

- tumors and surgical treatment on advanced cognitive functions [J]. World Neurosurgery, 2016, 31: 340-346.
- [9] Plaza M, Gagnon P, Cohen H, et al. A Discrete Area within the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Involved in Visual--Verbal Incongruence Judgment [J]. Cerebral Cortex, 2008, 18(6): 1253-1259.
- [10] Mu YG, Huang LJ, Li SY, et al. Working memory and the identification of facial expression in patients with left frontal glioma [J]. Neuro-Oncology, 2012, 14 (suppl 4): 81-89.
- [11] Gempt J, Lange N, Bette S, et al. Factors influencing neurocognitive function in patients with neuroepithelial tumors [J]. Scientific Reports, 2017, 8(1): 4274.
- [12] Hendrix P, Hans E, Griessenauer C J, et al. Neurocognitive status in patients with newly-diagnosed brain tumors in good neurological condition: The impact of tumor type, volume, and location [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 156: 55-62.
- [13] Eren OE, Straube A, Tonn JC, et al. Cognitive Function in Patients Before and After Microneurosurgical Resection of Frontal Brain Tumors [J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2015 (83): 628-633.
- [14] Chainay H, Francois-Xavier A, Alexandre K, et al. Motor and language deficits before and after surgical resection of mesial frontal tumour [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111(1): 39-46.
- [15] Mattavelli G, Casarotti A, Forgiarini M, et al. Decision-making abilities in patients with frontal low-grade glioma [J]. J Neurooncol, 2012, 110(1): 59-67.
- [16] Miotto EC, Balardin JB, Vieira G, et al. Right inferior frontal gyrus activation is associated with memory improvement in patients with left frontal low-grade glioma resection [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105987.
- [17] Miotto EC, Savage CR, Evans JJ, et al. Semantic strategy training increases memory performance and brain activity in patients with prefrontal cortex lesions [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(3): 309-316.
- [18] Cipolotti L, Healy C, Chan E, et al. The impact of different aetiologies on the cognitive performance of frontal patients [J]. Neuropsychologia, 2015, 68: 21-30.

创伤性脑损伤与机体免疫的关系研究进展

张小军,段海真,姜栩恒,马璇岚 综述 喻安永* 审校
贵州省遵义医学院附属医院急诊科,贵州 遵义 563003

摘要:创伤性脑损伤((Traumatic Brain Injury, TBI)发生后因患者血脑屏障被破坏导致中枢神经系统发生一系列免疫反应,既往研究文献多强调这些免疫反应是导致 TBI 患者脑继发性损伤及预后不良的重要危险因素,认为 TBI 与机体免疫之间呈现更多的是一种消极关系。而近年来随着国内外研究学者对 TBI 后机体免疫机制研究的进一步深入,强调 TBI 与机体免疫二者之间也有一定的积极关系,即机体免疫具有阻断继发性损害及保护、修复神经的重要作用。本文通过对近年来国内外相关文献的回顾和整理,对 TBI 与机体免疫的积极关系和消极关系进行综述。

关键词:创伤性脑损伤;机体免疫;继发性损害;脾源性免疫反应

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.021

本文通过对近年来国内外相关文献的回顾和整理,在分析创伤性脑损伤后继发性损伤的发生机制的基础上,对 TBI 与机体免疫的积极关系和消极

关系进行综述,以期临床在 TBI 的治疗中恢复患者免疫系统的稳态提供参考依据,最终达到改善患者预后的目的。

基金项目:国家自然科学基金项目(81560217)

收稿日期:2018-03-01;修回日期:2018-04-23

作者简介:张小军(1978-),主治医师,硕士。主要从事急诊重症研究。

通信作者:喻安永(1975-),主任医师,硕士,主要从事神经损伤及修复研究。

1 TBI 后脑继发性损伤的发生机制

临床上,颅脑损伤后所引起的缺氧、出血、炎症反应等一系列继发性损伤是导致患者神经损害及迟发性脑细胞死亡的重要原因^[1]。从目前的研究文献来看,TBI 后脑继发性损伤的发生机制主要包括以下几个方面:①微循环障碍。颅脑损伤后导致脑出血的发生,进而对周围脑组织的血管造成压迫而诱发微循环障碍,引起周围脑组织缺血缺氧而发生脑继发性损伤^[2-3]。Kox 等^[4]的动物实验研究表明,脑损伤后 12~48h 内动物脑血流减少 37%,超微结构显示动物皮层微血管管腔缩小了 40%,且血管内皮细胞发生扭曲变形。②氧自由基过多。氧自由基具有细胞毒性及杀菌的作用,同时能够发挥炎性渗出、水肿等重要炎性介质作用。临床上 TBI 后脑组织发生代谢紊乱,会产生大量的自由基,成为脑继发性损伤的重要原因^[5]。③神经递质的毒性作用。TBI 后可引起脑组织内儿茶酚胺类神经递质过度聚集和释放,大量的肾上腺素、去甲肾上腺素造成神经细胞兴奋,脑组织内腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)消耗过多,加之脑缺血、缺氧等因素的共同作用,导致脑组织内 ATP 大量降低而引发脑微血管舒缩障碍,引起脑继发性损伤^[6]。

