

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 17. 050

N-甲基-D-天冬氨酸受体在神经系统炎性相关疾病的研究进展

陈晓雯 综述, 范卫明[△] 审校

(滨州医学院附属医院神经内科, 山东滨州 256600)

关键词: 中枢神经系统炎性反应; N-甲基-D-天冬氨酸受体; 脑血管疾病; 神经系统变性疾病

中图分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)17-2673-03

N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)是一种离子通道型谷氨酸受体,是神经系统中不可或缺的重要组成部分。近年来研究表明,脑梗死、脑出血等脑血管疾病,阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、帕金森病等神经系统变性疾病,以及多发性硬化等机体众多神经系统病变,均有 NMDAR 活化或表达的改变,其可通过增加钙内流、调节下游信号分子等一系列途径加重神经损伤^[1]。因此,NMDAR 成为多种中枢神经系统疾病药物的作用靶点。在这些疾病的病理过程中,炎症反应同样扮演重要角色^[2]。那么 NMDAR 与炎症反应是否也存在关联,这种关联是否与疾病的进展有关。现重点阐述 NMDAR 在神经系统炎性及神经系统炎性相关疾病中的作用。

在神经系统中,参与炎症反应的细胞主要是小胶质细胞、星形胶质细胞及通过血-脑屏障的白细胞,产生多种内源性因子,如炎症因子白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6),花生四烯酸类物质前列腺素、白细胞三烯,以及气体信号分子一氧化氮等。NMDAR 通过影响这些内源性因子的表达参与炎症反应的调节,这些内源性因子也可反作用调节 NMDAR 的功能。通过观察不同的神经系统疾病,NMDAR 与炎症反应的作用不断被揭示。现对 NMDAR 在几类常见与炎症密切相关的神经系统疾病的作用作一综述。

1 NMDAR 在脑血管疾病的作用

1.1 缺血性脑血管病 缺血早期小胶质细胞、星形胶质细胞活化,分泌 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等多种炎症因子,高度表达诱导型一氧化氮合酶,促进一氧化氮产生^[3-4]。晚期白细胞浸润并结合内皮细胞,透过被破坏的血-脑屏障进入脑组织,分泌一氧化氮、基质金属蛋白酶和弹性蛋白酶,增加核转录因子(NF- κ B)的合成,进一步促进炎症反应^[5-6]。有研究发现胶质细胞活化及炎症因子的表达与 NMDAR 激活相关,基质金属蛋白酶降解紧密连接蛋白和血管基膜蛋白破坏血-脑屏障导致血管渗透性增加,也与 NMDAR 激活相关^[7]。运用 NMDAR 抑制剂可显著减弱这些过程的发生及发展^[8-9]。这些研究表明缺血造成的炎症神经损伤与 NMDAR 的活化有关。但 NMDAR 通过怎

样的具体机制影响炎症反应,近年来研究发现 NMDAR 不仅表达在神经元上,在胶质细胞上也有表达^[10]。离体培养的小胶质细胞也可检测到有功能的 NMDAR,用 NMDA 可激活并分泌各种炎症因子。离体培养的星形胶质细胞激活(脂多糖刺激)后表达炎症因子 IL-1 β ,此作用也可被 NMDAR 抑制剂阻断。不仅在中枢神经系统,在肠道神经丛中也发现 NMDA 刺激或缺血-再灌可引起诱导型一氧化氮合酶及一氧化氮升高,且可被 NMDAR 受体拮抗剂阻断^[11]。因此,推测神经胶质细胞 NMDAR 激活是影响炎症反应的关键之一。不仅如此,炎症因子还可反作用于 NMDAR,在加重神经损伤过程中形成闭合的环路。离体培养的人胎脑神经元,IL-1 β 、TNF- α 刺激可上调肾型谷氨酰胺酶(KGA)表达,使谷氨酸产生增加,激活 NMDA 受体,增加神经兴奋性毒性。运用 NMDAR 抑制剂后,此作用减轻^[12]。近年来研究还发现 IL-1 受体 I 在突触丰富表达,并可与 NMDAR 的 NR2B 亚基结合,为 IL-1 调节 NMDAR 激活提供分子依据,也为 IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra)神经保护作用的可能机制提供线索^[13]。一氧化氮通过影响一氧化氮-血红蛋白调节 eIF2 α 激酶(HRI),磷酸化真核翻译起始因子 2 α (eIF2 α),上调 NMDAR 的 NR2B 亚基表达,并在-一氧化氮的刺激下高通透 Ca²⁺,影响突触后神经元活性^[14]。这些研究均表明 NMDAR 可以作为治疗和预防缺血性脑血管疾病相关炎症的靶点。

