

脑源性微粒在头颈部肿瘤放射性脑损伤中对小胶质细胞极化作用的研究进展

杜家虞¹ 唐洁¹ 张倩¹ 马晓洁¹

[关键词] 头颈部肿瘤;放射性脑损伤;小胶质细胞极化;脑源性微粒

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.01.023

[中图分类号] R739.91 [文献标志码] A

Research progress of brain-derived microparticles on microglia polarization in radiation-induced brain injury of head and neck tumors

Summary Radiation brain injury(RBI) is one of the complications of radiotherapy for head and neck malignant tumors, which has a serious impact on the prognosis and quality of life of patients. The existence of radiation-induced brain injury not only limits the radiation therapy dose of head and neck malignant tumors, but also restricts the efficacy of tumor patients, and has a serious impact on the prognosis and quality of life of patients. The pathogenesis of radiation-induced brain injury is not yet completely clear, we use various clinical treatment for radiation brain injury patients to alleviate some clinical symptoms, but it cannot effectively reverse the brain injury process. In recent years, with the further exploration of radiation-induced brain injury and the accumulation of clinical experience, studies have found that microglial polarization plays an important role in radiation-induced brain injury, and brain-derived particles can activate microglia. This article reviews the research progress of brain-derived microparticles on the polarization of microglia in radiation-induced brain injury of head and neck tumors.

Key words head and neck neoplasms; radiation-induced brain injury; microglia polarization; brain-derived particles

放射性脑损伤是头颈部恶性肿瘤放射治疗后最严重的并发症之一,常常是不可逆的,并在很大程度上影响了患者的生存期限和生存质量。小胶质细胞是中枢神经系统中先天性免疫系统的主要成分。在放射性脑损伤后的神经炎症中,小胶质细胞发挥了重要的清除和协调修复作用。脑源性微粒(BDMP)是由受损细胞中提取的细胞片段,能够将抗原从母细胞表达到其他细胞中,激活胞内信号通路。近期研究发现 BDMP 可以与小胶质细胞结合并激活小胶质细胞,促进炎症因子的释放^[1-2]。因此,更好地了解 BDMP 与小胶质细胞的相互关系及与炎症反应的内在联系,将有助于寻找新的治疗方法来应对与预防放射性脑损伤。本文就 BDMP 在头颈部肿瘤放射性脑损伤中对小胶质细胞极化作用研究进展作一综述。

1 小胶质细胞在放射性脑损伤中的作用

小胶质细胞是中枢神经系统的重要免疫细胞,主要分布在大脑和脊髓,来源于大脑发育过程中的原始巨噬细胞,占大脑总数的 12% 左右^[3]。小胶质细胞是中枢神经系统免疫防御的第一道防线。它不仅能够清除感染、炎症和神经退行性病变中产生的坏死细胞,还能有效监测中枢神经网络系统微环境的生物学变化^[4]。处于静息状态的小胶质细

胞,一般呈胞体较小、突触长的分枝状,能够促进中枢神经系统的正常修复和再生,在中枢神经系统的自我平衡维持和免疫监视中扮演了重要角色^[5]。

越来越多的研究发现,在大脑受到辐射诱导损伤时,中枢神经系统炎症可以直接诱导小胶质细胞增殖、迁移或激活。小胶质细胞能被中枢神经系统内的炎性递质、毒素和缺失抑制信号所激活^[6]。激活后的小胶质细胞表现为胞体变大、突触缩短的阿米巴状,具有强大的细胞吞噬功能,并能大量释放促炎反应因子,还能使外周巨噬细胞顺利穿过血脑屏障进入中枢神经系统^[7]。研究发现,中枢神经系统中小胶质细胞的激活反应是异质的,可以分为两种完全相反的激活类型:M1 型(促炎型)和 M2 型(抗炎型)。促炎型也被称为经典活化型的“M1”型细胞,该型细胞能够诱导 iNOS 和 NF- κ B 途径并释放各种促炎因子,例如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6,以及超氧化物、ROS 和 NO 等,这些物质能够损伤周围组织;抗炎型也被称为旁路活化型的“M2”型细胞,包括替代激活和获得性激活的状态,该型细胞分别由 IL-4、IL-13 和 IL-10、TGF- β 诱导,促进细胞碎片和错误折叠蛋白的吞噬作用,促进 ECM 重建和组织修复,并通过释放大量的神经营养因子:IL-10、IGF-1 和 IL-4 等支持神经元存活^[8]。所以,在有效刺激 M2 表型的同时抑制 M1 表型,目前被认为是一种治疗中枢神经系统炎症及其相关感染性

