

· 综述 ·

免疫吸附治疗在自身免疫性脑炎中的应用进展

邓伟胜*^① 朱兴华* 丘为*

【关键词】免疫吸附治疗 自身免疫性脑炎

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是一类由自身免疫机制介导的针对中枢神经系统抗原的非感染性炎症性疾病,对于重症性、难治性AE,探索新的治疗方法具有实际的临床意义。免疫吸附(Immunoadsorption, IA)是一种相对较新的血液净化技术,其原理类似于血浆置换,大量临床研究已经证实了IA作为血浆置换的替代治疗方案可以广泛应用于神经免疫性疾病,如Guillain-Barré综合征, Lambert-Eaton肌无力综合征,慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,重症肌无力,视神经脊髓炎谱系疾病和多发性硬化症等^[1]。也有少量研究报告了IA在AE中的作用,本文拟对IA治疗AE疗效及安全性的热点问题做一综述,旨在为AE的临床治疗提供参考。

1 IA的原理与机制

IA的原理是将高度特异性的抗原、抗体或者具有特定物理化学亲和力的物质(配体)与吸附材料(载体)结合制成吸附剂,选择性或特异地清除血液中的致病因子,从而达到缓解病情的目的^[2]。IA治疗AE的主要机制包括三方面^[3]:选择性的消除致病性自身抗体,血清自身抗体浓度改变诱导抗体重新分布,对炎症或抗炎细胞因子的免疫调节作用,例如对白介素-10的刺激作用。

目前用于治疗AE的吸附剂包括葡萄球菌A蛋白吸附柱、色氨酸吸附柱。葡萄球菌蛋白A是葡萄球菌细胞壁抗原成分之一,可特异性的结合免疫球蛋白分子(IgG为主)及循环免疫复合物(CIC)的Fc段,蛋白A对IgG总的结合率为95%,其中IgG1、IgG2、IgG4结合效率最高,可以达到100%, IgG3、IgA、IgM次之,约为30%。蛋白A与IgG及CIC结合以后,可以在酸性条件下(pH2.5)再分离,重新获得免疫吸附

能力。蛋白A吸附剂属于可重复利用的高生物亲和力和吸附剂^[4]。色氨酸是一种疏水性氨基酸,侧链上的疏水基团可通过疏水亲和作用力与免疫球蛋白结合(对IgG3具有较高亲和力,对IgG1具有中等亲和力,而对IgG2和IgG4具有弱亲和力),因此色氨酸吸附柱清除IgG1和IgG3自身抗体的效果较佳,但清除IgG2和IgG4自身抗体的效果一般,这种吸附柱属于单次使用的低亲和力吸附柱^[5]。目前尚缺乏研究比较两类吸附柱之间的疗效差异,在实际工作中,可根据患者疾病类型、抗体水平、是否考虑反复多次治疗、经济状况及治疗选择的可及性等因素综合考虑。

2 IA治疗不同AE的效果

AE是一组异质性的疾病,根据抗神经元抗体以及相应临床综合征的不同,可将AE可分为不同的类型^[6],自身免疫抗体的类型是影响免疫吸附疗效的重要因素,神经元表面抗体一般介导B细胞免疫反应,引起的病变相对可逆,清除抗体后症状可快速改善^[7];而神经元内抗体往往介导T细胞免疫应答,病变弥漫且相对不可逆,清除抗体后免疫治疗效果欠理想。研究证实,IA对抗神经元表面抗原抗体阳性的AE(如NMDAR、LGII、CASPR2、GABA_B、mGluR5等)疗效显著,对抗细胞内抗原抗体阳性的AE(如anti-Hu)往往无效^[8-9]。

2.1 IA治疗抗N-甲基D-门冬氨酸受体脑炎 抗N-甲基D-门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是最常见的AE。NMDAR抗体的靶抗原位于神经元表面,以IgG1和IgG3类抗体为主。临床和实验室证据表明,脑脊液和血清中的抗体滴度与临床症状相关,疾病导致的神经功能障碍具有可逆性,血清及脑脊液抗体滴度下降后临床症状可逐渐恢复^[7]。上述特征提示抗NMDAR脑炎是IA治疗的良好适应症,目前IA在抗NMDAR脑炎中的研究也最充分。KÖHLER等^[10]报告了目前最大样本的抗NMDAR脑炎免疫吸附研究,共有9例患者接受了IA治疗,治疗后改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)平均下降了1.33分。有研究报告7例抗NMDAR脑炎患者IA治疗结束后4 d内血清及脑脊液的抗体浓度均出现明显下降,临床症状明显改善,患者记忆功能改善明显^[9]。近年国内也有研究报告难治性重症抗NMDAR脑炎患者,因为对一轮或多轮大剂量激素冲击及IVIG没有反应而接受了IA治疗,患者在出院时、治疗3个月后、治疗12个月后的随访中, mRS评分均出现了显著改善^[11-12]。该研究为难治性重症抗NMDAR脑炎患者提供了新的治疗选择。

