

DOI: 10.13376/j.cbls/2020073

文章编号: 1004-0374(2020)06-0590-07

# 免疫细胞在脊髓损伤后炎症微环境中的作用

宋 强, 张 红\*, 罗 兰, 王 钦, 梁 艳

(成都医学院第一附属医院急诊科, 成都 610500)

**摘 要:** 脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 的治疗和康复一直是临床医学领域的重大难题。现代医学虽然显著提高了脊髓损伤患者的存活率, 然而在改善患者损伤神经功能方面进展甚微, 其原因主要在于脊髓损伤后复杂的病理生理变化。在脊髓损伤的病理过程中, 原发性损伤对脊髓神经结构的伤害难以逆转, 因此目前国内外研究治疗脊髓损伤的方法主要围绕减轻继发性损伤和促进再生来开展。SCI 后炎症反应始终存在, 这与免疫细胞在炎症反应的不同时间、不同损伤部位发挥不同作用密切相关。该文就免疫细胞在 SCI 后炎症微环境中的作用做一简要综述。

**关键词:** 脊髓损伤; 继发性损伤; 炎症; 免疫细胞

**中图分类号:** R392; R641; R744 **文献标志码:** A

## The research progress of immune cells in inflammatory microenvironment after spinal cord injury

SONG Qiang, ZHANG Hong\*, LUO Lan, WANG Qin, LIANG Yan

(Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

**Abstract:** It has been a major problem of treatment and rehabilitation of spinal cord injury in the clinical medical field. The latest medical techniques significantly improved the survival rate of patients with SCI. However, there has been small progress on treatment options for improving the neurological function outcomes of SCI patients, because of the complex pathophysiology after spinal cord injury. Primary injuries of the spinal cord are irreversible in the pathological process of spinal cord injury. At present, most studies on treating spinal cord injury focused on reducing secondary injury and promoting regeneration. The inflammatory response has been existed after spinal cord injury, which is closely related to the different roles of immune cells at different time and in different injury sites. This article briefly reviews the role of immune cells in the inflammatory microenvironment after spinal cord injury.

**Key words:** spinal cord injury; secondary injury; inflammation; immune cells

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 影响全世界数百万人, 通常具有终身后果。新损伤的人数以每年数十万的速度增加, 给患者和社会带来了沉重的负担。SCI 后中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 损伤难以修复, 涉及内在、外在两方面原因: 内在原因是原发性损伤导致损伤区域充血水肿、组织破坏, 引发脊髓中上下行神经纤维 (运动和感觉神经通路) 脱髓鞘、断裂, 甚至脊髓神经元的直接死亡; 外在原因则是 SCI 后诱发继发性损伤, 导致微循环障碍、细胞凋亡、胶质瘢痕的形成, 加重受

伤区域的损伤过程, 扩大损伤范围<sup>[1]</sup>。因此, 减轻继发损伤是目前治疗 SCI 的关键, 而免疫炎症反应是继发性损伤机制中的重要组成部分之一。

### 1 脊髓损伤后免疫炎症反应

研究发现脑和脊髓外伤后会引发强烈的炎症反应, 表现为循环中促炎因子和自身抗体水平的升高,

收稿日期: 2019-12-18; 修回日期: 2020-03-17

基金项目: 四川省卫生厅科研项目(100097)

\*通信作者: E-mail: 418548567@qq.com

这种现象在并发症患者中表现得尤为明显,而且这类人群处于永久性的低等级炎症状态<sup>[1]</sup>。最初,广大学者认为炎症反应对SCI的预后有害<sup>[2]</sup>。然而,现代医学研究认为SCI后炎症反应对损伤患者的预后有利有弊,这取决于免疫细胞出现的时间点和激活状态<sup>[3]</sup>。已经证实,SCI后炎症反应中涉及多种免疫细胞,包括中性粒细胞、巨噬细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞、B淋巴细胞和T淋巴细胞等<sup>[4-5]</sup>,这些细胞在SCI后渗入损伤部位并长期存在于受损脊髓内<sup>[5]</sup>,并且在炎症的不同阶段,涉及不同的细胞类型。免疫细胞的组成和表型也随着损伤阶段和损伤微环境中的信号而改变。例如,小胶质细胞/巨噬细胞、T细胞、B细胞既能够在损伤的脊髓中形成促炎过程,也能形成抗炎过程<sup>[6-7]</sup>,从而调节SCI后的继发性损伤。

