

自身免疫性抗体相关的缺血性脑卒中研究进展

张爽 综述 张骏 审校

遵义医科大学附属医院神经内科, 贵州 遵义 563000

【摘要】 自身免疫性抗体大致分为非神经系统自身抗体及神经系统自身抗体, 这些抗体在缺血性脑卒中的发病机制中有重要作用, 对于临床中缺血性脑卒中患者其可能是治疗的潜在新靶点。本文就部分自身免疫性抗体对缺血性脑卒中影响或机制进行综述。

【关键词】 非神经系统自身抗体; 神经系统自身抗体; 缺血性脑卒中; 免疫治疗; 预后

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)01-0101-03

Research progress of ischemic stroke related to autoimmune antibody. ZHANG Shuang, ZHANG Jun. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Autoimmune antibodies are roughly divided into non-nervous system autoantibodies and nervous system autoantibodies, which play an important role in the pathogenesis of ischemic stroke (also known as cerebral infarction). It may be a potential novel target for the treatment of ischemic stroke. This article reviews the effects or mechanisms of some autoimmune antibodies on ischemic stroke.

【Key words】 Non-nervous system autoantibody; Nervous system autoantibody; Ischemic stroke; Immunotherapy; Prognosis

近年来,随着研究者们对脑血管疾病病因的进一步探索和研究,他们发现自身免疫性抗体与脑血管疾病之间存在密切的关系。研究发现非神经系统自身抗体(抗磷脂抗体、幽门螺旋杆菌-细胞毒素相关蛋白 A-IgG 抗体、甲状腺自身抗体、HSP70 抗体)及神经系统自身抗体等在缺血性脑卒中的发病机制中有重要作用,可能为临床治疗缺血性脑卒中的潜在新靶点。因此,本文将对非神经系统和神经系统自身抗体与缺血性脑卒中之间的关系及其研究现状做一综述,进而加深临床对自身免疫抗体相关的缺血性脑卒中的认识。

1 非神经系统自身抗体

1.1 抗磷脂抗体类 抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APL)包括抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)、抗磷脂酰丝氨酸抗体(anti-phosphatidyl serine antibody, APS)、狼疮抗凝物抗体(lupus anticoagulant, LA)以及抗- β_2 糖蛋白 I 抗体(anti-beta 2 glycoprotein I antibody, anti- β_2 GPI)。相关的研究发现 APL 和缺血性脑血管事件(cerebrovascular ischemic events, CVE)之间存在着密切的关系^[1],尤其是 ACA。有研究结果显示,在普通人群中,ACA 和 β_2 GPI 亚型与缺血性卒中的发生呈正相关;ACA 是未来缺血性卒中的预测因子,将 ACA 和 β_2 GPI 亚型纳入回归模型,发现它们可以提高传统危险因素[例如体质指数、总胆固醇、低

密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和收缩压等]和预测缺血性卒中风险的准确性^[2]。对于临床上存在血清 ACA 抗体阳性的患者是否可以早期予以干预,从而降低血栓形成的风险,目前尚未有指南推荐,但是随着研究的深入,未来其可能会成为早期干预缺血性脑卒中的潜在治疗靶点。

1.2 幽门螺旋杆菌-细胞毒素相关蛋白 A-IgG 抗体(Hp-CagA-IgG 抗体) 幽门螺旋杆菌(Hp)是一种微嗜氧性螺旋状革兰氏阴性细菌,主要定居于胃腔内。有研究显示,幽门螺旋杆菌的慢性感染通过内皮功能障碍参与了动脉粥样硬化的发展^[3]。当 Hp 持续感染时会导致促炎细胞因子、细胞黏附分子和生长因子的产生增加,炎症反应遍及全身,使某些血液成分发生改变,同时其也会在斑块覆盖区域出现炎症反应,从而直接导致血栓形成,引起脑梗死^[4]。研究结果显示,脑梗死患者颈动脉病变程度与血清 CagA-HP-IgG 抗体水平密切相关,随着脑梗死病程的延长,血清 CagA-HP-IgG 抗体水平增加^[4]。因此在临床上遇到血清 CagA-HP-IgG 抗体阳性的缺血性脑卒中患者应尽早予以相应干预,降低缺血性脑卒中的发生风险。

1.3 甲状腺自身抗体 甲状腺自身抗体与颅内血管疾病的发生及发展密切相关,一项研究表明抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)升高与成人甲亢并发卒中患者颅内血管狭窄的发生有关^[5],所以在临床上

基金项目:国家自然科学基金(编号:81760225)

