

周细胞在缺血性脑卒中发病进程中作用的研究进展

曾静 王少朋 迟丽屹

712046 咸阳, 陕西中医药大学第二临床医学院(曾静、王少朋); 710054 西安, 解放军第四五一医院神经内科(迟丽屹)

通信作者: 迟丽屹, Email: chi603@foxmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.04.015

【摘要】 中枢神经系统周细胞是血脑屏障的重要组成部分, 在血管收缩、调节脑血流量、维持血脑屏障的完整性等方面发挥着重要作用。近年越来越多的证据表明周细胞在缺血性脑卒中的发病进程中发挥着多种作用, 现就周细胞的特点及在缺血性卒中进程中的作用做一简要介绍。

【关键词】 周细胞; 缺血性卒中; 血脑屏障; 综述

Research progress of pericytes in the pathogenesis of ischemic stroke Zeng Jing, Wang Shaopeng, Chi Liyi

The Second Clinical Medical School, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China (Zeng J, Wang SP); Neurology Department, the 451 Hospital of Chinese PLA, Xi'an 710054, China (Chi LY)

Corresponding author: Chi Liyi, Email: chi603@foxmail.com

【Abstract】 The central nervous system pericytes are important components of the blood-brain barrier. They play an important role in vasoconstriction, regulation of cerebral blood flow, and maintenance of the integrity of the blood-brain barrier. In recent years, increasing evidences prove that pericytes play a variety of roles in the pathogenesis of ischemic stroke. In this paper, the characteristics of pericytes and the role of pericytes in the course of ischemic stroke are briefly introduced.

【Key words】 Pericytes; Ischemic stroke; Blood-brain barrier; Review

尽管对缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)损伤的机制和预防管理有了一定的认识, 但它仍然是世界范围内最严重和难治的健康问题之一。过去, 周细胞参与毛细血管收缩, 调控血流量的作用已通过体外及在体实验得以证实, 近期的研究显示, 周细胞作为CIS病理过程中微循环调节的主要参与者, 其作用远超过我们对它的了解。本文简要回顾周细胞的特点、调控途径及功能, 旨在总结周细胞在CIS发病过程中新的病理生理作用, 提高对CIS的认识, 进而探讨CIS患者新的潜在的治疗选择。

一、中枢神经系统周细胞概述

周细胞通常存在于毛细血管、小动脉及小静脉等微血管的内皮细胞表面, 最早由Charles Rouget发现, 故又称Rouget细胞, 后经Zimmermann正式命名为周细胞^[1]。在解剖结构上, 周细胞包绕在毛细血管内皮细胞周围, 各组织器官微循环的功能不同, 周细胞的分布密度也不一样, 在脑内, 由于血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的存在, 周细胞大约覆盖1/4脑毛细血管, 而毛细血管后静脉有更高的覆盖率。在一个典型的神经血管单元(neurovascular

unit, NVU)中, 周细胞由两层基底膜覆盖, 一层分隔周细胞和内皮细胞, 另一层为周细胞与星形胶质细胞足突之间的分界^[2]。电子显微镜下观察发现, 周细胞和内皮细胞之间有3种连接方式: 缝隙连接、紧密连接以及依从性连接, 这些连接方式有利于促进和整合这两种细胞间信息传递, 一个周细胞可以和几个内皮细胞相连, 从而整合与协调相邻内皮细胞之间的反应^[3]。另外, 大量研究表明, 这两种细胞之间有5种信号通路: TGF- β 信号通路, 血管生成素-血管紧张素-2信号通路, 血小板衍生因子(PDGF)- β /PDGFR- β 信号通路, S1P/Edg信号通路以及Notch信号通路, 这些信号通路在调节脑血流量、参与血管形成、维持BBB的稳定和完整性等方面发挥着重要作用^[4]。

为了更好地研究周细胞, 长期以来, 学者们都在寻找周细胞的特异性免疫标记物。到目前为止, 已发现周细胞可以表达 α -平滑肌肌动蛋白、巢蛋白、碱性磷酸酶, γ -谷氨酰转肽酶波形蛋白(α -SMA)、NG-2以及PDGFR- β 等信号分子^[5]。Bondjers等^[6]通过对PDGF- β 或PDGFR- β 基因

