

高原脑水肿血脑屏障损伤的研究进展

李玥¹ 孙艳秋^{2*}

1 青海大学研究生院 2 青海省人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10112

[摘要] 急性高原病(acute mountain sickness,AMS)是指个体迅速暴露于高海拔环境(通常在2500米以上)或者从高海拔进入更高海拔地区时,由于低氧环境下体内氧气供应不足导致的综合征。高原脑水肿(high altitude cerebral edema,HACE)被认为是AMS发展的终末结果,其主要特征是由于低氧环境引发的脑水肿和血脑屏障(blood brain barrier, BBB)损伤。随着高原病研究的深入,越来越多的文献报道了与HACE相关的分子机制,了解这些分子在HACE发病过程中的角色,将为未来的研究提供重要基础。为此,本文旨在综述当前研究中涉及的主要相关基因,从而为深入探讨HACE的发生机制提供参考。

[关键词] 高原脑水肿; 血脑屏障; 分子机制; 研究进展

中图分类号: R373.3+1 文献标识码: A

Research progress on high-altitude cerebral edema and blood-brain barrier injury

Yue Li¹ Yanqiu Sun^{2*}

1 Graduate School, Qinghai University 2 Department of Radiology, Qinghai Provincial People's Hospital

[Abstract] Acute mountain sickness (AMS) is a syndrome that occurs when an individual is rapidly exposed to high altitude environments (usually above 2500 meters) or enters a higher altitude area from a lower one, due to insufficient oxygen supply in the body caused by low oxygen environment. High altitude cerebral edema (HACE) is considered the terminal result of AMS, characterized by cerebral edema and damage to the blood-brain barrier (BBB) caused by low oxygen environment. With the deepening of research on high altitude diseases, more and more literature reports the molecular mechanisms related to HACE. Understanding the roles of these molecules in the pathogenesis of HACE will provide an important basis for future research. Therefore, this article aims to review the main related genes in current research, thereby providing a reference for further exploration of the pathogenesis of HACE.

[Key words] high altitude cerebral edema; blood brain barrier; molecular mechanism; research progress

急性高原病(acute mountain sickness, AMS)是一种由于快速上升至高海拔地区而引发的生理性疾病,主要表现为头痛、恶心、呕吐、乏力和失眠等症状。HACE为高原脑病的终末阶段,若未及时得到救治会危及生命,后果严重。大量研究发现,发生HACE的关键是血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的损伤。血脑屏障不仅是脑血管具有而其他组织血管所不具备的特殊结构,还是血液和脑组织之间独特的动态调节界面,主要功能是及时排出、降解脑组织中的代谢产物或有害物质,保护脑组织免受潜在有害物质的影响,维持脑微环境稳态和正常神经功能^[1]。BBB在结构上由脑内毛细血管内皮细胞及其细胞间的紧密连接、基膜、星形胶质细胞以及周细胞组成^[2],这些成分共同确保血脑屏障的稳定。深入探讨相关基因的表达及其调控机制,对理解高原疾病及脑部病理状况具有重要意义。本文综合近年来国内外学者对HACE领域的研究成果,对其发病机制

进行阐述。

1 低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)

HIF-1是一种氧敏感的转录激活因子,在正常条件下其表达量较低,但在缺氧环境中会显著上调^[3]。HIF-1是一种异源二聚体,主要由HIF-1 α 和HIF-1 β 两个亚单位组成。HIF-1 α 是氧气调节蛋白,稳定性和表达水平受到氧含量的影响,其表达水平决定了HIF-1在细胞内的活性。随着对AMS的深入研究发现,HIF-1 α 作为调控细胞对低氧应激反应的关键因子,在HACE的发展过程中发挥了广泛的作用^[4]。马倩倩等^[5]的实验证明,低压低氧条件下大鼠脑组织内HIF-1 α 表达量呈现依时递增趋势。另外,Tetsuhiro等人^[6]的研究表明,在小鼠脑损伤模型中,脑组织内HIF-1 α 的表达上调,并伴随BBB通透性进一步增加,血脑屏障被破坏。提示HIF-1 α 在缺氧应激下被激活,通过促进血脑屏障的损伤,参与HACE的发生。

2 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

VEGF是一类促血管生成的细胞因子,具有促进血管内皮细胞生长和增强血管通透性等功能。低氧环境能够诱导VEGF的表达水平上升,从而在大脑适应低氧条件的生理机制中发挥重要作用。有实验研究,通过将大鼠暴露于不同海拔高度,以观察和评估脑组织内VEGF蛋白含量、BBB通透性及脑含水量的变化。结果显示,与低海拔区相比,暴露于高海拔区的大鼠脑组织内VEGF mRNA的表达及其活性显著上调,这一增幅与血脑屏障通透性和脑含水量的增加幅度完全一致,进一步证实了VEGF在高原低氧环境下促进BBB通透性增强的重要性^{[7][8]}。有研究表明,缺氧通过诱导HIF-1生成和VEGF生成是缺氧导致BBB通透性增大的原因之一^[9]。提示VEGF的表达上调通过破坏血脑屏障的完整性,进而诱发HACE。

