

# 炎症反应在创伤性脑损伤继发性损伤中的作用机制综述

王宇凡 李咏梅<sup>(通讯作者)</sup>

昆明医科大学第二附属医院 云南 昆明 650000

**【摘要】**：创伤性脑损伤后继发性损伤严重影响患者预后，炎症反应是其中的关键病理机制。本文系统阐述了炎症反应在 TBI 继发性损伤中的作用机制，包括小胶质细胞激活、促炎因子释放、血脑屏障破坏及氧化应激等环节，为后续针对性治疗提供依据。

**【关键词】**：创伤性脑损伤；炎症反应；继发性损伤；小胶质细胞

DOI:10.12417/2982-3838.25.04.002

## 1 引言

创伤性脑损伤 (Traumatic Brain Injury, TBI) 是全球范围内导致伤残和死亡的主要原因之一。根据各国流行病学数据显示，发达国家 TBI 年发病率为 200~500/10 万人，而部分中低收入国家可超过 800/10 万人，其差异主要与交通事故、暴力伤害及职业暴露等因素相关<sup>[1]</sup>。TBI 的病理过程复杂，主要分为原发性损伤和继发性损伤。继发性损伤则在原发性损伤后数分钟至数天甚至数周内逐渐发生，其中，炎症反应是继发性损伤的核心机制之一，其过度激活可进一步加重神经元损伤、破坏血脑屏障、诱导脑水肿，最终导致认知和运动功能障碍，严重影响患者的预后和生活质量<sup>[2]</sup>。因此，深入研究炎症反应在 TBI 继发性损伤中的作用机制，对于寻找有效的干预靶点和治疗策略具有重要意义，本文将系统综述炎症反应在 TBI 继发性损伤中的作用机制。

## 2 炎症反应在 TBI 继发性损伤中的作用机制

### 2.1 血脑屏障破坏与血管源性脑水肿

血脑屏障是维持中枢稳态的重要屏障，TBI 后，BBB 破坏是继发性损伤的核心环节，其机制涉及机械损伤、炎症因子作用和氧化应激<sup>[3]</sup>。随着血脑屏障的破坏，血浆衍生因子和免疫细胞的外渗在细胞外空间积累，增加了总脑体积。这种细胞外肿胀压力的增加进一步延长了这一过程，并可能导致颅内压升高、脑血流变化、组织肿胀<sup>[4]</sup>。白蛋白被激活，白蛋白通过跨细胞作用进入大脑，导致 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子释放，从而影响血脑屏障的通透性<sup>[5]</sup>。此外，释放的趋化因子吸引更多的炎症细胞，并允许它们通过血管膜外渗，进一步破坏血脑屏障。白蛋白外渗还导致星形胶质细胞释放基质金属蛋白酶，基质金属蛋白酶降解基底膜，导致血脑屏障通透性增高，并增加脑外伤后的血管源性水肿<sup>[6]</sup>，加重脑组织损伤。

### 2.2 促炎因子释放与炎症级联反应

TBI 后，受损的神经元、胶质细胞和血管内皮细胞释放大量促炎因子，形成炎症级联反应，进一步加重脑损伤。TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  是启动炎症反应的关键介质，其水平与 TBI 严重程度呈正相关<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$  可激活促炎表型的小胶质细胞和星形胶质细胞，释放多种促炎因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6，扩大炎症范围并诱导

神经元凋亡<sup>[8]</sup>。

### 2.3 胶质细胞激活

小 TBI 发生后，机械损伤使神经元轴突断裂、血管内皮受损，释放出大量 DAMPs。这些危险信号与小胶质细胞表面的 TLRs 和 NLRP3 炎症小体结合，激活小胶质细胞。激活的小胶质细胞形态和功能改变，转为阿米巴样并转化为促炎的 M1 型。M1 型能吞噬细胞碎片和病原体，但会分泌大量促炎因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等，募集外周免疫细胞，加重炎症反应。其过度活化还会导致神经元凋亡、轴突损伤，分泌的 MMPs 可增加血管通透性，引发血管源性脑水肿<sup>[9]</sup>。小胶质细胞还可转化为抗炎的 M2 型，分泌抗炎因子，有抗炎、组织修复和促进神经再生作用。但在严重 TBI 或慢性炎症时，M1/M2 表型平衡被打破，M1 型持续活化成为神经损伤主因，且这种失衡与神经功能缺损严重程度密切相关<sup>[10]</sup>。

星形胶质细胞在调节炎症方面也起着双重作用。一方面，星形胶质细胞表达模式识别受体，响应 DAMPs 并激活 NF- $\kappa$ B 通路，促进炎症因子的产生。同时，它们也能释放抗炎因子，调节免疫细胞浸润<sup>[11]</sup>。