缺陷小鼠的脑微血管研究发现,脑周细胞可以表达三磷酸腺苷敏感的钾通道Kir 6.1,更重要的是这种表达可能只限于脑周细胞,因此,我们可以把PDGFR- β 作为周细胞相对特异性的免疫标记物,为以后研究周细胞及相关疾病提供了方便。

二、周细胞在CIS进程中的作用

周细胞分布于毛细血管和毛细血管后微静脉管壁。在中枢神经系统,周细胞对血管的形成、维持BBB完整性、调节免疫细胞进入中枢神经系统、控制脑血流等具有重要作用^[7]。传统观念认为,脑血流增加是由于神经元激活,脑组织糖氧需求增加,小动脉周围血管平滑肌细胞舒张等过程引起^[8]。而最近的研究表明,脑血流量的增加主要是因为毛细血管的扩张引起而非小动脉(小动脉扩张速度最慢),而毛细血管扩张得益于周细胞的松弛^[9]。在CIS的病理过程中,周细胞发挥着重要的作用,基于在体和体外研究结果,对周细胞的功能总结如下。

1. 收缩功能:前已述及,周细胞定位于毛细血管、小动脉、小静脉周围。位于毛细血管动脉端的周细胞,包绕在毛细血管周围,可以大量表达 α -SMA、原肌球蛋白、结蛋白以及其他收缩相关蛋白,从而引起毛细血管收缩,发挥调节脑血流的重要作用^[10]。 α -SMA的表达还受其他细胞因子的调控,如转化生长因子 β (TGF β)增加 α -SMA的表达,而成纤维细胞生长因子(FGF)可以拮抗TGF β 的作用,抑制 α -SMA的表达^[11]。CIS是由于血管闭塞,脑血流中断而导致局部脑组织缺氧。CIS发生后1h,周细胞即发生收缩,并且即使血管闭塞解除,周细胞依然保持收缩状态。这是由于缺血发生后,氧化和亚硝基化应激损伤作用加重引起的,而这种损伤是导致BBB破裂的主要原因。研究表明,只要抑制氧化和亚硝基化应激作用,周细胞收缩也会减弱,局部脑血流增加,脑组织存活率也会提高^[11]。Liu等^[12]通过对SD大鼠视网膜周细胞体外培养构建蛛网膜下腔出血模型发现,蛛网膜下腔出血导致周细胞的收缩以及微血管功能障碍,这可能是蛛网膜下腔出血易导致CIS的原因。因此,调节 α -SMA的表达以及减轻氧化和亚硝基化损伤,从而控制周细胞收缩,改善微血管血流,可能成为CIS的治疗策略。

2. 免疫和吞噬功能:在中枢神经系统,除了小胶质细胞,周细胞被认为是第二种巨噬细胞,作为免疫系统的第一道防线,发挥抗原提呈及收缩微血管等作用。相关文献报道,周细胞已被证实免疫系统中起支撑作用,可以参与免疫反应的不同阶段,包括免疫活性分子/受体的表达和分泌、作为抗原提呈细胞表现出巨噬细胞样活性、调节白细胞迁

移到炎症反应部位以及早期中性粒细胞迁移等^[13]。周细胞表达大量的酸性磷酸酶,提示周细胞具有潜在的吞噬功能。此外,Rustenhoven等^[14]通过成人脑组织活检分离周细胞进行体外培养发现不同类型周细胞均具有相似的迁移、吞噬摄取、分泌生长因子和细胞因子等的的能力。

CIS发生后,BBB结构破坏,除了氧化和亚硝基化损伤作用外,还包括基质金属蛋白酶系统激活、炎症细胞因子升高、紧密连接破坏等机制^[15]。TGF β 是一种多功能的细胞因子,在调节细胞增殖、分化、存活以及瘢痕形成等过程中起着重要作用^[16]。此外,TGF β 还可以在在不同的情况下,发挥促炎^[17]或抗炎的作用^[18]。TGF β 1是TGF β 研究最广的一个亚型,很多病理情况下,如阿尔茨海默病、CIS、1型糖尿病等,除了星形胶质细胞和小胶质细胞分泌大量的TGF β 1外,周细胞也能产生TGF β 1,此时,TGF β 1通过减少细胞因子、趋化因子、黏附分子和活性氧等物质,从而产生强大的抗炎作用^[19]。

