

- lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma [J]. *Blood*, 2013, 122(18): 3101-3110.
- [18] COHEN J I, MANOLI I, DOWDELL K, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: an EBV disease with a low risk of systemic illness in whites [J]. *Blood*, 2019, 133(26): 2753-2764.
- [19] PLAZA J A, SANGUEZA M. Hydroa vacciniforme-like lymphoma with primarily periorbital swelling: 7 cases of an atypical clinical manifestation of this rare cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(1): 20-25.
- [20] MAGAÑA M, MASSONE C, MAGAÑA P, et al. Clinicopathologic features of hydroa vacciniforme-like lymphoma: a series of 9 patients [J]. *Am J Dermatopathol*, 2016, 38(1): 20-25.
- [21] REN F, ZHU J, PERRY D M, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: a retrospective cohort study of seven pediatric cases [J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(8): e290-e292.
- [22] RUAN Y P, SHEN X Y, SHI R F, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder treated with intravenous immunoglobulin: long-term remission without haematopoietic stem cell transplantation or chemotherapy [J]. *Advances in dermatology and venereology*, 2020, 100(13): adv00192.
- [23] SAID J, SMART C. Severe mosquito bite allergy: an unusual EBV+NK cell lymphoproliferative disorder [J]. *Blood*, 2019, 133(9): 999.
- [24] LEE S, PARK C J, CHO Y U, et al. The first Korean case of Epstein-Barr virus-positive natural killer/T-cell lymphoma that progressed from severe mosquito bite allergy, with coexistence of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Ann Lab Med*, 2020, 40(1): 80-83.
- [25] LEE W I, LIN J J, HSIEH M Y, et al. Immunologic difference between hypersensitivity to mosquito bite and hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein-Barr virus infection [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): 1-9.
- [26] CHEN Z H, WANG M, GUAN P J, et al. Comparison of systemic EBV-positive T-Cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood based on classification evolution: new classification, old problems [J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(8): 1061-1072.
- [27] MONTES-MOJARRO I A, KIM W Y, FEND F, et al. Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferations: morphological features and differential diagnosis [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2020, 37(1): 32-46.
- [28] COHEN J I, IWATSUKI K, KO Y H, et al. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(4): 808-819.
- [29] COFFEY A M, LEWIS A, MARCOGLIESE A N, et al. A clinicopathologic study of the spectrum of systemic forms of EBV-associated T-cell lymphoproliferative disorders of childhood: a single tertiary care pediatric institution experience in North America [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(8): 1-12.
- [30] QUINTANILLA-MARTINEZ L, KUMAR S, FEND F, et al. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome [J]. *Blood*, 2000, 96(2): 443-451.
- [31] PARK S, KO Y H. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorders [J]. *J Dermatol*, 2014, 41(1): 29-39.
- [32] OHSHIMA K, KIMURA H, YOSHINO T, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD [J]. *Pathol Int*, 2008, 58(4): 209-217.
- [33] KIMURA H, ITO Y, KAWABE S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases [J]. *Blood*, 2012, 119(3): 673-686.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-01-07 修回日期:2021-02-16)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.015

• 综述 •

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎脑脊液生物标志物研究进展

丁晓 综述, 蒋莉 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R748

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)07-0054-05

Progress of Cerebrospinal Fluid Biochemical Markers of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis

