

# Research Progress of IL-18, UCH-L1 and Chronic Hypoperfusion in White Matter Hypersignaling Mechanism

Xue Yao Xiaoxuan Zhang\* Yao Liu

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Interleukin-18(IL-18)is a proinflammatory cytokine, ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) is a protein with a relatively high content in the brain. Currently, high white matter signaling is the main imaging manifestation of small cerebral vascular disease, and research on the mechanism of high white matter signaling may reduce the prevalence of the population.Both of these factors may be related to the pathogenesis of WMH, which may be related to the damage of the blood-brain barrier, inflammation and other mechanisms. This paper summarizes the correlation between IL-18 and UCH-L1 and WMH, hoping to provide methods for the diagnosis, treatment and improvement of the prognosis rate of WMH.Cerebral ischemia-hypoperfusion may also lead to high white matter signal. This paper will also study the relationship between the two to further study.

## Keywords

IL-18; UCH-L1; chronic cerebral hypoperfusion; white matter hyperintensity

## IL-18、UCH-L1 与慢性低灌注在脑白质高信号机制中的研究进展

姚雪 张晓璇\* 刘瑶

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

白介素-18 (IL-18) 是一种促炎细胞因子, 泛素羧基末端水解酶L1 (UCH-L1) 是一种在大脑中含量占比较高的蛋白质, 脑白质高信号目前是脑小血管病的主要影像学表现, 通过对脑白质高信号机制的研究, 可能降低人群患病率, 而这两种因子均可能与脑白质高信号 (WMH) 的发病机制有相关性, 可能在血脑屏障受损、炎症反应等机制均有关联。论文通过对IL-18、UCH-L1与WMH的相关性进行概述, 期望对WMH的诊断、治疗及改善预后率提供方法, 而脑缺血低灌注也有可能导致脑白质高信号, 论文也将研究两者关系从而进一步研究。

## 关键词

白介素-18; 泛素羧基末端水解酶L1; 慢性低灌注; 脑白质高信号

## 1 引言

脑小血管疾病 (CSVD) 是中国目前较为常见的慢性和进行性血管疾病, 影响大脑小动脉、小静脉和毛细血管供应大脑的白质和深部结构。脑小血管疾病 (CSVD) 的临床症状主要表现为脑卒中、认知能力下降、痴呆、精神疾病、步态异常<sup>[1]</sup> 心理障碍和排尿困难等<sup>[2]</sup>。目前没有具体的措施来降低脑小血管疾病发病率和改善脑小血管疾病的预后。所以, 研究脑小血管病的发病机制和预防性治疗有着越来越重

要的临床意义。脑白质高信号是脑小血管疾病主要的影像学表现, 论文主要论述脑白质高信号相关机制及影响因素。

血管起源的脑白质高信号在老年人中越来越常见, 其起病隐匿, 疾病进展缓慢, 临床症状通常表现为认知障碍、步态异常、抑郁、尿失禁等, 由于起病隐匿, 预后通常较差, 防治相对存在难度, 导致脑卒中的发病率也增加了两倍<sup>[3,4]</sup>。因此, 确定 WMH 的潜在病理机制非常重要<sup>[5]</sup>。随着年龄的增长, 发病率逐渐增高。已知的危险因素包括高血压, 吸烟, 糖尿病和高胆固醇血症, 更多的危险因素仍未被研究<sup>[6]</sup>。

在脑小血管疾病中, 脑白质高信号被认为是轴突和髓鞘损伤的不可逆白质损伤的证据。分为脑室周围 WMHs (PWMHs) 和深部 WMH (DWMHs), DWMH 由颅内软脑膜动脉分支的深穿支动脉提供。这些动脉的血管通路相对较短, 当侧支循环良好或灌注正常时, 该区域很难发生缺血。

【作者简介】姚雪 (1998-), 女, 中国河北沧州人, 在读硕士, 从事脑血管病研究。

【通讯作者】张晓璇 (1979-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 副主任医师, 从事脑血管病研究。

