

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.041

寄生虫治疗类风湿关节炎研究进展*

杨帆 彭静 赵艳宁 元绍苓 李洋[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:在西方国家自身免疫性疾病的发病率增高,这可能是因为卫生条件改善,儿童时期感染的几率下降(卫生假说)。目前寄生虫感染是预防还是促进自身免疫性疾病还在讨论中。多种寄生虫用于不同的动物模型显示了其在多种疾病中限制疾病活动的能力,包括炎性肠病、多发硬化、1型糖尿病、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮。目前大多数研究还在动物实验阶段,然而已经有一些临床试验在进行中。因此本文回顾了评估寄生虫的抗炎作用的几个临床试验及针对类风湿关节炎的动物实验。寄生虫诱导免疫调节的主要途径是抑制 IFN- γ 和 IL-17 产生,促进 IL-4、IL-10 和 TGF- β 释放,诱导 CD4⁺T 细胞 FoxP3 表达及调节性巨噬细胞、树突状细胞和 B 细胞产生,然而寄生虫调节自身免疫性疾病的机制尚不完全清楚。目前寄生虫治疗类风湿关节炎在动物实验方面已经取得一定进展,进一步的研究是针对寄生虫调节免疫反应的有效成分模拟的人造类似物。

关键词:寄生虫;类风湿关节炎;自身免疫性疾病

中图分类号:R593.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)06-1165-03

The Progression of Parasites Treat Rheumatoid Arthritis*

YANG Fan, PENG Jing, ZHAO Yan-ning, YUAN Shao-ling, LI Yang[△]

(Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: The incidence of autoimmune diseases is increasing in Western countries, possibly due to sanitary conditions improved and infections reduced in childhood (the hygiene hypothesis). There is an discussion on whether infection improves or precipitates autoimmune diseases. Many parasites species used in several animal models shown their ability of limiting inflammatory activity in a variety of diseases including multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. For now, most data based on experimental animal models, but several clinical trials are underway. Herein we review several clinical trials evaluating the anti-inflammatory ability of parasites and animal experiments of rheumatoid arthritis. The common pathway of parasites modulate immune response are through inhibition IFN- γ and IL-17 production, improve IL-4, IL-10 and TGF- β release, induction CD4⁺T cell FoxP3⁺ expression, and the generation of regulatory macrophages, dendritic cells, and B cells. But the mechanism of parasites modulating autoimmune diseases is not fully understood. There has been some progresses of parasites therapy in rheumatoid arthritis in animal experiments. Further research is aimed at synthetic analogues of parasites' potent products that mimic the parasite induced immunomodulation effect.

Key words: Parasite; Rheumatoid Arthritis; Autoimmune diseases

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)06-1165-03

在过去几十年,西方国家自身免疫病和过敏性疾病发病率明显增高。根据卫生假说^[1],改善卫生环境减少了暴露于感染性疾病的机会,因此使免疫系统发展适当免疫反应的能力受损;减少寄生虫感染的几率被认为是造成这种现象的原因,Joel Weinstock 在最近发表于 Nature 的评论性文章中最先提出发展中国家的“除蠕虫”可能有引起自身免疫病流行的危险^[2]。另一方面,感染可能通过影响免疫系统的成熟参与到诱导自身免疫中。因此目前寄生虫感染是预防还是促进自身免疫性疾病还在讨论中。

1 寄生虫治疗自身免疫性疾病的发展现状

现在已经提出某些寄生虫感染能够调节实验诱导或自然发生的自身免疫性疾病,包括 1 型糖尿病,炎性肠病和多发硬化等^[3-5]。目前寄生虫感染治疗自身免疫病的研究主要针对寄生虫或其虫卵,其中蠕虫最多见。目前大多数研究还在动物实验阶段,然而已经有一些临床试验在进行中。美国 FDA 和欧洲医学会已经正式批准发展蠕虫卵作为一种药物制剂。在欧洲和美国克罗恩病患者(50 位患者)进行蠕虫治疗的 2 个多中心临床试验已经展开^[6]。蠕虫卵治疗其他免疫介导的疾病包括 MS、自闭症、溃疡性结肠炎和 1 型糖尿病的实验即将来临。其他寄生虫成分治疗免疫系统疾病的研究仍在进行中。

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81373202)

