

神经系统与免疫系统的相互作用*

郑 丽 林文娟

中国科学院心理研究所(北京 100101)

摘 要 近年来的研究表明,脑和免疫系统具有双向的相互作用。脑可以通过 HPA 轴和对免疫器官的直接神经支配来调节外周免疫功能;外周免疫活动的信息同样可由神经和体液的途径传入脑,如免疫细胞通过激活传入迷走神经或分泌细胞因子来影响中枢神经元的活动。大脑皮层、基底前脑、中脑和脑干中的许多结构都与免疫有关,尤其下丘脑和边缘系统作为神经内分泌和自主神经系统的调控中心,组成心理神经免疫调节的重要解剖基础。

关键词 脑,免疫系统,心理神经免疫调节

分类号 B845

心理神经免疫学致力于从行为到分子的各个水平上研究脑、行为和免疫的相互作用及其内在机制。研究表明,外来入侵物如病毒、细菌以及肿瘤等可直接刺激免疫细胞释放细胞因子或神经内分泌激素,后者动员和调节免疫功能,并影响到其它器官或系统,促使全身各种机能活动对上述刺激作出协调有效的反应。而脑接受精神和躯体的刺激后,通过传出神经、神经内分泌激素和细胞因子也影响外周免疫功能。脑和免疫系统之间的相互作用对免疫调节、防御反应和内环境的稳定非常重要^[1]。近年来,免疫-脑通路,免疫调节的神经中枢,以及心理行为事件通过脑导致免疫器官和细胞功能变化的机制成为心理神经免疫研究的重点,本文将综述这方面的研究进展。

1 神经免疫联系

越来越多的研究表明,正常机体内存在激素、神经递质和神经肽对免疫系统的紧张性控制,免疫活动同样影响神经和内分泌活动。神经细胞和免疫细胞都可以合成并释放神经递质、激素和细胞因子,这些信号分子成为神经系统和免疫系统对话的共同生物语言。

1.1 神经纤维直接支配免疫器官

初级和次级免疫器官如骨髓和淋巴结等都受传入和传出神经支配。已经发现大鼠胸腺受迷走神经支配^[2], Felten 等人(1987)在淋巴器官中发现去甲肾上腺素(noradrenaline,NA)能和神经肽能纤维。电镜和光镜下观察到脾脏内 NA 末梢与淋巴细胞有突触样接触,有可能发生神经递质释放和突触后受体激活。

本文初稿于1999-04-26收到,修改稿于1999-05-30收到。

*本文由国家自然科学基金(39830130)资助。

1.2 神经和免疫系统的共同生化语言

激活的免疫细胞除产生细胞因子外,还合成多种神经递质、神经肽和激素及其受体。多种免疫细胞上都鉴定出 NA、ACTH 和神经肽 Y 等及其结合位点^[1]。免疫细胞产物对免疫活动进行反馈调节,也可影响神经系统或其它器官的功能。而越来越多的事实证明神经系统可以天然或诱导产生 IL-2 等多种细胞因子及其受体。如脑内的神经元、星状细胞和小胶质细胞均能合成和分泌多种细胞因子^[3]。Farrar(1987)在大脑皮层、脑干和小脑都观察到生物活性的 IL-1 及其结合位点。交感神经和副交感神经节中检测到 IL-6 及其受体转录物^[4]。中枢或外周神经系统内注射抗原如脂多糖 (lipopolysacchride,LPS)均能诱导皮层、下丘脑和小脑等部位表达 IL-1 等细胞因子及其受体^[5]。这些共用的介质为神经和免疫系统的信息交流提供了物质基础。

1.3 神经和免疫系统的相互作用

免疫细胞的增殖,移行和抗原递呈等是依赖营养物质和生长因子的高代谢率过程,尤其易受控制中间代谢的神经内分泌信号的影响。如糖皮质激素对几乎所有免疫细胞都有抑制作用,而生长激素促进免疫细胞的活动和分化。神经激素和递质对免疫系统的影响已有详细综述^[1,3]。如去甲肾上腺素 NA(noradrenaline, NA)抑制胸腺和脾脏的功能;ACTH 抑制免疫反应;胰岛素则增强免疫活动^[3]。免疫细胞的产物也影响神经元的活动,导致自主神经和行为的改变。如外周注射 LPS 30—90 分钟后,下丘脑 NA 和海马 5-HT 的释放量就大大增加^[6]。免疫细胞释放的 β -内啡肽在外周神经系统产生镇痛作用。丘脑和下丘脑注射 IL-1 β 对动物的摄食、体温调节和痛觉敏感性都有影响^[7]。外周注射 IL-1 等细胞因子导致下丘脑、海马、脑干和脊髓等部位的 NA 能神经元活动增加^[3]。静脉注射 hIL-1 β 或其片段导致迷走神经胸腺分支传出冲动增强^[2],并促进肾上腺和脾脏交感神经活动(Nijijima, 1991)。

