

一氧化碳中毒迟发性脑病免疫学机制研究进展

冯凯 郑志东 许贤豪

【摘要】 一氧化碳中毒迟发性脑病系指部分一氧化碳中毒患者在急性中毒症状恢复后再次出现一系列以急性痴呆、精神症状,以及锥体束和锥体外系症状为主的神经系统症状与体征。目前对其发病机制尚不明确,越来越多的研究显示免疫学机制可能参与其发病并起重要作用。本文拟对近年一氧化碳中毒迟发性脑病免疫学机制的研究进展进行概述,以期对今后临床研究有所提示。

【关键词】 一氧化碳中毒; 脑疾病; 综述

Research progress in immunological mechanism of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

FENG Kai¹, ZHENG Zhi-dong¹, XU Xian-hao²

¹Department of Neurology, Beijing Shunyi Hospital, Beijing 101300, China

²Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: FENG Kai (Email: fk168@126.com)

【Abstract】 Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning (DEACMP) is a syndrome constituted by acute dementia, psychiatric symptoms, pyramidal and extrapyramidal symptoms, which can be developed after the original clinical symptoms of carbon monoxide poisoning recovered. Lots of studies have been done to explain the mechanisms of DEACMP, and more and more researches have demonstrated that the immunological mechanism may be involved in or play an important role on the pathogenesis of the process. This article will review the researches of immunological mechanism of DEACMP in recent years and give some prompts to clinical study in the future.

【Key words】 Carbon monoxide poisoning; Brain diseases; Review

一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)属迟发性脑病,系指部分一氧化碳中毒患者在急性中毒症状恢复后,经过一段时间的“假愈期”后出现一系列以急性痴呆、精神症状,以及锥体束和锥体外系症状为主的神经系统症状与体征,为急性一氧化碳中毒最为严重的并发症,其发病率占急性一氧化碳中毒的 12%~30%,一般发生于急性中毒后 2 个月^[1]。迟发性脑病具有典型的组织病理学改变,即脑白质脱髓鞘,基底节软化、坏死,大脑皮质和海马神经元变性、坏死等^[2]。长期临床观察发现,迟发性脑病仍具有较高的病残率,其发病机制目前尚不明确^[1,3]。近年来,有关迟发性脑病的免疫学机制越来越受到重视,笔者拟就其研究进展作一概述。

由于迟发性脑病之发病机制复杂,存在各种不同学说,目前认为该病的发生是由多种机制共同作用的结果。

一、免疫学机制

针对迟发性脑病的临床表现及影像学脑白质脱髓鞘持续时间和转归,大多数学者认为其发病与免疫因素相关,且为较重要的机制^[3-5]。目前认为,脱髓鞘病变是中枢神经系统异常自身免疫反应的结果,反应过程中有各种免疫细胞、免疫球蛋白和免疫因子参与,导致脑白质广泛性脱髓鞘和双侧苍白球对称性软化,病灶中可见“袖套”样淋巴细胞浸润,与多发性硬化(MS)、实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的组织病理学改变颇为相似^[5-6]。目前,有关迟发性脑病免疫学机制的证据有免疫介导的炎性脱髓鞘、细胞免疫与增殖及细胞因子参与。(1)免疫介导的炎性脱髓鞘:髓鞘碱性蛋白(MBP)是神经系统髓鞘的重要成分,为髓鞘蛋白中抗原活性最强的蛋白质,其在脑脊液中表达水平升高是中枢神经

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.10.006

作者单位:101300 北京市顺义区医院神经内科(冯凯,郑志东);100730 卫生部北京医院神经内科(许贤豪)

通讯作者:冯凯(Email:fk168@126.com)

系统脱髓鞘病变的特征性改变。众多研究显示,一氧化碳中毒可导致脑脊液髓鞘碱性蛋白水平升高,而迟发性脑病则呈中枢神经系统脱髓鞘的脑脊液变化^[3-7]。髓鞘碱性蛋白作为抗原可使T细胞致敏,后者攻击并破坏髓鞘,经修饰的髓鞘因受到免疫攻击而脱失,而T细胞致敏所需时间恰与“假愈期”相符,最终诱发迟发性脑病^[8]。亦有研究表明,迟发性脑病与脱髓鞘和髓鞘碱性蛋白降解有关^[4-5]。因为有证据显示,一氧化碳中毒初期海马和齿状回可出现短暂性髓鞘碱性蛋白降解且降解时间与“假愈期”相符^[5,9],髓鞘碱性蛋白水平降低可能是迟发性脑病之始动因子,一氧化碳中毒后,由于脑组织自由基分泌增加,引起脂质过氧化,使髓鞘碱性蛋白发生异常修饰和降解,激活自身免疫反应,使修饰后的髓鞘受到免疫攻击而脱失,诱发迟发性脑病。