¹ 川北医学院(四川南充,637000)

通信作者:马晓洁,E-mail:maxiaojie8@sina.com

疾病的潜在方法。

除炎症反应外,小胶质细胞的吞噬功能也是参与维持神经系统平衡的重要机制^[9]。在中枢神经系统受到损伤后,被激活的小胶质细胞和巨噬细胞一起吞噬死亡细胞、凋亡细胞和髓鞘碎片^[10]。研究表明,辐射能激活小胶质细胞的吞噬功能,进一步吞噬凋亡神经元和髓鞘碎片。有研究显示,小胶质细胞吞噬功能的增强与P2Y6受体蛋白表达的增多密切相关,并可直接被特异性P2Y6受体抑制剂所抑制。MRS2578作为P2Y6受体的拮抗剂,能有效抑制小胶质细胞的正常吞噬功能,使辐射后的凋亡神经元不被小胶质细胞吞噬并抑制髓鞘修复再生。在放射性脑损伤介导的小胶质细胞吞噬作用中,P2Y6受体发挥着关键性的吞噬促进作用。研究发现,在RBI中,Rac1-MLCK信号通路参与了P2Y6受体介导的小胶质细胞的吞噬作用^[11]。因此,抑制小胶质细胞的吞噬作用很有可能成为放射性脑损伤的一个潜在治疗方法。

2 BDMP在放射性脑损伤中的作用

微粒(MP)是源自受损细胞的细胞碎片,能够呈现出抗原从亲本细胞转移到其他细胞以激活细胞内信号通路。BDMP是MP家族的一员,由受损细胞中提取的细胞片段,具有膜、线粒体、内质网等结构,能够将抗原从母细胞表达到其他细胞中,激活胞内信号通路^[12]。神经元和胶质细胞在中枢神经系统受到损伤后,均可产生BDMP。目前研究发现,由BDMP介导的神经炎症反应贯穿于放射性脑损伤的全过程,在放射性脑损伤中发挥了重要作用^[13]。①直接损伤:首先射线引起的细胞损伤会诱导BDMP释放,被释放的BDMP不仅可以直接损伤神经细胞,还能刺激周细胞和内皮细胞,使血脑屏障开放。BDMP直接进入循环血,刺激体内白细胞产生炎症反应,进而对中枢神经系统造成损伤^[13-16]。②间接损伤:目前有研究发现,微粒可以促进免疫复合物的形成,介导中性粒细胞释放白三烯,放大免疫炎症反应^[12]。免疫细胞与BDMP结合后,BDMP携带的促炎物质将改变免疫细胞的生物活性。所以在辐射后,免疫炎症反应能够通过刺激VEGF表达,使血脑屏障通透性增加。这样不仅导致脑组织碎片及炎性细胞微粒大量释放进入外周血,同时外周循环系统炎性细胞也可直接进入脑组织,从而进一步加重免疫炎症反应,损伤神经元细胞^[17]。

越来越多的研究发现:放射性脑损伤后循环血和脑脊液中微粒水平显著升高,且颈动脉血比中心静脉血中白细胞来源微粒更高^[18]。在放射性脑损伤发生后,被损伤的大脑神经元及神经胶质细胞的细胞膜和细胞器均能够以BDMP的形式释放入血,并且其具有高度的促凝活性和较强的促炎活性,可以直接导致放射性脑损伤后凝血功能障碍^[19]。研究发现,在脑损伤的急性期外周血中,我

们可以检测到脑源性mtMP,其占外周血中BDMP的总体含量的比例超过50%^[17]。因此,放射性脑损伤后的免疫炎症反应异常和凝血功能障碍与BDMP密切相关。但BDMP在人体内的清除机制仍不清楚,因此,BDMP有可能揭示放射性脑损伤发生发展的机制。