Ding Xiao, Jiang Li (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎是由靶向 NMDAR GluN1 亚基的 IgG 抗体所介导的自身免疫性脑炎, 约占自身免疫性脑炎的 80%, 多见于青少年和年轻女性。患者通常会出现精神行为异常、语言障碍、癫痫发作、运动障碍、意识水平下降、自主神经功能障碍或中枢性通气不足等六大临床表现。虽然 80% 以上患者远期预后良好, 但是该病康复过程漫长且多变, 病死率为 5% ~ 7%^[1-3]。此外, 通气不足及血压不稳定等自主神经功能紊乱可能在病程后期出现, 并有造成长期及严重后遗症的风险。目前该病的治疗方案尚无统一标准, 临床医师通常通过个人经验来判断是等待一线免疫治疗的反应还是立即转向更积极地免疫治疗。有研究^[1-2]表明, 越早启动二线治疗, 预后越好, 但由于二线免疫治疗费用较高且感染机会较大, 因此决定启动下一步治疗方案的时机必须及时且适当。早期可获得的检查如脑电图、头颅核磁共振 (MRI)、脑脊液常规检查对该病的特异性不高, 抗 NMDAR 抗体作为该病的致病抗体, 通过与广泛分布于中枢神经系统, 尤其是海马和大脑皮层的 NMDAR 相结合, 引起 NMDAR 的选择性交联和内化, 导致 NMDAR 介导的突触电流的减少, 进而引起该受体所调控的行为、认知、记忆、学习等功能障碍^[4], 并且这些效应与抗体滴度相关^[5], 脑脊液抗体滴度可能反映疾病的严重程度及预后^[6]。但抗体滴度变化较慢且有患者完全康复后长达 15 年仍可在脑脊液中检测到抗体^[7], 表明抗体滴度与病程严重程度及疾病活动度并不完全相关, 在判断预后和选择治疗方案方面需要其他生物标志物来帮助。近年来研究发现, 脑脊液中多种生物标志物在抗 NMDAR 脑炎的治疗效果评估、活动性监测、预后评估等方面可能有一定的作用。本文将对其研究现状进行综述。

1 脑脊液标志物

1.1 CXCL13

CXCL13 是一种 B 细胞的趋化因子, 是在神经炎症期间将 B 细胞募集到中枢神经系统隔室中最主要的决定因素。脑脊液中大约 20% 的 CD4⁺ T 细胞及几乎所有的 B 细胞均表达 CXCL13 的受体 CXCR5, 与其他 B 细胞趋化因子相比, 脑脊液 CXCL13 水平与中枢神经系统中浆细胞或浆母细胞的水平有更好的相关性^[8]。目前在神经莱姆病的诊断和治疗反应评估中认为 CXCL13 是神经莱姆病的高度特异性和敏感性的标志物^[9], 在多发硬化和视神经脊髓炎等多种神经系统自身免疫性疾病中也发现 CXCL13 有升高^[10-11]。Leyboldt F 等^[12]发现, 在抗 NMDAR 脑炎的早期阶段, 70% 患者的脑脊液 CXCL13 较非炎症性中枢神经系统疾病组显著升高, 且与鞘内抗 NMDAR 抗体合成相关, CXCL13 持续或继发性升高与治疗反应欠佳及复发有关, 尤其是开始免疫治疗后 2~6 个月的 CXCL13 水平对评估预后具有更高的敏感性 (67%) 和特异性 (100%)。进而有研究^[13]发现, 在疾病的早期 CXCL13 水平增高且与脑脊液细胞增多有关, 在患者临床快速恶化期间, CXCL13 水平达到高峰, 提示脑脊液 CXCL13 可能反映

了活跃的中枢神经系统自身免疫反应过程, 可能是评估抗 NMDAR 脑炎治疗反应和预后的一个潜在生物标志物, 有助于针对性治疗和复发的识别。

1.2 B 细胞活化因子和诱导增殖配体

B 细胞活化因子 (BAFF) 和诱导增殖配体 (APRIL) 均为肿瘤坏死因子家族成员, 是 B 细胞存活和成熟的两种关键细胞因子, 在促进 B 细胞的存活、分化和抗体产生方面发挥协同和互补的作用^[14]。BAFF 和 APRIL 的过度表达可明显破坏机体的免疫调节从而诱发自身免疫性疾病。虽有几项样本量很小的研究中的单例分析显示, BAFF 的水平与临床严重程度呈明显正相关, 但可能受限于样本量, 并未得出脑脊液中 BAFF 和 APRIL 水平显著升高的结论^[13, 15], 后有研究^[16]纳入了 40 例抗 NMDAR 脑炎患者, 结果显示, 与非炎症性神经系统疾病对照组比较, 抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液中 BAFF 和 APRIL 水平均升高 ($P < 0.01$), 且在预后不良组和预后良好组之间 BAFF、APRIL 水平有显著差异, 进一步表明它们可能是辅助疾病评估临床预后的潜在生物标志物。但是由于预后良好组和预后不良组之间脑脊液 BAFF 和 APRIL 水平有重叠, 所以需进一步研究寻找最佳的检测时间以发挥其最大预测价值。

