

心理社会因素与人类免疫功能*

吕倩 林文娟 王建平

中国科学院心理研究所脑行为研究中心(北京 100101)

摘要 该文首先介绍了关于心理神经免疫研究中常用的免疫功能测定的背景知识,然后主要从人类心理神经免疫研究中几个密切相关的热点方面:应激、社会支持以及心理干预等与免疫的关系加以阐述,并讨论了可能的心理生理机制。

关键词 人类心理神经免疫,免疫功能,应激,社会支持,心理干预

分类号 B845

心理和躯体健康之间存在联系的观点已有久远的历史。然而心理究竟是如何影响躯体健康,如何影响疾病发生发展的机制至今仍并不清楚。心理神经免疫学(PNI)是最近发展起来的新兴学科,它从系统和整体的观点出发,为社会心理因素影响躯体健康的研究提供了一个新的框架。本文从心理社会因素影响免疫功能的几个焦点问题(应激,社会支持及心理干预)讨论针对人类PNI的研究。这些以应激和抗应激为核心的研究,有利于发现处于应激源刺激下的危险人群,探讨应激影响人类健康的机制,预防和处理应激对健康的不良效应。

1 人类心理神经免疫研究中免疫功能的测定

免疫系统是机体的一个重要功能系统,担负着免疫防御、免疫监视、免疫自稳的功能。人类PNI研究中,试图通过测定免疫功能,观察心理因素与人类健康和疾病的关系。下面介绍人类PNI研究中常用的免疫功能测定。

1.1 计数测定

计数测定是评价免疫系统功能的基本资料,测定的是外周血中各种白细胞总数及分类计数,分类有中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞,后者包括自然杀伤细胞(NK),T、B淋巴细胞。近来,还经常用到流式细胞仪检测外周淋巴细胞亚型。

1.2 功能测定

常用来测定细胞免疫功能的有淋巴细胞增殖反应, NK、LAK及T细胞细胞毒性,抗疱疹病毒抗体水平及迟发型超敏反应。代表体液免疫功能的有特异性抗体,总的血清抗体水平例如IgG, IgM, 及分泌型IgA。另外,体外检测细胞因子的意义是观察细胞能否对刺激发生

本文初稿于1999-09-22收到,修改稿于1999-10-18收到。

* 国家自然科学基金资助项目(39770265)。

活化反应或其产生细胞因子的能力,检测体内的细胞因子可能会反映免疫对心理的影响。

从理想的角度而言,所选取的免疫变量应该能反映研究的特殊目标。如果被试是癌症病人,选用的免疫指标应该和疾病的状态有关(例如NK细胞活性)。而在健康的大学生被试和上呼吸道感染易感性的研究中,唾液sIgA是较好的指标。

2 心理社会因素与人类免疫功能

2.1 应激和免疫

本文所讨论的应激指的是当事件要求超出了个体的应对能力时,引发的由负性的认知及情感状态组成的心理应激。

以不同的被试人群分类,对自然应激原的研究主要是针对医学生,病人看护者,失业人群,一些慢性病人,自然或人为灾害波及的居民等来进行的。

Glaser、Kiecolt-Glaser及同事最早研究了医学院考试对医学生免疫功能的影响。考试期间应激强的学生表现出一系列细胞免疫反应功能指标的下降,包括下降的NK活性^[1],淋巴细胞 γ -干扰素水平的下降,及抗包疹病毒抗体水平的增加^[2]。考试期比低应激期有更多的上呼吸道感染症状。这些数据支持应激诱发的免疫抑制与健康状态之间相关。

对痴呆病人如阿兹海默病(AD)病人的照料者除了抑郁及焦虑症状的发生率高之外,同时还有免疫功能低下的表现,上呼吸道感染增多,伤口复原减慢。并且照料者的抑郁水平与免疫功能下降相关^[3]。对曾经照料过AD的人的研究表明慢性应激对心理和免疫的影响可能在应激源终止后仍旧存在源^[4]。在许多情况下,照料AD的是AD的配偶,也是老年人,这种慢性应激对这些本来免疫功能就减弱的老年人造成不利影响,使他们更容易受疾病侵袭。

