

血脑屏障完整性与中枢神经系统疾病的发展和转归的相关性研究进展

陈易简¹ 综述 徐运^{1,2} 审校

1. 南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院神经内科, 江苏省南京市 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科, 江苏省南京市 210008

摘要:血脑屏障(BBB)完整性的破坏存在于多种中枢神经系统疾病中,包括神经炎性疾病和神经退行性病变。氧化应激、炎症反应等病理因素均能导致血脑屏障破坏,进而造成或加重神经损伤。血脑屏障结构和功能的完整性与神经系统疾病进程密切相关,参与疾病的发生和发展,并影响治疗预后。本文将对中枢神经系统疾病中血脑屏障破坏的机制及其与疾病的发展转归关系作一综述。

关键词:血脑屏障;紧密连接;神经系统疾病

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.022

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是维护大脑内环境稳态、保障中枢神经系统生理功能的重要结构。它能选择性地通过某些物质,避免血液中的毒素和大分子进入脑组织。血脑屏障包括高度分化的脑微血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)组成的血-脑屏障和由脉络丛神经上皮细胞组成的血-脑脊液屏障(blood-CSF barrier, BCSFB)。脑微血管内皮细胞是血脑屏障的主要结构,因其具有独特的细胞间紧密连接(tight junction, TJ),缺乏开孔且细胞吞转作用较弱。这有效地阻止了大分子通过 ECs,通过特定的转运蛋白调控,允许营养物质转运进入脑中并排出潜在的毒素。此外,ECs 具有低表达的白细胞黏附分子,生理条件下阻止免疫细胞和免疫分子进入中枢神经系统,并发挥一定免疫监视作用^[1]。脑毛细血管内皮由周细胞及其基膜覆盖,星形胶质细胞末端形成成熟毛细血管网的外层。血管细胞,包括内皮细胞、周细胞和平滑肌细胞,神经胶质细胞,包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞,以及神经元等多种细胞共同组成神经血管单位(neurovascular unit, NVU)^[2]。

TJ 蛋白由胞浆黏附蛋白(zonula occludens protein, ZO),跨膜蛋白 occludin、claudin、连接黏附分子(junctional adhesion molecules, JAM)和 tricellulin 组成^[3]。多种病理因素均能导致 BBB 破坏,包括

自分泌产物、免疫细胞和各种病原体。这些病理因素相互影响,诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)激活,脑血管内皮细胞间的紧密连接减少,基膜降解,血脑屏障通透性增加,大分子和有害物质进入脑组织,进而造成和加重脑损伤。多种神经系统疾病中均可见血脑屏障通透性的改变,如神经炎性损伤和神经退行性病变^[4]。血脑屏障完整性与疾病的发生、发展以及转归密切相关。

1 急性脑血管病

急性脑血管病分为缺血性和出血性两大类,后者也可以引起或伴有脑组织缺血性改变。缺血性卒中发生于脑血管阻塞断流,氧气和营养物质供应中断,影响周围神经组织并最终导致神经元凋亡^[5]。早期血流再通对限制大脑损伤十分重要,但是在脑缺血再灌注期,含氧血流对缺血区血脑屏障造成氧化应激损伤。

氧化应激在血脑屏障的改变中起重要作用。活性氧(reactive oxygen species, ROS)通过多种途径导致血脑屏障破坏,如氧化损伤细胞分子(蛋白质、脂质和 DNA),激活 MMPs,重组细胞支架,调控紧密连接蛋白和炎症介质的表达^[6]。血浆 MMP-9 浓度与血脑屏障破坏程度呈正相关^[7]。Gu 等^[8]发现在大鼠大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MACO)模型中,梗死再灌注后一氧化氮

收稿日期:2017-02-01;修回日期:2017-04-20

作者简介:陈易简(1993-),女,在读硕士,主要从事阿尔兹海默病相关研究。

通信作者:徐运(1961-),女,博士、主任医师、教授、博士生导师、科主任,主要从事脑血管疾病及认知功能障碍的相关研究。Email: xuyun20042001@aliyun.com。