(2)细胞免疫与增殖:已知有多种炎性免疫损伤(包括体液免疫和细胞免疫)参与迟发性脑病的发病。炎症反应为一复杂的动态过程,包括一系列炎性细胞和炎性因子的参与;而免疫反应则是机体对病原体或异物通过免疫系统时的防御反应。当病原体或异物侵入机体后,激活体液免疫和细胞免疫,体液免疫为B细胞经抗原刺激后产生全身性或局部性抗体,其实质是抗原抗体结合反应;而细胞免疫则是T细胞经抗原刺激后产生细胞毒性作用。炎症反应和免疫反应均代表机体的自我防御能力,但过度激活则可对自身造成伤害。目前,参与迟发性脑病的免疫细胞主要有CD4⁺T、CD8⁺T、B细胞和巨噬细胞等。Thom等^[10]的研究显示,一氧化碳中毒大鼠脑组织中存在CD4⁺T细胞和巨噬细胞浸润,故认为细胞免疫在一氧化碳中毒的免疫机制中发挥重要作用,一氧化碳中毒造成的血-脑屏障损害,为细胞迁入和炎性细胞进入脑组织提供了条件。吕晓宁等^[11]对一氧化碳中毒后微血管内皮损害程度进行观察,其结果显示:微血管内皮细胞变性、坏死,神经元表达血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),后者是重要的细胞间黏附分子(ICAM),属免疫球蛋白超家族成员,亦称可诱导性细胞间黏附分子,其配体分布于白细胞,主要是T细胞和单核/巨噬细胞表面的配基迟现抗原-4(VLA-4),二者结合可导致T细胞活化、迁移,而血管细胞黏附因子-1表达升高则是T细胞增殖、迁移的必要条件。曹小彪等^[12]对一氧化碳中毒大鼠脑组织巨噬细胞炎性蛋白-1(MIP-1)和细胞间黏附分子-1表达变化进行研究,发现在一氧化

碳中毒第3天时,巨噬细胞炎性蛋白-1达峰值水平,至第7天时细胞间黏附分子-1达峰值水平。由此推测这两种免疫因子可能参与了迟发性脑病的发生与发展。而且,二者达峰值的时间差也与趋化因子先活化后结合其受体,再激活黏附因子的病变过程相一致,细胞间黏附分子-1阳性细胞可能是淋巴细胞,其在巨噬细胞炎性蛋白-1作用下,先贴于血管壁,随着细胞间黏附分子-1被巨噬细胞炎性蛋白-1激活,前者使淋巴细胞更加牢固地黏附于血管壁,最后在二者的共同作用下,T细胞穿透血管壁到达脑组织炎症部位而发挥作用,高压氧治疗可以降低二者表达水平,减少T细胞进入脑组织,从而达到治疗目的。此外,谢小萍等^[13]对一氧化碳中毒后不同测量时间点大鼠脑组织形态学变化和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达变化,以及单核/巨噬细胞聚集进行研究显示,一氧化碳中毒第7天时脑组织表达单核细胞趋化蛋白-1,并可见单核/巨噬细胞聚集,提示单核/巨噬细胞参与了迟发性脑病的发生,为其免疫学机制提供了新的证据。

(3)细胞因子的参与:相关研究表明,炎性因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),干扰素- γ (IFN- γ),白细胞介素(IL)-2、4、6、8、10、18,可溶性IL-2受体(sIL-2R)和C-反应蛋白(CRP)均可能参与迟发性脑病的发生与发展^[14-17]。同时,迟发性脑病患者血清和中枢神经系统上述细胞因子表达水平不同程度升高且与病情严重程度呈正相关的研究结果^[15,17],进一步说明迟发性脑病的发病过程是一种神经免疫损伤过程。细胞因子是各种细胞分泌的具有调控细胞生长分化、调节免疫功能和生理活性并参与病理反应的小分子可溶性多肽,近年研究发现,细胞因子能够刺激免疫细胞增殖,同时发挥免疫调节作用,介导迟发性脑病的发生^[9,12,14-20]。