2 免疫信号的传入通路

任何免疫事件的第一步都是对刺激的识别,进入体内的抗原首先激活外周免疫细胞如巨噬细胞。巨噬细胞识别、吞噬和递呈抗原的同时合成并释放 IL-1 和 TNF- α 等多种活性物质,诱导出由脑介导的发烧和抑郁等急性期反应^[8]。那么外周免疫信号如何传入脑呢?

一种看法认为免疫信号主要通过体液途径进入脑。即血液中积累的免疫细胞因子穿过血-脑屏障作用于脑内神经元。支持此看法的证据主要有:阻断脑内 IL-1 受体可消除外周注射抗原或细胞因子所导致的一些急性期反应^[9];脑内存在 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等的特异性受体,并且脑内注射 IL-1 显著增强 PVN 的 c-fos 表达和血浆中 ACTH 水平^[9]。然而明显的问题是细胞因子是相对较大(IL-1 β =17.5KD)的亲水性分子,很难直接通过血脑屏障。目前对它们进入脑的途径主要有三种观点。Banks(1991)提出由脑血管内皮细胞的特异性主动运输机制把它们运输到脑内;Van Dam(1993)认为细胞因子与脑血管内皮细胞上的受体结合后激活第二信使,来传导对神经元活动的影响。也有人认为免疫细胞因子可由缺少血脑屏障的脉络丛或 CVOs 渗透入脑。有实验发现外周注射放射性标记的 IL-1 α 和 TNF- α 等细胞因子,30 分钟后就在脑内脉络丛和毛细血管网检测到,提示血源性大分子多肽能从这些部

位进入脑^[10]。

另一种看法则认为通过传入神经来介导。如外周注射小剂量的 LPS 或细胞因子以致血液中检测不出细胞因子水平的升高,却也能诱导出中枢神经系统(central nervous system, CNS)的变化和一些急性期反应^[11]。这种现象可能是神经传导所致,免疫活动的信息则由附近的神经末梢翻译成神经信号。有证据表明,免疫反应发生的许多部位如肝脏、脾脏和淋巴结等都广泛分布有迷走神经。尽管迷走神经传统上被认为是一个副交感传出神经,现代解剖学揭示出许多迷走神经(70%)是感觉性的,可以把所支配器官的信息传递给脑。切断隔下迷走神经使细胞因子诱导的急性期反应,脑内 NA 变化以及糖皮质激素增高反应消失^[6],并严重抑制 LPS(i.p.)诱导的血浆 ACTH 水平升高,痛觉反应增强以及 PVN 中 c-fos 表达增强等效应^[12]。说明隔下迷走神经是传导外周免疫信息的重要传入通路。Nijima 报道注射 IL-1 β 到肝门静脉导致迷走神经肝分支传入电发放增强,提示细胞因子的信号可由迷走神经传入脑。然而迷走神经末梢并未检测到 IL-1 结合位点,却在围绕迷走神经末梢的副神经节(paraganglia)中发现非常集中的 IL-1 等细胞因子结合位点,显微镜下观察到这些副神经节具有化学受体结构,并与迷走神经纤维形成突触,可释放神经递质激活迷走神经^[13]。提示细胞因子可通过副神经节上的受体间接兴奋迷走神经。

3 脑—免疫系统的传出通路

脑调节免疫功能的机制很复杂。首先脑可以通过自主神经系统调控免疫功能,其中交感神经起重要作用。如去交感神经支配导致淋巴细胞增殖、巨噬细胞活动以及细胞因子生成等过程增强等广泛的免疫器官特异性效应^[13]。Wan(1993)证实应激对大鼠脾脏体液免疫和细胞免疫的抑制效应主要由脾脏肾上腺能纤维介导。此外, P 物质等肽能神经末梢也参与调节脾脏中的抗体反应。脑还可通过迷走神经调节胸腺淋巴细胞生成和向外周淋巴器官移动等活动^[14]。

