

· 综 述 ·

颅脑损伤后血脑屏障的损伤机制与检测方法新进展

刘子华 胡博玄 综述 刘红朝 审校

【关键词】 颅脑损伤;血脑屏障;损伤机制

【文章编号】 1009-153X(2022)03-0214-04

【文献标志码】 A

【中国图书资料分类号】 R 651.1+5

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是外伤导致死亡和残疾的主要原因。最近的研究显示 TBI 继发性损伤与血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的功能障碍相关^[1,2]。TBI 后 BBB 损伤的机制包括细胞内信号的改变和 BBB 内细胞-细胞相互作用。许多生物学标志物和放射学改变与 TBI 后 BBB 功能障碍相关^[3]。本文主要概述 BBB 的结构、BBB 损伤的病理机制及 BBB 损伤的检测方法。

1 BBB 及其稳态

BBB 是一个复杂的动态调节界面,由脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMEC)及其细胞间的紧密连接、完整的基膜、周细胞以及星形胶质细胞脚板围成的神经胶质膜构成。BMEC 与神经元、星形胶质细胞、周细胞等组成神经-血管单元(neurovascular unit, NVU),是 BBB 的基本结构和功能单位^[4],是 BBB 通透性调节的关键所在。小鼠 BBB 具有以下几个特征^[5]:形成由高度特异化的细胞间连接结构封闭的连续内皮细胞膜,以限制细胞旁液体流动,包括紧密连接蛋白、闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)和 occludin 蛋白的上调;消除内皮窗孔和胞饮作用,以限制跨细胞流动;建立高度选择性的运输系统,消除有毒物质,但允许营养物质和代谢产物在循环和大脑之间交换;血管周围结构的特异化,如基底膜和内皮毛细血管壁被周细胞覆盖以加强屏障功能。

BBB 是一种半透性屏障,将循环血液与大脑内

环境分隔开,以调节分子物质流入和流出。其功能是通过抑制外周免疫细胞的进入,提供营养传递和毒性物质的清除,以一种血和脑之间的溶质交换屏障的形式来维持大脑内环境相对稳定。脂溶性小分子、水和氧等是被动地通过 BBB,而其他大分子和营养物质如氨基酸、胰岛素和血浆蛋白等,则需要转运或内吞作用来通过 BBB。为了让这些转运体调节体平衡,内皮细胞质膜孔内的结构是至关重要的。内皮细胞同时具有面向血液和面向大脑两个腔面的载体蛋白,这是维持 BBB 正常功能所必需的^[3]。

BBB 的正常功能依赖于内皮细胞与其周围细胞如周细胞、星形胶质细胞、神经元和小胶质细胞的调控。①周细胞是多功能的血管周围细胞,在建立和维持血-组织屏障方面发挥关键作用。周细胞胞体的树突状突起包裹着血管壁内皮细胞,以此调节血流和屏障通透性。周细胞在血管生成早期 BBB 功能的建立中起着至关重要的作用。周细胞为内皮细胞提供初始支持,影响细胞间转运,但并不影响紧密连接完整性^[6]。先天周细胞缺乏的小鼠明显表现出 BBB 通透性增加的形态学改变^[7]。周细胞是星形胶质细胞和内皮细胞之间的中介细胞,也是不可或缺的,引导星形胶质细胞终足进入内皮细胞,促进必要的极性现象和的 BBB 进一步成熟^[3]。②星形胶质细胞是中枢神经系统含量最丰富的胶质细胞,包括轴突和突触,可调节 BBB、脑血流量和免疫反应^[7]。与周细胞不同,星形胶质细胞在 BBB 发育中的作用尚不清楚。有研究表明,星形胶质细胞的生成早于 BBB 的形成,因此星形胶质细胞可能在 BBB 形成的过程中起支持作用。在 BBB 中,星形胶质细胞的终足与内皮细胞的腔面紧密连接,也为紧密连接提供支持,阻止物质通过细胞间隙进入大脑,并参与调节 BBB 的水和离子平衡。此外,星形胶质细胞通过刺激突触形成、回收神经递质以及为神经元提供营养和代谢支持来维持大脑稳态^[8]。内皮细胞和星形胶

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.021

基金项目:湖北省卫生健康委科技攻关项目(jx4b42)

作者单位:430065 武汉,湖北中医药大学(刘子华、胡博玄、刘红朝);
430015 武汉,湖北中医药大学附属新华医院/湖北省中西医结合医院
神经外科(刘子华、胡博玄、刘红朝);430060 湖北,鄂州市梁子湖
区人民医院神经外科(刘红朝)

