

神经免疫在多系统萎缩中的作用研究进展

金平飞 丛树艳

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)05-0694-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.05.035

多系统萎缩(Multiple system atrophy, MSA)是一种进行性神经变性疾病,主要临床症状包括自主神经功能障碍、小脑性共济失调、左旋多巴不敏感性帕金森病症状、泌尿生殖功能障碍等,根据临床症状主要分为帕金森型(P型)和小脑共济失调型(C型),其公认的病理性特征是少突胶质细胞的 α 突触核蛋白(α -synuclein; α -syn)广泛异常聚集形成嗜酸性包涵体,阻碍突触末梢神经递质释放,影响神经信号传导,导致神经细胞变性坏死;脑组织的病理特征主要为纹状体及黑质变性和下橄榄体、脑桥、小脑、壳核萎缩等。但由于发病机制不明,目前尚无特效治疗。随着研究的进展,发现神经免疫在多系统萎缩的发病以及进展中起着重要的作用,包括多种免疫细胞、炎症因子以及趋化因子^[1],这也为多系统萎缩的治疗提供一种新的切入点。本研究就神经免疫与多系统萎缩的最新研究进展做一综述。

1 与MSA相关的神经免疫细胞

目前MSA公认的病理性特征是少突胶质细胞的 α -syn广泛异常聚集形成嗜酸性包涵体影响神经信号传导,导致神经细胞变性坏死,在细胞外环境中 α -syn异常状态能够被胶质细胞感知并内化,导致胶质细胞增生、炎症因子的释放、募集相应的神经炎性细胞以及局部蛋白异常沉积。现研究发现在小胶质细胞、星形胶质细胞以及免疫相关的T淋巴细胞都参与了 α -syn异常聚集触发的一系列炎症反应以及神经元的变性坏死。

1.1 小胶质细胞

小胶质细胞唯一来自胚胎期的髓系,是中枢神经系统内固有的免疫效应细胞,主要集中分布在海马、基底神经节和黑质等区域。在中枢神经系统的病理生理过程中发挥极其重要的作用,大多数研究表明少突胶质细胞的 α -syn磷酸化导致变性坏死,从而引发髓鞘脱落,以及激活小突胶质细胞引发氧化应激和炎症反应。有研究发现Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)可能参与小胶质细胞引发的氧化应激,其中TLR2和TLR4已被发现可以识别 α -syn,TLR缺乏的小胶质细胞对 α -syn产生活性氧的能力减弱,甚至有研究发现MSA患者脑组织中TLR表达上调^[2-3]。Ishizawa等^[4]用相关抗体组织化学染色显示小胶质细胞和胶质细胞胞浆包涵体(Glial cytoplasmic inclusions, GCI),发现激活的小胶质

细胞和包涵体主要分布在运动相关的区域包括小脑传入区域、锥体外系和锥体系,而不是小脑传出区域,在MSA中GCI和 α -syn激活特异神经系统的小胶质细胞参与其病理过程;Dorothee等^[5]通过^{[11C](R)-PK11195} PET检测小胶质细胞活性,发现相较于健康对照组,MSA-P型患者多处脑组织中发现较高的小胶质细胞活性,包括尾状核、壳核、苍白球、中央前回、眶额皮质、核前扣带回等,但是胶质细胞活性与发病时间以及运动障碍程度关系不大。

1.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞是神经元的支持细胞,在中枢神经系统的稳态和病理过程中起着重要作用,参与调节中枢神经系统的免疫炎症、突触修剪和神经元细胞器的降解等多种功能,参与维持神经元的功能和中枢神经系统内环境的稳态。有学者研究纳入15例MSA患者、20例路易体痴呆患者以及20例健康对照者,通过免疫组化染色在MSA患者中发现软膜下和脑室周围的星形胶质细胞也存在磷酸化 α -syn的聚集,而且病程越长的患者磷酸化程度越重,通过免疫电镜显示星形胶质细胞中磷酸化的 α -syn是非纤维结构以及包含颗粒和囊泡结构,而路易体痴呆患者和健康对照者并未发现此现象^[6]。动物实验研究表明可通过植入修饰的间充质干细胞以减少TNF- α 和白细胞介素的释放,以抑制免疫炎症反应,甚至星形胶质细胞的增殖和神经元的存活时间呈负相关^[7],由此猜测星形胶质细胞通过相关的免疫炎症通路来影响神经元的存活时间。

