

炎症在蛛网膜下腔出血中的作用及机制研究进展

邹长林 综述 李明昌 审校

武汉大学人民医院神经外科, 武汉 430060

摘要:蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)可以导致脑血管痉挛、认知障碍、甚至死亡等严重后果。炎症不仅是颅内动脉瘤破裂的诱因,还参与了SAH早期脑损伤、脑血管痉挛等病理生理过程。虽然有许多证据表明抑制炎症可能发挥脑保护作用,但临床上抗炎治疗收效甚微。因此,通过对炎症的深入研究可能为SAH的治疗提供新的方向。

关键词:蛛网膜下腔出血;早期脑损伤;脑血管痉挛;炎症反应

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.020

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是一致死率、致残率极高的脑血管病,其主要原因是颅内动脉瘤的破裂。尽管外科治疗手段不断改进,但对于出血引起的脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)及脑损伤依然缺乏有效的治疗方案。随着对其研究的深入,越来越多证据表明炎症是SAH后脑损伤的关键因素。颅内动脉瘤破裂后,大量动脉血进入到蛛网膜下腔,红细胞裂解产物诱导炎症反应,可造成血管痉挛、脑积水、认知障碍、甚至死亡等严重后果^[1]。对此,本文总结了近几年国内外相关文献,探讨炎症在颅内动脉瘤破裂、早期脑损伤(early brain injury, EBI)、CVS中的作用,并总结新的抗炎治疗的研究进展,以期为进一步的研究提供理论基础。

1 炎症与颅内动脉瘤

颅内动脉瘤形成与破裂涉及包括基因、环境、年龄及动脉瘤大小在内的多种因素。近期研究发现炎症在动脉瘤破裂过程中发挥了重要作用。例如,炎症因子环加氧酶、选择素E等在动脉瘤瘤壁中的增加^[2];而TNF α 和MCP-1参与了内皮的损伤和重建^[3,4];MMP则与动脉瘤的扩大和瘤壁变薄相关^[5]。

炎症在动脉瘤破裂中的作用机制复杂,Frosen等^[6]通过对颅内动脉瘤样本的组织分析,发现未破裂动脉瘤的周围炎症浸润区域存在富含炎症因子

的组织血栓,而破裂动脉瘤周围的组织血栓也主要集中于破裂位点区域。另有研究发现动脉瘤破裂区域存在组织蛋白G。组织蛋白G是中性粒细胞中产生的一种丝氨酸蛋白酶,它可以激活MMP-3,调节动脉壁基底膜的完整性^[7]。Provencio等^[8]给出了一种解释,血流动力学改变及高血压对血管壁的损伤导致动脉瘤的初步形成,随着时间推移,动脉瘤瘤体不断增大,血管内皮结构重组,血栓形成及炎症反应进一步激活MMP,从而引起基底膜的降解,造成动脉瘤破裂。此外,有研究显示阿司匹林因其抗炎特性可减少动脉瘤破裂的几率^[9]。

2 炎症与SAH后EBI

EBI是指SAH发生后72小时内大脑所受的由多种病理生理机制引起的损伤,其涉及一系列复杂的病理生理过程,包括颅内高压、细胞凋亡、炎症、脑水肿、急性全脑缺血、血脑屏障破坏、自我调节功能的失调等。动脉瘤破裂后脑脊液(Cerebro-Spinal Fluid, CSF)循环停止,颅内压(Intracranial pressure, ICP)在1分钟内达到平均动脉压水平,虽然随后有所下降,但仍然高于正常值^[10]。尽管短暂的颅内循环停止有助于止血,但增高的ICP会引起脑灌注压不足,造成了严重全脑缺血缺氧。缺氧不仅危及神经元和胶质细胞的能量供应,还激活相关级联通路,使神经组织受到氧化应激损伤,并最终引发神经元死亡。脑缺血同样可破坏血脑屏障,引

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171112)

收稿日期:2016-12-26;修回日期:2017-02-10

作者简介:邹长林,男,在读硕士研究生,主要从事脑血管疾病的研究。

通信作者:李明昌,教授,主任医师,硕士生导师, E-mail:whulmc@126.com

起细胞毒性神经元水肿。SAH 还可通过激活星形细胞和小胶质细胞,诱导神经炎症的发生^[11]。此外,脑室中的血液及其降解产物可以导致梗阻性脑积水的发生,进一步增加 ICP,这一恶性循环持续存在,造成更加严重的损伤。

