

慢性炎症脱髓鞘性多发性神经病相关自身抗体的研究进展

王潞菡 胡斌 张雨平 王成举

【中图分类号】 R744.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)01-0127-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.01.030

慢性炎症脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)是一种包含复杂临床表型和病理生理机制的周围神经炎症性疾病,具有异质性。随着实验室检查的发展和 CIDP 疾病谱的扩大,多种针对朗飞氏的结构组分的自身抗体被检测并报道,如抗接触蛋白-1(CNTN1)抗体、抗神经束蛋白 155(NF155)抗体、抗神经束蛋白 140/186(NF140/186)抗体、抗接触蛋白相关蛋白-1(Caspr1)抗体等,这些抗体的发现有助于揭示 CIDP 的发病机制、寻找特异性的生物标志物并制定个体化治疗方案。慢性炎症脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)的症状分布模式、疾病病程和残疾程度呈多样性,该病诊断困难,虽可治疗,但长期效果不佳。CIDP 患者病理检查可见周围神经出现脱髓鞘改变,部分患者存在轴索损害;电生理检查显示周围神经存在传导速率减慢^[1-2]。CIDP 的免疫发病机制尚不清楚,但目前研究显示多种自身抗体和 CIDP 的发病密切相关,特别是针对朗飞氏结的结构组分是 CIDP 患者自身抗体攻击的关键靶点,包括抗接触蛋白-1(contactin1, CNTN1)抗体、抗神经束蛋白 155(neurofascin 155, NF155)抗体、抗神经束蛋白 140/186(neurofascin 140/186, NF140/186)抗体、抗接触蛋白相关蛋白-1(contactin-associated protein, Caspr1)抗体等均与 CIDP 的特殊亚型相关,这些抗体属于 IgG4 亚型,是一种抗炎抗体,不激活补体或细胞介导的细胞毒性作用,但由于抗原的高亲和性,可导致轴胶质相互作用的中断^[3-4]。不同抗体表现出不同的免疫病理机制、临床表型和治疗反应,因此通过实验室检验来识别不同类型的抗体对于 CIDP 的发病机制、寻找特异性的生物标志物并制定个体化治疗方案具有重要意义。本研究旨在对不同抗体 CIDP 亚型的临床表现、诊断和治疗等方面的研究进展进行综述,为深入了解 CIDP 提供更广阔的视角。

1 抗 CNTN1 抗体阳性 CIDP

CNTN1 位于结旁区,是轴膜端细胞黏附分子之一,广泛表达于背根神经节,是隔离结区和近结旁区离子通道的重要组成部分。Querol 等^[5]于 2013 年报道了 2 例侵袭性和快速进展性 CIDP 患者中检出了 IgG4 型抗 CNTN1 抗体,这 2 例患者均表现为早期轴索受损、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)反应较差。随后 Doppler 等^[6]报道了抗 CNTN1 抗体阳性 CIDP 患者的有髓纤维表现出副神经节破坏,光镜检查显示在没有炎

症或水肿的情况下有髓纤维密度略有下降,偶见髓磷脂样卵形物。此外,电镜检查显示轴膜上的髓鞘末梢脱落,所有这些神经结构的病理改变一方面提示了抗 CNTN1 抗体的致病性;另一方面也显示了该抗体的作用靶点。随着研究的深入,现已确认基于上述病理改变而导致的共济失调是抗 CNTN1 抗体阳性 CIDP 患者的显著临床特征^[7]。除了 IgG4 型抗 CNTN1 抗体,Appeltshauser 等^[8]报道了 IgG3 型抗 CNTN1 抗体阳性 CIDP 患者,它们之间的差别在于 IgG3 型患者 IVIg 治疗反应良好。

近期有病例或个案报道了抗 CIDP 抗体阳性 CIDP 患者表现出不同程度的肾病综合征相关症状^[9-10],如蛋白尿、低蛋白血症和肾小球滤过率的变化;肾活检提示肾小球肾炎伴 IgG4,无补体沉积,对于它们之间联系的机制尚未完全明确,仅有初步的证据表明这些患者出现肾病综合征是由含 CNTN1 的免疫复合物沉积所导致的。

