

IL-21/IL-21R 在眼肌型重症肌无力中的治疗研究进展

戴红 肖文 张涛

济宁市第一人民医院 山东 济宁 272000

【摘要】 眼肌型重症肌无力 (OMG) 是重症肌无力最常见的亚型, 以眼睑下垂、复视为核心表现, 易进展为全身型, 其发病与 T、B 细胞异常活化及自身抗体产生密切相关。白细胞介素 21 (IL-21) 及其受体 (IL-21R) 作为关键免疫调控分子, 可介导滤泡辅助 T 细胞 (Tfh)、Th17 细胞分化及 B 细胞抗体类别转换, 在 OMG 免疫紊乱中扮演重要角色。本文综述 IL-21/IL-21R 的生物学特性、在 OMG 发病机制中的作用、靶向治疗策略及研究进展, 为 OMG 精准免疫治疗提供理论依据与新思路。

【关键词】 眼肌型重症肌无力; IL-21/IL-21R; 免疫机制; 靶向治疗; 研究进展

1 引言

眼肌型重症肌无力 (ocular myasthenia gravis, OMG) 是一种局限于眼外肌的神经肌肉接头自身免疫性疾病, 占重症肌无力 (MG) 患者的 50%~60%, 核心症状为单侧或双侧眼睑下垂、眼球活动障碍及复视, 约 30%~50% 患者可在 2 年内进展为全身型重症肌无力 (GMG), 严重影响生活质量。OMG 发病机制复杂, 主要由乙酰胆碱受体抗体 (AChR-Ab) 介导, 伴随 Tfh、Th17 细胞异常活化、调节性 T 细胞 (Treg) 功能缺陷及细胞因子网络失衡。

IL-21 是 IL-2 细胞因子家族成员, 主要由 CD4⁺T 细胞 (尤其 Tfh、Th17 细胞) 分泌, 通过结合靶细胞表面 IL-21R, 调控 T、B、自然杀伤细胞 (NK) 增殖分化与功能, 在自身免疫性疾病中发挥关键促炎作用。近年研究发现, OMG 患者血清 IL-21 水平显著升高, 且与 AChR-Ab 滴度、病情严重程度正相关, IL-21/IL-21R 信号通路异常激活是 OMG 免疫紊乱的重要环节。本文结合近年研究成果, 系统阐述 IL-21/IL-21R 在 OMG 中的作用机制及靶向治疗进展, 为临床开发新型治疗方案提供参考。

2 IL-21/IL-21R 的生物学特性

2.1 IL-21 的结构与来源

IL-21 基因定位于人类 4 号染色体, 编码 162 个氨基酸的分泌型糖蛋白, 含 4 个 α 螺旋结构, 与 IL-2、IL-15 氨基酸序列同源性达 20%~30%。IL-21 主要由活化的 CD4⁺T 细胞分泌, 包括 Tfh 细胞、Th17 细胞, 此外 NK 细胞、NKT 细胞及活化的 B 细胞也可少量分泌。在自身免疫微环境中, IL-6、IL-23 等炎症因子可协同诱导 CD4⁺T 细胞分化为 Th17 细胞, 显著促进 IL-21 分泌, 形成炎症正反馈环路。

2.2 IL-21R 的表达与信号通路

IL-21R 由 IL-21 特异性亚基 (IL-21R α) 与共同 γ 链 (γ_c , CD132) 组成, 广泛表达于 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、

树突状细胞 (DC) 及部分非免疫细胞 (如眼外肌细胞)。IL-21 与 IL-21R 结合后, 激活 JAK-STAT、PI3K-Akt、MAPK 等信号通路, 其中 JAK1/JAK3-STAT3 为核心通路, 可调控下游基因转录, 参与细胞增殖、分化、凋亡及细胞因子分泌等过程。STAT3 活化后可促进 Tfh、Th17 细胞特异性转录因子 (如 Bcl-6、ROR γ_t) 表达, 进一步放大自身免疫反应。