1.3 白细胞介素 (IL)-17/IL-6

抗 NMDAR 脑炎的病理过程主要由 B 细胞介导, 但辅助 T (Th) 细胞也会通过支持 B 细胞功能, 参与免疫过程的调节, 协助 B 细胞产生记忆 B 细胞和长寿命浆细胞^[17]。据报道, Th17 细胞是自身免疫性疾病发病机制的关键参与者^[18]。有研究发现与非炎症性神经系统疾病的对照组相比, 抗 NMDAR 脑炎患者的脑脊液中观察到大量 Th17 的积聚且 Th17 细胞的数量与患者预后不良及复发呈正相关^[19], 提示脑脊液中 Th17 细胞在抗 NMDAR 脑炎的诊断和预后评估中具有潜在的价值。IL-17 和 IL-6 都是与 Th17 密切相关的细胞因子。IL-17 是 Th17 产生的特征性细胞因子, 是炎症反应的早期启动因子, IL-17 还下调紧密连接分子, 促进白细胞通过血脑屏障, 可能引发中枢神经系统炎症, 促进鞘内抗体的产生。而 IL-6 不仅是 Th0 分化为 Th17 的关键驱动因素, 还能够诱导 B 细胞分化为浆细胞, 并促进长寿命浆细胞的存活和维持, 促进抗体分泌。托珠单抗 (抗 IL-6 受体单克隆抗体) 在一、二线免疫治疗疗效不好的患者中显示出的良好效果也提示了 IL-6 在该病发病机制中的重要作用^[20]。有研究^[21]表明, IL-17/IL-6 在抗 NMDAR 脑炎中的共活化可能是疾病发生和鞘内抗体产生的关键因素。已有研究^[15, 19, 22]发现, 抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液中 IL-6、IL-17 水平明显升高, 且水平更高的患者对治疗反应有限。另外, Liu B 等^[23]发现, 病初抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液中 IL-6 和 IL-17 的水平与抗 NMDAR 脑炎患者病程 3 个月时的预后呈正相关。抗 NMDAR 脑炎患者表现出明显的脑脊液 IL-17/IL-6 轴激活, 可能促进鞘内抗体合成, 这可能为抗 NMDAR 脑炎的细胞因子靶向治疗提供了基础, 同时其可能在治疗效果

评估、活动性监测、预后评估等方面有潜在作用。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种强有力的炎性介质,可以促进 IL-6 和 IL-17 等细胞因子的释放,另外 IL-6 还能够促进 YKL-40 表达。有研究^[24-25]发现,抗 NMDAR 脑炎急性期 HMGB1、YKL-40 均升高 (P 均 <0.01),且 YKL-40 的升高具有潜在的诊断价值,此外其水平的降低与 mRS 评分的改善呈正相关。因此,IL-6、IL-17 可能通过一些上游调控因子和下游细胞因子建立联系,共同促进炎症反应的发生,虽非疾病特异性标志物,但临床上可以通过这一系列标志物协同评估疾病的活动性及预后。

1.4 线粒体 DNA

先天免疫系统和后天免疫系统都在抗 NMDAR 脑炎的发病机制中发挥作用^[26]。线粒体 DNA (mtDNA) 是一种损伤相关的分子模式分子 (DAMP),它可以激活人类先天免疫系统并引发炎症反应^[27]。在细胞外液中线粒体 DNA 以无细胞循环线粒体 DNA (ccf-mtDNA) 的形式存在,形式稳定,抗降解能力强。一般情况下,脑脊液无细胞 mtDNA 的基础水平保持在较低水平,反映了大脑中 mtDNA 水平的动态平衡。在急性炎症应激时可明显升高^[28],因此,ccf-mtDNA 可能是细胞死亡和非特异性组织损伤的潜在生物标志物。Peng Y 等^[29]发现,与非炎性神经系统疾病对照组相比,抗 NMDAR 脑炎急性期 mtDNA 水平显著升高,当临界值取 $9.2 \text{ copies}/\mu\text{L}$ 时,其作为诊断的生物标志物灵敏度为 100%,特异性为 76.5%。随着疾病进入恢复期,mtDNA 水平逐渐下降且与 mRS 评分呈正相关。表明较高水平的脑脊液 mtDNA 可能意味着抗 NMDAR 脑炎处于疾病活动期,炎症反应更强烈,临床表现更严重,但其并非特异性指标,因此脑脊液中无细胞 mtDNA 结合抗 NMDAR 抗体滴度的变化,可能成为预测和监测抗 NMDAR 脑炎活动性及预后的一个有希望的指标。