## 2 脊髓损伤后免疫细胞活化

### 2.1 中性粒细胞

中性粒细胞是损伤后第一个渗入脊髓的炎性细胞,损伤后3~6 h中性粒细胞数量急剧增加,并在受伤后24 h内达到峰值<sup>[8]</sup>。SCI后骨髓中性粒细胞迅速进入血液,并通过内皮屏障迁移到受伤的脊髓,聚集在脊髓病变的部位,造成组织炎症损伤<sup>[9]</sup>。但中性粒细胞在SCI病理生理学中的作用具有较大争议。在以往研究中,中性粒细胞主要被认为不利于SCI预后。活化的中性粒细胞释放趋化因子和细胞因子,并进行氧化爆发反应,释放蛋白水解酶、抗菌蛋白和活性氧物质进入损伤部位周围环境,最终破坏细胞膜,导致神经元死亡<sup>[8]</sup>。除了强调中性粒细胞的有害作用外,这些研究还揭示了中性粒细胞在受损组织中不同的募集方式。白三烯B4 (leukotriene B4, LTB4)在介导白细胞浸润受损脊髓中发挥重要作用,阻断LTB4/BLT1受体信号后,受损脊髓中的中性粒细胞浸润减少<sup>[10]</sup>。核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路在中性粒细胞侵袭中扮演重要角色。I $\kappa$ B激酶 $\beta$  (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase  $\beta$ , IKK $\beta$ )是IKK复合物中介导NF- $\kappa$ B活化经典途径的关键亚基,它可减少C-X-C基序趋化因子配体1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1)的分泌和随后的中性粒细胞浸润,促进促炎基因的表达,减少受损组织破坏并改善运动功能<sup>[11]</sup>。

SCI后的血管损伤会增加继发性损伤,保护血管或维持血管完整性可以减轻这种损伤,Kumar

等<sup>[12]</sup>研究发现,中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE)会破坏血管内皮的完整性和稳定性,是血管内皮破坏/去稳定的关键决定因素之一。NE抑制剂西维来司钠可通过上调血管生成素-1 (angiopoietin-1, Ang-1)维持血管稳定,减少脊髓中性粒细胞浸润,有效地抑制SCI后的神经胶质瘢痕形成。Brennan等<sup>[9]</sup>利用补体激活产物3a的受体(c3ar1)调节骨髓中性粒细胞动员。结果表明,c3a/c3ar1轴是一种对抗中性粒细胞趋化信号的生理拮抗剂,控制骨髓微环境中中性粒细胞动员,从而在SCI中发挥神经保护作用。以上所有结果基本上认为是中性粒细胞为炎症反应中的不利因素,但现在越来越多的证据表明,中性粒细胞也可能发挥有益作用。

中性粒细胞的减少或耗竭可能会损害愈合过程并阻碍功能恢复。研究发现,CD66b和CD11b/c是小鼠粒细胞特异性表面抗原,它们负责细胞间的黏附和细胞间的相互作用,也表达Ly6家族的Ly6G和Ly6C成员,可能参与中性粒细胞的招募和迁移<sup>[13-14]</sup>。Stirling等<sup>[13]</sup>和Geremia等<sup>[14]</sup>使用特异性抗体抗CD11d和抗Ly6G/Gr-1以减少SCI模型中性粒细胞浸润。使用抗Ly6G/Gr-1抗体后,SCI后循环中的中性粒细胞减少,脊髓后静脉和病变部位小静脉中的中性粒细胞运输减弱,受损脊髓中性粒细胞侵入减少,脊髓中中性粒细胞数量骤减,结果导致神经功能恢复速度明显减慢,病变面积增加,白质减少,细胞因子和生长因子环境改变<sup>[14]</sup>。在抗CD11d抗体拮抗实验中,发现在减少受损脊髓中性粒细胞的浸润同时,增加白质细胞存活,降低髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)活性,减少活性氧、脂质过氧化和瘢痕形成,使神经功能恢复得以改善。但在研究中也发现,在使用抗CD11d治疗小鼠SCI后72 h,中性粒细胞浸润减少约61%,脊髓继发性损伤减少并且功能恢复得以改善,证明中性粒细胞耗竭会加重受伤动物的神经和结构损伤,但中性粒细胞在急性损伤阶段具有保护作用<sup>[13]</sup>。但也有学者认为,这些研究使用的抗体(抗CD11d和抗Ly6G/Gr-1抗体)不仅消耗中性粒细胞,还消耗单核细胞/髓源性抑制细胞,不能完全证明是中性粒细胞衰竭加重SCI<sup>[9]</sup>。总之,中性粒细胞最初被认为对SCI有害,但越来越多的研究发现中性粒细胞在SCI修复过程中也起着关键作用,然而,中性粒细胞在SCI中的具体作用机制还需要进一步研究阐明。