作者简介:杨帆(1988-),女,硕士研究生,,电话:13895754051,E-mail: yangfanyangfanhit26@126.com

[△] 通讯作者:李洋,博士生导师, E-mail: liyanghmu@126.com

(收稿日期:2014-08-09 接受日期:2014-08-29)

2 寄生虫治疗类风湿关节炎的途径

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种以关节的慢性炎症和破坏为主要表现的全身性免疫系统疾病。在我国,RA患者接近500万。目前认为RA可能是由于某种抗原对具有敏感性的某些遗传背景的人产生刺激后,发生免疫反应所引起的一种与环境、免疫细胞及因子、病毒、遗传、性激素及神经精神状态等因素密切相关的疾病^[7]。其中T细胞介导的免疫反应异常,效应性CD4⁺T细胞即辅助性T细胞(T helper, Th)及其分泌的细胞因子的水平失衡是RA发病的重要机制。研究显示寄生虫感染可以从多种途径调节哺乳动物的免疫应答。那么寄生虫能否作为治疗RA的手段呢?

多种寄生虫刺激宿主能够选择性产生Th2型细胞因子(IL-4、IL-5、IL-9和IL-13),封闭Th1型细胞因子反应(IL-12和IFN- γ),这通常导致强IgE、肥大细胞和嗜酸性粒细胞反应,并选择性激活巨噬细胞。寄生虫感染与Th1和Th17反应都负相关,其降低促炎细胞因子IL-17、IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 和TNF- α 的产生;诱导多种Treg细胞亚群产生,识别自身抗原后释放调节性细胞因子IL-10和TGF- β ;诱导生成调节性巨噬细胞和B细胞^[8]。在小鼠另一寄生虫感染导致的免疫调节的途径包括通过结合TLR和C型凝集素受体激活树突状细胞^[9]。例如在小鼠的研究显示猪鞭虫虫卵可以通过调节T细胞平衡从Th1向Th2发展及诱导调节性T细胞及细胞因子IL-10和TGF- β 生成来治疗炎性肠病^[10]。一项针对多发硬化患者的临床试验结果显示与没有蠕虫感染的对照患者相比蠕虫感染的存在(12个患者)与特异性调节性T细胞亚群的产生增加相关,同时能够诱导CD25⁺CD4⁺FoxP3⁺T细胞扩增^[11]。然而寄生虫影响自身免疫性疾病的机制仍不完全清楚。

目前研究认为主要由Th1/Th17促进RA的发病和延续,而Th2型细胞反应能够平衡Th1反应,Treg细胞数量增加和功能上调可能有对抗炎症性自身免疫性疾病的作用。因此寄生虫感染可能通过调节促炎和抗炎T细胞之间的平衡从而达到治疗RA的效果。

3 寄生虫治疗类风湿关节炎在动物模型中的研究进展

寄生虫调节T细胞平衡的作用已经被许多实验结果证实。肠内蠕虫感染可以使小鼠的IL-17产生减少^[12],蠕虫可以介导对小鼠的胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)的抑制^[13]。在一项研究中,用猪感染蠕虫猪蛔虫的提取物处理大鼠,在关节内注射酵母多糖(RA的酵母多糖诱导的关节炎模型)的30min前通过口服或腹膜内给药^[14];同一组用胶原刺激的DBA/1小鼠也在CIA临床症状明显显现1天后腹膜内注射猪蛔虫提取物。在大鼠的预防性用药以剂量依赖的方式抑制了酵母多糖诱导的细胞汇集和过度伤害、糖胺多糖流失并且改善了滑膜炎。在这个模型中猪蛔虫提取物使关节内NO、IL-1 β 和IL-10水平下降,而TNF水平不变;在小鼠的接受猪蛔虫提取物治疗的CIA模型中,关节内IL-10水平也下降,且TNF水平不变,然而与大鼠不同的是其IL-1 β 的水平不受影响。关节炎的临床症状在两种动物模型中都减轻,提示猪蛔虫提取物不管是预防性的还是治疗性的都能对关节炎的起到保护作用。

在CIA的另一个研究中,应用蠕虫感染而不是蠕虫提取物,评估其促炎和抗炎的调节效果。在诱导CIA的两周前感染曼森血吸虫(一种人类寄生虫)与那些用胶原刺激但不感染蠕虫的小鼠相比此后的关节炎的严重性显著减轻,且上调IL-4和IL-10的水平并下调IFN- γ 、TNF和IL-17A的水平;与对照组小鼠相比,感染小鼠的抗II型胶原特异性IgG和IgG2a抗体水平明显降低^[15]。

