

DOI: 10.13376/j.cbils/2021002

文章编号: 1004-0374(2021)01-0007-08

# 外周炎症对血脑屏障功能的影响及其机制研究进展

黄晓雯<sup>1,2</sup>, 畅君雷<sup>1\*</sup>

(1 中国科学院深圳先进技术研究院生物医药与技术研究所, 深圳 518055;

2 中国科学院大学深圳先进技术学院, 深圳 518055)

**摘要:** 血脑屏障是将中枢神经系统与外周循环中的炎症介质和效应性免疫细胞分隔开的重要生理屏障, 由脑血管内皮细胞和周围的血管周细胞、胞外基质膜以及星形胶质细胞等构成, 对维持脑微环境和正常生理功能至关重要。临床和实验研究表明, 外周炎症与血脑屏障破坏有关, 炎症可以通过多种途径影响血脑屏障的正常功能, 导致中枢神经系统疾病的发生发展。因此, 研究外周炎症如何影响血脑屏障的正常功能, 可以为保护血脑屏障免受外周炎症破坏提供重要依据。现综述外周炎症对血脑屏障功能的作用及其机制, 并分析其与最近的研究热点CAR-T细胞疗法和新型冠状病毒肺炎COVID-19的相关性。

**关键词:** 炎症反应; 血脑屏障; 中枢神经系统; 炎症因子; 分子机制

中图分类号: R338 文献标志码: A

## Research progress of the effect and mechanism of peripheral inflammation on blood-brain barrier function

HUANG Xiao-Wen<sup>1,2</sup>, CHANG Jun-Lei<sup>1\*</sup>

(1 Institute of Biomedicine and Biotechnology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China; 2 Shenzhen College of Advanced Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

**Abstract:** The blood-brain barrier (BBB) is an important physiological barrier separating central nervous system (CNS) from inflammatory mediators and effector immune cells in the peripheral circulation. BBB is composed of cerebrovascular endothelial cells, surrounding pericytes, extracellular matrix membrane as well as astrocytes. BBB is crucial for the microenvironment homeostasis and normal function of the brain. Both clinical and experimental studies have shown that peripheral inflammation is associated with BBB disruption, and affects the BBB function through various ways, leading to the occurrence and development of CNS diseases. Therefore, elucidation of the mechanisms underlying BBB disruption caused by peripheral inflammation will provide an important basis for the protection of BBB from inflammation. In this review, we comprehensively summarized the research progresses on the effect of peripheral inflammation on BBB function and the underlying mechanisms, as well as the relevance to CAR-T therapy and COVID-19.

**Key words:** inflammation; blood-brain barrier; central nervous system; inflammatory factor; molecular mechanism

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是存在于中枢神经系统(central nervous system, CNS)和外周血液循环系统之间的半通透性屏障, 对于保持脑组织的内环境理化因素的相对稳定, 防止血液中有毒物质

收稿日期: 2020-07-04; 修回日期: 2020-08-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(81771293); 中国科学院“率先行动”百人计划; 深圳市基础研究学科布局项目(JCYJ20170413165705083)

\*通信作者: E-mail: jl.chang@siat.ac.cn

进入脑组织具有重要意义<sup>[1]</sup>。BBB严格控制机体外周血液中的炎症因子、炎症细胞等神经毒性物质进入CNS，同时将CNS中的代谢物和神经毒性物质排出，这种精密控制保证了大脑功能的正常发挥。BBB的发育和功能异常会破坏脑内环境平衡和CNS的正常生理功能，BBB损伤在多种神经系统疾病中均有表现，如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和卒中(stroke)等<sup>[2]</sup>，而这些疾病大多伴随着全身或器官特异性炎症的发生。此外，在引起外周炎症(peripheral inflammation)的条件下，如利用嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T细胞治疗肿瘤和新型冠状病毒感染等表现出的中枢神经系统并发症也可能是由于外周炎症破坏BBB所导致的，尽管目前还没有确切的证据。

外周炎症是由于在中枢神经系统以外的器官、组织或血液中，免疫相关的细胞受到机体外部或内部的某种因素刺激，向全身释放促炎症细胞因子和激活先天免疫系统，导致机体出现功能变化，其本质上是一种对机体的保护反应。研究表明，BBB参与了炎症事件的发生，各种炎症刺激已被证明可以多种方式影响BBB功能<sup>[3]</sup>。本文简要介绍了BBB的结构和功能调节，并从外周炎症的角度总结炎症对BBB功能的作用及其机制，包括最近引起关注的CAR-T细胞疗法和新型冠状病毒与外周炎症和中枢神经系统并发症的相关性。

