



点 评

静脉输注免疫球蛋白可能具有抗埃博拉病毒的潜在作用

葛瑛, 李太生*

中国医学科学院, 北京协和医院感染科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: litsh@263.net

收稿日期: 2014-11-12; 接受日期: 2014-12-07; 网络发表日期: 2014-12-22

国家自然科学基金(批准号: 30671538)资助项目

埃博拉病病毒(Ebola virus disease, EVD)是一种单股负链 RNA 病毒, 属于丝状病毒科, 最早在 1976 年被发现, 至今已在非洲多次爆发流行. 近期发生在在几内亚的埃博拉病毒病迅速蔓延至西非邻国, 大量的感染病例及高死亡率引起了国际社会的高度关注. EVD 的临床潜伏期 2~21 天, 急性起病, 初始症状包括发热、畏寒、肌痛、头痛和极度乏力, 症状逐渐加重并出现类似严重的炎症反应综合征的表现, 后期可以出现多脏器功能衰竭和休克, 但毛细血管渗漏的表现和急性肺损伤的症状比细菌感染所致的脓毒症要少见. 患者最终的预后决定于不同个体不同的免疫状况及病毒的毒力. 目前 EVD 的死亡率在 50%~60%^[1].

国际上目前尚无批准用于埃博拉病毒病的确切有效的药物. 医学界寻找对抗埃博拉病毒的治疗方法面临着前所未有的挑战. 目前已知的经验性的抗病毒治疗, 包括利巴韦林、INF- α 以及抗病毒血清等方案在动物实验中的结果都不理想, 但也有部分实验提示可以改善生存率. 有研究显示, 核苷类抑制剂可以抑制一种 S-腺苷高半胱氨酸水解酶(SAH)在 BALB/c 小鼠模型实验中可以抑制扎伊尔型埃博拉病毒. SAH 通过间接的抑制埃博拉病毒复制过程中的的转甲基过程发挥作用. Simth 等人^[2]发现恒河猴暴露

于致死剂量的埃博拉病毒后, 早期应用 INF- β 干预治疗可以显著延长生存时间, 但对于病死率的影响并不明显. 研究人员也进行了被动免疫相关的研究, 主要是采用马血清和人抗毒血清. 实验室应用 INF-2b 联合人抗毒血清治疗感染埃博拉病毒的猕猴, 结果显示, 可以延长生存时间但并不能改善生存率^[3]. 1995 年刚果共和国埃博拉病毒爆发流行期间, 曾有研究人员应用人抗毒血清治疗 8 例 EVD 患者, 仅 1 例死亡, 但随后的实验都无法证实这种抗毒血清疗效, 因此目前认为抗毒血清仅对部分个体有效. 关于埃博拉 DNA 疫苗的研究无论是针对包膜蛋白 GP 的基因还是核衣壳蛋白 NP 基因均能在感染的成人小鼠模型中实现, 这种疫苗的表面包被着 GP 或者 NP 基因, 运用基因枪通过皮肤溶解颗粒导弹法将其导入体内. 这些疫苗均能诱导机体产生抗体, 并用 ELISA 方法检测, 也能够诱导产生细胞毒 T 细胞免疫反应^[4]. 另外一些对于抗埃博拉病毒药物的研究, 虽尚未被美国食品药品监督管理局批准, 但仍值得关注. 研究方向不仅仅在于抑制病毒的复制时活化的蛋白 C, 也包括一种重组丝虫类的抗凝剂 NAP, 可以抑制活化的组织因子 VII 复合物. NAP 可以通过减少在重症病例中严重的炎症反应综合征导致的纤维蛋白原沉积, 从而改善凝血机能异常. 所有这些方法都是在暴露之

引用格式: 葛瑛, 李太生. 静脉输注免疫球蛋白可能具有抗埃博拉病毒的潜在作用. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 98–100

英文版见: Ge Y, Li T S. May early intervention with intravenous immunoglobulin pose a potentially successful treatment for Ebola virus infection? Sci China Life Sci, 2015, 58: 108–110, doi: 10.1007/s11427-014-4794-z