通讯作者:张骏,主任医师,E-mail:zyzj8586@163.com

遇到颅内血管狭窄的脑梗死患者,应该进一步行甲状腺功能的全面筛查。甲状腺机能亢进已被调查为缺血性卒中患者功能预后不良的危险因素,尽管造成这种关系的实际机制目前尚未完全阐明,但其可能与凝血因子的变化、交感神经活性的增加以及由甲状腺功能亢进而导致的缺血耐受性下降有关^[6]。研究表明甲状腺自身抗体升高与急性缺血性卒中患者的不良预后独立相关^[6]。因此,在临床中发现甲状腺自身抗体阳性的患者,临床医师要注意筛查脑血管病变,从而发现一些早期的血管狭窄,进而早期启动脑血管的二级预防,降低缺血性脑卒中的发生率。

1.4 抗载脂蛋白 A1 抗体(anti-apolipoprotein A-1 IgG, 抗 ApoA-1 IgG) 载脂蛋白 A1 是高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的主要组成部分, HDL 与心脑血管疾病密切相关, 而抗 ApoA-1 IgG 可以使得 HDL 功能失调, 因此抗 ApoA-1 IgG 可能与缺血性脑卒中之间存在密切的关系。CARBONE 等^[7]提出了抗 ApoA-1 IgG 水平预测脑卒中预后的观点, 并对 90 例第一次发生脑梗死的患者进行研究, 该研究主要探讨抗 ApoA-1 IgG 预测脑梗死 90 d 残疾率的能力和循环中抗 ApoA-1 IgG 与卒中 1 d 内严重程度的关系, 结果表明血清抗 ApoA-1 IgG 水平与脑梗死预后有关, 并且可导致脑梗后 3 个月脑损伤体积的扩大, 这些观察结果可能揭示了抗 ApoA-1 IgG 与脑细胞的损伤有关。有研究表明, 抗 ApoA-1 IgG 检测不仅可以作为动脉粥样硬化斑块易损性的替代标志物, 还可以作为局部动脉粥样硬化血栓形成倾向的潜在生物标志物^[8]。因此, 在临床上对于抗 ApoA-1 IgG 阳性的脑梗死患者可能需进行早期的干预, 防止血栓再次形成而引起脑损伤。

1.5 HSP70 抗体(heat shock protein 70, HSP70) HSP70 抗体又被称为热休克蛋白 70 抗体, 有研究表明在急性脑损伤模型中, HSP70 除了典型的伴侣功能外, 还阻断了多种细胞死亡途径, 如经典的凋亡、坏死和炎症^[9]。另有研究表明, 预后良好的缺血性脑卒中患者较预后不良患者的 HSP70 抗体表达水平高, 说明早期发病阶段的血清 HSP70 水平可以作为预后判断的依据^[10-11]。因此, 在临床上遇到血清 HSP70 抗体阳性的缺血性脑卒中患者, 应该尽早予以药物或康复治疗, 尽量改善其预后。

2 神经系统自身抗体

2.1 富含亮氨酸的胶质瘤灭活基因(leucine-rich gene glioma inactivated, LGI) LGI 亚家族属于富含亮氨酸的大重复蛋白家族, 其可分为 4 组蛋白: LGI1、LGI2、LGI3、LGI4^[12]。LGI1 基因主要表达于神经组织, 目前已有许多研究证实其与癫痫及脑炎密切相关^[12-13]。有实验通过测定 60 例脑缺血动物模型中 LGI1 蛋白的表达情况发现, 脑缺血损伤后神经元细胞中存在 LGI1 高表

达, 表明 LGI1 与脑缺血损伤密切相关^[14]。LGI1 可能通过受体途径影响细胞程序性死亡而加速神经元凋亡, 从而引起脑缺血损伤, 但具体机制亦不清楚。目前可以将 LGI1 作为脑缺血损伤的预测指标, 为临床缺血性脑血管病的防治和新药的开发提供理论依据。

2.2 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR) 在栓塞性或血栓性血管闭塞中, NMDAR 可通过调控相应基因的表达调节神经突触的可塑性和神经兴奋性毒性, 导致神经元的损伤^[15]。有研究表明, 在轻中度首次缺血性卒中患者队列中, 只有高滴度的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 GluN1 抗体(NMDAR1-abs)与指标性卒中后一年的不良功能结局有关, 此外, NMDAR1-abs 的总体血清阳性与卒中后 3 年内心血管复发事件风险的增加相关^[16]。因此, 在临床上对于 NMDAR1-abs 阳性的脑梗死患者应尽早予以心脑血管二级预防, 对于高滴度的 NMDAR1-abs 脑梗死患者, 除了药物治疗外还应尽早予以康复治疗。

