

# 颅脑损伤的炎症反应

王焕茹<sup>1</sup>, 马四清<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

## 摘要

颅脑损伤是一个难以预料、有多种因素参加的疾病发展过程, 其中对脑组织的损伤包括原发性和继发性的损伤。原发性的颅脑损伤包括外力对颅内结构的物理性破坏, 是对脑实质和脑血管的直接性损伤, 如血肿、挫伤等, 其损伤程度及部位无法被临床医生控制及预料病情。但其导致的相关生化途径的激活及作用细胞可被控制及预防病情发展。继发性颅脑损伤可进一步使脑损伤加重, 主要是通过兴奋性神经递质活性增强、炎症细胞因子释放和活性氧(ROS)的产生导致的。因此控制炎症反应对脑损伤的病情控制及预后有重要意义, 希望能够更好地了解脑损伤的炎症反应的进展, 增加更有效的脑损伤治疗方法。

## 关键词

颅脑损伤, 继发性脑损伤, 炎症反应, 炎症因子

# The Inflammatory Response to Craniocerebral Injury

Huanru Wang<sup>1</sup>, Siqing Ma<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Craniocerebral injury is an unpredictable and multifactorial process of disease development, in which brain tissue damage includes primary and secondary damage. Primary craniocerebral injury includes physical destruction of intracranial structure by external forces, and is direct injury

\*通讯作者。

to brain parenchyma and cerebrovascular, such as hematoma and contusion. The degree and location of injury cannot be controlled and predicted by clinicians. However, the activation of related biochemical pathways and the cells acting on them can be controlled and prevented from developing the disease. Secondary brain injury can further aggravate brain injury, mainly through increased excitatory neurotransmitter activity, release of inflammatory cytokines and production of reactive oxygen species (ROS). Therefore, the control of inflammatory response is of great significance for the disease control and prognosis of brain injury. It is hoped that we can better understand the progress of inflammatory response of brain injury and increase more effective treatment methods for brain injury.

## Keywords

Craniocerebral Injury, Secondary Brain Injury, Inflammatory Response, Inflammatory Factors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 颅脑损伤的炎症反应机制

颅脑损伤后, 颅内的星形胶质细胞和小胶质细胞的活化、外周白细胞的迁移和聚集、趋化因子和炎症细胞因子等介质的分泌是颅脑损伤后的神经炎症特点[1]。损伤造成的中枢神经系统的原发性损伤会导致颅内血肿、神经元的损伤、血管的破裂和血脑屏障的破坏, 随后发生一系列继发性反应, 包括炎症因子的释放、兴奋性神经递质的释放、钙离子的超载和线粒体功能障碍等, 最终造成神经细胞损伤加重、病情加重[2]。

其中, 在脑损伤后的病理发展过程中重要的首先是激活小胶质细胞和星形胶质细胞。小胶质细胞的表型会发生改变并释放炎症介质, 释放的炎症介质主要是细胞因子和趋化因子。被释放的炎症介质会和血源性白细胞逐渐聚集到脑出血部位并浸润脑实质[3], 参与脑损伤的炎症反应。颅脑损伤的发展与外周循环中炎症细胞浸润和聚集以及炎症细胞因子等介质的过度释放是有密切的相关性[4]。其中也包括炎症介质可以通过趋化因子和黏附因子的作用, 促进免疫细胞的活化并参与相关的后续系列的免疫反应及其它反应, 增加血管通透性以及增强中性粒细胞的浸润及黏附作用[5]。

血管和脑组织之间有一个十分重要的屏障叫血脑屏障, 血脑屏障被破坏后, 大分子的外周炎症细胞会进入大脑的损伤区域, 加重病情的发展[6]。同时, 炎症介质也会通过激活花生四烯酸, 来破坏血脑屏障, 并诱导一氧化氮(NO)的产生, 导致过度的血管扩张, 引起脑水肿加重等情况的出现, 从而导致继发性脑损伤的发展。另外, NO还参与ROS和谷氨酸介导的组织损伤反应[7]。从而进一步引起血脑屏障的被破坏, 加重脑损伤程度, 给脑组织带来二次伤害。

炎症因子在早期就参与损伤造成的脑血流紊乱、血脑屏障通透性的改变、脑水肿的形成、神经元的损伤等一系列的病理发展过程。同时炎症细胞因子引起炎症级联反应, 加重炎症反应, 引起继发损伤, 加重脑水肿及脑血流灌注压降低等病理反应[8]。这些反应都对疾病的发展、转归和预后有重要的影响。此外, 脑外伤的部位及颅内血肿的压迫均可影响损伤区域的神经元功能, 造成神经元功能及血脑屏障功能的失常, 致使大量神经损伤因子释放入血液中。脑脊液及血液中的炎症细胞因子及其它因子都对脑损伤的初损伤及损伤程度有预判作用。

