

## 生物标志物在动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的研究进展

廖宝 综述 秦超 审校

广西医科大学第一附属医院神经内科,广西壮族自治区南宁市 530021

**摘要:**脑血管痉挛是动脉瘤性蛛网膜下腔出血主要的并发症之一,其发生发展决定了患者的临床预后。因此,寻找诊断和/或监测脑血管痉挛相关的生物标志物对早期干预及提高患者生存质量尤为重要。尽管脑血管痉挛病因机制尚未完全阐明,但近年已有研究报道了一些可用于临床的生物标志物。本文就脑血管痉挛以及目前可能潜在的生物标志物的研究进行综述。

**关键词:**蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;生物标志物

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.024

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是脑卒中常见的类型之一,约占卒中的 5%~10%,具有高致残率和高死亡率的特点<sup>[1]</sup>。相比于其他形式的卒中或心血管疾病,其对年轻患者的危害更大,在全球荟萃分析中,aSAH 的中位年龄为 60 岁,此外,相当大比例的患者仍处于工作年龄<sup>[2]</sup>。

脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是 aSAH 常见的并发症之一,其引发的迟发性脑缺血和神经功能恶化是致死和致残的主要原因。根据病程,CVS 可分为早发型 CVS 与迟发型 CVS,前者多于 24 h 内发生,急诊血管造影时可发现,为 SAH 后血液对脑血管的局部刺激所致;后者通常发生在 aSAH 后第 3 天,第 7 天至第 10 天达高峰,持续 2~3 周后逐渐缓解<sup>[3]</sup>。目前对于 CVS 的诊断,经颅多普勒超声血流检测是临床常用的方法,但其依赖于操作人员的技术水平,具有一定的主观性;血管造影因其侵入性的操作,限制了它的应用。改良 Fisher 分级可以预测 CVS 的发生概率,但对于个体病人而言,实时有效的诊断更为重要。因此,寻找客观、高效和无创的生物标记物对 CVS 的预测和诊断尤其重要。迄今为止,CVS 的病因机制尚未阐明,其过程可能是血管平滑肌异常收缩、内皮细胞损伤、一氧化氮及内皮素-1 比例失衡和炎症因子介导的血管重塑等多种因素共同作用,遗传因素及基因表达调控亦参与其中<sup>[4-6]</sup>。据此推断,与 CVS 发生

发展的相关因素,都有可能是其生物标志物来源。由于早发型 CVS 的时限性,本文主要针对的是迟发型 CVS 以及目前可能潜在的生物标志物进行综述。

## 1 遗传因素

遗传因素在动脉瘤形成发展起重要作用,但是否对 CVS 产生影响则研究较少。人类存在 3 种触珠蛋白(haptoglobin, Hp)表型:Hp1-1、Hp2-1 或 Hp2-2。其中 Hp2-2 具有降低结合游离血红蛋白(hemoglobin, Hb)的能力,并减弱 Hp-Hb 复合物的清除。Leclerc 等<sup>[7]</sup>的研究发现,Hp2-2 表型是局灶性和全脑 CVS 发展的独立危险因素。一项荟萃分析纳入了 11 项基因中的 27 项多态性,选择 3 个基因中的以下 6 个多态性:载脂蛋白 E(ApoE2、ApoE4)、内皮型一氧化氮(eNOS T786C、VNTR 内含子 4 a/b、G894T)和 Hp1/2 表型,发现 eNOS VNTR 和 Hp 基因多态性分别与迟发型缺血性神经功能缺损和 CVS 存在很强关联性<sup>[5]</sup>。作为强烈的缩血管物质内皮素-1(Endothelins-1, ET-1),也发现其单核苷酸多态性与 aSAH 和 CVS 的发生显著相关<sup>[8]</sup>。这些研究结果一起表明,基因的单核苷酸多态性与 aSAH 患者发生 CVS 的风险相关。