2.1 炎症在 EBI 中的作用

动脉瘤破裂后血液进入蛛网膜下腔,红细胞裂解导致血红蛋白、原血红素、氯高铁血红蛋白等释放,诱导了 TLR4 的激活,该炎症信号可破坏神经元和大脑白质^[12]。而且氯高铁血红蛋白与氧化还原活性铁的释放改变了氧化和抗氧化的平衡,氧化还原活性铁耗尽抗氧化物质如 NADPH 和谷胱甘肽,产生超氧化物和羟自由基,引起脂质过氧化^[13]。另一方面,中枢神经系统中小胶质细胞等免疫细胞被激活,多种内皮细胞的细胞粘附分子表达增加,介导了炎症细胞进入蛛网膜下腔,中性粒细胞和巨噬细胞吞噬渗出液,降解红细胞。并通过免疫细胞的结合珠蛋白与血红蛋白绑定后吞噬,从而清除游离血红蛋白,促进神经恢复^[14]。此外,研究表明增加的炎症因子可以导致血脑屏障破坏、神经胶质细胞凋亡和死亡^[15],下面将分别阐述 CSF 与血液内的炎症因子。

2.1.1 SAH 后 CSF 中的炎症因子 SAH 后 CSF 中的炎症介质增多,这与血管痉挛发生、神经功能缺损的关系紧密。例如,选择素 E 是一种内皮细胞分子,介导白细胞粘附和渗及组织损伤。有研究指出 SAH 后 CSF 中选择素 E 增多^[16],而在 SAH 患者和体外动物模型的 CSF 中也发现了白细胞的滚动和粘附增加。其他炎症因子,比如单核细胞趋化因子蛋白 1 (MCP-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF α) 等同样增多^[17],但不同研究中其分子表达不同,例如, Hopkins 等^[18]发现 SAH 后白介素 (IL) 6 和白介素 8 升高,而 TNF α 并未上升。近期研究发现 SAH 后仅约 30% 的病人 TNF α 升高,表明 SAH 炎症反应可能存在异质性,这可能是由于 SAH 后 CSF 收集时间、检测方法、患者不同造成的。此外,由于血液进入到蛛网膜下腔,不可避免会影响到 CSF 中的细胞因子水平。因此,CSF 中细胞因子的含量反映了 SAH 的出血量,而非颅内炎症的严重程度。

2.1.2 SAH 后血液中的炎症因子 炎症因子不仅存在于 CSF 中,在 SAH 患者血液中同样存在。炎症因子的增加常常提示预后不良,其诱导因素,如高体温、白细胞增多与恶性结局相关^[19]。然而,

外周炎症与颅内病理关系不明。何种程度的外周炎症是由颅内病变引起的? 血液炎症因子水平与神经炎症相关程度,这些都不得而知。但血清中炎症因子预示着颅内炎症程度,例如, ICAM-1 和选择素 E 可用于预测 SAH 的病人预后^[20]。同样,血脑屏障破坏可促进血液中的炎症因子进入脑实质内,从而造成脑损伤。在行 SAH 抗炎治疗时,应考虑炎症峰值,以达到治疗剂量和吸收的最大化。有研究指出脑出血后 24 小时内炎症因子达到高峰,SAH 后 1 天内 IL-6 的表达上升,而另有研究指出 IL-6 在 SAH 后 6 天达到高峰,两项研究的不同可能是由多因素造成的^[21]。

3 炎症与 SAH 后 CVS

CVS 是 SAH 后患者潜在的致命性并发症,可分为两种:一是 SAH 后进入 CSF 中的血液对脑血管的机械性刺激所致的暂时性或早发性 CVS;二是持续时间较长的迟发型 CVS,临床上所说的 CVS 通常指后者。CVS 的特点是出血 3 天后开始出现进行性狭窄,并在 1 周达到最高峰,当痉挛持续存在,局部脑组织血供不足,可导致迟发型脑缺血。据报道临床上有 20% ~ 30% 的 CVS 病人存在迟发型脑缺血和脑梗死^[22]。

3.1 CVS 与炎症因子

CVS 的发生机制主要可以概括为以下几个方面:血管活性物质的缩血管作用、血液对血管壁的机械性刺激、以及血管壁的炎症和免疫反应等因素。其中,炎症在 CVS 中发挥着重要作用。例如,若将促炎因子 LPS 注入脑池内可诱导 CVS,这表明 CVS 的发生不依赖于红细胞和血红蛋白,而与炎症相关^[23]; CVS 发生时中性粒细胞激活,CSF 中性粒细胞百分比是一独立的 CVS 预测指标,尤其在 CSF 中性粒细胞含量 > 62% 时, CVS 发生率大大增加^[24];此外,炎症因子 IL-6 在 SAH 早期达到高峰,可作为预测 CVS 发生的早期标志^[25];而在有些 SAH 患者中,细胞因子抑制剂 TNF α 水平与 CVS 严重性相关, TNF α 抗体可缓解动物模型的 CVS^[26];另外,选择素家族中的选择素 E、P、L 等能促进白细胞边集和迁移,透过内皮细胞到达损伤组织;而白细胞功能相关抗原 1 (LFA-1) 单克隆抗体则可减少 SAH 动物模型的 CVS 的发生^[27]。