## 2. 炎症反应在继发性脑损伤中的作用机制

一旦发生颅脑损伤, 导致细胞受损和神经炎症, 不可避免发生轻或重的继发性脑损伤。那些短期和长期的有害的作用过程开始影响大脑, 引发了第二波生化级联反应, 伴有细胞分泌炎症介质和代谢反应。这些过程在创伤性损伤后的几秒钟到几分钟内开始发生, 但是能持续几小时、几天、几个月甚至几年。它的结果常导致进行性神经变性和延迟细胞死亡, 加重原发损伤的损伤[9]。

第二波生化级联反应主要从损伤部位开始扩大到周围组织及全身, 可能造成全身炎症反应综合征。有研究发现在远离主要损伤的脑区域发生神经退行性变化, 这是在细胞兴奋性、氧化应激反应、线粒体功能异常、血脑屏障通透性破坏和炎症反应的这些过程中, 相互作用导致神经功能的障碍。但与此同时, 这些神经功能的障碍和导致的细胞的死亡过程, 使脑损伤的进展结局恶化。继发性的脑损伤在临床表现上主要可有脑水肿的加重及形成、颅内压(ICP)升高、和脑血管反应性等改变[10]。

炎症细胞和炎症所诱导的级联反应介导的继发性损伤机制在影响疾病进展及其结果的方面可能发挥另外的作用, 比如神经保护性质的作用。在研究较多的与颅脑损伤有关的炎性细胞因子系列中, 其中大多数是促炎细胞因子, 对脑损伤及引起的继发性脑损伤有加重病情的作用, 但是有些促炎因子有双重作用, 在一定程度上对损伤神经有保护所用。也有部分抗炎细胞因子有相关性, 抗炎细胞因子抑制了促炎反应, 又抑制 T 细胞、B 细胞的活性。从而参与并有调控炎症反应的过程, 有保护神经的作用, 但是过度的释放对神经也有损伤作用[11]。

脑损伤发生后, 损伤的机体产生许多应激性的炎症反应, 炎性细胞因子参与脑损伤的炎症反应过程, 其中白介素家族中的白介素 1 (Interleukin-1, IL-1)、白介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、白介素 33 (Interleukin-33, IL-33)、白介素 11 (Interleukin-11, IL-11)、白介素 10 (Interleukin-10, IL-10)参与调控脑损伤及继发性损伤的病理生理过程。

## 3. 颅脑损伤与炎症因子

### 3.1. 白介素 1 $\beta$

IL-1 作为一种前炎性的细胞因子, 从脑损伤的原发性损伤到继发性损伤, 都有它的参与, IL-1 $\beta$  是 IL-1 家族里的一员, 是主要分泌形式之一, 也有着十分重要的作用。IL-1 能激活病理过程中多种不同的炎症细胞和免疫细胞的细胞因子, 在损伤后的脑组织中 IL-1 $\beta$  介导的炎症反应在神经元损伤中起着十分重要的作用, 是脑损伤后病情发展过程中重要的炎症细胞因子[12]。IL-1 $\beta$  活性增强和数量增多后通过刺激血管内皮细胞表达白细胞粘附因子, 使大量白细胞迁移并聚集在受损的神经组织周围, 进而脑组织发生不可逆的坏死。同时, 可以诱导星形胶质细胞被激活和内皮细胞产生趋化因子和黏附因子, 进一步加剧慢性炎症反应的进展[13]。

IL-1 $\beta$  是小胶质细胞的 M1 表型所产生的主要炎症因子, 能上调 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达, 对小胶质细胞的增生有促进作用。IL-1 $\beta$  是颅脑损伤发生后炎症因子中最早被活化的, 促进 IL-6 释放入血, 进而诱导单核巨噬细胞释放其它的炎症介质和免疫因子参与反应。已经有不少的研究表明, 颅脑损伤后 IL-1 $\beta$  可以触发炎症反应和产生级联放大炎症的过程, 介导脑损伤后的许多病理生理反应, 从而导致脑水肿的形成及颅内压的增高, 造成继发性脑损伤及引发全身炎症反应, 最终演变为脑组织及多器官的损伤[14]。在研究中也发现, IL-1 $\beta$  是颅脑损伤的炎症反应中 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应过程中下游炎症因子的关键因子, 可以激活炎症细胞、进一步破坏血脑屏障, 加剧炎症引起的继发性损伤[15]。

