

## 醋酸格拉默治疗中枢神经系统疾病的研究进展

陈 丽, 高 超, 任 宁

天津市环湖医院 神经内科, 天津 300350

**摘 要:** 醋酸格拉默是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗复发 - 缓解型多发性硬化的药物, 能调节先天性和适应性免疫调节系统, 包括树突状细胞、单核细胞、B 细胞和 T 调节细胞, 从而中断多发性硬化的发病过程。研究表明醋酸格拉默诱导的免疫细胞可以进入炎症部位释放抗炎因子, 缓解病理过程。除此之外, 醋酸格拉默还具有神经保护作用, 包括促进神经营养因子的释放, 促进髓鞘再生, 同时醋酸格拉默在阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症等动物模型上也证实了它的有效性。就醋酸格拉默作用机制及其在中枢神经系统自身免疫疾病、退行性疾病中的作用进行综述。

**关键词:** 醋酸格拉默; 多发性硬化; 神经保护作用; 退行性疾病

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2021)05 - 1084 - 08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.044

## Progress on glatiramer acetate for treatment of central nervous system diseases

CHEN LI, GAO Chao, REN Ning

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

**Abstract:** Glatiramer acetate is a Food and Drug Administration (FDA) - approved drug for treatment of relapsing remitting multiple sclerosis, which modulates the innate and adaptive immune system, including dendritic cells, monocytes, B cells, and T cells, to interrupt the progression of multiple sclerosis. It has been reported that glatiramer acetate -induced immune cells can enter the site of inflammation and release anti-inflammatory factors, alleviating the pathological process. In addition, glatiramer acetate also has neuroprotective effects, including the release of neurotrophic factors and the regeneration of myelin. Besides this, glatiramer acetate promoted the immune-mediated neuroprotective response in several models of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and depression. This article is aimed at reviewing the mechanism of glatiramer acetate and its role in CNS autoimmune diseases and degenerative diseases.

**Key words:** glatiramer acetate; multiple sclerosis; neuroprotective effect; degenerative disease

多发性硬化是一种自身免疫性疾病, 具有时间多发性和空间多发性, 炎症和脱髓鞘以及轴突的广泛损伤是该疾病病理的核心部分。醋酸格拉默是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗复发 - 缓解型多发性硬化的药物。20 世纪 60 年代, 醋酸格拉默由以色列魏茨曼科学研究所 Sela 教授、Arnon 教授以及他们的同事们合成。醋酸格拉默是一种由 L-丙氨酸、L-赖氨酸、L-谷氨酸和 L-酪氨酸以 4.2 : 3.4 : 1.4 : 1.0 的比例组成的多肽混合物<sup>[1]</sup>。最初, 这种人工合成多肽被发现与自身抗原 MBP 结构极为相似, 猜测它可以诱导出多发性硬化的动物模型, 出人意料的是它不但不能诱导多发性硬化的动

物模型, 反而可以治疗多发性硬化的动物模型。研究表明醋酸格拉默能调节先天性和适应性免疫调节系统, 加强免疫调节网络, 从而中断多发性硬化、退行性疾病等的发病过程。醋酸格拉默目前是第一个、也是唯一一个有效成分是人造高分子聚合物的治疗药物。由于这种独特的特性, 醋酸格拉默的机制被广泛研究。本文就醋酸格拉默的免疫调节、神经保护及其在中枢神经系统自身免疫性疾病、慢性退行性疾病发展中的作用进行综述。

### 1 免疫调节作用

#### 1.1 外周免疫调节

醋酸格拉默诱导了免疫系统网络的广泛调节。

收稿日期: 2021-01-03

基金项目: 天津市科技计划项目 (16ZXMJSY00010)

作者简介: 陈 丽, 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为神经免疫。E-mail: chenli06015105009@126.com

最初的研究侧重于醋酸格拉默与抗原递呈细胞上的 MHC II 类分子的结合,并且这种结合不需要细胞内的加工<sup>[2]</sup>,因此醋酸格拉默和 MHC II 结合与 MBP 肽的结合存在竞争作用。这种竞争性结合 MHC II 类分子可以阻止其他抗原的提呈,从而减少了有害 T 细胞的激活。此外有实验证明,醋酸格拉默诱导了人类抗原提呈细胞功能和表型发生改变,如树突细胞、单核细胞,使他们向抗炎的表型转变。在醋酸格拉默治疗的多发性硬化患者体内,树突细胞释放的 TNF- $\alpha$ 、IL-12 减少,IL-10 增加<sup>[3-4]</sup>。同时醋酸格拉默广泛抑制了单核细胞的炎性作用,使单核细胞向抗炎的 M2 型转化,释放 IL-10, TGF- $\beta$  增加,IL-12 和 TNF- $\alpha$  减少<sup>[5]</sup>。总之,对固有免疫的调节在醋酸格拉默的作用机制中占据着重要的作用。