二、其他机制

此外,有部分研究从其他方面对迟发性脑病进行研究,发现血管因素所致供血不足、迟发性神经元凋亡和坏死、缺血-再灌注和自由基损伤、兴奋性氨基酸(EAA),以及神经递质代谢异常也可能参与迟发性脑病的发病机制^[21-22],导致部分临床症状和影像学改变,但单一机制仅能解释部分临床症状,其中的因果关系尚待进一步研究。

综上所述,迟发性脑病的发病机制复杂,早期诊断仍未得到全面解决。随着影像学技术的发展、各项生化和免疫指标,以及脑电图等动态监测技术

的应用,有助于提高早期诊断水平,为今后临床更好地预防迟发性脑病发生带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] Tapeantong T, Pongvarin N. Delayed encephalopathy and cognitive sequelae after acute carbon monoxide poisoning: report of a case and review of the literature. *J Med Assoc Thai*, 2009, 92:1374-1379.
- [2] Chen HL, Chen PC, Lu CH, Hsu NW, Chou KH, Lin CP, Wu RW, Li SH, Cheng YF, Lin WC. Structural and cognitive deficits in chronic carbon monoxide intoxication: a voxel-based morphometry study. *BMC Neurol*, 2013, 13:129.
- [3] Zhang P, Han Y, Zhao G, Gu J, Wei R, Gu R, Wang C. Relationship between changes of serum soluble fas levels and delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 33:150-151.
- [4] Ide T, Kamijo Y. Myelin basic protein in cerebrospinal fluid: a predictive marker of delayed encephalopathy from carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*, 2008, 26:908-912.
- [5] Watanabe S, Matsuo H, Kobayashi Y, Satoh Y, Fujita M, Nakayama A, Aizawa Y, Shinomiya N, Suzuki S. Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning. *Neurosci Res*, 2010, 68:232-240.
- [6] Wang JG, Fu WJ, Peng LF. The dynamic changes and its clinic values of serum S100B, NSE, MBP in patients with carbon monoxide poisoning. *Guo Ji Yi Yao Wei Sheng Dao Bao*, 2009, 15:9-11.[王继刚,付文金,彭兰芬.急性CO中毒患者血清S100B、NSE、MBP的动态改变及其意义.国际医药卫生导报,2009,15:9-11.]
- [7] Cao XB, Chen TX, Li JS, Zhou QC, Wang WL, Xie XP, Shi PF. Demyelination of the brain tissue in rats with acute CO poisoning and effects of HBO intervention. *Zhonghua Hang Hai Yi Xue Yu Gao Qi Ya Yi Xue Za Zhi*, 2012, 19:171-175.[曹小彪,陈同欣,李金声,周其成,王文岚,谢小萍,石朋飞.急性一氧化碳中毒大鼠脑组织脱髓鞘病变及高压氧干预后的变化.中华航海医学与高气压医学杂志,2012,19:171-175.]
- [8] Su YL, Bu ZP, Duan K. Significance of monitoring cerebrospinal fluid MBP and NSE to predict delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Dang Dai Yi Xue*, 2011, 17:31-33.[苏燕玲,卜志平,段凯.监测脑脊液中碱性髓鞘蛋白和特异性烯醇化酶预测急性一氧化碳中毒迟发脑病的意义.当代医学,2011,17:31-33.]
- [9] Li SG, Li WQ, Wang JK, Zhang HY, Li W, Zhang P, Wang XH, Zhang HX, Gu JP, Gu RJ. Association of the genes for tumor necrosis factor- α and myelin basic protein with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Genet Mol Res*, 2012, 11:4479-4486.
- [10] Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 213:152-159.
- [11] Lü XN, Li JS, Chang YM. Expression of VCAM-1 and infiltration of CD4⁺T lymphocytes in brains of acute CO-poisoning rats and development after treated by HBO. *Zhongguo Ji Jiu Yi Xue*, 2007, 27:225-228.[吕晓宁,李金声,常耀明.急性CO中毒大鼠脑内VCAM-1表达CD4⁺T淋巴细胞浸润规律的研究及高压氧干预后的变化.中国急救医学,2007,27:225-228.]