## 2.2 小胶质细胞和巨噬细胞

在中性粒细胞侵入后,小胶质细胞/巨噬细胞在SCI后2~3 d内充满受损脊髓。在发育过程中,髓系细胞迁移到组织中分化为组织巨噬细胞并分布在全身。在CNS中,它们被称为巨噬细胞或小胶质细胞(巨噬细胞/小胶质细胞),巨噬细胞能产生促进血管生成、刺激成纤维细胞增殖和调节结缔组织合成的生长因子,这些都是组织修复的关键要素。除了作为吞噬细胞和组织修复效应器的作用外,巨噬细胞还有助于触发适应性免疫<sup>[15]</sup>。但是,在损伤脊髓后,小胶质细胞/巨噬细胞活化的作用仍然存在争议<sup>[16]</sup>。SCI后通过抑制或者耗尽小胶质/巨噬细胞可改善受损组织完整性和神经功能恢复<sup>[1]</sup>。然而,脊髓内注射预先激活的小胶质细胞或者单核细胞同样可以促进损伤部位的轴突生长,并可加速运动功能的改善<sup>[17]</sup>。由于巨噬细胞/小胶质细胞的活化和迁移先于受损CNS内的大多数炎症事件,这些细胞可能直接影响脊髓修复、下游炎症过程、继发性变性和内源性机制<sup>[16]</sup>。

小胶质细胞/巨噬细胞群平时处于沉默状态,当CNS创伤或炎症时,单核细胞和常驻小胶质细胞转化为巨噬细胞,并且充满损伤中心<sup>[15]</sup>。巨噬细胞和小胶质细胞激活后,在形态学和免疫组织学上无法区分,均转变成阿米巴样吞噬形状细胞<sup>[18]</sup>,具有吞噬损伤细胞和清除SCI后髓鞘碎片的能力,对SCI后的伤口愈合具有重要作用<sup>[15]</sup>,但是,也有研究发现,小胶质细胞在SCI后1~12 h内开始转录白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的mRNA,成为细胞因子级联的开始。在人SCI后,在血源性巨噬细胞进入脊髓之前,小神经胶质细胞在SCI后5 h已经开始表达IL-1 $\beta$ ,加重SCI。通过大鼠SCI实验,在损伤后最初72 h鞘内注射IL-1受体拮抗剂能显著减少损伤诱导的细胞凋亡,表明小神经胶质细胞早期表达的IL-1 $\beta$ 是有害的<sup>[19]</sup>。

巨噬细胞/小胶质细胞具有M1和M2两种亚型,在SCI后的损伤或修复过程中发挥重要作用。一些证据表明,巨噬细胞/小胶质细胞可以通过接触T辅助细胞因子-1(T helper cell cytokine-1, Th-1)、干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 或多种炎症介质,如活性氧和活性氮等后转化为促炎性M1样小胶质细胞/巨噬细胞<sup>[18]</sup>。这些炎症因子诱导它们产生更多促炎细胞因子和细胞毒性介质,增加它们的吞噬和抗原呈递能力,促进组织破坏和杀死微生

物,促进更多小胶质细胞/巨噬细胞向M1转化<sup>[20]</sup>。活化的M1样小胶质细胞/巨噬细胞高度表达MHCII并将抗原呈递给T细胞,有助于激活和调节先天性和适应性免疫应答<sup>[19]</sup>。M1样小胶质细胞/巨噬细胞也产生其他排斥因子,诱导SCI后轴突回缩<sup>[21]</sup>。另有证据表明,经IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 极化的M1小胶质细胞,其吞噬能力下降<sup>[22]</sup>,这一过程对SCI后的组织修复至关重要。M2样小胶质细胞/巨噬细胞可以抑制促炎细胞因子的产生,通过增加MHCII的表达和减少呼吸爆发来影响巨噬细胞。研究发现,移植具有M2表型的巨噬细胞或操纵内源性巨噬细胞朝向M2表型转化可以减轻脊髓病理损伤,促进再生并改善大鼠SCI后的功能恢复, M2样小胶质细胞/巨噬细胞还可以产生白介素-10(interleukin-10, IL-10)、IL-1受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1Ra)、趋化因子并诱导组织重构,在SCI后的修复和再生中发挥积极作用<sup>[23]</sup>。与野生型小鼠相比,缺乏IL-10的SCI小鼠功能恢复较差<sup>[24]</sup>。这两种亚型在病理条件下,特别是在SCI中,均具有相对的免疫调节作用。因此, M2巨噬细胞在SCI治疗方面具有重要的研究价值。但是过度的M2样活化会释放大量生长因子,进而促进纤维化瘢痕形成<sup>[18]</sup>,影响SCI恢复。

