

# 条件反射性免疫抑制研究的新进展\*

陈极寰 林文娟\*\*

(中国科学院心理研究所脑-行为研究中心,北京 100101)

**摘要** 条件反射性免疫抑制(CIS)模式基于巴甫洛夫条件反射的机理,通过大脑对免疫系统进行调节,是一种重要的心理神经免疫学方法。近10年来的研究取得了一些重要的进展。首先,条件反射性免疫抑制模型已证实是非常稳定可靠的心理神经免疫模型。其次,关于CIS的机制在体液、细胞、神经学方面都有广泛的研究,而近年来更趋向于对神经性通路的探讨。而CIS的临床应用性研究也在实验动物身上取得了稳定可靠的结果,证实了其未来临床应用的可行性及潜力。

**关键词** 条件反射性免疫抑制,条件反射性免疫调节,机制,模型。

**分类号** B845

条件反射性免疫抑制(conditioned immunosuppression, 简称 CIS)证实了神经系统可以调节免疫系统的活动<sup>[1,2]</sup>。通过研究 CIS 探索脑对免疫系统的作用机制,不失为一种有效的重要的方法。此外,人们期望也许可以利用 CIS 产生的特异性无毒副作用的免疫药理学效应,在临床上辅助或替代免疫抑制剂,用于治疗自体免疫性疾病、控制移植排斥反应等疾病。至今该研究已取得了一些重要的进展,对神经科学、临床医学等相关领域的研究提供了许多有价值的成果。

## 1 CIS 模型的稳定性

经典的条件反射性免疫抑制模型是利用一个条件反射性味觉厌恶(conditioned taste aversion, 简称 CTA)模型建立的。即:给大鼠注射一种免疫抑制剂环磷酰胺(CY),它有一种胃肠道的毒副作用能使动物产生味觉厌恶,在这之前给动物饮用糖精水(Saccharin, Sac),这对动物来说是一种新异刺激。将两种刺激配对起来训练大鼠后,单独再次给动物饮用糖精水时,动物表现出对糖精水的厌恶,同时动物的免疫功能(绵羊红细胞凝集反应抗体滴度)出现了类似 CY 作用的变化,出现了免疫抑制性改变。而用氯化锂(也有胃肠道副作用)替代 CY 只表现出味觉厌恶而没有抗体滴度的下降<sup>[3]</sup>。从巴甫洛夫经

典条件反射模式来看,腹腔内注射 CY 为非条件性刺激(unconditioned stimulus, UCS);饮用糖精水为条件性刺激(conditioned stimulus, CS)。

研究人员在此后的十多年里相继报告了一些 CIS 和 CTA 的研究,从条件反射性实验过程的各个环节改变方式:以味觉或嗅觉的新异刺激作为 CS,以 CY、环孢霉素 A(cyclosporin A, CsA)等免疫抑制剂作为 UCS,以不同年龄阶段的啮齿类或其他种属动物为实验对象,在体液和细胞免疫功能两方面,诱导出各种条件反射性免疫抑制效应,巩固验证了这一经典模型<sup>[4]</sup>。

Morato 给小鼠环磷酰胺作为 UCS 和一种味觉刺激——巧克力奶(CHM)作为 CS,测定脾内和小肠粘膜下淋巴结(Peyer's patch)内 IgM 及 IgA 抗体生成细胞(AFC)数量。CHM 诱导出 Peyer's 小结内 IgA-AFC 生成受抑制约 5 倍,其中 IgM-AFC 和脾内 IgA、IgM-AFC 约 2 倍。体外刺激 Peyer's 小结和脾内 T 细胞其 IL-2 及 IL-4 生成量显著降低。先给 BALB/C 小鼠 LPS(1mg/只)口服免疫,然后配对给予 CY(UCS)与糖精水(CS)训练。用 ELISA/ELISPOT 测定抗 LPS 抗体。结果显示:可诱导出对这种 T 细胞非依赖型抗原应答的 CIS<sup>[5,6]</sup>。

