

<http://www.journals.zju.edu.cn/med>

脑内肥大细胞在多发性硬化和 Wernicke 脑病中的作用

潘 杰, 胡薇薇, 陈 忠 综述

(浙江大学医学院 药理教研室, 浙江 杭州 310058)

[摘 要] 肥大细胞作为机体固有免疫系统的一种多功能效应细胞,它在免疫反应等病理和生理过程中的作用已研究得较深入,但是,对于它在中枢神经系统疾病中的作用了解得仍较少。近年研究发现,肥大细胞是多发性硬化以及 Wernicke 脑病发生、发展过程中的重要因素。多发性硬化是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘为特征的慢性疾病,而 Wernicke 脑病是与物质代谢紊乱有关的疾病。肥大细胞可能通过其释放的介质,促进神经损伤,加快病程并加重病情。深入研究肥大细胞与这两种疾病的内在关系,并进一步研发针对疾病过程中肥大细胞的药物,将为它们的诊治提供新的方向。

[关键词] 肥大细胞; 多发性硬化/脑脊髓液; 韦尼克脑病; 脱髓鞘自身免疫疾病, 中枢神经

[中图分类号] R 744.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2006)06-0678-05

Role of brain mast cell in multiple sclerosis and Wernicke's encephalopathy

PAN Jie, HU Wei-wei, CHEN Zhong (*Department of Pharmacology, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*)

[Abstract] Mast cell which is considered to participate in immune response has long been studied. However its true role in center nervous system is still unknown. Recently, mast cell has been found to play an important function during the process of multiple sclerosis and Wernicke's encephalopathy in the brain. Multiple sclerosis is an inflammatory demyelinating disease, and Wernicke's encephalopathy is caused by deficiency of thiamine. Mast cell deteriorates the neuronal damage and the course of diseases by their mediators. Such studies may supply new idea on the therapy of these diseases.

[Key words] Mast cells; Multiple sclerosis/csf; Wernicke encephalopathy; Demyelinating autoimmune diseases, CNS

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2006, 35(6):678-682.]

肥大细胞来源于CD34⁺骨髓多能造血干细胞,胞内含有组胺、肝素、蛋白酶、白介素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、神经生长因子(NGF)和化学趋化因子等多种物质^[1-2]。当受到相应刺激时,肥大细胞脱颗粒释放大量的介质,参与多种病理生理过程。在最近的几十年中,肥大细胞在中

收稿日期: 2005-04-04 修回日期: 2006-07-11

基金项目: 浙江省科技厅国际合作基金资助项目(NO. 2004C34002)

作者简介: 潘 杰(1981—),女,浙江大学医学院2000级七年制学生。

通讯作者: 陈 忠(1968—),男,教授,博士生导师,从事神经药理学研究工作;E-mail: chenzhong@zju.edu.cn

枢神经系统疾病中的作用受到了较大的重视,研究步伐也大大加快。多发性硬化是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘为特征的慢性疾病,Wernicke脑病则被认为是与物质代谢紊乱有关的疾病,两者危害均较大,严重影响患者的生活质量。近年脑内肥大细胞在这两种疾病中的作用也引起了众多学者的关注。