3. 调节血管生成:包括CIS在内的很多疾病,都需要通过从现有的血管或淋巴管形成新的毛细血管分支,萌发新生血管,建立功能性血管网络。而新生血管的形成,是血管内皮生长因子(VEGF)、PDGF、胎盘生长因子、缺氧诱导因子等生长因子诱导激活内皮细胞增殖,延伸到周围组织,招募周细胞附着在新形成的血管外壁,而周细胞的存在,是内皮细胞发挥正常功能的基础^[20]。周细胞可以通过PDGF/PDGF- β 受体、TGF β 、VEGF、血管生成素-1/血管紧张素-2、磷酸鞘氨醇-1等信号通路与内皮细胞之间进行信号传递,进而对血管生成的起始、连接和终止进行调控^[21]。周细胞对内皮细胞的增殖、迁移和稳定发挥着重要作用,反过来,内皮细胞可以刺激、活化周细胞前体细胞产生。CIS发生后,血管生成是脑组织存活和功能恢复的重要环节,此时,PDGF信号通路是毛细血管出芽的关键通路。周细胞产生的血管生成素-1与内皮细胞产生的血管紧张素-2结合,增强周细胞周围新血管伸出,增加血管的稳定性^[22]。然后活化内皮细胞、周细胞和间质细胞的磷酸鞘氨醇-1通路,通过加强N-钙黏蛋白和VE-钙黏蛋白之间的联系,促进细胞间的黏附,进而促进新生血管的形成。Eglinger等^[20]通过人脑周细胞与人脐动脉内皮细胞共培养研究表明,周细胞可以通过VEGF及PDGF受体,促进血管形成。

4. 维持BBB完整性:BBB由内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞以及细胞外基质组成。BBB通过控制血液中的物质进入脑组织内而维持脑内稳态,可以允许必要的物质如氧气、葡萄糖等进入,而一些外

来物质、微生物等则不能通过^[23]。Özen等^[24]研究表明,脑血管疾病和神经退行性疾病时BBB完整性破坏,导致单核细胞浸润。此时,作为BBB的重要组成部分,周细胞除了通过合成IV型胶原、层黏连蛋白等促进基底膜形成^[25],还可以通过增加其他BBB组分的功能、降低内皮细胞对缺氧的敏感性、从而降低BBB的通透性^[26]。

5. 发挥干细胞潜能: 脑血管周细胞除了具有维持BBB的完整性、调节脑血流、免疫吞噬等作用外,越来越多的证据表明,周细胞具有干细胞潜能^[27]。最近一项采用基因转导的研究显示周细胞可以分化为其他非周细胞谱系的细胞,如神经元细胞^[28],另外,低氧可以增加其干细胞活性,在缺血缺氧的条件下,缺血缺氧区域周细胞通过重新编码,转化为其他细胞^[29]。关于周细胞在缺氧时具有干细胞活性的机制,目前还不十分清楚,有研究表明,当巢蛋白阳性周细胞与PDGFR- β 或(和)NG2共表达时,可以分化为不同的细胞系^[30]。也有学者认为梗死区域的周细胞来源于神经嵴细胞,而神经嵴细胞具有分化为神经细胞和血管细胞系的干细胞潜能^[31]。Nakagomi等^[30]为了验证CIS后脑血管周细胞具有干细胞潜能,通过对小鼠缺血区周细胞和处于糖氧剥脱状态下人脑周细胞进行体外培养发现,周细胞可能通过重新编码,分化为复杂的成血管细胞,此外,它们的间充质特性还可以分化为神经元和其他血管系细胞。

三、小结

虽然近年对周细胞的研究越来越多,但对周细胞的认知还很有限,到目前为止,在体研究周细胞的方法依然很少。另外,CIS的发病率和死亡率仍然居高不下,除了静脉溶栓还没有其他更可靠的治疗方法可以选择。更好地认识周细胞对CIS病理过程的影响,就可能通过调节周细胞的功能寻找CIS新的治疗方法和药物。然而,怎样诱导周细胞的潜在功能,修复CIS后的脑损伤,这可能是今后一段时期内CIS治疗的新方向。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文综述为曾静、王少朋,论文审校为迟丽屹