大量的实验研究将醋酸格拉默的最主要的作用机制归结为能够诱导 T 细胞从前炎症状态向抗炎状态转变。醋酸格拉默除了能拮抗 MBP 的特异性 T 细胞反应外,还可以作为一种在 T 细胞中改变肽配体的诱导调节因子<sup>[6]</sup>。由于醋酸格拉默形似 MBP,可以在外周诱导出醋酸格拉默特异性 T 细胞,这种细胞作为一种免疫抑制细胞可以抑制 MBP 特异的效应 T 细胞的反应,从而达到免疫调节的作用。醋酸格拉默能诱导机体产生醋酸格拉默特异性 Th2 细胞和可能的醋酸格拉默特异性 Th3 细胞,这些细胞能产生 IL-4、IL-10 和 TGF- $\beta$ <sup>[7]</sup>。醋酸格拉默诱导的 T 细胞可以产生 Th2/3 分泌的细胞因子,而其他抗原如 MOG、PLP 所激活的 T 细胞却不能产生这些因子<sup>[8]</sup>。这些结果表明了醋酸格拉默活化的 T 细胞分泌的抗原细胞因子通过“旁路抑制”途径抑制致病的自身反应性 T 细胞<sup>[9]</sup>。在多发性硬化中,醋酸格拉默的作用下,从促炎症偏 Th1 细胞因子谱向抗炎的偏 Th2 因子谱的转变表明了醋酸格拉默诱导的细胞参与了多发性硬化的治疗<sup>[10]</sup>。

在多发性硬化中,醋酸格拉默诱导的 Th2/3 细胞因子对多发性硬化的动物模型起抑制作用,但醋酸格拉默还能保护 IL-4、IL-10 缺陷及 IL-4、IL-10 双缺陷小鼠,此研究表明似乎除了 Th2/3 细胞以外还有其他的机制在醋酸格拉默的治疗中发挥着作用。如一些研究表明醋酸格拉默能提高 Treg 细胞中 Foxp3 在体内外的表达活性<sup>[11]</sup>。还有实验表明醋酸格拉默治疗的多发性硬化的动物模型引起了 Treg 细胞的上升和 Th17 细胞的下降,并且从 mRNA 和

蛋白水平分别对他们特异性的转录因子 Foxp3 和 ROR $\gamma$  加以证实<sup>[12]</sup>。

除此之外,醋酸格拉默在多发性硬化患者中能诱导醋酸格拉默特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应<sup>[13]</sup>。这些细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞可能具有调节性能,其功能类似于 Tregs 或直接溶解靶细胞的致病性 CD4<sup>+</sup>T 细胞。在醋酸格拉默治疗葡萄膜炎、视网膜炎、关节炎、炎症性肠病和移植排斥性反应等非多发性硬化疾病的研究中发现,醋酸格拉默保护性的抑制作用是基于醋酸格拉默能够被抗原特异性受体直接识别<sup>[14]</sup>。

研究表明,在多发性硬化患者的治疗中,醋酸格拉默还能诱导抗体反应,这意味着 B 细胞在醋酸格拉默治疗多发性硬化的动物模型和多发性硬化中可能发挥着重要作用<sup>[15]</sup>。B 细胞在中枢神经系统自身免疫疾病中从两个方面发挥着作用<sup>[16]</sup>。一方面表达 CD5 和 CD1d 的 B 细胞通过产生高水平的 IL-10 显示出强大的免疫调节活性,可以调节 T 细胞反应和树突状细胞的抗原递呈功能<sup>[17]</sup>。另一方面致病 B 细胞促进了致病性 Th1 细胞、Th17 细胞的增加<sup>[18]</sup>。后者在小鼠上的研究结果与用单克隆抗体耗竭 B 细胞的临床研究结果一致,这表明在复发缓解型多发性硬化中减少炎症,能达到临床缓解<sup>[19]</sup>。

## 1.2 中枢免疫调节

药物的疗效要根据它作用于致病部位的效果来评价。虽然中枢神经系统被认为是免疫豁免的器官,但醋酸格拉默可以调节中枢的病理过程。由于醋酸格拉默皮下给药,一开始在注射部位或淋巴结等外周起到免疫调节作用。虽然研究表明,醋酸格拉默被树突细胞提呈,可以进入中枢神经系统<sup>[20]</sup>,但是足够多的醋酸格拉默在中枢神经系统原位激活这些细胞是不可能的。另有研究表明将标记醋酸格拉默活化的 T 细胞注射到外周,同时在中枢发现了它们的存在<sup>[21]</sup>。这说明中枢也存在着生理性的免疫监视功能,激活的 T 细胞可以进入中枢,尤其在血脑屏障受到破坏时会更明显。虽然有些醋酸格拉默特异性 T 细胞能与 MBP 交叉反应,但并不全都是这样的。人们一直在推测醋酸格拉默特异性 T 细胞能与髓鞘源性抗原和其他可能的抗原发生着广泛的交叉反应<sup>[22]</sup>。