## 1 BBB的结构和功能概述

### 1.1 BBB的结构和组成成分

BBB由血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)、包围血管的星形胶质细胞终足(astrocyte end foot)和周围的血管周细胞(pericyte)以及胞外基质膜(extracellular basement membrane)等共同构成。这些细胞和基质组成也称为神经血管单元(neurovascular unit, NVU)。其中，内皮细胞是BBB最主要的细胞成分，CNS的血管内皮细胞相对于外周血管内皮细胞有许多重要的特征，如细胞间具有保持稳定的紧密连接蛋白(tight junctions proteins)；明显减少胞吐转运，限制了分子由囊泡驱动向CNS一侧的转运<sup>[4]</sup>；具有特定的转运蛋白，包括向CNS输送营养物质的内向转运蛋白和外排CNS代谢废物的外向转运蛋白<sup>[2]</sup>；仅表达极低的白细胞黏附分子，限制外

周免疫细胞跨过BBB进入CNS<sup>[5]</sup>；以及细胞内有更多的线粒体，可能在为离子转运提供能量的过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。大量的周细胞覆盖于血管内皮细胞周围，对调节血管稳定性、血管直径、大脑血流和胞外基质蛋白分泌有重要的作用<sup>[7]</sup>。而星形胶质细胞通过突起形成终足包裹血管内皮和周细胞，并与神经元的突触相互联系，影响神经活动，从而调节周细胞和血管内皮的功能，进一步调节BBB的通透性等<sup>[8-9]</sup>。此外，BBB还具有胞外基质膜等非细胞成分，共同组成并维持BBB结构和功能的完整性。

### 1.2 BBB的功能及调节

BBB是机体为了维持CNS正常功能和特殊的微环境，从而形成的不同于别的组织和器官血管的特殊结构，其主要功能是维持神经细胞功能、调节物质流入和流出大脑的转运过程以及保护大脑免受伤害<sup>[10-11]</sup>。其中，BBB的高选择通透性是区别于其他组织血管的一个重要特性，对于限制外周血液中的神经毒性物质、免疫相关的炎症介质和细胞进入CNS，以及将代谢废物排出脑外具有重要作用，进而维持了大脑微环境平衡<sup>[12]</sup>。BBB的功能由其复杂的多种细胞结构决定并维持，如果其中一个因素出现异常，BBB将不能正常发挥其功能<sup>[12]</sup>。具体来说，脑血管内皮细胞的紧密连接作用和无孔特性是形成物理屏障的主要原因，从而只允许内皮细胞上存在相应特异性载体和(或)受体的多肽和蛋白质进入CNS<sup>[13]</sup>；周细胞主要通过抑制血管通透性相关基因的表达，从而维持BBB通透性和完整性<sup>[13-14]</sup>；星形胶质细胞可以分泌Sonic Hedgehog (Shh)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管紧张素-1 (Ang-1)、血管紧张素转换酶-1 (ACE-1)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)和载脂蛋白E (ApoE)等因子，参与调节BBB功能<sup>[3]</sup>；小胶质细胞是CNS中的免疫细胞，在病理状态下可以被激活并释放相关炎症因子和基质金属蛋白酶(MMPs)，直接或间接损伤BBB的功能<sup>[15-16]</sup>。

## 2 外周炎症与血脑屏障功能破坏

### 2.1 细菌和病毒感染引起的外周炎症与血脑屏障功能破坏

众多实验研究和临床观察均发现，以细菌、病毒感染为主要形式出现的外周炎症是AD、MS等疾病加速发展和恶化的常见原因，这可能是由于炎症导致的BBB功能异常可以增加CNS对前者的易感性，两者互相促进，导致疾病的发展<sup>[17]</sup>。在AD中，CNS以外的炎症可以提高大脑 $\beta$ -淀粉样蛋白

(amyloid- $\beta$ , A $\beta$ )水平; 通过动物模型研究发现, LPS使淀粉样前体蛋白(APP)转基因小鼠的BBB通透性增加, 因此外周循环的IL-6、TNF- $\alpha$ 等细胞因子易于跨过BBB进入大脑, 促进神经炎症发生和疾病恶化<sup>[18-19]</sup>。在MS的发病机制中, 最重要的机制之一是自身反应性CD4<sup>+</sup> T细胞和白细胞在CNS中浸润, 而BBB的破坏已在EAE模型中被证明, 且疾病的严重程度与其破坏程度相关<sup>[20]</sup>。缺血性脑卒中中也有BBB损伤的表现, 而且实验模型和临床研究都证明该病理条件下外周炎症更容易加重BBB的损伤<sup>[21-22]</sup>。尽管尚不明确炎症导致的BBB功能异常是CNS疾病发生发展的诱因还是并发症, 但是进一步研究外周炎症对BBB功能和CNS疾病的影响, 在一定程度上可以为疾病的临床治疗提供依据。