Hayakata 在研究中发现 IL-1 $\beta$  在颅脑损伤后数值有波动, 在伤后数值浓度升高, 于 24 小时达到数值浓度的高峰。同时根据脑脊液(CSF)中 IL-1 $\beta$  的变化与颅脑损伤的预后呈负性相关关系, 认为 IL-1 $\beta$  可以

作为判断严重颅脑损伤预后的敏感性指标之一[16]。

不断有实验有力地证明了 IL-1 $\beta$  炎症因子参与了颅脑损伤后的病理生理的变化过程并造成组织破坏,它在脑损伤不同阶段的炎症反应均有作用表现。对它的测定和检查以及应用对今后颅脑损伤的治愈的过程中有着重要意义。

### 3.2. IL-6

IL-6 是一种双重特性的白细胞介素,分别具有抗炎和促炎的特性,促炎的作用通过反式信号通路参与炎症反应,抗炎作用通过与细胞膜结合受体发挥抗炎作用[17]。IL-6 是促炎还是抗炎是由细胞因子浓度、损伤部位、靶细胞和疾病发展阶段决定的。

IL-6 可以穿过血脑屏障作用到下丘脑,启动前列腺素 E2 (PGE2)的合成。PGE2 有扩张血管,增加器官的血流量,降低血管的外周阻力的作用,是一种强烈的应激反应的诱导剂。IL-6 具有的抗炎作用和神经保护作用,主要是对抗上文提到的 IL-1 $\beta$  介导的炎症作用[18]。

在很多实验中,颅脑损伤后的不同实验动物脑组织、或者人体患者的脑脊液和血清中均可以检测到 IL-6 和 IL-6 受体的浓度的提升。由于脑损伤后中枢神经系统的小胶质细胞和星形胶质细胞可能会诱导产生 IL-6,周围血液中的 IL-6 的白细胞数量会相应升高,促使血清中的 IL-6 浓度也随之升高。IL-6 还可以通过诱导血管内皮细胞黏附分子表达,增加氧自由基释放,减少脑血流量等机制引起继发性脑损伤[19]。

不断有证据表明,神经损伤后 IL-6 的水平增加。IL-6 在不同的刺激及诱导下可以由多种细胞表达,调节机制不同且复杂。但是在重大创伤后,它对损伤的反应是与严重程度相关被承认是一致的[20]。检查脑损伤后的 IL-6 水平有利于检测其炎症反应的程度。研究出相应的 IL-6 的受体拮抗剂对延缓炎症损伤的发展及脑损伤的恢复十分有利。

### 3.3. 白介素 33

IL-33 是与其他 IL-1 细胞因子共享  $\beta$ -三叶草结构的细胞因子,具有传统的细胞因子功能,也具有可以发挥细胞内核因子功能的作用[21]。研究中发现,脑出血后注入重组 IL-33 或者刺激脑细胞产生 IL-33 可减轻患者的神经损伤。与此同时,IL-33 也可增加胶质细胞成熟因子诱导的神经炎症反应,加重某些损伤神经导致的退行性疾病的发生[22]。

IL-33 诱导的炎症反应,可以增加中枢神经系统产生的某些促炎因子和中性粒细胞在体内增强的粘附和表达作用。同时,可以诱导骨髓肥大细胞产生 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子[23]。又有研究发现,血清中升高的 IL-33 浓度与重度颅脑损伤患者入院时格拉斯哥评分(GCS)呈负性相关,是可以作为 6 个月内的死亡和预后不良的独立危险因素[24]。

临床上检测外周血中的 IL-33 浓度可能作为脑损伤的潜在的炎症因子帮助指导临床的治疗和评价脑损伤的预后,对脑损伤的预后有帮助。

### 3.4. 白介素 11

IL-11 是一种具有多潜能的细胞因子,它可以参与脑损伤的病理发展过程,起抗炎作用。有研究发现,IL-11 可以来源于神经胶质细胞,在中枢神经系统中发挥多种作用。例如,参与中枢神经系统脱髓鞘疾病的炎症反应过程,在中枢神经系统脱髓鞘病变早期,脑脊液和外周血中 IL-11 浓度显著升高,促进幼稚 CD4+T 细胞向 Th17 细胞分化,从而产生各种炎性细胞因子[25]。有研究发现还发现,血浆 IL-11 浓度与脑出血预后呈相关性。在脑出血亚急性期,血肿体积和 IL-11 浓度均减少。这能表明 IL-11 浓度越低,血肿体积减少,神经功能障碍减轻。IL-11 通过促进小胶质细胞的表型转化,由 M1 型变为 M2 型, M2 型

