月, 最终结果显示 11 例(92%)患者没有复发, 且所有患者均观察到残疾和生活质量的改善^[20]。CAR-T 细胞疗法有望成为治疗复发或难治性 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 新方法。

2.5 造血干细胞移植

骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植对 NMOSD 的神经保护作用是通过对滤泡辅助性 T 细胞和 IL-6、IL-21 等细胞因子的免疫调节来实现的^[21]。自体骨髓间充质干细胞移植的效果已经在多发性硬化患者中进行了研究并证明可明显改善一些继发进展型多发性硬化患者的视觉损害。1 项在天津医科大学总医院开展的研究评估了自体骨髓间充质干细胞作为 NMOSD 的潜在治疗方法的安全性和有效性, 研究共纳入 15 例 NMOSD 患者。研究观察到, 患者在接受骨髓间充质干细胞移植 12 个月后, 复发率及残疾程度均降低, 且没有发现任何与 MSC 相关的严重不良事件^[21]。因此, 在 NMOSD 患者中, MSC 输入是安全的, 并且可有效减少复发频率、减轻神经功能障碍。未来仍需要开展更多研究为造血干细胞移植治疗视神经脊髓炎谱系疾病的的有效性及安全性提供更多有力证据。

3 结语

NMOSD 是一组以自身免疫异常引起的以髓鞘损伤为特

征的疾病,随着对NMOSD发病机制的深入研究以及对该疾病的更加深入的了解,新兴治疗靶点单克隆抗体药物不断涌现,NMOSD患者的用药范围逐渐扩大,不同靶点的靶向药物也逐步进入临床实践当中。目前,需要进一步开展更多针对NMOSD的靶向治疗的临床研究,为NMOSD的治疗提供更多的指导及建议。此外,其他新的靶点及靶向药物仍需进一步地研究与验证。

参 考 文 献

- [1] Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):208.
- [2] Soltys J, Liu YT, Ritchie A, et al. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulates classical complement activation in neuromyelitis optica[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5):2000–2013.
- [3] 贾琳琳,蒋玲妹,张梦歌,等. 视神经脊髓炎谱系疾病发病机制的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7):132–138.
- Jia LL, Jiang YS, Zhang MG, et al. Research progress on pathogenesis of neuromyelitis optic spectrum diseases[J]. *J Clin Med Pract*, 2022, 26(7):132–138.
- [4] Wilson R, Makuch M, Kienzler AK, et al. Condition-dependent generation of aquaporin-4 antibodies from circulating B cells in neuromyelitis optica[J]. *Brain*, 2018, 141(4):1063–1074.
- [5] Liu J, Tan GJ, Li B, et al. Serum aquaporin 4-immunoglobulin G titer and neuromyelitis optica spectrum disorder activity and severity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:746959.
- [6] 张亚坤,郝晓迪,谭蕾蕾,等. 伊奈利珠单抗治疗视神经脊髓炎谱系疾病的临床研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2023, 30(5):368–373.
- Zhang YK, Hao XD, Tan LL, et al. Clinical research progress of inebilizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2023, 30(5):368–373.
- [7] Pittock SJ, Zekieridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders – from mechanisms to trials[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(12):759–773.
- [8] 刘乃榕,崔萍萍,张美妮. 利妥昔单抗治疗视神经脊髓炎谱系病的应用方案研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(3):238–242.
- Liu NR, Cui PP, Zhang MN. Research progress in the regimen of rituximab in neuromyelitis optica spectrum diseases[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2021, 28(3):238–242.
- [9] Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, et al. Long-term effectiveness and safety of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG antibody disease[J]. *Neurology*, 2022, 99(22):e2504–e2516.
- [10] Gao FL, Chai BY, Gu C, et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1):36.
- [11] Li T, Zhang LJ, Zhang QX, et al. Anti-Rituximab antibody in patients with NMOSDs treated with low dose Rituximab[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 316:107–111.
- [12] Zhan YB, Zhao M, Li XJ, et al. A meaningful exploration of ofatumumab in refractory NMOSD: a case report[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1208017.
- [13] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10206):1352–1363.
- [14] Giglhuber K, Berthele A. Adverse events in NMOSD therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8):4154.
- [15] Zhang C, Zhang MN, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5):391–401.
- [16] 王玉鸽,邱伟,胡学强. 萨特利珠单抗治疗视神经脊髓炎谱系疾病的研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(5):411–414.
- Wang YG, Qiu W, Hu XQ. The advances of satralizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2021, 28(5):411–414.
- [17] Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, et al. Long-term efficacy of satralizumab in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder from SAkuraSky and SAkuraStar[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10(1):e200071.
- [18] Rother RP, Rollins SA, Mojcić CF, et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(11):1256–1264.
- [19] Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(6):1088–1098.
- [20] Qin C, Tian DS, Zhou LQ, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy CT103A in relapsed or refractory AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: phase 1 trial interim results[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):5.
- [21] Fu Y, Yan YP, Qi Y, et al. Impact of autologous mesenchymal stem cell infusion on neuromyelitis optica spectrum disorder: a pilot, 2-year observational study[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(8):677–685.

(责任编辑:曾玲)