

· 综 述 ·

蛛网膜下腔出血后炎症反应的研究进展

刘彬冰 综述 史怀璋 审校

【关键词】蛛网膜下腔出血;炎症反应;早期脑损伤

【文章编号】1009-153X(2018)09-0636-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.9

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)病死率和致残率均较高。目前,临床上仍缺乏能明显改善病人预后的治疗手段,因为SAH的损伤机制较为复杂,包括早期脑损伤(early brain injury, EBI)、迟发性脑损伤(delayed brain injury, DBI)、脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),而炎症反应自始至终贯穿其中^[1],并且炎症反应严重地影响SAH的预后,因此减轻炎症反应也就成为治疗SAH的一条重要途径^[2]。本文就目前关于SAH后炎症反应的相关研究进展做一综述。

1 SAH后炎症反应的病理生理

颅内动脉瘤破裂后血液沉积在蛛网膜下腔,红细胞的分解代谢产物激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)途径,触发炎症级联反应,从而导致神经元和脑白质损伤。沉积在蛛网膜下腔的红细胞代谢产物激活中枢神经系统的免疫调节细胞——小神经胶质细胞,进而促进血管内皮细胞黏附分子表达显著上调,导致大量炎症细胞的募集并进入蛛网膜下腔;然后,进入蛛网膜下腔的炎症细胞、巨噬细胞和中性粒细胞进一步吞噬并降解红细胞,这一过程具有清除游离血红蛋白,提高神经稳定性和促进神经功能恢复的作用。但是随着脑脊液流动性的下降和内皮细胞紧密连接的恢复,这些细胞就被局限在蛛网膜下腔,其中巨噬细胞和中性粒细胞发生脱颗粒,释放出大量炎症因子,引起血管收缩、动脉狭窄、脑膜炎和脑炎。更重要的是,炎症反应是广泛的,释放的炎症因子、内皮黏附分子和活化的补体遍

及全脑,最终造成广泛的脑损伤和神经功能的缺失。

2 炎症反应与EBI

EBI指SAH后72 h内发生的一系列病理生理改变造成的全脑损伤,这些病理生理改变包括颅内压升高、脑血流灌注下降、炎性通路激活、兴奋性中毒和氧化应激损伤等^[3],其中炎症反应作为EBI主要的病理生理机制之一也影响其他病理生理反应。SAH后红细胞的降解产物触发炎症级联反应,导致炎症因子和氧自由基的释放,加剧氧化应激损伤。在炎性产物的刺激下,小胶质细胞和星形胶质细胞活化,上调内皮细胞黏附分子的表达,募集来自循环血液的巨噬细胞和中性粒细胞进入蛛网膜下腔进行脱颗粒,随即释放诸如细胞因子、趋化因子、细胞黏附分子及炎性复合体等大量炎性产物,加剧脑水肿、氧化应激反应和细胞凋亡,使血脑屏障遭到破坏。在EBI阶段,神经胶质细胞受到炎症因子的刺激后,会引起微循环的血流障碍,突触可塑性下降,影响神经联络^[4]。小胶质细胞兼具损伤和保护作用,与突触的异常相互作用会导致神经环路的改变,影响正常的神经功能。同时,星形胶质细胞活化后促进神经胶质增生,减轻脑水肿,保护血脑屏障的完整性,减轻氧化应激损伤。但是,也会导致胶质瘢痕的形成,减少轴突再生,增加细胞因子的表达。

急性炎症介质和促炎细胞因子,如黏附分子、P-选择素、S-选择素、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)-1等,在SAH后数小时内升高。蛛网膜下腔出血病人脑脊液IL-1 β 和IL-6在发病初的3 d内升高。这些炎症相关因子的变化与EBI密切相关。发病后3 d内血清和脑脊液可溶性黏附分子的含量升高,引起高热和血管痉挛等不良后果。红细胞代谢产物触发炎症级联通路,炎症反应不断被

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.09.023

作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科(刘彬冰、史怀璋)