目前,国内外文献对 TBI 后脑继发性损伤发生机制的研究多集中以上三点,而近年来外周免疫导致的炎症反应在创伤性脑损伤中的作用日渐受到关注,但相关研究相对较少。Yan 等^[7]指出,TBI 后外周免疫导致的炎症反应参与了脑继发性损伤的发生、发展,与其密切相关的炎症因子包括白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor, TNF)。Rowe 等^[8]通过动物实验发现,IL-1 β 、TNF- α 能够诱发脑内炎症反应,并引发血管源性脑水肿,这些炎症因子通过对白细胞聚集及补体系统激活等炎症反应过程的参与,对血液中白细胞透过血脑屏障活化进行调控,诱发脑组织内炎症反应,最终破坏血脑屏障而造成脑继发性损伤。因此,在既往的研究中,不少文献认为 TBI 后因血脑屏障的作用其可对免疫细胞渗透神经组织进行阻止,故机体处于“免疫豁免”状态,并不受免疫系统的影响^[9]。而随着临床病理及动物实验研究的进一步深入,外周免疫导致的炎症反应也与 TBI 密切相关^[10]。

2 TBI 与机体免疫的关系

目前,国内外学者从免疫学的角度研究了 TBI 后机体的免疫系统反应,大部分文献均表达了 TBI 后机体的免疫应答起到了加重脑组织继发性损伤这一关系的研究观点,但基于免疫学机制的角度,机体体液免疫和细胞免疫系统具有致病和防御的双重作用,那么 TBI 与机体免疫则呈现了两种关系,即消极关系和积极关系。

2.1 TBI 与机体免疫的消极关系

2.1.1 TBI 后造成机体免疫功能下降 动物实验及临床检验学证实,TBI 后患者的免疫功能处于抑制状态,而该抑制程度与患者脑损伤的严重程度呈正相关性,即 TBI 病情越重,患者免疫功能受损越严重,反之免疫功能受损越重则进一步加重 TBI 病情,二者形成恶性循环导致患者预后不良^[11]。而 TBI 后患者机体免疫功能下降主要表现在两个方面:①体液免疫功能下降。体液免疫中的免疫球蛋白 M 和免疫球蛋白 G 所形成的天然抗体在维持机体内环境稳态过程中发挥着重要的作用。但 Ayer 等^[12]报道指出血清免疫球蛋白 M (Immunoglobulin M, IgM) 在重度 TBI 患者中较正常者明显降低;Ertürk 等^[13]实验证实重度 TBI 患者血清免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 在脑损伤的第 1 d 即呈现出下降趋势。且 Kox 等^[14]指出脑损伤后患者体液免疫降低程度与脑损伤严重程度呈正相关。②细胞免疫功能下降。Liesz^[15]指出重度 TBI 后,患者细胞毒性 T 淋巴细胞表型的百分比较正常者显著降低;同时,TBI 后可引起患者 T 细胞亚群的变化,Mrlan^[16]等研究证实 TBI 后第 1 d,患者血清 CD4、LI-2 水平下降较为显著,而 CDS、SIL-R2 水平上升较为显著,提示患者细胞免疫功能下降较为明显,直至伤后第 7 d,各指标水平逐渐恢复,该变化趋势与 TBI 患者的病情变化趋势基本一致。同时,de Rivero Vaccari^[17]随机选取 60 例颅脑损伤患者作为实验组,选择同期门诊正常体检者 20 例为对照组,分别于伤后 24 h 采集血清检测 CD4 +、CD4 + /CD8 + 及白细胞介素-6 (Interleukin-6 beta, IL-6) 并观察其变化。结果显示颅脑损伤后 24 h 内患者上述血清指标即开始显著下降,且格拉斯哥昏迷评分值越低者变化越明显。