Exton 等人证实免疫功能的条件反射性改变可在多种情况下诱导出。通过反复多次取血监测 CsA

收稿日期:2001-12-27

\* 国家自然科学基金资助项目(批准号:39830130)和中国科学院创新工程基金(KSCX-2-03)项目。

\*\* 通讯作者:林文娟 E-mail:LinWJ@psych.ac.cn

的免疫效应的持续情况。在同一组动物身上逾期一年的实验观察显示:无论是采用整个条件反射性程序还是仅仅重复呈现糖水刺激都能产生条件反射性白细胞减少。这些结果表明行为性条件反射性免疫改变在系列连贯实验中都持续存在,提示行为性条件反射性免疫是很稳定的,具有潜在临床可行性<sup>[7,8]</sup>。

## 2 CIS 和 CTA 的关系

经典的条件反射性免疫抑制是通过一个条件反射性味觉厌恶性程序诱导出来的,此后的研究报告中也大都沿用这一说法。但也有实验指出 CIS 和 CTA 之间并不存在必然的联系<sup>[8~10]</sup>。

Bovbjerg 等将经典的条件反射性免疫抑制模型用于移植免疫排斥研究,并用多次给予糖水的方法意在逐步消除 CTA 以探究 CTA 和 CIS 的关系,因为采用了消退性训练消除了味觉厌恶 CTA,但还是观察到了 CIS。所以认为 CIS 和 CTA 之间可能没有必然的联系。McCoy 等人的结果也不支持在味觉厌恶和条件反射性免疫抑制之间存在联系的观点。1989 年 MacQueen 等人报告了 5 个实验的结果,用糖水为条件性刺激,CY 为非条件刺激,大鼠虽然产生了 CTA,但没有 CIS。采用非味觉刺激——噪音和闪光灯和戊巴比妥(一种催眠剂)作 CS 结果相似。不过也有研究条件组动物注射盐酸氯丙嗪(一种止吐、安定药)或阿米替林(一种抗抑郁药)能在一定程度上降低对绵羊红细胞的免疫应答的 CIS,也能较小程度地降低 CTA。似乎提示 CIS 和 CTA 之间还是相互影响的<sup>[11]</sup>。

林文娟等人的实验也证明了 CTA 和 CIS 的表现方式和时程并不同步,并提出:从两者性质上看,条件反射性免疫功能变化产生的过程与经典的巴甫洛夫条件反射基本一致,即通过条件反射训练,将无关刺激转化为具非条件刺激的性质,条件性反应与非条件性反应同质。而味觉厌恶性条件反射(CTA)是一种情绪学习模式,这一种学习反应更具操作性条件反射的性质,这里的条件性反应与非条件性反应不同质。故 CIS 与 CTA 不一定相互伴随出现<sup>[12]</sup>。

## 3 CIS 的机制

大量事实已证明中枢神经系统(CNS)对免疫功能的调节作用,而免疫系统也对大脑发生影响<sup>[13,14]</sup>。CIS 正是提供了一个可以通过神经系统达到调节免疫活动的模型。研究 CIS 的发生机制不

失为一个研究二者之间联系通路的方法。对 CIS 的机制研究也是伴随着神经内分泌及免疫学的理论和生理学的发展而不断加深的,大致可分为三方面的研究:细胞或体液性物质、免疫器官的外周交感性传入神经、中枢神经系统(CNS),总的来说经历了从体液性到神经性通路的探究过程。

### 3.1 CIS 的分子及细胞学机制

一些研究探讨了免疫细胞、某些神经递质或神经肽类受体、下丘脑-垂体-肾上腺皮质回路的作用。

有研究在条件训练前或条件刺激再现前给予糖皮质激素地塞米松(DEX),结果不能诱导出 PWM(美洲商陆有丝分裂原)诱导的脾细胞增殖反应的 CIS。但 DEX 对植物血凝集素(PHA)和刀豆素 A(Con A)反应的 CIS 没有明显影响。而 DEX 对 PWM 诱导 IgM 反应的 CIS 的影响也不十分肯定,所以作者认为这一结果不支持肾上腺回路在 CIS 中的介导作用<sup>[15]</sup>。有研究报道了为期 4 天的迟发型过敏反应(DTH)的 CIS。给小鼠条件训练,在第 0 天用糖水(0.1%)饮用与环磷酰胺(CY)注射(50mg/kg)配对训练小鼠。第 3 天给条件组小鼠呈现 SAC,结果小鼠爪部由于 DTH 引起的肿胀反应受抑制,说明糖水诱导出了 CIS。而用地塞米松(3mg/kg)作为 UCS 进行条件性训练后,条件组的 DTH 反应没有减轻,即没有诱导出 CIS。为检验在 CIS 过程中是否有糖皮质激素参与,进一步在条件刺激后的不同时段(30、60、90、120 分钟)检测血中皮质酮水平,结果发现任意时刻非条件组和各个条件组小鼠血清皮质酮水平均无显著变化。这些结果显示对细胞免疫应答的条件反射性抑制性调节与糖皮质激素的水平增高无关<sup>[16]</sup>。

