

神经退行性疾病的免疫治疗策略综述

徐 静

昆明医科大学 云南昆明

【摘要】神经退行性疾病是一类以神经细胞逐渐退化和功能受损为特征的疾病，目前尚无根治性治疗方法。免疫治疗作为一种新兴的治疗策略，已经引起了广泛关注。本综述总结了当前针对神经退行性疾病的免疫治疗策略，包括免疫调节、细胞免疫治疗和抗体治疗等方面的最新研究进展。其中，免疫调节通过调节免疫系统平衡，减少炎症反应和神经细胞损伤，显示出潜在的治疗效果。细胞免疫治疗则通过干细胞移植和免疫细胞治疗等手段，试图修复受损的神经组织，取得了一些积极的临床效果。此外，抗体治疗作为一种精准靶向治疗手段，也展现出了显著的潜力。综合而言，免疫治疗作为一种新颖的治疗策略，在神经退行性疾病的治疗中具有重要的临床应用前景，但仍需进一步深入研究和临床验证。

【关键词】免疫治疗；阿尔茨海默病；帕金森病；神经退行性疾病

【收稿日期】2023 年 9 月 20 日

【出刊日期】2023 年 12 月 9 日

A review of immunotherapy strategies for neurodegenerative diseases

Jing Xu

Kunming Medical University, Kunming, Yunnan

【Abstract】 Neurodegenerative diseases are a class of diseases characterized by progressive degeneration and functional impairment of nerve cells, and there is currently no radical treatment. As a new therapeutic strategy, immunotherapy has attracted wide attention. This review summarizes recent advances in immunotherapy strategies for neurodegenerative diseases, including immunoregulation, cellular immunotherapy, and antibody therapy. Among them, immunomodulation shows potential therapeutic effects by regulating immune system balance, reducing inflammatory response and nerve cell damage. Cellular immunotherapy attempts to repair damaged nerve tissue by means of stem cell transplantation and immune cell therapy, and has achieved some positive clinical results. In addition, antibody therapy, as a precision targeted therapy, has also shown significant potential. In summary, immunotherapy, as a novel treatment strategy, has important clinical application prospects in the treatment of neurodegenerative diseases, but it still needs further research and clinical validation.

【Keywords】 Immunotherapy; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Neurodegenerative disease

1 概述

神经退行性疾病是一种严重威胁人类健康的疾病，主要包括阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症等。这些疾病的共同特点是神经细胞的进行性丧失，导致患者的生活质量逐渐恶化。近年来，免疫治疗作为一种全新的治疗策略，在神经退行性疾病领域取得了显著的研究进展^[1]。本文将对神经退行性疾病的免疫治疗策略进行概述，探讨其作用机制、研究现状和未来发展趋势。

2 免疫治疗的作用机制

免疫治疗是一种通过激活或增强机体免疫系统来达到治疗目的的方法^[2]。在神经退行性疾病中，免疫治疗的作用机制主要包括以下几个方面：

(1) 抗炎作用：神经退行性疾病患者的大脑组织中存在炎症反应，免疫治疗可通过抑制炎症因子的释放、促进抗炎细胞的迁移等途径减轻炎症损伤。

(2) 清除病理性蛋白质：神经退行性疾病患者的脑内常常出现异常聚集的病理性蛋白质，如 β -淀粉样

蛋白 (A β) 和 α -突触核蛋白。免疫治疗可通过诱导机体产生针对这些病理性蛋白质的抗体, 从而降低其浓度、减轻神经毒性作用。

(3) 保护神经细胞: 免疫治疗可以促进神经细胞的生长和修复, 抑制神经细胞死亡, 从而减缓神经功能的丧失。

3 免疫治疗的研究现状

免疫治疗在神经退行性疾病领域取得了一系列显著的研究成果^[3]。以下是一些典型的免疫治疗策略:

(1) 主动免疫: 通过注射具有神经保护作用的疫苗, 诱导机体产生免疫应答, 从而达到保护神经细胞、改善病情的目的。例如, A β 疫苗已在阿尔茨海默病治疗研究中取得一定成效。

(2) 被动免疫: 通过输注具有抗病理性蛋白质抗体的生物制品, 短期内迅速降低病理性蛋白质的水平, 缓解神经毒性作用。如抗 A β 抗体药物已经进入临床研究阶段。

