

空气污染致中枢神经系统炎症的细胞机制研究进展

赵典¹ 唐伟² 综述 王威³ 审校

1. 遵义医学院,贵州省遵义市 563000

2. 大连大学附属新华医院,辽宁省大连市 116021

3. 大连大学附属中山医院,辽宁省大连市 116000

摘要:空气污染一直被认为与呼吸系统和心血管系统疾病相关,近年来研究表明空气污染也是中枢神经系统(CNS)疾病的来源。最新的研究证据显示,中枢神经系统中小胶质细胞的激活可产生神经毒性物质,并参与炎症反应和免疫应答;血脑屏障具有识别空气污染的屏障功能并产生促炎信号;星型胶质细胞激活后也可产生神经炎症性介质。本文对空气污染致中枢神经系统炎症的细胞机制进行综述。

关键词:空气污染;中枢神经系统;致病性;神经炎症

炎症是公认的中枢神经系统疾病的发病机制^[1]。尽管各类环境因素都有可能致神经性炎症而诱发的中枢神经系统疾病,但是空气污染可能是最主要的来源^[2]。一直以来空气污染都被认为与呼吸系统和心血管系统相关,近年来研究也表明与中枢系统疾病相关,包括老年性痴呆(AD)、帕金森病(PD)和中风。由空气污染所引发的中枢神经系统疾病的机制现在尚未明确,最新的证据显示:小胶质细胞的激活、星型胶质细胞的激活和血脑屏障的改变是关键因素。

1 小神经胶质细胞

小胶质细胞(microglia)是神经胶质细胞的一种,是中枢神经系统(CNS)中的第一道也是最主要的一道免疫防线。小胶质细胞是中枢神经系统实质中的髓系细胞,它具有独特的特性:既是中枢神经系统的胶质细胞,又是一种特殊的单核吞噬细胞^[3]。小胶质细胞大约占大脑中神经胶质细胞的20%,相当于脑和脊髓中的巨噬细胞,小胶质细胞不停的清除着中枢神经系统中坏死的神经斑块及感染性物质^[4]。活化后的小胶质细胞作为CNS中的炎症细胞参与炎症反应与免疫应答。活化的小胶质细胞会产生肿瘤坏死因子(TNF)、一氧化氮和白介素等神经毒性物质,这些物质是促炎因子和氧化应激的重要来源。因此,小胶质细胞激活后即参与免疫防御,又因释放炎症因子而加重神经细胞损

伤。大量临床和神经病理学研究表明激活的小胶质细胞在神经退行性疾病的发病机理中起到十分重要的作用,如帕金森病,多发性硬化和老年性痴呆等^[5]。

小神经胶质细胞激活与内源性疾病蛋白(如A β 和 α -突触核蛋白)、细胞因子,神经元死亡、空气污染密切相关^[6,7],而A β 过多沉积和 α -突触核蛋白表达是AD与PD重要的病理变化。研究发现,在A β 沉积处有激活的小胶质细胞聚集并与老年斑相互交错,老年斑作为慢性炎症因素刺激小胶质细胞活化增殖,并分泌大量的细胞因子和神经毒性物质,如白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、活性氧(ROS)和一氧化氮(NO)等,从而引起局部或广泛中枢神经系统损伤,最终导致神经毒性引起神经元退行性改变^[8]。 α -突触核蛋白能够激活小胶质细胞,小胶质细胞活化后产生大量氧自由基加重PD的神经元退变^[9]。在一项有关柴油燃烧颗粒(DEP)的研究中发现,小神经胶质细胞是第一个对空气污染中颗粒物(ambient air particulate matter, PM)识别并产生反应的细胞^[6]。在接触了柴油燃烧释放的颗粒后,小神经胶质细胞被激活,发生形态的改变,并产生超氧化物歧化酶和多巴胺能神经毒素,提示小胶质神经细胞可能介导神经元损伤^[6]。也有研究表明柴油燃烧释放的颗粒可引发小神经胶质细胞产生有毒的活性氧,并可引起多巴

基金项目:辽宁省科技计划项目博士启动基金(20111124)

收稿日期:2014-01-29;修回日期:2014-08-05

作者简介:赵典(1988-),女,在读研究生,主要从事老年神经变性病研究。

通讯作者:王威(1979-),女,博士,副主任医师,主要从事认知功能康复研究。

胺能神经元损伤^[6]。

空气污染可通过3种方式引发小神经胶质细胞的激活:①空气污染成分直接引发;②外周全身炎症的细胞因子引发;③颗粒、吸附的化合物或细胞因子可以直接损伤神经元从而激活反应小神经胶质细胞。

