

综述

交感神经系统在应激免疫调节中的特异性作用

王伟文<sup>1</sup>, 林文娟<sup>2</sup>

(1. 中国科学院心理健康重点实验室,北京 100101;2. 中国科学院心理研究所脑-行为研究中心,北京 100101)

关键词:交感神经系统;应激;免疫功能 中图分类号:B845 文献标识码:A 文章编号:1005-8559(2003)06-706-02

大量实验和临床研究都发现应激可以导致免疫功能的改变,并影响某些免疫相关疾病的发生发展,其主要介导通路为下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA轴)和交感神经系统(SNS)<sup>[1]</sup>。SNS激活后从交感神经末梢和肾上腺髓质释放的儿茶酚胺(CA,主要包括去甲肾上腺素和肾上腺素)以及HPA轴激活后从肾上腺皮质释放的糖皮质激素(GC)都被证明可以影响免疫功能<sup>[2]</sup>。近年来有关应激时SNS在某些免疫器官和免疫反应中的特异性调节作用受到了越来越多的关注。本文将综述这方面的有关研究及进展。

一、SNS特异性调节免疫系统的生物学基础

SNS通过对免疫器官的神经控制和免疫细胞上的肾上腺素能受体(AR)调节免疫功能。不同免疫器官受SNS直接支配的程度不同。脾脏是一个主要受SNS调节并对SNS反应十分敏感的免疫器官<sup>[3]</sup>。

人类和啮齿类动物的淋巴样细胞均表达 $\alpha$ -肾上腺素能受体( $\alpha$ -AR),其中 $\alpha_2$ -AR是主要的受体亚型。最近的研究进一步区分出Th亚型的Th1而不是Th2上表达 $\alpha_2$ -AR<sup>[3]</sup>。两个主要因素影响CA对免疫细胞功能的调节作用:一个是免疫细胞上肾上腺素能受体表达的数目,另一个是受体对CA刺激的敏感性。不同类型的淋巴样细胞上 $\alpha_2$ -AR的表达数量及对CA刺激的敏感性存在明显的异质性。综合两方面因素,对CA刺激最敏感的是自然杀伤(NK)细胞(受体数目最多,敏感性最高),其次是细胞毒性T细胞(CTL)和单核细胞,Th(尤其是Th2)细胞最弱,而B细胞的反应性则比较复杂。虽然B细胞表达相当数目的受体但受体的反应性却很低。肾上腺素能受体在免疫细胞上分布和对CA刺激敏感性的差异可能导致了不同免疫细胞应激反应性的差异<sup>[3]</sup>。

二、SNS介导的应激免疫调节作用

1. 对淋巴细胞再分布的调节

SNS与HPA轴的应激激活存在时间差。SNS激活释放CA是神经性的,数秒内即可发生,而HPA轴激活释放GC是通过体液方式,发生相对慢(至少30min)。采用目前最为常用的短时急性实验性应激如演讲、心算或stroop色词冲突,研究都发现血浆肾上腺素(E)和去甲肾上腺素(NE)水平的即刻显著增高,同时诱发类似急性CA或CA激动剂处置所致的外周血免疫细胞分布的特征性改变,包括NK细胞和CD<sup>8+</sup>细胞数目迅速而显著的增加(20min以内),随后出现中性粒细胞数目增加和CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>比率降低以及一定程度的Th和B淋巴细胞缺乏。选择性或非选择性的 $\alpha$ -或 $\alpha_2$ -AR拮抗剂都可以阻断上述变化<sup>[4]</sup>。另外,药理学和短时急性应激研究还表明,NK细胞数目的改变总是最快速和最明

显;而对Th和B细胞的影响较小。这与不同免疫细胞上 $\alpha_2$ -AR的数目和对CA刺激的敏感性的差别是一致的。

荧光标记跟踪实验发现,外周血增加的NK细胞主要来自血管边缘池和脾脏;增加的中性粒细胞主要来自边缘池和骨髓,而骨髓的淋巴细胞数目增加与血中淋巴细胞数目的降低一致<sup>[5]</sup>。更为重要的是当血中CA含量恢复到正常水平时,免疫细胞在外周血及其他部位分布的改变也恢复到正常循环模式。