(3) 免疫调节剂: 通过调节机体免疫状态, 促进神经保护和修复。例如, 细胞因子、免疫调节细胞等。

4 神经退行性疾病的免疫治疗策略

神经退行性疾病是一种严重的健康问题, 影响着全球数百万人的健康。这些疾病主要包括阿尔茨海默病、帕金森病、脊髓性肌萎缩症、亨廷顿病等。近年来, 免疫治疗作为一种新型治疗策略, 在神经退行性疾病领域取得了显著的研究进展。

4.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, 简称 AD) 是一种严重的老年性神经系统退行性疾病, 其主要特征为进行性认知功能障碍。随着全球老龄化的加剧, 阿尔茨海默病的发病率呈逐年上升趋势, 给社会和家庭带来了沉重的负担。阿尔茨海默病的发病机制尚未完全明确, 但现有研究认为, 免疫异常在该病的发生和发展中起着关键作用。其中一个重要原因是阿尔茨海默病患者的脑内存在异常沉积的 β -淀粉样蛋白 (Amyloid beta, 简称 A β)。A β 是一种由神经毒性蛋白质片段组成的物质, 过量积累会导致神经细胞功能损伤和死亡。研究发现, 抗体治疗作为一种有效的免疫治疗手段, 可以通过清除 A β 沉积物, 减轻神经炎症反应, 从而改善患者症状^[4]。抗体治疗的作用机制主要包括以下几个方面:

(1) 清除 A β 沉积物: 抗体治疗通过设计针对 A β 的特异性抗体, 促使 A β 聚集物解聚, 从而降低脑内 A β 水平, 减轻神经毒性作用。

(2) 减轻神经炎症反应: 抗体治疗可以中和 A β 引起的免疫反应, 降低炎症因子的释放, 减轻神经炎症损伤。

(3) 保护神经细胞: 抗体治疗可通过抑制 A β 的生成、促进 A β 的清除等途径, 保护神经细胞免受毒性损伤, 改善认知功能。

(4) 调节免疫平衡: 抗体治疗可以调节免疫细胞的功能, 促使免疫反应回归正常, 有利于神经系统的稳定。尽管免疫治疗在阿尔茨海默病的研究中取得了显著成果, 但仍面临一定的挑战。例如, 针对 A β 抗原的设计和改进行、抗体治疗的安全性和有效性评估、个体化治疗策略的开发等。未来, 随着科学研究和技术进步, 免疫治疗在阿尔茨海默病治疗领域有望取得更多突破, 为患者带来新的希望。

4.2 帕金森病

帕金森病 (Parkinson's Disease, 简称 PD) 是一种常见的神经退行性疾病, 主要表现为多巴胺神经元丢失。随着全球老龄化的加剧, 帕金森病的发病率逐渐上升, 给社会和家庭带来了沉重的负担。目前, 尽管药物治疗和手术治疗在帕金森病治疗中取得了一定的成效, 但病因仍不明确, 病程进展难以控制。免疫治疗作为一种新兴的治疗手段, 在帕金森病领域具有广泛的应用前景。帕金森病的主要特征是多巴胺神经元丢失, 导致患者出现运动障碍、肌肉僵硬、震颤等症状。多巴胺神经元的丢失与氧化应激、炎症反应、线粒体功能紊乱等因素密切相关。病程进展过程中, 患者的症状逐渐恶化, 最终导致生活质量严重下降^[5]。目前, 免疫治疗在帕金森病的研究和应用主要包括以下几个方面:

(1) 抗炎治疗: 炎症反应是帕金森病病程中的一个关键因素。抗炎治疗可以通过抑制炎症因子的释放, 减轻炎症反应, 从而保护多巴胺神经元。研究发现, 某些抗炎药物 (如布地奈德、甲强龙等) 具有一定的神经保护作用, 可减缓帕金森病的进展。

(2) 抗氧化治疗: 氧化应激是帕金森病发病的一个重要机制。抗氧化治疗可以通过提高抗氧化酶的活性、清除自由基等方式, 减轻氧化应激对多巴胺神经元的损伤。例如, 维生素 E、硒等抗氧化剂被认为具有神经保护作用, 可延缓帕金森病的病程进展。