## 2.3 T和B淋巴细胞

淋巴细胞浸润开始发生的时间和程度在不同物种之间不同。在大鼠中, T细胞在损伤后12 h开始逐渐渗入受损的脊髓,第7天达到峰值,并在接下来的3周内下降50%。在小鼠中, T细胞显著进入损伤部位是到伤后14 d, T细胞数量在第2~6周之间翻倍,但T淋巴细胞在小鼠和大鼠SCI中长期存在并长期保持活性<sup>[5,16,25]</sup>。与先天免疫反应直接激活不同, T淋巴细胞活化需要通过高度特异性的表面受体来选择性识别抗原,引发特异性自身免疫反应<sup>[26]</sup>。自身反应性T细胞可对神经元和神经胶质细胞产生直接毒性作用。此外, T细胞也可通过促炎性细胞因子(IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12)、趋化因子(例如CCL2和CCL5)来间接影响神经细胞功能和存活<sup>[27]</sup>。在消除T细胞实验中,用环孢菌素A治疗可减少T细胞向CNS的浸润。重要的是,无论是预防性治疗还是治疗性治疗,使用环孢菌素A都能改善结果,但是早期治疗可能带来更大的益处<sup>[28]</sup>。Potas等<sup>[29]</sup>使用裸鼠与T细胞形态正常的杂合子进行实验,结果发现大鼠脊髓中T细胞数量减少,并且脊髓横断后的运动恢复得到显著改善,虽

然 T 细胞减少可改善 SCI 后的脊髓结构和肢体功能恢复<sup>[27-29]</sup>, 但其确切机制尚不清楚。

CD4<sup>+</sup> T 细胞分为效应性 (T<sub>eff</sub>) 和调节性 (T<sub>reg</sub>) T 细胞, 通常这种 T<sub>reg</sub>-T<sub>eff</sub> 监管维持免疫平衡<sup>[27]</sup>。SCI 时, T<sub>reg</sub>-T<sub>eff</sub> 平衡破坏, T<sub>eff</sub> 细胞的活性增加, 产生促炎细胞因子和趋化因子促进组织损伤, 诱导巨噬细胞 M1 样表型, 促进神经元和少突神经胶质细胞凋亡<sup>[30]</sup>。在 T<sub>eff</sub> 细胞激活同时, T<sub>reg</sub> 也发挥对 T<sub>eff</sub> 的抑制作用, T<sub>reg</sub> 被诱导产生 IL-10, 或者它们可以募集产生 IL-10 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 并分泌 IL-10 抑制外周免疫系统的单核细胞 / 巨噬细胞炎症反应, 还可以抑制多种细胞因子、趋化因子、细胞黏附分子和活性氧的产生, 发挥保护作用<sup>[23]</sup>。此外, 对 SCI 患者的血清学评估显示, 用弗氏佐剂未完全乳化的髓鞘对小鼠进行损伤前免疫, 证实 SCI 时诱导的 T 和 B 细胞自身免疫活性的 IgM 和 IgG 亚型水平更高<sup>[31]</sup>。除自身抗体产生外, 自身反应性 B 细胞还通过促炎细胞因子刺激和维持 T<sub>eff</sub> 细胞活化状态, 进一步导致 SCI<sup>[27]</sup>。与野生型小鼠相比, 缺乏成熟 B 细胞但具有正常 T 细胞库的 B 细胞敲除 (*BCKO*) 小鼠的 SCI 面积减小, 脑脊液中的抗体——免疫球蛋白 M (IgM) 和 IgG 水平降低, SCI 后功能恢复得到改善, 并且 *BCKO* 小鼠病变病理学和功能损害的减弱部分可能是由于与补体受体 3 (complement receptor 3, CR3) 或 Fcγ 受体 (Fcγ receptor, FcγR) 结合的抗体所致<sup>[29]</sup>, 这表明 B 细胞可以通过激活补体或募集作用来发挥损伤作用。

有研究发现, 缺乏 B 细胞的小鼠在 SCI 后神经和运动功能恢复较好, 强调了 B 细胞介导的自身免疫在 SCI 后神经功能恢复中的重要性<sup>[29]</sup>。但是 SCI 和 B 细胞之间的关系是有争议的。CNS 可通过下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴、交感神经系统和副交感神经系统调节免疫系统, 调节循环和淋巴组织细胞数量。但当 SCI 损害血脊髓屏障时, CNS 抗原暴露于脊髓内局部和全身的继发性淋巴组织中, 激活具有特异性抗原受体的淋巴细胞并产生自身抗体, 出现 SCI 诱导的免疫抑制综合征<sup>[31]</sup>。在 SCI 后激活的更多 B 细胞, 产生针对 CNS 抗原特异的自身抗体, 并且被认为是导致神经功能恶化和神经恢复受损的直接原因<sup>[32]</sup>。Ibarra 等<sup>[33]</sup> 为了确定 SCI 后是否诱导特异性应答, 使用大鼠挫伤模型进行了针对各种脊髓抗原制剂的 IgG 抗体的动力学探索, 结果发现是由于天然抗体的反应, 在损伤前便存在自身抗体, 并得出结论, 这些抗体与大鼠模型中 SCI

