

白细胞介素-1 在病态行为中的作用及其机制*

杨宏宇 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 白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 是介导神经-免疫活动的关键分子, 在应激状态时出现 IL-1 活性增强, 注射 IL-1 可以引发病态行为。外周释放的 IL-1 通过快通路和慢通路作用于大脑进而引发病态行为, 快通路是指局部的初级传入神经将信息传入大脑, 慢通路是指 IL-1 从环脑室器官和脉络丛扩散进入大脑。

关键词 白细胞介素-1, 病态行为, 应激反应。

分类号 B845

白细胞介素-1是在感染和炎症状态下, 由多种细胞产生的、有多方面生物学功能的细胞因子, 其生物学作用十分广泛, 主要包括参与介导炎症反应、调节免疫、调节机体代谢。研究表明, 在应激状态时 IL-1 水平增加, 中枢和外周注射 IL-1 表现为下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴激活、出现病态行为^[1]。近年来 IL-1 在病态行为中的作用引起国内外学者关注, 本文就有关 IL-1 在病态行为中的作用及其机制方面的研究综述如下。

1 IL-1 家族概述

IL-1 分子重量为 17.5KD, 有两种类型: IL-1 α 和 IL-1 β , 主要以 IL-1 β 为主。IL-1 受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R) 包括 I 型和 II 型, 此外还存在一种内源性 IL-1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra 或 IL-1 γ), IL-1ra 可以与 IL-1 受体结合, 但是不引起相应的作用。I 型 IL-1 受体无细胞内信号系统, IL-1 与之结合后不会引发信号转导。IL-1 与 II 型 IL-1 受体结合越多, 与有活性的 I 型 IL-1 受体结合就越少。在血浆中发现有两种 IL-1 受体的可溶性形式, 其功能在于接收多余的 IL-1 蛋白, 与可溶性受体结合后可以延长 IL-1 分子的生存时间, 这样 IL-1 可以作用于远端的外周靶器官^[2]。

在与 IL-1 α 或 IL-1 β 结合后, I 型 IL-1 受体与 IL-1 受体附属蛋白 (IL-1 receptor accessory protein, IL-1RACp) 形成杂合二聚体, 随后出现信号转导并激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路, NF- κ B 易位进入细胞核, 标志着 IL-1 β 直接激活^[3]。IL-1 生物活性与 IL-1RACp 有关, 正常大鼠脑室注射 IL-1 β 可以引起外周免疫反应的抑制、刺激 HPA 轴、诱导血浆 IL-6 的出现; 而 IL-1RACp 缺陷大鼠无此反应, 表明 IL-1RACp 对于诱导中枢 IL-1 β 的免疫和神经内分泌作用至关重要^[4]。

收稿日期: 2003-08-29

* 本研究受中科院创新项目 (KSCX2-2-03) 资助。

通讯作者, 林文娟, 电话: 010-64853723, E-mail: linwj@psych.ac.cn

大鼠脑内有 IL-1 α 结合位点,IL-1 受体在齿状回颗粒细胞层、小脑颗粒细胞层、下丘脑、海马椎体细胞层有高密度表达^[5]。IL-1R mRNA 在非神经元细胞表达,包括大脑实质及其液态环境间的主要屏障结构,如脉络丛、大脑毛细血管上皮细胞^[6]。IL-1 受体在小鼠大脑中分布较为局限,在齿状回颗粒细胞层、脉络丛浓度较高^[7]。

大脑不仅是 IL-1 作用靶器官,IL-1 也能够在大脑不同位置进行合成。大鼠海马 CA3 区椎体细胞周围和下丘脑室旁核大细胞,存在高密度 IL-1 免疫反应纤维网络^[8]。Ronald 的研究表明 IL-1 位于室周和下丘脑中部、海马苔状纤维以及嗅球部位,认为 IL-1 可能是大鼠中枢神经系统内弥漫且固有的介质,与垂体功能、自主神经系统、边缘系统、椎体外功能有关^[9]。Breder 等在人类丘脑和下丘脑部位也发现 IL-1 的存在^[10]。

2 IL-1与病态行为 (sickness behavior)

组织损伤和感染可以激活一系列防御反应,称为急性期反应 (acute phase response, APR)。APR 主要包括发热、HPA 轴激活、抑制下丘脑-垂体-性腺轴、大脑特异脑区单胺递质释放、肝脏产生急性期蛋白以及一些行为改变,患病个体体验到乏力、不适、无精打采、不能集中精力、社交及对新异物体的探究活动下降,厌食、发热、慢波睡眠增加,这些非特异性行为变化总称为病态行为^[11]。

