

- [9] Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci*, 2007, 10(11): 1387-1394.
- [10] Lucin KM, Wyss-Coray T. Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little? *Neuron*, 2009, 15(10): 110-122.
- [11] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells. *Ann Rev Immunol*, 2009, 27: 485-517.
- [12] Wilson EH, Weninger W, Hunter CA. Trafficking of immune cells in the central nervous system. *J Clin Invest*, 2010, 120(5): 1368-1379.
- [13] 毕涌,洪娟,李佳. 调节性 T 细胞缓解帕金森病中多巴胺神经元炎症损伤. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(4): 341-345.
- [14] Chung ES, Kim H, Lee G, et al. Neuro-protective effects of bee venom by suppression of neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease: Role of regulatory T cells. *Brain Behav Immun*, 2012, 26: 1322-1330.
- [15] 王立安,庞爱兰,张林明,等. 蒙特利尔认知评估量表和简易精神状态量表在帕金森病轻度认知功能障碍筛查中的应用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(1): 16-19.

## 免疫吸附法治疗多发性硬化的研究进展

黎西 综述 吴晓宇 审校

安徽省第二人民医院神经内科,安徽省合肥市 230011

**摘要:** 多发性硬化是以中枢神经系统脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病,在神经科较多见,目前疗效较差。免疫吸附法是近年来兴起的治疗自身免疫性疾病的新方法,对治疗激素难治性、复发缓解型多发性硬化及视神经脊髓炎具有良好效果,较血浆置换的疗效好,且不良反应少,可有效弥补传统治疗的不足。

**关键词:** 免疫吸附;多发性硬化;视神经脊髓炎

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以中枢神经系统白质炎症性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病,在欧洲国家 MS 发病率高达 40/10 万,亚洲国家约 5/10 万,近年来该病在我国发病率呈增高趋势。MS 的病因及发病机制迄今不明,目前认为与病毒感染、分子模拟、遗传、环境等因素有关。传统治疗 MS 的方法包括应用糖皮质激素、 $\beta$ -干扰素、免疫抑制剂及大剂量免疫球蛋白。免疫吸附法(immunoadsorption, IA)是一种选择性清除体内抗体的治疗方法,是治疗免疫系统疾病的一个新方向,近年来已逐步应用于对 MS 患者的治疗,并取得了较好的效果。现将免疫吸附法治疗 MS 的研究进展综述如下。

### 1 免疫吸附法治疗 MS 的机制

目前认为 MS 的发病机制为自主反应性 T 细胞通过血液进入中枢神经系统后,引起巨噬细胞聚集

和激发 B 细胞反应,导致自身抗体的大量形成和细胞因子水平上升,最终引起免疫介导的神经脱髓鞘及轴索损害<sup>[1]</sup>。其中,B 细胞同自身抗体的产生关系密切,其通过活化 T 细胞抗原诱发细胞因子的产生<sup>[2]</sup>,使 MS 患者脑脊液中的 B 细胞及其衍生物水平升高<sup>[3,4]</sup>。近期一项研究将 MS 患者免疫吸附清除物注入老鼠血液中,引起老鼠出现中枢神经系统脱髓鞘改变,证实免疫吸附法可有效减少 MS 患者体内的自身免疫抗体及细胞因子<sup>[5]</sup>。免疫吸附法治疗 MS 主要通过以下三个途径实现:①直接清除患者血浆内的自主免疫细胞及细胞因子,降低其在血浆内的浓度;②促使免疫细胞及因子在体内的再分布;③改善患者免疫调节机制。尽管患者血浆中的抗体水平和疾病的严重程度并无明显相关性,但是临床实验证实免疫吸附可通过清除血浆中的抗体、补体、免疫细胞、细胞因子等达到治疗 MS

收稿日期:2014-07-02;修回日期:2014-09-21

作者简介:黎西(1982-),男,住院医师,硕士学位,主要从事癫痫方向研究。

通讯作者:吴晓宇(1965-),男,主任医师,硕士学位,主要从事神经电生理方向研究。

的目的<sup>[6]</sup>。

## 2 免疫吸附法治疗 MS 的效果

### 2.1 免疫吸附法治疗激素难治性 MS

2000 年 de Andrés 等<sup>[7]</sup>首次应用免疫吸附法治疗 3 例激素难治性 MS 患者并取得了良好效果。Franz heigl 等<sup>[8]</sup>对 60 位激素难治性 MS 患者进行长达 6 个疗程(一个疗程 14 d)的免疫吸附治疗后发现,其中 53 名患者临床症状明显改善,6 名患者无显著变化,1 名患者症状加重,有效率 88%,在 396 次的治疗中共出现 4 次(1%)严重并发症,轻微副作用及不适发生 16 次(4%)。近年来有较多与该结论类似的报道<sup>[9,10]</sup>。同时,该报道称 MS 患者大部分在第 2~4 疗程时开始有好转表现,而达到类似的治疗效果,血液透析法(plasma exchange, PE)则需要 6 周时间,有多项研究结论<sup>[10-13]</sup>支持该论断。鉴于免疫吸附对该类型 MS 的突出治疗效果,德国已经将免疫吸附法作为激素难治性 MS 的常规治疗方法及早期的辅助治疗手段。

