

• 综述 •

多发性硬化的药物治疗研究进展

屈 赵^{1,2}, 尹琳琳^{1*}, 王 奇², 李 林¹

1. 首都医科大学宣武医院, 北京 100053

2. 广州中医药大学 临床药理研究所, 广东 广州 510405

摘 要: 多发性硬化 (MS) 的药物治疗方案近年来发生了显著的变化: 从作用于全身副作用较大的激素类药物发展为针对特定免疫细胞的靶向药物; 从经 sc、im 或 iv 等非肠胃途径给药发展为方便的口服药物。在诸多治疗方案中, 免疫调节类药物、神经保护类药物和干细胞移植疗法目前在临床上占主导地位。随着对 MS 病理学研究的发展, 免疫调节类药物已逐步被人们所认识。按免疫调节类药物直接靶向的免疫细胞的不同对药物进行分类, 对药物的作用特点、临床使用情况、毒副作用等进行综述, 同时对神经保护剂和干细胞移植疗法做简要阐释。

关键词: 多发性硬化; 免疫调节类药物; 神经保护剂; 干细胞移植疗法

中图分类号: R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)04-0438-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.027

Research progress on drug therapy for multiple sclerosis

QU Zhao^{1,2}, YIN Lin-lin¹, WANG Qi², LI Lin¹

1. Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China

2. Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

Abstract: Therapeutic strategies for multiple sclerosis (MS) have radically changed in recent years: from glucocorticoids with toxicity and side-effects to targeted drugs for specific immune cells; from systematic administration, such as sc and iv injection to convenient ig administration. As we known, among these therapeutic drugs, immunomodulatory drugs, neuroprotective agents, and stem cells transplantation treatment occupy a dominant position. With the development of the research in pathology, immunomodulatory drugs have been accepted step by step. According to the immunomodulatory drugs targeting the immune cells directly, they are classified, and their function characteristics, clinical usage, and side effects are summarized. Moreover, we will also discuss the neuroprotective agent and stem cells transplantation concisely.

Key words: multiple sclerosis; immunomodulatory drugs; neuroprotective agents; stem cells transplantation treatment

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是以中枢神经系统 (CNS) 炎性脱髓鞘病变为特征的自身免疫性疾病。该病约 5% 的患者并无症状而是在死后解剖发现脑内存在 MS 病灶; 约 85% 的 MS 患者初发时表现为复发缓解型多发性硬化 (relapse remitting multiple sclerosis, RRMS) 的临床症状; 其中 30% 发展为继发进展型多发性硬化 (secondary progressive

multiple sclerosis, SPMS), 发病初期反复复发缓解的病程趋缓。约 10% 的患者属于原发性进展型多发性硬化 (primary progressive multiple sclerosis, PPMS), 无法看到明显缓解的病程, 而是自病程开始便持续恶化, 预后最差。传统观点认为, MS 是 Th1 细胞和巨噬细胞浸润病灶而引起的髓鞘脱失、轴突和神经元损伤的 CNS 慢性炎症性疾病。然而, 越来越多证

收稿日期: 2014-01-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81001656、81341088、81273817); 首都卫生发展科研专项 (首发 2011-1001-06); 北京市优秀人才培养资助项目 (2012D005018000010)

作者简介: 屈 赵 (1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: 978787975@qq.com

*通信作者 尹琳琳 (1977—), 女, 副研究员, 研究方向为神经免疫性疾病的中药干预策略。Tel: (010)83198881 E-mail: yinll913@126.com

据表明其他调节性免疫细胞如 Th17、外周 B 细胞,固有免疫细胞如树突细胞、自然杀伤细胞和小胶质细胞在 MS 的发生、发展中也起重要作用,这些都可能为 MS 的治疗提供新的潜在作用靶点。本文根据作用靶点的不同对药物进行分类,对药物的作用特点、临床使用情况、毒副作用等进行综述,同时对神经保护剂和干细胞移植疗法做简要阐释,希望能够对抗 MS 新药的研发和临床用药提供帮助。