前或刚刚暴露于病毒后进行,在目前尚无有效预防、治疗方案的前提下,支持治疗、严格管理病人、防止疫情扩散仍是主要采取的措施,但从目前形势看仍不能很好的阻止疫情进展。

EVD 的发病机制目前人类了解甚少,之前少量的动物模型研究结果与实际人类感染的临床表现仍存在不少差异。出血热病毒攻击人体最常见的方式就是使受感染的个体丧失对于病毒攻击产生的免疫反应的调节控制^[5]。EVD 所导致的终末多脏器功能衰竭就是病毒感染的组织器官受损以及机体免疫功能的损伤。在病毒疾病爆发时,病毒株的变异所致的影响是很少的,而宿主的免疫反应是决定疾病最终结局的关键。从埃博拉病毒感染中能否恢复与感染早期很好的控制炎症反应密切相关,这包括诱导早期抗病毒抗体的产生,降低 T 细胞的凋亡,快速清除病毒血症。目前的形势迫使我们寻找一种相对廉价的,可以早期实施的,能够有效抑制病毒表达的方法。或许可以从之前一些临床经验中得到一些启示。2008 年 3 月至 5 月,在中国安徽省发生了人肠道病毒 EV-71 导致的手足口病的爆发流行,共 61459 例感染病例,其中 38 例死亡。这次流行中患者的中枢神经系统表现比较突出,部分重症病例接受了静脉输注免疫球蛋白的治疗。谢静等人^[6]对这其中的部分患者的血标本进行了 T 细胞亚群检测,并把是否存在中枢神经系统受累的不同组病例进行了分析比较,发现在那些出现中枢受累的患者急性期血中 B 淋巴细胞的计数和比例都远高于对照组,在经过 2~3 周后进入恢复期时数值和比例也迅速恢复正常,血 IgG 水平在重症中枢受累组明显高于轻症无中枢受累组,因此认为免疫表型与疾病严重程度明确相关,并推测严重 EV-71 感染的患者中枢神经系统症状迅速恢复与机体 IgG 水平或在疾病急性期输注免疫球蛋白后的 B 细胞水平增加有关。之前也曾有不同的病例报道显示,应用静脉输注免疫球蛋白治疗慢性肠道病毒感染可以缓解病情。免疫球蛋白是由 B 细胞和浆细胞产生的分子量较大的 Y 型蛋白,在临床上用于原发免疫缺陷病的替代治疗(200~400 mg kg⁻¹ 3w⁻¹),大剂量静脉输

注免疫球蛋白也被广泛应用于自身免疫病和经验治疗效果不佳的细菌或病毒感染引起的炎症反应异常。免疫球蛋白的制备需要从大量人份的血浆中提取,事实上在临床实践中特殊免疫状态情况下的应用经常是超适应症的。免疫球蛋白的作用机制目前多认为是促进抗原递呈细胞成熟,调控 T 淋巴细胞以及抗炎的作用,近来还有研究者发现,免疫球蛋白可以作为一种“天然抗体”参与机体免疫调节,使细胞表面受体保持稳态^[7]。有研究发现,在一组格林巴利综合征患者的治疗过程中,应用 IVIg 治疗 7 天时可以检测到大量的浆细胞分泌,而这部分浆细胞并不是来自于输注的 IVIg,也不是人体自身携带,因为这部分浆细胞是 HLA-DR^{high}/CD138/CXCR4 均低表达类型,而这些浆细胞的绝对计数与格林巴利综合征的神经系统预后呈明显负相关,因此得出结论,IVIg 在格林巴利综合征患者可以促进浆细胞的募集,在第 7 天时浆细胞的数值可以很好的预测疾病的预后。

我们需要寻找一种能够在不发达或者发展中国家普遍使用的治疗手段,目前 IVIg 预防和治疗原发抗体缺乏免疫缺陷所致的感染仍是其主要适应症。而在病毒感染所致疾病中,调节机体由于病毒攻击靶器官造成的严重的炎症反应是至关重要的,静脉输注 IVIg 已有报道成功治疗了流感病毒脑炎^[8],IVIg 联合抗病毒药物在异基因干细胞抑制患者中治疗呼吸道合胞病毒肺炎也被证实可以减缓呼吸衰竭的发生并降低死亡率^[9]。抗病原体的特异性免疫与非特异性免疫之间互相作用,静脉输注 IVIg 可以帮助患者重建特异性与非特异性免疫,这在 HIV 病毒或 H1N1 流感病毒感染患者中也被证实^[10]。因此我们设想 IVIg 早期应用有可能使埃博拉感染者获益。

静脉输注免疫球蛋白目前在临床上有广泛的应用,它对于病毒感染性疾病可能是有效的,尤其是那些对经验性抗病毒药物治疗反应不佳的患者,像埃博拉病毒,而目前研究者对于该领域相关发病机制及更进一步的分子学水平的研究仍有很多空白,值得我们去更深入的研究和探讨。

参考文献

- 1 Townner J S, Sealy T K, Khristova M L, et al. Newly discovered Ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PloS Pathog.* 2008; 4:e100212
- 2 Smith L M, Hensley L E, Geisbert T W, et al. Interferon- β therapy prolongs survival in *Rhesus macaque* models of Ebola and Marburg

- hemorrhagic Fever. *J Infect Dis*, 2013, 208: 310–318
- 3 Sullivan N J, Sanchez A, Rollin P E, et al. Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates. *Nature*, 2000, 408: 605–609
 - 4 Elshabrawy H A, Fan J, Haddad C S, et al. Identification of a broad-spectrum antiviral small molecule against severe acute respiratory syndrome coronavirus and Ebola, Hendra, and Nipah viruses by using a novel high-throughput screening assay. *J Virol*, 2014, 88: 4353e65
 - 5 Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4: 487–498
 - 6 Xie J, Jiao Y, Qiu Z F, et al. Significant elevation of B cells at acute stage in enterovirus 71-infected children with central nervous system involvement. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42: 931–935
 - 7 Izumi M, Christophe P, Karim D, et al. Prominent plasmacytosis following intravenous immunoglobulin correlates with clinical improvement in Guillain-barre syndrome. *PloS One*, 2008, 3: e2109–2118
 - 8 Sundblad A, Marcos M A, Malanchere E, et al. Observations on the mode of action of normal immunoglobulin at high doses. *Immunol Rev*, 1994, 139: 125–158
 - 9 Makhoul B, Braun E, Herskovitz M, et al. Hyperimmune gammaglobulin for the treatment of West Nile virus encephalitis. *Isr Med Assoc J*, 2009, 11: 151–153
 - 10 Shen X, Tomaras G D. Alterations of the B-cell response by HIV-1 replication. *Curr HIV/aids Rep*, 2011, 8: 23–30