(nitric oxide, NO) 增加, cavelin-1 表达减少促使 MMP-2 和 MMP-9 活化, 破坏细胞间紧密连接, 从而增加血脑屏障通透性, 最终导致神经毒性物质进入缺血区, 而抑制一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 生成对血脑屏障有保护作用。

紧密连接蛋白失调也是卒中的发病机制之一。大鼠 MACO 后两天, claudin-5、occludin 和 ZO-1 表达下调, 且与血脑屏障通透性增加相关^[9]。紧密连接蛋白表达下调还与蛋白激酶 C- δ (protein kinase C- δ , PKC- δ) 活性有关, Bright 等^[10]发现大鼠 MACO 后使用 PKC- δ 抑制剂可缩小梗死体积, 减少神经元凋亡。此外, Chou 等^[11]发现 PKC- δ 缺乏的小鼠 MACO 再灌注后脑损伤程度明显下降, 相比对照组, 通过血脑屏障渗入周围组织的嗜中性粒细胞减少。中性粒细胞释放 ROS, 刺激其他细胞产生细胞因子, 进而吸引更多白细胞从外周聚集。ROS 诱导的核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 介导上调黏附分子加重细胞炎性反应, 如细胞间黏附分子 1 (inter cell adhesion molecule 1, ICAM1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1), 缺血后炎症反应进一步加重血脑屏障损伤。在此过程中, 中性粒细胞受到抑制。Enzmann 等^[12]发现在短时 MACO 小鼠和卒中患者中, 中性粒细胞主要分布在管腔表面及脑血管周围, 而非梗死脑组织中。这表明中性粒细胞可能引起神经炎症反应, 作用于血脑屏障并调节其功能, 但不需要渗透进脑实质。

再灌注期的标志是由于脑血流量增加和脑自动调节丧失引起的初始细胞旁分解。在实验研究中, 血脑屏障的开放是双相的。最初的损伤可能是由于氧化应激作用, 第二次血脑屏障通透性增加导致外周血液中的中性粒细胞通过紧密连接, 渗入受损部分修复血脑屏障^[13]。在初始充血期进入持续低灌注期之后, TJs 在下一个血脑屏障通透性高峰前首先重组并再生。血脑屏障最后一个通透性高峰是由于新生血管形成, 通过相互连接重构修复血脑屏障。这导致在脑卒中发病后 2 ~ 5 d, 脑组织达到血管性水肿高峰^[14]。脑水肿是影响临床预后的重要因素, 而再灌注期氧化应激和新血管形成的波动性导致的血脑屏障破坏和重建是导致缺血性卒中后血管性水肿的关键。

与卒中相关的许多机制仍需在动物模型中进一步证实。目前的证据表明, 神经炎症和氧化应激是卒中后脑血管损伤的主要因素^[15]。神经炎症继

发于缺血性损伤后, 而氧化应激是再灌注期血脑屏障通透性增加的关键因素, 并介导神经组织的其他损伤。

2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种常见的中枢神经系统退行性疾病, 其特征为脑中存在淀粉样蛋白 β (amyloid β , A β) 沉积形成的老年斑和神经纤维缠结, 伴神经元变性和突触损伤。AD 的病理特征还包括脑内慢性炎症。神经血管学说认为, 脑血管功能障碍和神经血管完整性的破坏导致认知衰退的发生和发展。A β 沉积在脑血管系统中, 导致脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CCA)^[16]。Montagne 等^[17]观察到人类海马正常老化期间的血脑屏障年龄依赖性恶化, 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者与正常对照相比血脑屏障退化更快, 表明血脑屏障通透性的改变有助于早期认知障碍发展。