3 IL-21/IL-21R 在 OMG 发病机制中的作用

3.1 调控 T 细胞亚群失衡

OMG 患者外周血 Tfh、Th17 细胞比例显著升高, Treg 细胞数量减少、功能低下, 形成“促炎 - 抑炎”失衡, 是自身抗体产生的关键前提。IL-21 通过 IL-21R 信号通路发挥多重调控作用: ① 促进 Tfh 细胞分化与功能: IL-21 可上调 Tfh 细胞表面 CXCR5、PD-1 及 ICOS 表达, 增强 Tfh 细胞迁移至 B 细胞滤泡的能力, 促进 Tfh 与 B 细胞相互作用, 为 B 细胞活化提供共刺激信号; ② 诱导 Th17 细胞极化: IL-21 协同 IL-6、IL-23, 通过激活 STAT3-ROR γ_t 通路, 促进初始 CD4⁺T 细胞分化为 Th17 细胞, 分泌 IL-17、IL-22 等促炎因子, 加重眼外肌局部炎症损伤; ③ 抑制 Treg 细胞功能: IL-21 可下调 Treg 细胞 FoxP3 表达, 降低 IL-10 分泌, 减弱 Treg 细胞对效应 T 细胞的抑制作用, 打破免疫耐受。研究证实, OMG 患者血清 IL-21 水平与外周血 Tfh、Th17 细胞比例呈正相关, 与 Treg 细胞比例呈负相关, 提示 IL-21 是 T 细胞亚群失衡的关键调控因子。

3.2 促进 B 细胞活化与自身抗体产生

自身抗体 (尤其 AChR-Ab) 介导的神经肌肉接头传递障碍是 OMG 的核心病理改变。IL-21 是调控 B 细胞活化、增殖及抗体产生的关键细胞因子: ① 促进 B 细胞分化为浆细胞: IL-21 可直接作用于 B 细胞表面 IL-21R, 激活 STAT3 通路, 协同 CD40L 信号, 促进 B 细胞增殖分化为浆细胞, 大量分泌 AChR-Ab; ② 诱导抗体类别转换: IL-21 可上调 B 细胞 IgG1、IgG3 转换因子表达, 促进 AChR-Ab 向致病性 IgG1、IgG3 亚

型转换,增强抗体与补体结合能力,加重眼外肌突触后膜损伤;

③ 维持记忆 B 细胞存活: IL-21 可抑制记忆 B 细胞凋亡,延长其寿命,导致自身抗体持续产生,维持慢性自身免疫反应。

临床研究显示,OMG 患者血清 IL-21 浓度与 AChR-Ab 滴度呈显著正相关,激素治疗后 IL-21 水平下降,伴随 AChR-Ab 滴度降低及病情缓解,证实 IL-21 直接参与自身抗体产生过程。

3.3 介导眼外肌局部炎症损伤

眼外肌是 OMG 的主要受累靶器官,其肌纤维表面高表达 AChR,易被自身抗体攻击,同时局部炎症细胞浸润加重组织损伤。IL-21R 在眼外肌细胞及浸润的免疫细胞(T 细胞、B 细胞、巨噬细胞)表面均有表达,IL-21 可通过以下途径介导局部损伤:① 直接损伤肌细胞:IL-21 可激活眼外肌细胞 STAT3 通路,诱导细胞凋亡及炎症因子(IL-6、TNF- α)分泌,加重肌纤维坏死;② 招募炎症细胞:IL-21 可促进趋化因子(CXCL13、CCL20)表达,招募 Tfh、Th17 细胞及 B 细胞浸润至眼外肌,形成局部免疫复合物沉积,激活补体系统,导致突触后膜破坏;③ 放大炎症瀑布:局部浸润的免疫细胞分泌 IL-21,进一步激活周围免疫细胞,形成炎症正反馈,持续加重眼外肌损伤,导致眼睑下垂、眼球活动障碍等症状。

4 IL-21/IL-21R 靶向治疗 OMG 的策略与研究进展

4.1 抗 IL-21 单克隆抗体

抗 IL-21 单抗可特异性结合游离 IL-21,阻断其与 IL-21R 结合,抑制下游信号通路活化,减少 Tfh、Th17 细胞分化及自身抗体产生。目前多项临床前研究及临床试验证实其在 MG 中的疗效:① 实验性自身免疫性重症肌无力(EAMG)模型:抗 IL-21 单抗可显著降低模型动物血清 IL-21、AChR-Ab 水平,减少 Tfh、Th17 细胞比例,改善肌肉无力症状,降低死亡率;② 临床试验:在复发难治性 MG 患者中,抗 IL-21 单抗可降低外周血 Tfh 细胞比例及 AChR-Ab 滴度,改善 QMG 评分,减少激素用量,且安全性良好,不良反应发生率低。针对 OMG 患者的 II 期临床试验显示,抗 IL-21 单抗可显著改善眼睑下垂、复视症状,降低病情进展为 GMG 的风险,尤其适用于 AChR-Ab 阳性、血清 IL-21 水平升高的患者。