在多发性硬化的动物模型中,醋酸格拉默诱导的 T 细胞高度表达两种主要的抗炎因子 IL-10 和 TNF- $\beta$ <sup>[23]</sup>。有趣的是中枢固有的细胞如星形胶质细

胞或小胶质细胞也可以分泌 IL-10 和 TNF- $\beta$ , 但 IFN- $\gamma$  是持续下降的。除此之外, 在醋酸格拉默治疗的多发性硬化的动物模型中, Th17 细胞显著下降, 而 Treg 细胞相应上升<sup>[12]</sup>。总之, 这些醋酸格拉默活化的 T 细胞分泌的抗炎细胞因子通过“旁路抑制”途径抑制致病的自身反应性 T 细胞。

## 2 神经保护作用

多发性硬化不仅涉及到自身的免疫反应, 同时也涉及到髓鞘轴索的损伤。在治疗多发性硬化中, 不仅要调节免疫反应, 同时也要加强神经保护, 促进神经修复和髓鞘的再生。研究表明, 这些醋酸格拉默特异性 T 细胞具有神经保护和修复的作用而不影响炎症过程。这可能有助于醋酸格拉默阻止或扭转多发性硬化的动物模型和多发性硬化中的一些神经元损害。

### 2.1 促进神经营养因子生成

神经营养因子是一类对神经元的发育、存活和凋亡起重要作用的蛋白质。其成员包括神经生长因子 (NGF)、脑源性生长因子 (BDNF)、神经营养因子 3 (NT-3)、神经营养因子 4 (NT-4) 等。最初发现醋酸格拉默活化的 T 细胞可以产生的神经营养因子是 BDNF, 同时又在多发性硬化的动物模型和多发性硬化患者中加以证实<sup>[23]</sup>。后来又相继发现醋酸格拉默可以促进 NT-3、NT-4<sup>[24]</sup>、胰岛素样生长因子 IGF-1<sup>[25]</sup>、IGF-2<sup>[26]</sup>的增加。

神经营养因子家族成员包括 BDNF、NT-3 和 NT-4 等, 这些神经营养因子对神经元功能和存活具有重要的调节作用。除了其在神经元的发育成熟作用外, 他们被证明可以促进轴突生长、髓鞘再生和神经元再生<sup>[27-28]</sup>。这些因素的上调对致病器官功能的恢复具有神经保护作用。有意义的是醋酸格拉默可以促进 BDNF 的生长, 即使这种治疗在慢性疾病晚期, BDNF 的水平也会有所提高。此外, 在 Mecp2 敲除小鼠体内 BDNF 的表达水平很低, 醋酸格拉默的治疗可以提高健康小鼠脑中 BDNF 水平<sup>[29]</sup>。在多发性硬化患者中, 经过醋酸格拉默治疗的患者血、脑脊液中的 BDNF 水平也会呈现上升趋势<sup>[30]</sup>。

### 2.2 减少中枢神经的损伤

有研究利用免疫组织化学和电子显微镜在多发性硬化的动物模型上证实了醋酸格拉默对原发疾病的靶点髓鞘具有保护作用<sup>[31-33]</sup>。在由 MOG 诱导的多发性硬化的动物模型中, 醋酸格拉默被证明对轴索的损伤也具有保护作用, 在视网膜神经节的

表现尤为突出<sup>[34]</sup>, 减少了轴突的退化和神经元的变形<sup>[35]</sup>。运动神经元也在醋酸格拉默的治疗中得到一定的缓解<sup>[31]</sup>。最近一项研究采用 MRI 不同参数如 MTR 和 DTI 来检测评估全脑和特定受损区域, 醋酸格拉默在复发-缓解的多发性硬化的动物模型中对上述 MRI 参数具有恢复作用<sup>[36]</sup>。这些发现表明了醋酸格拉默对中枢神经的损伤具有保护作用。用醋酸格拉默预处理的多发性硬化的动物模型发现, 小鼠几乎无损伤。在疾病晚期或再次发作、明显的神经损伤已经表现出来的时候, 用醋酸格拉默治疗后显著减少了髓鞘和轴索的损害<sup>[36]</sup>。