### 2.2 免疫吸附法治疗复发-缓解型 MS

目前免疫吸附法主要应用于危重型 MS 的治疗。2005 年 Moldenhauer 等<sup>[14]</sup>首次进行免疫吸附对复发-缓解型 MS 治疗的前瞻性研究,此实验共收集 12 例该类患者,在进行为期 6 个月的治疗后发现(在每次治疗之间有 1 周的间歇期),扩展残疾评分量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评分在最初基础上增加了 0.5,达到了 4.5~7,在治疗结束后第 90 天时患者的 EDSS 中位数水平下降了 0.2,在一年后再次观察,EDSS 数值则无明显变化,但同时进行的动态 MRI 结果在治疗前后无显著差异。近期的一项临床研究对 6 名激素难治性 MS 患者进行 5 个疗程(一个疗程 14 d,每次 2500 ml)的色氨酸(TR-350)免疫吸附治疗后发现,所有患者症状均有不同程度好转,50% 患者的 EDSS 水平达到了 4.2,而且,接受治疗患者的运动功能改善显著:5 名患者在治疗前单次行走路程不能超过 100 m,在治疗结束时,已可独立行走 200 m,在治疗后 4 周时,患者行走能力接近正常,因此认为,免疫吸附对该类患者疗效确切<sup>[9]</sup>。

### 2.3 免疫吸附法治疗视神经脊髓炎

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种罕见的视神经与脊髓同时或相继受累的急性或亚急性脱髓鞘疾病,过去临床上常将其作为 MS 的一种亚型。Koziolk 等<sup>[16]</sup>通过免疫吸附治疗 11 例

视神经脊髓炎患者后发现,治疗前患者视力水平在  $0.12 \pm 0.12$ ,在通过每天 2500 ml 的免疫吸附治疗 6 个疗程(一个周期 14 d)后,其中 8 例(87.5%)患者疗效显著,在第 3 个疗程时视力达到  $0.47 \pm 0.32$ ,至治疗结束时( $180 \pm 10$  d),上升到  $0.89 \pm 0.15$ 。有研究在对 68 例视神经脊髓炎患者进行免疫吸附治疗后认为治疗有效率可达到 75% 以上<sup>[9]</sup>,而对 MS 的治疗有效率也超过 65%<sup>[9,15,17]</sup>,在治疗有效的患者血浆中,可溶性白介素受体水平降低,反之,则无该变化。另外,在有反应的病例中,EDSS 水平呈动态表现,治疗前基础水平为  $4.06 \pm 1.82$ ,在第  $60 \pm 10$  天时数值达到最小,为  $2.81 \pm 2.72$ ,至治疗结束时则上升到  $3.44 \pm 2.38$ ,在无反应病例中,EDSS 数值无明显变化。与此相对应,功能障碍水平评分(incapacity status scale, ISS)水平在有反应的病例中由最初的  $8.00 \pm 9.02$  的基础水平下降到第  $180 \pm 10$  天时的  $5.75 \pm 6.78$ 。更有报道<sup>[18]</sup>称通过免疫吸附法治疗视神经脊髓炎患者 30 天后,视力由最初的  $0.07 \pm 0.08$  上升至  $0.71 \pm 0.43$ ,在第 180 天为  $0.9 \pm 0.14$ 。最近的一项前沿研究表明<sup>[19]</sup>,免疫吸附对视神经脊髓炎的疗效确切,且较传统激素治疗及 PE 减少了并发症的发生。从以上可看出,免疫吸附治疗激素难治性视神经脊髓炎是可行且有效的。

## 3 免疫吸附法治疗 MS 的不良反应

免疫吸附法治疗自身免疫性疾病的不良反应较少,常见的包括血管反应(如中心静脉感染、颈静脉血栓形成)以及治疗相关性反应(如胸痛、寒战、呼吸困难、低血压、荨麻疹)等,这些通过对症治疗可以得到妥善解决<sup>[20]</sup>。免疫吸附的操作相对简单、安全,约 87.5% 的患者可通过简单的外周静脉导入,穿刺失败和血肿的发生率约为 5.5%。值得注意的是,有报道提出,患者在口服大剂量血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)类降压药物时行免疫吸附治疗可引起缓激肽相关性休克和药物性缓激肽水平降低,而当患者口服 5 mg 的 ACEI 类药物(雷米普利)并不会引起严重不良反应。也有报道<sup>[12]</sup>称在其施行免疫吸附治疗的过程中患者并未发生严重并发症,一些常规检查如血红蛋白、血肌酐水平、丙氨酸氨基转移酶、凝血功能、电解质等无明显改变,而免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 以及补体 C3、C4 水平在经