Dhabhar和McEwen(1995)系统研究了皮质酮和CA在免疫细胞分布改变中的作用,发现 $\alpha_2$ -AR介导了NK细胞的快速增加, $\alpha_1$ -和 $\alpha$ -AR和皮质酮II型受体均参与介导粒细胞的增加, $\alpha_2$ -AR激动剂增加而 $\alpha$ -AR激动剂和皮质酮减少淋巴细胞数目,表明不同免疫细胞的迁移受到多种受体的复杂调节。

2. 对细胞免疫功能的调节

(1) 淋转反应

SNS对淋转反应的调节作用受应激时程的影响并有部位特异性。Cunnick(1990)等发现,双侧肾上腺切除(ADX)仅特异性逆转慢性重复电击对血淋转反应的抑制作用而对脾脏淋转反应无影响;相反,外周 $\alpha$ -AR阻断以剂量依赖的方式特异性拮抗应激对脾脏而不是外周血淋转反应的抑制性影响,表明在慢性应激条件下,脾脏淋转反应的改变主要由SNS调节,而外周血淋巴细胞功能的改变则是HPA轴依赖的。但在单次电击条件下,当电击后数十分钟大鼠血中皮质酮和CA水平都明显升高时,检测到脾脏和血淋转反应均被抑制,心得安/纳多洛尔或脾脏交感神经切除都可以完全取消脾脏淋转反应的抑制作用,而只能部分逆转血淋转反应的抑制作用,联合使用RU-486才能完全逆转,表明急性应激后随着时程延长,释放晚于CA的皮质酮也参与调节血淋转反应。采用更短的电击刺激,Shurin等(1994)测定了5秒电击后的不同时间点(1,10,30,60min)处死的大鼠外周血CA和皮质酮的含量以及外周血和脾脏淋转反应。结果显示5秒单次电击1min后处死的大鼠脾脏淋转反应明显降低且该作用持续60min仍然显著,而血淋转反应则在单次电击后1和10min明显增强,随后(30min后)又表现为明显抑制。Shurin认为5秒单次电击后1min导致的脾脏和血淋转反应的改变是由于SNS的特异性作用(血中CA含量升高而皮质酮含量尚未改变),但SNS抑制脾脏而增强外周血淋转反应的机制还不清楚。急性应激后SNS对血淋转反应的作用先扬后抑可能是因为随着时程的延长,其他神经内分泌机制(如血中皮质酮含量显著升高)也参与免疫调节。从上述研究可以看出,SNS在短时急性应激导致的外周血和脾脏淋转反应的快速改变中都起着主要的作用;随着应激时程和应激后反应时程的延长,HPA轴在外周血淋转反应的改变中起着越来越重要的调节作用,但无论急性还是慢性应激脾脏淋转反应的改变都主要受SNS调节。

基金项目:国家自然科学基金以及中国科学院知识创新工程项目资助(KSCX2-2-03)



## (2) 自然杀伤(NK)细胞

CA 和 CA 激动剂或脾脏交感神经的直接刺激都抑制脾脏 NK 细胞的作用,心得安/纳多洛尔和  $\alpha_2$ -AR 激动剂分别拮抗和模拟该作用,表明 SNS 对脾脏 NK 细胞活性的抑制作用是由  $\alpha_2$ -AR 介导。中枢注射促皮质素释放因子(CRH)导致 SNS 输出增加及脾脏和血 NK 细胞活性降低。外周交感神经节阻断剂 chlorisondamine 或心得安拮抗该抑制作用,表明中枢给予 CRH 所致的脾脏和外周血 NK 细胞活性的改变可能由 SNS 介导<sup>[11]</sup>。

Irwin 等(1988)的系列研究表明,SNS 介导了慢性足电击引起的 CRH 水平升高所致的脾脏和外周血 NK 细胞活性抑制作用。应激前中枢给予抗 CRH 抗体完全逆转应激导致的外周血 CA 升高和对 NK 细胞活性的抑制性影响。进一步用 6-羟基多巴胺破坏 SNS 末梢,或用  $\alpha_2$ -AR 拮抗剂心得安和选择性的  $\alpha_2$ -AR 拮抗剂 butoxamine 均逆转应激的免疫抑制作用,但  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂则无效,表明慢性足电击对 NK 细胞活性的抑制作用通过 CRH-SNS 和  $\alpha_2$ -AR 介导。