2019年12月, 由一种新型冠状病毒SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)感染导致的肺炎COVID-19 (corona virus disease 2019)在我国暴发并迅速蔓延全球。COVID-19最为广泛的临床症状是发热、咳嗽等, 随着研究的迅速深入, 研究人员还关注到COVID-19对神经系统的影响。在首次发表的关注神经系统的回顾性病例观察中, 214名被观察患者中超过三成(36.4%)出现了神经系统症状, 且在重症患者中比例更高(45.5%), 主要包括头晕和头痛等中枢神经系统症状以及味觉损伤和嗅觉障碍等外周神经系统症状, 其中最为严重的是出现缺血性脑卒中和脑出血, 最终呼吸衰竭死亡<sup>[23]</sup>。此外, 与本文关注的外周炎症相关的炎症风暴被认为是重症和危重症COVID-19患者死亡的重要原因之一。有研究报告, 超过一半COVID-19患者出现外周淋巴细胞减少和细胞因子风暴(cytokine release syndrome, CRS), 结合体外细胞实验发现, SARS-CoV-2病毒感染早期, 呼吸道上皮细胞、树突状细胞和巨噬细胞分泌的促炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL1RA、IL-6、TNF- $\alpha$ 和趋化因子CCL2、CCL3、CCL5增多<sup>[24-26]</sup>, 其中IL1RA和IL-6表现最明显, 因此阿那白滞素(IL-1阻断剂)和托珠单抗(IL-6受体阻断剂)具有潜在的治疗作用<sup>[27]</sup>。

目前, 涉及SARS-CoV-2感染和神经系统并发症的病例均表现出了时间上的相关性, 但其确切的致病机制尚未阐明, 有学者认为患者感染后出现的细胞因子风暴对中枢神经系统有持续性的影响<sup>[28]</sup>。综合本文前述, 笔者认为COVID-19患者出现的持续的外周细胞因子风暴可能会破坏血脑屏障, 从而导致严重的急性脑血管病等神经系统并发症, 但两

者之间的关系仍需要更多的流行病学数据支持和实验室研究证明。

## 2.2 CAR-T细胞疗法与血脑屏障功能破坏

CAR-T细胞疗法是近年来迅速发展的一种新型抗肿瘤疗法, 主要通过改造T细胞使其嵌合靶向肿瘤的抗原受体, 从而达到靶向杀伤肿瘤细胞的目的, 目前广泛研究和应用的CAR-T细胞多以CD19为靶点, 对于治疗难治性或急性淋巴细胞瘤(acute lymphoblastic leukemia, ALL)有显著效果<sup>[29]</sup>。

然而, CAR-T细胞疗法引起的不良反应也令人担忧, 最常见的包括细胞因子风暴<sup>[29-32]</sup>及其引发的神经毒性<sup>[33]</sup>, 其中脑水肿是非常严重的一种表现<sup>[34]</sup>。2016年首次有文献报道, ALL患者在注射CD19 CAR-T细胞数天后出现了严重的颅内水肿, 并在脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中检测到CD19 CAR-T细胞和高水平的细胞因子(IFN- $\gamma$ 和IL-6); 研究人员推测, 这是由于CAR-T细胞穿透BBB在大脑原位产生细胞因子风暴所导致的<sup>[35]</sup>。此后, 另一批研究人员对CAR-T神经毒性给出了更为具体的解释: CRS导致血液中出现了一系列高水平的细胞因子, 其中包括能激活脑内皮细胞的IFN- $\gamma$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ <sup>[36]</sup>; 同时, 研究人员也检测到患者会出现脑内皮细胞活化的现象<sup>[37]</sup>。综合临床观察推测, 使用CAR-T细胞治疗后早期出现的全身炎症反应可能通过活化大脑内皮细胞, 进而导致脑水肿等神经毒性<sup>[38]</sup>。从目前的研究数据来看, CAR-T细胞引起严重的BBB功能破坏的具体机制仍处于推测阶段, 但与炎症反应相关的观点是基本一致的, 而这种不良反应还没有有效的干预手段, 因此深入研究和明确其分子机制将有助于CAR-T细胞疗法的临床应用。