## 2 细胞损伤

血液首次流入蛛网膜下腔之后,脑细胞损伤发生,各种细胞因子被释放到蛛网膜下腔,其中许多可作为潜在的生物标志物。Alpha-II 血影蛋白是细胞骨架蛋白,其分解产物(spectrin breakdown prod-

收稿日期:2018-03-22;修回日期:2018-07-09

作者简介:廖宝(1987-),男,住院医师,在读研究生,主要从事脑血管疾病的基础和临床研究。

通信作者:秦超(1963-),男,主任医师,教授,博士生导师,主要从事脑血管疾病的基础和临床研究。E-mail:mdqc6639@126.com。

ucts, SBDPs) 是细胞损伤的标志物, Lewis 等<sup>[9]</sup> 研究发现, 钙蛋白酶和胰天蛋白酶介导产生的 SBDPs 水平在 CVS 发作前 12 h 显著增加。神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE), 是神经元释放的糖酵解酶, 已经成为脑卒中、癫痫和创伤性脑损伤等中枢神经系统疾病严重程度的标志物<sup>[10]</sup>。Siman 等<sup>[11]</sup> 研究表明, NSE 的水平与血管痉挛的严重程度和患者预后不良相关。然而, 来自 Tawk 等<sup>[12]</sup> 的研究却发现, 升高的 NSE 与不良预后有关, 但未发现与 CVS 相关。因此, 仍需要更多的研究证实 NSE 和 CVS 水平之间相关性。同样作为脑损伤的标志物, S100B 是一种从星形胶质细胞和神经元释放的蛋白质。Amiri 等<sup>[13]</sup> 发现血清和脑脊液中的 S100B 均不能作为 CVS 的预测因子。2016 年的一篇系统评价也指出了血清和脑脊液中的 S100B 与 CVS 之间没有发现关联, 但可作为 aSAH 的预后标志物<sup>[14]</sup>。

其他细胞损伤标志物包括磷酸化神经丝亚基 H (phosphorylated neurofilament subunit H, pNF-H) 和泛素 C 水解酶 1 (ubiquitin C hydrolase, UCHL1)。pNF-H 是一种轴突损伤标志物, 研究发现除与 aSAH 预后不良相关外, CVS 患者 pNF-H 水平亦明显升高<sup>[15]</sup>。而 UCHL1 则是损伤后从神经元和神经内分泌细胞释放的另一种蛋白质, 在判别临床预后方面起到一定作用, 然而其与 CVS 的发生仍有待进一步探索<sup>[16]</sup>。

### 3 炎症反应

进入脑脊液的红细胞随着时间的推移逐渐被溶解, 从而产生富含游离 Hb 和血红素分解产物的细胞毒性环境<sup>[17]</sup>。这个过程引发一系列的炎症反应, 涉及相关分子包括选择素家族、整合素、促炎细胞因子和补体级联成分等<sup>[18]</sup>。可想而知, 与炎症相关的标志物在判别 CVS 方面也有了一定的研究。

促炎细胞因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) 与白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是氧化应激、细胞凋亡和炎性介质募集相关的促炎细胞因子<sup>[18]</sup>。Wu 等<sup>[19]</sup> 的荟萃分析发现, 对于 TNF- $\alpha$  与 IL-6 可否作为 CVS 的预测因子, 之前多项研究出现了相互矛盾的结果, 经过他们亚组分析后, CVS 患者的脑脊液中的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均明显高于非 CVS 患者。作为一种敏感的炎性标志物, C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 已经被临床应用于监测各种疾病炎症反应过程。在 Romero

等<sup>[20]</sup> 的一项研究中, CRP 水平在 aSAH 患者的早期阶段 (第 3 天至第 7 天) 显著升高。Fountas 等<sup>[21]</sup> 也发现了 CVS 的患者的血清和脑脊液中的 CRP 水平均有升高, 且与临床预后和 CVS 的发生相关。

其他与炎症相关的标志物还有, 可溶性 P/E-选择素、血管细胞黏附分子-1 和细胞内细胞黏附分子-1, 补体成分 C3、C3d、C4 和髓过氧化物酶也都发现与 CVS 存在一定关联<sup>[22]</sup>。