3 水通道蛋白(aquaporin, AQP)

水通道蛋白是一类广泛存在于哺乳动物组织细胞膜上的蛋白质。迄今为止,已经发现了十三种不同类型的水通道蛋白^[10],这些蛋白质在调节细胞内外水分平衡等重要生理过程中起着关键作用,且不同组织器官表达的水通道蛋白亚型有所不同。其中,水通道蛋白-4(AQP-4)在脑组织中分布最为广泛,是中枢神经系统的主要水通道。AQP-4在血脑屏障的血管周围膜及与基底膜直接接触的星形胶质细胞终足膜中表达丰富,这一特性表明AQP-4在调节大脑水平衡和维持脑内环境稳定中扮演关键角色^[11]。研究发现,当大鼠暴露于低压低氧环境中时,其脑组织含水量显著增加,同时AQP-4在脑毛细血管壁和胶质纤维中的表达增强^{[12][13]}。此外,有研究报道,在处于缺氧环境时,敲除AQP4基因的小鼠脑水肿的严重程度显著低于未敲除的小鼠^[14],提示AQP-4与血脑屏障通透性的变化密切相关,其增强表达可能是高原脑水肿发生的机制之一。

4 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)

基质金属蛋白酶是一组依赖Zn²⁺的蛋白酶家族,能够降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的绝大部分蛋白成分,在组织重塑和细胞迁移等过程发挥作用。基质金属蛋白酶-9(MMP-9),也称明胶酶-B,是MMPs家族的主要成员。通常情况下, MMP-9在正常脑组织中的表达水平较低,但在低氧环境下其表达显著上调,显示出其在应对缺氧状态下的关键作用。有实验研究表明,大鼠脑内MMP-9的表达随BBB通透性增高而上调,脑组织含水量亦增多,提示MMP-9作用于血脑屏障内皮细胞间的紧密连接和基底膜,通过破坏细胞外基质的动态平衡导致BBB破坏,通透性增加,从而在HACE的发生发展中发挥显著作用^[15]。另外, Alluri等^[16]发现,给予MMP-9特异性抑制剂能够有效维持细胞间的紧密连接和细胞骨架的完整性,从而减轻BBB损伤,对其功能障碍和通透性增加具有保护作用,侧面提示了BBB通透性增强、脑组织水肿与MMP-9表达上调有关。

5 炎症介质(inflammatory mediator)

炎症介质是机体炎症反应的重要诱导因子,通过参与炎症

信号的调节和传递,增加血管通透性,导致组织损伤。越来越多的研究证据支持炎症是HACE发生的重要危险因素。缺氧和炎症反应之间的相互作用在高原病的发生中发挥关键作用,当机体暴露于高海拔地区时,通常会观察到有着炎症介质的增加、炎症反应的增强^[17]。低氧环境下,起主要作用的炎症因子是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)与其次级因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)^{[18][19]}。已有研究证实,高原缺氧环境下大鼠脑组织TNF- α 的含量随海拔增高而增多,同时,这一变化与BBB通透性峰度一致,表明TNF- α 表达的增加引起血脑屏障的损伤,导致脑组织的水肿和功能障碍,继而引起HACE的发生^[20]。

6 紧密连接蛋白(tight junction)

紧密连接蛋白主要由claudins家族蛋白、occludin家族蛋白、tricellulin家族蛋白和连接黏附分子蛋白组成,这些蛋白显著限制了分子流动,有助于维持细胞的极性与功能完整性^[21]。已有研究证据表明, claudin-5、occludin和ZO-1是目前公认的敏感生物指标,能够有效反映血脑屏障通透性的变化^[22]。其中, claudin-5是最主要的紧密连接成分,在稳定血脑屏障方面起重要作用。有研究报道,缺乏claudin-5的小鼠表现出明显的血脑屏障损伤,无法有效维持其正常功能,导致脑组织的保护机制受到影响^[23]。有研究报道,在急性低压低氧状态下,大鼠脑组织claudin-5 mRNA、occludin mRNA及ZO-1 mRNA表达均有不同程度的增多^[5]。这一现象表明,这些紧密连接蛋白的上调可能是机体对低氧环境的一种适应反应,表达增加的同时伴随着血脑屏障通透性的增大,最终导致血脑屏障损伤。

综上所述,现有研究已明确指出,低氧诱导因子-1(HIF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、水通道蛋白-4(AQP-4)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、炎症介质及紧密连接蛋白等多种生物分子在血脑屏障损伤过程中发挥着关键作用。这些分子通过各自独特的机制相互作用,参与调节血脑屏障的完整性和通透性,从而影响高原脑水肿的发生与发展。尽管已有大量研究为这些分子在HACE发病机制提供初步依据,但其具体作用机制尚未完全阐明。同时,不同个体对高原环境的适应能力存在差异,这可能与上述生物分子的表达水平及其功能状态密切相关。因此,深入研究这些分子的调控机制,将有助于揭示高原脑水肿的复杂病理过程,不仅为高原脑水肿的预防、早期诊断和及时干预提供了新的理论依据和实践途径,还可为开发新型的治疗策略奠定基础,从而提高高原地区人群的健康水平。