1.5 NLRP3 炎性小体

炎性小体是胞质多蛋白复合物,是炎症反应中重要的成分,其中 NLRP3 炎性小体是先天免疫系统中免疫传感的中心节点^[30],在自身免疫性疾病、神经退行性疾病等多种疾病中都发挥了重要作用^[31],其通过诱导 Th1 和 Th17 向中枢神经系统迁移而促进神经炎症^[32]。有研究^[33]发现,与病毒性脑炎、非炎症性神经系统疾病的对照组相比,抗 NMDAR 脑炎患者急性期脑脊液 NLRP3 炎性小体显著升高,并与 IL-6、IL-17 水平呈正相关,缓解期其水平逐渐降低并且与 mRS 评分的变化呈正相关,提示 NLRP3 炎性小体可能参与了抗 NMDAR 脑炎的发病机制,可以反映抗 NMDAR 脑炎的活动性、严重性,在评估治疗反应及评估疾病活动性及预后方面发挥作用。有研究^[32]表明,敲除了 NLRP3 基因的动物中神经系统的炎症发生率较低。一些药物和化学物质,如阿那白滞素、蛋白激酶 A、二甲亚砜等已经被证明可以通过靶向 NLRP3 炎症小体信号的上游和下游途径来减轻神经炎症^[34]。因此,未来的研究可能集中在这些药物的潜在治疗效果方面。

1.6 CD138

CD138 除了是内皮细胞多糖-蛋白质复合物的组成部分,参与多种炎症过程的负调控外,还表达在浆细胞表面。CD138 还是浆细胞的高度特异性标志物^[35],脑脊液 CD138 水平升高提示 CD138⁺浆细胞进入脑内,激活脑内神经炎症。Martinez-Hernandez E 等^[36]也报道了常在抗 NMDAR 脑炎病变的血管周围、间质和 Virchow-Robin 间隙中检测到 CD138⁺浆细胞。有研究^[37]发现,视神经脊髓炎患者脑脊液 CD138 水平升高且与疾病严重程度呈正相关。也有研究^[38]发现,疾病高峰时期抗 NMDAR 脑炎患者血清和脑脊液 CD138 水平显著高于病毒性脑炎对照组和健康对照组,并且疾病高峰期的脑脊液 CD138 与 3~6 个月的随访时 mRS 评分显著相关 ($r = 0.652, P < 0.01$)。表明脑脊液 CD138 可能作为脑部炎症、抗 NMDAR 脑炎活动性的生物标志物,不仅有早期诊断和同病毒性脑炎鉴别的价值,还有在早期预测预后的价值,在抗 NMDAR 脑炎的管理中发挥潜在作用。

2 小结

除 CXCL13、BAFF/APRIL、IL-17/IL-6、mtDNA、NLRP3 炎性小体、CD138 外,还有报道称 NSE、S100B、let-7、Fas/FasL、PTX3、VCAM-1 等诸多标志物在抗 NMDAR 脑炎患者的诊断、活动度或预后的评估方面可发挥一定作用。目前临床上还没有特异性的生物标志物来指导抗 NMDAR 脑炎的治疗或预测预后,只能通过临床评估。一些新兴生物标志物在抗 NMDAR 脑炎的诊断、治疗效果预测及预后判断等方面具有重要的应用价值。但新兴的生物标志物在检测时间、特异性等多方面存在局限,单一标志物很难对抗 NMDAR 脑炎进行全面预测,可将多种生物标志物与抗 NMDAR 抗体结合,以助于早期诊断、判断治疗效果、评估复发及预后。未来的研究可能会将这些与临床相关的生物标志整合在一起进行前瞻性研究,从而发现有助于抗 NMDAR 脑炎管理的系列标志物。