1.3 T淋巴细胞

T淋巴细胞不仅是外周机体免疫应答的重要细胞成分,已有确凿证据表明淋巴细胞可通过血脑屏障,在神经退行性疾病的发生发展中也有重要作用^[8]。Csencsits等^[9]研究表明多种T淋巴细胞相关的细胞因子在MSA患者中变化趋势显著区别于在PD患者中,结合相关的临床证据可有助于早期鉴别MSA和PD。目前尚无研究直接表明T淋巴细胞在多系统萎缩病程中的具体作用,但有研究表明获得性免疫反应与 α -syn和小胶质细胞诱导的神经元变性坏死息息相关。Reynolds等^[10]通过体外细胞模型发现小胶质细胞与硝化的 α -syn(Nitrated- α -synuclein, N- α -syn)和CD4+T细胞的相互作用,改变了小胶质细胞的蛋白质组,这导致小胶质细胞稳态功能的改变,进一步发现CD4+CD25+调节性T细胞通过调节氧化还原活性酶、细胞迁移、吞噬过程、生物能蛋白表达和细胞功能,抑制N- α -syn小胶质细胞诱导的氧化应激和核因子- κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)活化;CD4+CD25-效应T细胞会加剧小胶质细胞炎症并诱导神经毒

性反应。

2 与 MSA 相关的神经免疫因子

细胞因子是神经免疫反应中重要介质,几乎影响神经炎症的每一个过程,包括促炎过程、神经元变性损伤和少突胶质细胞对 α -syn 聚集的反应过程,目前研究已经发现多种细胞因子参与 MSA 的致病过程。Lee 等^[11]把通过共同培养被转染内吞抑制基因的星形胶质细胞和能表达 α -syn 的神经元衍生细胞系,发现星形胶质细胞的内吞作用是直接摄取机制,并且发现细胞因子(如 IL-1 α ,-1 β ,-6,-18)、集落刺激因子(CSF-1,-2,-3)和趋化因子[(CCL-3,-4,-5,-12,-20)、(CX-CL-1,-2,-5,-10)等多种炎症因子高表达。基质金属蛋白酶(Matrix metallo proteinases,MMP)作为依赖于钙离子和锌离子的内肽酶参与了细胞外基质的重构、脱髓鞘变性以及血脑屏障破坏,有研究发现 MSA 患者脑组织切片中多种 MMPs 高表达,进一步研究发现少突胶质细胞胞质包涵体中只有 MMP-2 与 α -syn 共定位^[12]。NLRP3 炎症小体作为 NOD 样受体家族中的重要成员,参与多种神经退行性疾病中的小胶质细胞炎性浸润。Li 等^[13]对 11 例 MSA 患者、5 例帕金森病患者和 6 例年龄相仿对照者死后脑组织进行免疫组化染色,定量分析了 α 突触核蛋白沉积、小胶质细胞浸润与 NLRP3 炎症相关蛋白的关系,发现在 MSA 的壳核中表达 NLRP3 炎症相关蛋白的小胶质细胞密度显著增加,与磷酸化阳性的 α -syn GCI 沉积、酪氨酸羟化酶阳性的纤维丢失以及胶质纤维酸性蛋白阳性星形胶质细胞胶质增生显著相关,认为 MSA 中 NLRP3 炎症细胞显著上调,并与其神经退行性变的过程相关。

趋化因子也是神经免疫中的重要介质,可调节小胶质质迁移到神经炎症存在的区域,从而提高神经变性疾病中的局部炎症反应。Kiely 等^[14]研究发现相较于健康对照组,MSA 组脑组织中 CX3CL1 前体蛋白表达水平降低以及 CX3CR1 蛋白水平明显升高。Yamasaki 等^[15]通过研究 MSA-C 患者脑脊液中炎症因子的水平,发现单核细胞趋化蛋白-1(Macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1 即 CCL2), IL-6 和粒-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等促炎性细胞因子在发病初期与疾病分期相关程度较高,而且 MCP-1 与 MSA-C 患者病程呈显著负相关。体外细胞模型已经证实 CCL2 能够促进 α -syn 的分泌和 α -syn 诱导的神经元凋亡,从而诱导小胶质细胞的增殖和肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor α , TNF α), IL-1 β 和一氧化氮(Nitric oxide, NO)的分泌^[16]。

3 相关机制

在少突胶质细胞内突触核蛋白的异常聚集以及 p25 α 蛋白从髓鞘转移到少树突胶质细胞导致不溶性 GCI 进一步触发神经细胞功能障碍和死亡,有学者认为这些过程与蛋白酶体、线粒体和脂质运输功能障碍、血脑屏障破坏、氧化应激、营养运输减少、神经炎症和其他有害因素有关,其交互作用导致少突胶质细胞-髓鞘-胞突-神经元复合体功能障碍^[1],其