2.2 IA治疗电压门控钾通道复合物自身抗体相关性脑炎 富亮

氨酸胶质瘤失活蛋白1(leucine rich glioma inactivated 1, LGI1)和接触蛋白相关蛋白2(contactin associated protein like 2, CASPR2)是神经元表面电压门控钾通道(voltage gated potassium channels, VGKC)的重要结合蛋白,针对LGI1和CASPR2的自身抗体统称为VGKC复合物相关抗体^[13]。抗LGI1抗体相关脑炎和抗CASPR2抗体相关脑炎常表现为记忆障碍、行为错乱、定向力障碍、癫痫发作等边缘性脑炎的特点,后者还可以伴随肌颤搐、肌强直等周围神经兴奋性增高的表现^[14]。大多数LGI1/CASPR2抗体相关的AE均对免疫治疗反应良好。国外少量研究报道了IA在这一类AE中的作用。2013年KÖHLER等^[10]的回顾性研究首次报道1例LGI1抗体相关AE患者接受IA治疗的效果,患者接受IA治疗后症状明显改善,mRS评分由治疗前的3分降至治疗后的1分。在最近DOGAN等^[9]的研究中,3例LGI1抗体相关AE和4例CASPR2抗体相关AE患者在接受IA治疗后血清及脑脊液抗体滴度均出现明显下降,且症状改善明显,在治疗后的早期随访中,两组患者mRS评分1~2分的比例分别由治疗前的0上升至治疗后的100%和80%,从症状谱的改善情况看,两组患者症状改善最明显的是癫痫发作频率明显下降。

2.3 IA治疗其他自身免疫性脑炎 GAD抗体相关脑炎可表现为边缘性脑炎、僵人综合征、脑干受累综合征等^[15],临床表现具有多样性及重叠性。在不同的研究中,GAD抗体相关脑炎IA治疗疗效差异较大:一项前瞻性的研究发现^[8],GAD脑炎免疫吸附治疗后66.7%的患者获得改善,另一项回顾性研究发现^[9],GAD脑炎组患者IA治疗后早期及晚期随访期间mRS均无改善。

抗GABA_B脑炎是一种罕见的疾病,表现为边缘性脑炎、多灶性颅内病灶、癫痫发作^[16];抗mGluR5脑炎是一种非常罕见的疾病,表现为进行性精神障碍、认知功能下降、运动异常、和癫痫发作等,常并发于霍奇金淋巴瘤^[17]。上述两种AE的自身免疫抗体均为抗细胞表面抗原抗体,从目前的报道看,IA治疗对缓解病情、改善神经功能具有积极的作用^[8,10,12,18]。

抗Hu副肿瘤综合征与肿瘤关系密切,靶抗原位于神经元细胞核^[14],临床症状可表现为小脑变性、边缘性脑炎、脑脊髓炎、脑干脑炎、感觉周围神经病等,目前也归类为广义的AE^[6]。该疾病对免疫治疗反应较差,研究表明,免疫吸附及血浆置换对病情均无明显改善作用^[8]。

2.4 IA治疗抗体阴性AE 抗体检测在AE的诊断中具有重要作用,但AE的诊断仍以临床综合征结合排除诊断为

主,对于符合AE临床诊断标准但抗体检测阴性者,其IA治疗效果是一个值得关注的问题。EHRICH等^[18]的研究报告了1例抗体阴性的AE,治疗前后mRS评分由5分降至1分,KÖHLER等^[10]的研究中报告了1例抗体阴性的AE,治疗前后mRS评分由5分降至3分。因这些患者在IA的同时采用了激素及其他免疫治疗,因此,对于抗体阴性的AE,IA的疗效尚需更多的临床研究结果支持。

3 IA与PE治疗AE的疗效比较

PE用于AE急性期治疗的临床研究较多,疗效确定。目前,IA作为PE的替代方案,两者间疗效和安全性的对比研究是关注的重点。2016年据HEINE等^[8]报告的一个前瞻性病例对照研究,是比较PE和IA用于AE的疗效及安全性的少量研究之一。共入组患者21例,PE 11例,IA 10例。大部分患者治疗前接收过激素冲击(3~5 d,每天1000 mg甲基泼尼松龙)或IVIg(2 g/kg,5 d以上),患者疗效差或无结果。临床有效的定义为治疗后mRS评分降低 ≥ 1 。疗效结果为有效性比较:IA组和PE组的临床有效率分别为60%和67%,无显著差别,研究认为有同等疗效。但应注意PE和IA的治疗时机有明显差别,分别为4.7个月和14.1个月,且治疗次数更少。IA组无SAE,PE组有1例患者纤维蛋白原明显降低,随后置换液改为FFP出现过敏反应。总体而言IA的不良事件发生率明显低于PE。