A β 和 tau 可以促进 BBB 完整性丧失, 从而加剧神经变性过程和相关的炎症反应。血管中 A β 的沉积促进炎症反应并产生细胞毒性作用, 导致 AD 患者脑中 BBB 通透性增加。此外, CCA 与平滑肌细胞、周细胞和内皮细胞退化有关, 有助于血脑屏障的破坏^[18]。淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的主要变体由 A β 1-40 和 A β 1-42 组成。脑中产生的 A β 在 BBB 近腔侧结合低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1), 使其快速进入内皮细胞并通过血液清除^[19]。Kook 等^[20]发现, A β 1-42 使内皮细胞通透性增加, 减少 ZO-1、claudin-5 和 occludin 表达, 并增加细胞内钙离子和 MMP 分泌。Carrano 等^[21]发现 CCA 中含 A β 的毛细血管 occludin、claudin-5 和 ZO-1 显著减少。A β 通过结合晚期糖化终末受体 (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) 和诱导活性氧物质损伤内皮细胞, 破坏 TJ 蛋白并导致 BBB 通透性增加。Brkic 等^[22]发现向小鼠脑室注射 A β 1-42 可降低 ZO-1、claudin-1、occludin 和 claudin-5 水平, 增加脉络丛上皮细胞 MMP 基因表达, 使 BCSFB 通透性增加, 而抑制 MMPs 后 BCSFB 通透性不改变。这说明 A β 可能通过调控 MMPs 促使血脑屏障开放。tau 蛋白也可能导致血脑屏障的损伤。Blair 等^[23]发现 BBB 功能障碍与海马血管周围出现的血管周围 tau 蛋白有关。当 tau 表达被抑制, 血脑屏障的完整性被保护, 这表明

血脑屏障可以通过降低 tau 水平以维持脑中 tau 蛋白的稳定。

Zenaro 等^[24]发现固有免疫细胞与 AD 发病机制有关,促进认知障碍发展。AD 小鼠中,循环中性粒细胞向中枢神经系统迁移,通过黏附脑血管内皮细胞并扩散,释放炎症介质导致血管功能障碍。外渗的中性粒细胞可产生中性粒细胞胞外杀菌网络(neutrophil extracellular traps, NETs)和白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17),破坏血脑屏障的完整性并导致神经细胞损伤。抑制中性粒细胞的转运可改善 AD 小鼠认知障碍,并减少胶质细胞增生。Huang 等^[25]发现与对照组相比,AD 患者血浆中可溶性 ICAM-1、VCAM-1 和 E-选择素的水平更高,表明 AD 中存在血管炎症。Vestweber^[26]发现可溶性血小板内皮细胞黏附分子 1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM-1) 也在 AD 患者血浆中积累到更高水平。它是一种在血小板和白细胞上发现的内皮黏附分子,可以以亲和的方式相互作用并介导炎症过程中的白细胞迁移。在外渗的过程中,白细胞表达糖基化酶和蛋白酶降解基底膜分子,进一步破坏血脑屏障。以往的研究还表明,黏附的中性粒细胞无需迁移即可引起血管内皮损伤^[27],但循环免疫细胞在 AD 相关脑损伤中的作用尚不清楚。

3 血脑屏障的修复

血脑屏障完整性的破坏是可逆的,NVU 本身即具有调节 BBB 通透性的能力。目前临床上唯一广泛适用的保护血脑屏障的治疗方法是糖皮质激素(glucocorticosteroid, GC)改善 BBB 的完整性。GCs 可通过上调金属蛋白酶抑制剂 1 (metalloproteinase inhibitor 1, Timp-1) 降低 MMP-9 的水平^[28],激活 GCs 受体增加 occludin 和 claudin-5 的表达^[29]。但由于长期使用 GCs 具有许多不良反应,如诱发或加重感染,其临床应用受到限制。TJ 蛋白是保护 BBB 完整性的关键,Bell 等^[30]发现亲环素 A (cyclophilin A, Cyp A) 可通过抑制 AD 小鼠中周细胞引起的 TJ 降解保护血脑屏障。

4 结语

综上所述,多种病理因素均能导致血脑屏障完整性破坏,主要表现为血脑屏障通透性增加。除了对内皮细胞的直接作用外,BBB 分解还可以影响 NVU 的其他组分,即周细胞,星形胶质细胞和基底膜,进一步加重 BBB 功能损伤。血脑屏障通透性

改变伴随多种下游途径的激活,最终导致神经元功能障碍,神经炎症和神经变性。在神经系统疾病中,血脑屏障完整性的破坏通常是临床症状出现之前首先发生的病理改变。炎症、创伤及神经系统退行性疾病常伴随血脑屏障的开放。研究血脑屏障完整性对神经系统疾病发展和转归的相关性,在疾病早期保护血脑屏障的作用,有助于限制疾病进一步发展,改善临床预后。