2 抗 NF155 抗体阳性 CIDP

NF155 主要位于结旁区的髓鞘端,主要通过轴突膜上表达的 Caspr/Contactin 复合物相互作用来维持髓鞘结构的稳定性。IgG4 型抗 NF155 抗体阳性 CIDP 患者占总 CIDP 的 7%~18%,总体检出率高于其他抗体^[11]。其主要临床特征是远端麻木无力,同时伴有共济失调和震颤。此外,另一突出特点是肢体远端姿势性或意向性震颤,其原因可能是抗 NF155 抗体与小脑浦肯野纤维和颗粒层结合,因而出现低频的粗大震颤表现^[12-13]。针对抗 NF155 抗体阳性 CIDP 患者的影像学检查可见神经根弥漫性水肿,推测其与神经根处神经屏障薄弱和脑脊液蛋白水平显著升高有关^[14];同时电生理检测发现患者髓鞘受损明显,表现为髓鞘纤维数量减少或轴索丢失,这与 NF155 定位在髓鞘上,同时与轴索关系紧密有关^[15-16]。虽然 IVIg 是 CIDP 的一线治疗策略,但抗 NF155 抗体阳性 CIDP 患者对 IVIg 的治疗无效率高达 69.2%~100%,原因可能是由于 IgG4 的构象差异,IVIg 不能与其 Fc 受体区域相结合,无法参与补体激活途径而使 IVIg 治疗效果不佳^[17]。与此同时,血浆置换和利妥昔单抗显示出良好的治疗效果,平均有效率为 75%和 85%。孙翀等^[18]报道了 2 例患者经利妥昔单抗治疗均明显好转,1 例患者经血浆置换治疗部分好转。但由于样本量小,仍需进一步的临床实践加以证实。

3 抗 NF140/186 抗体阳性 CIDP

NF140/186 主要位于结区,通过与其他细胞黏附分子的

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81671496)

作者单位:400037 重庆,陆军军医大学第二附属医院[王潞菡 胡斌 张雨平 王成举(通信作者)]

共同作用来维持朗飞氏结的稳定和钠离子通道的聚集,并在神经纤维的神经胶质和神经元跳跃传导过程中发挥重要作用。抗 NF140/186 抗体仅在少数具有亚急性严重表型的 CIDP 患者中被检出,约占 CIDP 总体的 1%^[3]。临床表型以急性侵袭性起病、神经信号传导阻滞为主,其原因可能是抗 NF140/186 抗体的存在将直接影响髓鞘结侧区的绝缘性,使患者表现出髓鞘各区相应轴膜的离子通道分布紊乱,继而导致有髓纤维的快速传导失败^[19]。此外,Delmont 等^[20]发现该组 CIDP 患者多伴有局灶节段性肾小球硬化的肾病综合征表现,提示 NF140/186 亚型神经细胞黏附分子可能会影响肾小球功能,但具体作用机制尚未明确。针对抗 NF140/186 抗体阳性 CIDP 患者的电生理检测发现其远端复合肌肉动作电位振幅降低,病理切片显示有髓纤维大量丢失,无细胞浸润^[21]。更重要的是,腓肠神经的超微结构显示沙文细胞微绒毛消失,取而代之的是被延伸拉长的雪旺氏细胞的胞质堵塞了淋巴结间隙,这种病理改变区别于其他 CIDP 亚型患者,或可作为抗 NF140/186 抗体阳性 CIDP 患者的诊断标志^[22],但该型患者较为罕见,仍需要更大样本量的进一步验证。

4 抗 Caspr1 抗体阳性 CIDP

Caspr1 位于结旁区的轴膜端,关系到神经元电压门控离子通道的正确定位,是细胞动作电位的重要调节因子。虽然早在 2013 年就有关于抗 CNTN1/Caspr1 复合物抗体的报道^[5],但直到 2016 年 Doppler 等^[23]人才首次系统、完整地报道了抗 Caspr1 抗体阳性 CIDP 患者的临床表现、神经活检和治疗反应等情况,本组患者的临床表现未出现意向性震颤或小脑共济失调,而以严重的神经性疼痛为主;神经活检并未显示出典型的脱髓鞘特征,但在腓肠神经和皮肤真皮神经纤维中却发现了副神经节区域的严重破坏和节间隙的拉长,以及钠离子通道的弥散,这可能是朗飞氏结神经传导受损的形态学表现,即强调了朗飞氏结是本组患者的发病部位;治疗方面表现为对利妥昔单抗治疗反应良好。