### 4 血管活性物质

内皮和血管平滑肌细胞损伤后, 导致舒血管物质如一氧化氮 (nitric oxide, NO) 及前列环素等合成及释放减少, 缩血管物质如 ET-1 和神经肽 Y (Neuropeptide Y, NPY) 等合成及释放增多, 其中, NO 与 ET-1 的比例失衡参与了血管痉挛的发生发展<sup>[17]</sup>。

作为有效的舒血管物质, NO 性质不稳定、生物活性难于测量, 迄今为止, 尚无在体内精确检测 NO 的有效方法。目前主要检测其相关的代谢产物。在 aSAH 的最初 24 h 达到初始峰值后, 脑脊液中亚硝酸盐/硝酸盐 (nitrite and nitrate, NOx) 水平逐渐降低, 并且 NOx 的脑脊液浓度与氧合 Hb 之间存在显著的相关性<sup>[23]</sup>。Ramesh 等<sup>[24]</sup> 研究发现, 与没有 CVS 的患者相比, CVS 的患者 NOx 水平降低, 他们认为血浆总 NOx 水平可作为 CVS 及预后的潜在生物标志物。不对称二甲基-L-精氨酸 (asymmetric dimethyl-L-arginine, ADMA) 是一种内源性一氧化氮合酶抑制剂, 其可降低 NO 的浓度。Jung 等<sup>[25]</sup> 在研究 ADMA 的增加与 CVS 的程度的关系时发现, ADMA 与 CVS 的发生和严重程度相关。

针对 aSAH 患者脑脊液或血浆中 ET-1 水平可否预测 CVS 的研究中存在结论不一的现象。Maschia 等<sup>[26]</sup> 研究发现脑脊液 ET-1 水平与神经系统恶化平行, 但不能预测 CVS。而 Bellapart 等<sup>[27]</sup> 发现血浆中 ET-1 在第 5 天显著升高, 认为血浆 ET-1 浓度是血管痉挛的潜在标志物。其中的解释可能为血浆与脑脊液中的 ET-1 改变不平行, 这需要进一步研究证实。NPY 是具有神经递质和血管收缩功能的神经肽, 其效力超过了去甲肾上腺素, 被认为是脑血流量的调节因子以及 CVS 和迟发性脑缺血的一个重要因素<sup>[28]</sup>。然而, Rasmussen 等<sup>[29]</sup> 研究结果并未支持外周血中 NPY 与 CVS 之间的相关性, 尽管高水平的 NPY 与良好的临床预后相关。

### 5 细胞外囊泡

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是由含

有跨膜蛋白的双脂层组成,囊泡中包含了胞质蛋白和 RNA,细胞可以通过 EVs 的分泌与邻近细胞或远距离细胞进行通信。细胞可以分泌根据其亚细胞来源的不同分为不同类型的 EV,这些 EV 显示出不同的尺寸(直径 100 ~ 1 000 nm),在文献中通常称为微泡,外泌体或微粒<sup>[30]</sup>。在血浆、尿液、唾液和炎症组织中均发现了 EVs 的存在,它们的生物标志物潜力已经引起了极大关注。正常个体的循环中通常存在少量的 EVs,但在各种心血管疾病中发现其明显升高,包括动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、心力衰竭和血管炎等<sup>[31]</sup>。此外,在缺血性卒中,内皮细胞来源的 EVs 的水平与临床疾病严重程度和梗死体积直接相关,并且是血管病变的标志物<sup>[32]</sup>。事实上, EVs 参与了炎症、内皮损伤、氧化应激、细胞凋亡等病理生理过程<sup>[33]</sup>,而这些都与 CVS 的发生发展有关。