通讯作者:史怀璋, E-mail: huaizhangshi@163.com

放大,其中,小胶质细胞高表达的高迁移率蛋白1 (high mobility group box-1, HMGB1)激活TLR4途径,神经元细胞也可以在SAH早期阶段释放HMGB1^[5]。由于TLR4途径的下游靶点髓系分化蛋白88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)在SAH早期不受上游调控,于是能够控制细胞因子产生的核转录因子- κ B (nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)被激活,继而TNF- α 和IL-1 β 的表达量增加。值得注意的是,SAH后神经元的凋亡更加依赖于TLR4-MyD88途径和小胶质细胞激活途径,而不是TLR4相关的干扰素激活途径^[6]。因此,TLR4/MyD88/NF- κ B炎症通路在SAH早期炎症反应阶段和晚期炎症衍化阶段均起着重要作用。代谢性谷氨酸受体第5亚型 (metabotropic glutamate receptors 5, mGluR5)的活化能够减轻SAH早期小胶质细胞的激活和神经元的凋亡,阻滞mGluR5显著增加神经功能缺失和脑水肿程度^[7]。RAGE是一种跨膜受体,可以感知HMGB1、S100蛋白家族、 β -淀粉样蛋白多肽和巨噬细胞抗原复合体-1。RAGE在神经元细胞和小胶质细胞中有较高的表达,表明RAGE可能直接参与SAH后的炎症反应并与神经元细胞的凋亡有关^[8]。STAT3是信号转导和转录激活因子家族的一员,可调节小胶质细胞炎症反应,对神经元细胞有神经保护作用,调节内皮细胞的凋亡^[9]。

3 炎症反应与DBI

临床上,30%的SAH病人在遭受EBI阶段的打击后,又经历DBI。DBI以迟发性脑缺血和迟发性神经功能缺失为特征性表现,通常出现在SAH后3~14 d。目前研究表明,综合因素的协同效应导致迟发性神经功能的缺失,包括血脑屏障的破坏、小动脉的收缩、微循环失调、血栓形成、皮质传播去极化。这些因素触发的炎症反应对SAH亚急性期产生极大影响,加重脑缺血的状况。

细胞和分子成分的变化都参与SAH亚急性期的炎症调控过程,炎性蛋白编码基因主要在此阶段高表达,使炎性产物增加。SAH病人脑脊液IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和IL-10在发病7 d后增加,发病2~3 d血清TNF- α 水平与3个月内出现不良预后的风险相关^[10]。C反应蛋白通常在SAH后3~7 d升高,且与CV和其他不良预后相关^[11]。

4 炎症反应与CVS

CVS是一个涉及到动脉壁增厚和血管收缩的复

杂过程,通常在SAH后3~7 d出现,在1周时达到高峰。在临床上,20%~30%的CVS病人进一步发展导致迟发性脑缺血甚至脑梗死。有研究表明,白细胞增多症是SAH引起CVS的独立危险因素^[12]。由氧合血红蛋白刺激血管内皮细胞产生内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)是最有效的内源性血管收缩剂之一。症状性CVS病人脑脊液ET-1水平明显升高。E-选择素能够使白细胞迁移到损伤部位,SAH后CVS病人脑脊液E-选择素水平升高。E-选择素拮抗剂能够减轻SAH动物模型CVS。临床上,伴有CVS的SAH病人ICAM-1的表达也上调。此外,在动物模型中抗ICAM-1单克隆抗体可以阻断CVS,表明ICAM-1是SAH后导致CVS的重要炎症因子^[13]。脑脊液TNF- α 的水平与SAH病人影像学CVS程度相关,TNF- α 抑制剂在动物模型中已被证明可以减轻CVS^[14]。

在炎症反应引起的CVS过程中,细胞内信号通路的激活也有重要的作用。脂多糖作为TLR4通路的激活剂,在SAH后加速小胶质细胞的活化,对脂多糖抑制剂可以显著减轻SAH引起的CVS^[15]。JNK是丝裂原活化蛋白激酶中的一员,参与细胞外应激和炎症反应过程。在动物模型中,阻断JNK通路可以减轻CVS^[16]。PARP是一种核酶,在炎症反应中可以调节黏附分子表达和中性粒细胞的募集。PARP通路在血管平滑肌上被激活,抑制PARP可以减轻SAH动物模型的CVS^[17]。有研究表明,在SAH中还存在补体途径的激活,其中凝集素补体途径的激活与CVS有关^[18]。结合珠蛋白是一种血清蛋白,能够与游离的血红蛋白结合并将其清除,从而减轻由游离的血红蛋白引起的氧化应激。Kantor等^[19]发现结合珠蛋白的表型与CVS病人临床预后有关。