的致病事件无关, 这些抗体不具有神经毒性。Zajarias-Fainsod 等<sup>[34]</sup> 在 12 名 SCI 患者 (<10 岁) 中发现髓鞘碱性蛋白抗体滴度增加, 但所有 SCI 患者在观察期内都表现出稳定的神经损伤, 作者推测, 这种体液反应可能不一定是病理性的或者因为持续存在的自身抗体阻碍了观察期间神经学结果的改善。

## 2.4 星形胶质细胞

星形胶质细胞本身并不是免疫细胞, 然而却是 CNS 中最丰富的胶质细胞类型, 它们在 CNS 损伤和疾病的神经炎症过程中起着关键作用。神经元之间、星形胶质细胞之间可以通过突触或者细胞连接进行作用, 也可以通过释放的信号分子的弥散来作用于附近的细胞, 由此形成了信息传递的复杂网络。它们在 CNS 中具有重要地位<sup>[35]</sup>。星形胶质细胞是 CNS 中神经胶质细胞的主要亚型; 它们维持神经元以及血脑屏障。它们被激活以应对各种类型的损伤, 包括炎症、感染、局部缺血和创伤性损伤, 在损伤中发挥关键作用。它们有助于维持血脑屏障的结构和功能, 为神经元提供营养和生长因子, 并从突触间隙和细胞外微环境中清除过剩的液体、离子和谷氨酸等神经递质<sup>[35]</sup>。星形胶质细胞还通过调节血脑屏障的通透性和重建以及免疫细胞的活性和转运在病理 CNS 中发挥关键作用。星形胶质细胞通过感知周围环境信号的变化, 来激活自身细胞内不同信号通路, 对 SCI 后的先天性和适应性免疫反应均有贡献<sup>[36]</sup>。

星形胶质细胞通过产生促炎细胞因子、抗炎细胞因子和神经营养因子来修复神经元损伤。星形胶质细胞通过 IL-1R1/MyD88 通路介导趋化因子的产生和中性粒细胞的募集<sup>[37]</sup>, 增加细胞内黏附分子和血管细胞黏附分子的表达, 这是炎症疾病中白细胞黏附和渗出必要条件<sup>[36-37]</sup>。在损伤的几分钟内, 星形胶质细胞和小胶质细胞中 IL-1β 的含量显著升高<sup>[38]</sup>。此外, 星形胶质细胞还通过产生 TNF-α、IL-12 和 IFN-γ 促进受损脊髓中小胶质细胞 / 巨噬细胞向促炎性 M1 样表型转化<sup>[39-40]</sup>。另外, 星形胶质细胞还产生抗炎细胞因子, 如转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 和 IL-10, 它们可以促进小胶质细胞 / 巨噬细胞向促再生的 M2 样表型转化<sup>[36]</sup>。

星形胶质细胞可以通过调节细胞表面受体的各种信号通路的活性参与免疫调节<sup>[35]</sup>。gp130 是白介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 家族细胞因子的信号转导受体, 对于胶质细胞存活和控制疾病发展至关重要。

在缺乏 gp130 的 GFAP 阳性细胞小鼠 (*floxed* 小鼠) 中, 星形胶质细胞凋亡更明显, 弓形虫诱导的组织坏死区域更大。其可能的机制是通过激活星形胶质细胞中的 SHP2/Ras/ERK 信号通路, 并限制啮齿类动物模型中自身免疫引发的神经炎症<sup>[41]</sup>。信号转导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 是星形胶质细胞中另一种重要的信号通路, 在神经炎症中具有重要作用。STAT3 磷酸化水平的升高能抑制星形胶质细胞性瘢痕的形成, 抑制小鼠 SCI 炎症细胞的扩张, 能促进脊髓功能的恢复<sup>[42]</sup>。研究也发现, 抑制 SHP2/Ras/ERK 通路而非 STAT3 通路的小鼠 EAE 严重程度增强, 表明 gp130 介导的 SHP2/Ras/ERK 活化限制了神经炎症<sup>[43]</sup>。