3.2 CVS 中关键炎症通路

CVS 时脑组织中的多种炎症信号级联通路激活。首先,丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 和核因子

kappa-B (NF- κ B) 是一关键炎症通路。C-JUN 氨基末端激酶 1 (JNK1) 和 JNK2 是 MAPK 家族成员, 在 SAH 后大鼠脑血管中激活, 抑制该通路可减少 CVS, 而且抑制 JNK 同时可以逆转腱蛋白 C 的缩血管作用^[28]; PARP 是炎症中调节粘附分子表达和白细胞招募的核酶, 在兔动物模型中, 平滑肌和血管外膜 PARP 激活, 抑制其则可以减轻 CVS 严重性^[29]; 此外, 血红蛋白释放血红素激活 TLR4 信号通路, TLR4 与下游效应器接触激活 NF- κ B 炎症反应原件, 促进动物模型的神经炎症反应^[30]。TLR4 基因敲除小鼠 SAH 后 CVS 显著减少, 减少 TLR4 和 NF- κ B 依赖的神经炎症反应可以降低下游神经炎症因子的表达, 并提供了神经保护作用^[31]。这些研究进一步证实 TLR4 是 CVS 的关键介质。尽管 TLR4 在许多种类细胞中表达, 但 CVS 时主要表达于小胶质细胞。体外实验去除小胶质细胞也可以显著减少 CVS 程度^[31], 因此, 通过抑制小胶质细胞反应可能减少炎症级联。

4 抗炎治疗与 SAH

SAH 可引起 EBI, CVS, 迟发性脑缺血等严重后果, 且颅内动脉瘤经手术治疗后的病人常常伴有神经功能受损。鉴于炎症在 SAH 中的重要作用, 抑制炎症过程可能抑制动脉瘤的进展和破裂、抑制 EBI 及血管痉挛, 进而改善患者的预后, 促进神经系统再生和恢复。因此, 有学者进行了相关的研究。动物实验研究发现抑制炎症通路可以减少血脑屏障的破坏, 增加神经元的生存。然而, 抗炎治疗药物用以提高 SAH 预后依旧存在诸多问题。比如在运用糖皮质激素控制 SAH 炎症时, 其效果并不确切。随着针对神经炎症与 SAH 研究的愈加深, 抗炎治疗方式的不断改进, 或将促进 SAH 患者恢复, 改善其预后。

5 小结

总之, 现有研究证实炎症反应参与了 SAH 后的一系列损伤, 但各个环节的具体机制尚未形成一个完善解释体系, 仍有待进一步深入探寻。另外, 虽然抗炎治疗在动物实验已取得一定进展, 但临床运用的效果并不显著。因此, SAH 后的炎症损伤机制及其治疗对策依然需要不断的深入研究。

参 考 文 献

[1] Miller BA, Turan N, Chau M, et al. Inflammation, vasospasm, and brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:384342.

[2] Jia W, Wang R, Zhao J, et al. E-selectin expression increased in human ruptured cerebral aneurysm tissues [J]. Can J Neurol Sci, 2011, 38(6):858-862.

[3] Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, et al. Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation [J]. Stroke, 2009, 40(3):942-951.

[4] Aoki T, Nishimura M. Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms: focusing on NF-kappaB as a putative target of medical therapy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(3):265-273.

[5] Treska V, Kocova J, Boudova L, et al. Inflammation in the wall of abdominal aortic aneurysm and its role in the symptomatology of aneurysm [J]. Cytokines Cell Mol Ther, 2002, 7(3):91-97.

[6] Frosen J, Piippo A, Paetau A, et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases [J]. Stroke, 2004, 35(10):2287-2293.

[7] Pintucci G, Yu PJ, Sharony R, et al. Induction of stromelysin-1 (MMP-3) by fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in FGF-2/- microvascular endothelial cells requires prolonged activation of extracellular signal-regulated kinases-1 and -2 (ERK-1/2) [J]. J Cell Biochem, 2003, 90(5):1015-1025.