分泌抗炎因子,能抑制神经炎症反应,改善缺血再灌注引起的脑损伤[26]。这在一定程度上反映了脑损伤的程度,有待成为判断脑出血改善程度的敏感标志物。

对 IL-11 的研究大多集中在其与脑出血严重程度的关系上。然而,在脑损伤后出血的具体作用机制仍没有深入。

### 3.5. 白介素 10

白介素-10 (IL-10)是一种重要的抗炎细胞因子。其在外周系统中的主要生物学功能是限制或终止炎症反应,调节各种免疫细胞的增殖和分化。现有充分的证据表明,在脑损伤后不久,人类患者和实验动物模型实验中的血清和脑脊液中 IL-10 浓度都增加了,并保持升高许多天[27]。IL-10 可以在脑损伤中起到促进炎症级联反应分解的作用,炎症级联反应的延长是可以导致继发性脑损伤的发展。IL-10 具有明显的血管内皮保护特性[28],它能抑制巨噬细胞的早期流入和晚期流出,将巨噬细胞从促炎表型转化为抗炎表型,减少促炎细胞因子和趋化因子,减轻神经损伤。体内 IL-10 信号通路可选择性激活小胶质细胞或者巨噬细胞,增强吞噬功能,从而促进血肿的消退和受损脑组织的修复[29]。

## 4. 总结

颅脑损伤的炎性反应在颅脑损伤的病情发展中占据十分重要的地位,炎症因子可以帮助进行早期的患者管理及诊断。炎症因子在合理用药及评估脑损伤的级联反应的不同成分时有重要意义。它对脑损伤对的发展阶段及预后也有评估作用,不同类型的药物对炎症因子的反应都可影响颅脑损伤的病情发展,这是一个活跃的领域。目前还没有一个炎症因子具有足够的鉴别特征,足以应用在临床诊断和处理颅脑损伤,期待未来会出现。

## 参考文献

- [1] Yang, Y., Boza-Serrano, A., Dunning, C.J.R., et al. (2018) Inflammation Leads to Distinct Populations of Extracellular Vesicles from Microglia. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1204-7>
- [2] Akamatsu, Y. and Hanafy, K.A. (2020) Cell Death and Recovery in Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*, **17**, 446-456. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00840-7>
- [3] Morganti-Kossmann, M.C., Rancan, M., Stahel, P.F., et al. (2002) Inflammatory Response in Acute Traumatic Brain Injury: A Double-Edged Sword. *Current Opinion in Critical Care*, **8**, 101-105. <https://doi.org/10.1097/00075198-200204000-00002>
- [4] Sande, A. and West, C. (2010) Traumatic Brain Injury: A Review of Pathophysiology and Management. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **20**, 177-190. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00527.x>
- [5] 张鹏, 徐志明, 左安俊, 等. S100 $\beta$ 、IL-1 $\beta$  与 IL-6 联合检测对青壮年颅脑损伤诊断及预后评估的价值[J]. 青岛大学学报(医学版), 2019, 55(4): 461-464+468.
- [6] Dempsey, R.J., Başkaya, M.K. and Doğan, A. (2000) Attenuation of Brain Edema, Blood-Brain Barrier Breakdown, and Injury Volume by Ifenprodil, a Polyamine-Site N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist, after Experimental Traumatic Brain Injury in Rats. *Neurosurgery*, **47**, 399-406.
- [7] Villalba, N., Sonkusare, S.K., Longden, T.A., et al. (2014) Traumatic Brain Injury Disrupts Cerebrovascular Tone through Endothelial Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Nitric Oxide Gain of Function. *Journal of the American Heart Association*, **3**, e001474. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001474>
- [8] Webster, K.M., Sun, M., Crack, P., et al. (2017) Inflammation in Epileptogenesis after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **14**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0786-1>
- [9] Lozano, D., Gonzales-Portillo, G.S., Acosta, S., et al. (2015) Neuroinflammatory Responses to Traumatic Brain Injury: Etiology, Clinical Consequences, and Therapeutic Opportunities. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **11**, 97-106. <https://doi.org/10.2147/NDT.S65815>
- [10] 徐跃峤, 王宁, 胡锦涛, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2015) [J]. 中国脑血管病杂志, 2015,

12(4): 215-225.