1.2 出血性脑血管病 炎症机制参与了脑出血(ICH)引起的继发性脑损伤。出血脑组织中血红蛋白的分解物高铁血红素聚集,激活小胶质细胞,通过 NLRP3 信号通路分泌炎症因子 IL-1 β ^[15]。在 ICH 模型(脑内注射高铁血红素或用高铁血红素处理小胶质细胞)中发现 NMDAR 的 NR1 亚基表达及磷酸化,高铁血红素促进 NR1 结合 NLRP3。阻断 NR1 后 NLRP3 及 IL-1 β 表达明显减弱,表明 NMDAR 协同 NLRP3 信号通路加重 ICH 相关炎症反应^[16]。

2 NMDAR 在神经系统变性疾病的作用

2.1 阿尔茨海默病(AD) AD 是一种以进行性痴呆为主要特征的中枢神经退行性疾病,主要临床表现为进行性认知功能障碍和记忆力衰退。近年来研究发

[△] 通信作者, E-mail: 921875681@qq. com。

现神经炎性反应主动参与 AD 的发病过程,小胶质细胞过度激活,外周巨噬细胞及 Th17 细胞在脑组织浸润,导致炎细胞因子的产生和释放增加,这些原因都能造成神经炎性的加剧,减少组织细胞外淀粉样肽 β ($A\beta$) 的清除,造成其在脑组织中沉积增加,加重 AD 病理改变^[17]。那么神经系统的炎性是否与记忆障碍的发生、发展有关,运用侧脑室注射链脲佐菌素 (STZ) 形成记忆障碍的 AD 模型,模型中 NMDAR 亚基 NR2A 蛋白表达减少,长时程增强作用 (LTP) 抑制, NR2B 蛋白表达增强,长时程压抑 (LTD) 增强,造成记忆障碍。进一步检测其中炎性因子 (TNF- α 和 IL-1 β)、活性氧、亚硝酸盐及诱导型一氧化氮合酶水平均显著增加,运用抗炎药物治疗减轻炎性相关蛋白的表达,记忆障碍也有所恢复^[18]。在培养的海马神经元中发现炎性因子 TNF- α 诱导 NMDAR 的 NR1 亚基在细胞膜上表达,并通过中性鞘磷脂酶 2 将磷酸化的 NR1 亚基聚集在细胞膜的脂质微区域,以此调节突触可塑性,表明神经炎性反应通过调节 NMDAR 参与 AD 记忆障碍^[19]。

2.2 肌萎缩侧索硬化 肌萎缩侧索硬化是一种运动神经元病,病理特点为累及上、下运动神经元的渐进性神经系统变性。有研究发现肌萎缩侧索硬化患者或动物模型脑脊液中谷氨酸水平明显升高,激活 NMDAR 引起线粒体功能紊乱及运动神经元的退行性病死。在运动皮层中还可见大量被激活的小胶质细胞、星形胶质细胞、浸润白细胞 (特别是 T 细胞),以及分泌的各种炎性因子 (如 TNF- α)^[20-21]。TNF- α 高度表达与 NMDAR 的激活明确关联,在脊髓运动神经元中 TNF- α 预后 NMDAR 兴奋性突触后电流明显加强^[22]。这些研究表明,肌萎缩侧索硬化相关炎性因子表达后促进谷氨酸释放, NMDAR 激活,从而对肌萎缩侧索硬化的发展起到促进作用。

3 NMDAR 在其他神经系统炎性相关性疾病的作用

3.1 多发性硬化症 多发性硬化症是一种中枢神经系统的炎性脱髓鞘疾病。研究发现在 MS 中存在细胞毒性 T 细胞活化进入脑组织参与炎性病理损伤,还有小胶质细胞及透过血-脑屏障的血液内炎性细胞释放可溶性炎性细胞因子,如轴突特异性抗体、一氧化氮、氧自由基、蛋白酶及花生四烯酸类物质等^[23-24]。多发性硬化症患者大脑中谷氨酸水平升高,上调 NMDAR 的表达。实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 作为多发性硬化症的一种动物模型,可上调炎性细胞因子 (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6) 的表达,但可被 NMDAR 拮抗剂阻断。推测 NMDAR 及炎性反应在多发性硬化症的发生、发展中具有协同作用。中枢神经系统前列腺素变化也是多发性硬化症的病理表现,在 EAE 运用 NMDAR 抑制剂抑制糖皮质激素诱导的 NMDAR 激活后,脊髓中的前列腺素 D2 水平明显降低,进一步证明抑制 NMDAR 能减轻多发性硬化症