3 BDMP与M1型和M2型极化小胶质细胞的关系

研究发现,BDMP可以与小胶质细胞结合并激活小胶质细胞,促进炎症因子大量释放^[20]。目前关于放射性脑损伤后BDMP对小胶质细胞活化的发生机制尚不完全清楚,但小胶质细胞作为中枢神经系统中重要的一种先天免疫细胞,其活化与免疫系统的炎性反应激活途径密切相关^[21]。目前的研究表明,小胶质细胞应答反应途径主要是通过模式识别受体(PRRs)、离子通道和其他神经递质受体信号介导的炎性因子(TNF、IL-1 β)、趋化因子和NO的趋化产生。在小胶质细胞的激活机制研究中,目前普遍认为NF- κ B信号复合体通路是小胶质细胞生长过程中介导炎性因子活化释放的最主要的一条信号通路^[22]。被激活的TLR4通过MyD88-IRAK-TAF6-TAK1信号复合体激活两条下游途径,其中主要包括常见的NF- κ B和MAPKs途径。然而,对于放射性脑损伤引起的小胶质细胞活化具体的机制尚不清楚。

小胶质细胞对神经系统既可产生一定的神经毒性又具有保护神经细胞的作用^[23]。促炎型作用的表现主要为:在中枢神经系统损伤后期,M1型小胶质细胞过度活化,诱导中枢神经系统细胞产生慢性炎性因子,如NO、TNF- α 、IL-6、自由基、蛋白水解酶等,导致中枢神经细胞变性、坏死,对CNS造成严重损害。而抗炎型作用的表现主要为:M2型小胶质细胞的激活、增殖不仅能够有效地促进细胞修复突触、吞噬凋亡神经细胞和迁移干细胞至中枢神经炎症及其损伤修复部位,对促进中枢神经系统功能恢复发挥着重要作用,而且还可以分泌神经组织的营养和生长因子,如分泌脑源性中枢神经生长因子(NGF)、TGF- β 、胰岛素样生长因子1和脑源性中枢神经营养因子(BDNF)等,对于支持神经组织生长功能的修复发挥着重要的促进作用^[24]。目前,控制M1型和M2型的活化信号已被研究发现,但脑内局部环境可以同时提供活化M1型和M2型小胶质细胞的信号。因此,决定小胶质细胞反应的关键可能是M1型与M2型的比值大小^[25]。研究发现:M1型小胶质细胞在IL-13、IL-10、TGF- β 等多种细胞因子的作用下可以向M2型小胶质细胞极化,发挥抗中枢神经系统炎症的重要作用并有效地促进神经组织修复^[26]。目前,通过抑制和调节BDMP的产生和释放成为目前临床治疗该疾病的新途径^[27]。

4 展望

放射性脑损伤(radiation brain injury)是脑部恶性肿瘤患者接受放射治疗后出现的正常脑组织损伤。由于放射性脑损伤的病理机制复杂多样,因此目前临床缺乏标准、规范的治疗方案,临床治疗只能依据既往经验及合并症的相关临床表现治疗,不能做到提前预防以及发生后的有效治疗。因此研究放射性脑损伤的发生机制,有助于进行早期预防和及时有效的治疗。对于原发性头颈部肿瘤或转移瘤来说,放射治疗仍是非手术治疗的有效方法。但放射后部分患者出现记忆力、注意力和执行能力进行性受损,对患者生活质量产生深远影响。其中神经炎症被认为是放射后认知功能障碍的重要原因。小胶质细胞激活根据其脑损伤后的极化状态和功能反应来决定对中枢神经系统是否有益。一方面,小胶质细胞是机体中枢神经系统发生损伤或疾病时的第一道细胞免疫防线,脑损伤后,小胶质细胞可以清除细胞碎片、产生神经保护因子和协调神经修复,有助于放射性脑损伤后神经功能的恢复;另一方面,小胶质细胞也可能失调,产生的大量促炎细胞因子和具有毒性的免疫递质可以严重阻碍中枢神经系统的正常修复并导致神经细胞功能障碍和死亡。虽然 BDMP 已被证明具有小胶质细胞激活作用,但其对小胶质细胞极化作用机制仍不清楚。通过调节微粒的释放成为目前诊治治疗该疾病的新途径^[26]。研究提示,放射性脑损伤后患者血液中的许多 BDMP 会逐渐聚集到放射性损伤区,其进一步发展变化的机制是什么?放射性脑损伤的信号传导通路是怎样的?是否可通过基因修饰或 MP 干预来有效阻断或增强其相关变化?BDMP 是否能够促进小胶质细胞向 M1 型极化,抑制 M2 型极化,进而加重放射性脑损伤?因此,增加 BDMP 的清除是否可以减轻其对小胶质细胞的极化作用,从而减轻放射性脑损伤?这将很有可能为临床治疗头颈部肿瘤放射性脑损伤提供新思路,开辟新途径。

