

反应性星形胶质细胞在颅脑创伤后作用的研究进展

刘源 王蓉

【摘要】 颅脑创伤(TBI)是世界范围内年轻人和成年人致残、致死的最重要的原因之一。TBI死亡率高,而幸存者常伴有身体的残疾、精神障碍等后遗症,为社会发展带来了沉重的负担。星形胶质细胞是TBI后参与损伤和修复的主要细胞。近年来关于TBI继发性损害机制中反应性星形胶质细胞的研究逐渐增多,但仍有许多机制有待阐明,现对TBI后反应性星形胶质细胞参与的几种相关机制进行阐述。

【关键词】 颅脑创伤; 星形胶质细胞; 反应性星形胶质细胞; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.10.016

Role of reactive astrocytes after traumatic brain injury LIU Yuan, WANG Rong. Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing Geriatric Medical Research Center, Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100053, China

【Key words】 Traumatic brain injury; Astrocytes; Reactive astrocytes; Review

颅脑创伤(Traumatic Brain Injury, TBI)是指因开放或闭合性脑损伤引起的脑功能损害。世界范围内每年因车祸、运动、高空坠落或战争及其他原因导致TBI而就医的多达数百万人。TBI病死率非常高,且伤后出现认知功能障碍和抑郁症等神经精神疾病的风险显著增加^[1-2]。

星形胶质细胞(Astrocyte, AST)可感知神经活动及胞外空间组成的变化,其维持稳态的机制对神经元环路功能起着重要的作用。它可为神经元提供屏障,抑制来自突触的神经递质扩散,同时将神经元电绝缘孤立以免受到临近神经元电活动的干扰^[2]。AST是TBI后应对损伤的主要反应细胞^[3-4]。TBI后脑组织炎症反应可产生大量炎症因子,如IL-1 β ,可使AST“激活”,这些被激活的AST可称为反应性星形胶质细胞(Reactive Astrocytes, RAS)。激活的AST产生多种分子,并产生形态变化,这些均被认为是AST在中枢神经系统损伤后活化的标志。其中最突出的是AST肥大和胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)表达上调,这是成熟AST的中间纤维系统的主要组成部分。TBI后常伴随着GFAP的表达上调,AST的肥大和迁移。因此,GFAP表达下调可能会减弱脑损伤后AST激活,这些证据都表

明TBI后上调RAS至关重要。从功能角度来看,目前研究已证实不同类型的RAS在TBI后的损伤机制中可能有以下几种功能:(1)调节炎症反应;(2)隔离屏障功能;(3)调节血脑屏障;(4)损伤后神经元环路重建;(5)突触可逆性。

1 RAS调节TBI相关炎症反应

TBI后局部脑组织损伤引起的炎症反应对清除细胞残骸非常重要^[3]。AST在这一过程中起关键性作用。AST既可做出相应反应又可产生许多炎症调节分子,包括细胞因子、趋化因子和炎症调节因子等。例如,在应激状态、损伤及濒临死亡的AST会释放危险相关分子结构(Danger-associate Molecular Patterns, DAMPs)和警报素(Alarmins)。典型的DAMPs包括高迁移率族蛋白B1(High-mobility Group Box 1, HMGB1)、热休克蛋白、S100蛋白和ATP,这些信号通过吞噬性免疫细胞上的结构识别受体来促进细胞毒性细胞残骸的清除,来减轻炎症反应^[3]。DAMPs通过与结构识别受体结合,如Toll样受体(Toll-like Receptors, TLRs)和晚期糖基化终末产物受体(Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE),可引起AST样识别受体激活NF- κ B信号通路^[5],并产生促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor α , TNF- α)、 α -趋化因子、环氧合酶-2和基质金属蛋白酶9(Matrix Metalloproteinases 9, MMP-9)。有研究指出 β 淀粉样蛋白可以介导AST中RAGE激活自身成为吞噬细胞并吞噬胞外的 β 淀粉样蛋白^[6],这些研究表明在TBI后RAS在清

基金项目:北京市自然科学基金(7132044)