在体外的高浓度空气污染状况下活化的小神经胶质细胞提高了促炎性细胞因子的 mRNA 的表达,如白介素-1 β (IL-1 β) 和 TNF- α ^[10],并且大鼠出现学习记忆力下降和行为改变,证实了活化的小神经胶质细胞对神经元慢性损害作用。此外,与空气污染有关的金属会激活小神经胶质细胞,如室外的锰^[11]。锰是工业空气污染的一种成分,所激活的小神经胶质细胞释放大量多巴胺能神经毒素^[12]。此外空气污染可致全身炎症,小神经胶质细胞也可被全身炎症所产生的细胞因子所激活,产生的神经毒素,对神经元和脑血管产生损伤^[13]。

2 血脑屏障

全身大部分血管结构、功能、血细胞的超微结构和物质交换都具有组织与脏器特异性^[14],它们对于空气污染的反应是不同的。血脑屏障是指血-脑及血脑脊液屏障。脑毛细血管内皮细胞是血脑屏障形成的解剖学基础,其在形态和功能上与其他组织和器官的血管存在许多差异,对物质的通透性限制更为严格^[15]。他们会阻挡各种有毒物质,如大分子、药物、离子等。血脑屏障是化学和物理的屏障,由各种细胞、代谢酶和转运蛋白组成,保护大脑不受外界伤害。

在 AD 炎症机制中存在小胶质细胞活化和细胞因子水平升高,使脑微血管结构破坏,内皮间隙增宽,造成基底膜缺损,血脑屏障通透性增高,这种病理性血管不能有效地运送营养物质及氧,使神经组织内环境恶化,造成神经退变^[16]。

PM 在人类大脑毛细血管和软组织中都可见到^[17],表明其有能力与血脑屏障的细胞进行物质交换以及穿越血脑屏障。近来研究报道,铝纳米微粒能够降低人类大脑微血管内皮细胞的存活率、改变线粒体膜电位,增加氧化应激和降低紧密连接蛋白的表达,证明纳米微粒能够损伤内皮细胞和血脑屏障^[18]。人类接触空气污染与心脑血管的内皮细胞损伤有关,同时带来细胞间黏附因子-1 (ICAM-1) 和血管细胞间黏附因子 (VCAM)^[17] 的上升, ICAM-1 是炎症损伤及损伤修复信号链中链接外周

免疫系统与中枢脑损伤局部的重要环节^[19]。此外,采用大鼠全脑的体外研究表明,接触 PM 的大脑毛细血管引发细胞因子和 ROS 的产生,可使 P-糖蛋白、多药耐药关联蛋白-2、紧密连接蛋白的表达的降低^[20],从而使大脑毛细血管转蛋白运功能发生改变。大脑毛细血管具有能够识别空气污染并对其进行反应、调节其物理和化学特性的屏障功能,并且产生促炎症信号。血脑屏障也被当作是促炎症感受器,并且最终将 ROS、细胞因子和 PM 运送到大脑软组织中,从而引发中枢神经疾病。

3 星型胶质细胞

星形胶质细胞是人脑内分布最广泛的一类细胞,也是胶质细胞中体积最大的一种。从胞体发出许多长而分支的突起,伸展充填在神经细胞的胞体及其突起之间,起支持和分隔神经细胞的作用。星型胶质细胞可以分泌多种神经营养物质,在脑损伤时星型胶质细胞分泌的神经营养因子可以减轻损伤。与此同时中枢神经系统的损伤会引发星型胶质细胞的激活。在免疫调节和炎症反应中,星型胶质细胞可分泌其他细胞因子如前列腺素、白细胞介素、转化生长因子和趋化因子等^[21],加重神经系统的损伤。研究发现星型胶质细胞与人类的认知功能关系密切,尤其是星型胶质细胞的激活在以认知功能障碍为主要表现的神经推行性疾病的发病机制中发挥了重要作用^[22]。在长期接触高强度空气污染的人类身上胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 会升高,标志星型胶质细胞可被激活^[17, 23]。星型胶质细胞可分泌大量 IL-6 和 TNF α 的表达,促使神经炎症斑块 (NP) 和神经纤维缠结 (NFP) 形成^[24],这也是 AD 主要的病理过程。至今星型胶质细胞在大脑中是如何被激活的尚不清楚。