星形胶质细胞也通过其他通路参与免疫调节作用, Cekanaviciute 和 Buckwalter<sup>[36]</sup> 研究发现, 星形胶质细胞通过 TGF- $\beta$  抑制 NF- $\kappa$ B 活性和核转位来调节神经炎症。Yuan 等<sup>[44]</sup> 发现姜黄素和 NF- $\kappa$ B p65 siRNA 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制星形胶质细胞的活化, 从而下调星形胶质细胞释放的单核细胞趋化因子 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、RANTES 和 C-X-C 基序趋化因子配体 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10) 的表达,

降低巨噬细胞和 T 细胞的浸润, 从而减少神经胶质瘢痕的炎症。此外, Su 等<sup>[45]</sup> 用雷公藤内酯醇在体外和体内阻断 JAK2/STAT3 途径治疗 SCI, 大大减少了星形胶质细胞胶质增生和神经胶质瘢痕; 还证明雷公藤内酯醇能减少损伤部位的 ED-1 或 CD11b 阳性炎性细胞, 改善 SCI。但是, 星形胶质细胞中也存在有害信号转导途径。IL-17 是由效应 T 细胞产生的关键促炎细胞因子, 可以与星形胶质细胞表面的 IL-17R 结合, 增强促炎介质的表达, 激活氧化途径和加重神经炎症<sup>[35]</sup>。这表明星形胶质细胞在 SCI 炎症中具有重要意义。

表 1 总结了脊髓损伤后不同干预方式对免疫细胞的调控作用。

### 3 总结

哺乳动物的免疫系统由非特异性的先天免疫反应和特异性的适应性反应组成, 是修复受损组织以及宿主抵御感染所必需的, 并协调受伤组织的愈合, 在 CNS 损伤中起着重要作用。脊髓原发性损伤通常在损伤瞬间已经发生, 但是继发性损伤后炎症微环境会进一步加重 SCI, 由于免疫反应在 SCI 中是一把“双刃剑”, 因此在治疗过程中应促进有利方面,

表1 脊髓损伤后不同干预方式对免疫细胞的调控作用

免疫细胞	干预位点及方式	实验结果	文献
中性粒细胞	阻断LTB4/BLT1受体	减少受损组织破坏	[10]
	IKK $\beta$ 抑制剂	改善运动功能	[11]
	NE抑制剂	抑制神经胶质瘢痕形成	[12]
	激活c3a/c3ar1轴	发挥神经保护作用	[9]
	抗CD11d	病变面积增加, 白质减少	[13]
	抗Ly6G/Gr-1抗体	加重神经和结构损伤	[14]
巨噬细胞/ 小胶质细胞	IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 极化	M1样细胞吞噬能力下降, 改善脊髓组织修复	[22]
	MHC II表达增加, 产生IL-10、IL-1Ra、趋化因子	促进修复和再生	[23-24]
T细胞/B细胞	自身反应性T细胞	通过特异性的表面受体, 对细胞有直接毒性作用	[27]
	环孢菌素A	T细胞浸润减少, 改善脊髓损伤结果	[28]
	BCKO小鼠	CR3和Fc $\gamma$ R结合, 改善脊髓病理学	[29]
	裸鼠与T细胞形态正常的杂合子结合	T细胞数量减少, 改善运动恢复	
	T <sub>reg</sub> -T <sub>eff</sub> 平衡破坏	增加T <sub>eff</sub> 细胞活性, 产生促炎因子, 促进组织损伤	[30]
	T <sub>eff</sub> 细胞激活	T <sub>reg</sub> 对T <sub>eff</sub> 进行抑制, 保护脊髓损伤	[23]
	激活的更多B细胞	针对CNS抗原特异的抗体, 导致神经恢复受损	[32]
	星形胶质细胞	IL-1R1/MyD88通路	介导中性粒细胞的募集
<i>floxed</i> 小鼠		gp130调节胶质细胞存活, 激活SHP2/Ras/ERK通路, 星形胶质细胞凋亡增加	[41]
TGF- $\beta$		抑制NF- $\kappa$ B活性和核转位, 调节神经炎症	[36]
雷公藤内酯醇		阻断JAK2/STAT3通路, 减少星形胶质细胞胶质增生和神经胶质瘢痕	[45]

而不是完全地阻止反应的发生。并且, 神经组织涵盖大量不同类型的细胞, 加之损伤后有免疫细胞的侵入, 以及各类内源干细胞的活化, 进一步增加了脊髓中细胞群体的异质性。目前治疗 SCI 后抑制免疫细胞和炎症反应的药物已经很多, 但是其治疗机制却不很明确, 有些药物对于实验中的损伤模型有效, 但是对于人类却不一定有效。在未来的研究中, 需要进一步阐释 SCI 后免疫系统动态变化规律, 调控免疫细胞之间平衡, 减少免疫介导的组织损伤, 提高神经组织存活率并促进 SCI 后的修复。

