

· 综 述 ·

炎症反应在脑出血后继发性脑损伤中作用机制的研究进展

马志海 综述 张祎年 审校

【关键词】脑出血;炎症反应;继发性脑损伤

【文章编号】1009-153X(2020)02-0124-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.34

脑出血是第二大卒中类型,病死率和致残率高^[1]。目前,脑出血仍然没有统一规范的确切治疗方法。脑出血引起脑损伤的机制仍然不清楚,许多研究表明炎症反应在脑出血继发性脑损伤过程中有重要作用,调控炎症反应有助于减轻继发性脑损伤、脑水肿,改善神经功能障碍^[2,3]。本文就炎症反应在脑出血后继发性脑损伤中的作用机制研究进展做一综述。

1 脑出血引起脑损伤的机制

脑出血引起原发性和继发性脑损伤。原发性脑损伤是初始出血导致白质纤维束和血脑屏障等直接损伤,以及血肿占位效应所致损伤^[4]。而引起继发性脑损伤的机制很复杂,可大致概括为炎症反应、血脑屏障破坏、脑水肿、血肿周围水肿、细胞毒性反应、氧化应激等,最终导致神经功能缺损^[2,5]。炎症调节、增加血红蛋白及其代谢产物清除、抗氧化应激反应、减轻血红蛋白氧化还原毒性、修复血脑屏障功能等是脑出血治疗可能的方法^[6,7]。

2 炎症反应在脑出血继发性脑损伤中的作用机制

炎症是一个复杂的过程,主要由细胞成分和分子成分介导,细胞成分包括白细胞、巨噬细胞、星形胶质细胞、T 细胞及小胶质细胞,而分子成分包括前

列腺素、趋化因子、细胞因子、胞外蛋白酶和活性氧等^[8]。在脑出血后,大量细胞因子、血浆蛋白(凝血酶、纤溶酶、纤维蛋白原等)和血肿成分被释放到脑组织中,激活补体、应激、止血和免疫系统,引起炎症反应并参与脑组织的损伤和修复过程^[9]。

2.1 细胞成分

2.1.1 小胶质细胞 小胶质细胞是导致脑出血继发性脑损伤的主要细胞类型,可以释放细胞因子、趋化因子、前列腺素、蛋白酶、亚铁和其他免疫活性分子^[8]。作为炎症反应中最重要的参与者,小胶质细胞在脑出血后数分钟内以多种方式被激活并发挥吞噬功能^[9],激活后可以分化为 M1 和 M2 两种主要的表型^[2,10]。M1 表型小胶质细胞可产生促炎介质、趋化因子、氧化还原分子和血红素加氧酶 1,导致神经炎症反应、铁积累。并产生活性氧,最终引起脑损伤。而 M2 表型小胶质细胞可以通过吞噬和促进血管生成来促进血肿清除^[9,11],作为细胞外基质的组成部分,可能抑制 Th1 细胞反应、促进抗炎细胞因子的产生和受损组织的修复、降低血脑屏障的通透性并改善神经功能结局^[9]。这表明脑出血后小胶质细胞同时具有促炎和抗炎作用。调节小胶质细胞的表型不仅能加快血肿和水肿的吸收、减轻炎症反应,而且还可以改善脑白质的完整性,促进脑组织修复以及神经功能恢复^[2]。脑出血后血肿及其代谢产物可引起继发性脑损伤,多种内源性清除血肿机制可以减轻炎症反应和脑水肿,与小胶质细胞密切相关的机制主要包括噬红细胞作用、结合珠蛋白-血红蛋白-CD163 途径、血凝素-血红素-CD91 途径和细胞内血红素加氧酶途径等^[2,5,6]。因为小胶质细胞表型不同,其功能也不同,所以,脑出血后调节小胶质细胞表型分化是潜在的治疗方法。

2.1.2 星形胶质细胞 在脑出血后,星形胶质细胞也同时具有促进炎症加重脑损伤和减轻炎症反应改善

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.02.022

基金项目:甘肃省陇原青年创新创业人才项目;兰州大学第二医院院内引进人才科研专项(ynjrkcyzx2015-4-02);兰州大学第二医院萃英科技创新计划(CY2017-MS04);兰州大学第二医院“萃英学子科研培育”计划(CYXZ2019-06)