Cohen对研究应激和人类免疫功能关系的文献进行了元分析,针对健康人得到如下结果:应激与淋巴细胞对PHA和ConA的增殖反应及NK细胞活性呈负相关。应激和外周循环白细胞数呈正相关,和循环血中的B细胞、T细胞、辅助性T细胞、抑制性/细胞毒性T细胞、大颗粒细胞(包括NK细胞)的数目呈负相关。应激还和淋巴细胞百分率负相关。在体液免疫方面,应激和四种免疫球蛋白中的两种呈负相关,一种是sIgA,另一种是血清IgM^[5]。

对癌症病人的研究表明,癌症本身构成的心理应激的生物学效应可抑制与癌症预后有关的细胞免疫反应。例如,Anderson及其同事通过多元回归模型检验心理应激对免疫功能的预测,发现癌症病人的应激水平可显著预测NK细胞活性、NK细胞对 γ -干扰素的反应,及淋巴细胞转化反应^[6]。

以上大量的研究说明慢性应激和免疫变化密切相关,相对一致的结论大部分集中于细胞免疫。通过引入免疫系统的测量,可以更客观地发现慢性应激的来源,易感人群的特征及应激对疾病的影响。

2.2 社会支持与免疫

近年应激研究的一个重要成果是发现社会支持可缓冲应激,也就是说,社会支持保护

人们免受应激事件的病理影响。然而, 这些效应到底在多大程度上是由免疫功能改变所介导的?

近来人类心理神经免疫学中对孤独、隔离、离婚、支持概念的研究开始阐明社会支持对免疫及免疫系统介导疾病的影响。

自陈孤独的医学生比不那么孤独的医学生 NK 活性更低, 抗包疹病毒抗体更高。精神病科住院病人中比较孤独的人比起不太孤独的人也有更低的 NK 细胞功能及对 PHA 更低的增殖反应^[7]。向别人倾诉精神创伤或不愉快事件可使免疫功能增强。最近经历分居、离婚或丧偶事件的人由于孤独感的存在有免疫功能的下调。获得较多社会支持的医学生比那些较少得到社会支持的医学生对乙肝疫苗反应更强^[8]。痴呆病人的照料者中得到较少社会支持的人 1 年以后免疫功能负性变化最明显^[9]。

关于应激反应中社会支持是如何影响免疫系统功能的研究正处于襁褓之中。现有的研究仅仅提供了有建设意义的证据。对黑色素瘤病人的干预研究^[10]及对 23 名癌症患者配偶的研究^[11], 表明社会支持可通过提供情绪支持而增强免疫功能。但是, 获得较少社会支持的人抑郁水平较高或应激生活事件更多的情况, 并不能单独解释为什么获得支持多的人有更强的免疫功能。类似的结果也见于其它一些研究, 在控制了心理抑郁和健康行为为变量的影响后仍旧存在社会支持和免疫正相关的关系。

社会支持缓冲应激可能通过以下两种方式: 首先, 社会支持可减弱应激评价过程, 使情境不被评价为引起高度应激的情境。其次, 社会支持可以减弱应激反应, 影响与情绪相关的生理过程, 改变生理唤醒水平。

2.3 心理社会干预与免疫

如果应激和免疫变化存在可信的相关, 降低应激的干预能否防止产生那些免疫变化? 如果心理社会现象影响免疫功能, 那么就有可能通过心理社会干预来提高免疫功能。

几项对健康人进行的实验室研究观察了放松和指导性想象训练可以防止应激对 NK 细胞功能的抑制, 研究者认为放松训练也许足以暂时改变应激水平的一般背景和免疫功能的关系^[12]。放松训练比其它干预方式取得较为肯定的结果。在一项对老年人实施社会心理干预的实验中, 放松训练组 NK 细胞活性显著升高, HSV 抗体水平显著降低^[13]。但在社会支持组和非处理组之间未观察到免疫功能的差异。针对社会支持的干预未能提高免疫功能, 可能是因为社会干预之前被试的痛苦水平并不高而没觉得有必要增加社会接触。社会干预的合理设计是干预能否取得良好效果的关键, 这依赖于可提供的社会资源、人群的性质、干预者的素质、干预的策略及时程。