Lackner 等<sup>[34]</sup>研究表明,与健康对照组相比, aSAH 患者的内皮、白细胞和红细胞来源的 EVs 升高,而 CVS 的患者中 CD105(+) 和 CD62e(+) 内皮 EVs 均显著升高, CD105(+) 在 CVS 发作时增高尤其明显。在另外一项研究中,研究人员通过质谱分析脑脊液 EVs 中的差异蛋白质表达用于预测 CVS 发生,结果显示: ApoE, ApoD、突触核膜蛋白 1、凝集素、 $\alpha$ -1-酸性糖蛋白、血浆蛋白酶 C1 抑制剂和前列腺素 H2D 异构酶下调,触珠蛋白、纤维蛋白原  $\alpha$  和  $\gamma$  链、突触核膜蛋白 2 和血红蛋白亚基  $\alpha$  和  $\beta$  上调<sup>[35]</sup>。

## 6 微小 RNA

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度约为 19 ~ 25 核苷酸的非编码单链 RNA 分子。miRNA 通过与特定的 mRNA 3' UTR 的完全或不完全互补结合,抑制靶 mRNA 的翻译或促进其降解,调节基因的表达,进而参与细胞增殖、分化和凋亡等,而 miRNA 的本身的生物合成及代谢异常亦可导致疾病的发生发展<sup>[6]</sup>。研究已知, miRNA 在不同组织、器官中的表达具有时间及空间差异性,在中枢神经系统中表达丰富,其作为中枢神经系统疾病潜在生物标志物的价值已经引起极大的兴趣,特别是在阿尔茨海默病、亨廷顿病、多发性硬化症、精神分裂症和双相情感障碍中<sup>[36]</sup>。

然而,目前 miRNA 在 aSAH 的研究仍相对偏少,尤其 CVS 方面。最近, Stylli 等<sup>[6]</sup>使用表达谱芯片研究了来自 aSAH 患者和健康患者脑脊液中的

miRNA 表达谱,发现 36 个 miRNA 存在差异表达,其中 miR-27a-3p、miR-516a-5p、miR-566 和 miR-1197 在 CVS 和非 CVS 之间具有显著差异性。Bache 等<sup>[37]</sup>则是使用高通量测序并验证了脑脊液中的 miR-132-3p、miR-19b-3p、miR-210-3p、miR-221-3p 和 miR-484 在 CVS 患者中相对表达增加。因此,作为目前的研究热点, miRNA 是一类具有潜在研究价值的新型生物标志物。

## 7 总结

综上所述, CVS 的发病机制复杂,单一的生物标志物很难做到准确的预警 CVS 发生发展。且多数仍需要大样本、多中心的临床试验来评估这些生物标志物的实用性和有效性。

## 参 考 文 献

- [1] Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10069): 655-666.
- [2] Frosen J, Tulamo R, Paetau A, et al. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123 (6): 773-786.
- [3] Vatter H, Weidauer S, Konczalla J, et al. Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: clinical and neuroradiological assessment of the rat double hemorrhage model [J]. *Neurosurgery*, 2006, 58 (6): 1190.
- [4] Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review [J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 141 (1): 482-485.
- [5] Rosalind Lai PM, Du R. Role of Genetic Polymorphisms in Predicting Delayed Cerebral Ischemia and Radiographic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis [J]. *World Neurosurg*, 2015, 84 (4): 933-941.
- [6] Stylli SS, Adamides AA, Koldej RM, et al. miRNA expression profiling of cerebrospinal fluid in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2017, 126 (4): 1131-1139.
- [7] Leclerc JL, Blackburn S, Neal D, et al. Haptoglobin phenotype predicts the development of focal and global cerebral vasospasm and may influence outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (4): 1155.
- [8] Griessenauer CJ, Starke RM, Foreman PM, et al. Associations between endothelin polymorphisms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage, clinical vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128 (5): 1311-1317.