作者单位:100053 首都医科大学宣武医院中心实验室 北京市老年病医疗研究中心 神经变性病教育部重点实验室 北京脑重大疾病研究院

通讯作者:王蓉 Email: rong_wang72@aliyun.com

理神经元及神经胶质毒性淀粉样蛋白中所起的作用。此外,来自细菌性病原体的病原相关分子模式(Pathogen-associated Molecular Patterns, PAMPs),如细菌脂多糖与AST的模式识别受体结合可诱导免疫调节和炎症因子的表达^[7-8]。TBI后因外周免疫抑制可引起外周感染,此时周围的PAMPs可透过受损的血脑屏障渗到中枢神经系统中。PAMPs信号到达RAS和固有免疫细胞后可增强炎症信号,将招募更多的单核细胞、淋巴细胞和中性粒细胞进入到大脑的损伤部位。临床流行病学证据也表明外周感染对脊髓损伤预后不利^[9]。

在AST膜上的模式识别受体介导的NF- κ B信号也可导致细胞肿胀引起细胞毒性水肿,这是TBI后颅内压增高的主要病理生理机制^[10]。相应的,脑外伤后组织损伤引起的HMGB1释放的信号可传递至小胶质细胞,诱导IL-6分泌,进而引起RAS上调水通道蛋白4(Aquaporins 4, AQP4),从而促进水分吸收^[11]。因此,当DAMP信号传递至AST时可诱导它们与吞噬性免疫细胞间的信号传递,从而促进清除潜在的毒性细胞残骸,DAMP还可以直接导致细胞毒性水肿并产生有害的炎症介质。此外,在TBI患者的脑脊液中的HMGB1和线粒体DNA浓度水平的升高与患者致残密切相关^[12]。然而,在TBI后AST通过NF- κ B信号通路也可能产生有益的效果,如促进神经元和神经胶质性生长因子的产生和释放,如脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF)和神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)^[13]。同样,在TBI后,RAS释放的DAMPs,如HMGB1可促进内皮细胞及其祖细胞可促进神经血管重建,血脑屏障及白质损伤的修复^[14-15]。

在不同情况下,识别AST的促炎和抗炎因子及不同的炎症介质非常重要。不同组合的炎症相关分子在不同时段会引起完全不同的星形胶质反应。因此,这种现象赋予了RAS与免疫细胞、神经元、小胶质细胞和血管细胞相互交流的能力,使得AST成为了TBI后各种细胞联动反应的枢纽。如果在此过程中能够控制AST在修复方面增强,而不导致过度的炎症反应,即可促进神经功能修复^[16]。

2 RAS的功能屏障

实验证据表明,AST有助于保护可逆性损伤的组织。在局灶性组织损伤或炎症反应时,RAS可形成疤痕边界来隔离受损/炎症组织和正常神经组织。这些疤痕的边界几乎完全由新生成的AST构成,并未出现单个细胞的伸长过程及其形成的广泛联系的过程。增生性RAS在严重脑损伤周围形成的屏障,有助于调节组织损伤、炎症和指导伤口修复。在

AST敲除的TBI成年小鼠模型中,局部脑穿透伤会加重,神经炎症反应的时间也会延长,并可出现明显的神经退行性改变。在TBI后,RAS的增生形成了一个屏障,可隔离炎症细胞,进而有效遏制损伤部位有害的炎症反应向周围扩散^[17]。RAS可能在保护弥漫性脑损伤的过程中起到了类似的作用,微血管破裂和轴索损伤后仅可看到较轻的炎症反应^[18-19]。有研究发现,AST的隔离保护作用不但在TBI后损伤的脑组织中出现,而且在正常脑组织中也起相应的作用。如神经胶质细胞的足突与血管基膜是构成使血脑屏障具有选择透过性的主要结构,这是血液、脑脊液以及淋巴系统进行有效物质交换的结构基础^[20-21]。AST表达大量的神经免疫-调节因子(Neuroimmune-regulators, NI-Regs),与巨噬细胞的NI-Regs受体结合后通过补体调节蛋白直接抑制吞噬活性或阻碍补体级联的成员,可在空间上限制炎症反应^[3]。RAS也能够诱导T细胞凋亡,从而控制重度TBI后外周淋巴细胞介导的炎症传播。然而,目前仍需要进一步研究的机制是RAS在损伤早期如何确定不可逆损伤的脑组织与周围组织之间形成的疤痕边界,并通过炎症反应使其退化。