脑调节免疫系统的另外一个重要机制是神经内分泌途径。下丘脑—垂体—肾上腺轴(Hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)是脑调控免疫系统的主要传出通路。Besedovsky(1975)首先证明了抗原激发后最大抗体生成时的糖皮质激素高峰是 HPA 轴的激活所造成。免疫激活后脑内最早的反应是下丘脑 NA 的活动,导致室旁核神经元合成并释放 CRF,从而促进垂体前叶生成和分泌 ACTH,导致糖皮质激素分泌增加,最终反馈性地抑制免疫活动。Berczi(1991)发现垂体切除导致免疫细胞增殖抑制,淋巴器官萎缩和几乎所有免疫功能的退化;注射催乳素和生长激素等则逆转这些效应。说明 HPA 轴影响几乎所有免疫功能。脑内 IL-1 也可启动免疫调节信号的传出。如 Rivest(1992)向大鼠脑内注射少量 IL-1 导致肝中急性期蛋白合成以及血液中细胞因子水平增加。脑内和外周注射 IL-1 β 都能增强下丘脑室旁核 CRF 神经元的 FOS 表达,导致大鼠血液中 ACTH 水平升高^[10]。因此认为 IL-1 作用的最后通路在下丘脑。除 HPA 轴外,脑内神经肽和细胞因子等也可传导中枢效应到外周免疫系统。

4 免疫调节的神经中枢

CNS 介导的免疫调节包含了不同脑中枢的作用。即刻早基因 c-fos 在神经细胞接受外

界刺激后能迅速而短暂的表达, 被广泛用做神经元活动变化的标志。外周注射 LPS 2-3hr 后, 脑干腹外侧延髓、NTS、PBN 以及蓝斑的少数神经元都出现 FOS 免疫阳性反应。下丘脑的多个亚核如 PVN 以及弓状核都有强的 FOS 表达。同时新皮层、杏仁核、BST、外侧隔区、SFO、AP 和 OVLT 也发现大量 FOS 表达^[15]。Ericsson(1994)等的实验中外周注射 IL-1 所诱导的脑内 FOS 表达与此类似; 提示上述脑区可能与免疫有关。外周注射 IL-1 β 、IL-2 和 IL-16 均能诱导出下丘脑、海马和前额叶 NE、5-HT 和 DA 活动的变化^[16]; 切除啮齿动物双侧新皮层导致 T 细胞增殖, IgG 合成等反应增强^[14]。进一步说明许多脑区参与调节免疫活动。

下丘脑整合大多数内分泌和自主神经系统的功能, 前已述及它是免疫调节的重要中枢。Besedovsky(1977)最早发现免疫接种后最大抗体生成时, 下丘脑腹内侧核和海马神经元电发放频率显著增加。外周和中枢注射抗原或细胞因子都能引起下丘脑活动的变化。如外周注射 LPS 引起下丘脑 IL-1 β 和 TNF- α 水平升高^[17]。单胺能神经元的投射是免疫调节过程中下丘脑神经元活动的重要调节因素。用 SRBC 免疫小鼠导致下丘脑和蓝斑 NA 代谢以及伏核与前额叶 DA 代谢活动显著增强^[18]。

表 1 与免疫调节的神经中枢

脑区	缩写	中文名	参考文献
Cerebral cortex		大脑皮层	Besedovsky HO, et al, 1996
Hipocampus	HIP	海马	Haas HS, et al, 1997
Amygdala	AMY	杏仁核	Haas HS, et al, 1997
Accumbens	ACC	伏核	Lacosta S, et al, 1994
Bed Nucleus of Stria Terminalis	BST	终纹床核	Besedovsky HO, et al, 1996
Hypothalamus	HYP	下丘脑	Maier SF, et al, 1998
Circumventricular Organs	CVOs	室周器官	Hare AS et al, 1995
Parabrachial Nucleus	PBN	桥脑臂旁核	Sagar SM, et al, 1995
Locus Coeruleus	LC	蓝斑	Shanks N, et al 1994
Solitary Tract Nucleus	NTS	孤束核	Ericsson A, et al, 1994