参考文献

- [1] 贾庆明,罗海清,余忠华.放射性脑损伤发病机制与治疗方法研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(12):1236-1239.
- [2] 王小瑜,严美娟.小胶质细胞极化在创伤性脑损伤中的作用及潜在的药物干预治疗靶点[J].南通大学学报,2018,38(3):195-199.
- [3] Lu YP, Huang HF, Gao XZ, et al. A promising new class of irradiation tolerant materials: Ti₂ZrHfV_{0.5}Mo_{0.2} high-entropy alloy[J]. J Materials Sci Tech, 2019, 35(3): 369-373.
- [4] Rosin JM, Kurrasch DM. Bisphenol A and microglia: could microglia be responsive to this environmental contaminant during neural development? [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 315(2): E279-E285.
- [5] 廖燕凌,邱丽丽,杨建军,等.小胶质细胞与突触可塑性在神经精神性疾病中的作用[J].临床麻醉学杂志,2016,32(11):1141-1143.
- [6] 刘涓漪,陈乃耀.辐射诱导神经炎症反应中小胶质细胞的活化机制[J].神经解剖学杂志,2018,34(1):129-132.
- [7] 李锐莉,金建闻,张慧峰,等.红花注射液通过抑制脊髓小胶质细胞激活及炎症因子的释放缓解大鼠炎性痛的研究[J].中南药学,2019,17(11):1859-1863.
- [8] 杨程显,包新杰,王任直.小胶质细胞极化在脑缺血中的研究进展[J].中国医药导报,2019,16(30):34-37.
- [9] 李晶文,张丽,张连峰.小胶质细胞在神经发育和神经退行性疾病中的吞噬作用与调节机制[J].中国比较医学杂志,2018,28(4):120-126.
- [10] 王歆雨,杨峻.神经炎症对两种神经退行性疾病影响的分析[J].中国现代医生,2019,57(4):165-168.
- [11] Xu Y, Hu W, Liu Y, et al. P2Y6 Receptor-Mediated Microglial Phagocytosis in Radiation-Induced Brain Injury[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(6): 3552-3564.
- [12] 徐汝明,顾颖,杨帆,等.微粒在动脉粥样硬化发生和发展中的作用[J].第二军医大学学报,2019,40(4):430-434.
- [13] 张建新.颅脑创伤后循环血中脑源性微粒的研究[J/OL].中华神经创伤外科电子杂志,2017,3(2):65-67.
- [14] 张旭阳,王新军,付旭东,等.轻型颅脑损伤伴轻度认知功能障碍患者血清 HMGB1 和 TLR2 及 TLR4 水平及其临床意义研究[J].中国全科医学,2019,22(6):673-677.
- [15] 王敏红,颜颂旭. HMGB1/TLR2 表达对颅脑损伤继发认知功能障碍的作用[J].浙江创伤外科,2019,24(3):452-453.
- [16] 白晓斌,霍龙伟,谢万福.齐墩果酸通过抑制 JAK-STAT 通路对 SAH 后早期脑损伤大鼠模型 HMGB1 表达的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18(16):1688-1692.
- [17] 廖浩杰,余杨生,林玫君,等.电离辐射诱导 microRNA 改变及其对放射性脑病的影响[J].医学综述,2018,24(3):422-427.
- [18] 郭容,涂晓坤,李夏春,等.放射性脑损伤的发病机制及药物防治的研究进展[J].巴楚医学,2019,2(2):113-117.
- [19] 黄旭锐,黄海威.放射性脑损伤炎症反应机制的研究进展[J].中华放射医学与防护杂志,2018,(11):22-23.
- [20] Rong H, Fan Y, Yang M, et al. Brain-derived microparticles activate microglia/macrophages and induce neuroinflammation[J]. Brain Res, 2018, 1694: 104-110.
- [21] 张宗奇,付岩,杨拼,等.桂皮醛对小胶质细胞激活和 COX-2 表达的影响[J].中药药理与临床,2017,33(3):34-38.
- [22] Hellweg CE. The Nuclear Factor- κ B pathway: A link to the immune system in the radiation response[J]. Cancer Lett, 2015, 368: 275-289.