ES-62是由丝虫的噬齿动物的线虫类棘唇线虫属分泌(经常作为人血丝虫病的一种模型)的一种四聚体糖蛋白,包含磷酸胆碱的部分。一系列研究结果显示ES-62能够延迟CIA发病和减轻CIA炎症的严重性^[15-17]。ES-62在RA患者的关节液和膜培养时显示了抗炎性能,包括减少抗原特异性Th1型细胞因子产生和免疫球蛋白水平。研究小组的最新结果显示ES-62在CIA通过调节点IL-17炎性轴来抑制关节疾病。ES-62在DBA/1小鼠的CIA模型中的保护作用与血清IL-17水平降低到与那些没有用胶原刺激的DBA/1小鼠相似的水平有关。ES-62直接靶向Th17细胞并间接通过靶向CD4⁺T细胞和 γ δ T细胞以及树突状细胞下调IL-17反应,通过IL-17产生细胞(包括淋巴细胞)抑制关节浸润和减少破骨细胞IL-17产生^[17,18]。其他对实验性自身免疫性关节炎改善作用的寄生虫还包括巴西钩虫、日本血吸虫^[19,20]。目前针对RA的寄生虫治疗的临床试验尚缺乏,但仍是一种潜力巨大的研究方向。

4 未来的研究方向及展望

免疫抑制治疗相关的副作用导致人们寻求"自然"疗法,许多患者都会有试试蠕虫治疗的兴趣,且在几个临床试验中尚未发现严重的副作用。目前,多数试验用的不是猪鞭虫虫卵就是美洲板口线虫的全钩虫体。寄生虫治疗应使用那些在寄生人体时不容易繁殖或永久寄生的寄生虫,或者是能够使用确定剂量且能够被抗蠕虫治疗消除的有机体,以减少治疗的患者不慎传播给其他人的可能。然而对于活的寄生虫或其虫卵与其它已知的病原体的共感染可能造成的严重感染仍然受到关注,尤其是在一个免疫受损的宿主中。因此,发展寄生虫疗法的主要目标应该是通过鉴定对他们的治疗作用负责的特异性分子如ES-62,来减少对活的寄生虫或其虫卵的依赖,并且制造这种分子的人造类似物。

如果利用寄生虫治疗风湿性疾病的观念适用,寄生虫或其虫卵可以联合或替代传统的免疫抑制剂来治疗RA,从而减少使用免疫抑制剂的副作用。总之,寄生虫治疗RA是一种非常有希望的潜在的治疗方法,值得我们进一步努力探索。

参考文献(References)

- [1] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size [J]. BMJ, 1989, 299: 1259-1260
- [2] Weinstock JV. Autoimmunity: the worm returns [J]. Nature, 2012, 491: 183-185
- [3] Saunders KA, Raine T, Cooke A, et al. Inhibition of autoimmune type 1 diabetes by gastrointestinal helminth infection [J]. Infect Immun, 2007, 75: 397-407
- [4] Summers RW, Elliott DE, Weinstock JV. Is there a role for helminths in the therapy of inflammatory bowel disease? [J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2005, 2: 62-63