1 肥大细胞与多发性硬化

多发性硬化(MS)是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘为特征的慢性疾病,实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)是它的大鼠动物模型。MS的主要病理改变是血脑屏障的破坏,血管周围的T细胞、巨噬细胞浸润,脑内白质的脱髓鞘,神经轴突损伤和最终神经系统功能的丧失^[3]。在其病理过程中炎症细胞被招募进入中枢神经系统是最为重要的步骤。该步骤的实现至少需要血脑屏障的改变,趋化因子及其受体的激活,以及血液中白细胞黏附于脑血管内皮细胞表面,进而迁入中枢神经系统等条件。肥大细胞是多种细胞因子和化学介质的重要来源,许多肥大细胞源性的物质都可直接或间接地在MS/EAE中起作用。目前许多研究发现,肥大细胞主要聚集在MS斑块边缘和脑内小动静脉周围^[4]。MS患者的中枢神经系统中肥大细胞的数量和活性都有增加^[5],而且在MS患者的脑脊液和血浆中,肥大细胞源性物质的浓度也有升高^[6]。其中TNF- α 是一种较强的炎症细胞因子,而且可溶性的TNF受体也在MS患者的脑脊液中被发现^[7]。研究者推测,TNF- α 通过调节血管内皮细胞黏附分子如ICAM-1和VCAM-1等的表达,而增加血脑屏障对炎症细胞的通透性。此外TNF- α 还可以通过破坏产生髓磷脂的细胞,分解髓磷脂和诱导细胞因子分泌而改变血脑屏障的通透性。类胰蛋白酶能直接或通过激活激肽释放酶原催化激肽原产生缓激肽,从而增加血管通透性,产生的缓激肽还可激活单核细胞。这些被激活的单核细胞存在于中枢神经系统的血管周围,它们能诱导前炎症因子(TNF- α , IL-6和IL-1)的合成和释放,进一步作用于血脑屏障^[8]。此外,类胰蛋白酶还能够通过激活内皮细胞的蛋白酶活化受体2(PAR

-2),而影响P-选择素的表达即影响白细胞与血管内皮细胞的相互作用,从而影响其从外周进入中枢神经系统的过程^[8]。组胺是一种重要的肥大细胞源性的介质,它能够直接刺激血管内皮细胞表面P-选择素表达的增加,从而促进白细胞的滚动和黏附,加快炎症细胞从外周到中枢的迁移过程^[10]。此外,肥大细胞分泌的具有蛋白溶解作用的酶具有分解髓磷脂的功能,加重了神经轴突的脱髓鞘损伤。近年有研究者发现,MS患者的中枢神经系统病灶中某些肥大细胞特异性的基因表达增加^[10]。上述证据表明,肥大细胞与人类MS的发生发展有较密切的关系。

在EAE大鼠的研究中发现,脑组织中肥大细胞脱颗粒的比例在疾病发作之前就有很大幅度地提高,而且其数量也随着该病的临床发作而上升^[11]。进一步的研究表明,在EAE大鼠脑和脊髓中发生炎性脱髓鞘的部位也正好是肥大细胞聚集的部位。同样,肥大细胞源性的介质在EAE的发病中也起了重要的作用。有报道,TNF- α 基因敲除的大鼠不会发生EAE^[12]。另外,相对于其他动物而言,大鼠对中枢神经系统脱髓鞘性疾病具有更高的易感性,研究发现大鼠脑内有较多的肥大细胞。这些现象均提示肥大细胞与大鼠EAE存在联系。

有研究者发现,肥大细胞稳定剂能够抑制肥大细胞引起的血管通透性的增加,改善和减轻人类及其动物模型的MS/EAE症状^[13];肥大细胞阻断剂羟嗪能够减轻肥大细胞脱颗粒的程度,抑制大鼠EAE病变的进一步加重^[14]。使用compound 48/80诱导肥大细胞脱颗粒后,白细胞沿血管内皮细胞表面的滚动会增加而加快炎症过程,从而加快了MS的发生。这些结果都提示肥大细胞在MS/EAE中的重要作用。2000年,Brown等人为探讨肥大细胞在EAE中的作用,通过对肥大细胞缺陷W/W(v)大鼠的实验研究发现,虽然EAE在肥大细胞缺陷W/W(v)大鼠及其野生型同窝大鼠中均能被诱发,但与野生型同窝大鼠相比,W/W(v)大鼠发病时间较晚,而且病情轻,发病率低^[15]。进一步研究发现,接受骨髓源性肥大细胞(BMMC)移植的W/W(v)大鼠恢复了对EAE的易感性,即发病

时间缩短,发病率提高,临床症状严重^[16]。另外,有研究者在对猴EAE的研究中也发现了类似的结果^[17]。上述研究资料表明,肥大细胞参与了动物体内MS的发病过程。

虽然肥大细胞在MS中的作用已经受到了较大的关注,而且研究也进行得较深入,但肥大细胞在MS的发病中所起的确切作用,作用环节以及起作用的具体因素等问题,还有待于进一步研究。