5 炎症反应与SIRS

SIRS发生在SAH急性期,以非感染性炎症为特征,主要表现是高热和白细胞增多。SIRS的发生与SAH病人的预后密切相关,可以增加CVS、正常压力性脑积水等并发症的发生风险。SAH后炎症致细胞因子的大量释放,从而引起外周免疫细胞的浸润并对心脏等组织造成损害,活化的白细胞渗出可能会造成微血管的损伤。在循环系统中,表达上调的细胞因子可以通过脉管连接损伤心脏组织,这可能会引起心律失常^[1]。

综上所述,SAH引起的炎症反应贯穿于疾病的各个病理生理阶段,协同其他损伤机制对病人造成

巨大的打击,在病情发展和恶化过程中占有重要的地位。然而,目前关于炎症反应的具体机制还不甚明确,亟待学者对其进行深入研究,为今后SAH的治疗提供坚实的依据。

【参考文献】

- [1] Mashaly HA and Provencio JJ. Inflammation as a link between brain injury and heart damage: the model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Cleve Clin J Med*, 2008, 75 (Suppl 2): S26-30.
- [2] Xu H, Li J, Wang Z, *et al.* Methylene blue attenuates neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage in rats through the Akt/GSK-3 β /MEF2D signaling pathway [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65: 125-139.
- [3] Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, *et al.* Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24(8): 916-25.
- [4] van Dijk BJ, Vergouwen MD, Kelfkens MM, *et al.* Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage—functional consequences and clinical implications [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(3): 492-505.
- [5] Sun Q, Wu W, Hu YC, *et al.* Early release of high-mobility group box 1 (HMGB1) from neurons in experimental subarachnoid hemorrhage in vivo and in vitro [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 106-122.
- [6] Hanafy KA, The role of microglia and the TLR4 pathway in neuronal apoptosis and vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 83-93.
- [7] Zhang ZY, Sun BL, Liu JK, *et al.* Activation of mGluR5 attenuates microglial activation and neuronal apoptosis in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(6): 1121-32.
- [8] Li H, Wu W, Sun Q, *et al.* Expression and cell distribution of receptor for advanced glycation end-products in the rat cortex following experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Brain Res*, 2014, 1543: 315-23.
- [9] Liu M, Wilson NO, Hibbert JM, *et al.* STAT3 regulates MMP3 in heme-induced endothelial cell apoptosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71366.
- [10] Chou SH, Feske SK, Atherton J, *et al.* Early elevation of serum tumor necrosis factor- α is associated with poor outcome in subarachnoid hemorrhage [J]. *J Investig Med*, 2012, 60(7): 1054-1058.
- [11] Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ, *et al.* Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 26(5): E22-31.
- [12] McGirt MJ, Mavropoulos JC, McGirt LY, *et al.* Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2003, 98(6): 1222-1226.
- [13] Lin CL, Kwan AL, Dumont AS, *et al.* Attenuation of experimental subarachnoid hemorrhage-induced increases in circulating intercellular adhesion molecule-1 and cerebral vasospasm by the endothelin-converting enzyme inhibitor CGS 26303 [J]. *J Neurosurg*, 2007, 106(3): 442-428.
- [14] Vecchione C, Frati A, Di Pardo A, *et al.* Tumor necrosis factor- α mediates hemolysis-induced vasoconstriction and the cerebral vasospasm evoked by subarachnoid hemorrhage [J]. *Hypertension*, 2009, 54(1): 150-156.
- [15] Smithson S, Moore SK, and Provencio JJ, Systemic administration of LPS worsens delayed deterioration associated with vasospasm after subarachnoid hemorrhage through a myeloid cell-dependent mechanism [J]. *Neurocrit Care*, 2012, 16(2): 327-34.
- [16] Yatsushige H, Yamaguchi-Okada M, Zhou C, *et al.* Inhibition of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage through the suppression of apoptosis [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 104: 27-31.
- [17] 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.
- [18] Zanier ER, Zangari R, Munthe-Fog L, *et al.* Ficolin-3-mediated lectin complement pathway activation in patients with subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurology*, 2014, 82(2): 126-134.
- [19] Kantor E, Bayir H, Ren D, *et al.* Haptoglobin genotype and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(2): 386-390.

(2018-04-15 收稿, 2018-04-15 修回)