过免疫吸附治疗后明显降低,但这些参数在治疗结束后会慢慢恢复。也有人认为虽然在免疫吸附治疗结束后短期内抗体水平即开始增长,但其机制并非自身抗体的增加,而是因为分解代谢以及免疫球蛋白的回流<sup>[21]</sup>。另外有报道指出,抗体水平在免疫吸附治疗结束后第  $60 \pm 10$  天时仍可保持着低水平<sup>[10]</sup>。

#### 4 免疫吸附法同血浆置换法治疗 MS 的比较

血浆置换法(PE)通过清除自身抗体和改善免疫调节来治疗 MS,已证实其对 40%~50% 的激素难治性 MS 患者疗效确切<sup>[22,23]</sup>,因其显著疗效及较少的不良反应,已被欧洲 MS 治疗指南作为激素难治性 MS 的首选疗法<sup>[21]</sup> 和美国神经病学研究会推荐为治疗激素难治性 MS 的二线治疗方法<sup>[22]</sup>。PE 同免疫吸附均通过清除体内自身免疫性抗体而达到改善 MS 患者临床症状的目的,随着免疫吸附技术广泛应用于临床,近年来 PE 有被免疫吸附治疗取代的趋势<sup>[10]</sup>。同 PE 相比,免疫吸附在治疗 MS 上更具优势:①具有更好的耐受性<sup>[8]</sup>,通过对吸附柱的选择,可以有选择性、预见性地清除体内抗体及细胞因子,能有效减少患者对异体血浆及免疫球蛋白的输入依赖<sup>[23]</sup>。相对于 PE 的不良反应如过敏反应、感染、凝血异常等的发生率却大大降低<sup>[16,20,24]</sup>。②治疗 MS 患者的范围更广,有研究证实 PE 仅对 II 型 MS 有效,对 I、III 型无效,甚至可能会加重病情<sup>[13]</sup>,目前临床通过病理学鉴定 MS 分型的技术尚不可行,也限制了 PE 在临床上的应用。③治疗 MS 的疗效更好<sup>[16]</sup>。PE 治疗复发型 MS 有效率为 40%~70%,而免疫吸附法的治疗有效率可达到 73%~85%,对于激素难治性 MS 患者免疫吸附治疗的有效率也可达到 40%~50%<sup>[25]</sup>。④采用免疫吸附法治疗的 MS 患者住院时间较短<sup>[10-13]</sup>。

综上所述,虽然目前尚无针对性的免疫吸附同离体性药物治疗 MS 的有效性及安全性比较<sup>[20]</sup>,但是免疫吸附法作为新型的治疗手段,在治疗 MS 患者,特别是激素治疗效果不佳的患者上,可有效弥补传统疗法的不足。但是,免疫吸附法应用于临床的时间尚短,其优劣还需要更多的临床实验来证实。

#### 参 考 文 献

[1] Kuerten S, Pauly R, Blaschke S, et al. The significance of

a B cell-dependent immunopathology in multiple sclerosis. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2011, 79(2): 83-91.

- [2] Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. *New Engl Med*, 2000, 343(13): 938-952.
- [3] Weber MS, Hemmer B, Cepok S. The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(2): 239-245.
- [4] Brück W. Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis. *Neurol*, 2005, 252(Suppl. 3): iii10-iii14.
- [5] Pedotti R, Musio S, Scabeni S, et al. Exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis by passive transfer of IgG antibodies from a multiple sclerosis patient responsive to immunoadsorption. *Neuroimmunol*, 2013, 262(1-2): 19-26.
- [6] Moldenhauer A, Haas J, Derfuss T, et al. Immunoadsorption patients with multiple sclerosis: an open-label pilot study. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(8): 523-530.
- [7] De Andrés C, Anaya F, Giménez-Roldán S. Plasma immunoadsorption treatment of malignant multiple sclerosis with severe and prolonged relapses. *Rev Neurol*, 2000, 30(7): 601-605.
- [8] Heigl F, Hettich R, Arendt R, et al. Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atherosclerosis Suppl*, 2013, 14(1): 167-173.
- [9] Trebst C, Bronzik P, Kielstein JT, et al. Immunoadsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif*, 2012, 33(1-3): 1-6.
- [10] Koziolok M, Tampe D, Bähr M, et al. Immunoadsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis. *Neuroinflammation*, 2012, 9(3): 80.
- [11] Schilling S, Linker RA, König FB, et al. Plasma exchange therapy for steroid unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt*, 2006, 77(4): 430-438.
- [12] Schröder A, Fischer M, Meyer C, et al. Plasmapherese in der eskalationstherapie der multiplen sklerose: verlaufsbeobachtung an 35 patienten. *Akt Neurol*, 2009, 36(8): 105-110.
- [13] Keegan M, König F, McClelland R, et al. Relation between humeral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*, 2005, 366(9485): 579-582.
- [14] Moldenhauer A, Haas J, Wäscher C, et al. Immunoadsorption patients with multiple sclerosis: an open-label pilot study. *Eur Clin Invest*, 2005, 35(8): 523-530.
- [15] Mauch E, Zwanzger J, Hettich R, et al. Immunoadsorption for steroid-unresponsive multiple sclerosis-relapses: clinical