2.3 髓鞘碱性蛋白(MBP) 髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)是一种髓鞘膜蛋白, 其具有高度的多功能, 是少突胶质细胞中众多蛋白质-蛋白质和蛋白质-膜相互作用网络的枢纽^[17]。实验表明, 模型组(大脑中动脉阻塞模型)较对照组(只将栓线插至左颈总动脉分叉处) MBP 的表达减少, 提示 MBP 与缺血再灌注损伤相关^[18]。另有研究表明 MBP 血清水平在急性缺血性卒中后早期升高^[19]。故对于 MBP 抗体滴度升高的脑梗死患者, 应及早予以药物及康复治疗。

2.4 髓鞘相关糖蛋白(myelin associated glycoprotein, MAG) MAG 是中枢神经系统和三叉神经髓鞘的次要成分, 它定位于髓鞘最里层, 主要参与髓鞘形成的启动和维持、轴突的稳定和保护作用^[20]。MAG 包括两种亚型: 大(L)-MAG 和小(S)-MAG, S-MAG 是周围神经系统(PNS)中的主要存在形式, 而 L-MAG 在中枢神经系统中占主导地位^[21]。MAG 促进早期未成熟神经元的轴突生长, 但会抑制成熟神经元^[22]。有实验表明, 模型组(大脑中动脉阻塞模型)、药物组(大脑中动脉阻塞模型基础上注射丁苯酞) MAG 在早期表达中先升高, 随后逐渐降低, 这与国内学者观察到大鼠脑缺血再灌注损伤后脑组织中 MAG 表达情况相吻合^[18]。

2.5 代谢性谷氨酸受体(mGluR) 谷氨酸是哺乳动物大脑中的主要兴奋性神经递质, 它作用于不同类型的受体: 离子型谷氨酸受体(IGluRs)和代谢型谷氨酸受体(MGluRs)^[23]。mGluRs 是一种 G 蛋白偶联受体, 根据它们的序列同源性、信号转导途径和药理学特征被分为三类(I~III)。I 类 mGluRs (含 mGlu1 和 mGlu5)通过 Gq 蛋白与磷脂酶 C 正偶联, 激活后导致肌醇磷脂水解和细胞内 Ca^{2+} 离子动员; 而 II 类(mGluR2、mGluR3)和 III 类(mGluR4、mGluR6、mGluR7、mGluR8)

mGluRs通过G负性调节腺苷酸环化酶^[23]。有实验证明,脑缺血期间Glu介质大量释放,激活mGluR5,似乎与钙离子超载导致细胞死亡有关^[24]。另有实验结果提示局灶性脑缺血导致的Glu升高,可引发同侧相对远隔的前脑侧脑室的脑室下区Ⅲ类mGluRs(主要是mGluR7)的激活或表达增强,从而使突触前膜释放Glu减少,使其保护性反应降低,其信号传递可能经梗死灶周围神经元或胶质细胞而来^[25]。因此对于代谢型谷氨酸受体(MGluRs)抗体阳性的脑梗死患者,应及早予以干预治疗,避免进一步脑损伤。

3 展望

综上,我们知道非神经系统自身抗体及神经系统自身抗体等抗体与缺血性脑卒中的发生及发展密切相关。此外,相关自身抗体可作为预测缺血性脑卒中预后的预测因子。因此,在临床上,对于上述自身抗体阳性的患者我们要警惕缺血性脑卒中的发生,必要时进行早期的抗免疫治疗,从而降低自身免疫抗体相关的缺血性脑卒中的发生,但目前缺乏相关免疫治疗的依据,未来随着研究进一步深入,免疫治疗可能是治疗自身抗体相关的缺血性脑卒中的潜在新方法。

