

. 综 述 .

趋化因子 CCL2 在颅脑损伤后炎症反应中的作用

曹鑫意 综述 王玉海 校审

【关键词】 颅脑损伤;神经炎症;趋化因子 CC 配体 2;趋化作用

【文章编号】 1009-153X(2022)03-0224-03

【文献标志码】 A

【中国图书资料分类号】 R 651.1+5; Q 786

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)包括原发性损伤和继发性质损伤,其中原发性损伤是损伤即刻造成的,没有有效的干预措施,而继发性损伤发生在原发性损伤之后,对病人的病情转归产生重要影响,损伤机制包括血脑屏障破坏、脑代谢紊乱、能量代谢异常、脑水肿和兴奋性毒性等,这些改变都与炎症反应有关^[1]。目前认为中枢神经系统不具有完全的免疫豁免^[2]。TBI 后脑组织会立即出现炎症反应。趋化因子是参与神经炎症调节的重要物质,是脑内炎性细胞募集的先决条件。趋化因子 CC 配体 2(chemokine C-C motif ligand 2, CCL2)是 CC 型趋化因子家族成员,对单核细胞、小胶质细胞等具有很强的趋化作用,在神经炎症的发生、发展过程中起不可或缺的作用。本文对趋化因子 CCL2 在 TBI 后炎症反应中的作用作一综述,为临床提供参考。

1 TBI 后 CCL2 及其受体的分布

免疫组化研究证实, CCL2 主要在星形胶质细胞、巨噬细胞、神经元中产生^[3]。CCL2 主要通过与 G 蛋白偶联受体-趋化因子 C-C 基序受体 2(chemo-C-C motif receptor 2, CCR2)相互作用。CCR2 由神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞和内皮细胞表达^[4]。但 CCR2 不是 CCL2 唯一的受体^[5]。

2 CCL2/CCR2 通路在 TBI 后炎症反应中的作用

CCL2/CCR2 通路与 TBI 后的炎症反应和免疫反应密切相关^[6]。CCL2 对单核细胞、小胶质细胞和 T 细胞具有强大的趋化能力^[5,7],并可导致血脑屏障损

害^[8],加重缺血性脑损伤。在重型 TBI 病人伤后脑脊液、血浆以及 TBI 动物模型皮层组织均发现 CCL2 水平明显升高^[5,9-11]。

CCR2 在炎症细胞趋化过程中起非常重要的作用,比如 CCL2 可刺激表达 CCR2 的巨噬细胞跨过同样表达 CCR2 的脑微血管内皮细胞迁移,而在缺乏 CCR2 的巨噬细胞上则没有观察到这种现象^[12]。表明这些细胞必须表达 CCR2,才能接受 CCL2 刺激并跨内皮迁移。

CCL2 与神经传递、神经细胞存活及弥漫性轴索损伤后大鼠神经功能障碍有关。在 CCL2 基因敲除小鼠 TBI 模型中发现, TBI 后晚期病变体积、巨噬细胞蓄积、星形胶质细胞增生减少,神经功能得到改善;应用选择性 CCR2 拮抗剂后,神经元凋亡数量减少,认知功能明显改善^[13-15]。另外,研究发现 CCL2/CCR2 信号通路对 TBI 后神经元的存活和认知功能有不良影响^[14]。

野生型和 CCL2 基因敲除 TBI 小鼠模型脑组织白介素(interleukin, IL)1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、粒细胞集落刺激因子、巨噬细胞炎性蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)1 α 和 MIP-2、趋化因子 CXCL1 水平升高,但这些细胞因子在 CCL2 基因敲除小鼠中峰值比野生型小鼠升高,且出现明显延迟^[13]。体外细胞实验结果也表明, CCL2 有抑制 IL-1 β 刺激星形胶质细胞产生细胞因子的能力^[15]。因此, CCL2 可能在 TBI 后早期炎症反应过程中发挥抑制作用。

3 CCL2 及炎症细胞的转运途径

正常情况下,血脑屏障的紧密连接可通过物理结构阻断相邻内皮细胞间的细胞旁途径,显著加强血脑屏障的限制性^[16]。而 CCL2 和星形胶质细胞可导致 ZO-1 蛋白和 occludin 蛋白与紧密连接密切相关的蛋白表达减少^[17]。随着紧密连接的破坏, CCL2

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.024

基金项目:国家自然科学基金(81871589)

作者单位:214000 江苏无锡,中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院神经外科(曹鑫意、王玉海)

