

# 免疫细胞参与血管性痴呆的机制研究进展

孙秋颖<sup>1\*</sup>, 唐中生<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>贵州中医药大学解剖学教研室, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

## 摘要

血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是痴呆症的主要类型之一, 近些年的研究表明, 神经炎症反应主要作用于脑长期缺血缺氧之后, 从而继发神经损伤。炎症细胞及炎症因子参与了神经及血管的病理损伤, 但其机制尚不明确。本文就神经炎症反应中参与VaD发生发展的各炎症因子进行综述, 为VaD的神经炎症机制研究及临床治疗提供新的思路。

## 关键词

血管性痴呆, 炎症因子

# Progress in the Mechanism of Immune Cells Involved in Vascular Dementia

Qiuying Sun<sup>1\*</sup>, Zhongsheng Tang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>Department of Anatomy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Vascular dementia is one of the main types of dementia. Recent studies have shown that neuroinflammation mainly acts on the brain after long-term ischemia and hypoxia, resulting in secondary nerve damage. Inflammatory cells and inflammatory factors are involved in the pathological damage of nerves and blood vessels, but the mechanism is still unclear. This article reviews the inflammatory factors involved in the occurrence and development of VaD in the neuroinflammatory

\*第一作者。

#通讯作者。

response, and provides new ideas for the research on the neuroinflammation mechanism and clinical treatment of VaD.

## Keywords

Vascular Dementia, Inflammatory Factors

Copyright © 2023 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. 引言

血管性痴呆(Vascular dementia, VaD)是由一系列脑血管因素(出血、缺血、急慢性缺氧性脑血管病等)导致脑组织损伤引起的以认知功能障碍为特征的痴呆综合征。是痴呆症的第二大病因,其特征是脑梗死、白质损伤、髓鞘丢失,通常还有淀粉样血管病。血管损伤是神经元丢失和突触解体的重要原因,而异常的神经炎症、自噬和凋亡是内皮细胞和神经细胞损伤的先决条件。这会导致脑血管疾病和认知功能障碍的发生和发展。先天免疫细胞、模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)、Toll样受体4 (Toll-like receptor-4, TLR4)及相关炎症机制通过胶质细胞活化、促炎性白细胞介素和肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )增加而破坏脑血管完整性。炎症体的多态性和多方面的神经免疫相互作用进一步整合了全身和中枢性炎症通路,导致血管组织损伤和神经变性[1]。中枢神经系统(central nervous system, CNS)的神经炎症是神经免疫学研究的重要课题,有实验证明,在VaD大鼠模型中,脑组织灌注不足后出现中枢神经炎症,并且血清中的炎症分子也被发现有了显著升高。这表明神经炎症也是VaD的关键因素[2]。神经炎症是神经组织的一种复杂的先天免疫反应过程,由神经系统中的各种神经胶质细胞和外周免疫细胞共同发生效应。

## 2. 中枢免疫细胞

中枢神经系统(CNS)由于血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)的存在和抗原提呈细胞(Antigen presenting cells, APC)的缺乏,历来被认为是在稳态状态下缺乏免疫监视的部位,通常被称为免疫赦免部位[3]。中枢神经系统的动态平衡在很大程度上依赖于先天免疫的平衡。在过去的几十年里,越来越多的证据表明,中枢神经系统天然免疫系统的失控是一系列神经系统疾病发生和发展的关键因素之一[4]。小胶质细胞和星形胶质细胞是中枢神经系统固有的免疫细胞,与神经炎症密切相关。

### 2.1. 小胶质细胞

小胶质细胞(microglia, MG)是中枢神经系统中的巨噬细胞,占细胞总数的16%,是中枢神经系统的第一道防线,对维持中枢神经系统内环境的稳态起着重要的作用。小胶质细胞在胚胎发育早期定植于中枢神经系统,调节神经前体迁移、皮质神经元存活、突触修剪、学习记忆、少突胶质细胞分化和髓鞘形成等过程[5]。在健康情况下,小胶质细胞处于静息状态,没有吞噬功能,但具有一定的吞饮和迁移能力[6]。小胶质细胞可以根据不同的损伤环境信号极化为不同的亚群,具有细胞毒性,损伤神经元的M1型或者具有细胞保护性,促进组织修复功能的M2型。在损伤环境中激活为M1型,分泌大量活性氧和炎症因子,如IL- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和NO等,促进中枢炎症反应放大,加速神经元、髓鞘的损伤和死亡;在神经炎症后期,通过选择性激活途径而极化为M2型,可吞噬清除损伤的细胞减轻二次免疫伤害,又通过分泌精