5 其他抗体阳性 CIDP

不同抗体导致不同的 CIDP 亚型,且越来越多的学者认同了 CIDP 不是一种疾病,而是一种综合征,患者表现出不同的临床和电生理特征,病理生理机制也未必相同^[24]。Querol 等^[25]人最近的一项研究的目标是在 CIDP 患者中筛选针对已知抗原的自身抗体,结果在 59 例 CIDP 患者中有 11 例(18%)检出了抗神经节苷脂(GM)抗体,并经色谱分析得到了进一步的验证,该组患者的主要表现为缓慢发展的非对称性肢体无力,该特点不同于典型的 CIDP,应当考虑为 CIDP 的运动变异型;电生理检查发现四肢多个感觉神经和运动神经出现传导速度减慢和动作电位波幅下降,腓肠神经病理检查仅发现周围神经存在轻度轴索和髓鞘损害^[26]。Pascual-Goni 等^[27]人通过 ELISA 检测和免疫组化发现了抗髓磷脂相关糖蛋白(MAG)抗体阳性 CIDP 亚型,但该自身抗体存在的意义尚不明确,其与 CIDP 的关系也需要进一步的研究加以论证,并对相关的临床特征进行全面的收集和分

析。Moritz 等^[28]人通过免疫印迹法在 CIDP 患者的血清中检测到特有的 120 kD 和 220 kD 条带,表明还存在某种尚未被确定的特异性抗原的自身抗体,相信随着免疫印迹检测自身抗体方法的广泛应用,将有更多的 CIDP 自身抗体被发现,CIDP 亚型的分类也会愈加详尽。

6 总结与展望

综上所述,针对朗飞氏结的结构组分自身抗体的实验室检查逐渐纳入到 CIDP 诊疗的临床实践之中,使得更多阳性患者被检测出来成为了可能(尤其是抗 NF155 抗体),从而可以更好地对 CIDP 亚型进行分类,并在深入了解 CIDP 的病理生理机制的基础上实现个体化治疗^[29]。这些特异性自身抗体的识别与发现不但促进了 CIDP 临床疾病谱的广泛研究,还强化了 CIDP 是由不同临床和病理生理亚群患者组成的一种综合征的观点,相信随着相关检测手段的发展与普及,将为 CIDP 患者的诊断和客观的治疗效果评定提供更有价值的参考信息。

参 考 文 献

- [1] Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(9): 533-547.
- [2] 韩亚, 王家华, 卢祖能. 典型与不典型 CIDP 患者的临床与电生理特点[J]. *卒中与神经疾病*, 2017, 24(2): 126-129, 135.
- [3] Hu W, Xin Y, He Z, et al. Association of neurofascin IgG4 and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(10): e01115.
- [4] 马妍, 鲁明, 樊东升. 朗飞结/结旁疾病: 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病相关抗体的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(10): 778-780.
- [5] Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(3): 370-380.
- [6] Doppler K, Appeltshäuser L, Wilhelmi K, et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(7): 720-728.
- [7] Vural A, Doppler K, Meinel E. Autoantibodies against the node of ranvier in seropositive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic, pathogenic, and therapeutic relevance[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1029.
- [8] Appeltshäuser L, Weishaupt A, Sommer CA. Complement deposition induced by binding of anti-contactin-1 auto-antibodies is modified by immunoglobulins[J]. *Exp Neurol*, 2017, 287(1): 84-90.
- [9] Taieb G, Le Quintrec M, Pialot A, et al. "Neuro-renal syndrome" related to anti-contactin-1 antibodies [J]. *Muscle Nerve*, 2019, 59(3): E19-E21.
- [10] Hashimoto Y, Ogata H, Yamasaki R, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with concurrent membranous nephropathy: an anti-paranode and podocyte protein antibody study and literature survey[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 997.