[8] Provencio JJ, Vora N. Subarachnoid hemorrhage and inflammation: bench to bedside and back [J]. Semin Neurol, 2005, 25(4):435-444.

[9] Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, et al. Imaging aspirin effect on macrophages in the wall of human cerebral aneurysms using ferumoxytol-enhanced MRI: preliminary results [J]. J Neuroradiol, 2013, 40(3):187-191.

[10] Fujii M, Yan J, Rolland WB, et al. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research [J]. Transl Stroke Res, 2013, 4(4):432-446.

[11] Murakami K, Koide M, Dumont TM, et al. Subarachnoid Hemorrhage Induces Gliosis and Increased Expression of the Pro-inflammatory Cytokine High Mobility Group Box 1 Protein [J]. Transl Stroke Res, 2011, 2(1):72-79.

[12] Pradilla G, Chaichana KL, Hoang S, et al. Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurg Clin N Am, 2010, 21(2):365-379.

[13] Macdonald RL, Marton LS, Andrus PK, et al. Time course of production of hydroxyl free radical after subarachnoid hemorrhage in dogs [J]. Life Sci, 2004, 75(8):979-989.

[14] Gallia GL, Tamargo RJ. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurol Res, 2006, 28(7):750-758.

[15] Sozen T, Tsuchiyama R, Hasegawa Y, et al. Role of interleukin-1beta in early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J].

- rhage in mice [J]. *Stroke*, 2009, 40(7):2519-2525.
- [16] Chang CZ, Wu SC, Lin CL, et al. Valproic acid attenuates intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin through a chemokine ligand 5 dependent mechanism and subarachnoid hemorrhage induced vasospasm in a rat model [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12:27.
- [17] Xie X, Wu X, Cui J, et al. Increase ICAM-1 and LFA-1 expression by cerebrospinal fluid of subarachnoid hemorrhage patients: involvement of TNF-alpha [J]. *Brain Res*, 2013, 1512:89-96.
- [18] Hopkins SJ, Memahan CJ, Singh N, et al. Cerebrospinal fluid and plasma cytokines after subarachnoid haemorrhage: CSF interleukin-6 may be an early marker of infection [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:255.
- [19] Tam AK, Ilodigwe D, Mocco J, et al. Impact of systemic inflammatory response syndrome on vasospasm, cerebral infarction, and outcome after subarachnoid hemorrhage: exploratory analysis of CONSCIOUS-1 database [J]. *Neurocrit Care*, 2010, 13(2):182-189.
- [20] de Pablo R, Monserrat J, Reyes E, et al. Circulating sICAM-1 and sE-Selectin as biomarker of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(2):132-138.
- [21] Takizawa T, Tada T, Kitazawa K, et al. Inflammatory cytokine cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurol Res*, 2001, 23(7):724-730.
- [22] Lucke-Wold BP, Logsdon A F, Manoranjan B, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4):497.
- [23] Recinos PF, Pradilla G, Thai QA, et al. Controlled release of lipopolysaccharide in the subarachnoid space of rabbits induces chronic vasospasm in the absence of blood [J]. *Surg Neurol*, 2006, 66(5):463-469, 469.
- [24] Provencio JJ, Fu X, Siu A, et al. CSF neutrophils are implicated in the development of vasospasm in subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2010, 12(2):244-251.
- [25] Ni W, Gu YX, Song D L, et al. The relationship between IL-6 in CSF and occurrence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110(Pt 1):203-208.
- [26] Hanafy KA, Stuart RM, Khandji AG, et al. Relationship between brain interstitial fluid tumor necrosis factor-alpha and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(7):853-856.
- [27] Clatterbuck RE, Oshiro EM, Hoffman PA, et al. Inhibition of vasospasm with lymphocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody in a femoral artery model in rats [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(3):676-682.
- [28] Fujimoto M, Suzuki H, Shiba M, et al. Tenascin-C induces prolonged constriction of cerebral arteries in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 55:104-109.
- [29] Satoh M, Date I, Nakajima M, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase attenuates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits [J]. *Stroke*, 2001, 32(1):225-231.
- [30] Crowley RW, Medel R, Kassell NF, et al. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(5-6):254-260.
- [31] Hanafy KA. The role of microglia and the TLR4 pathway in neuronal apoptosis and vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:83.
- [32] Tada Y, Wada K, Shimada K, et al. Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms [J]. *Stroke*, 2014, 45(2):579-586.
- [33] Bashir A, Andresen M, Bartek J J, et al. Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome [J]. *Neuroradiol J*, 2016, 29(1):72-81.