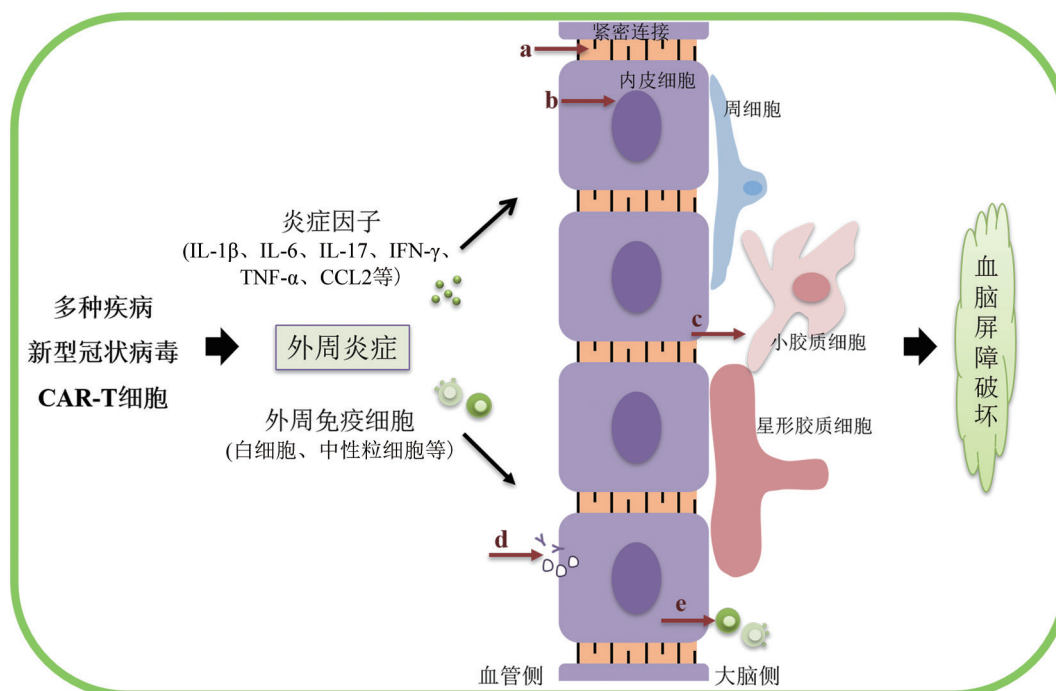
## 3 外周炎症影响BBB功能的作用机制

根据炎症发生的条件, 外周炎症对CNS的影响可能是一种具有保护作用的适应性反应, 但在临床上也常见不良影响, 比如在多种CNS功能障碍中常常伴随非神经性的全身感染, 如肺炎或泌尿系统感染, 甚至与MS、AD等慢性疾病的发生和发展有关<sup>[39-40]</sup>。CNS通过BBB与机体的其他部位隔绝成为免疫豁免区, 因此CNS以外的外周炎症对CNS的影响主要是通过多种机制破坏BBB功能实现的(图1)。

### 3.1 改变紧密连接蛋白

紧密连接(tight junctions, TJs)是保持BBB完整和正常功能的重要因素, TJs发生改变是造成BBB





a: 改变紧密连接蛋白的表达和定位等; b: 损伤脑血管内皮细胞; c: 活化星形胶质细胞和小胶质细胞; d: 改变BBB受体表达和转运途径; e: 外周免疫细胞迁移入脑等。

图1 外周炎症对血脑屏障的损伤作用及其机制示意图

功能异常的主要原因之一。研究发现, 炎症因子, 如IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和CCL2等, 可通过多条已知的信号途径降低紧密连接蛋白的表达, 包括occludin、claudin-5、ZO-1、JAM-A, 或改变他们的定位, 从而破坏BBB的功能<sup>[41]</sup>。其中, claudin-5的主要作用是调控BBB对不同大小分子的选择透过性, claudin-5表达下调可导致炎症反应中的BBB破坏<sup>[42]</sup>。在老年小鼠中研究发现, 脂多糖(LPS)处理小鼠导致的外周炎症可以引起紧密连接蛋白occludin和claudin-5降解, 导致BBB通透性增加, 从而影响了其正常功能<sup>[43]</sup>。

目前在对BBB功能的研究中, 常用TJs的变化作为BBB功能变化的指标, 而造成TJs变化的还有许多间接的原因, 包括MMPs、活性氧(ROS)和一氧化氮(NO)等分子, 还涉及NF- $\kappa$ B等信号途径<sup>[44-46]</sup>, 具体机制见下文。