氨酸酶-1 (arginase-1)、IL-10 等分子对抗炎症, 抑制过度免疫反应引起的突触损伤, 促进轴突再生, 保护髓鞘和神经元[7] [8]。在健康和疾病的两种状态下, 小胶质细胞均和内环境相互作用发挥调控神经元、髓鞘和炎症介质的作用。有研究表明, 通过上调 TREM2 调节小胶质细胞 PI3K/Akt 和 NF- $\kappa$ B 信号通路可以促使缺血性脑损伤模型中小胶质细胞由损伤性的 M1 型转化为保护性的 M2 型[9], 这也为日后治疗 VaD 提供了新的思路。

## 2.2. 星形胶质细胞

星形胶质细胞(Astrocyte, AS)约占中枢神经系统的 30%。它们是大脑和脊髓生理学的组成部分, 对正常神经元发育、突触形成和动作电位的正确传播具有许多重要功能[10]。星形胶质细胞为神经元提供营养支持, 促进突触的形成与功能; 也为血脑屏障提供结构支持, 防止各种外周细胞因子进入脑和脊髓, 破坏脑内环境稳态。在神经炎症或缺血状态下, 活化的星形胶质细胞也可以极化为损伤性的 A1 型和保护性的 A2 型。A1 型又称为反应性星形胶质细胞, 是由经典激活的神经炎性小胶质细胞诱导的。激活的小胶质细胞可以通过分泌 IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$  和补体成分亚基 1q (C1q)来诱导 A1 形成, 这些细胞因子共同作用, 使 A1 失去了促进神经元存活、突触生长、突触形成和吞噬的能力, 并诱导神经元和少突胶质细胞死亡。当 A1 的形成被阻断时, 体内被切断的中枢神经系统神经元的死亡被阻止[11]。有研究证实, 活化的 A1 在一些神经退行性疾病中高度存在, 例如阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)和多发性硬化症(Multiple sclerosis, MS)等[12]。相反, A2 型星形胶质细胞具有神经保护作用具有上调神经营养因子, 促进神经元生长、存活和突触修复等功能。许多信号级联反应与星形胶质细胞有关, 但其中 JAK-STAT3 通路在星形胶质细胞反应性调控中起关键作用[13]。有研究表明通过 JAK-STAT3 信号通路是由多种细胞因子与受体结合而激活, 促进星形胶质细胞的分化和成熟, 支持轴突再生, 减轻脑损伤。

## 2.3. 少突胶质细胞

少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)是在 CNS 中形成髓鞘的细胞, 在向轴突提供代谢和营养支持方面发挥作用。已经显示 OL 分泌许多营养因子, 以增加神经细胞的存活率, 包括胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)和神经营养因子(BDNF)。在 VaD 患者的白质病变中发现成熟的 OL 减少[14]。由此推测促进 VaD 患者大脑中 OL 生成的内源性机制可能是治疗 VaD 的一个新方向。但是, 后续的研究发现在大多数情况下, 很难实现 OL 丢失功能的恢复。其中一个原因可能是由于缺乏支持祖细胞在慢性脑低灌注条件下正确分化的生长因子。迄今为止, VaD 患者体内抑制 OL 再生的详细病理学机制仍然难以确定。随着不断的深入探索, 研究者们用 VaD 动物模型进行了许多基础研究在 VaD 病理生理学取得了一些重要发展。这些动物模型复制了在 VaD 患者中观察到的代表性白质变化, 包括血脑屏障的破坏、神经胶质激活、氧化应激、轴突损伤的脱髓鞘以及脱髓鞘病变中 OPCs 的增加[15]。在 VaD 模型中, 依达拉奉治疗可促进补偿性 OL 生成, 这可能是通过抑制缺氧诱导的自由基以达到减少对正常细胞的损伤[16]。此外, 已经证明了几个具备成为 VaD 治疗中针对少突胶质细胞保护和恢复的靶点, 包括鞘氨醇激酶[17], 血管紧张素 II 型受体[18]、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>协同转运蛋白 1 [19]等。因此, VaD 的病理学机制非常复杂, 准确了解少突胶质细胞损伤与修复功能成为了潜在寻求 VaD 的治疗靶点。