1 靶向白细胞的药物

白细胞透过遭破坏的血脑屏障迁移进入中枢是 MS 的重要病因之一。进入中枢后,白细胞将识别特定靶抗原/I 型人类白细胞抗原(HLA),继而激活 CNS 内炎症级联反应,最终引发中枢神经损伤。因此,抑制白细胞向 CNS 的迁移有利于改善患者症状。

1.1 那他株单抗(natalizumab)

人源化单克隆抗体那他株单抗能直接作用于表达在活化的淋巴细胞、单核细胞等细胞表面的整合素 VLA4 黏附分子的 $\alpha 4$ 亚基^[1],从而抑制 T 细胞、B 细胞及单核细胞通过黏附分子的介导向 CNS 浸润。该药于 2004 年获得美国 FDA 批准上市,尽管后期研究显示该药物存在诱发进行性多灶性白质脑病(PML)的风险^[2],但该药在 MS 的急性复发治疗上有显著疗效,综合评估那他株单抗的益处超过其风险,该药已成为 MS 治疗市场中销售额增长速度较快的药物之一。为降低其诱发 PML 的风险,那他株单抗的使用过程必需密切监视,药监部门应出台更严格的限制使用规定。临床研究(NCT00493298)显示,那他株单抗在治疗过程未出现新的安全性事件,并能将年复发率从 1.99%降低到 0.31%,EDSS 评分也比治疗前低^[3]。

1.2 芬戈莫德(fingolimod, FTY720)

芬戈莫德属 1-磷酸鞘氨醇受体(S1P)激动剂,于 2010 年获得美国、俄罗斯及欧盟药政当局批准而成为首个口服给药治疗复发-缓解型 MS 的新药^[4]。芬戈莫德可通过与 G 蛋白偶联 S1P 受体的相互作用诱导淋巴细胞静止并隐退到淋巴结,从而抑制自发反应性 T 细胞入侵^[5]。与传统免疫抑制剂不同的是,芬戈莫德可反向影响 T 细胞在病毒入侵中的作用。此外,该药还能直接调节树突细胞的成熟和下调特定的前炎症因子、促进少突胶质细胞成熟、髓鞘生成和星形胶质细胞增生。短期安全性和耐受性评价研究显示,芬戈莫德有诱发无症状心率减缓的倾向^[6]。

2 靶向 T 细胞的药物

自身反应性 $CD4^+$ T 细胞聚集于血管周围和脑膜

下是 MS 等脱髓鞘病变的主要病理特征。 $CD8^+$ T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、 $V\gamma 2$ T 细胞、巨噬细胞入侵受损脑实质,通过主要组织相容性复合体(MHC)将自身抗原呈递给 T 细胞,从而引起 $CD4^+$ T 细胞增殖和活化并引发 Th1 介导的炎症反应。

2.1 达克珠单抗(daclizumab)

达克珠单抗能选择性与活性 T 细胞上的白介素-2 受体的 α 链(CD25)结合,从而抑制 T 细胞激活。一项 II 期临床试验显示,使用 2 mg/kg 达克珠单抗联合 IFN- β 治疗可较单用 IFN- β 治疗组降低 72% 的损害^[7]。尽管患者在用药过程中有严重感染和轻中度皮肤不良事件发生,达克珠单抗仍被认为具有较高的安全性和较好的耐受性。一项观察达克珠单抗长期的有效性和安全性的研究(单一用药,150 mg/月,治疗 52 周)预计将于 2015 年 9 月完成(NCT01051349);以评价该药免疫原性、药动学和药效学的 III 期临床试验(NCT01462318)和对 RRMS 的安全性和有效性的 III 期临床试验(NCT01064401)正在进行^[8]。