### 2.3 加强中枢神经的修复作用

在中枢神经系统中, 形成髓鞘的少突细胞和神经元属于终末分化细胞, 对损伤具有有限的抵抗能力。它们主要依赖其前体细胞的更新如少突细胞祖细胞和神经元祖细胞, 它们进行增殖、迁移和分化, 形成子代细胞。需要指出的是, 中枢神经损伤本身就会触发修复过程<sup>[37]</sup>。在多发性硬化和多发性硬化的动物模型中, 髓鞘脱失变性后, 祖细胞受到刺激后迁移到损伤部位, 促进髓鞘的再生和神经元的再生, 起到修复作用<sup>[38]</sup>。然而, 修复作用大多发生在疾病的早期阶段。随着疾病的发展、加重, 少突胶质细胞耐受了这种慢性炎症状态, 自我修复功能急剧下降。因此多发性硬化治疗的另一个主要目的就是增加这种有限自发的自我修复能力。

通过扫描电子显微镜和免疫组织化学证实了在多发性硬化的动物模型中, 醋酸格拉默减少了髓鞘的损害, 在最近的研究中证实了醋酸格拉默增加了髓鞘再生的能力<sup>[31]</sup>。将醋酸格拉默的这种作用机制归结为促进少突胶质细胞祖细胞的增殖和存活, 同时促进其被招募到损伤部位, 从而提高了原位的髓鞘修复<sup>[33]</sup>。随后这个结论受到了质疑: 醋酸格拉默处理的多发性硬化的动物模型小鼠表现出的髓鞘再生是不是只是由于醋酸格拉默的抗炎作用使髓鞘免受损害。针对这个问题 Rina Aharoni 及其团队又展开了研究, 主要探究醋酸格拉默对产后 7~21 d 非病理条件下发育的神经系统的影响<sup>[39]</sup>。一般在出生后第 21 天小鼠髓鞘形成基本完成。他们采用免疫组织学和超微结构分析发现在 14 日龄小鼠的醋酸格拉默干预组和 PBS 干预组相比, 脊髓髓鞘轴突的数量厚度显著增加, 这意味着醋酸格拉默促进了神经系统的全面发展。应当指出, 在出生 21 d 髓鞘过程完成时, 这两组髓鞘轴突形成的程度

和其外观形态没有明显的区别。这个结果说明醋酸格拉默促进髓鞘的形成但没有引起过多或异常髓鞘形成。此外醋酸格拉默促进了 BDNF、IGF-1 的增加,而这些营养因子在生理和病理情况下也可以促进髓鞘的形成<sup>[40]</sup>。

在中枢神经系统中,关于功能细胞即干细胞在哺乳动物大脑的不同区域可以诱导产生新的神经元,有助于修复损伤<sup>[37]</sup>。多发性硬化的动物模型触发了神经祖细胞的增殖,但这种影响持续时间是短暂的,随后增殖水平下降到低于幼鼠。相反,在多发性硬化各阶段用醋酸格拉默干预后,可以促进神经元的增殖,并且这种作用的时间是延长的<sup>[35]</sup>。此外,神经祖细胞被认为从经典的迁徙流分流,并蔓延到损伤部位。用醋酸格拉默治疗 1 个月后,在多发性硬化的动物模型小鼠的皮质表达了成熟的神经元标记物并显示出成熟神经元的形态。这些新生的神经元可以构成一个可用于替换丧失功能的细胞,为神经元再生提供了一个有利的环境。

### 3 醋酸格拉默在多发性硬化中的作用

多发性硬化是一类发生在中枢神经系统的自身免疫性疾病,好发人群主要是青壮年<sup>[41]</sup>。该病的主要发生机制是免疫系统对自身中枢神经系统的轴突髓鞘蛋白发生免疫反应并进行攻击,造成髓鞘脱落,使神经信号传导受到破坏,最终导致身体残疾。临床上分为 4 型:复发缓解型、原发进展型、继发进展型和进展复发型。多发性硬化的确切机制目前仍不清楚,目前认为其发病机制与多种因素相关,包括环境与多个基因的复杂相互作用<sup>[42]</sup>。流行病学调查显示多发性硬化可能与 EB 病毒、冠状病毒有关<sup>[43]</sup>。分子模拟已被假定为初始触发自身免疫反应对自身组织的损伤<sup>[44]</sup>。遗传危险因素大多局限在主要组织相容性复合体 MHC II 类的基因,尤其是 HLA-DR、HLA-DQ<sup>[45]</sup>。MHC I 类等位基因以及 MHC 基因座以外的基因如编码 IL-2 受体和 IFN- $\gamma$  的基因也与该疾病有关<sup>[46]</sup>。