## 3. 周围免疫细胞

由于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)、血-脑脊液屏障(Blood cerebrospinal fluid barrier, B-CSF-B)的存在和胶质细胞限制因子的调控, 在正常情况下, 免疫活性细胞不能进入中枢神经系统实质发挥免疫效

应。但在脑缺血时, 神经炎症参加脑缺血损伤过程, 破坏血脑屏障, 促使外周免疫细胞透过血脑屏障进入脑内, 发挥免疫应答效应, 间接或直接破坏脑实质[20]。B 淋巴细胞群和 T 淋巴细胞群代表获得性免疫系统, 而树突状细胞(Dendritic cells, DCs)负责捕获、处理、呈递抗原给 T 淋巴细胞从而启动初次和二次免疫应答, 是机体免疫反应的始动者。

### 3.1. 树突状细胞

DC 是免疫系统中专职的 APC。在静止期和成熟期, DC 提呈自身抗原导致耐受, 而成熟 DC 在病原体相关分子模式的刺激下提呈抗原, 导致抗原特异性免疫的启动。树突状细胞在哺乳动物的许多主要器官(如皮肤、心脏、肺、肠和脾脏)中被发现, 而长期以来一直被认为在没有神经炎症的情况下大脑中没有树突状细胞[21]。而 CNS 疾病时, 脑内能够检测到 DC [22]。研究证实, DC 在阿尔兹海默症[23]、脑损伤[24]等疾病中发挥着重要作用, 脑缺血再灌注损伤(Cerebral ischemic reperfusion injury, CIRI)过程中脑内 DC 浸润显著增多[25]。脑缺血后[26], 在脑损伤组织中有 DC 样细胞存在, 且随着时间的延长 DC 逐渐增多。表明脑缺血后 DC 参与了脑缺血病理过程, 且表达主要组织相容性复合体 II 类(MHC-II)的细胞产生免疫效应。并且有研究表明, 缺血脑组织中大量出现的 DC 来源是由胶质细胞转化而来, 但其中的功能作用尚未阐明[27]。

### 3.2. T 淋巴细胞群

成熟 T 细胞(即 CD3<sup>+</sup>T 细胞)按 CD 抗原不同可分为 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞两大亚群。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 比值与感染程度呈负相关, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值的大小可作为一个反映机体免疫功能状态的重要指标[28]。不同亚型的 T 细胞在卒中后脑损伤中起着不同的作用。CD8<sup>+</sup>T 细胞主要促进脑损伤, 通过直接或间接杀伤靶细胞发挥促炎作用。CD4<sup>+</sup>T 细胞根据分泌的细胞因子可分为几个亚型。其中, Th1/Th17 和 Th2/Treg 细胞起着相反的作用。Th1 细胞通过分泌促炎细胞因子和增强由 MG 间接介导的神经毒性来促进炎症和加重脑损伤, 而 Th17 细胞则通过分泌 IL-17, 募集中性粒细胞引发局部炎症, 激活 IL-17A 破坏血脑屏障[29], 发挥区别于 Th1 细胞的促炎症作用。Th2 细胞通过分泌抗炎细胞因子和提高胰岛素样生长因子水平来保护脑损伤, 从而增强小胶质细胞的神经保护作用, 而 Treg 的神经保护作用主要与分泌 IL10 有关[30]。

