

神经炎症反应在动物创伤性脑损伤中的研究进展

李佳蕊^{1,2} 综述 罗本燕¹ 审校

1. 浙江大学医学院附属第一医院神经内科, 浙江省杭州市 310003

2. 浙江大学医学院, 浙江省杭州市 310058

摘要:神经炎症反应在创伤性脑损伤(TBI)的继发性损伤中扮演重要的角色。创伤后神经炎症反应在中枢神经系统中的分子、细胞和组织器官等不同层次都有表现,TBI发生后,受损或死亡的细胞释放危险信号,诱导炎症因子分泌,激活免疫细胞和胶质细胞相关受体,诸多细胞和炎症介质相互影响,共同介导有害或有益的神神经炎症反应。神经炎症引发的级联反应影响TBI的预后,在TBI的治疗中,针对性应用了许多抑制神经炎症反应的手段,但神经炎症反应在TBI中的二重性也应得到重视。

关键词:创伤性脑损伤;神经炎症反应;炎症细胞因子;神经胶质细胞

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.022

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)可能来自交通事故、跌倒、挤压伤等,是一项全球性的公共卫生问题^[1],从病理生理角度可以分为原发性脑损伤和继发性脑损伤。原发性脑损伤为创伤发生时直接机械损伤结果,继发性脑损伤发生在创伤后几分钟乃至几天内,是颅外损伤和颅内物理及生化变化的总和^[2]。TBI的继发性损伤是由许多途径介导的,这些途径包括:谷氨酸等兴奋性神经递质的过量释放引起的神经毒性;线粒体机能障碍加重氧化应激损伤,损伤的神经元和胶质细胞的内稳态;中枢神经炎症反应等^[3]。为了更好地理解创伤性脑损伤的病理生理机制,以及在人体研究中方法使用的限制,动物创伤性脑损伤模型常作为研究工具。本文将从针对TBI继发性脑损伤神经炎症反应在整个病程进程中的作用及相关研究进展进行综述。

1 神经炎症在TBI中的表现

1.1 分子水平

神经炎症反应在发生发展过程中会促进脑组织中炎症因子的表达,导致神经元变性死亡。Clausen等^[1]构建中央流体撞击损伤模型(central fluid percussion injury, cFPI),通过新型微透析技术(microdialysis, MD),检测TBI小鼠损伤皮质中的27种炎症生物标记物表达水平。结果表明,损伤

后6h内,19种炎症生物标记物的水平显著升高,包括5种趋化因子(Eotaxin/CCL11、Fractalkine/CX3CL1、LIX/CXCL5、MCP1 α /CCL2、MIP1 α /CCL3);10种细胞因子(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17 α 、IL-18、IFN- γ 、TNF- α)和4种生长因子(EGF、GM-CSF、Leptin、VEGF)^[1]。鉴于不同的研究采用的TBI模型建模方法以及检测手段的差别,TBI后分子水平改变结果也稍有差异。在一项使用侧向流体撞击损伤模型(lateral fluid percussion, LFP)的研究中,IL-2的mRNA水平在受伤3h后表现为上升^[4],而不是如Clausen等研究中得出的不变。但这两项研究均表现出了炎症因子水平的上升。

1.2 细胞水平

神经炎症反应往往伴随着外周循环炎症细胞浸润以及小胶质细胞和星形胶质细胞异常激活^[5]。脑外伤导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏,外周血液循环中的白细胞侵入损伤区,释放促炎性细胞因子等物质,进而引发胶质细胞的激活。小胶质细胞与外周巨噬细胞同属单核-吞噬细胞系统,在创伤发生后数分钟被激活为具有吞噬能力的细胞,与浸润的外周吞噬细胞一同吞噬和清除细胞碎屑及溃变的髓鞘。活化的星形胶质细胞会释放神经营养因子,为神经元提供能量以支持新生神

收稿日期:2018-07-31;修回日期:2018-10-27

作者简介:李佳蕊(1997-),女,蒙古族,博士在读,主要从事神经病学方面的研究。

通信作者:罗本燕(1964-),女,医学博士,教授、博士生导师、主任医师、求是特聘医师。长期从事脑血管病和神经心理学研究。E-mail:luobeyan@zju.edu.cn.