### 3.2 损伤脑血管内皮细胞

脑血管内皮细胞是构成BBB的一个重要要素, 外周炎症对脑血管内皮细胞的损伤常常是BBB功能异常的原因。研究数据表明, LPS对大脑内皮细胞具有直接毒性作用, 例如通过抑制P-糖蛋白(P-gp)活性和诱导活性MMPs分泌从而损伤内皮细胞, 包括导致内皮细胞凋亡, 或破坏超显微结构, 如出现

了新的空泡样结构以及线粒体和粗面内质网损伤等, 从而导致BBB功能异常<sup>[47]</sup>。LPS还能通过MAPK信号通路诱导内皮细胞凋亡<sup>[48]</sup>。因此, 当受到LPS等引起的外周炎症作用后, 大脑内皮的完整性受损, BBB功能受到破坏, 进一步促进神经毒物入脑, 增加疾病和损伤的风险<sup>[47]</sup>。

### 3.3 活化星形胶质细胞和小胶质细胞

星形胶质细胞和小胶质细胞在维持BBB特征和功能上也具有关键作用, 而炎症可以引起两者发生病理性改变。炎症条件下的星形胶质细胞表达VEGF-A, 后者激活血管内皮细胞中的eNOS信号通路, 抑制紧密连接蛋白occludin和claudin-5的表达, 使BBB通透性增大, 导致外周淋巴细胞进入CNS, 从而引发脑部损伤<sup>[49-50]</sup>。也有报道称, 炎症条件下星形胶质细胞影响claudin-5表达的机制可能是上调免疫相关的GTPase家族M-1蛋白(IRGM-1)的表达, 在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型中, IRGM-1缺失可以导致BBB中claudin-5恢复正常表达和缓解疾病症状<sup>[51]</sup>。LPS造成的外周炎症还可导致星形胶质细胞增殖和活化、终足结构改变和相关基因表达变化等, 间接破坏BBB功能<sup>[52-53]</sup>。

小胶质细胞的活化有两种途径, 分别是炎症相

关的M1通路和抑制性M2通路。由炎症条件活化形成的M1型小胶质细胞可以产生TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ , 并影响VE-cadherin、occludin和claudin-5的定位, 进而导致BBB损伤<sup>[54]</sup>。有研究人员给予EAE模型大鼠LPS造成CNS以外炎症反应, 发现这种外周炎症可以激活CNS天然免疫细胞, 导致巨噬细胞-小胶质细胞的表型转化, 并伴有iNOS、IL-1 $\beta$ 表达升高和轴突损伤。由此表明, 损伤相关的小胶质细胞/巨噬细胞通过产生免疫介质, 对外周循环的炎症和细胞因子作出应答, 从而影响BBB功能<sup>[55]</sup>。

### 3.4 改变BBB受体表达和转运途径

外周炎症对BBB功能的影响除了通过上述途径导致细胞形态的变化外, 早期研究已经发现, 在外周炎症中功能异常的BBB可能不发生形态学上的变化, 例如其紧密连接仍保持完整, 因此可能存在受体表达和转运途径等非形态学变化的其他途径导致BBB功能的异常<sup>[17]</sup>。

其一, 炎症反应发生时, BBB多个转运途径发生变化, 包括位于星形胶质细胞终足的P-gp和阴离子、氨基酸、 $\beta$ 淀粉样蛋白等外向转运蛋白下调, 以及TNF- $\alpha$ 、胰岛素、单胺类、溶酶体酶等内向转运蛋白上调<sup>[17]</sup>。其二, 炎症释放的细胞因子可直接导致BBB功能异常。大脑内皮表达IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 受体, 因此外周循环的IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 可以直接活化大脑内皮<sup>[56]</sup>; 而在LPS诱导的炎症模型中, 则可能与核转录因子I $\kappa$ B $\alpha$ 的表达有关<sup>[57]</sup>。其三, LPS、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 可以促进大脑内皮环氧酶(COX)的表达<sup>[56]</sup>, 已有研究报道高剂量LPS导致BBB功能异常和大脑其他区域损伤是通过COX依赖途径发生的<sup>[58]</sup>。

### 3.5 外周免疫细胞对BBB的作用

在正常生理条件下, BBB通过表达极低的白细胞黏附分子限制外周免疫细胞进入CNS, 而在某些疾病条件下, CNS会出现BBB功能障碍和免疫细胞浸润, 但其因果关系尚不明确。目前有多个研究报道, BBB的损伤可能出现在效应性免疫细胞在炎症位点浸润之前<sup>[59]</sup>。研究人员发现, MS患者的免疫细胞表达和分泌炎症细胞因子、ROS、MMPs等, 促进其自身向CNS迁移并增加BBB的通透性, 从而造成MS患者的大脑损伤<sup>[41]</sup>。