参考文献:

- [1] TITULAER M J, MCCracken L, GABILONDO I, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurology*, 2013, 81 (12): 1058-1063.
- [2] TITULAER M J, MCCracken L, GABILONDO I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study [J]. *The lancet neurology*, 2013, 12(2): 157-165.
- [3] 李东景, 李霞. 一线免疫治疗抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎疗效及预后因素分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2020, 26(1): 10-14.
- [4] JOSEPH C, MASDEU J D. NMDA receptor internalization by autoantibodies: a reversible mechanism underlying psychosis? [J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(5): 300-310.
- [5] HUGHES E G, PENG X, GLEICHMAN A J, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Journal of neuroscience*, 2010, 30(17): 5866-5875.
- [6] GRESA-ARRIBAS N, TITULAER M J, TORRENTS A, et al. Diagnosis and significance of antibody titers in anti-NMDA receptor encephalitis, a retrospective study [J]. *The lancet*

- neurology, 2014, 13(2): 167-177.
- [7] HANSEN H, KLINGBEIL C, DALMAU J, et al. Persistent intrathecal antibody synthesis 15 years after recovering from anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. JAMA Neurology, 2013, 70(1): 117.
- [8] KOWARIK M C, CEPOK S, SELLNER J, et al. CXCL13 is the major determinant for B cell recruitment to the CSF during neuroinflammation [J]. Journal of neuroinflammation, 2012, 9 (1): 93.
- [9] ECKMAN E A, CLAUSEN D M, HERDT A R, et al. Specificity and diagnostic utility of CSF CXCL13 in Lyme neuroborreliosis [J]. Clinical infectious diseases, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa335.
- [10] MAGLIOZZI R, HOWELL O W, NICHOLAS R, et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis [J]. Annals of neurology, 2018, 83(4): 739-755.
- [11] ALVAREZ E, PICCIO L, MIKESELL R J, et al. CXCL13 is a biomarker of inflammation in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and other neurological conditions [J]. Multiple sclerosis journal, 2013, 19(9): 1204-1208.
- [12] LEYPOLDT F, HÖFTBERGER R, TITULAER M J, et al. Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. JAMA Neurology, 2015, 72(2): 180.
- [13] LIBA Z, KAYSEROVA J, ELISAK M, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid [J]. Journal of neuroinflammation, 2016, 13(1): 55.
- [14] YEH T, OKANO T, NARUTO T, et al. APRIL-dependent lifelong plasmacyte maintenance and immunoglobulin production in humans [J]. Journal of allergy and clinical immunology, 2020, 146(5): 1109-1120.
- [15] KOTHUR K, WIENHOLT L, MOHAMMAD S S, et al. Utility of CSF cytokine/chemokines as markers of active intrathecal inflammation: comparison of demyelinating, anti-NMDAR and enteroviral encephalitis [J]. PLoS One, 2016, 11 (8): e161656.
- [16] DENG B, LIU X, LI X, et al. Raised cerebrospinal fluid BAFF and APRIL levels in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: correlation with clinical outcome [J]. Journal of neuroimmunology, 2017, 305: 84-91.
- [17] HUANG W, AUGUST A. The signaling symphony: T cell receptor tunes cytokine-mediated T cell differentiation [J]. Journal of leukocyte biology, 2015, 97(3): 477-485.
- [18] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. Semin immunopathol, 2019, 41(3): 283-297.