神经元分化,胶质细胞反应性增生最终形成胶质瘢痕^[3]。

神经炎症反应对 TBI 后的神经元也存在一些长期影响。Alina 等^[6]研究了中重度脑损伤后神经炎症反应与长期功能障碍之间的关系发现,TBI 后 1 个月前额皮质(PFC)中突触素和 PSD-95 水平显著降低,伴随星形胶质细胞和小胶质细胞数量的减少,这些变化在损伤 3 个月后恢复正常。相比之下,在海马内,炎症细胞的数量没有变化,突触完整性也没有产生任何影响。

1.3 组织和器官水平

TBI 造成的血脑屏障破坏会使大脑微血管中的血浆、白细胞和蛋白质渗漏^[7],导致血管源性脑组织水肿,在临床上表现为明显的颅内压(intracranial pressure, ICP)升高和脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)降低,这通常被认为是 TBI 不良预后的主要原因之一^[8]。

2 炎症反应在 TBI 中的相关作用机制

2.1 TBI 导致炎症反应的机制

TBI 的原发性损伤会通过直接导致脑实质细胞的损伤和死亡引发炎症反应。受损或死亡的细胞释放内源性危险信号或损害相关模式分子(damage-associated molecular pattern molecules, DAMPs),一些属于 DAMP 家族的分子可能为 CNS 中的炎症前介质,包括 HMGB1(high-mobility group box 1)、热休克蛋白、过氧化物歧化酶家族蛋白、核苷酸、碳水化合物和脂类^[9]。HMGB1 是一种从应激和死亡的脑细胞中释放出的高效神经炎症介质,其两种亚型都能诱导 IL-1 β 在本地生成。此外,二硫化氢 HMGB1 增加了主要的组织相容性复合体 II 类表达和凋亡。细胞外,大脑 HMGB1 以不依赖氧化还原的方式引起血脑屏障破坏,并激活神经炎症反应的几个显著症状^[10]。

TBI 通过直接或间接地导致血脑屏障破坏促进炎症反应的发展。直接的血脑屏障破坏指创伤导致的物理性血脑屏障破坏,间接的血脑屏障破坏指由大脑的生化环境改变导致的破坏。脑组织内趋化因子因为 TBI 而升高,随着血脑屏障的破坏,外周血循环中的中性粒细胞、单核/巨噬细胞和一些分子通过被破坏的血脑屏障进入受损的脑组织。

Toll 样受体(toll like receptors, TLRs)表达于免疫细胞的细胞膜或胞质内涵体可以识别 DAMPs。对于 TBI 之后 TLRs 的作用相关研究主要集中在

TLR2 和 TLR4 两个亚型中,这两种受体可以在识别 DAMPs 后转导胞内信号,激活通过血脑屏障进入受损组织的免疫细胞以及脑组织内的胶质细胞,引发相关炎症基因的表达^[11]。

小胶质细胞和星形胶质细胞在 TBI 之后被激活。活化的胶质细胞会释放出多种促炎及抗炎细胞因子、趋化因子、自由基、蛋白酶等,进一步促进更多胶质细胞的活化,诱导更强的炎症反应。

2.2 神经炎症反应导致 TBI 二次损伤的机制

CNS 中固有的和周围衍生的免疫细胞对于创伤产生迅速的神经炎症反应是一种无菌免疫反应。这种反应最初的设计目的是有益,但在某些情况下会变得有害,导致神经系统的二次创伤^[12]。被激活的胶质细胞会产生潜在的神经毒性物质。激活的星型胶质细胞可分泌 TNF- α 、IL-6、ApoE、 α 1-抗凝乳蛋白酶(α 1-ACT)、 α 2-巨球蛋白(α 2MAC)、C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)以及 s100 β 蛋白等胞外酶;小胶质细胞可以通过 CD14 依赖途径对神经元直接产生毒性作用^[13]。

通过 BBB 进入脑组织的外周免疫细胞也会造成损害。中性粒细胞具有通过释放金属蛋白酶、TNF- α 和 ROS 来破坏 BBB 的能力。脑损伤后释放的炎症介质可通过诱导中性粒细胞过度活化状态促进此过程,允许中性粒细胞破坏 BBB 并进入 CNS^[14]。中性粒细胞在到达 CNS 之后,有可能通过产生与上述破坏 BBB 相同的可溶性介质诱导神经元细胞死亡^[15]。

神经炎症反应加重 TBI 继发的脑组织水肿,导致颅内压的升高,压迫正常的脑神经组织,影响脑组织的供血以及相关功能的预后^[8]。

3 针对炎症反应的治疗

3.1 IL-1 受体拮抗剂

有研究表明,使用 IL-1 β 捕获抗体治疗可改善炎症性细胞反应,减少形态损伤,改善 cFPI 的功能预后,治疗后的小鼠在多中心广场实验(multivariate concentric square field, MCSF)和 Morris 水迷宫实验(Morris water maze, MWM)中均有更好表现^[16]。但该结论存在争议,有 Meta 分析指出,鉴于不同相关研究结果间的差异,需要更为大样本的研究才能充分理解 TBI 后的细胞因子动力学以及其中 IL-1 受体拮抗剂起到的复杂效果^[17]。