(3) 免疫调节治疗: 免疫调节治疗旨在调整机体免疫平衡, 减轻炎症反应和氧化应激。研究发现, 某些细胞因子 (如干扰素- γ 、白介素-4 等) 具有抗炎和抗氧化作用, 可减轻多巴胺神经元的损伤。因此, 通

过调节免疫平衡，免疫调节治疗有望为帕金森病带来新的治疗手段。

(4) 免疫靶向治疗：针对帕金森病的相关抗原，制备特定的抗体或疫苗，以诱导免疫应答，达到保护多巴胺神经元的作用。例如，针对 α -synuclein（帕金森病的关键病理因子）的疫苗研究，已经进入临床阶段，有望为帕金森病治疗带来新的突破。

免疫治疗作为一种具有广泛应用前景的治疗手段，在帕金森病领域已经取得了一定的研究成果。然而，免疫治疗在帕金森病治疗中的应用仍面临诸多挑战，如作用机制不明确、治疗效果不稳定、副作用较大等。未来，随着对帕金森病病因和免疫机制的深入研究，免疫治疗有望为帕金森病患者带来更有效、更安全的治疗方案。同时，多学科交叉研究（如神经科学、免疫学、生物材料学等）的发展，也将为帕金森病免疫治疗提供新的技术和方法。

4.3 脊髓性肌萎缩症

脊髓性肌萎缩症（Spinal Muscular Atrophy, 简称 SMA）是一种严重的神经肌肉疾病，其主要特征是肌肉无力和萎缩，导致患者在日常生活中面临诸多困难。这种疾病的病因主要是由于运动神经元基因突变，使得运动神经元无法正常生成，进而影响肌肉的收缩和运动。根据病情严重程度，脊髓性肌萎缩症可分为四种类型：SMA I 型、SMA II 型、SMA III 型和 SMA IV 型。免疫治疗作为一种新兴的治疗手段，在脊髓性肌萎缩症的治疗中展示出一定的潜力^[6]。主要途径包括：

(1) 免疫调节剂：通过使用免疫调节剂，可以调节患者体内的免疫平衡，降低炎症反应，减轻肌肉损伤。此外，免疫调节剂还可以增强肌肉细胞对病原体的抵抗力，降低感染的风险。

(2) 肌肉生长因子：肌肉生长因子是一类具有促进肌肉细胞再生和修复作用的生物活性物质。通过使用肌肉生长因子，可以刺激患者肌肉细胞的生长和分化，减轻肌肉萎缩，提高肌肉力量。

(3) 干细胞治疗：干细胞具有自我更新和分化为多种细胞类型的能力。将干细胞移植到患者体内，可促进肌肉细胞的再生和修复，从而改善患者的肌肉功能。

(4) 基因治疗：针对脊髓性肌萎缩症的根本病因，基因治疗试图通过修复或替换受损的运动神经元基因，从源头上解决肌肉无力和萎缩的问题。尽管目前基因治疗仍处于研究阶段，但未来有望为脊髓性肌萎缩症患者带来根本性的治疗突破。

总之，免疫治疗作为一种多元化的治疗策略，旨在从多个层面改善脊髓性肌萎缩症患者的症状。尽管目前免疫治疗在临床应用中仍面临诸多挑战，但随着科研进展和技术的不断创新，未来脊髓性肌萎缩症患者的生活质量和生存状况将得到显著改善。

4.4 亨廷顿病

亨廷顿病（Huntington's Disease, 简称 HD）是一种严重的遗传性神经退行性疾病，主要影响人类的中枢神经系统。该病的典型症状包括进行性神经元死亡、行为异常、认知障碍等，给患者及家庭带来极大的痛苦。亨廷顿病的发病机制尚未完全明确，但研究表明，遗传因素、炎症反应、氧化应激等多种因素共同推动了病程的发展。免疫治疗作为亨廷顿病的一种治疗手段，其主要目标^[7]是减缓神经元死亡和行为异常的进程。目前，免疫治疗在亨廷顿病领域的应用主要包括以下几个方面：

(1) 抗炎治疗：炎症反应在亨廷顿病的发病过程中发挥着重要作用。抗炎治疗旨在通过抑制炎症因子的释放和活性，减轻炎症反应对神经元的损伤。常用的抗炎药物包括非甾体抗炎药、生物制剂等。