通讯作者:王玉海, E-mail:wangyuhai67@126.com

可能会通过这些通常受阻的细胞旁通道扩散到外周血。Szmydynger-Chodobska 等^[18]通过对脉络膜组织进行免疫组织化学和电子显微镜分析,发现单核细胞沿着相邻上皮细胞之间的旁细胞路径运动的证据。滚动的单核细胞在表达选择蛋白的内皮上会出现停滞、扩散和形变,是影响免疫炎症细胞粘附于脑内皮细胞的重要趋化因子^[19]。

Ge 等^[20]发现 CCL2 通过脑微血管内皮细胞进行跨细胞运输时,首先在基底外侧表面被束缚和内化,然后通过胞吞转移到内皮表面,其中小窝蛋白在脑微血管内皮细胞的细胞外 CCL2 转运中起重要作用。树突状细胞和 T 细胞也能接受 CCL2 的刺激发生迁移,且树突状细胞对 CCL2 的反应比 T 细胞更强,可表达更高水平的 CCR2。树突状细胞主要通过依赖 ERK1/2 磷酸化从细胞旁迁移;而 T 细胞则主要通过跨细胞迁移,依赖于 MAPK 的磷酸化^[21]。这说明不同种类细胞转移的途径有所不同。

研究发现,外周炎症细胞(例如 T 细胞)、单核细胞可在 TBI 后通过血管周围间隙从脑脊液侵入脑实质^[18, 22]。另外,大脑脉络丛上皮细胞也是脑脊液 CCL2 的一个重要来源。

4 CCL2 与其他脑损伤的关系

研究表明,中、重型 TBI 是阿尔茨海默病的危险因素。阿尔茨海默病病人和阿尔茨海默病转基因小鼠脑组织 CCL2 水平的升高^[23]。Westin 等^[24]发现阿尔茨海默病早期阶段,CCL2 与更快的认知功能衰退速度有关。另外,CCL2 还和脑缺血^[25]、癫痫^[26]及神经退行性疾病^[27]等相关。Ho 等^[28]通过评估 7 例轻度认知障碍和 7 例神经功能正常病人的死后脑标本发现,轻度认知障碍病人的额叶皮质 CCL2 蛋白表达增高,而且血浆 CCL2 含量与额叶皮层白质损害增加显著相关。

5 CCL2 做为分子标志物的潜力

研究发现,神经丝蛋白轻链多肽、泛素羧基末端水解酶、胶质纤维酸性蛋白和 S100B 与 TBI 有关,但是大多数都因特异性低或敏感性差而不能更好的在临床应用,更多的停留在实验室阶段^[29, 30]。

TBI 后损伤皮质组织 CCL 2 水平明显增高^[10],且 CCL 2 蛋白具有较高的稳定性^[9]。ELISA 检测 CCL 2 只需 4 μ l 脑脊液或 2 μ l 血浆,就能得到可靠的结果,且重复性好。因此,CCL2 具有标本容易获取、易保存、用量少等优点,有被用作生物标志物的潜质。

综上所述,CCL2 在 TBI 后神经炎症反应中发挥着重要作用。CCL2/CCR2 通路影响着外周和中枢免疫细胞的迁移,对脑组织的损伤和修复都有影响。虽然抑制 CCL2/CCR2 可以减轻 TBI 后脑组织损伤,改善预后。但目前对造成该影响的具体机制和过程仍不清楚;结合 CCL2 具有标本易获取、易保存、用量少等优点,加深对 CCL2 作为 TBI 损伤标志物可行性的研究及对 CCL2/CCR2 通路具体过程及调控机制、干预时间的研究,将为 TBI 的诊断及干预治疗提供新见解、新方法。

【参考文献】

[1] Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, *et al.* Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 97-106.

[2] Denes A, Thornton P, Rothwell NJ, *et al.* Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation [J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24: 708-723.

[3] Rostène W, Kitabgi P, Parsadaniantz SM. Chemokines: a new class of neuromodulator [J]? *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 895-903.

[4] Réaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostène W, *et al.* Current status of chemokines in the adult CNS [J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 104: 67-92.

[5] Cédile O, Włodarczyk A, Owens T. CCL2 recruits T cells into the brain in a CCR2-independent manner [J]. *APMIS*, 2017, 125: 945-956.

[6] 刘颖,张淑珍,朱晓红,等. 高压氧治疗对创伤性脑损伤大鼠认知功能的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, (32): 1214-1219.

[7] He M, Dong H, Huang Y, *et al.* Astrocyte-derived CCL2 is associated with M1 activation and recruitment of cultured microglial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(3): 859-870.

[8] Stamatovic SM, Shaku P, Keep RF, *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25: 593-606.