3.2 TNF- α 抑制剂

研究表明,神经胶质 TNF- α 会产生神经毒性,

而 TNF- α 相关的神经毒性可以通过抑制 TNF- α 进行消除^[18]。依纳西普 (etanercept) 是一种生物 TNF 拮抗剂, 一项大鼠的机械 TBI 模型研究发现, 依纳西普给药能够减轻 TBI 引起的脑水肿、运动和认知障碍, 降低其他 TBI 相关神经损伤的候选标志物, 如星形胶质细胞和小胶质细胞水平, 以及调节其他炎症介质水平^[19]。

3.3 抑制小胶质细胞的激活

丙戊酸 (valproic acid, VPA) 是一种广泛使用的抗癫痫药物。Chen 等^[20] 通过大鼠 TBI 模型研究显示, VPA 提高了 TBI 大鼠的神经功能评分 (modified neurological severity scores, mNSS), 减少脑水肿体积, 并通过生化分析揭示, VPA 通过直接抑制 HDAC3, 会减少 TBI 诱导的小胶质细胞激活和后来的炎症反应, 从而起到神经保护作用。

ω -3 多不饱和脂肪酸 (ω -3 PUFA) 补体包括二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸, 是一种已知的生物活性化合物, 具有抗氧化和抗炎作用。大鼠 TBI 模型研究显示, ω -3 PUFA 治疗的大鼠在 mNSS、旋转实验中都有更好的表现, 脑积水体积和尼式染色也都反应了更轻的神经损害程度, 进一步研究表明, 其通过调节小胶质极化 SIRT1 介导的脱乙酰作用 HMGB1/NF- κ B 通路, 减弱炎症反应, 从而起到实验创伤性脑损伤后的神经保护作用^[21]。

3.4 神经炎症反应在 TBI 中的二重性

TBI 中针对炎症反应的治疗还有许多不同的手段, 所应用的药物类型集中于抗炎药物或者免疫抑制剂 (例如糖皮质激素、非甾体类抗炎药、他汀类药物和特定的细胞因子抑制剂), 在不同的 TBI 动物模型的实验研究中, 都体现了较好的神经保护作用^[5]。随着研究者们对神经炎症反应认识的深入以及抗炎药物在 TBI 患者中应用预后的表现不如期待等现象的出现, 现在研究者们也越来越认识到神经炎症反应在 TBI 病程中具有的二重性。

TBI 发生之后, 小胶质细胞产生的反应十分迅速, 其反应是有害还是有益取决于环境的影响。研究发现, 啮齿类动物脑损伤后急性期, 小胶质细胞可在数分钟内扩展至胶质界膜并包围单个星形胶质细胞, 形成类似六角形蜂巢的结构, 扮演神经保护角色^[22]。在对死亡细胞的应答中, 小胶质细胞会转变成水母样小胶质细胞, 具有较强的活动性, 可以吞噬清除死亡细胞^[12]。

此外, 在 CNS 内, 免疫细胞可以通过清除坏死

的细胞和组织碎片、支持屏障系统、为创伤恢复创造较为合适的生理环境等方式, 产生一定的积极作用。过度地抑制神经炎症反应可能会影响临床预后^[5]。

4 总结与展望

TBI 后的神经炎症反应会造成大脑多层面的异常, 其中炎症生物标记水平的升高是一项典型表现。研究者在针对不同损伤位置、不同建模方法构造的 TBI 模型的研究中, 炎症生物标记水平的测量结果具有差异。因此, 增加样本量、应用更为精密的技术进行测量, 探究 TBI 后炎症生物标记水平变化的内在规律并在临床诊断中进行应用将是具有意义的研究方向。炎症因子与相关细胞相互影响和促进, 共同介导了复杂的神经炎症反应。TBI 中针对神经炎症反应的治疗主要手段是对神经炎症反应发生发展各个过程的阻断, 但神经炎症反应具有二重性, 单纯抑制炎症反应并不能起到很好的预后。更深刻地理解 TBI 后的神经炎症反应, 抑制有害的神经炎症反应, 保留神经炎症反应的积极作用, 促进组织的恢复, 也将是未来值得探索的方向。

参 考 文 献

- [1] Clausen F, Marklund N, Hilner L. Acute inflammatory biomarker responses to diffuse traumatic brain injury in the rat monitored by a novel microdialysis technique [J]. *J Neurotrauma*, 2018 [Epub ahead of print].
- [2] Sande A, West C. Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management [J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2010, 20(2): 177-190.
- [3] Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan, LNB, Kossmann T. Modulation of immune response by head injury [J]. *Int J Care Injured*, 2007, 38(12): 1392-1400.
- [4] Truettner JS, Suzuki T, Dietrich WD. The effect of therapeutic hypothermia on the expression of inflammatory response genes following moderate traumatic brain injury in the rat [J]. *Mol Brain Res*, 2005, 138(2): 124-134.
- [5] 陈礼刚, 江涌. 重新认识创伤性脑损伤后的神经炎症反应 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(4): 289-292.
- [6] Alina A, Jason THC, Corrigan F, et al. Evaluation of early chronic functional outcomes and their relationship to pre-frontal cortex and hippocampal pathology following moderate-severe traumatic brain injury [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 348: 127-138.
- [7] Nagata K, Kumasaka K, Browne KD, et al. Unfractionated