个性化音乐治疗耳鸣的机制及研究进展*

李刚^{1△} 李明¹ 张剑宁¹

[关键词] 耳鸣;个性化;音乐疗法

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.01.024

[中图分类号] R764.45 [文献标志码] A

Mechanism and research progresses of personalized music in the treatment of tinnitus

Summary Personalized music has a good application prospect in treating tinnitus. Although scholars at home and abroad have discussed the relevant literature, its mechanism, methods and research progress have not been described in detail. In view of the above situation, this paper introduces several methods of our department in using natural sound to treat tinnitus and shares experience. Hope to provide reference for further research on music therapy for tinnitus in the future.

Key words tinnitus; individuation; music therapy

主观性耳鸣是指在无外界声或电刺激存在的情况下,产生于患者耳内或颅内的一种主观的听觉感知。随着社会的发展,人们的精神压力逐渐增大,环境噪声污染越来越重,人口老龄化和耳鸣患病年轻化趋势明显,耳鸣的发病率也逐年增高。国外耳鸣的流行病学调查发现耳鸣的成人患病率为 4.4%~15.1%^[1],其中 1%~3% 的耳鸣患者生活质量受其严重影响,常伴随烦躁、失眠、焦虑和抑郁等症状,甚至自杀倾向。2017 年国内大连市对体检人群进行耳鸣流行病学调查发现耳鸣发生率为 32.4%(566/1748)^[2]。由于耳鸣病因和发病机制的不确定,目前还缺乏疗效确切的治疗手段。但从近年国内外文献可看出,相较于其他耳鸣治疗方法,声音疗法被广泛运用于耳鸣临床治疗,2014 年美国《耳鸣临床应用指南》也推荐声音疗法。掩蔽疗法和习服疗法是目前公认的行之有效的声治疗方法,但都存在局限性,如 Feldman 研究表明任何

噪声对掩蔽曲线为分离型和不能掩蔽型的耳鸣患者均无效;习服疗法虽可运用于所有耳鸣患者,但所需时间较长,患者不能长期坚持。随着医学和数字化技术的发展及精准医学概念的提出,国内外学者制定出个性化音乐治疗方案以针对不同类型的耳鸣患者,本文将不同方案的作用机制及研究进展综述如下。

1 耳鸣神经音乐疗法

耳鸣神经音乐疗法(neuromonics tinnitus therapy, NTT)主要由耳鸣咨询和个性化音乐组成。该方法在 1996 年由澳大利亚的 Davis 提出,即运用个性化音乐代替传统噪声掩蔽,通过间断性音乐刺激动态掩蔽患者的耳鸣信号使患者降低对其的敏感性。此法所选音乐根据耳鸣患者听力曲线进行音乐频谱修改来弥补听力损失以确保声音频率的广泛性(上至 12.5 kHz)而使相应的神经元都受到同等刺激;同时音乐要选择放松的,节奏与静息平均心率要相一致(60~80 次/min),使患者达到最优放松状态以改善患者听觉系统和边缘系统及自主神经系统的负关联。Davis 至今进行了 3 项临床试验^[3-4](大约 110 例患者),1996 年进行了第 1 项临床试验,把 30 例患者交替分为音乐组和噪声组,分别给予个性化音乐和白噪声,治疗 7 个月

*基金项目:上海市市属博士学科点建设基金(No: B201710);上海市卫生和计划生育委员会中医药科技创新项目(No:ZYKC201701016)

¹上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院耳鼻咽喉科 耳鸣和听觉过敏中心(上海,200437)

[△]现在云南中医药大学基础医学院(昆明,650500)

通信作者:张剑宁,E-mail:eternityz@sina.com

[23] Wu T, Geng J, Guo W, Gao J, et al. Asiatic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro and in vivo by destroying mitochondria[J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(1): 65-72.

[24] 李明哲,王春成,王衍全,等. 益气活血汤内服联合电针对 SCI 患者神经功能康复的疗效分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(18): 2545-2547.

[25] Gay F, Mina R. Redefining the treatment paradigm for

multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(6): 743-744.

[26] Uceru AC, Bakiri L, Roediger B, et al. Fra-2-expressing macrophages promote lung fibrosis in mice[J]. J Clin Invest, 2019, 129(8): 3293-3309.

[27] Bao LQ, Nhi DM, Huy NT, et al. Tacrolimus prevents murine cerebral malaria[J]. Immunology, 2017, 150(2): 155-161.

(收稿日期:2019-12-19)