[9] Wang Y, Wei Y, Oguntaya S, *et al.* Cerebrospinal fluid CCL2 is an early-response biomarker for blast overpressure wave-induced neurotrauma in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34:

- 952-962.
- [10] 刘 苏, 孙李颖, 吴勤峰, 等. 趋化因子 CCL2 在重度颅脑损伤病人中的表达[J]. 重庆医学, 2016, 45(24): 3406-3408.
- [11] Graber DJ, Costine BA, Hickey WF. Early inflammatory mediator gene expression in two models of traumatic brain injury: ex vivo cortical slice in mice and in vivo cortical impact in piglets [J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 76.
- [12] Dzenko KA, Song L, Ge S, *et al.* CCR2 expression by brain microvascular endothelial cells is critical for macrophage transendothelial migration in response to CCL2[J]. Microvasc Res, 2005, 70: 53-64.
- [13] Semple BD, Bye N, Rancan M, *et al.* Role of CCL2 (MCP-1) in traumatic brain injury (TBI): evidence from severe TBI patients and CCL2-/- mice [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30(4): 769-782.
- [14] Liu S, Zhang L, Wu Q, *et al.* Chemokine CCL2 induces apoptosis in cortex following traumatic brain injury [J]. J Mol Neurosci, 2013, 51(3): 1021-1029.
- [15] Semple BD, Frugier T, Morganti-Kossmann MC. CCL2 modulates cytokine production in cultured mouse astrocytes [J]. J Neuroinflammation, 2010, 7(1): 67.
- [16] Sharif Y, Jumah F, Coplan L, *et al.* Blood brain barrier: a review of its anatomy and physiology in health and disease [J]. Clin Anat, 2018, 31(6): 812-823.
- [17] 郭秀丽, 王传宝, 郭 蕾. 实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠紧密连接蛋白表达的变化研究[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(8): 772-777.
- [18] Szmydynger-Chodobska J, Strazielle N, Gandy JR, *et al.* Posttraumatic invasion of monocytes across the blood-cerebrospinal fluid barrier [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(1): 93-104.
- [19] Teixeira MM, Vilela MC, Soriani FM, *et al.* Using intravital microscopy to study the role of chemokines during infection and inflammation in the central nervous system [J]. J Neuroimmunol, 2010, 224(1-2): 62-65.
- [20] Ge S, Song L, Serwanski DR, *et al.* Transcellular transport of CCL2 across brain microvascular endothelial cells [J]. J Neurochem, 2008, 104(5): 1219-1232.
- [21] Sagar D, Lamontagne A, Foss CA, *et al.* Dendritic cell CNS recruitment correlates with disease severity in EAE via CCL2 chemotaxis at the blood-brain barrier through paracellular transmigration and ERK activation[J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 245.
- [22] Bartholomäus I, Kawakami N, Odoardi F, *et al.* Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions [J]. Nature, 2009, 462(7269): 94-98.
- [23] Ruan L, Kang Z, Pei G, *et al.* Amyloid deposition and inflammation in APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of alzheimer's disease [J]. Curr Alzheimer Res, 2009, 6(6): 531-540.
- [24] Westin K, Buchhave P, Nielsen H, *et al.* CCL2 is associated with a faster rate of cognitive decline during early stages of alzheimer's disease [J]. PloS One, 2012, 7: e30525.
- [25] 贾雪琳, 卢 红. MBP H-FABP MCP-1 与脑梗死病情分期及预后的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 15: 1662-1668.
- [26] Fabene PF, Bramanti P, Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy [J]. J Neuroimmunol, 2010, 224(1-2): 22-27.
- [27] Madrigal JLM, Caso JR. The chemokine (C-C motif) ligand 2 in neuroinflammation and neurodegeneration [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 824: 209-219.
- [28] Ho L, Zhao W, Dams-O'Connor K, *et al.* Elevated plasma MCP-1 concentration following traumatic brain injury as a potential "predisposition" factor associated with an increased risk for subsequent development of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2012, 31(2): 301-313.
- [29] Huang XJ, Glushakova O, Mondello S, *et al.* Acute temporal profiles of serum levels of UCH-L1 and GFAP and relationships to neuronal and astroglial pathology following traumatic brain injury in rats [J]. J Neurotrauma, 2015, 32(16): 1179-1189.
- [30] Di Pietro V, Amorini AM, Lazzarino G, *et al.* S100B and glial fibrillary acidic protein as indexes to monitor damage severity in an in vitro model of traumatic brain injury [J]. Neurochem Res, 2015, 40(5): 991-999.

(2020-01-02 收稿, 2020-02-26 修回)