参 考 文 献

- [1] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier [J]. *Nat Med*, 2013, 19(12): 1584-1596.
- [2] Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system-a review [J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(1): 123-134.
- [3] Haseloff RF, Dithmer S, Winkler L, et al. Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 3816-3825.
- [4] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(1): a020412.
- [5] Davis SM, Donnan GA. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(20): 1914-1922.
- [6] Bosoi CR, Yang X, Huynh J, et al. Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(7): 1228-1235.
- [7] Kimberly WT. Biomarkers in neurocritical care [J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(1): 17-23.
- [8] Gu Y, Zheng G, Xu M, et al. Caveolin-1 regulates nitric oxide-mediated matrix metalloproteinases activity and blood-brain barrier permeability in focal cerebral ischemia and reperfusion injury [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(1): 147-156.
- [9] Jiao H, Wang Z, Liu Y, et al. Specific role of tight junction proteins claudin-5, occludin, and ZO-1 of the blood-brain barrier in a focal cerebral ischemic insult [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 44(2): 130-139.
- [10] Bright R, Raval AP, Dembner JM, et al. Protein kinase C delta mediates cerebral reperfusion injury in vivo [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(31): 6880-6888.
- [11] Chou WH, Choi DS, Zhang H, et al. Neutrophil protein kinase Cdelta as a mediator of stroke-reperfusion injury [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(1): 49-56.
- [12] Enzmann G, Mysiorek C, Gorina R, et al. The neurovascu-

- lar unit as a selective barrier to polymorphonuclear granulocyte (PMN) infiltration into the brain after ischemic injury [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(3): 395-412.
- [13] Bai J, Lyden PD. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(2): 143-152.
- [14] Hu X, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke [J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 449-471.
- [15] Madden JA. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2012, 79(13 Suppl 1): S58-S62.
- [16] Zenaro E, Piacentino G, Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2016.
- [17] Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 296-302.
- [18] Erickson MA, Banks WA. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(10): 1500-1513.
- [19] Storck SE, Meister S, Nahrath J, et al. Endothelial LRP1 transports amyloid-beta(1-42) across the blood-brain barrier [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 123-136.
- [20] Kook SY, Hong HS, Moon M, et al. Abeta(1)-(4)(2)-RAGE interaction disrupts tight junctions of the blood-brain barrier via Ca(2)(+)-calcineurin signaling [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(26): 8845-8854.
- [21] Carrano A, Hoozemans JJ, van der Vies SM, et al. Neuroinflammation and blood-brain barrier changes in capillary amyloid angiopathy [J]. *Neurodegener Dis*, 2012, 10(1-4): 329-331.
- [22] Brkic M, Balusu S, Van Wonterghem E, et al. Amyloid beta Oligomers Disrupt Blood-CSF Barrier Integrity by Activating Matrix Metalloproteinases [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(37): 12766-12778.
- [23] Blair LJ, Frauen HD, Zhang B, et al. Tau depletion prevents progressive blood-brain barrier damage in a mouse model of tauopathy [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 38.
- [24] Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 880-886.
- [25] Huang CW, Tsai MH, Chen NC, et al. Clinical significance of circulating vascular cell adhesion molecule-1 to white matter disintegrity in Alzheimer's dementia [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(6): 1230-1240.
- [26] Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(11): 692-704.
- [27] Fabene PF, Navarro Mora G, Martinello M, et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy [J]. *Nat Med*, 2008, 14(12): 1377-1383.
- [28] Forster C, Kahles T, Kietz S, et al. Dexamethasone induces the expression of metalloproteinase inhibitor TIMP-1 in the murine cerebral vascular endothelial cell line cEND [J]. *J Physiol*, 2007, 580(Pt. 3): 937-949.
- [29] Forster C, Burek M, Romero IA, et al. Differential effects of hydrocortisone and TNFalpha on tight junction proteins in an in vitro model of the human blood-brain barrier [J]. *J Physiol*, 2008, 586(7): 1937-1949.
- [30] Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A [J]. *Nature*, 2012, 485(7399): 512-516.