通讯作者:刘红朝, E-mail: liuhongchao838@163.com

质细胞之间的信号联系被称为血管-星形胶质细胞偶联。最近的研究表明星形细胞终足覆盖在微血管的部位和分布可能影响 BBB 的通透性^[9]。

水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)是水通道蛋白家族的一种,主要表达于内皮细胞和星形细胞终足交界处,维持离子浓度和液体稳态,同时介导 TBI 后脑水肿和脑肿胀^[10]。最近的研究表明轻、重型 TBI 脑组织和脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)AQP4 的表达明显增加^[11]。而在缺血条件下, AQP4 缺失可以减轻 BBB 的破坏,减轻脑水肿,上调紧密连接蛋白表达。然而, AQP4 缺失对脑血管的影响可能与环境有关^[12]。

2 TBI 后 BBB 损伤的病理生理机制

2.1 紧密连接功能障碍 研究发现, TBI 后紧密连接蛋白表达发生改变,急性 TBI 时,紧密连接蛋白和缝隙连接蛋白如 occludin、claudin-5 和 ZO-1 等的表达降低^[13]。颅脑损伤大鼠模型研究发现,损伤脑组织紧密连接蛋白,如 occludin 和 claudin-5 的表达水平,伤后显著降低;但是,血清紧密连接蛋白浓度明显增加^[14]。这表明 TBI 导致 BBB 损害,使紧密连接蛋白从脑血管系统中移出,转移外周血。

2.2 周细胞损伤 周细胞损伤是 BBB 功能障碍的特征之一。周细胞损伤导致炎症介质的增多,产生的氧化应激和炎症反应与内皮细胞的进一步损伤有关^[15]。周细胞丢失是 BBB 功能障碍的标志之一,是 BBB 异常渗漏、水肿、微动脉瘤形成和缺血等多种病理改变的触发因素^[16,17]。

2.3 星形胶质细胞损伤 为对 TBI 做出快速反应,星形胶质细胞和小胶质细胞均可通过释放多种因子对 BBB 功能产生显著影响。BBB 的破坏又可激活小胶质细胞,影响神经元活性。在 TBI 受损区域周围可形成“胶质瘢痕”,含有一个可阻止神经元的再生与 BBB 修复的抑制分子的结构,是一种物理屏障,可以保护周围完整的神经组织免受破坏性免疫反应的影响,并防止炎症向邻近的神经元和未受损区域扩散^[18]。TBI 后,星形胶质细胞终足肿胀,导致脑水肿,最早发生在伤后 3 h,持续 3 d。有研究认为 AQP4 在 BBB 生理稳态和病理生理状态中起重要作用, AQP4 主要位于血管周围的星形胶质细胞足突。在正常生理条件下, AQP4 在星形胶质细胞中的表达呈极化分布,主要分布于星形胶质细胞的末端。研究表明, TBI 后 AQP4 表达的增多实际上可能是一种代偿机制。这种代偿机制可能会限制血管源性水肿形成^[7]。

3 BBB 损伤的后果

TBI 后 BBB 破坏的一个主要后果是脑水肿或脑肿胀,是由于脑内过度水储留所导致的。由于损伤的严重程度和受损伤最严重的脑区域不同,损伤后脑水肿是不均匀的。BBB 渗透性增高可能促进脑实质水的外排,从而减轻 TBI 后脑水肿。BBB 瞬时和大小选择性调节方式反常地增强了水从脑实质到血管的流动,从而减少了脑肿胀^[19]。因此, BBB 完整性的修复时间越早,越有利于预防与 TBI 相关的其他合并症与后遗症,如创伤后癫痫病和神经退行性疾病。

TBI 后可发生两种类型水肿:细胞毒性水肿和血管源性水肿。BBB 破裂后,血管周围空间的水储留导致脑血流量变化和颅内压升高,引起血管源性水肿。另一方面,细胞毒性水肿是由离子通道激活引起的,离子通道驱动水流入各种细胞类型的细胞内空间,进一步破坏 BBB。如果颅内压升高和脑血流量变化不能立即控制,可能会导致不可逆的组织损伤和细胞死亡, TBI 病死率^[18]。动物实验证实, TBI 后会发生 BBB 的破坏, TBI 后数小时内 BBB 渗透性也会随之增强^[20]。

4 BBB 损伤的评估与检测

4.1 CT 是一种非侵入性检查,在 TBI 的诊断和治疗中是一种非常有价值的检查方法,可以区分急性颅内病变,如出血、组织肿胀和异物。出血或血液积聚表现为异常的高密度区^[21]。但在准确预测继发性脑损伤以及对继发性脑损伤的动态处理方面却应用有限,特别是在识别与 TBI 过程中 BBB 破坏相关的动态变化方面。某些增强 CT 扫描的电离辐射和碘增强剂,可能会导致不良反应^[3]。