2 肥大细胞与 Wernicke 脑病

硫胺素(维生素B1)代谢紊乱与人类的多种疾病有关。其中,Wernicke脑病(WE)是目前硫胺素缺乏所导致的最常见后果之一。WE多见于慢性酗酒者,但是在非酗酒人群诸如AIDS、恶性肿瘤(比如白血病)、肾功能衰竭、消化道疾病患者中也有病例报道。在病理上,急性期WE主要表现为神经细胞变性坏死,毛细血管扩张,点状出血,血管内皮细胞以及胶质细胞增生;慢性期可有乳头体萎缩,病变区实质成分丧失,脑室扩大等。病变主要位于脑室周围丘脑、下丘脑、乳头体、中脑导水管周围、第四脑室顶和小脑上蚓部,具有选择性和对称性的特点。但其发病的具体机制尚不明,研究者推测谷氨酸-NMDA受体介导的兴奋毒性,乳酸中毒,自由基生成,细胞凋亡和能量产生障碍等都可能与WE的发生有关^[18]。给予缺乏硫胺素的食物同时每日注射吡啶硫胺(一种脑内硫胺素焦磷酸激酶选择性抑制剂),可以建立WE的PTD(pyrithiamine-induced thiamine deficiency)大鼠模型,此模型较好地模拟了人类WE。

丘脑是WE的易感部位,而且也是脑内肥大细胞分布的最主要部位。我们研究发现,大鼠脑内98%的肥大细胞位于丘脑^[19]。在PTD大鼠的丘脑中可见血管周围组织水肿和血脑屏障破坏,但在这些改变发生之前,肥大细胞就已出现了广泛的脱颗粒现象^[19-20]。还有研究发现,硫胺素缺乏导致了丘脑内肥大细胞数量的增加,推测这可能是细胞经受损的血管内皮细胞之间的紧密连接而迁移入丘脑的。且在丘脑中不同部位损伤出现的时间先后顺序也是不同的,通常两侧早于中央。这恰与肥大细胞在丘脑内的

分布相关,研究发现丘脑两侧部的肥大细胞数量和脱颗粒细胞的比例都要比中央部高,并且肥大细胞脱颗粒最早也是发生于两侧部。因此,研究者认为肥大细胞可能是硫胺素缺乏导致WE的重要中间因素,它参与了WE发病过程。

但是,关于肥大细胞通过什么途径引起WE的发病,目前尚在研究中。肥大细胞能释放大量血管活性物质和致炎因子,研究者推测这些物质的过度释放造成了PTD大鼠的血管通透性改变和组织损伤而引发WE。在这些肥大细胞来源的物质中,研究者对组胺的作用进行了较深入的探讨。

肥大细胞是脑内组胺的重要来源。脑内大约50%的组胺来源于肥大细胞,尤其是在丘脑中,近90%的组胺来源于该细胞。组胺可以通过调节血管管径和通透性而改变血脑屏障的通透性^[21]。磁共振检查提示,在人类急性WE病例中确实存在受累区域的水肿和血脑屏障的异常改变。运用微透析技术研究发现,在硫胺素缺乏的大鼠的丘脑和海马中,胞外的组胺浓度均上升。有研究结果显示,在PTD大鼠丘脑内有血管管径扩大和血脑屏障通透性增加,血管内皮细胞NO合成酶和NADPH硫辛酰胺脱氢酶活性上升,出现诱导性NO合成酶(iNOS)免疫组化染色阳性的小胶质细胞,自由基含量以及胞外谷氨酸浓度和NMDA兴奋毒性增加,神经元减少等改变^[22-23]。这些资料提示,组胺与最终的组织损伤可能存在重要的关系。组胺促使WE中组织产生病理改变的可能机制包括:①增加血管通透性^[21];②促进NO的释放^[22];③促进脑内PTD诱导小胶质细胞增生^[22];④增加炎性介质和氧自由基的生成和释放^[24];⑤增强NMDA受体介导的钙离子内流,神经元水肿和兴奋毒性,促进谷氨酸释放^[25-26]。