机体免疫细胞分为由淋巴干细胞发育而来的T细胞、浆细胞和NK细胞等淋巴系免疫细胞, 以及由髓样干细胞发育而来的树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞等髓系免疫细胞。当外周炎

症发生时, 大量上述免疫细胞呈激活状态并可能影响CNS的BBB功能, 例如, 神经髓鞘特异性的效应性CD4<sup>+</sup>T细胞在T细胞介导的自身免疫性疾病MS中具有重要作用, 它与大脑内皮细胞的相互作用对调节BBB完整性具有重要作用<sup>[3]</sup>。在髓鞘寡突胶质糖蛋白(MOG)特异性CD4<sup>+</sup>T细胞中缺失一个负调节共刺激分子B7-H1 (PD-L1)可增强其效应性功能, 并导致IFN- $\gamma$ 和颗粒酶-B介导的BBB通透性增加<sup>[60]</sup>。此外, 多种髓系细胞如中性粒细胞、单核细胞和肥大细胞也影响BBB功能。中性粒细胞可以产生多种促炎症因子影响BBB的功能, 如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12和IFN- $\gamma$ <sup>[61]</sup>。对此, 有研究表明, 当中性粒细胞向血管外周迁移时, 它们会分泌IL-1 $\beta$ 并激活该区域的抗原呈递细胞(APCs), 随后激活脑源性的T细胞<sup>[62]</sup>。单核细胞可能是依赖于ALCAM、JAM-A、PECAM-1和CD99的亲合作用跨BBB迁移的<sup>[63]</sup>, 而HIV-1感染的单核细胞比未感染的单核细胞更易于穿过大脑血管内皮细胞到达脑实质, 可能是由于上述分子在受感染细胞表面的表达上调造成的<sup>[64]</sup>。肥大细胞被激活后分泌多种促炎症介质, 如组胺、糜蛋白酶、类糜蛋白酶、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-13等, 通过活化MMP2和MMP9直接或间接影响BBB渗透性<sup>[65-66]</sup>, 其中TNF- $\alpha$ 还可以促进中性粒细胞向CNS募集<sup>[67]</sup>。

## 4 总结和展望

从目前已有证据来看, 发生于CNS之外的外周炎症会对BBB的功能造成不同程度的破坏, 其作用途径也因BBB结构的复杂性而呈现多样性, 表1总结并列举了本文所涉及的大部分作用途径、实例和文献来源。此外, BBB功能异常是多种炎症性自身免疫性疾病的早期关键性特征, 组成BBB的各种成分几乎都可以对炎症反应作出应答, 并调控可溶性炎症因子的扩散和效应性免疫细胞向CNS的迁移<sup>[3]</sup>。BBB的组成、结构和功能调节的复杂性造成了外周炎症对其作用机制的复杂性。

多种炎症性疾病和BBB功能异常相关的CNS疾病正在威胁着人类的生命, 而由外周炎症影响BBB功能引发疾病的机制更为复杂。尽管已经明确了各种炎症刺激对BBB功能的损伤, 但在其作用机制的研究方面仍然有很多问题需要探索; 另外, 诸如CAR-T细胞疗法和SARS-CoV-2感染引起的炎症因子风暴是否破坏BBB, 从而导致中枢神经系统毒性等问题, 也需要深入的研究。如今还没有有效的方

表1 外周炎症对中枢血脑屏障功能的作用机制

炎症破坏BBB功能的机制	实例	相关文献
改变紧密连接蛋白	IL-6、IFN- $\gamma$ 等炎症介质导致紧密连接蛋白的表达降低或在BBB上的定位发生改变	[41-46, 49-51, 54]
损伤脑血管内皮细胞	LPS导致脑内皮细胞发生结构改变甚至发生凋亡	[36-37, 44-45, 47-49, 56]
活化星形胶质细胞和小胶质细胞	炎症促进小胶质细胞向M1型极化, 产生TNF- $\alpha$ 等炎症介质	[49-55]
外周免疫细胞的作用	髓系细胞分泌TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等炎症介质, 自身向CNS募集	[20, 41, 59-67]
BBB的非形态学变化	BBB上多种转运途径发生变化	[17, 56-58]
其他	脑卒中等病理条件使炎症更容易造成BBB破坏; CAR-T细胞疗法引起脑水肿等	[18-22, 30-38]