2.1.2 TBI 后造成机体免疫功能亢进 免疫功能亢进是指机体对细菌抗原失去免疫耐受性,产生自身抗体或免疫效应细胞,并进一步导致自身损害,而免疫系统的弥漫型激活是发生全身炎症反应综

合征的重要原因。TBI 后,机体免疫系统的过度激活造成免疫功能亢进,促进机体各种炎症介质的分泌,释放花生四烯酸及其代谢产物 NO,增高血脑屏障的通透性,该一系列反应一直被国内外认为是导致 TBI 患者预后不良的重要因素^[18]。近十年的临床研究及动物体内、体外实验证实,脑损伤后脑实质的免疫功能亢进会对正常脑组织造成累及,并引发更大范围的脑组织内稳态的破坏^[19]。因此,TBI 后对免疫应激的控制成为保护颅脑组织、改善患者预后的重要措施。

2.1.3 脾源性免疫反应对 TBI 的消极作用 目前国内外研究文献在 TBI 与机体免疫关系的研究中多关注脑组织本身的免疫反应,针对外周免疫反应对 TBI 的影响缺乏深入研究。但近年来,越来越多的文献指出,TBI 后脾萎缩及脾源性促炎单核巨噬细胞能进入血循环,聚集在缺血脑组织,并释放促炎因子,对机体的免疫功能产生影响,并造成 TBI 预后不良^[20]。Dong^[21]通过动物实验研究证实,TBI 后脾脏能够释放大量的 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子,这些炎症因子介导的炎症反应引起机体免疫下降,成为脑继发性损伤的重要因素,而 TBI 后立即行脾脏切除能够有效减轻脑继发性损伤。Seifert^[22]指出,TBI 后脾源性炎症介质发生作用的重要路径可能是 MAPK 信号通路。

在上述文献及观点的基础上,国内外学者尝试通过有效的途径来清除 TBI 后机体释放的炎症因子而起到降低机体免疫反应的消极作用,改善患者预后。Herz 等^[23]指出,及时清除 TBI 后机体免疫系统过度活化产生的一些参与脑损伤炎症性病理反应的因子,包括细胞炎症因子、趋化因子、补体活化成分等是改善患者预后的重要途径。如 Hellewell 等^[24]探讨了高容量血液滤过对重型颅脑损伤患者颅内压的影响,证实患者经治疗后颅内压明显降低($P < 0.05$),且血清 IL-6、TNF- α 值均明显低于同期对照组($P < 0.05$),对改善患者预后具有重要的意义。CRRT,即 continuous renal replacement therapy,连续肾脏替代疗法,是一种新颖的而且有些特殊血液净化技术。Painter^[25]指出,在 TBI 的临床治疗中,CRRT 除了能清除肌酐、尿素氮、电解质等小分子溶质外,还可以清除许多导致危重疾病发生、发展的炎性介质和毒性物质等中、大分子溶质,对降低机体炎症反应,调节机体免疫系统具有重要的作用。

2.2 TBI 与机体免疫的积极关系

既往研究中,TBI 后机体的免疫系统反应都被认为对患者脑神经损伤的修复有害无益。但近年来越来越多的研究发现 TBI 后机体的免疫系统不仅具有阻断继发性损害的作用,同时能够保护和修复神经功能。

2.2.1 TBI 后机体免疫具有阻断继发性损害的作用 相关研究数据表明,TBI 后 T 细胞依赖和非 T 细胞依赖的自身抗原均能诱发强大作用的适应性免疫反应,且 T 细胞依赖的免疫反应在 TBI 后的生理反应是有益的,而在一定的机体内环境下这些适应性免疫反应能够产生良好的效应,防止创伤性损伤的进一步加重,并对脑创伤诱发的损害进行部分抵消,继而阻断继发性损害。Srouf 等^[26]指出中央记忆 T 细胞和辅助性 T 细胞在免疫监视通路中均发挥了重要的参与作用,通过与调节性 T 细胞的交互作用可作用 TBI 后机体发生的炎症反应进行有效限制,以防止脑继发性损害的进一步扩散。

2.2.2 TBI 后机体免疫具有促进神经修复和再生作用 Ashley 等^[27]指出 TBI 可对 T 细胞依赖的神经保护反应进行激活,可对受损神经元进行有效保护和修复;Griffiths 等^[28]则指出 TBI 后 NK 细胞被激活,而这些激活的细胞在机体炎症反应持续发生过程中可发挥保护大脑、促进神经再生的作用。同时,神经元的抗凋亡途径以及内源性保护机制存在长效应答靶点,TBI 后机体免疫能对抗由兴奋性氨基酸、自由基引起的神经细胞损伤,从而具有支持存活、增强活性、延缓死亡,提高神经细胞抗损伤和修复能力。