2.2 作用于 Treg 细胞的药物

胸腺和外周诱导 FOXP3+ $CD4^+$ $CD25^{+/-}$ Treg 细胞是修复免疫耐受关键,它能够使细胞效应器保持平衡。Treg 细胞通过抑制 T 细胞的活化和增殖来发挥其致耐受作用。破坏 Treg 细胞将导致免疫失衡而发生炎症和自身免疫反应。雷帕霉素是抑制器官排异反应的广谱药物,它能增强 FOXP3+ $CD4^+$ $CD25^{+/-}$ Treg 细胞的作用,致使 $CD4^+$ T 细胞减少。醋酸格拉替雷通过诱导 FOXP3+ $CD4^+$ $CD25^{+/-}$ Treg 细胞增殖来部分调节血脑屏障通透性;芬戈莫德亦能够增强 $CD4^+$ $CD25^{+/-}$ Treg 细胞的作用。雌激素不仅能直接抑制抗原呈递细胞和效应 T 细胞的自身免疫反应及血脑屏障通透性,还能增强 FOXP3+Treg 细胞的功能。

2.3 特定抗原疗法

近年来,口服免疫耐受治疗的研究已从实验室研究阶段逐步进入了临床实验。口服免疫耐受是指机体免疫系统在接触某种抗原时所产生的特异性无应答状态,这是一种特殊形式的免疫应答。用特定多肽片段封闭 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)或抗原提呈细胞表面的 MHC II 型复合物以阻断 T 细胞激活,从而引发免疫耐受。单一特定抗原靶点诱发的免疫耐受作用有限,在此将讨论特定多肽耐受、抗 CD3 单克隆抗体、DNA、T 细胞和 TCR 疫苗接种等范畴。

预先口服给予髓鞘碱性蛋白(MBP)可剂量相

关性地诱发免疫耐受,高剂量 MBP82-98 iv 500 mg (2 次/年)可诱发机体免疫耐受,临床试验显示该疗法可延缓 SPMS 和 PPMS 患者疾病进展。TCR 相关的共刺激信号缺乏将导致 T 细胞失能。人源化抗 CD3 单克隆抗体已被广泛用于治疗器官移植排斥反应和一些自身免疫性疾病。口服抗 CD3 单克隆抗体可抑制实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)进展,该过程没有细胞因子产生和 T 细胞激活。抗 CD3 单克隆抗体用于治疗 MS 的研究仍在酝酿之中。接种髓鞘 DNA 混合疫苗和髓鞘抗原基因疗法可显著降低 EAE 模型小鼠的复发率,但对疾病进展和长期功能恢复无显著疗效^[9]。接种疫苗治疗可降低 EAE 模型中 CD4⁺或 CD8⁺T 细胞数量,提示灭活自体疫苗存在潜在耐受性。

3 靶向 B 细胞的药物

尽管 MS 所致 CNS 脱髓鞘在动物模型中主要以自身反应性 T 细胞的方式呈现,但许多研究报道体液免疫应答在 MS 发病机制中同样扮演重要角色^[10]。在 MS 患者的脑脊液和脑膜中出现大量慢性激活的 B 细胞、浆细胞。B 细胞能够分泌细胞因子和提呈抗原导致 T 细胞和巨噬细胞激活,引发 CNS 炎症和损伤。因此,耗竭自身反应性 B 细胞也是有效治疗 MS 的策略之一。利妥昔单抗(rituximab)是一种特异性结合 CD20 抗原的人-鼠嵌合的单克隆抗体,可迅速消耗外周血中的 CD20 阳性 B 细胞,是美国 FDA 批准的用于治疗癌症的药物,同时也被用于自身免疫性疾病和 MS 的治疗。

4 混合靶向药物

4.1 阿仑珠单抗(alemtuzumab)

阿仑珠单抗是一种人源的抗 CD52 的单克隆抗体,CD52 蛋白表达于 T 细胞、B 细胞和单核细胞的表面。阿仑珠单抗可诱导这些细胞直接溶解,使可能到达 CNS 的自体反应性淋巴细胞数量减少。在 SPMS 患者中应用阿仑珠单抗冲击治疗可降低疾病的复发率,但对患者的残障程度无明显改善作用。