- heparin after TBI reduces in vivo cerebrovascular inflammation, brain edema and accelerates cognitive recovery [J]. *J Trauma Acute Care Surgery*, 2016, 81(6): 1088-1094.
- [8] Lenzlinger PM, Morganti-Kossmann MC, Laurer HL, et al. The Duality of the Inflammatory Response to Traumatic Brain Injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2001, 24(1-3): 169-181.
- [9] Gelderblom M, Sobey CG, Kleinschnitz C, et al. Danger signals in stroke [J]. *Aging Res Rev*, 2015, 24(Pt A): 77-82.
- [10] Aucott H, Lunberg J, Salo H, et al. Neuroinflammation in Response to Intracerebral Injections of Different HMGB1 Redox Isoforms [J]. *J Innate Imm*, 2018, 10(3): 215-227.
- [11] 朱海涛, 林江凯. 颅脑创伤后神经炎症反应中的 Toll 样受体 [J]. *创伤外科杂志*, 2014, 16(1): 82-85.
- [12] Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and Neuroprotection in Traumatic Brain Injury [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3): 355-362.
- [13] 周晓艳, 徐营营, 谢兆宏等. 炎症反应与神经系统变性疾病的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(1): 196-199.
- [14] Scholz M, Cinatl J, Schädel-Höpfner M, et al. Neutrophils and the Blood-Brain Barrier Dysfunction after Trauma [J]. *Med Res Rev*, 2007, 27(3): 401-416.
- [15] Nguyen HX, O'Barr TJ, Anderson AJ. Polymorphonuclear leukocytes promote neurotoxicity through release of matrix metalloproteinases, reactive oxygen species, and TNF- α [J]. *J Neurochem*, 2007, 102(3): 900-912.
- [16] Ekmark-Lewén S, Flygt J, Fridgeirsdóttir GA, et al. Diffuse traumatic axonal injury in mice induces complex behavioural alterations that are normalized by neutralization of interleukin-1 β [J]. *Eur J Neurosci*, 2016, 43(8): 1016-1033.
- [17] Zeiler F, Thelin E, Czosnyka M, et al. Cerebrospinal Fluid and Microdialysis Cytokines in Severe Traumatic Brain Injury: A Scoping Systematic Review [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 331.
- [18] Jiang X, Namura S, Nagata I. Matrix metalloproteinase inhibitor KB-R7785, attenuates brain damage resulting from permanent focal cerebral ischemia in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 305(1): 41-44.
- [19] Antonino T, Rosaria P, Antonio P. Studies of selective TNF inhibitors in the treatment of brain injury from stroke and trauma: a review of the evidence to date [J]. *Drug Design Devel Ther*, 2014, 8: 2221-2238.
- [20] Chen X, Wang H, Zhou M, et al. Valproic Acid Attenuates Traumatic Brain Injury-Induced Inflammation in Vivo: Involvement of Autophagy and the Nrf2/ARE Signaling Pathway [J]. *Orig Res*, 2018, 11: 117.
- [21] Chen X, Chen C, Fan S, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates the inflammatory response by modulating microglia polarization through SIRT1-mediated deacetylation of the HMGB1/NF- κ B pathway following experimental traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1): 116-131.
- [22] Roth TL, Nayak D, Atanasijevic T, et al. Transcranial amelioration of inflammation and cell death after brain injury [J]. *Nature*, 2014, 505(7482): 223-228.

混合现实技术辅助神经外科精准手术研究进展

张越琦^{1,2} 综述 李学军² 审校

1. 中南大学湘雅医学院, 长沙 410006

2. 中南大学湘雅医院神经外科, 长沙 410008

摘要:混合现实技术(Mixed Reality, MR)的进展,为实现外科精准手术实时术中定位导航提供了可能。在神经外科精准手术的理念下,MR技术在优化手术设计、精准术中定位、促进医患沟通、提升医疗教学方面,具备临床应用价值与潜力。本文结合MR技术特点,阐述现阶段MR技术在神经外科辅助穿刺引流、肿瘤切除、医患沟通及医师培训等方面的应用现状,探讨其在辅助临床决策、优化手术方案、促进神经外科精准诊疗的研究进展。

关键词:混合现实;神经外科;精准治疗;神经导航

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.023

基金项目:国家自然科学基金项目(81472594,81770781)

收稿日期:2019-01-24;修回日期:2019-03-20

作者简介:张越琦(1994-),男,博士在读,研究方向:神经外科及神经肿瘤。

通信作者:李学军(1972-),男,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:颅内肿瘤发病机制及精准治疗。