在应激反应期间,HPA 轴和交感神经系统激活并出现防御性行为。应激造成的行为、内分泌变化与免疫激活比较相似,而且心理与躯体应激都可造成与感染类似的现象^[12]。许多应激可造成大脑中 IL-1 水平增高,这包括电击和束缚类的躯体应激和社交隔离类的心理应激。社会应激可以造成小鼠脾脏 IL-1 水平改变,其中处于统治地位的小鼠 IL-1 水平高于服从地位小鼠,与陌生小鼠相遇的被试 IL-1 水平比与同居小鼠接触的被试要高^[13]。大鼠在束缚应激 30 分钟后,下丘脑出现 IL-1 mRNA,60 分钟达到最高水平,在 120 分钟还可检测到,其它区域未见 IL-1 mRNA 表达,未接受应激的对照组被试脑区未表达 IL-1 mRNA^[1],这说明应激可诱导下丘脑 IL-1 合成。

Pugh 等人进行了 IL-1 对情景性应激影响的研究^[14]。用声音结合足部电击刺激大鼠之后,立即隔离大鼠可以减弱情景性恐惧(再将大鼠置于电击场境中引起的恐惧反应),但不能减弱听觉信号引起的恐惧(条件性恐惧反应);用声音结合足部电击刺激后隔离大鼠 1 或 3 小时,在海马和大脑皮层发现 IL-1 水平提高,垂体和下丘脑无明显差异;声音结合足部电击刺激后脑室注射 IL-1ra,可以阻断隔离对情景性恐惧的影响,但对于听觉信号引起的恐惧则无影响;而声音结合足部电击刺激后脑室注射 IL-1 可以减弱情景性恐惧,对于听觉信号引起的恐惧无影响,这些研究说明大脑 IL-1 水平的提高对条件性情景恐惧发生影响。Pugh 认为 IL-1 α 可以影响情景性恐惧是由于高水平 IL-1 α 可以抑制海马长时程增强 (long term potentiation, LTP),结果造成了情景性恐惧的减弱。Steven 等在不可逃避性电击之前脑室注入 IL-1ra,也可阻断随后出现的逃避学习及由此产生的条件性恐惧增强^[15]。

前炎性细胞因子由激活的巨噬细胞和其它细胞释放,是免疫系统向中枢神经系统提供的重要信号。中枢神经系统内 IL-1 含量的增加可导致病态行为,包括抑制觅食、探究行为等。

在注射 IL-1 β 后 1 小时内出现抑制觅食, 2 小时左右出现探究下降, 脑室注射 IL-1Ra 可以削弱外周注射 IL-1 导致的社交探究的抑制^[16]。外周注射 IL-1 可以产生多种症状, 阻断 IL-1 受体或用 IL-1 抗血清来中和外周 IL-1 可以削弱这些反应^[17]。

但是也有不一致的研究结果, 腹腔和脑室注射 IL-1Ra 均不能阻断外周注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 对食物诱发行为造成的抑制^[18], 仅能够部分地阻断 LPS 造成的社交探索下降^[19]。IL-1ra 在重复大剂量运用时可以阻断 LPS 的一些作用, 但是不能全部阻断, 虽然 IL-1ra 可以阻断 IL-1 造成的急性炎症反应的 95%, 但是它只能抑制不到 50% 的 LPS 引发的急性炎症反应。这些结果提示可能有其它细胞因子调节 LPS 造成的行为变化, 比如 IL-6 和 TNF 的作用。

3 影响 IL-1 造成病态行为的其它因素

在 IL-1 与病态行为的关系中还涉及其它因素, 如促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin-releasing factor, CRF)、前列腺素 (prostaglandin)、一氧化氮 (NO)、胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 等。

IL-1 通过调节 CRF 因子释放, 进而发挥激活 HPA 轴的作用。研究表明中和大脑内的 CRF 因子可以削弱 IL-1 引起的厌食反应, 还可阻断大鼠脑室注射 IL-1 造成的强迫游泳活动下降, 脑室注射 CRF 受体拮抗剂也能阻止 IL-1 诱发的小鼠探究行为下降, 这些现象说明大脑内的 CRF 因子调节了 IL-1 的行为作用^[20]。但是还有与此不一致的结果, 脑室注射 CRF 受体拮抗剂却不会影响大鼠腹腔注射 IL-1 造成的觅食行为下降^[21], 因此其中机制还应进一步阐明。