4.2 MRI 是最广泛使用的脑成像方式,尤其是 T₁加权动态增强 MRI。这是一种通过高强度急性再灌注标记物来量化评估 BBB 功能完整性的敏感与微创方法^[3]。MRI 在发现小病变方面优于 CT,是早期发现 BBB 损伤的最有价值的方法。研究发现,47%的轻型 TBI 的 MRI 表现包括硬脑膜强化和脑实质改变,但 CT 没有任何表现^[22]。更为重要的是,通过 3D 扩散准备或多次回波时间动脉-顺磁标记灌注 MRI 可以实现跨 BBB 的水交换成像,这种非侵入性方法不需要使用外源性造影剂用,可能是测量 BBB 功能的一种手段^[23]。

扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)越

来越多地应用于 TBI 的研究,可作为评估 BBB 完整性的工具,可提供水分子在多个空间方向扩散的信息^[24,25]。血管源性水肿导致的细胞外液体积增加,使水分子扩散增加;而细胞毒性水肿所见的细胞内积液限制了细胞外的扩散。DTI 发现的改变被认为是 TBI 后轴突损伤、细胞毒性水肿或血管源性水肿的结果。有研究显示 DTI 出现 BBB 通透性增加的区域与脑白质损伤之间有明显的空间关系,这些病理表现是独立于 BBB 破坏而发生的,可能代表了一种独特的病理改变。然而,这些发现与 BBB 破坏之间的关系尚不确定^[26],有待深入研究。

4.3 PET-MRI 这是一项评估 BBB 完整性的一种新的潜在成像手段。最近的研究显示 PET-MRI 的临床应用价值是有争议的,没有发现比传统的 MRI 更有显著优势,目前的作用似乎主要局限于基础研究^[27]。

4.4 CSF-血清白蛋白商数(serum albumin quotient, SAQ) CSF-SAQ 是 BBB 通透性定量分析的金标准,因为白蛋白完全来自血液。与 CSF 总蛋白不同,白蛋白不受鞘内蛋白合成的影响。因此,CSF 存在白蛋白意味着 BBB 的破坏,至少是血液-CSF 界面的破坏。然而,白蛋白浓度随着性别、体重和体力活动水平的不同而不同,因此 TBI 人群可能存在变异性^[7]。CSF-SAQ 在评估 TBI 后 BBB 完整性方面也有一个不足:只能对 BBB 渗透性进行定量分析,而不能定位。

4.5 S100 钙通道结合蛋白亚基 β (S100 β) 是一种几乎在损伤后立即从受损星形胶质细胞释放出来的蛋白。目前,S100 β 主要临床应用是作为预测轻型 TBI 病人 CT 影像表现的一种排除试验^[28]。S100 β 是判断脑损伤程度比较客观的指标,其含量愈高表示脑损伤程度愈重,且可区分不同类型的脑损伤^[29]。最近有研究联合使用 DTI 与血清 S100 β 及 S100 β 自身抗体来评估 BBB 损伤^[30]。

综上所述,目前关于 TBI 后 BBB 损伤的认识逐渐加深,对 BBB 功能的评估也越来越重要,如何快速评估与恢复 BBB 是目前研究的重要方向。通过探索 TBI 病人 BBB 的放射学检测,确定 BBB 损伤的严重程度与预后之间的关联性,而通过对 BBB 损伤的生物学标志物的检测与也为 TBI 的临床研究打开了新思路。

【参考文献】

[1] 王世召,张立民,张云鹤,等. 血脑屏障与免疫炎症反应

[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,20(7):39-442.

[2] 丁陈禹,王守森. 颅脑损伤后血脑屏障通透性的 MRI 评估[J]. 中国临床神经外科杂志,2013,13(8):509-511.

[3] Cash A, Theus MH. Mechanisms of blood-brain barrier dysfunction in traumatic brain injury [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3344-3371.

[4] 张海妮,张瑞丽,王千秋. 体外血脑屏障模型的研究及其应用[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2021,48(3): 303-306.

[5] Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back [J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 21-78.

[6] Leibner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, et al. Functional morphology of the blood brain barrier in health and disease [J]. Acta Neuropathol, 2018, 135(3): 311-336.

[7] Shotaro M, Yutaka K. Pathophysiological responses and roles of astrocytes in traumatic brain injury [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6418-6435.