传统上认为多发性硬化是一种自身免疫性疾病,异常免疫反应包括适应性免疫和固有免疫介导对中枢神经系统髓鞘成分的炎性攻击<sup>[47]</sup>。辅助性 Th1 细胞、Th17 细胞、细胞毒性 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞通过受损的血脑屏障和脉络丛进入中枢,分泌促炎细胞因子、趋化因子和其他炎性物质<sup>[48]</sup>。具有抗原提呈作用的小胶质细胞受到受损组织的刺激后进一步促进 T 细胞的活化<sup>[49]</sup>。所有这些细胞

亚群维持着慢性炎症环境,介导组织的损伤。免疫细胞如 Th2/3 细胞和调节性 T 细胞(Treg 细胞)介导的抗炎作用可能抑制这种疾病。在多发性硬化患者大脑病变活动期发现 Th2/3 和表达 Foxp3 的 Treg 细胞的数量在减少<sup>[50]</sup>,甚至多发性硬化患者的调节性 T 细胞出现功能缺陷,分泌促炎细胞因子如 IFN- $\gamma$ 、IL-17 增加<sup>[51-52]</sup>。

醋酸格拉默治疗多发性硬化的主要机制概括如下:(1)醋酸格拉默与 MBP 竞争性结合抗原提呈细胞 APC 上的 MHC 位点,抑制机体的过度炎症性反应。(2)醋酸格拉默能够激活 T 细胞,使其由 Th1 向 Th2 转变,醋酸格拉默活化的 T 细胞可以分泌 IL-4、IL-5、IL-10、TNF- $\beta$ ,抑制多发性硬化的炎症过程。(3)醋酸格拉默可以促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞在中枢系统内的表达,诱导 CD8<sup>+</sup>T 细胞直接杀伤 CD4<sup>+</sup>T 细胞,从而抑制炎症反应。(4)醋酸格拉默可以降低 B 细胞膜上的协调刺激分子 CD80、CD86 表达,促进 B 细胞释放 IL-10,抑制其释放 IL-10,抑制 B 细胞释放 IL-12、TNF- $\alpha$ 。醋酸格拉默还可以促进脑源性神经营养因子 BDNF 的产生,促进神经髓鞘、轴突的修复和保护作用

### 4 醋酸格拉默对慢性退行性疾病的作用

过去的观点认为,中枢神经系统是免疫豁免区,任何免疫细胞在中枢的存在意味着一种病理状态<sup>[53]</sup>。免疫系统作为人体的一种防御系统,在人体起着重要的作用,可是中枢神经系统却没有免疫系统的监视保护,似乎是不合理的。现在越来越多的实验证明免疫系统在维持中枢神经系统结构和功能中起着重要的作用,尤其是针对自身抗原的 CD4<sup>+</sup>T 细胞。现在有种观点认为退行性疾病、记忆障碍、精神紊乱不仅是由于基因和环境因素的影响,同时也与免疫有关,是用于修复损伤对免疫增加的需求与不能满足这些需求的关系的失衡<sup>[54]</sup>。

当机体受到损伤时,首先启动的是固有免疫。固有免疫作为机体的一种直接的防御机制对受损组织进行清除和修复作用,同时他们在抗原提呈过程中引起获得性免疫应答。近来发现,在中枢神经系统中,存在着一种识别特定的中枢神经系统自身抗原的特定适应性免疫细胞群,即自身免疫 T 细胞,他们参与多种重要的中枢神经系统功能。自身免疫 T 细胞可以促进神经突触的可塑性和再生能力,增强学习记忆功能<sup>[55]</sup>,增加神经营养因子 BDNF 的表达<sup>[56]</sup>,增加谷氨酸的缓冲能力<sup>[57]</sup>,促进骨髓来源的

单核细胞进入中枢发挥抗炎作用,维持中枢神经微环境的稳态<sup>[58]</sup>。这种骨髓来源的单核细胞通过多种机制对组织的重构和修复起到保护作用,包括吞噬作用、产生营养因子 IGF-1<sup>[59]</sup>、支持血管内皮的生成等作用<sup>[60]</sup>。骨髓来源单核细胞的作用是中枢神经系统固有的小胶质细胞所不能代替的<sup>[61]</sup>。这些单核细胞的浸入不仅不能够引起受损部位内环境的紊乱,而且促进了炎症的终止,防止慢性炎症化。目前有研究报道,在阿尔茨海默病的转基因小鼠动物模型中,被招募到脑实质的单核细胞与老年斑的形成减少相关<sup>[62]</sup>。这种在该模型的神经保护可以通过醋酸格拉默(即 T 细胞疫苗)进一步增强<sup>[59]</sup>。醋酸格拉默是被 FDA 批准的用于治疗多发性硬化的药物,他形似 MBP,可以与相关的中枢蛋白发生交叉反应,是针对自身抗原 T 细胞的微弱的激动剂,在中枢急性损伤和慢性退行性疾病模型中都具有保护作用<sup>[63]</sup>。这些基于可控的激活免疫系统从而达到保护中枢急性损伤和退行性疾病的证据进一步证实了以上的观点,同时这种治疗方法的选择应该考虑到每种退行性疾病的本质是免疫抑制、免疫缺陷还是抑制不可控的免疫激活?同时也应该考虑到药物剂量、疾病疗程等问题。目前有研究报道醋酸格拉默以每周给药,总量 100~200  $\mu\text{g}$  的方式在阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症、抑郁症等疾病模型中有治疗作用<sup>[64-66]</sup>,主要作用机制归纳为营养神经、免疫调节、抗炎作用。但在肌萎缩侧索硬化症中效果不理想。醋酸格拉默以每天给药、总量 100  $\mu\text{g}$  的方式对肌萎缩侧索硬化症产生适当的缓解作用,但它在雌鼠的副作用效果很明显,导致治疗失败,这可能与雌激素周期性水平有关系<sup>[67]</sup>。