中神经免疫相关的炎症细胞和细胞因子在 MSA 致病过程中可能激发氧化应激反应,进一步破坏血脑屏障,加剧神经元的变性坏死。氧化应激是机体对外界刺激的一种反应,线粒体功能的完整在抗氧化系统中至关重要。目前有动物模型证实氧化应激参与 MSA 的致病过程,Stefanova 等^[17]通过转基因小鼠发现线粒体抑制剂可诱发少突胶质细胞内 α -syn 异常聚集,从而出现 MSA 类似病理特征包括纹状体颗粒变性和橄榄脑桥小脑萎缩。也有尸检研究表明辅酶 Q10 缺乏导致线粒体呼吸链障碍以及增加氧化应激可能是 MSA 致病机制之一^[18]。神经免疫反应可通过相应的信号通路触发氧化应激,Beraud 等^[19]通过 PD 小鼠模型发现错误折叠的 α -syn 能直接激活小胶质细胞,从而诱导促炎细胞因子 TNF- α 的产生和释放以及增加抗氧化酶的表达,但目前尚无 MSA 相关的动物模型研究,两者的交互机制仍待进一步研究。

血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)是血管神经单元的重要组成部分,在维持脑组织正常生理环境中起重要作用,血脑屏障结构以及功能的完整性不仅依赖于内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞的支持,而且依赖于细胞外基质。Bassil 等^[12]通过免疫组化发现 MSA 患者壳核和额叶皮质中 MMP-1,-2 和 -3 阳性的胶质细胞增多,这可能的机制是炎症因子促进了血脑屏障的破坏以及脱髓鞘改变。Song 等^[20]通过脑脊液/血清白蛋白指数(CSF-AI)和动态增强 MRI(DCE-MRI)的容积传递系数[K(trans)]评价 MSA 患者血脑屏障的完整性及其功能意义,发现相较于健康对照组,MSA 患者 CSF-AI 和 K(trans)值显著升高,而且 CSF-AI、K(trans)值与 MSA 评分量表(UMSARS)均呈正相关,通过多元线性回归分析发现只有 UMSARS 是 CSF-AI 的独立易感因素,从而证实了血脑屏障的破坏与多系统萎缩的严重程度息息相关。血脑屏障的破坏在多系统萎缩的发生发展中起重要作用,其具体机制还有待进一步探索。通过体外细胞模型发现突触核蛋白通过触发周细胞,而不是血管内皮细胞,释放多种炎症因子来破坏血脑屏障^[21]。有学者指出 P-糖蛋白(P-gp)转运系统相关的血脑屏障外排功能的降低是导致毒性物质在脑内蓄积,采用[11C]-维拉帕米 PET 评估转运系统,发现不同的神经变性疾病颅内病变的位置各异,晚期帕金森病患者和 PSP 患者额叶白质的[11C]-维拉帕米摄取增加,而早期帕金森病患者中脑和额叶的摄取降低。PSP 和 MSA 患者基底节摄取增加^[22]。

4 总结与展望

最近的研究表明了神经免疫在 MSA 进程中的作用,多种炎症因子以及致病机制提供的单一靶点药物的治疗可能难以奏效,联合用药会是未来治疗 MSA 的方案,考虑到 MSA 中各类因子发挥的重要作用,今后针对细胞因子、趋化因子以及炎症信号通路的靶向治疗是 1 个方向,而且在正确的时间干预对治疗效果至关重要,神经免疫在 MSA 致病机制中的研究进展为疾病防治和治疗提供一种全新的方向。Mandler 等^[23]通过 MSA 转基因小鼠模型研究发现接种 AFFITOPE CH 能产生特异性抗 α -syn 抗体,该抗体可穿过中