(2) 抗氧化治疗：氧化应激是导致神经元损伤的另一重要因素。抗氧化治疗通过提高细胞内抗氧化酶的活性、增加抗氧化物质的比例，降低氧化应激水平，从而保护神经元免受损伤。常用的抗氧化药物包括维生素 E、褪黑素等。

(3) 神经营养因子修复：神经营养因子是一类对神经元生长、发育和功能维持具有重要调控作用的蛋白质。神经营养因子修复治疗旨在补充或激活患者体内缺乏的神经营养因子，以促进神经元的修复和再生。常用的神经营养因子包括神经生长因子、脑源性神经营养因子等。

(4) 其他免疫治疗策略：除了上述三种主要免疫治疗手段外，还有一些其他治疗方法，如免疫调节、细胞免疫治疗等。这些方法通过调节患者免疫系统的平衡，抑制病理性免疫反应，从而达到保护神经元、改善患者症状的目的。

总之，免疫治疗在亨廷顿病领域具有广泛的应用前景。通过抗炎、抗氧化、神经营养因子修复等治疗手段，可以有效延缓病程进展，改善患者的生活质量和预后。然而，免疫治疗仍面临诸多挑战，如作用机制复杂、药物研发困难、个体差异较大等。未来，随着对亨廷顿病发病机制的深入研究以及新型免疫治疗方法的不断涌现，我们有理由相信，免疫治疗在亨廷

顿病治疗领域将取得更大的突破。

4.5 其他神经退行性疾病

除了上述疾病外，免疫治疗还应用于其他神经退行性疾病，如多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症等。治疗方法主要包括抗体治疗、免疫调节治疗和细胞治疗等。

5 免疫治疗的挑战与未来发展趋势

尽管免疫治疗在神经退行性疾病领域取得了显著的研究进展，但仍面临诸多挑战，如疗效不稳定、副作用较大、作用机制不清等。为了应对这些挑战，未来发展趋势如下：

(1) 深入研究作用机制：进一步探讨免疫治疗在神经保护、抗炎等方面的具体作用，为优化治疗方案提供理论依据。

(2) 开发新型免疫治疗药物：针对神经退行性疾病的特点，研发更具针对性和安全性的免疫治疗药物。

(3) 联合治疗：将免疫治疗与其他治疗手段（如神经营养因子治疗、基因治疗等）相结合，发挥协同作用，提高治疗效果。

(4) 个性化治疗：根据患者的基因、免疫状态等因素，制定个体化的免疫治疗方案，提高治疗精准度。

总之，免疫治疗作为一种全新的治疗策略^[8-9]，在神经退行性疾病领域具有巨大的研究价值和应用潜力。随着科研技术的不断发展和创新，我们有理由相信，免疫治疗将为神经退行性疾病患者带来更好的生活质量和希望。

参考文献

- [1] 黄宗晖, 周荣斌. 神经炎症与神经退行性疾病[J]. 科技导报, 2021, 39(20): 45-55.
- [2] 邹添添, 覃伟, 朱迎, 等. 肝癌免疫微环境与免疫治疗: 研究进展与发展趋势[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(7): 785-797.
- [3] 黄宗晖, 周荣斌. 神经炎症与神经退行性疾病[J]. 科技导报, 2021, 39(20): 45-55.
- [4] 李婉琳, 宋勋, 叶亮, 等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗方法研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(5): 581-589,596.
- [5] 曹津津, 宋琼, 邹春林. 细胞治疗帕金森病的研究进展[J]. Tianjin Medical Journal, 2022, 50(4).
- [6] 张琴, 时珺, 陈俊, 等. 儿童脊髓性肌萎缩症 I, II 型合并肺部感染 49 例临床特征分析[J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2022, 42(2): 222-226.
- [7] 张元, 郭晓红, 刘国荣, 等. 亨廷顿病一家系报道及相关文献回顾分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(1): 78-80.
- [8] 丁婧, 赵琳琳, 曲扬, 等. 神经系统退行性疾病基因治疗的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(14): 1791.
- [9] 杨建岭, 王佳, 吕群燕. 免疫干预新策略的研究进展及展望[J]. 中国科学基金, 2019, 2.

版权声明：©2023 作者与开放科学出版研究中心（OSPRC）所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS