

免疫炎症反应在脑小血管病发病机制中的研究进展

牛彦霞 谢沁芳 马莉花 王满侠

【中图分类号】 R743.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)02-0264-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.032

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种由于大脑小动脉、毛细血管以及小静脉受累而导致脑卒中、老年人血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)和痴呆(dementia)等的脑血管疾病。目前其确切的发病机制尚不明确。近年来有研究发现,CSVD患者体内存在血管内皮细胞活化、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏、小胶质细胞活化、NF-KB信号传导通路激活、促炎因子水平升高等改变,表明免疫炎症反应在CSVD发生以及发展过程中起着重要的作用。本研究通过复习国内外相关文献,对免疫炎症反应在CSVD发病机制中的研究进展进行综述,以期为临床治疗提供参考。

脑小血管病(CSVD)是多种病因引起大脑微血管包括穿支小动脉、毛细血管和小静脉受累所导致的一组临床、影像学及病理表现的综合征,是脑血管病的主要类型之一。其在MRI或CT上的典型表现主要有血管起源的脑白质疏松脑(leukoaraiosis, LA)或脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)、微出血(cerebral microbleeds, CMB)、血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)、近期皮质下小梗死(RSSI)和脑萎缩。CSVD发病隐袭,进展缓慢,多数患者早期可无任何症状,然而随着疾病的逐渐进展可出现轻度认知功能障碍、痴呆、情绪障碍、运动和步态障碍以及尿失禁等症状。据估计,CSVD可导致高达45%的痴呆以及1/4的缺血性脑卒中和大多数的出血性脑卒中,并使复发性脑卒中的风险增加1倍以上^[1-3],其作为一种日益增长的医疗和社会经济负担迅速引起人们的关注。然而,关于CSVD的发病机制目前仍然不能明确,有研究表明除了与慢性缺血/低灌注、遗传等因素有关之外,免疫炎症反应也是引起CSVD患者神经血管结构和功能改变的关键因素^[2]。

1 免疫炎症反应与CSVD相关

免疫炎症反应参与多种中枢神经系统(CNS)疾病的发生和(或)发展过程如脑卒中、视神经脊髓炎、多发性硬化、帕金森病、肌萎缩侧索硬化等。近年来,越来越多的证据表明免疫炎症反应在脑卒中的各个方面都起着核心作用包括疾病起始、损伤进展以及恢复等^[4],然而在CSVD中尽管相关

研究表明免疫炎症反应与CSVD明显相关,推测可能与多发性硬化和视神经脊髓炎一样,是CSVD损伤的发病机制之一,但其确切的机制尚不清楚。

许多实验研究揭示了CSVD与免疫炎症反应的相关性,早在1902年研究者就在CSVD患者小动脉壁和周围脑实质内发现了炎症细胞浸润改变^[5];LIN等^[6]的研究表明,与以往研究结果相一致,WMH不仅是老年人常见的神经影像学表现,而且是CNS中新出现的神经炎症,其发生和发展与免疫反应及神经炎症相关;同时有研究者在WMH患者中检测到了针对脑抗原的抗体和致敏T细胞^[7];Brown等^[8]发现循环中可溶性血管细胞间粘附分子(sVCAM-1)和凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)的水平升高与LI的慢性期独立相关,VCAM是血管内皮的重要组成部分,在组织免疫监视、免疫信号传导、中性粒细胞、单核细胞、树突状细胞等免疫或肿瘤细胞的转移等方面发挥着重要作用,血管内皮细胞活化被认为能够通过改变血管壁而导致血小板活化和TAT形成,因此他们推测VCAM-1介导的内皮活化和免疫信号通路激活可能参与小血管的凝血机制。此外,Rouhl^[9]等的研究发现,CSVD患者血清中含有较高水平的抗氧化低密度脂蛋白(oxLDL) IgG抗体和较低水平的IgM抗体,且抗oxLDL IgG抗体水平与基底节EPVS的数量独立相关,这表明CSVD中可能存在抗oxLDL IgG抗体的自身炎症过程,针对oxLDL的自身免疫反应在CSVD中起一定作用,但oxLDL抗体在CSVD中的具体作用及机制并不清楚。因此,可以推测免疫炎症反应可能参与CSVD发病机制。