- [12] Cao XB, Chen TX, Li JS, Xie XP, Ren J, Wang XJ, Wang WL, Chen QH, Gong XW. Expression of MIP-1 α and ICAM-1 in the brain of acute carbon monoxide-poisoning rats and the development after hyperbaric oxygen. *Zhongguo Ji Jiu Yi Xue*, 2011, 31:999-1002.[曹小彪,陈同欣,李金声,谢小萍,任杰,王晓君,王文岚,陈清华,龚献文.急性一氧化碳中毒大鼠脑内MIP-1 α 和ICAM-1的表达及高压氧干预后的变化.中国急救医学,2011,31:999-1002.]
- [13] Xie XP, Li JS, Wang WL, Wang HM, Cao YZ. Expression of MCP-1 in brain of acute CO-poisoning rats and development after HBO. *Zhongguo Ji Jiu Yi Xue*, 2008, 28:422-425.[谢小萍,李金声,王文岚,王洪明,曹义战.急性一氧化碳中毒大鼠脑内MCP-1的表达及高压氧干预后的变化.中国急救医学,2008,28:422-425.]
- [14] Zhang P, Wang CS, Han YK, Zhao GY, Gu JP, Wei RH, Gu RJ. Serum IL-18 levels and its clinical significance in the blood of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2013, 16:1949-1951.[张萍,王传升,韩永凯,赵国育,顾家鹏,魏蕊蕊,顾仁骏.急性一氧化碳中毒后迟发性脑病患者血清白介素18水平及临床意义研究.中国全科医学,2013,16:1949-1951.]
- [15] Yu XL, Liu LQ, Wu Y, Ouyang XC, Wang SH, Xiong WJ, Zhang CP, Jing SW. Carbon monoxide poisoning and delayed encephalopathy associated with expression of immune related cytokines in serum. *Zhongguo Mian Yi Xue Za Zhi*, 2014, 30:121-122.[余小骊,刘莉琼,吴豫,欧阳晓春,王水华,熊文娟,张萃萍,景少巍.一氧化碳中毒及迟发性脑病与血清中免疫相关细胞因子的表达.中国免疫学杂志,2014,30:121-122.]
- [16] Li SG, Chen JB, Li J. Association study between tumor necrosis factor- α 308 gene polymorphism and delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning in Han population. *Zhongguo Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 16:28-30.[李时光,陈江波,李静.肿瘤坏死因子- α 308基因多态性与汉族人群急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的关联研究.中国实用神经疾病杂志,2013,16:28-30.]
- [17] Wang C, Li WQ, Li SG, Zhang P, Lu H, Gu JP, Shi JH, Zhao JH, Gu RJ. The association study of IL-2RA and CD40 gene polymorphism and delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Zhonghua Xing Wei Yi Xue Yu Nao Ke Xue Za Zhi*, 2012, 21:985-987.[王婵,李文强,李时光,张萍,卢红,顾家鹏,石金河,赵建华,顾仁骏.白细胞介素-2受体 α 链和白细胞分化抗原40基因多态性与急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的关联研究.中华行为医学与脑科学杂志,2012,21:985-987.]
- [18] Zhen L, Gu RJ, Zhang P. Serum levels and clinical significance of IL in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2008, 26:561-562.
- [19] Gu R, Zhang X, Lu L, Lu H, Song J, Guo X, Zhang Z, Liu M. The changes of soluble interleukin-2 receptor in serum and cerebrospinal fluid of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2002, 20:350-352.
- [20] Ide T, Kamijo Y. The early elevation of interleukin 6 concentration in cerebrospinal fluid and delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*, 2009, 27:992-996.
- [21] Akyol S, Erdogan S, Idiz N, Celik S, Kaya M, Ucar F, Dane S, Akyol O. The role of reactive oxygen species and oxidative stress in carbon monoxide toxicity: an in-depth analysis. *Redox Rep*, 2014, 19:180-189.
- [22] Hara S, Mizukami H, Kurosaki K, Kuriwa F, Mukai T. Existence of a threshold for hydroxyl radical generation independent of hypoxia in rat striatum during carbon monoxide poisoning. *Arch Toxicol*, 2011, 85:1091-1099.

(收稿日期:2014-08-12)