

IL-33与低灌注在脑白质高信号机制中的研究进展

Research Progress of IL-33 and Hypoperfusion in White Matter Hypersignaling Mechanism

韩玥莹 张晓璇*

Yueying Han Xiaoxuan Zhang*

承德医学院附属医院 中国·河北承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 脑白质高信号 (White Matter Hyperintensities, WMH) 是脑小血管病的主要影像学指标, 由于其起病隐匿, 容易被临床医生忽视, 但随着疾病进展, 患者可逐渐出现认知功能下降、步态障碍、二便失禁、缺血性卒中等。目前普遍认为年龄和高血压是脑白质高信号的最主要的危险因素, 但对于其主要的机制, 存在较多争议, 目前认为其发生、发展可能是多方因素的结果。这篇综述通过讨论脑白质高信号各个机制之间的相互关系, 并对脑白质高信号发病机制中炎症及低灌注的具体机制提供最新数据并进行综述。

Abstract: White matter hyperintensities (WMH) is the main imaging indicator of small cerebral vascular disease. Due to its insidious onset, it is easy to be ignored by clinicians. However, with the progression of the disease, patients may gradually have cognitive decline, gait disorder, urinary incontinence, ischemic stroke and so on. At present, it is generally believed that age and hypertension were the main risk factors for white matter hyperintensities. However, there are many disputes over the main mechanism of white matter hyperintensities. In this review, we discuss the relationship between the various mechanisms of high signal in white matter, and provide the latest data and review the specific mechanisms of inflammation and hypoperfusion in the pathogenesis of high signal in white matter.

关键词: 脑白质高信号; IL-33; 低灌注

Keywords: White matter hyperintensities; IL-33; hypoperfusion

DOI: 10.12346/pmr.v4i6.7950

1 引言

脑白质高信号的患病率与年龄呈正相关, 有研究^[1]表明在年龄为 60~70 岁的老年人中, 87% 会出现皮质下白质高信号, 68% 会出现室旁白质高信号; 在年龄为 80~90 岁的人群中, 100% 有皮质下高信号, 95% 有脑室周围白质高信号。脑白质高信号的病理表现主要为病变区域脑白质脱髓鞘, 轴突丢失、侧脑室前角胶质细胞增生等病理变化^[2]。目前白质高信号的机制尚不明确, 主要认为与血脑屏障破坏、低灌注、内皮损伤^[3]、炎症及氧化应激^[4]有关。

IL-33 又称 IL-1F11, 属于 IL-1 家族中的第 11 个成员, ST2 是 IL-33 的特异性受体, IL-33 与其结合后通过特定的信号通道发挥细胞因子的作用^[5]。IL-33 在脑组织中高表达,

主要由内皮细胞、星形胶质细胞、神经元、小胶质细胞等表达。慢性脑缺血诱发的神经炎症是引起 WMH 的重要因素, 并且慢性脑缺血的病理生理机制包括免疫炎症损伤、氧化应激损伤、内皮功能障碍、血脑屏障损伤^[6]等。因此 IL-33、低灌注既是导致 WMH 的重要因素, IL-33 又与低灌注的发生相关。鉴于此, 文中对脑白质高信号的炎症及低灌注机制的相互作用的热点研究进行综述。

2 IL-33 与低灌注

Yang 等^[7]研究发现, 短暂性大脑中动脉闭塞 (TMCAO) 60min 后, IL-33 在少突胶质细胞和星形胶质细胞中的表达迅速增加。缺血脑中 IL-33/ST2 信号的激活导致 M2 小胶质

【作者简介】韩玥莹 (1995-), 女, 中国辽宁朝阳人, 硕士, 住院医师, 从事脑血管病研究。

【通讯作者】张晓璇 (1979-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 副主任医师, 从事脑血管病研究。

细胞极化, M2 样小胶质细胞具有高表达的抗炎和营养因子, 在缺血脑中起到保护作用。另有 Luo 等^[8] 建立大脑中动脉阻塞 (MCAO) 小鼠模型的实验表明, IL-33 缺陷小鼠可见 M1 和 M2 巨噬细胞样小胶质细胞免疫反应。侧脑室注射 IL-33 可部分恢复 IL-33 缺陷小鼠加重的脑缺血再灌注损伤。Jiao 等^[9] 研究发现, 脑缺血时 IL-33/ST2 信号的激活还可以改善星形胶质细胞的反应, 进而以胶质源性神经营养因子依赖的方式对缺血神经元起到保护作用。综上所述, IL-33 在血脑屏障修复以及小胶质细胞极化等方面对脑神经元起到保护作用, 并且与脑内的血流量有着一定的关系。

3 低灌注通过神经炎症诱导脑白质病变

脑低灌注产生的有害物质被释放后, 小胶质细胞等免疫应答细胞免疫应答细胞被激活, 并通过细胞因子、炎症介质和炎性途径导致脑白质损伤。Kitamura 等^[10] 发现, 脑缺血导致血脑屏障被破坏后, 引起脑实质内免疫炎症反应的产生, 进而加重白质损害。Duncombe 等^[11] 研究发现, 在慢性低灌注动物模型中, 随着低灌注时间的增加白质区髓鞘逐渐分解, 免疫组化方法可见髓鞘碱性蛋白降解和髓鞘碎片。小胶质细胞极化在低灌注诱导脑白质高信号的过程中发挥重要作用。Miyamoto 等^[12] 实验发现, 长期脑低灌注可导致少突胶质细胞成熟受损, A1 星形胶质细胞 (细胞毒性) 数量增多, 少突胶质细胞的分化障碍及 A1 星形细胞增多均可以导致脑白质损伤。综上可知, 低灌注时, 小胶质细胞被激活并产生炎症反应, 继发脱髓鞘等病变进而诱导脑变质病变。