炎性反应^[25]。

3.2 慢性疼痛 慢性疼痛是多种不同疾病的症状表达,当发生外周炎性或神经损伤时,躯体感觉通路激活,产生超敏感性疼痛。慢性疼痛的发生和维持离不开痛觉敏化,近期研究发现其发病机制与神经系统炎性也密切相关。炎性疼痛和神经病理性疼痛 (NPP) 是最为常见的慢性疼痛动物模型。NPP 可通过慢性压迫背根神经节 (CCD) 造成。疼痛的形成与痛觉敏化关系密切,特别是中枢痛觉敏化 (Central Sensitization)。NMDAR 的过度激活导致脊髓背角伤害性突触信息传递增强,是中枢敏化产生的重要基础。该模型中脊髓的星形胶质细胞及小胶质细胞激活,合成并释放 IL-1 β 和 TNF- α ^[26]。IL-1 β 磷酸化 NMDAR 的 NR1 亚基,参与 NPP 的中枢敏化,鞘内注入含 IL-1 β 短发夹 RNA 的重组腺病毒后, IL-1 β 表达下调,下调 NR1 亚基磷酸化,最终可缓解疼痛; TNF 也参与中枢敏化的诱导,鞘内注射 TNF 诱导小鼠脊髓背角中 Cx43 和 GLT-1 的下调,谷氨酸清除减少, TNF 抑制剂依那西普可下调星形胶质细胞 Cx43 和 GLT-1 的表达,减轻痛觉过敏。福氏佐剂 (CFA) 致痛模型模拟急性组织损伤所致的炎性疼痛,该模型中中枢敏化与痛觉的维持也密切相关,具体机制与神经元 NMDAR/PSD95/nNOS 通路产生的大量一氧化氮有关,抑制 NMDAR 后一氧化氮产生及炎性疼痛均减弱,该模型中胶质细胞释放大量的炎性因子 (如 IL-1、IL-6、TNF- α 等),作用于突触末梢,使伤害性神经递质谷氨酸大量释放,激活 NMDAR,抑制胶质细胞活化可减轻痛觉过敏。以上结果说明炎性反应可加强 NMDAR 活化参与慢性疼痛的发生与发展。

另外, NMDAR 在帕金森病、亨廷顿病、结肠炎及双相情感障碍等神经系统炎性相关性疾病中都有重要的作用。近期全球爆发的齐卡病毒感染引发严重神经系统并发症,可通过阻断 TNF- α 和 IL-1 β 减小 NMDAR 的 Ca^{2+} 通量,减少神经细胞死亡^[27]。这些研究均表明炎性反应与 NMDAR 活化密切相关。

4 问题和展望

NMDAR 活化及表达在多种神经系统炎性相关性疾病中发挥重要作用, NMDAR 通过影响炎性细胞的激活、炎性因子的表达参与炎性反应的调节,这些炎性细胞、炎性因子也可反作用调节 NMDAR 的功能,影响相关疾病的进程,为这些疾病的治疗提供一个思路。但是,目前相当多的研究都仅限于体外实验或动物实验,少见临床实验。在 NMDAR 抑制剂应用中还存在以下不足:一方面,由于 NMDAR 的作用广泛,应用 NMDAR 抑制剂可能会产生一些不良反应;另一方面, NMDAR 的活化与表达在某些炎性相关性疾病中反而有减少的倾向,这可能与不同的炎性时相或不同的 NMDAR 类型 (亚基组成不同) 有关。因此, NMDAR 在神经系统炎性相关性疾病中具体的