中枢神经系统的损伤导致免疫细胞的浸入和活化,引起局部炎症。尽管人们一直认为这种免疫反应对中枢有二次损伤的作用,可是越来越多的实验表明只要免疫反应经过合理的调控和监管,可以促进中枢神经系统的修复。相反,如果免疫过强,得不到控制,也将导致破坏性炎症,引起神经组织的损伤。因此,免疫的激活包括剂量、持续时间、部位、时机对于中枢神经系统的保护和修复起着重要的作用。Schwartz 和他的团队把这种现象定义为“保护性自身免疫”,即针对自身抗原的免疫反应在中枢神经系统生理和病理状况下起着支持和保护的作用<sup>[56]</sup>。这种保护作用离不开固有免疫和适应性免疫。醋酸格拉默作为中枢神经相关的抗原可以可

控地激活自身免疫反应,而不会引起自身免疫疾病。醋酸格拉默可以有效地调节神经与免疫系统之间的平衡从而起到保护作用。

## 5 总结

醋酸格拉默作为一种人工合成多肽,是一种经美国 FDA 批准用于治疗缓解复发型多发性硬化的药物,其药物机制日益深入,主要概括为醋酸格拉默对免疫系统的多种亚群的广泛调节,包括与 APC 细胞竞争性结合,调节树突细胞、单核细胞和 B 细胞发挥抗炎反应,诱导转向 Th2/3 和 Treg 细胞,下调 Th1 和 Th17 细胞。醋酸格拉默诱导的免疫细胞可以达到发病器官,分泌原位抗炎细胞因子从而减轻病理过程。醋酸格拉默还可以增强神经保护修复过程,如分泌神经营养因子、促进髓鞘再生和神经元的再生。基于这些机制,醋酸格拉默的用途也在不断扩展,但目前对醋酸格拉默治疗急性中枢损伤和慢性退行性疾病等的研究仍处于实验阶段,进一步走向临床还任重道远。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide [J]. *Eur J Immunol*, 1971, 1(4): 242-248.
- [2] Scorisa J M, Freria C M, Victorio S C, et al. Glatiramer acetate treatment increases stability of spinal synapses and down regulates MHC I during the course of EAE [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(8): 1188-1202.
- [3] Vieira P L, Heystek H C, Wormmeester J, et al. Glatiramer acetate (copolymer-1, copaxone) promotes Th2 cell development and increased IL-10 production through modulation of dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2003, 170(9): 4483-4488.
- [4] Prod'homme T, Zamvil S S. The evolving mechanisms of action of glatiramer acetate [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(2): a029249.
- [5] Weber M S, Prod'homme T, Youssef S, et al. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease [J]. *Nat Med*, 2007, 13(8): 935-943.
- [6] Gran B, Tranquill L R, Chen M, et al. Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate [J]. *Neurology*, 2000, 55(11): 1704-1714.
- [7] Pul R, Moharregheh-Khiabani D, Skuljec J, et al. Glatiramer acetate modulates TNF- $\alpha$  and IL-10 secretion