3 小结

TBI 后患者神经系统免疫反应在诱发患者脑继发性损害、导致患者预后不良的同时,也在一定机体内环境下具有阻断继发性损害及保护、修复神经的重要作用。因此,TBI 与机体免疫的关系是两面性的,既有积极的,也有消极的。临床上针对 TBI 患者的治疗,不是简单的控制免疫应答,而是要在了解免疫细胞生物学特性的基础上分析 TBI 的相互作用和两面关系,对 TBI 后机体固有性免疫和适应性免疫系统之间的作用进行调控,促进免疫系统稳态的有效恢复,达到 TBI 后机体免疫反应既能减轻二者消极影响又能增强积极作用的目的,最终改善患者预后^[29-30]。

参 考 文 献

- [1] Sherchan P, Huang L, Wang Y, et al. Recombinant Slit2 attenuates neuroinflammation after surgical brain injury by inhibiting peripheral immune cell infiltration via Robo1-srGAP1 pathway in a rat model [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 85 (15):164-173.
- [2] Lai JCY, Rocha-Ferreira E, Ek CJ, et al. Immune responses in perinatal brain injury [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 63:210-223.
- [3] Loftspring MC, Hansen C, Clark JF. A novel brain injury mechanism after intracerebral hemorrhage: the interaction between heme products and the immune system. [J]. *Medical Hypotheses*, 2009, 74(1):63-66.
- [4] Kox M, Pompe JC, Pickkers P, et al. Increased vagal tone accounts for the observed immune paralysis in patients with traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2008, 70(6):480-485.
- [5] Glezer I, Lapointe A, Rivest S. Innate immunity triggers oligodendrocyte progenitor reactivity and confines damages to brain injuries. [J]. *FASEB J*, 2006, 20(6):750-752.
- [6] Fan MC, Wang QL, Fang W, et al. Early enteral combined with parenteral nutrition treatment for severe traumatic brain injury: effects on immune function, nutritional status and outcomes [J]. *Chin Med Sci J*, 2016, 31(4):213-220.
- [7] Yan Hua, Zhang Hong-Wei, Wu Qiao-Li, et al. Increased leakage of brain antigens after traumatic brain injury and effect of immune tolerance induced by cells on traumatic brain injury. [J]. *Chin Med J*, 2012, 125(9):1618-1626.
- [8] Rowe RK, Ellis GI, Harrison JL, et al. Diffuse traumatic brain injury induces prolonged immune dysregulation and potentiates hyperalgesia following a peripheral immune challenge. [J]. *Mol Pain*, 2016, 12(13):1672-1678.
- [9] Pankhurst MW, Bennett W, Kirkcaldie MT, et al. Increased circulating leukocyte numbers and altered macrophage phenotype correlate with the altered immune response to brain injury in metallothionein (MT)-I/II null mutant mice. [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8(9):172.
- [10] Muccigrosso MM, Ford J, Benner B, et al. Cognitive deficits develop 1 month after diffuse brain injury and are exaggerated by microglia-associated reactivity to peripheral immune challenge [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 54:905-909.
- [11] An C, Shi Y, Li P, et al. Molecular dialogs between the ischemic brain and the peripheral immune system: Dualistic roles in injury and repair [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115(39):6-24.
- [12] Ayer RE, Jafarian N, Chen W, et al. Preoperative mucosal tolerance to brain antigens and a neuroprotective immune response following surgical brain injury. [J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(4):772-776.
- [13] Ertürk A, Mentz S, Stout EE, et al. Interfering with the Chronic Immune Response Rescues Chronic Degeneration After Traumatic Brain Injury. [J]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2016, 36(38):9962-9975.
- [14] Kox M, Vrouwenvelde MQ, Pompe JC et al. The effects of brain injury on heart rate variability and the innate immune response in critically ill patients. [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 29(5):747-755.
- [15] Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2):583-598.
- [16] Mrlan A, Smrcka M, Klabusay M. The use of controlled mild hypothermia and immune system status in patients with severe brain injury. [J]. *Bratisl Lek Listy*. 2006, 107(4):113-117.
- [17] de Rivero Vaccari JP, Lotocki G, Alonso OF, et al. Therapeutic neutralization of the NLRP1 inflammasome reduces the innate immune response and improves histopathology after traumatic brain injury. [J]. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009, 29(7):1251-1261.
- [18] Painter TJ, Rickerds J, Alban RF. Immune enhancing nutrition in traumatic brain injury - A preliminary study [J]. *Intl J Surg*, 2015, 21(18):70-74.
- [19] Das M1, Mohapatra S, Mohapatra SS. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury. [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:236.
- [20] Yang W, Liu Y, Liu B, et al. Treatment of surgical brain injury by immune tolerance induced by intrathymic and hepatic portal vein injection of brain antigens. [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(25):320-330.
- [21] Dong T, Zhi L, Bhayana B, et al. Cortisol-induced immune suppression by a blockade of lymphocyte egress in traumatic brain injury. [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):197.
- [22] Seifert HA, Pennypacker KR. Molecular and cellular immune responses to ischemic brain injury. [J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(5):543-553.
- [23] Herz J, Hagen SI, Bergmüller E, et al. Exacerbation of ischemic brain injury in hypercholesterolemic mice is associated with pronounced changes in peripheral and cerebral immune responses [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62(44):456-468.
- [24] Hellewell SC, Morganti-Kossmann MC. Guilty molecules, guilty minds. The conflicting roles of the innate immune response to traumatic brain injury. [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012:356494.
- [25] Painter TJ, Rickerds J, Alban RF. Immune enhancing nutrition in traumatic brain injury - A preliminary study [J]. *Int J Surg*. 2015, 21:70-74.