- [19] ZENG C, CHEN L, CHEN B, et al. Th17 cells were recruited and accumulated in the cerebrospinal fluid and correlated with the poor prognosis of anti-NMDAR encephalitis [J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2018, 50(12): 1266-1273.
- [20] SVEINSSON O, GRANQVIST M, FORSLIN Y, et al. Successful combined targeting of B- and plasma cells in treatment refractory anti-NMDAR encephalitis [J]. Journal of neuroimmunology, 2017, 312: 15-18.
- [21] HUNTER C A, JONES S A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease [J]. Nat Immunol, 2015, 16(5): 448-457.
- [22] BYUN J, LEE S, MOON J, et al. Distinct intrathecal interleukin-17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis [J]. Journal of neuroimmunology, 2016, 297: 141-147.
- [23] LIU B, AI P, ZHENG D, et al. Cerebrospinal fluid pentraxin 3 and CD40 ligand in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Journal of neuroimmunology, 2018, 315: 40-44.
- [24] CHEN J, DING Y, ZHENG D, et al. Elevation of YKL-40 in the CSF of anti-NMDAR encephalitis patients is associated with poor prognosis [J]. Frontiers in neurology, 2018, 9: 727. doi: 10.3389/fneur.2018.00727.
- [25] AI P, ZHANG X, XIE Z, et al. The HMGB1 is increased in CSF of patients with an anti-NMDAR encephalitis [J]. Acta neurologica scandinavica, 2018, 137(2): 277-282.
- [26] ALEXOPOULOS H, DALAKAS M C. The immunobiology of autoimmune encephalitides [J]. Journal of autoimmunity, 2019, 104: 102339. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102339.
- [27] WEST A P, KHOURY-HANOLD W, STARON M, et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response [J]. Nature, 2015, 520(7548): 553-557.
- [28] GAMBARDELLA S, LIMANAQI F, FERESSE R, et al. Ccf-mtDNA as a potential link between the brain and immune system in neuro-immunological disorders [J]. Frontiers in immunology, 2019, 10: 1064. doi: 10.3389/fimmu.2019.01064.
- [29] PENG Y, ZHENG D, ZHANG X, et al. Cell-free mitochondrial DNA in the CSF: a potential prognostic biomarker of anti-NMDAR encephalitis [J]. Frontiers in immunology, 2019, 10: 103. doi: 10.3389/fimmu.2019.00103.
- [30] MANGAN M, OLHAVA E J, ROUSH W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(8): 588-606.
- [31] CHEN J, CHEN Z J. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation [J]. Nature, 2018, 564(7734): 71-76.
- [32] GRIS D, YE Z, IOCCA H A, et al. NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses [J]. J Immunol, 2010, 185(2): 974-981.
- [33] PENG Y, LIU B, PEI S, et al. Higher CSF levels of NLRP3 inflammasome is associated with poor prognosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Frontiers in immunology, 2019, 10: 905. doi: 10.3389/fimmu.2019.00905.
- [34] AHN H, KIM J, LEE M, et al. Methylsulfonylmethane inhibits NLRP3 inflammasome activation [J]. Cytokine, 2015, 71(2): 223-231.
- [35] RIBATTI D. The discovery of plasma cells. An historical note [J]. Immunology letters, 2017, 188(6): 64-67.
- [36] MARTINEZ-HERNANDEZ E, HORVATH J, SHILOH-MALAWSKY Y, et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. Neurology, 2011, 77(6): 589-593.
- [37] PEI S, ZHENG D, WANG Z, et al. Elevated soluble syndecan-1 levels in neuromyelitis optica are associated with disease severity [J]. Cytokine, 2018, 111(8): 140-145.