### 2.4 氧化应激与线粒体损伤

TBI 后，机械损伤与炎症反应致线粒体功能障碍，线粒体释放 ROS 激活关键的促炎转录因子 NF- $\kappa$ B，使其进入细胞核，启动大量促炎细胞因子和趋化因子的基因表达。线粒体释放的 ROS 和 mtDNA 是已知最强的 NLRP3 炎性体激活信号。NLRP3 激活后，会催化 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的前体转化为成熟、具有强烈致炎活性的形式，并引发细胞焦亡<sup>[12]</sup>。同时释放出来的炎症因子又可以直接损伤线粒体，导致更多 ROS 产生，导致炎症长期激活，形成炎症恶性循环。

### 2.5 慢性炎症与神经退行性疾病

慢性中枢神经系统炎症是由促炎细胞因子激活的小胶质细胞和反应性星形胶质细胞介导的，导致神经损伤和血脑屏障 (BBB) 功能障碍。抗炎和促炎分子的失衡导致神经炎症和神经胶质细胞的过度活跃<sup>[13]</sup>。外周来源的炎症介质和脑源性的炎症细胞因子、趋化因子、 $\beta$ -淀粉样蛋白 1-42(A $\beta$ 1-42) 肽和淀粉样前体蛋白 (APP) 可以激活大脑中的胶质细胞和免疫细胞，导致

炎症和神经毒性介质的进一步释放,从而加剧大脑中的慢性神经炎症和神经变性,长期的炎症慢性神经炎可以影响大脑特定区域的特定类型的神经元,并导致特定的神经炎性和神经退行性疾病(阿尔茨海默病、帕金森病、慢性创伤性脑病等)<sup>[14]</sup>。

### 3 结论与展望

炎症反应是 TBI 继发性损伤的核心机制,其过度激活可加重神经损伤、破坏 BBB 和诱导脑水肿。针对炎症反应的干预

需从多环节入手,包括抑制炎症小体激活、中和促炎因子、调节小胶质细胞表型极化、保护线粒体功能等。未来研究需进一步明确炎症反应的时间窗和靶点特异性,开发能精准区分促炎/抗炎双相作用的调控剂。例如,深入研究不同炎症因子在 TBI 不同阶段的作用,选择合适的治疗时间窗进行干预;开发具有靶向性的药物递送系统,将药物准确地递送到炎症部位,提高治疗效果,减少副作用。同时,结合生物标志物动态监测炎症状态,为 TBI 的临床治疗提供个体化方案。

### 参考文献:

- [1] Regmi M, Bhatta O P, Sharma M R. Pre-hospital care, pre-hospital delay, and in-hospital delay in patients with traumatic brain injury in getting neurosurgical care in a tertiary care center: A Cross-Sectional study[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2024, 62(275): 416-420.
- [2] Simon D W, Mcgeachy M J, Bayir H, et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(3): 171-191.
- [3] Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications[J]. Neurobiol Dis, 2004, 16(1): 1-13.
- [4] Winkler E A, Minter D, Yue J K, et al. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets[J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(4): 473-488.
- [5] Corrigan F, Mander K A, Leonard A V, et al. Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 264.
- [6] Ralay Ranaivo H, Hodge J N, Choi N, et al. Albumin induces upregulation of matrix metalloproteinase-9 in astrocytes via MAPK and reactive oxygen species-dependent pathways[J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 68.
- [7] Block M L, Hong J S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism[J]. Prog Neurobiol, 2005, 76(2): 77-98.
- [8] Witcher K G, Bray C E, Chunchai T, et al. Traumatic Brain Injury Causes Chronic Cortical Inflammation and Neuronal Dysfunction Mediated by Microglia[J]. J Neurosci, 2021, 41(7): 1597-1616.
- [9] Shlosberg D, Benifla M, Kaufer D, et al. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(7): 393-403.
- [10] Zheng R Z, Lee K Y, Qi Z X, et al. Neuroinflammation Following Traumatic Brain Injury: Take It Seriously or Not[J]. Front Immunol, 2022, 13: 855701.
- [11] Gorina R, Font-Nieves M, Márquez-Kisinousky L, et al. Astrocyte TLR4 activation induces a proinflammatory environment through the interplay between MyD88-dependent NFκB signaling, MAPK, and Jak1/Stat1 pathways[J]. Glia, 2011, 59(2): 242-255.
- [12] Zheng B, Zhang S, Ying Y, et al. Administration of Dexmedetomidine inhibited NLRP3 inflammasome and microglial cell activities in hippocampus of traumatic brain injury rats[J]. Biosci Rep, 2018, 38(5).
- [13] Thakur S, Dhapola R, Sarma P, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics[J]. Inflammation, 2023, 46(1): 1-17.
- [14] Lamprey R N L, Chaulagain B, Trivedi R, et al. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3).