有两项经典的干预研究为心理社会因素在癌症进程中的作用提供了因果联系的证据。由 Spiegel 等人进行的干预研究^[14]干预组 10 年后的存活率较非干预组有显著差异, 平均多存活 18 个月。但研究者对这项研究的结果有许多争议, 因为非治疗组的存活曲线在国家统计的乳腺癌存活曲线以下。由 Fawzy 及其同事进行的一项研究^[10], 和 Spiegel 的很类似, 不

同的是被试是预后较良好的恶性黑色素瘤患者。干预结束后的 6 个月, 干预组的比非干预组的病人, 心理抑郁程度降低, NK 细胞活性增加, NK 细胞数增加, CD4 细胞减少。干预 6 年后的评估表明干预组复发率下降, 存活率上升。对非干预组的存活曲线分析表明所取样本能代表这一病程阶段的病人, Spiegel 实验中的一些问题在 Fawzy 的研究中就不存在了。

总之, Spiegel 和 Fawzy 等的研究表明了心理社会干预对存活率的另人信服的影响。这些研究有重要的实践和理论意义。由于这一类的干预研究相对费时耗力, 在国内进行的还很少, 然而, 这类研究的社会意义是巨大的。

3 心理和免疫之间的联系机制

社会支持可缓冲应激, 心理社会干预可防止或逆转应激的免疫负效应。也就是说社会支持和心理干预都可通过对抗应激来影响免疫功能。因此, 社会心理因素对免疫的影响可以主要从应激和抗应激的角度去阐述。本文以应激为例, 来说明心理社会因素与免疫的联系机制。

3.1 生理机制

神经内分泌影响免疫的途径主要有以下几个方面。应激生理系统包括交感肾上腺素能系统(SNS)和下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统(HPAC)和其他神经内分泌系统。这些系统中的大部分激素和神经递质在淋巴细胞表面都有受体, 大部分激素既对应激敏感, 又有免疫效应。^[15]

交感肾上腺素能系统和恐惧、发怒及其他急性情绪状态有密切的联系。交感肾上腺素能系统激活时, 肾上腺素、去甲肾上腺素及其他儿茶酚胺类物质释放入血, 它们通过位于免疫细胞表面的不同肾上腺能受体亚型而选择性抑制免疫反应。除了内分泌的方式外, 形态学的研究推测神经末梢可通过直接的突触式联系及旁分泌两种形式影响免疫功能。^[16]

垂体肾上腺系统的激活常伴随着慢性应激, 一般发生在当威胁被评价为更难以应付时。HPAC 被激活的反应主要是通过激活下丘脑, 释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH), 引起垂体释放肾上腺皮质激素释放激素(ACTH), 促使肾上腺皮质释放糖皮质激素。实际上, CRH 还引起肾上腺素、去甲肾上腺素释放。而一些细胞因子可刺激 CRH 分泌, 因此也就激活了 HPAC 和 SNS 两个系统。HPAC 轴中, 糖皮质激素主要是免疫抑制作用。它几乎对所有的免疫细胞都有影响, 包括抑制细胞迁移, 细胞分化, 以及各种细胞免疫和体液免疫功能。HPAC 轴对心理刺激保持恰当的反应性是非常重要的, HPAC 轴反应失调时, 可能会增加个体对感染性疾病的易感性, 或导致自身免疫病。

近年研究表明, 应激反应中释放的许多调节神经元活性的神经肽或蛋白, 也可以影响免疫功能。生长激素对免疫的几个方面都有刺激效应, 对淋巴细胞的生长、分化、免疫活性都有正向的调节作用。P 物质可增加淋巴细胞 IFN- γ 的释放, 而生长抑素则抑制其释放。也就是说, P 物质和生长抑素通过调节 IFN- γ 的合成, 可影响细胞免疫反应, 改变 Th1 和 Th2 表

达的平衡,影响变态反应。^[17]