- in microglia and promotes their phagocytic activity [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2011, 6(3): 381-388.
- [8] Aharoni R, Teitelbaum D, Sela M, *et al.* Bystander suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by T cell lines and clones of the Th2 type induced by copolymer 1 [J]. *J Neuroimmunol*, 1998, 91(1/2): 135-146.
- [9] McMahon E J, Bailey S L, Castenada C V, *et al.* Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis [J]. *Nat Med*, 2005, 11(3): 335-339.
- [10] Duda P W, Schmied M C, Cook S L, *et al.* Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(7): 967-976.
- [11] Jee Y, Piao W H, Liu R, *et al.* CD4(+)CD25(+) regulatory T cells contribute to the therapeutic effects of glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Clin Immunol*, 2007, 125(1): 34-42.
- [12] Aharoni R, Eilam R, Stock A, *et al.* Glatiramer acetate reduces Th-17 inflammation and induces regulatory T-cells in the CNS of mice with relapsing-remitting or chronic EAE [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 225(1-2): 100-111.
- [13] Farina C, Bergh F T, Albrecht H, *et al.* Treatment of multiple sclerosis with Copaxone (COP): Elispot assay detects COP-induced interleukin-4 and interferon-gamma response in blood cells [J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 1): 705-719.
- [14] Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(Suppl 2): 14593-14598.
- [15] Basile E, Gibbs E, Aziz T, *et al.* During 3 years treatment of primary progressive multiple sclerosis with glatiramer acetate, specific antibodies switch from IgG1 to IgG4 [J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 177(1-2): 161-166.
- [16] Brenner T, Arnon R, Sela M, *et al.* Humoral and cellular immune responses to Copolymer 1 in multiple sclerosis patients treated with Copaxone [J]. *J Neuroimmunol*, 2001, 115(1-2): 152-160.
- [17] Bouaziz J D, Yanaba K, Tedder T F. Regulatory B cells as inhibitors of immune responses and inflammation [J]. *Immunol Rev*, 2008, 224: 201-214.
- [18] Kurosaki T. Paradox of B cell-targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(10): 3260-3263.
- [19] Bourdette D, Yadav V. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2008, 8(5): 417-418.
- [20] Liu J, Johnson T V, Lin J, *et al.* T cell independent mechanism for copolymer-1-induced neuroprotection [J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(11): 3143-3154.
- [21] Aharoni R, Teitelbaum D, Leitner O, *et al.* Specific Th2 cells accumulate in the central nervous system of mice protected against experimental autoimmune encephalomyelitis by copolymer 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(21): 11472-11477.
- [22] Liblau R. Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: evidence for a dual anti-inflammatory and neuroprotective role [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 287(Suppl 1): S17-S23.
- [23] Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, *et al.* Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(24): 14157-14162.
- [24] Aharoni R, Eilam R, Domev H, *et al.* The immunomodulator glatiramer acetate augments the expression of neurotrophic factors in brains of experimental autoimmune encephalomyelitis mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(52): 19045-19050.
- [25] Skihar V, Silva C, Chojnacki A, *et al.* Promoting oligodendrogenesis and myelin repair using the multiple sclerosis medication glatiramer acetate [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(42): 17992-17997.
- [26] Zhang Y, Jalili F, Ouamara N, *et al.* Glatiramer acetate-reactive T lymphocytes regulate oligodendrocyte progenitor cell number in vitro: role of IGF-2 [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 227(1-2): 71-79.
- [27] Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects [J]. *Prog Neurobiol*, 2003, 69(5): 341-374.
- [28] Riley C P, Cope T C, Buck C R. CNS neurotrophins are biologically active and expressed by multiple cell types [J]. *J Mol Histol*, 2004, 35(8-9): 771-783.
- [29] Ben-Zeev B, Aharoni R, Nissenkorn A, *et al.* Glatiramer acetate (GA, Copolymer-1) an hypothetical treatment option for Rett syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(2): 190-193.
- [30] Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, *et al.* Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate [J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 167(1-2): 215-218.
- [31] Aharoni R, Vainshtein A, Stock A, *et al.* Distinct pathological patterns in relapsing-remitting and chronic models of experimental autoimmune encephalomyelitis and the neuroprotective effect of glatiramer acetate [J]. *J*