参 考 文 献

- [1] Attwell D, Mishra A, Hall CN, et al. What is a pericyte? [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(2): 451-455. DOI: 10.1177/0271678X15610340.
- [2] Sá-Pereira I, Brites D, Brito MA. Neurovascular unit: a focus on pericytes [J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 45(2): 327-347. DOI: 10.1007/s12035-012-8244-2.
- [3] Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions [J]. *Circ Res*, 2005, 97(6): 512-523. DOI: 10.1161/01.RES.0000182903.16652.d7.
- [4] Winkler EA, Sagare AP, Zlokovic BV. The pericyte: a forgotten cell type with important implications for Alzheimer's disease? [J]. *Brain Pathol*, 2014, 24(4): 371-386. DOI: 10.1111/bpa.12152.
- [5] Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises [J]. *Dev Cell*, 2011, 21(2): 193-215. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.07.001.
- [6] Bondjers C, He L, Takemoto M, et al. Microarray analysis of blood microvessels from PDGF-B and PDGF-Rbeta mutant mice identifies novel markers for brain pericytes [J]. *FASEB J*, 2006, 20(10): 1703-1705. DOI: 10.1096/fj.05-4944fje.
- [7] Dalkara T, Gursoy-Ozdemir Y, Yemisci M. Brain microvascular pericytes in health and disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122(1): 1-9. DOI: 10.1007/s00401-011-0847-6.
- [8] Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow [J]. *Nature*, 2010, 468(7321): 232-243. DOI: 10.1038/nature09613.
- [9] Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease [J]. *Nature*, 2014, 508(7494): 55-60. DOI: 10.1038/nature13165.
- [10] Li Q, Chen Y, Li B, et al. Hemoglobin induced NO/cGMP suppression Deteriorate Microcirculation via Pericyte Phenotype Transformation after Subarachnoid Hemorrhage in Rats [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22070. DOI: 10.1038/srep22070.
- [11] Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery [J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1031-1037. DOI: 10.1038/nm.2022.
- [12] Liu Z, Li Q, Cui G, et al. Blood-filled cerebrospinal fluid-enhanced pericyte microvasculature contraction in rat retina: A novel in vitro study of subarachnoid hemorrhage [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2411-2416. DOI: 10.3892/etm.2016.3644.
- [13] Jackson S, ElAli A, Virgintino D, et al. Blood-brain barrier pericyte importance in malignant gliomas: what we can learn from stroke and Alzheimer's disease [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(9): 1173-1182. DOI: 10.1093/neuonc/nox058.
- [14] Rustenhoven J, Smyth LC, Jansson D, et al. Modelling physiological and pathological conditions to study pericyte biology in brain function and dysfunction [J]. *BMC Neurosci*, 2018, 19(1): 6. DOI: 10.1186/s12868-018-0405-4.
- [15] Pun PB, Lu J, Mochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction [J]. *Free Radic Res*, 2009, 43(4): 348-364. DOI: 10.1080/10715760902751902.
- [16] Rustenhoven J, Aalderink M, Scotter EL, et al. TGF-beta1 regulates human brain pericyte inflammatory processes involved in neurovasculature function [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 37. DOI: 10.1186/s12974-016-0503-0.
- [17] Hung CF, Mittelsteadt KL, Brauer R, et al. Lung pericyte-like cells are functional interstitial immune sentinel cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312(4): L556-556L567. DOI: 10.1152/ajplung.00349.2016.
- [18] Ceserani V, Ferri A, Berenzi A, et al. Angiogenic and anti-inflammatory properties of micro-fragmented fat tissue and its derived mesenchymal stromal cells [J]. *Vasc Cell*, 2016, 8: 3. DOI: 10.1186/s13221-016-0037-3.
- [19] Smith AM, Graham ES, Feng SX, et al. Adult human glia, pericytes and meningeal fibroblasts respond similarly to IFN γ but not to TGF β 1 or M-CSF [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80463. DOI: 10.1371/journal.pone.0080463.