### [参 考 文 献]

- [1] Chio JCT, Wang J, Badner A, et al. The effects of human immunoglobulin G on enhancing tissue protection and neurobehavioral recovery after traumatic cervical spinal cord injury are mediated through the neurovascular unit. *J Neuroinflammation*, 2019, 16: 141
- [2] Carpenter RS, Jiang RR, Brennan FH, et al. Human immune cells infiltrate the spinal cord and impair recovery after spinal cord injury in humanized mice. *Sci Rep*, 2019, 9: 19105
- [3] Miron VE, Franklin RJ. Macrophages and CNS remyelination. *J Neurochem*, 2014, 130: 165-71
- [4] Bradbury EJ, Burnside ER. Moving beyond the glial scar for spinal cord repair. *Nat Commun*, 2019, 10: 3879
- [5] Yao Y, Xu J, Yu T, et al. Flufenamic acid inhibits secondary hemorrhage and BSCB disruption after spinal cord injury. *Theranostics*, 2018, 8: 4181-98
- [6] Vazquez MI, Catalan-Dibene J, Zlotnik A. B cells responses and cytokine production are regulated by their immune microenvironment. *Cytokine*, 2015, 74: 318-26
- [7] Hu X, Leak RK, Thomson AW, et al. Promises and limitations of immune cell-based therapies in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14: 559-68
- [8] Mallory EF, Benjamin JT, Stefanie S, et al. Differences in neuroplasticity after spinal cord injury in varying animal models and humans. *Neural Regen Res*, 2019, 14: 7-19
- [9] Brennan FH, Jogia T, Gillespie ER, et al. Complement receptor C3aR1 controls neutrophil mobilization following spinal cord injury through physiological antagonism of CXCR2. *JCI Insight*, 2019, 4: 98254
- [10] Yoshizaki S, Kijima K, Hara M, et al. Tranexamic acid reduces heme cytotoxicity via the TLR4/TNF axis and ameliorates functional recovery after spinal cord injury. *J Neuroinflammation*, 2019, 16: 160
- [11] Mettang M, Reichel SN, Lattke M, et al. IKK2/NF- $\kappa$ B signaling protects neurons after traumatic brain injury. *FASEB J*, 2018, 32: 1916-32
- [12] Kumar H, Choi H, Jo MJ, et al. Neutrophil elastase inhibition effectively rescued angiopoietin-1 decrease and inhibits glial scar after spinal cord injury. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6: 73
- [13] Stirling DP, Liu S, Kubes P, et al. Depletion of Ly6G/Gr-1 leukocytes after spinal cord injury in mice alters wound healing and worsens neurological outcome. *J Neurosci*, 2009, 29: 753-64
- [14] Geremia NM, Bao F, Rosenzweig TE, et al. CD11d antibody treatment improves recovery in spinal cord-injured mice. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 539-50
- [15] Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2014, 9: 1787-95
- [16] Orr MB, Gensel JC. Spinal cord injury scarring and inflammation: therapies targeting glial and inflammatory responses. *Neurotherapeutics*, 2018, 15: 541-53
- [17] Ghosh M, Xu Y, Pearse DD. Cyclic AMP is a key regulator of M1 to M2a phenotypic conversion of microglia in the presence of Th2 cytokines. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 9
- [18] Zhang H, Lu M, Zhang X, et al. Isosteviol sodium protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization via disruption of GAS5/miR-146a-5p sponge. *Sci Rep*, 2019, 9: 12221
- [19] Ren H, Chen X, Tian M, et al. Regulation of inflammatory cytokines for spinal cord injury repair through local delivery of therapeutic agents. *Adv Sci*, 2018, 5: 1800529
- [20] Kroner A, Greenhalgh AD, Zarruk JG, et al. TNF and increased intracellular iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord. *Neuron*, 2014, 83: 1098-116
- [21] Mothe AJ, Tassew NG, Shabanzadeh AP, et al. RGMA inhibition with human monoclonal antibodies promotes regeneration, plasticity and repair, and attenuates neuropathic pain after spinal cord injury. *Sci Rep*, 2017, 7: 10529
- [22] Dyck S, Kataria H, Alizadeh A, et al. Perturbing chondroitin sulfate proteoglycan signaling through LAR and PTPsigma receptors promotes a beneficial inflammatory response following spinal cord injury. *J Neuroinflammation*, 2018, 15: 90
- [23] Thompson CD, Zurko JC, Hanna BF, et al. The therapeutic role of interleukin-10 after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 2013, 30: 1311-24
- [24] Hellenbrand DJ, Reichl KA, Travis BJ, et al. Sustained interleukin-10 delivery reduces inflammation and improves motor function after spinal cord injury. *J Neuroinflammation*, 2019, 16: 93
- [25] Li H, Kong W, Chambers CR, et al. The non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol (CBD) attenuates pro-inflammatory mediators, T cell infiltration, and thermal sensitivity following spinal cord injury in mice. *Cell Immunol*, 2018, 329: 1-9
- [26] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 227-42
- [27] Jones TB. Lymphocytes and autoimmunity after spinal cord injury. *Exp Neurol*, 2014, 258: 78-90
- [28] Kilcoyne M, Patil V, O'Grady C, et al. Differential glycosylation expression in injured rat spinal cord treated with immunosuppressive drug cyclosporin-A. *ACS*