- [9] Lewis SB, Velat GJ, Miralia L, et al. Alpha-II spectrin breakdown products in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel biomarker of proteolytic injury [J]. 2007, 107(4): 792-796.
- [10] Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects [J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 867: 125-143.
- [11] Siman R, Giovannone N, Toraskar N, et al. Evidence that a panel of neurodegeneration biomarkers predicts vasospasm, infarction, and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28938.
- [12] Tawk RG, Grewal SS, Heckman MG, et al. The Relationship Between Serum Neuron-Specific Enolase Levels and Severity of Bleeding and Functional Outcomes in Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2016, 78(4): 487.
- [13] Amiri M, Astrand R, Romner B. Can S100B Predict Cerebral Vasospasms in Patients Suffering from Subarachnoid Hemorrhage? [J]. Front Neurol, 2012, 4: 65.
- [14] Lai PMR, Du R. Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis [J]. Plos One, 2016, 11(3): e0151853.
- [15] Lewis SB, Wolper RA, Miralia L, et al. Detection of phosphorylated NF-H in the cerebrospinal fluid and blood of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients [J]. J Cerebr Blood Flow Metab, 2008, 28(6): 1261-1271.
- [16] Kiiski H, Tenhunen J, Ala-Peijari M, et al. Increased plasma UCH-L1 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with unfavorable neurological outcome [J]. J Neurol Sci, 2016, 361: 144.
- [17] Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(1): 44-58.
- [18] Miller BA, Turan N, Chau M, et al. Inflammation, vasospasm, and brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 384342.
- [19] Wu W, Guan Y, Zhao G, et al. Elevated IL-6 and TNF- $\alpha$  Levels in Cerebrospinal Fluid of Subarachnoid Hemorrhage Patients [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(5): 1-9.
- [20] Romero FR, Cataneo DC, Cataneo AJ. C-reactive protein and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Acta Cir Bras, 2014, 29(5): 340-345.
- [21] Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ, et al. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article [J]. Neurosurg Focus, 2009, 26(5): E22.
- [22] Przybycien-Szymanska MM, Ashley WW, Jr. Biomarker Discovery in Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(7): 1453-1464.
- [23] Rejdak K, Petzold A, Sharpe MA, et al. Cerebrospinal fluid nitrite/nitrate correlated with oxyhemoglobin and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage [J]. J Neurol Sci, 2004, 219(1-2): 71.
- [24] Ramesh SS, Prasanthi A, Bhat DI, et al. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population [J]. J Neurosci Rural Practice, 2014, 5(1): 22-27.
- [25] Jung CS, Lange B, Zimmermann M, et al. The CSF concentration of ADMA, but not of ET-1, is correlated with the occurrence and severity of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosci Letters, 2012, 524(1): 20-24.
- [26] Mascia L, Fedorko L, Stewart DJ, et al. Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Stroke, 2001, 32(5): 1185.
- [27] Bellapart J, Jones L, Bandeshe H, et al. Plasma Endothelin-1 as Screening Marker for Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2014, 20(1): 77-83.
- [28] Hara H, Edvinsson L. Perivascular innervation of the cerebral circulation: involvement in the pathophysiology of subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurg Rev, 1987, 10(3): 171-179.
- [29] Rasmussen R, Stavngaard T, Jessing IR, et al. High Plasma Levels of Neuropeptide Y Correlate With Good Clinical Outcome But are not Correlated to Cerebral Blood Flow or Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2016, 28(1): 65-70.
- [30] Tkach M, Thery C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go [J]. Cell, 2016, 164(6): 1226-1232.
- [31] Loyer X, Vion AC, Tedgui A, et al. Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases [J]. Circ Res, 2014, 114(2): 345-353.
- [32] Jung KH, Chu K, Lee ST, et al. Circulating endothelial microparticles as a marker of cerebrovascular disease [J]. Ann Neurol, 2009, 66(2): 191-199.
- [33] Burger D, Schock S, Thompson CS, et al. Microparticles: biomarkers and beyond [J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(7): 423-441.
- [34] Lackner P, Dietmann A, Beer R, et al. Cellular microparticles as a marker for cerebral vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage [J]. Stroke, 2010, 41(10): 2353.

- [35] Przybycien-Szymanska MM, Yang Y, Ashley WW. Microparticle derived proteins as potential biomarkers for cerebral vasospasm post subarachnoid hemorrhage. A preliminary study [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 141: 48-55.
- [36] Xie L, Mao M, Xiong K, et al. Circular RNAs: A Novel

Player in Development and Disease of the Central Nervous System [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 354.