2 免疫炎症反应在CSVD发病机制中的作用

有研究表明脑小血管病患者体内存在血管内皮细胞活化、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏、小胶质细胞活化、NF-KB信号传导通路激活、促炎因子水平升高等改变。

2.1 内皮细胞功能障碍和BBB破坏

紧密连接的血管内皮细胞与1个特殊的基底膜、周细胞和星形胶质细胞端足形成BBB,微血管内皮细胞及其之间的紧密连接是BBB的基本结构,BBB作为体内最重要的防御结构之一,可以限制血液成分、病原体 and 免疫细胞进入大脑。

包括慢性脑低灌注和自发性高血压病大鼠在内的CSVD动物模型研究已经观察到了BBB完整性的破坏^[10-11],并且许多病理学研究发现内皮功能障碍、BBB损伤、炎症细胞浸润、小胶质细胞活化、神经血管单元功能障碍是CSVD典型的病理特征^[12],内皮功能障碍目前被认为是导致CSVD患者脑微血管结构和功能改变最重要的机制^[13]。虽然CS-

基金项目:兰州市科技计划项目(2018-3-50);兰州市人才创新创业项目(2018-RC-74)

作者单位:730000 兰州大学第二医院神经内科[牛彦霞 谢沁芳 马莉花 王满侠(通信作者)]

VD 的发病机制目前尚未完全清楚,但高血压和慢性缺血/低灌注是其两大主要危险因素,缺血、高血压等多种因素能够触发免疫细胞、炎性因子及蛋白酶的表达和释放,这些物质在脑微血管积聚,产生免疫炎症反应进而损伤血管内皮细胞,而且还降解细胞外基质,导致不可逆的 BBB 破坏^[14-15]。KANG 等^[16]的一项荟萃分析也表明 LI 患者外周循环中反映血管炎症/内皮功能障碍的 C 反应蛋白(CRP)、血管内皮生长因子(vWF)、E 选择素、P 选择素、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等生物标志物的水平显著升高,并且有研究发现 CSVD 患者外周细胞外基质破坏的标志物基质金属蛋白酶(MMPs)水平也显著升高^[17]。BBB 破坏导致 BBB 通透性增加,潜在有害物质和免疫细胞进入血管壁和周围脑实质,造成血管壁损伤变性、脑实质神经细胞的毒性损害等。虽然越来越多的证据表明免疫炎症反应作为内皮细胞功能障碍和由此导致的 BBB 通透性增加的驱动因素,在 CSVD 的发病机制中起着至关重要的作用,但是有一些研究者发现了炎症前 BBB 损伤的证据,提出了不同的观点^[2],未来仍需要纵向研究和更直接的 BBB 完整性测量来阐明免疫炎症在 CSVD 发病机制的作用。

2.2 小胶质细胞活化

小胶质细胞是 CNS 先天免疫细胞,通过吞噬和杀死病原体、调节免疫反应,在 CNS 感染和炎症中发挥重要作用,然而当受到异常刺激时如内源性蛋白质,小胶质细胞可被活化,并产生表型的变化,小胶质细胞通常被激活成两种极化状态,称为经典的促炎 M1 表型和替代的抗炎 M2 表型,M1 型被认为可促进神经细胞炎症性损伤,相反 M2 型发挥神经细胞保护作用。当小胶质细胞被过度激活时,其可以释放促炎因子和神经细胞毒性因子,则引起神经损伤和神经退行性病变^[18]。CSVD 中存在的免疫炎症反应涉及内皮细胞、小胶质细胞和侵袭性白细胞之间复杂的相互作用,其中神经血管单元中的血液蛋白在 CNS 和免疫系统之间的交流中起重要作用,纤维蛋白原(凝血因子 D)是血液的主要成分,正常情况下其通常局限于脉管系统,不会在脑实质中出现,但当内皮功能障碍、BBB 破坏后纤维蛋白原能够进入脑实质并沉积为不溶性纤维蛋白,进而暴露隐蔽表位(γ 链 377-395),使得纤维蛋白原从血液因子转化为先天性免疫反应的有效激活因子^[19],研究还发现纤维蛋白能够通过 TOLL 样受体 4(TLR4)和 CD11b/CD18 受体诱导免疫细胞活化,直接激活 CNS 先天免疫应答^[20-21]。神经炎症过程中小胶质细胞的异常活化是 CSVD 进展的重要环节,纤维蛋白诱导小胶质细胞活化,启动小胶质细胞向 M1 表型分化,并产生多种促炎细胞因子和单核-巨噬细胞趋化因子如巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、巨噬细胞炎性蛋白-1 β (MIP-1 β)、巨噬细胞炎性蛋白 2(MIP-2)以及单核细胞趋化因子蛋白 1(MCP-1)等^[22],从而刺激外周单核巨噬细胞向中枢神经系统迁移并沉积于损伤部位,使神经血管单元处于 1 个慢性炎症微环境之中,正常的神经生物学功能被扰乱,最终导致 CSVD。同时 Qin 等人使用 WMH 动物模型研究芬戈莫德的免疫炎症抑制特性,发现芬戈莫德能够使小胶质细胞活化表型由 M1 型向 M2 型转化,进而抑制脑部炎症反应,减轻脑白质完整性的