作用机制仍有待探索和研究。加强对 NMDAR 与神经系统炎性反应相互作用的深入研究,可为预防和治疗神经系统炎性相关性疾病开启新的思路及方向。

参考文献

- [1] PARSONS M P, RAYMOND L A. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders [J]. *Neuron*, 2014, 82(2): 279-293.
- [2] HENEKA M T, KUMMER M P, LATZ E. Innate immune activation in neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(7): 463-477.
- [3] XIONG X Y, LIU L, YANG Q W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142(6): 23-44.
- [4] LIU H, LI J, ZHAO F, et al. Nitric oxide synthase in hypoxic or ischemic brain injury [J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26(1): 105-117.
- [5] JIANG X, ANDJELKOVIC A V, ZHU L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 56(11): 328-320.
- [6] SEIFERT H A, PENNPACKER K R. Molecular and cellular immune responses to ischemic brain injury [J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(5): 543-553.
- [7] CHEN Z Z, YANG D D, ZHAO Z, et al. Memantine mediates neuroprotection via regulating neurovascular unit in a mouse model of focal cerebral ischemia [J]. *Life Sci*, 2016, 150(9): 8-14.
- [8] VAZANA U, VEKSLER R, PELL G S, et al. Glutamate-mediated blood-brain barrier opening: implications for neuroprotection and drug delivery [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(29): 7727-7739.
- [9] HOGAN-CANN A D, ANDERSON C M. Physiological roles of non-Neuronal NMDA receptors [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(9): 750-767.
- [10] FILPA V, CARPANESE E, MARCHET S, et al. Interaction between NMDA glutamatergic and nitrergic enteric pathways during in vitro ischemia and reperfusion [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 750(76): 123-131.
- [11] RAMOS-FERNANDEZ E, TAJES M, ILL-RAGA G, et al. Glutamatergic stimulation induces GluN2B translation by the nitric oxide-Heme-Regulated eIF2 α kinase in cortical neurons [J]. *Oncotarget*, 2016, 45(7): 121-124.
- [12] MA Q, CHEN S, HU Q, et al. NLRP3 inflammasome contributes to inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(2): 209-219.
- [13] WEMG X, TAN Y, CHU X, et al. N-methyl-D-aspartic acid receptor 1 (NMDAR1) aggravates secondary inflammatory damage induced by hemin-NLRP3 pathway after intracerebral hemorrhage [J]. *Chin J Traumatol*, 2015, 18(5): 254-258.
- [14] 马文培, 张璇, 吴琼. 神经炎症在阿尔茨海默病中的研究进展 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 12(5): 715-720.
- [15] BOMIFACINO T, MUSAZZI L, MILANESE M, et al. Altered mechanisms underlying the abnormal glutamate release in amyotrophic lateral sclerosis at a pre-symptomatic stage of the disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 95(8): 122-133.
- [16] LU C H, ALLEN K, OEI F, et al. Systemic inflammatory response and neuromuscular involvement in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(4): e244.
- [17] OLMOS G, LLADO J. Tumor necrosis factor α : a link between neuroinflammation and excitotoxicity [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 20(11): 861231.
- [18] GONZALEZ H, PACHECO R. T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11(7): 201-204.
- [19] BOGIE J F, STINISSEN P, HENDRIKS J J. Macrophage subsets and microglia in multiple sclerosis [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(2): 191-213.
- [20] CHRISTENSEN P C, SAMADI-BAHRAMI Z, PAVLOV V, et al. Ionotropic glutamate receptor expression in human white matter [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 63(3): 1-8.
- [21] YANG J X, HUA L. Caveolin-1 in the anterior cingulate cortex modulates chronic neuropathic pain via regulation of NMDA receptor 2B subunit [J]. 2015, 35(1): 36-52.
- [22] FIORE N T, AUSTIN P J. Are the emergence of affective disturbances in neuropathic pain states contingent on supraspinal neuroinflammation? [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56(14): 397-411.
- [23] 刘艳芳. 鞘内注射 shRNA 阻断 NR1 的磷酸化对大鼠神经病理痛的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [24] MORIOKA N, ZHANG F F, NAKAMURA Y, et al. Tumor necrosis factor-mediated downregulation of spinal astrocytic connexin43 leads to increased glutamatergic neurotransmission and neuropathic pain in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 49(32): 293-310.
- [25] AMICI S A, DONG J, GUERAU-DE-ARELLANO M. Molecular mechanisms modulating the phenotype of macrophages and microglia [J]. *Front Immunol*, 2017, 8(3): 1520.
- [26] ZHANG J, DENG X. Bupivacaine effectively relieves inflammation-induced pain by suppressing activation of the NF- κ B signalling pathway and inhibiting the activation of spinal microglia and astrocytes [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(3): 1074-1080.
- [27] OLMO I G, CARVALHO T G, COSTA V V, et al. Zika virus promotes neuronal cell death in a non-cell autonomous manner by triggering the release of neurotoxic factors [J]. *Front Immunol*, 2017, 8(3): 1016-1018.