有实验探讨了 - 肾上腺素受体在条件性厌恶刺激(CS)调节免疫过程中的作用。采用一种选择性 1 受体阻断剂 atenolol(阿替洛尔),一种选择性 2 受体阻断剂 ICI 118,551。用刀豆素 A(Con A),植物血凝集素,及 ionomycin/phorbol-myristate-acetate 复合物刺激脾 T 细胞增殖反应;LPS(脂蛋白)刺激 B 淋巴细胞应答反应;自然杀伤细胞(NKC)活性等作为免疫指标。条件刺激前先给予肾上腺素受体阻断剂。结果发现:无论用那种阻断剂都能削弱 CS 的条件性免疫抑制作用并且具有剂量依赖性。进一步的,两种阻断剂都能干扰 Con A 刺激下脾细胞 - 干扰素产生的 CIS 过程。相反,两种阻断剂对 B 细胞应答及 NK 活性的 CIS 过程并没有显著的

影响。以上结果清楚地显示肾上腺素 1、2 受体参与这一过程<sup>[17]</sup>。还有研究探讨  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  型阿片受体在条件性免疫调节中的作用。给予 Lewis 大鼠一种厌恶性条件刺激,该厌恶性条件刺激引起脾内自然杀伤细胞(NKC)活性,脾内有丝分裂原增殖反应的减弱,脾细胞生成 IFN- $\gamma$  减少。脑室内注射阿片拮抗剂纳曲酮或  $\mu$ -1 受体选择性拮抗剂 naloxonazine 阻断了以上的条件反射性免疫状态的变化,表明  $\mu$ -阿片受体参与 CIS,如果以脑室内注射的剂量用外周给药方式给动物注射则无明显作用。脑室内注射  $\kappa$ -受体拮抗剂 nor-binaltorphimine (nor-BNI) 不阻断条件刺激的免疫调节效应。 $\alpha$ -受体拮抗剂 naltrexone 也未阻断免疫调节。总之,该研究结果表明厌恶性条件刺激产生的免疫改变需要  $\mu$ -阿片受体,也许是中枢神经系统内  $\mu$ 1 受体<sup>[18]</sup>的参与。

Gorczyński 把经多次训练后建立了 CIS 的动物照射后接种同种属动物的正常脾细胞,这些动物的免疫系统重建后,经再次免疫,糖水刺激,结果 IgG AFC(IgG 抗体生成细胞)增加了,表明又消除了 CIS。而把建立了 CIS 的小鼠免疫细胞移植给正常鼠后出现预期的 IgG 应答降低。Gorczyński 认为以上两种表现是受脾细胞中继承性传输 T 细胞的调节<sup>[19]</sup>。Napolitano 等人认为尽管体液性条件反射性免疫抑制的机制未清,但辅助性 T 细胞介导的 B 细胞功能降低也许在体液性条件反射性应答中起重要作用<sup>[20]</sup>。

### 3.2 CIS 的神经学机制

近年来随着神经内分泌免疫学理论及技术的发展,研究趋向于神经性通路的探索。采用的方法主要有两种:免疫器官内交感神经去神经术、大脑结构损毁法。研究发现,脾脏去神经术后能破坏 CIS 的获得,表明外周交感神经在 CIS 中可能起一个神经性传导信号的作用。而动物的大脑内某些结构如:岛叶皮质(IC)、杏仁核(AM)等被损毁后 CIS 也无法建立,提示这些结构参与 CIS。

#### 3.2.1 免疫器官(脾脏)内交感神经的传入切断能阻断 CIS

1998 年有研究报告了用糖水作为味觉性 CS,环孢霉素 A(CsA)作为 UCS,诱导出 CIS。条件反射组大鼠的有丝分裂原反应明显受到抑制,heterotopic 心脏移植术后存活时间延长。此外,脾细胞条件反射性地减少 IL-2、IFN- $\gamma$  的生成。随后,行脾脏去神经术后,以上的 CIS 效应也消失了<sup>[21]</sup>。Exton 等人的另一实验利用 CIS 效应延长心脏移植存