[38] ZHU J, LI Y, ZHENG D, et al. Elevated serum and cerebrospinal fluid CD138 in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2019, 12;

116. doi: 10.3389/fnmol.2019.00116.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-11-25 修回日期:2021-01-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.016

• 综述 •

生物制剂在儿童哮喘治疗中的应用及研究进展

杜毅, 赵德育 (南京医科大学附属儿童医院, 南京 210000)

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)07-0058-06

Progress and Application of Biologics in the Treatment of Asthma in Children

Du Yi, Zhao Deyu (*Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China*)

哮喘作为慢性气道炎症性疾病,目前全球已超过 3.3 亿人患病,同时全球患病率逐年上升,其中发展中国家哮喘患病率大幅度升高^[1]。虽然依靠现有的皮质类固醇药物联合支气管舒张剂规范治疗后,大多数哮喘患者可以有效地控制症状,但是仍有 2%~10% 的儿童哮喘患者的症状未得到良好控制,儿童哮喘疾病负担重,而未控制的现象也导致了住院率上升、生活质量降低和经济负担的增加^[2]。既往传统的观念将哮喘简单地地区分为特异性或非特异性,而目前哮喘有 5 种常见的临床表型^[3]。随着对哮喘发病机制的更深层次的研究,产生了基于不同炎症途径的哮喘分型,即 2 型(T2-high)哮喘和非 2 型(T2-low)哮喘^[4]。炎症对 2 型哮喘的病理生理至关重要,而且 2 型哮喘可合并多个 2 型炎症共病,如特应性皮炎、嗜酸粒细胞性食管炎、慢性鼻窦炎伴鼻息肉等^[5-6]。经规范化治疗后大部分哮喘患者的症状可以得到有效控制,但仍有少部分患者的症状无法控制甚至进一步恶化,发展成为难治性哮喘。生物制剂的应用为难治性哮喘患者的精准治疗提供了新方法,同时还能解决患者 2 型炎症共病问题,而目前应用于哮喘治疗的生物制剂主要针对 2 型哮喘^[7]。尽管生物制剂已在成人患者中应用广泛,在儿童患者中的应用相对较少,故本文对目前应用于儿童的生物制剂的机制、指征、有效性及安全性和尚在开发的生物制剂进行综述。

1 2 型炎症在哮喘中的机制

2 型炎症是哮喘慢性炎症的病理生理基础,2 型哮喘是以 T-bet⁺CD₄⁺1 型辅助性 T 细胞 2(Th2)、2 型天然淋巴细胞(ILC2)及相关细胞因子为主所介导的气道炎症。气道中的 2 型免疫反应主要由嗜酸粒细胞、肥大细胞、嗜碱粒细胞、Th2 细胞、ILC2 和产生 IgE 的 B 细胞介导。当细菌、病毒、真菌、污染物及过敏原等外源性环境因子破坏气

道上皮屏障,损伤的上皮细胞中的杯状细胞化生,释放白细胞介素(IL)-25、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)等预警素样细胞因子,募集树突状细胞(DC)提呈抗原并共同作用,激活并诱导 T 淋巴细胞分化为 Th2 细胞。同时预警素样细胞因子也能激活 ILC2,从而分泌 2 型炎症相关细胞因子 IL-4、IL-5 及 IL-13 和导致上皮屏障的脆弱性。而且预警素样细胞因子也是嗜酸粒细胞和中性粒细胞的趋化剂,分泌 TSLP、IL-25 和 IL-33 可以进一步刺激关键的 2 型细胞因子分泌。

IL-4 和 IL-13 刺激 B 细胞产生过敏原特异性 IgE,与肥大细胞和嗜碱粒细胞上的 FcεRI 受体结合,而当外源性环境因子再次进入机体时,产生过敏原-IgE-细胞交联,激活肥大细胞及嗜碱性粒细胞脱颗粒,释放前列腺素 D₂(PGD₂)、白三烯、组胺等介质,促进局部血管扩张及增加血管通透性等,使气管平滑肌收缩,引发气道高反应性^[8]。IL-13 可作用于上皮细胞,破坏上皮屏障,增加上皮通透性,使其分泌 IL-33 并使杯状细胞化生,并且 IL-13 还可直接作用于气道平滑肌细胞,导致其收缩、增殖,IL-13 还可通过诱导成纤维细胞增殖、促进胶原合成,参与气道重塑。IL-5 是调节骨髓中嗜酸粒细胞成熟的关键细胞因子,动员并促进骨髓及外周组织中嗜酸粒细胞的产生、增殖和存活,并在气道中浸润,参与气道重塑^[8-9]。

在 2 型哮喘中,细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13、IL-25、IL-33、TSLP 等)表达增高。2 型细胞因子的生物标志物包括呼出一氧化氮(FeNO)、血清总 IgE、过敏原特异性 IgE、血液和痰中嗜酸粒细胞水平升高,这与 2 型炎症的机制有关。针对 2 型炎症在哮喘中的免疫机制,生物制剂可以精准作用于其中的关键环节。2 型炎症的生物标志物对生物靶向治疗的反应性具有实用价值。2 型炎症在哮喘中的机制见图 1。

作者简介:杜毅(1995.08-),男,硕士,住院医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 729891641@qq.com。

通信作者:赵德育(1963.01-),女,教授,主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: zhaodeyu98@126.com。