- [11] Zhu, H., Wang, Z., Yu, J., *et al.* (2019) Role and Mechanisms of Cytokines in the Secondary Brain Injury after Intracerebral Hemorrhage. *Progress in Neurobiology*, **178**, Article ID: 101610. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.03.003>
- [12] Elkabets, M., Ribeiro, V.S.G., Dinarello, C.A., *et al.* (2010) IL-1 $\beta$  Regulates a Novel Myeloid-Derived Suppressor Cell Subset that Impairs NK Cell Development and Function. *European Journal of Immunology*, **40**, 3347-3357. <https://doi.org/10.1002/eji.201041037>
- [13] Norelli, M., Camisa, B., Barbiera, G., *et al.* (2018) Monocyte-Derived IL-1 and IL-6 Are Differentially Required for Cytokine-Release Syndrome and Neurotoxicity Due to CAR T Cells. *Nature Medicine*, **24**, 739-748. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0036-4>
- [14] 林重辉. 硬膜外血肿清除术中硬膜下腔注水法的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 汕头: 汕头大学, 2008.
- [15] Wei, X., Hu, C., Zhang, Y., *et al.* (2016) Telmisartan Reduced Cerebral Edema by Inhibiting NLRP<sub>3</sub> Inflammasome in Mice with Cold Brain Injury. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, **36**, 576-583. <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1628-1>
- [16] Hayakata, T., Shiozaki, T., Tasaki, O., *et al.* (2004) Changes in CSF S100B and Cytokine Concentrations in Early-Phase Severe Traumatic Brain Injury. *Shock*, **22**, 102-107. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000131193.80038.fl>
- [17] 马志海, 张祎年. 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[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(2): 124-126.
- [18] Frugier, T., Morganti-Kossmann, M.C., O'Reilly, D., *et al.* (2010) *In Situ* Detection of Inflammatory Mediators in Post Mortem Human Brain Tissue after Traumatic Injury. *Journal of Neurotrauma*, **27**, 497-507. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1120>
- [19] 袁州, 张一凡. 脑出血破入脑室患者血清 IL-1 $\beta$ , IL-6 动态变化及与脑循环动力学指标的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(5): 5-8.
- [20] Gebhard, F., Pfetsch, H., Steinbach, G., *et al.* (2000) Is Interleukin 6 an Early Marker of Injury Severity Following Major Trauma in Humans? *Archives of Surgery*, **135**, 291-295. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.3.291>
- [21] 闫雪, 刘晶瑶, 刘红超, 等. IL-33 在中枢神经系统疾病中的调控作用[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(9): 1567-1570.
- [22] Kempuraj, D., Twait, E.C., Williard, D.E., *et al.* (2013) The Novel Cytokine Interleukin-33 Activates Acinar Cell Proinflammatory Pathways and Induces Acute Pancreatic Inflammation in Mice. *PLoS ONE*, **8**, e56866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056866>
- [23] Suzukawa, M., Koketsu, R., Iikura, M., *et al.* (2008) Interleukin-33 Enhances Adhesion, CD11b Expression and Survival in Human Eosinophils. *Laboratory Investigation*, **88**, 1245-1253. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.82>
- [24] Zhang, Z.Y., Li, J., Ye, Q., *et al.* (2019) Usefulness of Serum Interleukin-33 as a Prognostic Marker of Severe Traumatic Brain Injury. *Clinica Chimica Acta*, **497**, 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.008>
- [25] 罗立峰, 陈隽, 罗仕达, 等. 脑外伤患者检测血浆 IL-11 的临床评价[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(5): 577-579.
- [26] 张玉敏, 韩素桂, 刘启为, 周琪, 卢军利. 白细胞介素-11 在小白鼠脑缺血再灌注损伤中的保护作用及其机制[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(2): 134-139.
- [27] 万小颖, 李挺, 秦立志, 等. 白细胞介素-10 研究进展[J]. 畜牧与兽医, 2013(3): 90-94.
- [28] Garcia, J.M., Stillings, S.A., Leclerc, J.L., *et al.* (2017) Role of Interleukin-10 in Acute Brain Injuries. *Frontiers in Neurology*, **8**, Article No. 244. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00244>
- [29] Chang, C.F., Wan, J., Li, Q., *et al.* (2017) Alternative Activation-Skewed Microglia/Macrophages Promote Hematoma Resolution in Experimental Intracerebral Hemorrhage. *Neurobiology of Disease*, **103**, 54-69. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.03.016>