破坏并减轻认知衰退^[23]。临床病理学数据还表明小胶质细胞的活化和增殖能够诱导对 T 淋巴细胞活化重要的复合刺激分子 MHC II 类分子、CD40 和 B7-2 的表达,并且这些细胞在脑实质中的出现伴随着 BBB 破坏和纤维蛋白原沉积,同时表明免疫激活可能是由 BBB 破坏引起的^[24]。

2.3 NF-KB 信号传导通路激活,促炎因子水平升高

纤维蛋白等外源性物质可以识别并诱导小胶质细胞表面广泛表达的 toll 样受体 4(TLR4)活化,TLR4 信号通路被激活,随后募集衔接蛋白髓样分化因子(MyD88),从而激活核因子-kB(NF-kB)信号传导通路。NF-KB 是炎症反应中主要的转录因子,可以增强促炎介质和酶的表达^[18]。NF-KB 信号通路的过度激活导致促炎细胞因子的过量产生包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)等,同时 Tarkowski 等^[25]发现 CSVD 患者 CSF 中 TNF- α 和 IL-6 水平明显升高,Brown 等^[8]也在 LI 患者外周循环中发现了高水平的 TNF- α ,IL-1 β 和 IL-6。研究还发现 IL-1 β 可以拮抗内皮细胞抗炎 TGF- β 信号^[26],还能够直接影响 BBB 功能^[27],增加 BBB 的通透性,同时 IL-1 β 的上调可以诱导内皮粘附分子包括 ICAM-1 和 VCAM-1 过度表达,其反过来促进血液蛋白、中性粒细胞和其他免疫细胞粘附并渗透到损伤部位^[28]。重要的是,Ryu 等^[21]对 MS 动物模型的研究发现神经血管单元中的纤维蛋白能够激活抗原呈递细胞(APC),诱导髓鞘蛋白特异性 T 细胞活化、增殖并浸润到 CNS。持续的 BBB 破坏以及神经血管单元的慢性炎症反应使得患者免疫耐受能力受损,自身反应性 T 细胞可以避免免疫耐受控制,进而诱导 CNS 自身免疫性炎症反应,导致弥漫性神经元和少突胶质细胞损伤,最终可引起脱髓鞘病变、神经变性和认知功能障碍等。

3 总结与展望

血管性认知障碍和痴呆被认为是继阿尔茨海默病(AD)后导致痴呆的第二大常见原因,并且也是 AD 的常见并发症,CSVD 是引起老年人血管性认知障碍和痴呆的主要原因之一,由于其复杂的发病机理目前仍不完全清楚,除了控制已确定的血管危险因素之外,尚无明显有效的预防或治疗措施。随着对发病机制的进一步了解,可能会出现特殊的治疗方法。从理论上讲,减轻复发性脑损伤发作引起的弥漫性神经炎症以预防脑退行性变可能是一种可行的 CSVD 治疗策略。然而,对这一领域进展的 1 个挑战是对 CSVD 中免疫系统和大脑之间复杂的相互作用的不完全理解。因此,在今后的研究中应仔细评估免疫炎症反应在 CSVD 发病机制中的具体作用,以促进 CSVD 有效治疗措施的开发。

参考文献

- [1] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review[J]. Neurology, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [2] Low A, Mak E, Rowe JB, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review[J]. Ageing Research Reviews, 2019, 53: 100916.