作者单位:730030 兰州,兰州大学第二医院/第二临床医学院(马志海);730030 兰州,兰州大学第二医院神经外科、神经外科实验室、兰州大学神经病学研究所(张祎年)

通讯作者:张祎年,E-mail:ery_zhangyinian@lzu.edu.cn

神经功能的作用。星形胶质细胞在脑出血后可以被激活并表达 Toll 样受体、产生趋化因子、增加基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)9 活性,进而加重血脑屏障破坏和中性粒细胞浸润,增强炎症反应^[9]。另一方面,星形胶质细胞产生的血红素加氧酶 1 不仅参与血红素的代谢,而且还能减少血脑屏障破坏、增加纹状体细胞活力、改善神经功能^[3]。最新的研究表明,皮层和基底节区星形胶质细胞可以表达铜蓝蛋白,将 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+} ,以减轻脑损伤^[12]。

2.1.3 外周血白细胞 外周血白细胞在脑出血后炎症反应的起始和进展中起着关键作用,其中最主要的是中性粒细胞,在脑出血后到达出血部位并浸润脑实质,释放大量的炎性细胞因子,激活其他细胞炎性细胞,加重继发性脑损伤^[9,13]。中性粒细胞吞噬诱导氧化应激,通过还原型辅酶 II 氧化酶和髓过氧化物酶增加活性氧水平^[8],而线粒体活性氧可以在脑出血后激活 NLRP3 炎性体,并释放白介素(interleukin, IL)-1 β ,促进中性粒细胞浸润而加重炎症,而其抑制剂则可以有效减轻脑出血后炎症反应^[14]。这提示在脑出血后抑制 NLRP3 炎性体激活,可以减轻脑出血后中性粒细胞浸润、炎症反应及氧化应激引起的继发性脑损伤,改善神经功能。

2.2 分子成分

2.2.1 细胞因子 细胞因子是由多种细胞产生,包括趋化因子、干扰素、淋巴因子和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),调节细胞和体液免疫以及炎症反应,基于它们在炎症反应中的作用可分为抗炎细胞因子和促炎细胞因子两种类型。在脑出血后,大量细胞因子被释放入脑组织中,参与脑损伤和修复过程^[2,9]。脑出血后分泌的抗炎细胞因子(如 IL-4、IL-10、IL-33 和转化生长因子 β 等)具有保护作用,可促进小胶质细胞分化为 M2 型、参与清除血肿和坏死组织、降低促炎细胞因子水平并促进脑组织修复^[9,15,16];而分泌的促炎细胞因子(如 IL-17、IL-23、IL-11 和 TNF- α 等)可引起继发性脑损伤,促进小胶质细胞分化为 M1 表型、炎性细胞产生额外的炎性细胞因子、增加下游信号分子的表达、产生炎症反应、形成炎症轴、增加急性期蛋白的产生、破坏血脑屏障、增加脑水肿、促进细胞死亡引起和加重继发性脑损伤^[9,17]。IL-6 是可以介导促炎和抗炎双向作用的细胞因子,通过膜结合受体发挥其抗炎作用,通过反式信号通路参与炎症反应和促炎作用^[18]。另外,一些细胞因子(如 IL-11、IL-10 和 IL-6)在血清中的水平与脑出血的严重程度相关,可用于评估病情和预后^[9]。适

当的增加抗炎细胞因子并减少促炎细胞因子的表达,可以减轻脑出血后炎症反应、加快损伤修复并改善神经功能结局,是具有前景的潜在治疗方法。

2.2.2 MMP MMP 是一类广泛存在的钙依赖性含锌内肽酶,其中 MMP-2 和 MMP-9 在脑出血后急性期表达明显增加,与炎症反应、脑水肿和血脑屏障破坏密切相关,抑制 MMP 表达可以减弱这些影响。小胶质细胞是 MMP-9 的主要来源之一,其分泌的细胞因子和自由基可以激活 MMP-9,并介导脑出血后小胶质细胞诱导的继发性脑损伤^[11]。临床研究也证实 MMP-9 与急性高血压脑出血不良预后和血肿扩大有关^[9]。