4.2 拉喹莫德(laquinimod, AbR-215062)

拉喹莫德是新合成的免疫调节剂,其特定作用方式还有待阐明。RRMS 患者接受拉喹莫德治疗两年,虽然在临床复发率 and 功能缺失方面没有显著差异,但与对照组相比在核磁共振成像(MRI)上活动病灶呈剂量相关性减少。此药安全并且有较好的免疫耐受,可作为干扰素(IFN)的协同药物或是对 IFN- β 无应答的替代治疗药物。

4.3 克拉屈滨

克拉屈滨(2-chlorodeoxyadenosine, 2-CdA)是腺苷脱氨酶的核苷类似物,具有选择性淋巴毒性,通过干扰淋巴细胞增殖达到改变 MS 病程的目的。克拉屈滨是全球范围内获准上市的第一个能够改变疾病病程的口服治疗药物,能减少 RRMS 和 SPMS 患者 MRI 病灶上的强化^[11],但能否改变疾病进程、减少复发仍缺乏有力证据。在口服安全性方面也缺乏有力证据,因此在 2011 年未获得 FDA 的批准。

4.4 特立氟胺(teriflunomide)

特立氟胺是合成的抗增殖活性的嘧啶抑制物,是来氟米特的代谢物,用于治疗类风湿性关节炎。特立氟胺在 EAE 模型中显示有效。RRMS 或 SPMS 的患者接受 12 周的特立氟胺治疗后,活动病灶数量显著减少。特立氟胺的 III 期临床试验显示其在缓解神经后遗症、静脉使用皮质醇激素和降低住院率方面有一定作用,其安全性、有效性有待进一步评估^[12]。

4.5 霉酚酸脂(mycophenolate mofetil)

霉酚酸脂是具有免疫抑制作用的前体药物,其可通过抑制白细胞凋亡、削弱内皮黏附以及抑制 T 细胞、B 细胞迁移等多条途径调节而发挥作用。II 期临床试验显示霉酚酸脂联合 IFN- β 1a 治疗能降低 RRMS 患者的复发率和抑制疾病进展^[13]。

5 神经保护剂

5.1 谷氨酸盐受体调节剂

众所周知,在活动期 RRMS 和进展期 SPMS 患者脑脊液中谷氨酸盐受体水平高表达,似乎与疾病的严重程度相关。有证据显示谷氨酸盐可能影响 T 细胞的活化和迁移从而促进 CNS 细胞炎症,谷氨酸受体拮抗剂可改善 EAE 和 MS。利鲁唑神经保护类谷氨酸盐受体调节剂,能抑制谷氨酸盐突触的释放,减少其兴奋性细胞毒性、抑制谷氨酸盐调节的 T 细胞活化和迁移。预防给药使 EAE 动物模型好转,其作用机制与脱髓鞘和轴突损伤的减轻有关。

5.2 米诺环素

米诺环素是半合成的口服四环素类抗生素,能渗入 CNS,具有多向性的生物效应。除具有抗菌效果外,体外研究发现它还能抑制金属基质蛋白酶活性,减少 MMP-9 产物,降低 T 淋巴细胞游走^[14],可作为预防或治疗药物抑制疾病的活动和进展。

6 干细胞移植

6.1 神经干细胞移植

运用多能神经干细胞自我更新的作用促进其定

向分化为少突胶质细胞以修复 MS 中受损的髓鞘。将人神经干细胞 (NSCs) 和胚胎干细胞 (ESCs) 的神经球经鞘内注射或全身给药移植入 EAE 小鼠, 干细胞能定向分化为少突胶质细胞并具有修复髓鞘的潜能^[15]。此外, 最新研究提示 NSCs 还可能通过以下机制来减轻脑内炎症反应: 减少淋巴细胞浸润、细胞黏附分子 1 (ICAM1) 和淋巴细胞功能相关抗原 (LFA1) 表达的减少、移植性 Treg 细胞的上调等。由于 MS 是多灶性疾病, 神经干细胞可调节全身而不仅是髓鞘, 通过干细胞移植使 CNS 重建尚在实验阶段, 因此神经干细胞移植是一个有广阔前景的治疗方法。