内源性阿片肽的主要功能可能是使机体在各种应激条件下保持稳态,在更高的水平上做复杂调节。

应激反应中,巨噬细胞和单核细胞可被激活而释放原感染细胞因子。主要的原感染细胞因子有 IL-1, IL-6, 及 TNF, 它们可以作用于脑, 诱发 HPA 轴的激活及发热反应, 它们还对行为和情绪有多种作用, 例如, 可以引起恶心, 食欲下降, 疲劳, 嗜睡, 对日常活动失去兴趣等。来自临床和实验室研究的大量证据表明抑郁性疾病发生发展及持续过程中, 免疫系统被激活, 尤其是细胞因子大量分泌。在实验室动物身上, 免疫激活可诱发类似应激的行为及内分泌变化。细胞因子的分泌增多也许是应激诱导抑郁的机制之一。^[18]

尽管心理过程对免疫功能影响的可能路径和机制有一些已经清楚, 但大多是来自动物实验, 在人类 PNI 研究中, 心理、神经内分泌及免疫之间的关联或因果关系仍旧不是那么清晰。

3.2 个性机制

个体的个性方面的特征, 如对应激的评价和应对等, 影响着应激反应的类型和强度等。了解个体对应激反应的差异可有助于明确哪些个体更易于受应激影响而发生健康方面的变化, 哪些因素有利于保护个体免受应激对免疫系统的损害作用。

为探索心理应激引起免疫变化的中介机制, 常常采用实验室研究急性心理应激源刺激的方法。个体在应激反应中既表现出一定的稳定性^[19], 同时个体对应激的免疫反应强度有很大差异。面临急性应激源时交感神经系统(SNS)活动(如血压、心率、SNS 肾上腺素和去甲肾上腺素)显著增加的个体, 同时也表现出较强的 HPA 轴的激活和免疫改变^[20]。所以处于慢性应激状态中 SNS 反应性高的人可能是一个危险人群。

SNS 及 HPA 反应性可能是个体的应对方式、个性、情绪方面的差异造成应激免疫反应差异的重要中介。对应激原的感受和评价以及特定的应对方式可能不同程度地激活不同的应激生理系统, 从而影响免疫系统功能。能有效应对的个体, 儿茶酚胺的释放迅速短暂, 高度防卫的个体则有长时间的应激系统的激活。应激诱发的免疫反应还和个体的性格类型有关。乐观的个性与良好的情绪, 更高的辅助性 T 细胞数目, 更强的 NK 细胞活性有关。情绪和对应激的感受性可以部分地解释这种相关。^[21]

急性应激反应中细胞免疫变化还受到个体是否正处于慢性应激的影响。生活应激事件可能通过改变个体对急性应激的反应性而影响基础免疫状态。例如, 研究中发现, 当正经历慢性应激的人面临急性应激的挑战时, 主观痛苦更强, 交感活动的峰值更高, β -内啡肽峰值更低, NK 细胞活性更低, NK 细胞重新分布。这便与单纯检验急性应激原免疫效应的结果有所不同。^[22]

总之, 应激诱导的免疫改变方向, 强度及持续时间受下列因素影响: 应激刺激的质及量, 个体的个性特点, 对应激事件应对能力的差异, 个体基本状态的差异, 例如年龄、性

别、健康状态、行为等,个体过去的经历和受应激刺激时周围的环境条件,免疫反应类型,待测的免疫变量的选择,取样时间,以及上述各种因素之间的相互联系。研究应激时免疫反应的个体差异,有两个大的方向,其一是从心理到生物,即采纳一些已较成熟的心理学个性理论或模型,另一个方向则是从生物到心理,即主要以应激生理系统反应性为中介,以此为标准形成划分个体反应特点的核心内容。虽然这是两个方向,最终目的是取得适用于这些不同系统的统一模型。

另一种可能导致免疫和应激之间产生联系的机制是和应激相关的行为,例如饮酒、吸烟、睡眠、锻炼营养、就医行为等方面的变化可能影响免疫功能。除了专门观测这些行为变化影响免疫功能的研究,在大部分研究中,是将它们作为混淆变量来处理的。如何有效地控制这些变量是实验取得可靠结论的关键。