2.2.3 髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO) 是一种多功能氧化酶,是炎症的关键性调节因子之一,大量表达于活性中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和小胶质细胞,可以上调诱导性一氧化氮合酶、直接激活并正性调节 MMP 降解血脑屏障,从而使炎症反应和损伤加重^[19]。Zheng 等^[20]研究表明,脑出血病人血清 MPO 浓度升高,而且 MPO 浓度与病情严重程度或预后存在相关性。因此,降低 MPO 水平,理论上可以减轻炎症反应、血脑屏障的破坏、脑水肿及神经功能缺损,是潜在的治疗方法。

2.2.4 高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group protein box-1, HMGB1) 可以主动释放到细胞质中并参与许多炎症性疾病。在一项动物研究中,早在诱导脑出血后 1 h,同侧大脑细胞可分泌 HMGB1,而抑制 HMGB1 表达可以显著改善脑出血诱导的神经炎症^[11]。这表明 HMGB1 介导的神经炎症可能参与血管生成和神经发生,可能是治疗脑出血的新方法。

目前,对于脑出血这一重大疾病(尤其是高血压脑出血),还没有规范统一而确切的治疗方式。脑出血损伤机制、炎症反应在脑出血中的作用机制,以及内源性血肿清除机制等基础研究方面进展也很迅速,有很多新的潜在治疗方法,需要进一步研究。

【参考文献】

[1] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi RV, *et al*. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the global burden of disease study 2010 [J]. Lancet, 2014, 383(9913): 245–254.

[2] Lan X, Han X, Li Q, *et al*. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage [J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(7): 420–433.

- [3] Lan X, Han X, Liu X, *et al.* Inflammatory responses after intracerebral hemorrhage: From cellular function to therapeutic targets [J]. *J Cereb Blood F Met*, 2019, 39(1): 184-186.
- [4] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8): 720-731.
- [5] Wang G, Wang L, Sun XG, *et al.* Haematoma scavenging in intracerebral haemorrhage: from mechanisms to the clinic [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 22(2): 768-777.
- [6] Bulters D, Gaastra B, Zolnourian A, *et al.* Haemoglobin scavenging in intracranial bleeding: Biology and clinical implications [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 416-432.
- [7] Wilkinson DA, Pandey AS, Thompson BG, *et al.* Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134: 240-248.
- [8] Mracsko E, Veltkamp R. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8(388): 1-13.
- [9] Zhu H, Wang Z, Yu J, *et al.* Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 178: 101610.
- [10] Xiong XY, Liu L, Yang QW. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142: 23-44.
- [11] Zhang Z, Zhang Z, Lu H, *et al.* Microglial polarization and inflammatory mediators after intracerebral hemorrhage [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 1874-1886.
- [12] Liu H, Hua Y, Keep RF, *et al.* Brain ceruloplasmin expression after experimental intracerebral hemorrhage and protection against iron-induced brain injury [J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(1): 112-119.
- [13] Tapia-Perez JH, Karagianis D, Zilke R, *et al.* Assessment of systemic cellular inflammatory response after spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 150: 72-79.
- [14] Ma Q, Chen S, Hu Q, *et al.* Nlrp3 inflammasome contributes to inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(2): 209-219.
- [15] Chang CF, Wan J, Li Q, *et al.* Alternative activation-skewed microglia/macrophages promote hematoma resolution in experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 103: 54-69.
- [16] Zhou K, Zhong Q, Wang YC, *et al.* Regulatory T cells ameliorate intracerebral hemorrhage-induced inflammatory injury by modulating microglia/macrophage polarization through the il-10/gsk3beta/pten axis [J]. *J Cereb Blood F Met*, 2017, 37(3): 967-979.
- [17] Zhong Q, Zhou K, Liang QL, *et al.* Interleukin-23 secreted by activated macrophages drives gammadeltat cell production of interleukin-17 to aggravate secondary injury after intracerebral hemorrhage [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004340.
- [18] Casella G, Garzetti L, Gatta AT, *et al.* Il4 induces il6-producing M2 macrophages associated to inhibition of neuroinflammation in vitro and in vivo [J]. *J Neuroinflamm*, 2016, 13(139): 1-10.
- [19] Zhang Y, Dong H, Seeburg DP, *et al.* Multimodal molecular imaging demonstrates myeloperoxidase regulation of matrix metalloproteinase activity in neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2): 954-962.
- [20] Zheng GR, Chen B, Shen J, *et al.* Serum myeloperoxidase concentrations for outcome prediction in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 487: 330-336.

(2019-08-19 收稿, 2019-11-13 修回)