- data of 14 patients. *Nervenarzt*, 2011, 82(12): 1590-1595.
- [16] Koziolek MJ, Kitze B, Mühlhausen J, et al. Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis. *Atheroscler Suppl*, 2013, 14(1): 175-178.
- [17] Schimrigk S, Adibi I, Eberl A, et al. Immunoadsorption as relapse escalation therapy in multiple sclerosis. *Akt Neurol*, 2012, 39(5): 174-179.
- [18] Wagner D, Kitze B, Klingel R, et al. Immunoadsorption in 8 multiple sclerosis patients with optical neuritis refractory to corticosteroids. Abstracts of the Annual Meeting of the German Society for Nephrology, 2009, abstracts: 130.
- [19] Kobayashi M, Nanri K, Taguchi T, et al. Immunoadsorption therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders long after the acute phase. *Clin Apher*, 2014, May 6. doi: 10.1002/jca.21324.
- [20] Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *Clin Apher*, 2011, 26(6): 347-355.
- [21] Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, et al. Multiple sclerosis Therapy Consensus Group (MSTGG): Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *Neurol*, 2008, 255(10): 1449-1463.
- [22] Szczepiorkowski Z, Winter J, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the apheresis applications: Committee of the American Society for Apheresis. *Clin Apher*, 2010, 25(9): 83-177.
- [23] Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Plasma exchange and Immunoadsorption for autoimmune neurologic disease current guidelines and future perspectives. *Atheroscler Suppl*, 2009, 10(5): 129-132.
- [24] Koessler J, Kobsar A, Kuhn S, et al. The effect of immunoadsorption with the Immusorba TR-350 column on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sang*, 2014, Aug 14. doi: 10.1111/vox.12191.
- [25] Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*, 1999, 46(6): 878-886.

## 非动脉炎性前部缺血性视神经病变的治疗进展

胡慧玲 孙良南 方敏 综述 陈青山 审校

暨南大学附属深圳眼科医院/深圳市眼科医院/深圳眼科学重点实验室 广东省深圳市 518000

**摘要:** 非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (NAION) 是中老年人群中最常见的急性视神经病变。目前 NAION 的病因学和病理生理学机制还不很清楚。大部分有关 NAION 的治疗研究都是基于回顾性或者前瞻性病例报告研究,疗效很确切的治疗方法尚未见报道。目前治疗主要针对溶栓、改善循环、减轻视盘水肿及神经保护这四个方面,此外,中医中药对 NAION 的治疗也有一定效果。本文就目前的主要治疗方法及研究结论作一综述,以期对 NAION 的治疗提供循证医学依据。

**关键词:** 非动脉炎性前部缺血性视神经病变; 治疗; 预后

前部缺血性视神经病变 (anterior ischemic optic neuropathy, AION) 是由于后睫状动脉循环障碍而引起的视盘急性缺血损伤,分为动脉炎性 (arteritis) 和非动脉炎性 (non-arteritis),前者继发于动脉炎,以巨细胞性动脉炎最为常见;后者常继发于非炎性的小血管病变<sup>[1]</sup>。NAION 占 AION 的 95%,是导致 50 岁以上人群急性视神经病变的最常见原

因。目前,尚没有公认的 NAION 的治疗及二级预防方案。治疗方案主要采用激素,辅以扩血管药物及营养神经治疗。

### 1 临床表现

NAION 的典型发病年龄在 45~65 岁之间,临床症状包括单眼、急性、无痛性视力下降,可持续数小时至数天。视力变化可在 1.0 至无光感之

收稿日期: 2014-07-07; 修回日期: 2014-09-20

作者简介: 胡慧玲 (1981-), 女, 医学博士, 主治医师, 主要从事视神经保护方向的研究。