枢神经系统识别出胶质细胞内的 α -syn 聚集,从而减少 α -syn 的积累,减少大脑皮层、纹状体和胼胝体的脱髓鞘以及神经退行性改变。免疫治疗对延缓疾病进程和提高患者生活质量可能有一定作用。2015 年报道 1 例免疫治疗对中枢神经系统症状类似于 MSA 的抗 Ma2 抗体阳性的患者有效^[24]。免疫治疗是 MSA 目前比较有前景的治疗方案,但尚不成熟,需要进一步研究,神经免疫相关细胞以及因子在 MSA 的具体作用也仍需要进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers[J]. J Neural Transm, 2016, 123(6):555-572.
- [2] Tomasz B, Kristian W, Tina KA, et al. Screening of Toll-Like receptors expression in multiple system atrophy brains[J]. Neurochem Res, 2013, 38(6):1252-1259.
- [3] Fellner L, Irschick R, Schanda K, et al. Toll-like receptor 4 is required for α -synuclein dependent activation of microglia and astroglia[J]. Glia, 2013, 61(3):349-360.
- [4] Ishizawa K, Komori T, Sasaki S, et al. Microglial activation parallels system degeneration in multiple system atrophy[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2004, 63(1):43-52.
- [5] Kübler D, Tobias W, Cabanel N, et al. Widespread microglial activation in multiple system atrophy[J]. Movement Disorders, 2019, 34(4):564-568.
- [6] Nakamura K, Mori F, Kon T, et al. Accumulation of phosphorylated α -synuclein in subpial and periventricular astrocytes in multiple system atrophy of long duration[J]. Neuropathology, 2016, 36(2):157-167.
- [7] Xian P, Yue H, Rui W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a nanotherapeutic agent for amelioration of inflammation-induced astrocyte alterations in mice[J]. Theranostics, 2019, 9(20):5956-5975.
- [8] Wilson EH, Weninger W, Christopher AH. Trafficking of immune cells in the central nervous system[J]. Journal of Clinical Investigation, 2010, 120(5):1368-1379.
- [9] Csencsits-Smith K, Jessika S, Kan L, et al. Serum Lymphocyte-Associated cytokine concentrations change more rapidly over time in multiple system atrophy compared to parkinson disease[J]. Neuroimmunomodulation, 2016, 23(5/6):301-308.
- [10] Reynolds AD, David KS, Mosley RL, et al. Nitrated α -Synuclein-Induced alterations in microglial immunity are regulated by CD4+ T cell subsets[J]. J Immunol, 2009, 182(7):4137-4149.
- [11] Lee HJ, Kim C, Seung-Jae L. Alpha-Synuclein stimulation of astrocytes; potential role for neuroinflammation and neuroprotection[J]. Oxid Med Cell Longev, 2010, 3(4):283-287.
- [12] Fares B, Arnaud M, Marie-Helene C, et al. Region-Specific alterations of matrix metalloproteinase activity in multiple system atrophy[J]. Movement Disorders, 2015, 30(13):1802-1812.
- [13] Li FZ, Takashi A, Maki T, et al. NLRP3 Inflammasome-Related proteins are upregulated in the putamen of patients with multiple system atrophy[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2018, 77(11):1055-1065.
- [14] Aoife PK, Christina EM, Sandrine CF, et al. Immunohistochemical and molecular investigations show alteration in the inflammatory profile of multiple system atrophy brain[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2018, 77(7):598-607.
- [15] Yamasaki R, Yamaguchi H, Matsushita T, et al. Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles; a case control study[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1):89.
- [16] Zhang LJ, Ma PJ, Guan QK, et al. Effect of chemokine CC ligand 2 (CCL2) on a synuclein induced microglia proliferation and neuronal apoptosis[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(5):4213-4218.
- [17] Stefanova N, Reindl M, Neumann M, et al. Oxidative stress in transgenic mice with oligodendroglial α -Synuclein overexpression replicates the characteristic neuropathology of multiple system atrophy[J]. Am J Pathol, 2005, 166(3):869-876.
- [18] Emanuele B, Kleiner G, Tang GM, et al. Decreased coenzyme Q10 levels in multiple system atrophy cerebellum[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2016, 75(7):663-672.
- [19] Béraud D, Hathaway HA, Trecki J, et al. Microglial activation and antioxidant responses induced by the parkinson's disease protein α -Synuclein[J]. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2013, 8(1):94-117.
- [20] Sook KS, Seung-Koo L, Jae JL, et al. Blood-brain barrier impairment is functionally correlated with clinical severity in patients of multiple system atrophy[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(12):2183-2189.
- [21] Shinya D, Takata F, Matsumoto J, et al. Monomeric α -synuclein induces blood-brain barrier dysfunction through activated brain pericytes releasing inflammatory mediators in vitro[J]. Microvasc Res, 2019, 124:61-66.
- [22] Bartels AL, Willemsen AM, Kortekaas R, et al. Decreased blood-brain barrier P-glycoprotein function in the progression of Parkinson's disease, PSP and MSA[J]. J Neural Transm, 2008, 115(7):1001-1009.
- [23] Mandler M, Valera E, Rockenstein E, et al. Active immunization against alpha-synuclein ameliorates the degenerative pathology and prevents demyelination in a model of multiple system atrophy[J]. Mol Neurodegener, 2015, 10(10). DOI: 10.1/86/S13024-015-0008-9.
- [24] Shiraishi W, Iwanaga Y, Yamamoto A. A case of an anti-Ma2 antibody-positive patient presenting with variable CNS symptoms mimicking multiple system atrophy with a partial response to immunotherapy[J]. Rinsho Shinkeigaku Clinical Neurology, 2015, 55(2):96-100.

(2020-03-10 收稿)