活时间,给 Dark Agouti 大鼠注射 CsA (20mg/kg) 作为非条件刺激,糖水作条件刺激。实验发现单独用 CS 能有效延长心脏移植术后存活期,而预先脾脏去交感神经术能完全阻断该效应。未经移植大鼠的条件反射组和 CsA 治疗组都出现了白介素-2 和  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ ) 的降低。此外,达到治疗剂量的 CsA 引起了 CD4 阳性 IFN- $\gamma$  生成细胞、原始和记忆 T 细胞数目的减少。这些结果提示:行为性条件反射作用能延长心脏移植存活时间,该过程是通过脾脏内交感神经传入信号从而抑制某些细胞因子释放来实现的,从而能辅助 CsA 抑制细胞因子的生成<sup>[22]</sup>。也有实验用 6-OHDA 注射切断 BALB/CJ 和 C57B1/6J 小鼠免疫系统内交感神经去甲肾上腺素能传入神经,能引起体外抗原特异性脾细胞增殖反应和细胞因子生成的增加,而这些变化过程的机制似乎是不依赖糖皮质激素的,提示条件性免疫抑制效应可能是通过神经通路介导的,而非通过体液(血液)。在 CIS 过程中 CNS 也许习得了一种能重现 CsA 样的免疫抑制性信号<sup>[23,24]</sup>。

#### 3.2.2 岛叶皮质(IC)和杏仁核(AM)等大脑结构损毁能破坏 CIS 发生

以往已证实岛叶皮质(IC)的损伤能破坏 CTA 的建立<sup>[25,26]</sup>,而近年来有实验证实这一结构的损伤能破坏 CIS。Ramirez-Amaya 等(1996)的两次实验中均采用 NMDA 损毁大鼠大脑皮质观察其对 CIS 建立的影响。未损伤组大鼠在再次呈现味觉刺激后出现 CIS,表现为绵羊红细胞血凝滴度降低,及抗 OVA IgM 抗体降低。IC 损伤大鼠未表现出 CIS,而壁皮质损伤及假损伤动物的 CIS 未受影响。这些结果显示 IC 对于条件反射性免疫抑制至关重要<sup>[27]</sup>。

IC 和 AM(杏仁核)有功能上的交互联系,后者也参与神经-免疫相互作用。Ramirez-Amaya (1998)进一步在 CIS 的两个不同阶段损伤 IC 或 AM 即:分别在条件训练前及条件训练后作损毁,以探讨这两个大脑结构在 CIS 过程中的不同分工。结果显示:无论在条件训练前或训练后损伤 IC 都破坏了 CIS 及 CTA。而在条件训练前损伤 AM 能破坏 CIS,条件训练后再损毁 AM 对 CIS 没有影响。提示:岛叶皮质(IC)参与 CIS 的建立和被引发两个环节的神经学机制。杏仁核(AM)可能只在免疫信号的传入过程中起重要的中介作用<sup>[28]</sup>。

## 4 CIS 的临床实用性

随着 CIS 模型日趋稳定,实验趋向于其临床实

用性研究,因CS(糖水)本身是无毒副作用的,故如果能利用CIS的这一无毒副作用的免疫抑制效应,在一定程度上替代或辅助副作用很大的药物治疗无疑具有很大的意义。如:移植术后移植物抗宿主反应<sup>[29,30]</sup>、关节炎、银屑病等自体免疫性疾病<sup>[31~33]</sup>等。近来Exton等人发现在条件反射性的免疫调节作用下,亚治疗量的CsA明显延长了移植后存活时间,其中20%的动物达到了长期存活水平(>100天)。至今在动物身上已取得一些可靠的成果,证实了CIS应用于临床的潜力<sup>[21,22]</sup>。

## 5 结 语

综上所述,最近十年来条件反射性免疫调节(CIM)研究得到越来越多的重视,取得了很多有价值的成果。首先,条件反射性免疫抑制(CIS)模式已证实是非常稳定可靠的心理神经免疫模型。其次,关于CIS的机制研究更趋向于神经性通路的探讨。而CIS的临床应用性研究也在实验动物身上取得了稳定可靠的结果,在解决移植术后排斥反应、治疗自体免疫疾病中能发挥一定的作用,证实了其未来临床应用的可行性及潜力。