IL-1 是环加氧酶 - 2 基因的强诱导剂, 这一基因编码的环加氧酶是合成前列腺素的关键酶。运用环加氧酶抑制剂消炎痛, 在消除前列腺素合成的剂量时, 即可削弱 IL-1 的致热和厌食作用, 吡罗西康预处理则可阻断腹腔注射 IL-1 引起的大鼠觅食行为下降、社交探究抑制^[22]。中枢注射布洛芬可以削弱脑室注射 IL-1 引起的体温升高, 但是不能阻断其厌食反应, 腹腔注射布洛芬可部分阻断脑室注射 IL-1 所致的厌食^[23]。阐明不同药物造成的不同结果, 还需深入研究环加氧酶、前列腺素与 IL-1 的相互关系。

用小剂量 NO 合酶的选择性抑制剂预处理大鼠, 不能影响 IL-1 造成的社交探究抑制, 但大剂量则可增强社交探究的抑制作用, 说明这种增强作用是抑制 NO 合成的结果, 也就是说 NO 可以减弱 IL-1 对大脑的作用^[24]。IL-1 可以显著提高血浆 CCK 水平, 抑制大鼠觅食和胃排空, 但是外周和中枢注射 CCK-A 和 CCK-B 受体拮抗剂均不能影响 LPS 和 IL-1 引发的大鼠觅食行为下降、社交探究抑制^[25], 因此 CCK 在 IL-1 与病态行为中的关系还应进一步研究。

4 外周 IL-1 进入大脑的机制

外周注射炎症刺激物如 LPS 后可以导致 IL-1 在大脑一些区域的生物反应增加, 而且脑室和局部注射 IL-1 可以产生所有 APR 的表现, 包括外周白细胞增加、肝脏急性期蛋白

及病态行为出现。IL-1 β 属于前炎性细胞因子,免疫系统(淋巴细胞、巨噬细胞)可以产生,大脑中(神经元、胶质细胞)也可以产生。IL-1 β 基因敲除小鼠表现出急性期反应受损,不能出现松节油诱导的发热和厌食等病态行为,这些现象说明 IL-1 β 调节了中枢和外周的炎症反应^[2]。但前炎性细胞因子是相对较大的亲水分子(如 IL-1 为 17.5Kd),很难透过血脑屏障进入大脑,那么外周 IL-1 与大脑是如何进行沟通的?对这一问题的研究甚多,并有许多假设提出。

Dantzer 认为:外周释放的细胞因子通过两条通路作用于大脑^[16]。一条为快通路,包括支配躯体炎症部位的初级传入神经元。因为外周注射 LPS 可激活大脑内迷走神经的初级投射区孤束核(nucleus of solitary tract, NTS)、二级投射区臂旁核、下丘脑室旁核、视上核、杏仁核中部、终纹床核,隔膜下切除迷走神经可削弱这些脑区的 Fos 表达。迷走神经切断术可削弱外周注射细胞因子引发的病态行为变化,消除外周注射 LPS 或 IL-1 造成大脑中 IL-1 β 的产生,说明在传递外周免疫刺激信号到达大脑过程中迷走神经发挥了关键作用。

腹部迷走神经与一些免疫细胞有特殊联系,这些细胞在局部炎症时表达 IL-1 β 。局部释放的 IL-1 β 刺激迷走神经纤维,提高迷走神经的释放活动。在迷走神经的终端 NTS 释放谷氨酸,谷氨酸作用于 NTS 的儿茶酚胺神经元,这些神经元再投射到室旁核和视前核,由这条通路可以到达杏仁核中部,或由臂旁核也可到达杏仁核中部。通过这些通路炎症刺激引起 HPA 轴激活、病态行为出现,炎症刺激引起的发热则与血管周围的环加氧酶-2 合成前列腺素相关^[20]。

另一条为慢通路,包括来源于脉络丛和室周器官的细胞因子扩散到大脑靶器官。在腹腔注射 LPS 后室周器官和脉络丛中的神经胶质细胞、巨噬细胞合成 IL-1 β 。通过细胞外空间扩散是神经胶质细胞产生的细胞因子作用于远端细胞的主要方式,这一现象称为容积传递(volume transmission)。免疫细胞化学研究表明,脑室注入的 IL-1 β 迅速渗透至室周组织并沿着白质纤维束、尾状核中的血管、下丘脑、杏仁核扩散;脑室注入 IL-1 β 后引起 NF- κ B 在脉络丛、室管膜细胞、杏仁核基底外侧部、大脑脉管和脑膜中转录;在下丘脑视上核、室旁核、中枢杏仁核出现 Fos 基因的表达^[21]。