- [26] Srour M, Clond MA, Gangi A, et al. Evidence for CNS injury-induced immune dysfunction: elevated systolic blood pressure is specific for traumatic brain injury and associated with increased rates of pneumonia and high mortality [J]. J Surg Res, 2010, 165 (2): 341.
- [27] Ashley M Fenn AM, John C Gensel JC, Huang y, et al. Immune activation promotes depression 1 month after diffuse brain injury: a role for primed microglia [J]. Biol Psychiatry, 2014, 76 (7): 575-584.
- [28] Griffiths MR, Gasque P, Neal JW. The regulation of the CNS innate immune response is vital for the restoration of tissue homeostasis (repair) after acute brain injury: a brief review. [J]. Int J Inflamm, 2010, 2010: 151097.
- [29] Mrlian A, Smrcka M, Klabusay M. The importance of immune system disorders related to the Glasgow Outcome Score in patients after severe brain injury. [J]. Bratislavske Lekarske Listy, 2008, 108 (8): 329-334.
- [30] Rayasam A, Hsu M, Hernández G, et al. Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: The dark and bright side of immunity in the brain [J]. Neurochem Int, 2017, 107: 104-116.

功能磁共振在创伤性脑损伤中的应用研究进展

宋仁杰, 宋赣军, 谢鹏, 段海真, 张天喜 综述 傅小云* 审校
贵州省遵义医学院附属医院急诊科, 贵州 遵义 563003

摘要: 创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 后脑组织在各种因素的直接或间接损伤诱导下会发生复杂的病理生理改变, 采取有效的医学诊疗技术对这一病理生理改变过程进行描述、评估对提高 TBI 的诊疗效果及改善患者预后具有重要的意义。功能磁共振 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) 是在数字技术和影像学技术快速发展下应运而生的一种磁共振造影技术, 在科研领域的应用主要集中在各种认知、神经、心理课题, 而临床上其在脑损伤、脑部肿瘤等疾病诊疗中的作用日益凸显。本文通过对近年来国内外相关文献的回顾和整理, 对 fMRI 在创伤性脑损伤临床诊断中的应用进行综述。

关键词: 创伤性脑损伤; 功能磁共振; 诊断; 治疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.022

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是神经外科最常见的疾病, 同时也是导致创伤患者伤残及死亡的主要原因。目前临床上用以创伤性脑损伤诊断及治疗的常规检测手段主要包括断层扫描 (Computed Tomography, CT) 和磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI), 该两种影像学检测手段虽能在一定程度上反映 TBI 的病理生理状态和病变的解剖学信息, 但不能描述脑组织代谢异常以及血流灌注变化, 极大地限制了临床治疗方案的制定。而功能磁共振 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) 是在数字技术和影像学技术快速发展下应运

而生的一种利用磁共振造影对神经元活动所引发之血液动力的改变进行测量的新兴神经影像学检测手段, 其以血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, Bold) 效应为基础原理, 通过测定 MR 信号来反映脑血氧饱和度及血流量达到功能成像的目的。

目前, 从广义角度来, 功能磁共振成像包括磁敏感加权成像 (Susceptibility weighted imaging, SWI)、弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)、弥散加权成像 (Diffusion weighted imaging, DWI)、动态磁敏感增强灌注成像 (dynamic contrast-enhanced magnetic

基金项目: 遵义市联合基金, 遵市科合社字 (2014) 59 号

收稿日期: 2018-03-01; **修回日期:** 2018-05-07

作者简介: 宋仁杰 (1984-), 主治医师, 硕士, 研究方向: 重症医学。

通信作者: 傅小云 (1972-), 主任医师, 博士学位, 主要从事重症医学, 神经重症研究。