· 综述 ·

年龄相关性黄斑变性与阿尔茨海默病相关性的研究进展

靳真真 汪孟然 邢怀美 闫中瑞

250022 济南大学 山东省医学科学院与生命科学学院(靳真真、汪孟然); 250100 济南, 山东大学(邢怀美); 272011 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院神经内科(靳真真、汪孟然、邢怀美、闫中瑞)

通信作者: 闫中瑞, Email: zhongruiy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.05.016

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(AMD)是一种与年龄相关的致盲性退行性眼底病变,其发病率随着年龄的增长而升高。近年来,对AMD与阿尔茨海默病(AD)相关性的研究成为热点。现对两者的临床特征及流行病学、两者的相关性及其机制等方面进行阐述,提高对AMD及AD的认识。

【关键词】 黄斑变性; 阿尔茨海默病; 年龄; 综述

Research progress on the correlation between age-related macular degeneration and Alzheimer disease

Jin Zhenzhen, Wang Mengran, Xing Huaimei, Yan Zhongrui
School of Medicine and Life Sciences, University of Ji'nan Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250022, China (Jin ZZ, Wang MR); Shandong University, Ji'nan 250100, China (Xing HM); Neurology Department, Ji'ning No.1 People's Hospital Affiliated to University of Ji'nan Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'ning 272011, China (Jin ZZ, Wang MR, Xing HM, Yan ZR)
Corresponding author: Yan Zhongrui, Email: zhongruiy@163.com

【Abstract】 Age-related macular degeneration (AMD) is a kind of age-related blinding degenerative fundus lesions, the prevalence rate of which increases with age. In recent years, the correlation between AMD and Alzheimer disease (AD) has become a hot spot. This paper states the clinical features and epidemiology, the correlation and mechanism, so as to improve the awareness of AMD and AD.

【Key words】 Macular degeneration; Alzheimer disease; Age; Review

- [20] Eglinger J, Karsjens H, Lammert E. Quantitative assessment of angiogenesis and pericyte coverage in human cell-derived vascular sprouts[J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37: 2. DOI: 10.1186/s41232-016-0033-2.
- [21] Ribatti D, Nico B, Crivellato E. The role of pericytes in angiogenesis[J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55(3): 261-268. DOI: 10.1387/ijdb.103167dr.
- [22] Gaengel K, Genov é G, Armulik A, et al. Endothelial-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(5): 630-638. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.161521.
- [23] Patel JP, Frey BN. Disruption in the Blood-Brain Barrier: The Missing Link between Brain and Body Inflammation in Bipolar Disorder?[J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 708306. DOI: 10.1155/2015/708306.
- [24] Özen I, Deierborg T, Miharada K, et al. Brain pericytes acquire a microglial phenotype after stroke [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(3): 381-396. DOI: 10.1007/s00401-014-1295-x.
- [25] Allt G, Lawrenson JG. Pericytes: cell biology and pathology[J]. *Cells Tissues Organs*, 2001, 169(1): 1-11. DOI: 10.1159/000047855.
- [26] Hill J, Rom S, Ramirez SH, et al. Emerging roles of pericytes in the regulation of the neurovascular unit in health and disease[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2014, 9(5): 591-605. DOI: 10.1007/s11481-014-9557-x.
- [27] Dar A, Domev H, Ben-Yosef O, et al. Multipotent vasculogenic pericytes from human pluripotent stem cells promote recovery of murine ischemic limb[J]. *Circulation*, 2012, 125(1): 87-99. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.048264.
- [28] Karow M, Sánchez R, Schichor C, et al. Reprogramming of pericyte-derived cells of the adult human brain into induced neuronal cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(4): 471-476. DOI: 10.1016/j.stem.2012.07.007.
- [29] Mohyeldin A, Garzón-Muvdi T, Quiñones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(2): 150-161. DOI: 10.1016/j.stem.2010.07.007.
- [30] Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, et al. Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(6): 1962-1974. DOI: 10.1002/stem.1977.
- [31] Nakagomi T, Molnár Z, Nakano-Doi A, et al. Ischemia-induced neural stem/progenitor cells in the pia mater following cortical infarction[J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(12): 2037-2051. DOI: 10.1089/scd.2011.0279.

(收稿日期: 2018-01-16)

(本文编辑: 赵静姝)