4 IL-33 与脑白质之间的关系

Chen 等^[13] 发现脑出血后侧脑室注射 IL-33 可减轻脑出血后短期和远期神经功能缺损、WMH、神经元变性和细胞死亡, 促进小胶质细胞表型由 M1 向 M2 转化, 该结果表明 IL-33 通过促进小胶质细胞 M2 极化, 减轻脑出血后神经元损伤和 WMI。Wang 等^[14] 通过构建小鼠短暂性大脑中动脉闭塞模型, 并向腹腔注射 IL-33 的实验结果表明, IL-33/ST2 信号通路通过促进小胶质细胞向 M2 型极化对缺血性脑卒中后白质损伤发挥保护作用。另有 Xie 等^[15] 实验研究发现, IL33 以依赖小胶质细胞 / 巨噬细胞的方式保护少突胶质细胞和少突胶质细胞免受缺血性损伤, 改善脑白质完整性。脑白质损伤的病理变化主要为少突胶质细胞死亡以及脱髓鞘改变, 因此 IL-33 可能通过诱导少突胶质细胞极化以及髓鞘的形成具有保护作用。

5 结语

由于缺乏神经病理学研究目前对脑变质病变的病理相关性和确切发病机制的仍然不完全了解。目前认为 WMH 的病理可能主要为脱髓鞘, 神经纤维密度减少, 多灶性脑白质

微梗死及胶质细胞增生等。WMH 的机制主要与血脑屏障破坏、低灌注、内皮损伤、炎症及氧化应激有关。研究表明血管炎症标记物与脑白质病变之间有很大的相关性, 但目前的研究还无法确定炎症是脑变质病变导致的还是由脑白质病变继发的。低脑血流量也与 WMH 的发病有关, 但围绕低灌注和 WMH 之间的因果关系存在争议。目前对于 WMH 的发病机制仍有不完全的理解, 需要进一步的神经病理学和临床前研究来证实当前的观点并详细展示所涉及的过程。需要进行大规模的人群研究, 以了解与 WMH 的发生、严重程度和预后相关的各种内表型。全面了解 WMH 开发背后的机制将有助于及早采取预防措施以及为脑白质病变的治疗提供依据。

参考文献

- [1] Wardlaw J M. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study: the Rotterdam Scan Study[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001,70(1):2-3.
- [2] 胡文立,杨磊,李譔婷,等.中国脑小血管病诊治专家共识2021[J]. *中国卒中杂志*,2021,16(7):716-726.
- [3] Wong S M, Jansen J F A, Zhang C E, et al. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease[J]. *Neurology*,2019,92(15):e1669-e1677.
- [4] 马慧,赵路清,张娟.脑白质高信号的病理生理学机制[J].*国际脑血管病杂志*,2020,28(8):620-624.
- [5] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines[J]. *Immunity*,2005,23(5):479-490.
- [6] 穆浩月,鞠奕,赵性泉.慢性脑缺血病理生理机制与临床表现的研究进展[J].*中国医学前沿杂志(电子版)*,2021,13(4):21-25.
- [7] Yang Y, Liu H, Zhang H, et al. ST2/IL-33-Dependent Microglial Response Limits Acute Ischemic Brain Injury[J]. *Neurosci*, 2017, 37(18):4692-4704.
- [8] Luo Q, Fan Y, Lin L, et al. Interleukin-33 Protects Ischemic Brain Injury by Regulating Specific Microglial Activities[J]. *Neuroscience*,2018(385):75-89.
- [9] Jiao M, Li X, Chen L, et al. Neuroprotective effect of astrocyte-derived IL-33 in neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Neuro inflammation*,2020,17(1):251.
- [10] Kitamura A, Manso Y, Duncombe J, et al. Long-term cilostazol treatment reduces gliovascular damage and memory impairment in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):4299.
- [11] Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between

- rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Clin Sci (Lond)*,2017,131(19):2451-2468.
- [12] Miyamoto N, Magami S, Inaba T, et al. The effects of A1/A2 astrocytes on oligodendrocyte lineage cells against white matter injury under prolonged cerebral hypoperfusion[J]. *Glia*,2020,68(9):1910-1924.
- [13] Chen Z, Xu N, Dai X, et al. Interleukin-33 reduces neuronal damage and white matter injury via selective microglia M2 polarization after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Brain Res Bull*,2019(150):127-135.
- [14] 王春慧.IL-33/ST2信号通路对缺血性脑卒中后白质损伤的保护作用[D].郑州:郑州大学,2020.
- [15] Xie D, Liu H, Xu F, et al. IL33 (Interleukin 33)/ST2 (Interleukin 1 Receptor-Like 1) Axis Drives Protective Microglial Responses and Promotes White Matter Integrity After Stroke[J]. *Stroke*,2021,52(6):2150-2161.