NTS 是由迷走神经和舌下神经传导的初级内脏感觉投射的第一站, 由它发出的神经纤维投射到丘脑、下丘脑、杏仁核和海马等广泛的脑区。迷走神经传入的免疫信号首先到达 NTS, 由此诱发脑内一系列神经反应。有实验发现外周注射 IL-1 β 可诱导 NTS、腹外侧延髓、丘脑和下丘脑等脑内许多部位 c-fos 表达增加^[16]。NTS 和腹外侧延髓中发生 FOS 反应的主要为儿茶酚胺能神经元, 它们发出的神经纤维一部分投射到 PVN, 参与调节 CRF 分泌和 HPA 轴活动, 切断此联系会阻断外周免疫刺激诱导的 HPA 轴的活化^[16]; 另一部分神经纤维投射到视前区, 诱导前列腺素的合成和释放, 导致发烧等急性期反应。切断迷走神经后此反应消失^[19], 表明 NTS 和腹外侧延髓的儿茶酚胺能神经元是神经免疫调节的重要结构。

脑内还有一些结构参与免疫调节。CVOs 是指脑室周围的一些神经核团, 包括正中隆起、穹隆下器、终板血管器和最后区等, 这里血脑屏障比较薄弱, 血液中的免疫细胞因子等可由此进入脑内, 激活附近下丘脑和脑干的部分核团。Johnson(1993)报道 CVOs 含有

ACTH、SP 和 NA 等多种激素、神经递质和神经肽及其高密度的受体；外周注射 LPS 可同时激活 CVOs 及附近的神经核团^[15]。损毁位于 NTS 附近的最后区可阻断 IL-1(i.v.)诱导的血浆 ACTH 和皮质酮水平的升高以及 NTS 和 PVN 中 c-fos 的表达，而对其它脑区的 c-fos 表达无影响^[20]，说明最后区在把血液中的 IL-1 信号转化为 HPA 轴活动中非常重要。

边缘系统是指基底前脑、间脑和中脑的一些参与情绪、行为、认知和自主反应的结构，主要有海马、杏仁核、扣带回和腹侧纹状体等结构。多种细胞因子都可影响海马和杏仁核神经元的活动，如 IL-2 和 TNF 可抑制海马 LTP 的诱发。外周抗原激发导致海马 NA 和 5-HT 代谢改变^[16]；IL-1 β 抑制杏仁基底外侧核却兴奋 BST 神经元^[14]。这些事实说明海马和杏仁核受免疫活动的影响。海马和杏仁核分别是神经内分泌整合和情绪性刺激加工的主要位点，海马通过海马-杏仁纤维与杏仁核联系，二者都有神经纤维投射到下丘脑，调节 HPA 轴的活动。尤其背侧海马在调节糖皮质激素对 HPA 轴活动的负反馈效应中具有重要作用。杏仁中间内侧核则调节垂体 ACTH 的分泌。Linthorst(1994)报道海马内注射 hIL-1 β 导致行为活动减少，体温升高和 HPA 轴活动增强等反应；损毁海马则影响体液免疫^[14]；Brooks(1982)报道损毁背侧海马或杏仁复合体，导致脾脏和胸腺中细胞数暂时增加以及 T 细胞丝裂原反应增强，垂体切除则逆转此效应。海马与杏仁核都含有 CRF，糖皮质和盐皮质激素受体，而 HPA 活动包含了脑内盐皮质激素受体和糖皮质激素受体的协同作用^[14]，上述事实表明海马和杏仁核可能通过 HPA 轴参与调节免疫功能。Masek(1992)电损毁实验证明了扣带回和杏仁核参与调控免疫神经内分泌作用。BST 是海马和杏仁核等部位的信息向下丘脑传递过程中的一个会聚点，它和杏仁核都能合成在免疫-神经内分泌对话中起一定作用的 AVP。用 IL-2 刺激海马导致 BST 和杏仁核释放 AVP，影响免疫活动^[3]。伏核是腹侧纹状体的一部分，与认知功能和免疫信号的中枢加工有关。它主要接受海马，杏仁基底外侧核，颞叶和前额叶的传入。Schacter(1989)损毁小鼠伏核，导致脾脏 NK 细胞活性下降。Lacosta(1994)发现大鼠免疫接种后伏核多巴胺水平升高。这样看来，上述边缘结构既受免疫细胞因子的影响，又参与神经免疫调节。

5 总结

脑和免疫系统之间关系的研究揭示出心理神经免疫调节机制和调节网络的复杂性，需要更为广泛和深入的研究。总结近年来的研究进展，可以得出以下结论：

(1)脑作为一个整体参与调节外周免疫系统，尤其下丘脑和边缘系统作为神经内分泌和自主神经系统的调控中心，组成心理神经免疫调节的重要解剖基础。

(2)脑与免疫系统可通过神经和体液两种途径相互作用：CNS 通过 HPA 轴，神经激素的分泌以及自主神经系统调节外周免疫系统；外周免疫活动的信息也可由细胞因子和迷走神经的传入等体液和神经途径传入脑。

参考文献

- [1] 范少光, 丁桂凤. 神经内分泌与免疫系统之间相互作用的介导物质: 共用的生物学语言. 生理科学进展, 1995, 26: 175-183.