因此,缺血性改变仅在灌注不足或脑血流自我调节减少时发生。PWMHs 的血液供应来自心室下动脉的脉络膜动脉或纹状动脉的末端分支,纹状动脉与源自大脑表面的血管吻合很少或缺失<sup>[7]</sup>。因此, PWMHs 和 DWMHs 可能存在不同的机制, PWMHs 主要归因于淋巴通路功能障碍导致的静脉损伤,而 DWMHs 可能受到缺血-灌注不足和淋巴通路功能障碍的影响<sup>[8]</sup>。

## 2 脑白质高信号的发病机制

目前为止,脑白质高信号在脑小血管病的影像学占比较多,脑白质高信号的发病机制包括脑缺血低灌注、血脑屏障(BBB)受损、炎症反应、内皮功能障碍和氧化应激等方面。

### 2.1 血脑屏障受损与脑白质高信号的关系

相关研究表明,血脑屏障功能障碍可能是导致脑白质高信号的早期病理机制,血脑屏障由内皮细胞、周细胞、基底膜和星形胶质细胞组成,对于维持物质运输和体液平衡方面起着复杂而关键的作用。在血脑屏障的组成中,内皮细胞相对更加重要。受损的内皮细胞会抑制少突胶质细胞前体细胞成熟,从而影响少突胶质细胞的产生,导致髓鞘形成损伤,脑白质高信号患者血液中的炎症及免疫介质,可以通过毛细血管进入脑实质,从而导致血脑屏障功能障碍或损伤。某些血浆成分通过功能受损的血脑屏障或通过穿孔动脉中受损的内皮细胞暴露于血管间和血管周围组织,进而导致神经元受损。随着年龄的增加,血脑屏障的通透性也随之增加,进而导致脑小血管病随着年龄的增长发病率逐渐增加,临床症状逐渐明显。多项队列研究得出结论,血脑屏障功能障碍是脑血管疾病和痴呆的核心机制,因为脑白质高信号区域的血脑屏障通透性增加。

### 2.2 氧化应激与脑白质高信号的关系

氧化应激与多种疾病有关,不仅是高血压的结果,也是导致高血压发展的因素。生理上,活性氧自由基(ROS)通过调节各种氧化还原敏感信号通路来控制血管功能。相关研究表明,内皮是氧化应激的直接靶标,内皮细胞被激活并产生血管收缩剂。血管氧化应激通过免疫激活促进全身炎症,在氧化失衡的情况下,ROS生成刺激动脉粥样硬化生成。最终,这些过程导致血管疾病,使氧化应激成为脑白质高信号的发病机制之一。

### 2.3 内皮功能障碍与脑白质高信号的关系

内皮细胞是血脑屏障的主要组成部分,负责循环和中枢神经系统之间的物理屏障。在脑循环中占有关键地位,内皮细胞具体有以下几方面的功能:①内皮细胞是血脑屏障的部位,控制离子、分子和细胞的运动;②内皮细胞影响静息脑血流以及对应激、神经递质和代谢因子的血管舒缩反应;③内皮细胞影响神经元、小胶质细胞和少突胶质细胞的功能。相关实验表明,外周微血管内皮功能障碍本身与缺血性中风的风险增加有关。相关研究证明了微血管内皮功能障碍

与皮质 WMH 之间的关联,具体是否可以通过改善内皮功能障碍从未改善脑小血管疾病的预后,尚未有进一步阐述。

### 2.4 缺血低灌注与脑白质高信号的关系

脑血流量减少与老年人白质高信号负担增加有关,慢性缺氧缺血是脑白质高信号和微观结构破坏发展的特定机制。相关临床研究表明,长期高血压可导致脑血管的动脉粥样硬化,进而导致慢性灌注不足和缺血。反之,高血压是脑小血管病的危险因素,脑白质高信号是脑小血管病的主要影像学表现,部分研究表明脑缺血低灌注是脑白质高信号的病理机制之一,但目前仍有部分争议。从血流动力学的角度来看,颅内和颅外大血管位于小脑血管的“上游”。大脑血管狭窄引起的局部异常血流会传递到远端,可能导致小脑血管慢性灌注不足损伤和脑实质,从而产生 WMH。脑灌注不足也会导致内皮细胞死亡,内皮细胞死亡后血脑屏障受损也会导致脑白质高信号。