[参考文献]

- [1]Fu B M. Transport across the blood-brain barrier[J]. Molecular, Cellular, and Tissue Engineering of the Vascular System,2018:235-259.
- [2]Abbott N J, Patabendige A A K, Dolman D E M, et al. Structure and function of the blood-brain barrier[J]. Neurobiology of disease,2010,37(1):13-25.
- [3]Rowland K J, Yao J, Wang L, et al. Up-regulation of

hypoxia-inducible factor 1 α and hemodynamic responses following massive small bowel resection[J]. Journal of pediatric surgery,2013,48(6):1330-1339.

[4]陈敬威,杨艺,魏艳娜,等.缺氧诱导因子-1 α 在高原低氧脑损伤中的研究进展[J].解剖学杂志,2022,45(1):61-65.

[5]马倩倩,汪晓洲,张伟,等.急性低压低氧对大鼠血脑屏障相关连接蛋白和通透性的影响[J].青海医学院学报,2021,042(001):19-27.

[6]Higashida T, Kreipke C W, Rafols J A, et al. The role of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury[J]. Journal of neurosurgery, 2011, 114(1):92-101.

[7]周其全,王静,汪云利,等.血管内皮生长因子在高原暴露下血脑屏障通透性改变中的作用及其与脑水肿的关系[J].西北国防医学杂志,2007,(05):321-324.

[8]邓志宽,钱桂生,黄桂君,等.血管内皮生长因子在高原脑水肿形成中作用的实验研究[J].中国临床神经科学,2005,(04):362-364.

[9]Yeh W L, Lu D Y, Lin C J, et al. Inhibition of hypoxia-induced increase of blood-brain barrier permeability by YC-1 through the antagonism of HIF-1 α accumulation and VEGF expression[J]. Molecular pharmacology, 2007, 72(2):440-449.

[10]Magni F, Sarto C, Ticozzi D, et al. Proteomic knowledge of human aquaporins[J]. Proteomics, 2006, 6(20):5637-5649.

[11]Nielsen S, Nagelhus E A, Amiry-Moghaddam M, et al. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain[J]. Journal of Neuroscience, 1997, 17(1):171-180.

[12]杨晓文,可金星,陶忠芬,等.高原环境中大鼠脑水肿与水通道蛋白4的表达变化[J].中国临床康复,2005,(09):84-86.

[13]梁林,杨术旺,龚海英,等.高原脑水肿大鼠脑组织水通道蛋白-4表达的变化及意义[J].新乡医学院学报,2014,31(02):90-92.

[14]Badaut J, Lasbennes F, Magistretti P J, et al. Aquaporins

in brain: distribution, physiology, and pathophysiology[J]. Journal of cerebral blood flow & metabolism, 2002, 22(4):367-378.

[15]谌秋华.高压氧对大鼠脑缺血再灌注损伤脑组织基质金属蛋白酶-9表达的影响[J].南昌大学学报(医学版),2012,52(4):12-15+21.

[16]Alluri H, Wilson R L, Anasooya Shaji C, et al. Melatonin preserves blood-brain barrier integrity and permeability via matrix metalloproteinase-9 inhibition[J]. PLoS one, 2016, 11(5):e0154427.

[17]Shi Z, Jiang X, Geng Y, et al. Expression profile of cytokines and chemokines in a mouse high-altitude cerebral edema model[J]. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2023, 37:03946320231177189.

[18]是文辉,许永华,宋来阳,等.急性低氧暴露下大鼠脑组织的病理学改变及脑IL-6、TNF- α 的表达变化[J].实验动物科学,2016,33(04):58-62.

[19]Hartmann G, Tschöp M, Fischer R, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein[J]. Cytokine, 2000, 12(3):246-252.

[20]王旭萍.炎症介质在高原暴露下血脑屏障通透性改变中的作用及相互关系[J].高原医学杂志,2007,(04):37.

[21]Zhao Y, Gan L, Ren L, et al. Factors influencing the blood-brain barrier permeability[J]. Brain research, 2022, 1788:147937.

[22]Branca J J V, Maresca M, Morucci G, et al. Effects of cadmium on ZO-1 tight junction integrity of the blood brain barrier[J]. International journal of molecular sciences, 2019, 20(23):6010.

[23]Nitta T, Hata M, Gotoh S, et al. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice[J]. The Journal of cell biology, 2003, 161(3):653-660.

作者简介:

李玥(1998—),女,汉族,河南周口人,在读硕士研究生、研究方向:放射影像学(ct方向)。