有许多研究支持慢通路的假设,即 IL-1 β 与室周器官发生关系,因为这一部位血脑屏障较为薄弱,它们的空间位置与脑室接近。在外周炎症刺激后大脑产生的 IL-1 β 首先到达脉络丛和室周器官,然后缓慢大量扩散到血脑屏障大脑的一侧。缓慢扩散的 IL-1 β 直接激活杏仁核基底外侧部和极后区神经元,从杏仁核基底外侧部发出的神经元调节 IL-1 β 对社交探究的抑制,极后区则作用于 HPA 轴的激活^[16]。在应用 LPS 4 小时后侧脑室注入 IL-1Ra 可以削弱 LPS 造成的社交探究抑制,同时消除了杏仁核中部、终纹床核的 Fos 表达,表明这两个区域在 IL-1 诱导的行为抑制中发挥作用^[21]。另外在室周器官 IL-1 还引发前列腺素 E 的合成与释放,前列腺素 E 可以自由扩散至靶神经元细胞,引起发热反应^[22]。

还有许多研究支持 IL-1 通过快通路进入大脑,迷走神经是将外周免疫信号传达到大脑的重要神经通路。实验表明在腹腔注射 IL-1 后,在与腹部迷走神经相联系的树枝状组织中、

巨噬细胞表达IL-1；外周注射IL-1或LPS后在孤束核出现即刻早基因c-Fos激活，而孤束核是迷走神经传入的主要终止部位；静脉注射IL-1后可以提高肝脏、胃部迷走神经分支的传入神经活动^[2]，血液循环中的IL-1可以刺激迷走神经的感觉活动。在切除迷走神经之后细胞因子引起的发热、大脑去甲肾上腺素变化、糖皮质激素增高、条件性味觉厌恶等变化不再出现；社交活动下降、摄食下降也未出现^[23]，这些结果均支持IL-1可能通过迷走神经与大脑沟通。用免疫组织化学方法发现在围绕迷走神经末梢的副神经节上发现了非常致密的IL-1结合位点^[24]，副神经节突触位于迷走神经纤维上，可以释放多种神经递质。直接刺激迷走神经末端持续2小时后，迷走神经的传入冲动导致下丘脑和海马区域IL-1 α 和IL-1 β mRNA的表达增强。这说明单独刺激传入迷走神经可以诱导大脑IL-1 α 的产生，迷走神经在感染和炎症期间对传达外周信号到达大脑起了重要的作用。有学者提出：被激活的巨噬细胞释放IL-1，IL-1与其附近副神经节上的受体相结合，引起副神经节对迷走神经末梢释放递质，激活迷走神经传入通路，传入的迷走神经终止于大脑孤束核，与极后区相联系，从而引发一系列反应，并出现发热、厌食、社交活动下降等病态行为。

5 结语

综上所述，IL-1在病态行为中发挥重要作用，外周或中枢注射IL-1可导致病态行为，阻断IL-1受体可以削弱其中大部分反应。在快通路中外周IL-1激活迷走神经诱发病态行为；在慢通路中IL-1通过脉络丛和室周器官进入大脑发挥作用。但是IL-1在大脑中引发病态行为的详细机制、在病态行为中IL-1与其它细胞因子的相互作用等一系列问题还有待进一步研究，阐明这些课题对于心理神经免疫学、神经科学具有重要意义。