- [3] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7):684-696.
- [4] Rayasam A, Hsu M, Hernandez G, et al. Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: The dark and bright side of immunity in the brain[J]. *Neurochem Int*, 2017, 107(SI):104-116.
- [5] Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11):1462-1473.
- [6] Lin Q, Huang WQ, Tzeng CM. Genetic associations of leukoaraiaosis indicate pathophysiological mechanisms in white matter lesions etiology[J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26(3):343-358.
- [7] Glushakova OY, Glushakov AV, Miller ER, et al. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units[J]. *Brain Circ*, 2016, 2(1):28-47.
- [8] Brown CM, Bushnell CD, Samsa GP, et al. Chronic systemic immune dysfunction in African-Americans with small Vessel-Type ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(6):430-436.
- [9] Rouhl RP, Van Oostenbrugge RJ, Theunissen RO, et al. Autoantibodies against oxidized Low-Density lipoprotein in cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(11):2687-2689.
- [10] Forsberg KM, Zhang YS, Reiners JA, et al. Endothelial damage, vascular bagging and remodeling of the microvascular bed in human microangiopathy with deep white matter lesions[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1):128.
- [11] Jalal FY, Yang Y, Thompson JF, et al. Hypoxia-induced neuroinflammatory white-matter injury reduced by minocycline in SHR/SP[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2015, 35(7):1145-1153.
- [12] Wardlaw JM, Makin SM. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2017, 13(6):634-643.
- [13] Staszewski J, Piusinska-Macoch R, Brodacki BA, et al. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease: a 2-year follow-up study[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13:135-141.
- [14] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*, 2017, 96(1):17-42.
- [15] Sargento-Freitas J, Aday S, Nunes C, et al. Endothelial progenitor cells enhance blood-brain barrier permeability in subacute stroke[16][J]. *Neurology*, 2018, 90(2):e127-e134.
- [16] Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus Non-Lacunar stroke and Non-Stroke: systematic review and Meta-Analysis[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2014, 37(1):64-75.
- [17] Rosenberg GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Clin Sci*, 2017, 131(6):425-437.
- [18] Luo Q, Yan XL, Bobrovskaya L, et al. Anti-neuroinflammatory effects of grossamide from hemp seed via suppression of TLR-4-mediated NF-kappa B signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 428(1/2):129-137.
- [19] Golanov VE, Sharpe MA, Regnier-Golanov AS, et al. Fibrinogen chains intrinsic to the brain[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:541.
- [20] Smiley ST, King JA, Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4[J]. *Journal of Immunology*, 2001, 167(5):2887-2894.
- [21] Ryu JK, Petersen MA, Murray SG, et al. Blood coagulation protein fibrinogen promotes autoimmunity and demyelination via chemokine release and antigen presentation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8164.
- [22] Fu Y, Yan YP. Emerging role of immunity in cerebral small vessel disease[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:67.
- [23] Qin C, Fan WH, Liu Q, et al. Fingolimod protects against ischemic white matter damage by modulating microglia toward M2 polarization via STAT3 pathway[J]. *Stroke*, 2017, 48(12):3336-3346.
- [24] Simpson JE, Ince PG, Higham CE, et al. Microglial activation in white matter lesions and nonlesional white matter of ageing brains[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33(6):670-683.
- [25] Wallin A, Kapaki E, Boban M, et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease - A consensus report[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1):102.
- [26] Joseph AT, Bhardwaj SK, Srivastava LK. Role of prefrontal cortex anti- and pro-inflammatory cytokines in the development of abnormal behaviors induced by disconnection of the ventral hippocampus in neonate rats[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12:244.
- [27] Li FW, Geng XK, Yip J, et al. Therapeutic target and cell-signal communication of chlorpromazine and promethazine in attenuating Blood-Brain barrier disruption after ischemic stroke[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(2):145-156.
- [28] Hu XM, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3):449-471.

(2019-08-08 收稿)