### 2.5 炎症反应与脑白质高信号的关系

慢性全身性炎症可通过各种机制(包括内皮功能障碍、动脉粥样硬化)影响从小动脉到大动脉的各种血管壁,导致 CSVD 的发生。先前的几项研究已经表明,CSVD 与各种炎症标志物密切相关。此外,慢性炎症是无症状的,长期缓慢影响脑血管环境,因此需要使用适当的炎症标志物对高危人群进行分类和个体化治疗。

## 3 IL-18 与脑白质高信号发病机制的关系

### 3.1 IL-18 介绍

白细胞介素 18(IL-18)是一种属于 IL-1 家族的促炎细胞因子,作为多效性细胞因子,参与免疫反应的调节,在神经血管疾病的病理生理学中也受到越来越多的关注,如脑出血,肌萎缩侧索硬化症,胶质瘤,最有趣的是认知障碍和严重精神疾病的躁动,可能是血脑屏障受损所导致。IL-18 也在炎症反应中起重要作用。

### 3.2 IL-18 与脑缺血低灌注、神经功能受损的关系

相关研究表明,动脉粥样硬化患者的循环系统和动脉粥样硬化斑块中 IL-18 水平升高,动脉粥样硬化斑块可能导致慢性灌注不全和缺血,可能是导致脑白质高信号的相关炎症因子。IL-18 可以引诱多种促炎介质聚集,相关研究表明,炎症因子参与脑小血管病的生理病理过程。

### 3.3 IL-18 与炎症反应、血脑屏障受损的关系

IL-18 是一种多效性促炎细胞因子,既可在中枢神经系统内产生,也可在中枢神经系统内起作用。在大脑中,IL-18 主要由神经元产生,但也可以在缺血后浸润免疫细胞中找到。IL-18 炎症网络的作用是破坏血脑屏障界面处的脑小血管。该途径在调节 IL-18 介导的脑血管损伤引起的下游白质损伤中的作用尚不清楚。IL-18 的作用受到 IL-18 结合蛋白(IL-18BP)的严格调控,在自身免疫性疾病中,血清 IL-18/IL-18BP 比值与疾病严重程度相关。事实上,使用重

组人 IL-18BP 阻断 IL-18 的作用是许多自身免疫性疾病的晚期临床试验。干预 IL-18BP 水平和 / 或靶向 IL-18 目前作为脑白质损伤的治疗方向之一。长期以来, 全身血管危险因素与炎症增加有关, 可间接或直接测量。目前的数据暗示了以 IL-18 为中心的信号通路作为脑内皮损伤的潜在驱动因素。未来的研究可以系统地测试炎症细胞因子的持续升高如何直接损害脑内皮并导致白质损伤。

### 3.4 IL-18 与炎症反应、脑灌注不足的关系

脑小血管疾病是由心血管危险因素通过增加全身无菌炎症引起的。全身炎症的增加可能与涉及 IL-18 信号传导的特定炎症途径有关, 该通路可以靶向治疗参与。慢性脑灌注不足可能触发炎症反应, 炎症细胞因子通过激活炎性小体复合物而增加。这可能加剧神经炎症并激活凋亡级联。已知细胞凋亡与慢性脑灌注不足的白质病变有关。研究发现慢性脑缺血时 IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达显著升高。这表明, IL-18 不仅与炎症反应介导的脑白质高信号有关, 还可以导致慢性低灌注从而导致脑白质高信号。

### 3.5 IL-18 与神经元受损、血脑屏障受损的关系

在早期神经精神狼疮中, 小胶质细胞的激活导致白细胞介素-6 和白介素-18 的分泌, 从而诱导海马神经干细胞 (hiNSC) 凋亡, 导致新神经元的形成减少和神经精神变化。值得注意的是, 在疾病的早期阶段, 血脑屏障 (BBB) 保持完整, 但活化的小胶质细胞和炎性细胞因子可能会逐渐损害其完整性。随着疾病的进展, 血脑屏障被破坏, 促进外周血的免疫成分 (尤其是 B 细胞) 进入海马体, 从而加剧炎症, 局部细胞因子水平升高和干扰素特征。该研究表明 IL-18 可能导致血脑屏障受损, 该研究有待进一步考证。