### 3.3. B 淋巴细胞群

调节性 B 细胞就对脑缺血起到了有益的作用。缺乏 B 细胞显著增加了各种白细胞亚群在脑内的浸润, 降低了其功能活性。相反, 将 B 细胞转移到大脑中可以减少梗死面积和外周 T 细胞产生的炎性细胞因子[31]。有研究表明, B 细胞可能导致中风后的认知损害[20]。但在病理条件下, 受损神经元和调节 B 细胞发出 IL-10 和 IL-4 等信号驱动 MG 向 M2 状态极化, 也可抑制中枢神经系统的炎症反应[32]。

## 4. 展望

脑缺血损伤后会发生炎症反应, 炎症反应可修复受损组织, 具有神经保护作用, 但过度表达又可加重脑组织损伤。并且神经炎症级联反应使缺血后脑损伤程度远超过缺血本身, 对于缺血梗死后坏死的脑细胞不可能逆转, 越来越多的研究趋向于抑制炎症反应从而达到保护神经细胞的作用, 通过调控免疫细胞群及其诱导的细胞因子的动态来调节脑内炎症反应, 修复神经功能损伤, 可以成为防治血管性痴呆的新靶点和新思路, 值得进一步探索。

## 基金项目

国家自然科学基金地区基金项目(81960811)。



## 参考文献

- [1] Wang, X.X., Zhang, B., Xia, R. and Jia, Q.Y. (2020) Inflammation, Apoptosis and Autophagy as Critical Players in Vascular Dementia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 9601-9614.
- [2] 程笑, 杨欢, 杨滢霖, 等. XXM 抗神经炎症及抗血管性痴呆的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 422.
- [3] Yang, Q.-Q. and Zhou, J.W. (2019) Neuroinflammation in the Central Nervous System: Symphony of Glial Cells. *Glia*, **67**, 1017-1035. <https://doi.org/10.1002/glia.23571>
- [4] Hirsch, E.C., Hunot, S. and Hartmann, A. (2005) Neuroinflammatory Processes in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **11**, S9-S15. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.10.013>
- [5] Lloyd, A.F. and Miron, V.E. (2019) The Pro-Remyelination Properties of Microglia in the Central Nervous System. *Nature Reviews Neurology*, **15**, 447-458. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0184-2>
- [6] 徐文秀, 张双, 任北大, 等. 免疫细胞在血管性痴呆炎症反应中的调控作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(19): 3230-3233.
- [7] 罗先钦. 芍药苷激活 CB<sub>2</sub>R 对血管性痴呆大鼠的神经保护作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [8] 丁智斌, 宋丽娟, 王青, 等. 从动物模型的视角研究多发性硬化髓鞘保护和再生的小胶质细胞靶点[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(6): 753-757.
- [9] 胥虹贝, 罗勇. 髓样细胞激活受体 2 调控氧糖剥夺/复氧模型小鼠小胶质细胞向 M2 型极化[J]. 解剖学报, 2021, 52(3): 329-336.
- [10] Liddelow, S.A. and Barres, B.A. (2017) Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. *Immunity*, **46**, 957-967. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.006>
- [11] Li, M., Li, Z., Yao, Y., et al. (2017) Astrocyte-Derived Interleukin-15 Exacerbates Ischemic Brain Injury via Propagation of Cellular Immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E396-E405. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612930114>
- [12] Hase, Y., Craggs, L., Hase, M., et al. (2018) The Effects of Environmental Enrichment on White Matter Pathology in a Mouse Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **38**, 151-165. <https://doi.org/10.1177/0271678X17694904>
- [13] Ceyzériat, K., Abjean, L., Carrillo-de Sauvage, M.-A., Haim, L.B. and Escartin, C. (2016) The Complex STATES of Astrocyte Reactivity: How Are They Controlled by the JAK-STAT3 Pathway? *Neuroscience*, **320**, 205-218. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.043>
- [14] Kawabori, M., Kacimi, R., Kauppinen, T., et al. (2015) Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2) Deficiency Attenuates Phagocytic Activities of Microglia and Exacerbates Ischemic Damage in Experimental Stroke. *Journal of Neuroscience*, **35**, 3384-3396. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2620-14.2015>
- [15] Anderson, M., Burda, J., Ren, Y., et al. (2016) Astrocyte Scar Formation Aids Central Nervous System Axon Regeneration. *Nature*, **532**, 195-200. <https://doi.org/10.1038/nature17623>
- [16] 吴婷. 依达拉奉对脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2006.
- [17] Garcia-Bonilla, L., Moore, J.M., Racchumi, G., et al. (2014) Inducible Nitric Oxide Synthase in Neutrophils and Endothelium Contributes to Ischemic Brain Injury in Mice. *The Journal of Immunology*, **193**, 2531-2537. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400918>
- [18] 武梓萌, 罗毅洋, 李倩. 血管紧张素 II 2 型受体的发现发展与临床应用的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(7): 716-721.
- [19] 周亚亚, 贺福初, 姜颖. Na-K-Cl 协同转运蛋白研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(15): 2996-3000.
- [20] Busse, S., Hoffmann, J., Michler, E., Hartig, R., Frodl, T. and Busse, M. (2021) Dementia-Associated Changes of Immune Cell Composition within the Cerebrospinal Fluid. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, **14**, Article ID: 100218. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100218>
- [21] D'Agostino, P.M., Gottfried-Blackmore, A., Anandasabapathy, N. and Bulloch, K. (2012) Brain Dendritic Cells: Biology and Pathology. *Acta Neuropathologica*, **124**, 599-614. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1018-0>
- [22] Irla, M., Küpfer, N., Suter, T., et al. (2010) MHC Class II-Restricted Antigen Presentation by Plasmacytoid Dendritic Cells Inhibits T Cell-Mediated Autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine*, **207**, 1891-1905. <https://doi.org/10.1084/jem.20092627>
- [23] Fisher, Y., Nemirovsky, A., Braon, R. and Monsonego, A. (2011) Dendritic Cells Regulate Amyloid- $\beta$ -Specific T-Cell