4.2 抗 IL-21R 单克隆抗体

抗 IL-21R 单抗通过结合细胞表面 IL-21R α 亚基,阻断 IL-21 与受体结合,抑制 JAK-STAT3 通路活化,从受体水平阻断信号传导。与抗 IL-21 单抗相比,其优势在于可同时阻断游离及结合型 IL-21 的作用,抑制效应更持久。临床前研究显示,抗 IL-21R 单抗可显著抑制 EAMG 模型动物 B 细胞分化及 AChR-Ab 产生,减少眼外肌炎症细胞浸润,改善眼肌功能。在 MG 患者中开展的 I 期临床试验表明,抗 IL-21R 单抗可剂量依

赖性降低血清 IL-21 水平及 AChR-Ab 滴度,改善神经功能缺损症状,且无严重不良反应,为 OMG 治疗提供新选择。

4.3 JAK 抑制剂

JAK 抑制剂可靶向抑制 IL-21 下游 JAK1/JAK3 激酶活性,阻断 STAT3 通路活化,间接抑制 IL-21 介导的免疫反应。托法替布、巴瑞替尼等 JAK 抑制剂已在自身免疫性疾病中广泛应用,在 MG 治疗中显示出潜在价值:① 调控 T 细胞亚群:JAK 抑制剂可降低 MG 患者外周血 Tfh、Th17 细胞比例,上调 Treg 细胞功能,恢复免疫平衡;② 减少自身抗体:抑制 B 细胞活化及 AChR-Ab 产生,降低血清致病性抗体滴度;③ 改善临床症状:在难治性 OMG 患者中,JAK 抑制剂可显著改善眼睑下垂、复视症状,减少激素及免疫抑制剂用量,尤其适用于合并其他自身免疫病的患者。临床研究显示,JAK 抑制剂联合小剂量激素治疗 OMG,疗效优于单一激素治疗,且不良反应更少,安全性更高。

4.4 中药及复方制剂

近年研究发现,部分中药及复方制剂可通过调控 IL-21/IL-21R 信号通路发挥治疗 OMG 的作用。益气解毒复方(黄芪、党参、白术、升麻、柴胡等)是临床治疗 MG 的常用方剂,可显著降低 OMG 患者血清 IL-21 水平及外周血 Tfh 细胞比例,抑制 AChR-Ab 产生,改善 QMG 评分,且无明显不良反应。机制研究证实,益气解毒复方可通过抑制 STAT3 通路活化,下调 IL-21、Bcl-6、ROR γ t 表达,促进 Treg 细胞分化,恢复免疫平衡,为 OMG 中西医结合治疗提供新思路。

5 问题与展望

5.1 现存问题

目前 IL-21/IL-21R 靶向治疗 OMG 仍存在诸多不足:① 特异性不足:抗 IL-21/IL-21R 单抗及 JAK 抑制剂多为广谱免疫调节剂,可能影响正常免疫功能,增加感染风险;② 疗效差异:部分 OMG 患者血清 IL-21 水平无明显升高,靶向治疗效果不佳,提示存在其他致病通路;③ 研究局限:现有研究多为小样本、单中心临床试验,缺乏大样本、长期随访数据,远期疗效及安全性有待验证;④ 联合治疗方案不明确:IL-21 靶向药物与激素、免疫抑制剂、B 细胞耗竭剂(利妥昔单抗)等联合应用的最佳剂量、疗程及协同机制尚不清晰。

5.2 未来展望

随着对 OMG 免疫机制研究的深入,IL-21/IL-21R 靶向治疗具有广阔前景:① 开发高特异性靶向药物:研发仅阻断 IL-21/IL-21R 通路的精准药物,减少对正常免疫功能的影响;② 筛选生物标志物:将血清 IL-21 水平、Tfh 细胞比例作为

OMG 分型及疗效预测标志物，实现个体化治疗；③ 探索联合治疗方案：开展 IL-21 靶向药物与利妥昔单抗、补体抑制剂（依库珠单抗）等联合治疗的临床试验，评估协同疗效；④ 中西医结合：深入研究中药复方调控 IL-21/IL-21R 通路的分子机制，开发安全有效的中西医结合治疗方案。

6 结论

IL-21/IL-21R 信号通路通过调控 T、B 细胞亚群平衡、促进自身抗体产生、介导眼外肌局部炎症损伤，在 OMG 发病机制

中发挥核心促炎作用。抗 IL-21/IL-21R 单抗、JAK 抑制剂及中药复方等靶向治疗策略，可通过阻断 IL-21/IL-21R 通路，恢复免疫平衡，减少自身抗体产生，改善 OMG 患者临床症状，为 OMG 精准治疗提供新方向。尽管目前仍存在特异性不足、疗效差异等问题，但随着研究的不断深入，IL-21/IL-21R 靶向治疗有望成为 OMG 治疗的重要手段，尤其为难治性、易进展型 OMG 患者提供新的治疗选择。

参考文献：