法治疗由炎症导致的BBB损伤和功能异常, 因此明确外周炎症对BBB作用的细胞和分子机制, 以及参与该过程的相关信号通路, 还需要更广泛和深入的研究, 从而为临床治疗提供新的策略。

### [参 考 文 献]

- [1] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: a020412
- [2] Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*, 2008, 57: 178-201
- [3] Sonar SA, Lal G. Blood-brain barrier and its function during inflammation and autoimmunity. *J Leukoc Biol*, 2018, 103: 839-53
- [4] Correale J, Villa A. Cellular elements of the blood-brain barrier. *Neurochem Res*, 2009, 34: 2067-77
- [5] Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. representative vascular beds. *Circ Res*, 2007, 100: 174-90
- [6] Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, et al. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2006, 1: 223-36
- [7] Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV. Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 1398-405
- [8] Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 1369-76
- [9] Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 41-53
- [10] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell*, 2015, 163: 1064-78
- [11] Vallon M, Chang J, Zhang H, et al. Developmental and pathological angiogenesis in the central nervous system. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71: 3489-506
- [12] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*, 2013, 19: 1584-96
- [13] Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 771-83
- [14] Daneman R, Zhou L, Kebede AA, et al. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature*, 2010, 468: 562-6
- [15] Sumi N, Nishioku T, Takata F, et al. Lipopolysaccharide-activated microglia induce dysfunction of the blood-brain barrier in rat microvascular endothelial cells co-cultured with microglia. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30: 247-53
- [16] Nishioku T, Matsumoto J, Dohgu S, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates the blood-brain barrier dysfunction induced by activated microglia in mouse brain microvascular endothelial cells. *J Pharmacol Sci*, 2010, 112: 251-4
- [17] Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun*, 2017, 60: 1-12
- [18] Jaeger LB, Dohgu S, Sultana R, et al. Lipopolysaccharide alters the blood-brain barrier transport of amyloid  $\beta$  protein: a mechanism for inflammation in the progression of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*, 2009, 23: 507-17
- [19] Takeda S, Sato N, Ikimura K, et al. Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in an Alzheimer disease mouse model. *Neurobiol Aging*, 2013, 34: 2064-70
- [20] Fabis MJ, Scott GS, Kean RB, et al. Loss of blood-brain barrier integrity in the spinal cord is common to experimental allergic encephalomyelitis in knockout mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 5656-61
- [21] Dénes Á, Ferenczi S, Kovács KJ. Systemic inflammatory challenges compromise survival after experimental stroke via augmenting brain inflammation, blood-brain barrier damage and brain oedema independently of infarct size. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 164
- [22] Palasik W, Fiszler U, Lechowicz W, et al. Assessment of relations between clinical outcome of ischemic stroke and activity of inflammatory processes in the acute phase based on examination of selected parameters. *Eur Neurol*, 2005, 53: 188-93
- [23] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 2020, 77: 1-9
- [24] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, 323: 1061-9