- 
- Entry into the Brain: The Role of Perivascular Amyloid- $\beta$ . *Journal of Alzheimer's Disease*, **27**, 99-111. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-102034>
- [24] Bulloch, K., Miller, M.M., Gal-Toth, J., *et al.* (2008) CD11c/EYFP Transgene Illuminates a Discrete Network of Dendritic Cells within the Embryonic, Neonatal, Adult, and Injured Mouse Brain. *Journal of Comparative Neurology*, **508**, 687-710. <https://doi.org/10.1002/cne.21668>
- [25] Gelderblom, M., Leypoldt, F., Steinbach, K., *et al.* (2009) Temporal and Spatial Dynamics of Cerebral Immune Cell Accumulation in Stroke. *Stroke*, **40**, 1849-1857. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534503>
- [26] 李呼伦, 钟照华, 李国忠, 等. 大鼠缺血脑组织中树突状细胞的来源与作用[J]. 中国免疫学杂志, 2002, 18(12): 813-819.
- [27] 李国忠, 闫彬彬, 李呼伦, 等. 大鼠脑缺血后胶质细胞向树突状细胞转化的研究[J]. 中国临床康复, 2004, 8(7): 1240-1242+1401.
- [28] 王瑞. 大脑半球大面积梗死患者外周血 T 淋巴细胞亚群功能与临床转归相关性研究[D]: [博士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [29] Huppert, J., Closhen, D., Croxford, A., *et al.* (2010) Cellular Mechanisms of IL-17-Induced Blood-Brain Barrier Disruption. *The FASEB Journal*, **24**, 1023-1034. <https://doi.org/10.1096/fj.09-141978>
- [30] Wang, S., Zhang, H. and Xu, Y. (2016) Crosstalk between Microglia and T Cells Contributes to Brain Damage and Recovery after Ischemic Stroke. *Neurological Research*, **38**, 495-503. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1188473>
- [31] Chamorro, Á., Meisel, A., Planas, A., *et al.* (2012) The Immunology of Acute Stroke. *Nature Reviews Neurology*, **8**, 401-410. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98>
- [32] Li, K., Yu, W., Cao, R., Zhu, Z. and Zhao, G. (2017) Microglia-Mediated BAFF-BAFFR Ligation Promotes Neuronal Survival in Brain Ischemia Injury. *Neuroscience*, **363**, 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.007>