[8] 潘 阳,段菁菁. 血脑屏障概述[J]. 生物学教学,2021,46(6):68-70.

[9] Anzabi M, Ardalan M, Iversen NK, et al. Hippocampal atrophy following subarachnoid hemorrhage correlates with disruption of astrocyte morphology and capillary coverage by AQP4 [J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12(11): 19-34.

[10] Tang G, Yang GY. Aquaporin-4: a potential therapeutic target for cerebral edema [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(10): 1413-1424.

[11] Neri M, Frati A, Turillazzi E, et al. Immunohistochemical evaluation of aquaporin-4 and its correlation with CD68, IBA-1, HIF-1 α , GFAP, and CD15 expressions in fatal traumatic brain injury [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3544-3563.

[12] Zhang Y, Xu K, Liu Y, et al. Increased cerebral vascularization and decreased water exchange across the blood-brain barrier in aquaporin-4 knockout mice [J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0218415.

[13] Bhowmick S, D'Mello V, Caruso D, et al. Impairment of pericyte-endothelium crosstalk leads to blood-brain barrier dysfunction following traumatic brain injury [J]. Exp Neurol, 2019, 317(7): 260-270.

[14] Kuriakose M, Rama Rao KV, Younger D, et al. Temporal and spatial effects of blast overpressure on blood-brain barrier permeability in traumatic brain injury [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8681-8695.

- [15] Blecharz-Lang KG, Wagner J, Fries A, *et al.* Interleukin 6-mediated endothelial barrier disturbances can be attenuated by blockade of the IL6 receptor expressed in brain microvascular endothelial cells [J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(6): 631-642.
- [16] Qin D, Wang J, Le A, *et al.* Traumatic brain injury: ultrastructural features in neuronal ferroptosis, glial cell activation and polarization, and blood-brain barrier breakdown [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1009-1034.
- [17] Main BS, Villapol S, Sloley SS, *et al.* Apolipoprotein E4 impairs spontaneous blood brain barrier repair following traumatic brain injury [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 17-35.
- [18] Winkler EA, Minter D, Yue JK, *et al.* Cerebral edema in traumatic brain injury: pathophysiology and prospective therapeutic targets [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2016, 27: 473-488.
- [19] Johnson VE, Weber MT, Xiao R, *et al.* Mechanical disruption of the blood-brain barrier following experimental concussion [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(5): 711-726.
- [20] Williams AM, Bhatti UF, Brown JF, *et al.* Early single-dose treatment with exosomes provides neuroprotection and improves blood-brain barrier integrity in swine model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 88(2): 207-218.
- [21] Heit JJ, Iv M, Wintermark M. Imaging of intracranial hemorrhage [J]. *J Stroke*, 2017, 19(1): 11-27.
- [22] Chiara RM, Bokkers RPH, Butman JA, *et al.* Trauma-specific brain abnormalities in suspected mild traumatic brain injury patients identified in the first 48 hours after injury: a blinded magnetic resonance imaging comparative study including suspected acute minor stroke patients [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(1): 23-30.
- [23] Shao X, Ma SJ, Casey M, *et al.* Mapping water exchange across the blood-brain barrier using 3D diffusion-prepared arterial spin labeled perfusion MRI [J]. *Magn Reson Med*, 2019, 81(5): 3065-3079.
- [24] Yin B, Li DD, Huang H, *et al.* Longitudinal changes in diffusion tensor imaging following mild traumatic brain injury and correlation with outcome [J]. *Front Neural Circuits*, 2019, 139(5): 28-39.
- [25] Wright DK, Gardner AJ, Wojtowicz M, *et al.* White matter abnormalities in retired professional rugby league players with a history of concussion [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(8): 983-988.
- [26] Veksler R, Vazana U, Serlin Y, *et al.* Slow blood-to-brain transport underlies enduring barrier dysfunction in American football players [J]. *Brain*, 2021, 143(6): 1826-1842.
- [27] Edgell RC, Vora NA. Neuroimaging markers of hemorrhagic risk with stroke reperfusion therapy [J]. *Neurology*, 2012, 79 (13 Suppl 1): 100-104.
- [28] Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(2): 209-225.
- [29] Marchi N, Bazarian JJ, Puvenna V, *et al.* Consequences of repeated blood-brain barrier disruption in football players [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e56805.
- [30] 周国俊, 郝志鹏, 李俊, 等. 重型颅脑损伤患者血清 S-100 β 及 CRP 的检测及其临床意义 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2012, 41(3): 370-374.

(2021-12-24 收稿, 2022-01-19 修回)