另外,其他多种肥大细胞源性细胞因子也都可促进自由基和NO的产生,提高胞外谷氨酸水平,降低pH,导致或加剧神经元的破坏。过量的谷氨酸可通过NMDA受体产生神经毒性作用,导致Ca²⁺超载,Na⁺、Cl⁻内流,K⁺外流,细胞水肿,并且增加早期快反应基因C2fos和C2jun的表达,最终导致脑内细胞死亡。而且也有研究已经证明,PTD大鼠模型的丘脑等组

织中有氧自由基和胞外谷氨酸含量的升高,以及酸中毒^[23]。

肥大细胞在人类WE中作用的直接研究证据仍相对欠足,与WE的关系有待于更深入研究,如刺激脑内肥大细胞脱颗粒的物质以及机制,肥大细胞在WE中所发挥的确切作用,WE中病变的区域选择性作用发生的生化和生理基础等。

目前,用于治疗MS的免疫抑制和免疫调节药物疗效并不十分理想。WE若能早期诊断,急性期患者经大剂量硫胺素补充疗法治疗后可获得较好预后,但该病常因诊断不及时而延误治疗,因此总体疗效不甚满意。既然肥大细胞在MS和WE中有着不容忽视的作用,那么这是否意味着调节肥大细胞的功能会为这两种疾病提供有效的治疗方法呢?以下是基于肥大细胞在这两种疾病中的表现和作用而提出的若干可能治疗原则:①减少中枢神经系统中肥大细胞的数量;②抑制肥大细胞脱颗粒;③降低肥大细胞源性化学介质的活性。希望通过对肥大细胞在上述两种疾病的发生和进展过程中作用的概括总结,能够为寻求两者的临床诊断和治疗的新途径提供一个切入点。

References:

- [1] THEOHARIDES T C, BIELORY L. Mast cells and mast cell mediators as targets of dietary supplements [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, 93(2 Suppl 1): S24-34.
- [2] CHEN Zhong, HU Wei-wei (陈忠, 胡薇薇). Histamine and diseases of central nervous system [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Science* (浙江大学学报: 医学版), 2004, 33(3): 185-188. (in Chinese)
- [3] KRUGE P G. Mast cells and multiple sclerosis: a quantitative analysis [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2001, 27(4): 275-280.
- [4] THEOHARIDES T C, COCHRANE D E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress [J]. *J Neuroimmunol*, 2004, 146(1-2): 1-12.
- [5] ZAPPULLA J P, AROCK M, MARS L T, et al. Mast cells: new targets for multiple sclerosis therapy? [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 131(1-2): 5-20.
- [6] SHARIEF M K, NOORI M A, CIARDI M, et al. Increased levels of circulating ICAM-1 in serum and cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis. Correlation with TNF-alpha and blood brain barrier damage [J]. *J Neuroimmunol*, 1993, 43(1-2): 15-22.
- [7] MALAMUD V, VAAKNIN A, ABRAMSKY O, et al. Tryptase activates peripheral blood mononuclear cells causing the synthesis and release of TNF-alpha, IL-6 and IL-1beta: possible relevance to multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 138(1-2): 115-122.
- [8] COTTRELL G S, AMADESI S, SCHMIDLIN F, et al. Protease-activated receptor 2: activation, signaling and function [J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31(part 6): 1191-1197.
- [9] TORRES R, DE CASTELLARNAU C, FERRER L L, et al. Mast cells induce upregulation of P-selectin and intercellular adhesion molecule 1 on carotid endothelial cells in a new in vitro model of mast cell to endothelial cell communication [J]. *Immunol Cell Biol*, 2002, 80(2): 170-177.
- [10] ROBBIE-RYAN M, BROWN M. The role of mast cells in allergy and autoimmunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(6): 728-733.
- [11] BRENNER T, SOFFER D, SHALIT M, et al. Mast cells in experimental allergic encephalomyelitis: characterization, distribution in the CNS and in vitro activation by myelin basic protein and neuropeptides [J]. *J Neurol Sci*, 1994, 122(2): 210-213.
- [12] PROBERT L, AKASSOGLU K, KASSIOTIS G, et al. TNF-alpha transgenic and knock-out models of CNS inflammation and degeneration [J]. *J Neuroimmunol*, 1997, 72(2): 137-141.
- [13] ESPOSITO P, CHANDLER N, KANDERE K, et al. Corticotrophin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(3): 1061-1066.
- [14] DIMITRIADOU V, PANG X, THEOHARIDES T C, et al. Hydroxyzine inhibits experimental allergic encephalomyelitis (EAE) and associated