- [25] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, 395: 507-13
- [26] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 2020, 181: 1036-45.e9
- [27] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, 395: 1033-4
- [28] Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrus G, Cabezudo-Garcia P, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurologia*, 2020, 35: 245-51
- [29] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1507-17
- [30] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*, 2015, 385: 517-28
- [31] Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther*, 2017, 25: 285-95
- [32] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*, 2016, 126: 2123-38
- [33] Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. *CNS Drugs*, 2018, 32: 1091-101
- [34] Santomaso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov*, 2018, 8: 958-71
- [35] Hu Y, Sun J, Wu Z, et al. Predominant cerebral cytokine release syndrome in CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cell therapy. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 70
- [36] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2017, 377: 2531-44
- [37] Gust J, Hay KA, Hanafi LA, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov*, 2017, 7: 1404-19
- [38] Rice J, Nagle S, Randall J, et al. Chimeric antigen receptor T cell-related neurotoxicity: mechanisms, clinical presentation, and approach to treatment. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21: 40
- [39] Buljevac D, Flach HZ, Hop WCJ, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain*, 2002, 125: 952-60
- [40] Holmes C, Cunningham C, Zotova E, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 2009, 73: 768-74
- [41] Larochelle C, Alvarez JI, Prat A. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett*, 2011, 585: 3770-80
- [42] Nitta T, Hata M, Gotoh S, et al. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J Cell Biol*, 2003, 161: 653-60
- [43] Wang X, Xue GX, Liu WC, et al. Melatonin alleviates lipopolysaccharide-compromised integrity of blood-brain barrier through activating AMP-activated protein kinase in old mice. *Aging Cell*, 2017, 16: 414-21
- [44] Qin LH, Huang W, Mo XA, et al. LPS induces occludin dysregulation in cerebral microvascular endothelial cells via MAPK signaling and augmenting MMP-2 levels. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 120641
- [45] Wong D, Dorovini-Zis K, Vincent SR. Cytokines, nitric oxide, and cGMP modulate the permeability of an *in vitro* model of the human blood-brain barrier. *Exp Neurol*, 2004, 190: 446-55
- [46] Han D, Fang W, Zhang R, et al. Clematichinenside protects blood brain barrier against ischemic stroke superimposed on systemic inflammatory challenges through up-regulating A20. *Brain Behav Immun*, 2016, 51: 56-69
- [47] Cardoso FL, Kittel A, Veszelka S, et al. Exposure to lipopolysaccharide and/or unconjugated bilirubin impair the integrity and function of brain microvascular endothelial cells. *PLoS One*, 2012, 7: e35919
- [48] Karahashi H, Michelsen KS, Arditì M. Lipopolysaccharide-induced apoptosis in transformed bovine brain endothelial cells and human dermal microvessel endothelial cells: the role of JNK. *J Immunol*, 2009, 182: 7280-6
- [49] Argaw AT, Asp L, Zhang J, et al. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest*, 2012, 122: 2454-68
- [50] Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, et al. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 106: 1977-82
- [51] Wang C, Wang C, Dong H, et al. Immune-related GTPase Irgm1 exacerbates experimental auto-immune encephalomyelitis by promoting the disruption of blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier. *Mol Immunol*, 2013, 53: 43-51
- [52] Biesmans S, Meert TF, Bouwknecht JA, et al. Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 271359
- [53] Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci*, 2012, 32: 6391-410
- [54] da Fonseca AC, Matias D, Garcia C, et al. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 362
- [55] Moreno B, Jukes JP, Vergara-Irigaray N, et al. Systemic inflammation induces axon injury during brain inflammation. *Ann Neurol*, 2011, 70: 932-42
- [56] Skelly DT, Hennessy E, Dansereau MA, et al. A systematic analysis of the peripheral and CNS effects of

- systemic LPS, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 challenges in C57BL/6 mice. *PLoS One*, 2013, 8: e69123
- [57] Quan N, He L, Lai W. Endothelial activation is an intermediate step for peripheral lipopolysaccharide induced activation of paraventricular nucleus. *Brain Res Bull*, 2003, 59: 447-52
- [58] Banks WA, Gray AM, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 223
- [59] Alvarez JI, Saint-Laurent O, Godschalk A, et al. Focal disturbances in the blood-brain barrier are associated with formation of neuroinflammatory lesions. *Neurobiol Dis*, 2015, 74: 14-24
- [60] Klotz L, Kuzmanov I, Hucke S, et al. B7-H1 shapes T-cell-mediated brain endothelial cell dysfunction and regional encephalitogenicity in spontaneous CNS autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E6182-91
- [61] Aube B, Levesque SA, Pare A, et al. Neutrophils mediate blood-spinal cord barrier disruption in demyelinating neuroinflammatory diseases. *J Immunol*, 2014, 193: 2438-54
- [62] Levesque SA, Pare A, Mailhot B, et al. Myeloid cell transmigration across the CNS vasculature triggers IL-1 $\beta$ -driven neuroinflammation during autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Exp Med*, 2016, 213: 929-49
- [63] Williams DW, Eugenin EA, Calderon TM, et al. Monocyte maturation, HIV susceptibility, and transmigration across the blood brain barrier are critical in HIV neuropathogenesis. *J Leukoc Biol*, 2012, 91: 401-15
- [64] Williams DW, Anastos K, Morgello S, et al. JAM-A and ALCAM are therapeutic targets to inhibit diapedesis across the BBB of CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes in HIV-infected individuals. *J Leukoc Biol*, 2015, 97: 401-12
- [65] Tchougounova E, Lundequist A, Fajardo I, et al. A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloprotease-9 and pro-matrix metalloprotease-2. *J Biol Chem*, 2005, 280: 9291-6
- [66] Dong H, Zhang W, Zeng X, et al. Histamine induces upregulated expression of histamine receptors and increases release of inflammatory mediators from microglia. *Mol Neurobiol*, 2014, 49: 1487-500
- [67] McKittrick CM, Lawrence CE, Carswell HV. Mast cells promote blood brain barrier breakdown and neutrophil infiltration in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35: 638-47