4 结语

总体来说,空气污染是复杂环境有毒物质的混合物,会通过细胞和分子途径方式引发疾病损伤中枢神经系统。空气污染会引发神经性炎症,氧化应激、脑血管损伤和神经退化疾病,对中枢神经系统的影响是长期的。大量研究证明,小胶质细胞和星型胶质细胞的激活以及血脑屏障的屏障反应可引发中枢神经系统炎症反应。空气污染的影响从引发全身炎症和纳米微粒的移动进入大脑,颗粒本身的物理特性和有毒化合物一起会给大脑带来损害。由于环境有毒物质的复杂性,中枢神经系统疾病的原因很可能是多种路径和病理交互的结果。尽管

AD、PD、中风、和多发性硬化这样的疾病已经和空气污染联系到了一起,但对于空气污染组成成分和中枢神经系统疾病的流行病学研究、病理研究有待进一步深入,对于人类健康来说也是至关重要的。

参 考 文 献

- [1] Block ML, Zecca L, Honq JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(1): 57-69.
- [2] Craig L, Brook JR, Chiotti Q, et al. Air pollution and public health: a guidance document for risk managers. *J Toxicol Environ Health A*, 2008, 71(9-10): 588-698.
- [3] 李师君,毛定安. 中枢神经系统小胶质细胞的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(4): 374-377.
- [4] Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*, 2005, 308(5726): 1314-1318.
- [5] McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, et al. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*, 1988, 38(8): 1285-1291.
- [6] Block M. L. Nanometer size diesel exhaust particles are selectively toxic to dopaminergic neurons: the role of microglia, phagocytosis, and NADPH oxidase. *FASEB J*, 2004, 18(13): 1618-1620.
- [7] Blasko I, Kounthev MS, Robatscher P, et al. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell*, 2004, 3(4): 169-176.
- [8] 苏新辉,豆晓峰,张亚飞,等. 小胶质细胞在神经退行性疾病发生发展中的双重作用. *解剖学研究*, 2013, 35(3): 220-224.
- [9] 张娜,柯开富,邱一华,等. 神经炎症在帕金森病发病机制中的作用. *交通医学*, 2012, 26(11): 56-58; 62.
- [10] Sama P, Long TC, Hester S, et al. The cellular and genomic response of an immortalized microglia cell line (BV2) to concentrated ambient particulate matter. *Inhal Toxicol*, 2007, 19(13): 1079-1087.
- [11] Zhang P, Hatter A, Liu B. Manganese chloride stimulates rat microglia to release hydrogen peroxide. *Toxicol Lett*, 2007, 173(2): 88-100.
- [12] Zhang P, Wong TA, Lokuta KM, et al. Microglia enhance manganese chloride-induced dopaminergic neurodegeneration: role of free radical generation. *Exp Neurol*, 2009, 217(1): 219-230.
- [13] McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience*, 2008, 158(3): 1049-1061.
- [14] Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I Structure, function, and mechanisms. *Circ Res*, 2007, 100(2): 158-173.
- [15] 江荣高,齐宪荣. 血脑屏障模型及中枢神经系统药物转运的评价. *中国药理学杂志*, 2012, 47(11): 880-883.
- [16] 邱伟斌,蔡若蔚. 血脑屏障损伤与阿尔茨海默病关系的研究. *医学综述*, 2011, 17(9): 1300-1302.
- [17] Calderon-Garciduenas L, Solt AC, Henriquez-Roldan C, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*, 2008, 36(2): 289-310.
- [18] Chen L, Yokel RA, Hennig B, et al. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2008, 3(4): 286-295.
- [19] 李沙,黄艳秋,游红琴,等. 脑缺血再灌注损伤模型大鼠炎症反应相关信号研究. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19(6): 453-461.
- [20] Anika-Hartz MS, Bauer B, Block ML, et al. Diesel exhaust particles induce oxidative stress, proinflammatory signaling, and P-glycoprotein up-regulation at the blood-brain barrier. *FASEB J*, 2008, 22(8): 2723-2733.
- [21] 胡潇,余涓. 星型胶质细胞在血脑屏障与神经元损伤中的作用. *神经解剖学杂志*, 2012, 28(3): 330-334.
- [22] 郭文治,米卫东,李云峰. 星型胶质细胞与认知功能. *国际药学研究杂志*, 2013, 40(2): 156-161.
- [23] Calderon-Garciduenas L, Reed W, Maronpot RR, et al. Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(6): 650-658.
- [24] Araneda S, Commin L, Atlagich M, et al. VEGF overexpression in the astroglial cells of rat brainstem following ozone exposure. *Neurotoxicology*, 2008, 29(6): 920-927.