## 4 UCH-L1 与脑白质高信号发病机制的关系

### 4.1 UCH-L1 介绍

泛素羧基末端水解酶 L1 (UCH-L1) 参与许多疾病的发病机制和进展, 泛素 C 末端水解酶 L1 (UCH-L1) 本质是一种蛋白质, 在大脑中含量丰富, 占神经元总蛋白的 1%~5%。除了在神经元中的表达外, UCH-L1 在其他健康组织中的表达非常有限, 但它在几种癌症中高度表达。UCH-L1 的直接功能仍然是个谜, 并且已经提出了多种替代功能。UCH-L1 对神经元发育不是必需的, 但它是维持轴突完整性所必需的, 并且 UCH-L1 功能障碍与神经退行性疾病有关。

### 4.2 UCH-L1 与脑白质高信号机制的关系

血清 UCH-L1 水平与脑损伤严重程度之间存在显著的正相关, UCH-L1 可能无法穿透完整血脑屏障, 因此可能是脑损伤后血脑屏障的破坏导致其释放到循环血液中。研究表明, 受损的神经元有助于脑损伤患者血清 UCHL1 水平的升高, 是一个直接的病理事件。研究发现, 脑损伤患者血清 UCH-L1 水平可能以类似的方式受到潜在病理生理过程的影响,

这些病理生理过程导致脑损伤患者的内皮功能障碍和脑微血管和血脑屏障的结构损伤。内皮功能障碍与血脑屏障受损会导致脑白质高信号。由此可以推断 UCH-L1 与脑白质高信号发病机制存在相关关系。

## 5 结语

脑白质高信号的病理机制目前已有相关研究, 脑缺血低灌注、血脑屏障受损、炎症反应、氧化应激、内皮功能障碍均与其相关。但是具体的炎症反应途径是如何导致脑白质高信号仍未有明确定论, 脑缺血低灌注也与 WMH 的发病有关, 但是两者的因果关系也没有可以证实的理论, 需要进一步的神经病理学来系统研究所涉及的过程, 脑白质高信号是脑小血管病的主要影像学表现, 脑小血管病目前的发病率逐渐上涨, 所以研究脑白质高信号的机制对于预防脑小血管疾病、减低人群患病率有很大的研究意义。

## 参考文献

- [1] Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B: Cerebral small vessel disease: A review[J]. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University* 2021, 30(3): 349-356.
- [2] Wan S, Dandu C, Han G, Guo Y, Ding Y, Song H, Meng R: Plasma inflammatory biomarkers in cerebral small vessel disease: A review[J]. *CNS neuroscience & therapeutics* 2023, 29(2): 498-515.
- [3] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF: CNS small vessel disease: A clinical review[J]. *Neurology* 2019, 92(24): 1146-1156.
- [4] Shi Y, Wardlaw JM: Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke and vascular neurology* 2016, 1(3): 83-92.
- [5] Zeng W, Chen Y, Zhu Z, Gao S, Xia J, Chen X, Jia J, Zhang Z: Severity of white matter hyperintensities: Lesion patterns, cognition, and microstructural changes[J]. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2020, 40(12): 2454-2463.
- [6] Gao Y, Li D, Lin J, Thomas AM, Miao J, Chen D, Li S, Chu C: Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Frontiers in aging neuroscience* 2022, 14: 961661.
- [7] Feng F, Kan W, Yang H, Ding H, Wang X, Dong R: White matter hyperintensities had a correlation with the cerebral perfusion level, but no correlation with the severity of large vessel stenosis in the anterior circulation[J]. *Brain and behavior* 2023, 13(4): e2932.
- [8] Cai J, Sun J, Chen H, Chen Y, Zhou Y, Lou M, Yu R: Different mechanisms in periventricular and deep white matter hyperintensities in old subjects[J]. *Frontiers in aging neuroscience* 2022, 14: 940538.