3 RAS调节血脑屏障

随着转基因小鼠模型的出现和发展,在体内研究构成血脑屏障的细胞和分子机制的功能得以实现,更有利于研究健康和疾病状态下的AST在血脑屏障中的功能。例如,采用转基因小鼠的早期研究表明,穿透性TBI后的血脑屏障修复严重依赖AST的存在,后者可促进新增生的疤痕形成,并通过转基因小鼠来研究AST以不同的方式影响血脑屏障的完整性。有证据表明,AST分泌的分子可打开或关闭血脑屏障。例如,在炎症细胞因子IL-1 β 刺激下,AST产生并释放血管内皮生长因子,增加血脑屏障通透性,促进白细胞渗出^[22-23]。此外,AST分泌的载脂蛋白E(ApoE)抑制周皮细胞中的环孢素A-NF- κ B-MMP-9通路,增加血脑屏障通透性,起促炎作用^[24]。需要注意的是ApoE基因多态性与多种疾病的机制相关,ApoE4等位基因与阿尔茨海默病(AD)的恶化、脑外伤和脑卒中预后相关^[25-26]。在转基因小鼠中,AST对ApoE4的产生调制导致血脑屏障破坏,诱发炎症反应^[24]。不同情况下,AST释放的分子可降低血脑屏障通透性,促进其修复。如在中枢神经系统损伤后,AST释放的音猬因子(Sonic Hedge Hog, Shh)^[27-28]和维A酸^[29],可作用于内皮细胞来降低血脑屏障的通透性,而IL-1 β 可诱导AST中的Shh下调,并出现血脑屏障通透性增高^[30]。因此,AST是重要的血脑屏障内皮细胞功能的调节因子,其可通过特异的分子机

制来开放、维持或恢复血脑屏障的功能,也可在特定情况下依赖特定的分子信号来调节。

在这样的背景下,RAS改变了AQP4的表达和分布,其紧贴内皮的AQP4的表面失去重极化功能,这对TBI后组织液的平衡造成了影响,引发了水肿^[31],谷氨酸通过与代谢型谷氨酸受体5的结合可改变AQP4在AST的表达也能进一步影响脑水肿^[32]。最近有研究指出,在神经胶质-淋巴系统中RAS的潜在作用机制是将细胞外间隙的脑脊液中的分子和分子碎片清除,包括颅脑损伤的潜在生物标志物^[20, 33]。还有研究指出,神经胶质-淋巴系统在清除中枢神经系统内生性生物标志物中起重要作用,在TBI后可将GFAP和S100B等因子清除至血液中^[34]。

4 RAS与神经元回路功能

在轻度或弥漫性TBI中,损伤脑组织周围及包含AST的神经组织中都会出现轻到中度的RAS增生^[3, 35]。这些肥大的RAS结构和功能的改变不同,分泌的分子也不同,出现炎症停止扩散,并生成瘢痕,而在受伤前这些星形胶质细胞仍与突触和神经元反应。在正常中枢神经系统中,AST对成熟的神经元回路功能的维持起重要作用^[36-37]。在脑损伤后,RAS如何影响神经元回路功能重建需要进一步的研究来说明。

5 RAS调节损伤引起的突触重建

在中枢神经系统发育过程中,AST在多种功能性突触形成过程中起关键作用^[38]。AST分泌的血小板反应蛋白和Hevin可诱导兴奋性突触的结构形成^[39-40]。AST源性磷脂酰肌醇聚糖-4和-6,招募AMPA谷氨酸受体至突触来诱导它们的功能^[41]。此外,AST在突触修剪和吞噬作用中起重要作用,这对于突触神经元回路功能的发展至关重要^[36-37]。最近有研究指出在颅外将面神经切断后,损伤的运动神经元周围会出现RAS反应性增生来保持这些神经元的生存,通过兴奋性传入在血小板反应蛋白和信号转导以及转录激活因子3依赖机制来介导功能性突触恢复^[42]。在脑卒中后,AST表达的血小板反应蛋白-1(Thrombospondin-1, TSP-1)和TSP-2均上调,而在特异性敲除小鼠TSP-1/2后,神经元轴突出芽明显减少,这使损伤的神经元功能恢复受影响^[43]。还有研究指出,TBI后AST的红细胞生成素诱导肝癌细胞株配体-B1(Ephrin-B1)可促进突触重塑^[44]。这些研究结果表明了RAS在创伤后突触和神经回路重组过程中的重要作用。