4 结语

本文首先介绍了研究心理社会因素和免疫功能关系中常用的免疫指标测定。第二,提供了心理因素影响免疫状态的大量证据,慢性应激具有抑制免疫功能的作用,社会支持可能会缓冲这种作用,一些心理社会干预具有增强免疫功能的作用。第三,讨论了心理因素可能影响免疫及免疫介导疾病的心理和生物学的机制。但这方面仍有许多问题不清楚,个体差别是怎样决定不同的应激反应性的?心理与免疫关系中一些潜在中介变量的作用是什么?心理因素影响了免疫的一些指标,是否就影响了整个免疫功能?对免疫功能的影响是否就意味着影响了疾病的发生发展?另外,讨论了行为可以引起免疫功能的变化,在研究中最好能够测量和控制这些变量。

参考文献

- [1] Kiecolt- Glaser J K, Glaser R, Strain E et al. Modulation of cellular immunity in medical students. *J Behav Med*, 1986, 9: 5- 21.
- [2] Glaser R, Rice J et al. Stress- related immune suppression : health implications. *Brain, behavior, and immunity*, 1987, (1): 7- 12.
- [3] Glaser R et al. The influence of psychological stress on the immune response to vaccines. *ANN. N. Y. ACAD. SCI.*, 1998, 840: 649- 655.
- [4] Esterling B A, Kiecolt- glaser J K, Bodnar J C, Glaser. Chronic stress, social support ,and persistent alterations in the natural killer cell response to cytokines in older adults. *Health Psychol*, 1994, 13: 291- 98.
- [5] Herbert T B, Cohen S. Stress and immunity in humans: A Meta- Analytic Review. *Psychosom Med*, 1992, 55: 364- 379.
- [6] Barbara L et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 7: 30- 36.
- [7] Kiecolt- Glaser J K, Garner W et al. Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med*, 1984, 46: 7- 14.
- [8] Glaser R, Kiecolt- Glaser J K et al. Stress- induced modulation of immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom Med*, 1992, 54: 22- 29.
- [9] Keicolt- Glaser JK et al. Marital stress: immunologic, neuroendocrine, and autonomic correlates. *ANN. N. Y. ACAD. SCI.*, 1998, 840: 656- 661.

- [10] Fawzy F I, Fawzy N W, Hyun C S et al. Malignant melanoma: effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival six years later. *Arch Gen Psychiatr*, 1993, 50: 681- 89.
- [11] Baron R S, Cutrona CE, Hicklin D et al. Social support and immune function among spouses of cancer patients. *J Pers Soc Psychol*, 1990, 59: 344- 52.
- [12] R. zachariae, J B Hansen et al. Changes in cellular immune function after immune specific guided imagery and relaxation in high and low hypnotizable healthy subjects. *Psychother Psychosom*, 1994, 61: 74- 92.
- [13] Kiecolt- Glaser J K, Malarkey W B, Chee M et al. Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population. *Health Psychol*, 1985, 4: 25- 41.
- [14] Spiegel D, Bloom J, Kraemer H, Gotthel E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 1989, 2: 901.
- [15] Grossman C. Interactions between the gonadal steroids and the immune system. *Science*, 1985, 227: 257- 261.
- [16] Felten S Y, Olschowka A. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system; Structure and function. *Immunol Rev*, 1987, 100: 225.
- [17] Weinstock J V, Elliott D. The substance P and somatostat in interferon- immunoregulatory circuit. *ANN N Y ACAD SCI*, 1998, 842: 532- 539.
- [18] Connor T J, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci*, 1998, 62(7): 583- 606.
- [19] Marsland A L et al. Stability of individual differences in cellular immune responses to acute psychological stress. *Psychosom Med*, 1995, 57: 295- 298.
- [20] Manuck S B, Cohen S, Rabin BS et al. Individual differences in cellular immune response to stress. *Psychol Sci*, 1991, 2: 111- 15.
- [21] Segerstrom S C, Taylor S E, Kemeny M E, Fahey J L. Optimism is associated with mood, coping, and immune change in response to stress. *J Pers Soc Psychol*, 1998 Jun, 74(6): 1646- 55.
- [22] Pike J L, Smith T L, Hauger R L et al. Chronic life stress alters sympathetic, neuroendocrine, and immune responsivity to an acute psychological stressor in humans. *Psychosom Med*, 1997, Jul- Aug, 59(4): 447- 57.