- [37] Bache S, Rasmussen R, Rossing M, et al. MicroRNA Changes in Cerebrospinal Fluid After Subarachnoid Hemorrhage [J]. Stroke, 2017, 48(9): 2391-2398.

## 神经炎症与肌萎缩侧索硬化症关系的研究进展

薛杏<sup>1</sup>, 葛增政<sup>1</sup>, 夏增飞<sup>1</sup> 综述 郭燕舞<sup>1,2</sup>, 孙海涛<sup>1,2</sup> 审校

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东省广州市 510282

2. 国家临床重点建设专科/教育部工程技术研究中心/广东省脑功能修复与再生重点实验室/南方医科大学珠江医院神经外科, 广东省广州市 510282

**摘要:**肌萎缩性侧索硬化(ALS)是一种以运动神经元变性为特征神经退行性疾病,目前发病机制尚不清楚。近年来,多项研究表明神经炎症在介导神经元损伤和疾病进展中起着至关重要的作用。本综述围绕二者的关系进行总结。

**关键词:**肌萎缩侧索硬化症;神经炎症;小胶质细胞

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.025

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种选择性侵犯上、下运动神经元,引起进行性瘫痪和肌肉萎缩的致命性神经系统退行性疾病<sup>[1]</sup>,俗称“渐冻症”。目前由于ALS病因仍不清楚,发病机制错综复杂,因此,临床尚缺乏有效的预防和治疗措施。近年来,多项研究表明神经炎症在介导神经元损伤和疾病进展中起着至关重要的作用。在ALS患者和突变型SOD1小鼠模型的脑干和脊髓等病变组织中出现大量小胶质细胞的活化增殖,T淋巴细胞的浸润以及各种炎症因子的产生,均提示神经炎症参与ALS的发生发展过程。

### 1 ALS中神经炎症的概述

目前ALS的发病机制尚不明确,可能的机制包括兴奋性氨基酸毒性、氧化应激、线粒体功能异常、神经丝蛋白异常磷酸化、凋亡和炎性级联反应等。小胶质细胞与星形胶质细胞介导的神经炎症在ALS运动神经元变性中的作用成为近年来研究热点。尽管运动神经元变性、死亡是ALS显著和

主要的病理变化,但是越来越多的实验显示小胶质细胞与星形胶质细胞介导的神经炎症以及它们与运动神经元之间的相互作用在ALS发生和发展过程中起重要作用<sup>[2,3]</sup>。研究发现随着ALS临床症状的发展,在ALS患者和突变型SOD1小鼠模型的脑干和脊髓等病变组织中出现大量活化的小胶质细胞和星形胶质细胞。Turner等<sup>[4]</sup>和Corcia等<sup>[5]</sup>利用PET技术结合激活小胶质细胞的特性在ALS患者脑中直观观察到激活的小胶质细胞广泛分布在运动皮质、额叶前部、丘脑和脑桥等部位。在突变型SOD1小鼠模型疾病的早期阶段即可病理检测到脊髓组织中大量的小胶质细胞增生浸润,且伴随病情进展至终末期<sup>[2,6]</sup>。激活的小胶质细胞分泌大量的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、白细胞介素-1a(interleukin-1a, IL-1a)、IL-6和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)等炎

**基金项目:**国家自然科学基金(81671193; 81701243);广东省自然科学基金(2014A030310373);广州市珠江科技新星专项(201710010047);中国科学院再生生物学重点实验室开放课题资助项目(KLRB201503)

**收稿日期:**2018-04-25; **修回日期:**2018-08-21

**作者简介:**薛杏(1996-),女,本科生,主要从事中枢神经系统损伤与免疫炎症关系研究。

**通信作者:**孙海涛,医学博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事中枢神经系统损伤与免疫炎症关系研究。E-mail:msunhaitao1988@126.com。