6 展望

人们日益认识到TBI后不仅可以立即产生相应的症状,而且可能会导致长期的、逐渐出现的后遗症,如TBI可引起行为障碍、癫痫或神经退行性疾病

的易感性增加^[45-46]。而TBI后RAS参与了损伤修复过程,并在上述的5方面中起重要作用。最近研究指出,TBI可引起AST谷氨酸转运体下调,这可能会引起外伤后抑郁^[47];而AST特异性缺失转录因子SOX2可促进TBI后脑功能恢复^[48]。总之,TBI后关于RAS的研究属于热点领域,尚待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Prevalence, associated factors, mood and cognitive outcomes of traumatic brain injury in later life: the health in men study (HIMS)[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30(12): 1 215-1 223.
- [2] Burda JE, Bernstein AM, Sofroniew MV. Astrocyte roles in traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2016, 275 Pt 3: 305-315.
- [3] Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease[J]. *Neuron*, 2014, 81(2): 229-248.
- [4] Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(4): 1 077-1 098.
- [5] Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from Cell Death to New Life[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 422.
- [6] Jones RS, Minogue AM, Connor TJ, et al. Amyloid- β -induced astrocytic phagocytosis is mediated by CD36, CD47 and RAGE[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(1): 301-311.
- [7] Tu Z, Li Y, Dai Y, et al. MiR-140/BDNF axis regulates normal human astrocyte proliferation and LPS-induced IL-6 and TNF- α secretion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 899-905.
- [8] Mayeux J, Katz P, Edwards S, et al. Inhibition of Endocannabinoid Degradation Improves Outcomes from Mild Traumatic Brain Injury: A Mechanistic Role for Synaptic Hyperexcitability[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(2): 436-443.
- [9] Failli V, Kopp MA, Gericke C, et al. Functional neurological recovery after spinal cord injury is impaired in patients with infections[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 11): 3 238-3 250.
- [10] Jayakumar AR, Tong XY, Ruiz-Cordero R, et al. Activation of NF- κ B mediates astrocyte swelling and brain edema in traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(14): 1 249-1 257.
- [11] Laird MD, Shields JS, Sukumari-Ramesh S, et al. High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4 [J]. *Glia*, 2014, 62(1): 26-38.
- [12] Walko TD, Bola RA, Hong JD, et al. Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA: a novel DAMP in pediatric traumatic brain injury[J]. *Shock*, 2014, 41(6): 499-503.
- [13] Kim JH, Kim SH, Cho SR, et al. The Modulation of Neurotrophin and Epigenetic Regulators: Implication for Astrocyte Proliferation and Neuronal Cell Apoptosis After Spinal Cord Injury[J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40(4): 559-567.
- [14] Hayakawa K, Miyamoto N, Seo JH, et al. High-mobility group box 1 from reactive astrocytes enhances the accumulation of endothelial progenitor cells in damaged white matter[J]. *J Neurochem*, 2013, 125(2): 273-280.
- [15] Hayakawa K, Pham LD, Katusic ZS, et al. Astrocytic high-mobility group box 1 promotes endothelial progenitor cell-mediated neurovascular remodeling during stroke recovery[J].

- Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(19): 7 505–7 510.
- [16] Karve IP, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(4): 692–702.
- [17] Wanner IB, Anderson MA, Song B, et al. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3–dependent mechanisms after spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2013, 33(31): 12 870–12 886.
- [18] Csuka E, Hans VH, Ammann E, et al. Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat[J]. Neuroreport, 2000, 11(11): 2 587–2 590.
- [19] Lin Y, Wen L. Inflammatory response following diffuse axonal injury[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(5): 515–521.
- [20] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(147): 147ra111.
- [21] Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain[J]. Science, 2013, 340(6140): 1 529–1 530.
- [22] Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, et al. VEGF–mediated disruption of endothelial CLN–5 promotes blood–brain barrier breakdown[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(6): 1 977–1 982.
- [23] Argaw AT, Asp L, Zhang J, et al. Astrocyte–derived VEGF–A drives blood–brain barrier disruption in CNS inflammatory disease[J]. J Clin Invest, 2012, 122(7): 2 454–2 468.
- [24] Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A[J]. Nature, 2012, 485(7 399): 512–516.
- [25] Mahley RW, Huang Y. Apolipoprotein e sets the stage: response to injury triggers neuropathology[J]. Neuron, 2012, 76(5): 871–885.
- [26] Yamagata K, Nakayama C, Suzuki K. Dietary β –carotene regulates interleukin–1 β –induced expression of apolipoprotein E in astrocytes isolated from stroke–prone spontaneously hypertensive rats[J]. Neurochem Int, 2013, 62(1): 43–49.
- [27] Alvarez JI, Dodelet–Devillers A, Kebir H, et al. The Hedgehog pathway promotes blood–brain barrier integrity and CNS immune quiescence[J]. Science, 2011, 334(6 063): 1 727–1 731.
- [28] Alvarez JI, Katayama T, Prat A. Glial influence on the blood brain barrier[J]. Glia, 2013, 61(12): 1 939–1 958.
- [29] Mizee MR, Nijland PG, van der Pol SM, et al. Astrocyte–derived retinoic acid: a novel regulator of blood–brain barrier function in multiple sclerosis[J]. Acta Neuropathol, 2014, 128(5): 691–703.
- [30] Wang Y, Jin S, Sonobe Y, et al. Interleukin–1 β induces blood–brain barrier disruption by downregulating Sonic hedgehog in astrocytes[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110 024.
- [31] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(4): 265–277.
- [32] Shi Z, Zhang W, Lu Y, et al. Aquaporin 4–Mediated Glutamate–Induced Astrocyte Swelling Is Partially Mediated through Metabotropic Glutamate Receptor 5 Activation[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 116.
- [33] Thrane AS, Rangroo TV, Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema[J]. Trends Neurosci, 2014, 37(11): 620–628.
- [34] Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system[J]. J Neurosci, 2015, 35(2): 518–526.
- [35] Liu Y, Wang R, Zhao Z, et al. Short–term caloric restriction exerts neuroprotective effects following mild traumatic brain injury by promoting autophagy and inhibiting astrocyte activation[J]. Behav Brain Res, 2017, 331: 135–142.
- [36] Molofsky AV, Kelley KW, Tsai HH, et al. Astrocyte–encoded positional cues maintain sensorimotor circuit integrity[J]. Nature, 2014, 509(7 499): 189–194.
- [37] Sasaki T, Ishikawa T, Abe R, et al. Astrocyte calcium signalling orchestrates neuronal synchronization in organotypic hippocampal slices[J]. J Physiol, 2014, 592(13): 2 771–2 783.
- [38] Clarke LE, Barres BA. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(5): 311–321.
- [39] Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, et al. Thrombospondins are astrocyte–secreted proteins that promote CNS synaptogenesis[J]. Cell, 2005, 120(3): 421–433.
- [40] Kucukdereli H, Allen NJ, Lee AT, et al. Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte–secreted proteins Hevin and SPARC[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(32): E440–e449.
- [41] Allen NJ, Bennett ML, Foo LC, et al. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors[J]. Nature, 2012, 486(7 403): 410–414.
- [42] Tyzack GE, Sitnikov S, Barson D, et al. Astrocyte response to motor neuron injury promotes structural synaptic plasticity via STAT3–regulated TSP–1 expression[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4 294.
- [43] Liauw J, Hoang S, Choi M, et al. Thrombospondins 1 and 2 are necessary for synaptic plasticity and functional recovery after stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(10): 1 722–1 732.
- [44] Nikolakopoulou AM, Koeppen J, Garcia M, et al. Astrocytic Ephrin–B1 Regulates Synapse Remodeling Following Traumatic Brain Injury[J]. ASN Neuro, 2016, 8(1): 1–18.
- [45] Kovacs SK, Leonessa F, Ling GS. Blast TBI Models, Neuropathology, and Implications for Seizure Risk[J]. Front Neurol, 2014, 5: 47.
- [46] Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(3): 156–166.
- [47] Piao CS, Holloway AL, Hong–Routson S, et al. Depression following traumatic brain injury in mice is associated with down–regulation of hippocampal astrocyte glutamate transporters by thrombin[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017: 0271678X17742792.
- [48] Chen C, Zhong X, Smith DK, et al. Astrocyte–Specific Deletion of Sox2 Promotes Functional Recovery After Traumatic Brain Injury[J]. Cerebral Cortex, 2017: 1–16.

(收稿日期: 2017-09-24)