- [5] Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis [J]. *Neurology*, 2006, 67: 2085-2086
- [6] Shor DB, Shoenfeld Y. Autoimmunity: Will worms cure rheumatoid arthritis? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(3): 138-140
- [7] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2205-2219
- [8] Ben-Ami Shor D, Harel M, Eliakim R, et al. The Hygiene Theory Harnessing Helminths and Their Ova to Treat Autoimmunity [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013 Jan 17[Epub ahead of print]
- [9] Kane CM, Cervi L, Sun J, et al. Helminth antigens modulate TLR-initiated dendritic cell activation [J]. *Immunol*, 2004, 173: 7454-7461
- [10] Ruysers NE, De Winter BY, De Man JG, et al. Schistosoma mansoni proteins attenuate gastrointestinal motility disturbances during experimental colitis in mice [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 703-712
- [11] Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61: 97-108
- [12] Elliott DE, Metwali A, Leung J, et al. Colonization with Heligmosomoides polygyrus suppresses mucosal IL-17 production [J]. *Immunol*, 2008, 181: 2414-2419
- [13] Osada Y, Shimizu S, Kumagai T, et al. Schistosoma mansoni infection reduces severity of collagen-induced arthritis via down-regulation of pro-inflammatory mediators [J]. *Int J Parasitol*, 2009, 39: 457-464
- [14] Rocha FA, Leite AK, Pompeu MM, et al. Protective effect of an extract from Ascaris suum in experimental arthritis models [J]. *Infect Immun*, 2008, 76: 2736-2745
- [15] Rzepecka J, Siebecke I, Coltherd JC, et al. The helminth product, ES-62, protects against airway inflammation by resetting the Th cell phenotype [J]. *Int J Parasitol*, 2013, 43(3-4): 211-223
- [16] Al-Riyami L, Harnett W. Immunomodulatory properties of ES-62, a phosphorylcholine-containing glycoprotein secreted by Acanthocheilonema viteae [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2012, 12(1): 45-52
- [17] Pineda MA, McGrath MA, Smith PC, et al. The parasitic helminth product ES-62 suppresses pathogenesis in collagen-induced arthritis by targeting the interleukin-17-producing cellular network at multiple sites [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 3168-3178
- [18] Harnett MM, Melendez AJ, Harnett W. The therapeutic potential of the filarial nematode-derived immunomodulator, ES-62 in inflammatory disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 159(3): 256-267
- [19] Salinas-Carmona MC, de la Cruz-Galicia G, Pérez-Rivera I, et al. Spontaneous arthritis in MRL/lpr mice is aggravated by Staphylococcus aureus and ameliorated by Nippostrongylus brasiliensis infections [J]. *Autoimmunity*, 2009, 42(1): 25-32
- [20] Song X, Shen J, Wen H, et al. Impact of Schistosoma japonicum infection on collagen-induced arthritis in DBA/1 mice: a murine model of human rheumatoid arthritis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23453

(上接第 1068 页)

- [7] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistic [J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 54(1): 8-29
- [8] Tetsuya Mitsudomi, Yasushi Yatabe. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer [J]. *FEBS Journal*, 2010, 277(1): 301-308
- [9] Novoyatleva T, Sajjad A, Pogoryelov D, et al. FGF1-mediated cardiomyocyte cell cycle reentry depends on the interaction of FGFR-1 and Fn14 [J]. *FASEB J*, 2014, 28(6): 2492-2503
- [10] Meighan-Mantha RL, Hsu DK, Guo Y, et al. The mitogen-inducible Fn14 gene encodes a type I transmembrane protein that modulates fibroblast adhesion and migration [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(46): 33166-33176
- [11] Harada N, Nakayama M, Nakano H, et al. Pro-inflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299(3): 488-493
- [12] Salzman S, Lang I, Rosenthal A, et al. TWEAK inhibits TRAF2-mediated CD40 signaling by Destabilization of CD40 signaling complexes [J]. *J Immunol*, 2013, 191(5): 2308-2318
- [13] Brown SA, Richards CM, Hanscom HN, et al. The Fn14 cytoplasmic tail binds tumour-necrosis-factor-receptor-associated factors 1, 2, 3 and 5 and mediates nuclear factor-kappaB activation [J]. *Biochem J*, 2003, 371(Pt 2): 395-403
- [14] Zhi-Chun L, Qiao-Ling Z, Zhi-Qin L, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) mediates p38 mitogen-activated protein kinase activation and signal transduction in peripheral blood mononuclear cells from patients with lupus nephritis [J]. *Inflammation*, 2012, 35(3): 935-943
- [15] Zhou H, Marks JW, Hittelman WN, et al. Development and characterization of a potent immunoconjugate targeting the Fn14 receptor on solid tumor cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, (10): 1276-1288
- [16] Gu L, Dai L, Cao C, et al. Functional expression of TWEAK and the receptor Fn14 in human malignant ovarian tumors: possible implication for ovarian tumor intervention [J]. *PLoS One*, 2013, (8): e57436
- [17] Whitsett TG, Cheng E, Inge L, et al. Elevated expression of Fn14 in non-small cell lung cancer correlates with activated EGFR and promotes tumor cell migration and invasion [J]. *Am J Pathol*, 2012, (181): 111-120
- [18] Zimmermann M, Koreck A, Meyer N, et al. TNF like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF-alpha cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011(127): 200-207
- [19] Morosetti R, Gliubizzi C, Sanricca C, et al. TWEAK in inclusion-body myositis muscle: possible pathogenic role of a cytokine inhibiting myogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180: 1603-1613
- [20] Feng SL, Guo Y, Factor VM, et al. The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas [J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(4): 1253-1261