4 安全性

IA对于神经系统疾病患者总体耐受性良好。相对血浆置换而言,IA治疗具有无需血浆及其他替代液,可防止传染性疾病,且不影响正常血浆成分,单次吸附清除的抗体量可达到PE的2~3倍的优点^[1]。可能存在的一些相关的并发症包括低血压、心动过速、心动过缓、头痛和恶心,以及因纤维蛋白原消耗以及通过静脉通路使用抗凝剂相关的出血或血肿,其中最常见的并发症是低血压和纤维蛋白原减少^[19]。

5 问题与展望

AE是一类罕见疾病,对于该疾病的IA治疗,目前仍存在适应症欠明确、研究样本量较小、疗效评价指标相对单一、随访时间不足等问题^[19-20]。从目前有限的研究结果来看,IA作为血浆置换的替代选择方案,在治疗抗神经元表面抗原抗体阳性AE上的疗效和安全性是令人鼓舞的,这些研究为IA治疗AE提供了IV级证据^[9]。随着研究的进一步深入,更大样本量的RCT研究有望为IA治疗提供更有力的循证依据。

参 考 文 献

- [1] OJI S, NOMURA K. Immunoabsorption in neurological disorders [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(5): 671–676.
- [2] ULLRICH H, KUEHN P. New trends in specific immunoabsorption[J]. *Transfus Apher Sci*, 2004, 30(3): 223–231.
- [3] KLINGEL R, HEIBGES A, FASSBENDER C. Plasma exchange and immunoabsorption for autoimmune neurologic diseases – current guidelines and future perspectives[J]. *Atheroscler Suppl*, 2009, 10(5): 129–132.
- [4] MATIC G, BOSCH T, RAMLOW W. Background and indications for protein A–based extracorporeal immunoabsorption[J]. *Ther Apher*, 2001, 5(5): 394–403.
- [5] HIRANO R, HIRATA N. Immunoabsorption using Immusorba TR and PH[J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(5): 661–665.
- [6] 关鸿志, 王佳伟. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 91–98.
- [7] DALMAU J, LANCASTER E, MARTENEZ–HERANADEZ E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti–NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63–74.
- [8] HEINE J, LY L T, LIEKER I, et al. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study[J]. *J Neurol*, 2016, 263(12): 2395–2402.
- [9] DOGAN O M, GOLOMBECK K S, BIEN C, et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(2): e207.
- [10] KOHLER W, EHRLICH S, DOHMEN C, et al. Tryptophan immunoabsorption for the treatment of autoimmune encephalitis[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(1): 203–206.
- [11] YANG Y, ZHANG B, LI M, et al. Successful treatment with immunoabsorption therapy in four patients with severe and refractory anti–N–methyl–D–aspartate receptor encephalitis[J]. *J Clin Apher*, 2021, 36(6): 886–892.
- [12] CHEN J, FENG L, ZHOU H, et al. Immunoabsorption with staphylococcal protein A column in autoimmune encephalitis[J]. *Transfusion*, 2021, 61(11): 3272–3276.
- [13] IRANI S R, ALEXANDER S, WATERS P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel–complex proteins leucine–rich, glioma inactivated 1 protein and contactin–associated protein–2 in limbic encephalitis, Morvan’s syndrome and acquired neuromyotonia[J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2734–2748.
- [14] KALMAN B. Autoimmune Encephalitis: A Broadening Field of Treatable Conditions[J]. *Neurologist*, 2017, 22(1): 1–13.
- [15] DADE M, BERZERO G, IZQUIERDO C, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti–GAD Antibodies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3701.
- [16] ZHU F, SHAN W, LV R, et al. Clinical Characteristics of Anti–GABA–B Receptor Encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 403.
- [17] SPATOLA M, SABATEER L, PLANAGUMA J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects[J]. *Neurology*, 2018, 90(22): e1964–e1972.
- [18] EHRLICH S, FASSBENDER C M, BLAES C, et al. [Therapeutic apheresis for autoimmune encephalitis: a nationwide data collection][J]. *Nervenarzt*, 2013, 84(4): 498–507.
- [19] FASSBENDER C, KLINGEL R, KOHLER W. Immunoabsorption for autoimmune encephalitis[J]. *Atheroscler Suppl*, 2017, 30: 257–263.
- [20] SEIFERT HELD T, EBERHARD K, LECHNER C, et al. Functional Recovery in Autoimmune Encephalitis: A Prospective Observational Study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641106.

【中图分类号】 R742 (收稿日期:2021–06–28)

【文献标识码】 A (责任编辑:李立)