## 参 考 文 献

- Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *European Journal Pharmacology* 2000, 405(1-3):167~176
- Greer S. What's in a name? Neuroimmunomodulation or psychoneuroimmunology? *Annals New York Academy Sciences*, 2000, 917568~917574
- Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 1975, 37(4):333~340
- Kusnecov A, King M G, Husband A J. Immunomodulation by behavioural conditioning. *Biological Psychology*, 1989, 28(1):25~39
- Morato E F, Gerbase-DeLima M, Gorczynski R M. Conditioned immunosuppression in orally immunized mice. *Brain Behavior & Immunity*, 1996, 10(1):44~54
- Morato E F, Gerbase-Delima M, Gorczynski R M. Conditioned immunosuppression of lipopolysaccharide-induced antibody response of orally immunized mice. *Brain Behavior & Immunity*, 1997, 11(2):133~139
- Exton M S, von Horsten S, Strubel T, Donath S, Schedlowski M, Westermann J. Conditioned alterations of specific blood leukocyte subsets are reconditionable. *Neuroimmunomodulation*, 2000, 7(2):106~114
- Bovbjerg D, Ader R, Cohen N. Acquisition and extinction of conditioned suppression of a graft-vs host response in the rat. *Journal of Immunology*, 1984, 132(1):111~113
- MacQueen G M, Siegal S. Conditional immunomodulation following training with cyclophosphamide. *Behavioral Neuroscience*, 1989, 103(3):638~647
- McCoy D F, Roszman T L, Miller J S, Kelly K S, Titus M J. Some parameters of conditioned immunosuppression, species difference a CS-US delay. *Physiology and Behavior*, 1986, 36(4):731~736
- Gorczynski R M, Holmes W. Neuroleptic and anti-depressant drug treatment abolishes conditioned immunosuppression in mice. *Brain Behavior & Immunity*, 1989, 3(4):312~319
- Li B, Lin W J, Wei X, Tang C M, Guo Y J. Conditioned Immunomodulation Using Antigen as the Unconditioned Stimulus. *Acta Psychologica Sinica*, 1998, 30(4):418~419 (林文娟, 卫星, 郭友军, 汤慈美, 刘艳. 味觉厌恶性条件反射与条件反射性免疫抑制的研究. *心理学报*, 1998, 30(4):418~419)
- Husband A J. Role of central nervous system and behavior in the immune response. *Vaccine*, 1993, 11:805~816
- Rothwell N J, Hopkins S J. Cytokines and the nervous system II, Actions and mechanisms of action. *Trends in Neurosciences*, 1995, 18:130~136
- Kusnecov A W, Husband A J, King M G. The influence of dexamethasone on behaviorally conditioned immunomodulation and plasma corticosterone. *Brain Behavior & Immunity*, 1990, 4(1):50~66
- Roudebush R E, Bryant H U. Conditioned immunosuppression of a murine delayed type hypersensitivity response, dissociation from corticosterone elevation. *Brain Behavior & Immunity*, 1991, 5(3):308~317
- Luecken L J, Lysle D T. Evidence for the involvement of beta-adrenergic receptors in conditioned immunomodulation. *Journal of Neuroimmunology*, 1992, 38(3):209~219
- Perez L, Lysle D T. Conditioned immunomodulation, investigations of the role of endogenous activity at mu, kappa, and delta opioid receptor subtypes. *Journal of Neuroimmunology*, 1997, 79(2):101~112
- Gorczynski R M. Analysis of lymphocytes in and host environment of mice showing conditioned immunosuppression to cyclophosphamide. *Brain Behavior & Immunity*, 1987, 1(1):21~35
- Napolitano F, De Rosa G, Grasso F, Migliori G, Bordini A. Conditioned inhibition of antibody response and CD4 positive cells. *Physiology and Behavior*, 1998, 64(3):395~398
- Exton M S, von Horsten S, Schult M, Strubel T, Donath S, et al. Behaviorally conditioned immunosuppression using cyclosporine A, central nervous system reduces IL-2 production via splenic innervation. *Journal of Neuroimmunology*, 1998, 88(1-2):182~191
- Exton M S, Schult M, Donath S, Strubel T, Bode U, del Rev A, Westermann J, Schedlowski M. Conditioned immunosuppression makes subtherapeutic cyclosporin effective via splenic innervation. *American Journal of Physiology*, 1999, 276(6 Pt 2):R1710~R1717
- Kruszewska B, Felten D L, Stevens S Y, Moynihan J A. Sympathectomy-induced immune changes are not abrogated by the gluco-