参考文献

- [1] PYO JY, JUNG SM, LEE SW, et al. Subsequent thrombotic outcomes in patients with ischemic stroke with antiphospholipid antibody positivity [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(6): 1128-1134.
- [2] DONG SY, PEI B, XIE WX, et al. Anticardiolipin antibody and anti- β_2 glycoprotein I antibody are potential risk markers of ischaemic stroke in Chinese adults [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(8): 1834-1841.
- [3] RASMI Y, ROUHRAZI H, KHAYATI-SHAL E, et al. Association of endothelial dysfunction and cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori* in patients with cardiac syndrome X [J]. *Biomed J*, 2016, 39(5): 339-345.
- [4] 吕建萌, 袁婕, 雷琦, 等. 幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白A与动脉粥样硬化性脑梗死的关系[J]. *临床误诊误治*, 2017, 30(4): 80-82.
- [5] SHI ZH, ZHANG XT, CHEN ZC, et al. Elevated thyroid autoantibodies and intracranial stenosis in stroke at an early age [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(6): 735-740.
- [6] 葛安岩, 丁晶, 汪昕. 甲状腺疾病与缺血性脑卒中发病关系的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(1): 117-121.
- [7] CARBONE F, SATTA N, MONTECUCCO F, et al. Anti-ApoA-1 IgG serum levels predict worse poststroke outcomes [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(9): 805-817.
- [8] SABRINA P, FEDERICO C, FABIENNE B, et al. Anti-apolipoprotein A-1 auto-antibodies as active modulators of atherothrombosis [J]. *Thrombosis & Haemostasis*, 2016, 116(3): 554-564.
- [9] KIM JY, KIM JW, YENARI MA. Heat shock protein signaling in brain ischemia and injury [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 715: 134642.
- [10] 徐心耕, 柯先金, 蔡志荣, 等. 同型半胱氨酸及糖化血红蛋白与急性脑梗死患者 TOAST 和 OCSP 分型的关系[J]. *江苏医药*, 2015, 41(22): 78-80.
- [11] 高展, 祝鸿雁, 赵丽波. HSP70 抗体检测在缺血性脑卒中患者病因学分型中的应用[J]. *中国卫生标准管理*, 2017, 8(26): 46-48.
- [12] HERRANZ-PÉREZ V, OLUCHA-BORDONAU FE, MORANTE-REDOLAT JM, et al. Regional distribution of the leucine-rich glioma inactivated (LGI) gene family transcripts in the adult mouse brain [J]. *Brain Res*, 2009, 1307(1): 177-194.
- [13] WANG Y, YU Y, HU YP, et al. Clinical and electroencephalographic features of the seizures in neuronal surface antibody-associated autoimmune encephalitis [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 280.
- [14] 邢洪顺, 王寿先, 王喆, 等. PTEN 及 LGI1 蛋白在鼠脑缺血组织中的表达[J]. *中国热带医学*, 2011, 11(12): 1512-1513.
- [15] 张小琴, 侯丽颖, 强国芳, 等. 片仔癀对局灶性脑缺血/再灌注大鼠皮质中 NMDAR1 和 GluR2 表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(2): 288-292.
- [16] SPERBER PS, SIEGERINK B, HUO S, et al. Serum anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate)-receptor antibodies and long-term clinical outcome after stroke (PROSCIS-B) [J]. *Stroke*, 2019, 50(11): 3213-3219.
- [17] VASSALL KENRICK A, JENKINS ANDREW D, BAMB VLADIMIR V, et al. Thermodynamic analysis of the disorder-to- α -helical transition of 18.5-kDa myelin basic protein reveals an equilibrium intermediate representing the most compact conformation [J]. *J Mol Biol*, 2015, 427(10): 1977-1992.
- [18] 白小梅, 李正仪. 大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后 MBP、MAG、Lingo-1 的表达及丁苯酞对其的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(10): 868-872.
- [19] CAN S, AKDUR O, YILDIRIM A, et al. Myelin basic protein and ischemia modified albumin levels in acute ischemic stroke cases [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(5): 1110-1114.
- [20] VALLAT JM, MAGY L, CIRON J, et al. Therapeutic options and management of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(9): 1111-1119.
- [21] BOGHDADI ANTHONY G, TEO L, BOURNE JAMES A. The involvement of the myelin-associated inhibitors and their receptors in CNS plasticity and injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 1831-1846.
- [22] ROSOCHOWICZ TW, WROTEK S, KOZAK W. Axonal regeneration inhibitors: emerging therapeutic options [J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(4): 527-532.
- [23] DOMIN H, JANTAS D, ŚMIAŁOWSKA M. Neuroprotective effects of the allosteric agonist of metabotropic glutamate receptor 7 AMN082 on oxygen-glucose deprivation- and kainate-induced neuronal cell death [J]. *Neurochem Int*, 2015, 88: 110-123.
- [24] 刘莺, 张茂林, 杨巧莲, 等. 代谢型谷氨酸受体 5mRNA 与脑梗死的相关性研究[J]. *中国医学创新*, 2014, 11(9): 24-26.
- [25] 李娟, 胡晓松, 程丽, 等. 局灶性脑缺血大鼠脑室下区的 mGluR7 的表达[J]. *成都医学院学报*, 2007, 2(2): 98-100.

(收稿日期:2020-07-15)