参考文献

- [1] Minami M E, Kuraishi Y, Yamaguchi T, et al. Immobilization stress induced interleukin-1 β mRNA in the rat hypothalamus. *Neuroscience Letters*, 1991, 123: 254~256
- [2] Maier S F, Watkins L R. Cytokines for psychologist: implication of bi-directional immune to brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review*, 1998, 105(1): 83~107
- [3] Zetterstrom M J, Lundkvist D, Maliniwsky G, et al. Interleukin-1-mediated febrile response in mice and interleukin-1 beta activation of NfKB in mouse primary astrocyte, involves the interleukin-1 receptor accessory protein. *European Cytokine Network*, 1998, 9: 131~138
- [4] Liege S, Laye S, Li K S, et al. Interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP) is necessary for centrally mediated neuroendocrine and immune responses to IL-1 β . *Journal of Neuroimmunology*, 2000, 110(1-2): 134~139
- [5] Farrar W L, Kilian P L, Ruff M R, et al. Visualization and characterization of interleukin-1 receptors in brain. *Journal of Immunology*, 1987, 139: 459~463
- [6] Wong, M L, Licinio J. Localization of interleukin 1 type I receptor mRNA in rat brain. *Neuroimmunomodulation*, 1994, 1: 110~115
- [7] Rothwell N, Dantzer R. *Interleukin-1 in the Brain*. Oxford: Pergamon Press, 1998. 13~16
- [8] Lechan R M, Toni R, Clard B D, et al. Immunoreactive interleukin-1 β localization in rat forebrain. *Brain Research*, 1990, 514:135~140
- [9] Bander C E, Meyer M, Lindholm D, et al. Regional and cellular codistribution of interleukin-1 and nerve growth factor mRNA in the adult rat brain: possible relationship to the regulation of nerve growth factor synthesis. *Journal of Cell Biology*, 1990, 111: 1701~1711
- [10] Breder C D, Dinarello C A, Sauer C B. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science*, 1988, 240: 321~324

- [11] Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today*, 1994, 15: 74~81
- [12] Steckler A, Sahgal A. The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognition behavior. *Behavior Brain Research*, 1995, 67: 165~199
- [13] Goehler L E, Relton J K, Dripps D, et al. Vagal paraganglia bind biotinylated interleukin-1 receptor antagonist: a possible mechanism for immune-to-brain communication. *Brain Research Bulletin*, 1997, 43(3): 357~364
- [14] Pugh C R, Nguyen K T, Gonyea J L, et al. Role of Interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behavior Brain Research*, 1999, 106: 109~118
- [15] Maier S F, Watkins L R. Intracerebroventricular interleukin-1 receptor antagonist blocks the enhancement of fear condition and interference with escape produced by inescapable shock. *Brain Research*, 1995, 695: 279~282
- [16] Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Annals of the New York Academy Science*, 2001, 933(3): 222~34
- [17] Dinarello C A, Thompson R C. Blocking IL-1: interleukin-1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunology Today*, 1991, 12: 404~410
- [18] Bluthé R M, Dantzer R, Kelly K W. Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavior effects of lipopolysaccharide in rat. *Brain Research*, 1992, 573: 318~320
- [19] Dunn A, Antoon M, Chapman Y. Reduction of exploratory behavior by intraperitoneal injection of interleukin-1 involves brain corticotropin-releasing factor. *Brain Research Bulletin*, 1991, 26: 539~542
- [20] Dunn A, Antoon M, Chapman Y. Reduction of exploratory behavior by intraperitoneal injection of interleukin-1 involves brain corticotropin-releasing factor. *Brain Research Bulletin*, 1991, 26: 539~542
- [21] Bluthé R M, Crestani F, Kelley K W, et al. Mechanisms of the behavioral effects of interleukin-1: Roles of prostaglandins and CRF. *Annals of the New York Academy of Science*, 1992, 650: 268~275
- [22] Crestani F, Seguy F, Dantzer R. Behavioral effects of peripherally injected interleukin-1: Role of prostaglandins. *Brain Research*, 1991, 542: 330~345
- [23] Crnic L S, Segall M A. Prostaglandins do not mediate interleukin-1 effects on mouse behavior. *Physiology and Behavior*, 1992, 51: 349~352.
- [24] Bluthé R M, Sparber S, Dantzer R. Modulation of the behavior effects of interleukin-1 in mice by nitric oxide. *Neuroreport*, 1992, 3: 207~209
- [25] Bluthé R M, Michaud B, Kelley K W, et al. Cholecystokinin receptors do not mediate behavioral effects of lipopolysaccharide in mice. *Physiology and Behavior*, 1997, 62: 385~389

Roles and Mechanism of Interleukin-1 on Sickness Behavior

Yang Hongyu, Lin Wenjuan

(Brain-Behavior Research Center, Institute of Psychology, the Chinese Academy of Science, Beijing, 100101)

Abstract: Interleukin-1 is a key molecular factor involved in the process of brain-immune interactions. Many stressful stimuli may increase IL-1 bioactivity, and administering IL-1 produces sickness behavior. Peripherally released IL-1 acts on the brain via a fast transmission pathway involving primary afferent nerve innervating the bodily site of inflammation and a slow transmission pathway involving slowly diffusing IL-1 from the circumventricular organs and choroids plexus to brain targets.

Key words: interleukin-1, sickness behavior, stress response .