- brain mast cell activation [J]. **Int J Immunopharmacol**, 2000, 22(9): 673-684.
- [15] SECOR V H, SECOR W E, GUTEKUNST C A, et al. Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis [J]. **J Exp Med**, 2000, 191(5): 813-822.
- [16] BROWN M A, TANZOLA M B, ROBBIE-RYAN M. Mechanisms underlying mast cell influence on EAE disease course [J]. **Mol Immunol**, 2002, 38(16-18): 1 373-1 378.
- [17] LETOURNEAU R, ROZNIECKI J J, DINITRIADOU V, et al. Ultrastructural evidence of brain mast cell activation without degranulation in monkey experimental allergic encephalomyelitis [J]. **J Neuroimmunol**, 2003, 145(1-2): 18-26.
- [18] LANGLAIS P J, MCREE R C, NALWALK J A, et al. Depletion of brain histamine produces regionally selective protection against thiamine deficiency-induced lesions in the rat [J]. **Metab Brain Dis**, 2002, 17(3): 199-210.
- [19] HU Wei-wei, CHEN Zhong, XU Li-sha, et al (胡薇薇, 陈 忠, 徐莉莎, 等). Changes of brain mast cells after transient global ischemia in rats [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报: 医学版), 2004, 33(3): 193-196. (in Chinese)
- [20] MCREE R C, TERRY-FERGUSON M, LANGLAIS P J, et al. Increased histamine release and granulocytes within the thalamus of a rat model of Wernicke's encephalopathy [J]. **Brain Res**, 2000, 858(2): 227-236.
- [21] BROWN R E, STEVENS D R, HAAS H L. The physiology of brain histamine [J]. **Prog Neurobiol**, 2001, 63(6): 637-672.
- [22] CALINGASAN N Y, PARK L C, CALO L L, et al. Induction of nitric oxide synthase and microglial responses precede selective cell death induced by impairment of oxidative metabolism [J]. **Am J Pathol**, 1998, 153(2): 599-610.
- [23] HAZELL A S, PANNUNZIO P, RAMA RAO K V, et al. Thiamine deficiency results in downregulation of the GLAST glutamate transporter in cultured astrocytes [J]. **Glia**, 2003, 43(2): 175-184.
- [24] ABBOTT N J. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability [J]. **Cell Mol Neurobiol**, 2000, 20(2): 131-147.
- [25] SKAPER S D, FACCI L, KEE W J, et al. Potentiation by histamine of synaptically mediated excitotoxicity in cultured hippocampal neurones: a possible role for mast cells [J]. **J Neurochem**, 2001, 76(1): 47-55.
- [26] SHELTON M K, MCCARTHY K D. Hippocampal astrocytes exhibit Ca^{2+} -elevating muscarinic cholinergic and histaminergic receptors in situ [J]. **J Neurochem**, 2000, 74(2): 555-563.

[责任编辑 黄晓花]

曾苏教授荣获第九届吴阶平医学研究奖—保罗·杨森药学研究奖

第九届“吴阶平医学研究奖—保罗·杨森药学研究奖”(简称“吴杨奖”)2006年10月16日在北京举行了颁奖仪式,31名有突出贡献的医药学工作者获奖,其中钟南山院士获“特殊贡献奖”。吴阶平院士和杨森夫人为本届获奖人颁奖。浙江大学药学院常务副院长、药物分析学教授曾苏博士获得药学专业二等奖。

作为中国医药学界最具权威性的非官方科学技术奖之一,“吴杨奖”旨在奖励在医学、药学研究工作中取得重大成绩的中青年医药工作者(55岁以下)。