- Omega, 2019, 4: 3083-97
- [29] Potas JR, Zheng Y, Moussa C, et al. Augmented locomotor recovery after spinal cord injury in the athymic nude rat. *J Neurotrauma*, 2006, 23: 660-73
- [30] Yu WR, Fehlings MG. Fas/FasL-mediated apoptosis and inflammation are key features of acute human spinal cord injury: implications for translational, clinical application. *Acta Neuropathol*, 2011, 122: 747-61
- [31] Putatunda R, Bethea JR, Hu WH. Potential immunotherapies for traumatic brain and spinal cord injury. *Chin J Traumatol*, 2018, 21: 125-36
- [32] Battaglino RA, Nguyen N, Summers M, et al. B cell-activating factor is associated with testosterone and smoking status in non-ambulatory men with chronic spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 2019, 36: 3332-7
- [33] Ibarra A, Martinez S, Reyes J, et al. Search for an IgG response against neural antigens in experimental spinal cord injury. *Neuroscience*, 2000, 96: 3-5
- [34] Zajarías-Fainsod D, Carrillo-Ruiz J, Mestre H, et al. Autoreactivity against myelin basic protein in patients with chronic paraplegia. *Eur Spine J*, 2012, 21: 964-70
- [35] Colombo E, Farina C. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation. *Trends Immunol*, 2016, 37: 608-20
- [36] Cekanaviciute E, Buckwalter MS. Astrocytes: integrative regulators of neuroinflammation in stroke and other neurological diseases. *Neurotherapeutics*, 2016, 13: 685-701
- [37] Pineau I, Sun L, Bastien D, et al. Astrocytes initiate inflammation in the injured mouse spinal cord by promoting the entry of neutrophils and inflammatory monocytes in an IL-1 receptor/MyD88-dependent fashion. *Brain Behav Immun*, 2010, 24: 540-53
- [38] Milich LM, Ryan CB, Lee JK. The origin, fate, and contribution of macrophages to spinal cord injury pathology. *Acta Neuropathol*, 2019, 137: 785-97
- [39] Harrington EP, Bergles DE, Calabresi PA. Immune cell modulation of oligodendrocyte lineage cell. *Neurosci Lett*, 2020, 715: 134601
- [40] Park C, Lee S, Cho IH, et al. TLR3-mediated signal induces proinflammatory cytokine and chemokine gene expression in astrocytes: differential signaling mechanisms of TLR3-induced IP-10 and IL-8 gene expression. *Glia*, 2006, 53: 248-56
- [41] Haroon F, Drogemuller K, Handel U, et al. Gp130-dependent astrocytic survival is critical for the control of autoimmune central nervous system inflammation. *J Immunol*, 2011, 186: 6521-31
- [42] Cunningham C, Dunne A, Lopez-Rodriguez AB. Astrocytes: heterogeneous and dynamic phenotypes in neurodegeneration and innate immunity. *Neuroscientist*, 2019, 25: 455-74
- [43] Holz K, Prinz M, Brendecke SM, et al. Differing outcome of experimental autoimmune encephalitis in macrophage/neutrophil-and T cell-specific gp130-deficient mice. *Front Immunol*, 2018, 9: 836
- [44] Yuan J, Liu W, Zhu H, et al. Curcumin inhibits glial scar formation by suppressing astrocyte-induced inflammation and fibrosis *in vitro* and *in vivo*. *Brain Res*, 2017, 1655: 90-103
- [45] Su Z, Yuan Y, Cao L, et al. Triptolide promotes spinal cord repair by inhibiting astrogliosis and inflammation. *Glia*, 2010, 58: 901-15