6.2 造血干细胞移植

自体造血干细胞移植 (HSCT) 有利于 MS 患者炎症阶段免疫系统重建, 因此被纳入到脱髓鞘疾病的研究中。由于 HSCT 具有严重感染和移植相关死亡风险, 目前正在进行安全性、有效性和长期耐受性实验。

7 结论

对 MS 的认识在过去 10 年发生了根本性的改变, 发病早期 CNS 炎症和神经元损伤是其主要病理特征, 导致多个脑区多水平的免疫病理改变, 特别是固有免疫系统的功能降低在疾病的持续和进展中扮演重要角色。疾病进展期治疗药物功效欠佳主要因为药物控制复发病状的同时影响自身适应性炎症因子, 使其修复固有免疫系统的作用降低; 此外, 多数治疗药物对修复受损神经元无效。MS 是一种病因、病机复杂的异质性疾病, 其治疗应从多方面入手, 药物的设计应尽可能促进神经元功能的恢复、抑制神经损伤、增强固有免疫系统功能。靶向神经修复的药物在不久的将来将成为治疗 MS 的主体, 促进髓鞘再生修复的小分子化合物 benztropine 对 MS 动物模型有很好的疗效, 优于目前临床一线使用的 2 种免疫抑制剂 γ -干扰素和芬戈莫德^[16]。口服治疗 MS 的促进髓鞘再生修复的药物将成为今后 MS 治疗药物的发展趋势。

参考文献

- [1] 吴 焱. 多发性硬化病治疗药物发展现状、研发进展和市场趋势 [J]. 上海医药, 2011, 32(6): 301-303.
- [2] Kleinschmidt-DeMasters B K, Tyler K L. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple

- sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(4): 369-374.
- [3] Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, *et al.* Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, doi:10.1136/jnnp-2013-306936.
- [4] 刘 魏, 王芹芳. 新型口服多发性硬化症治疗药物 [J]. 河北化工, 2012, 35(2): 25-27.
- [5] Cyster J G. Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 127-159.
- [6] Gold R, Comi G, Palace J, *et al.* Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study [J]. *J Neurol*, 2014, 261(2): 267-276.
- [7] Wynn D, Kaufman M, Montalban X, *et al.* Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4): 381-390.
- [8] Milo R. The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2014, 7(1): 7-21.
- [9] Scott D W. Gene therapy for immunological tolerance: using 'transgenic' B cells to treat inhibitor formation [J]. *Haemophilia*, 2010, 16(102): 89-94.
- [10] Dobson R, Meier U C, Giovannoni G. More to come: humoral immune responses in MS [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 240/241: 13-21.
- [11] Rice G P, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group [J]. *Neurology*, 2000, 54(5): 1145-1155.
- [12] O'Connor P W, Lublin F D, Wolinsky J S, *et al.* Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use [J]. *J Neurol*, 2013, 260(10): 2472-2480.
- [13] Vermersch P, Waucquier N, Michelin E, *et al.* Combination of IFN beta-1a (Avonex) and mycophenolate mofetil (Cellcept) in multiple sclerosis [J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(1): 85-89.
- [14] Maier K, Merkler D, Gerber J, *et al.* Multiple neuroprotective mechanisms of minocycline in autoimmune CNS inflammation [J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 25(3): 514-525.
- [15] Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, *et al.* Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis [J]. *Nature*, 2003, 422(6933): 688-694.
- [16] Deshmukh V A, Tardif V, Lyssiotis C A, *et al.* A regenerative approach to the treatment of multiple sclerosis [J]. *Nature*, 2013, 502(7471): 327-332.