- corticoid receptor blocker RU-486. *Brain Behavior & Immunity*, 1998, 12(3) : 181 ~ 200
- 24 von Hoersten S, Exton MS, Schult M, Nagel E, Stalp M, Schweitzer G, et al. Behaviorally conditioned effects of Cyclosporine A on the immune system of rats, specific alterations of blood leukocyte numbers and decrease of granulocyte function. *Journal of Neuroimmunology*, 1998, 85(2) : 193 ~ 201
- 25 Ormsby C E, Ramirez-Amaya V, Bermudez-Rattoni F. Long-term memory retrieval deficits of learned taste aversions are ameliorated by cortical fetal brain implants. *Behavioral Neuroscience*, 1998, 112(1) , 172 ~ 182
- 26 Yasoshima Y, Yamamoto T. Short-term and long-term excitability changes of the insular cortical neurons after the acquisition of taste aversion learning in behaving rats. *Neuroscience*, 1998, 84(1) : 1 ~ 5
- 27 Ramirez-Amaya V, Alvarez-Borda B, Bermudez-Rattoni F. Differential effects of NMDA-induced lesions into the insular cortex and amygdala on the acquisition and evocation of conditioned immunosuppression. *Brain Behavior & Immunity*, 1998, 12(2) : 149 ~ 160
- 28 Ramirez-Amaya V, Alvarez-Borda B, Ormsby C E, et al. Insular cortex lesions impair the acquisition of conditioned immunosuppression. *Brain Behavior & Immunity*, 1996, 10(2) : 103 ~ 114
- 29 Gorczynski R M. Conditioned enhancement of skin allografts in mice. *Brain Behavior & Immunity*, 1990, 4(2) : 85 ~ 92
- 30 Grochowicz P M, Schedlowski M, Husband A J, King M G, Hibberd A D, Bowen K M. Behavioral conditioning prolongs heart allograft survival in rats. *Brain Behavior & Immunity*, 1991, 5(4) : 349 ~ 356
- 31 Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*, 1982, 215(4539) : 1534 ~ 1536
- 32 Klosterhalfen W, Klosterhalfen S. Pavlovian Conditioning of Immunosuppression modifies adjuvant Arthritis in rats. *Behavioral Neuroscience*, 1983, 97(4) : 663 ~ 666
- 33 Ader R. Classical conditioning in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 2000, 66(5) : 370 ~ 372

## ADVANCED PROGRESS OF CONDITIONED IMMUNOSUPPRESSION

Chen Jihuan, Lin Wenjuan

(*Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101*)

### Abstract

There is accumulating evidence for a strong interaction between components of the nervous system and immune system. Little is known, however, how the interaction takes place. Because multiple changes are occurring simultaneously in all organ systems, it is fairly difficult to develop an approach that allows one to study the whole organism and define the mediators of the interacting systems. Conditioned immunosuppression, a phenomenon observed and confirmed in many laboratories, may provide insight into the pathways of communication between the brain and immune system. Conditioning allows one to separate the afferent from the efferent circuits. There is now a number of laboratory models of conditioned immunosuppression using a taste aversion paradigm. Experiments have shown that a number of immunological parameters can be modified by the behavioral conditioning. The mechanisms involved in conditioned immunosuppression have not been delineated. In recent years, many studies have demonstrated that removal of sympathetic noradrenergic input to the immune system can abrogate the decreased immune response induced by the behavioral conditioning and lesion into the insular cortex and amygdala can disrupt the acquisition of conditioned immunosuppression. Moreover, it has been observed that the survival of heart allografts in rats can be prolonged by conditioned immunosuppression paradigm. These experiments suggest that behaviorally conditioned immunosuppression may have important clinical implications as an adjunct to drug treatment in transplantation medicine.

**Key words** conditioned immunosuppression, paradigm, mechanism, Pavlovian conditioning of immune response.