- [2] Nijima A. An electrophysiological study on the vagal innervation of the thymus in the rat. *Brain Res. Bull*, 1995, 38: 319-323.
- [3] Besedovsky H O, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Rev*, 1996, 17(1): 64-102.
- [4] Gadiant R A, Otten U. Postnatal expression of interleukin-6 and IL-6 receptor mRNAs in rat sympathetic and sensory ganglia. *Brain Res*. 1996, 724: 41-46.
- [5] Quan N, Sunder S K, Weiss J M. Induction of interleukin-1 in various brain regions of brain and central injections of lipopolysaccharide. *J Neuroimmunol*, 1994, 49: 125-134.
- [6] Maier S F, Watkins L R. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-brain communication for understanding behavior, mood and cognition. *Psychol Rev*, 1998, 105(1): 83-107.
- [7] Sellami S, de Beaurepaire R. Hypothalamic and thalamic sites of action of interleukin-1 β on food intake, body temperature and pain sensitivity in the rat. *Brain Res*, 1995, 694: 9-77.
- [8] Rothwell N J, Hopkins S J. Cytokines and the nervous system II. Actions and mechanisms of action. *TINS*, 1995, 18: 130-136.
- [9] Fleschner M, Silbert L, Deak T, et al. TNF- α induced corticosterone elevation but not serum protein or corticosteroid binding globulin reduction is vagally mediated. *Brain Res Bull*, 1997, 44(6): 701-706.
- [10] Maness L M, Banks W A, Zadina J E, et al. Selective transport of blood-borne interleukin- α into the posterior division of the septum of the mouse brain. *Brain Res*, 1995, 700: 83-88.
- [11] Watkins L R, Maier S F, Goehler L E. Cytokine-to-brain communication: A review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sciences*, 1995(a), 57: 1011-1027.
- [12] Gaykema R P A, Dijkstra I, Tilders F J H. Subdiaphragmatic vagotomy suppresses endotoxin-induced activation of hypothalamic corticotrophin-releasing hormone neurons and ACTH secretion. *Endocrinol*, 1995, 136: 4717-4720.
- [13] Berthoud H R, Kressel M, Neuhaiber W L. Vagal afferent innervation of rat abdominal paraganglia as revealed by anterograde tracing and confocal microscopy. *Acta Anatomica*. 1995, 152: 127-132.
- [14] Hass H S, Schauenstein K. Neuroimmunomodulation via limbic structures: the neuroanatomy of Psychoneuroimmunology. *Prog Neurobio*, 1997, 51: 195-222.
- [15] Sagar S M, Price K J, Kasting N W, et al. An anatomic patterns of FOS immunostaining in rat brain following systemic endotoxin administration. *Brain Res Bull*, 1995, 36(4): 381-392.
- [16] Zalmac S, Green-Johnson J M, Murray L, et al. Cytokine specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res*, 1994, 643: 40-49.
- [17] Llyin S E, Gayle D, Flynn M C, et al. Interleukin-1 β (ligand, receptor type 1, receptor protein and receptor antagonist), TNF- α , TGF- β 1 and neuropeptide Y mRNAs in specific brain regions during bacterial LPS-induced anorexia. *Brain Res Bull*, 1998, 45(5): 507-515.
- [18] Shanks N, Francis D, Zalzman S, et al. Alterations in central catecholamines associated with immune responding in adult and aged mice. *Brain Res*. 1994. 666: 77-87.
- [19] Sehic E, Szekely M, Ungar A L, et al. Hypothalamic prostaglandin E2 during lipopolysaccharide-induced fever in guinea pigs. *Brain Res Bull*, 1996, 39: 391-399.
- [20] Lee H Y, Whiteside M B, Herkenham M. Area postrema removal abolishes stimulatory effects of intravenous interleukin-1 β on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and c-fos mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res Bull*, 1998, 46(6): 495-503.