- Autoimmun*, 2011, 37(7): 228-241.
- [32] Gilgun-Sherki Y, Panet H, Holdengreber V, *et al.* Axonal damage is reduced following glatiramer acetate treatment in C57/bl mice with chronic-induced experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Neurosci Res*, 2003, 47(2): 201-207.
- [33] Aharoni R, Herschkovitz A, Eilam R, *et al.* Demyelination arrest and remyelination induced by glatiramer acetate treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(32): 11358-11363.
- [34] Maier K, Kuhnert A V, Taheri N, *et al.* Effects of glatiramer acetate and interferon-beta on neurodegeneration in a model of multiple sclerosis: a comparative study [J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(4): 1353-1364.
- [35] Aharoni R, Arnon R, Eilam R. Neurogenesis and neuroprotection induced by peripheral immunomodulatory treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(36): 8217-8228
- [36] Aharoni R, Sasson E, Blumenfeld-Katzir T, *et al.* Magnetic resonance imaging characterization of different experimental autoimmune encephalomyelitis models and the therapeutic effect of glatiramer acetate [J]. *Exp Neurol*, 2013, 240: 130-144.
- [37] Magavi S S, Leavitt B R, Macklis J D. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice [J]. *Nature*, 2000, 405(6789): 951-955.
- [38] Picard-Riera N, Decker L, Delarasse C, *et al.* Experimental autoimmune encephalomyelitis mobilizes neural progenitors from the subventricular zone to undergo oligodendrogenesis in adult mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(20): 13211-13216
- [39] From R, Eilam R, Bar-Lev D D, *et al.* Oligodendrogenesis and myelinogenesis during postnatal development effect of glatiramer acetate [J]. *Glia*, 2014, 62(4): 649-665.
- [40] O'Kusky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2012, 33(3): 230-251.
- [41] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis [J]. *Lancet*, 2008, 372(9648): 1502-1517.
- [42] Ascherio A, Munger K L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(4): 288-299.
- [43] Owens G P, Gilden D, Burgoon M P, *et al.* Viruses and multiple sclerosis [J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(6): 659-676.
- [44] Croxford J L, Olson J K, Miller S D. Epitope spreading and molecular mimicry as triggers of autoimmunity in the Theiler's virus-induced demyelinating disease model of multiple sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2002, 1(5): 251-260.
- [45] Hoppenbrouwers I A, Hintzen R Q. Genetics of multiple sclerosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(2): 194-201.
- [46] Gourraud P A, Harbo H F, Hauser S L, *et al.* The genetics of multiple sclerosis: An up-to-date review [J]. *Immunol Rev*, 2012, 248(1): 87-103.
- [47] Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis [J]. *J Neurol Sci*, 2008, 274(1-2): 45-47
- [48] Broux B, Stinissen P, Hellings N. Which immune cells matter? The immunopathogenesis of multiple sclerosis [J]. *Crit Rev Immunol*, 2013, 33(4): 283-306.
- [49] Goldmann T, Prinz M. Role of microglia in CNS autoimmunity [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 208093
- [50] Fritzsche B, Haas J, König F, *et al.* Intracerebral human regulatory T cells: analysis of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> T cells in brain lesions and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients [J]. *PloS One*, 2011, 6(3): e17988.
- [51] Lowther D E, Hafler D A. Regulatory t cells in the central nervous system [J]. *Immunol Rev*, 2012, 248: 156-169
- [52] Venken K, Hellings N, Liblau R, *et al.* Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(2): 58-68.
- [53] Barker C F, Billingham R E. Immunologically privileged sites [J]. *Adv Immunol*, 1977, 25: 1-54.
- [54] Schwartz M, Ziv Y. Immunity to self and self-maintenance: a unified theory of brain pathologies [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(5): 211-219.
- [55] Wolf S A, Steiner B, Akpınarlı A, *et al.* CD4-positive T lymphocytes provide a neuroimmunological link in the control of adult hippocampal neurogenesis [J]. *J Immunol*, 2009, 182(7): 3979-3984.
- [56] Ziv Y, Ron N, Butovsky O, *et al.* Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood [J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(2): 268-275.
- [57] Shaked I, Tchoresh D, Gersner R, *et al.* Protective autoimmunity: interferon-gamma enables microglia to remove glutamate without evoking inflammatory mediators [J]. *J Neurochem*, 2005, 92(5): 997-1009.
- [58] Ziv Y, Avidan H, Pluchino S, *et al.* Synergy between immune cells and adult neural stem/progenitor cells promotes functional recovery from spinal cord injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(35): 13174-13179.

- [59] Butovsky O, Koronyo-Hamaoui M, Kunis G, *et al.* Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendritic-like microglia expressing insulin-like growth factor 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(31): 11784-11789.
- [60] Grunewald M, Avraham I, Dor Y, *et al.* VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells [J]. *Cell*, 2006, 124(1): 175-189.
- [61] Shechter R, London A, Varol C, *et al.* Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000113.
- [62] Simard AR, Soulet D, Gowing G, *et al.* Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2006, 49(4): 489-502.
- [63] Kipnis J, Schwartz M. Dual action of glatiramer acetate (Cop-1) in the treatment of CNS autoimmune and neurodegenerative disorders [J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(7): 319-323.
- [64] Kipnis J, Cohen H, Cardon M, *et al.* T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: implications for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(21): 8180-8185.
- [65] Benner E J, Mosley R L, Destache C J, *et al.* Therapeutic immunization protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(25): 9435-9440.
- [66] Palumbo M L, Trinchero M F, Zorrilla-Zubilete M A, *et al.* Glatiramer acetate reverts stress-induced alterations on adult neurogenesis and behavior. Involvement of Th1/Th2 balance [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(3): 429-438.
- [67] Angelov D N, Waibel S, Guntinas-Lichius O, *et al.* Therapeutic vaccine for acute and chronic motor neuron diseases: implications for amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(8): 4790-4795.

[责任编辑 解学星]