Gan 等最近综述了 CA 可能影响 NK 细胞功能的多种机制<sup>[6]</sup>。CA 可以直接通过 NK 细胞上的  $\alpha_2$ -AR 抑制其反应性;在慢性应激情况下,CA 还可能通过抑制 NK 细胞活化所需的关键细胞因子 IL-12 和 IFN- $\gamma$  的产生间接降低 NK 细胞活性; $\alpha_2$ -AR 可能也参与了慢性应激的免疫调节作用,比如  $\alpha_2$ -AR 拮抗剂酚脱拉明完全逆转由长时程束缚应激所致的脾脏 NK 细胞数目和活性的降低;另外  $\alpha_2$ -AR 激动剂的慢性处置能降低淋巴细胞上的  $\alpha_2$ -AR 数目。与其他淋巴细胞相比,NK 细胞上的  $\alpha_2$ -AR 降低程度很小,这可能也是慢性应激条件下 NK 细胞保持对 CA 刺激敏感的原因。

## 3. 对 Th1/Th2 型细胞因子的调节

已知免疫反应受到抗原提呈细胞如巨噬细胞,以及 T 辅助细胞亚群 Th1 和 Th2 型细胞分泌的细胞因子的调节。Th1 细胞主要分泌 IL-2,干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ),IL-12 和 TNF- $\alpha$ ,它们促进巨噬细胞、CTL 及 NK 细胞这些细胞免疫主要成分的功能;而 Th2 细胞分泌其他类型的细胞因子,主要是 IL-4,IL-5,IL-9,IL-10 和 IL-13,它们主要促发体液免疫反应(促进 B 细胞分化成抗体分泌 B 细胞)。Th1 和 Th2 反应是相互抑制的。比如 Th1 分泌的 IL-12 和 IFN- $\gamma$  抑制 Th2,反过来 IL-4 和 IL-10 抑制 Th1 和巨噬细胞功能<sup>[3]</sup>。

过去简单的认为 CA 广泛地抑制各类细胞因子的产生,但近来积累的研究证据显示 CA 对 Th1 和 Th2 型细胞因子的产生起着不同的调节作用,CA 倾向于抑制 Th1 细胞而刺激 Th2 细胞分泌细胞因子,心得安或  $\alpha_2$ -AR 特异性拮抗剂完全取消上述作用,表明该作用由  $\alpha_2$ -AR 介导<sup>[7]</sup>。应激研究也发现慢性温和和足电击降低大鼠脾细胞对刀豆素 A (Con A) 刺激产生 IFN- $\gamma$  的能力,纳多洛尔可以以剂量依赖的方式减弱该抑制作用<sup>[8]</sup>。另外,12 小时束缚应激明显抑制 IL-2 产生,但对 IL-4 释放无影响<sup>[9]</sup>。

## 4. 对体液免疫功能的调节

由于体液免疫反应是较晚发生的免疫事件,应激时 SNS 对上述免疫反应早期事件的影响也可能波及随后的抗体生成反应。另外,SNS 还能够通过 B 细胞上的肾上腺素能受体直接调节 B 细胞激活及增殖分化过程。因而 SNS 对体液免疫功能的调节作用受多种因素的复杂影响。

尽管如此,研究发现应激的时程和强度是影响 SNS 体液免疫调节作用的重要因素。多数强烈的和慢性的应激抑制而温和的和短时的应激增强脾脏淋巴细胞的空斑形成细胞(PFC)反应或降低血浆特异性抗体水平,6-羟基多巴胺外

周交感损毁或  $\alpha$ -肾上腺素能受体阻断剂可以逆转上述作用。但也有研究表明,慢性冷应激导致口服绵羊红细胞(SR-BC)免疫大鼠的特异性 IgM 产生增多, $\alpha$ -AR 拮抗剂酚脱拉明而不是  $\alpha$ -AR 拮抗剂心得安可以阻断脾脏抗体反应的增强<sup>[12]</sup>,表明  $\alpha$ -AR 也可能参与慢性应激条件下体液免疫功能的调节。

## 三、结语

综上所述,SNS 在应激所致的某些免疫功能的改变中起着特异性的调节作用,主要包括短时急性应激时,免疫细胞亚型在外周血分布的快速改变;应激导致的脾脏淋转反应的改变;应激时 NK 细胞的分布和活性;Th1/Th2 型细胞因子产生的改变以及慢性应激所致的体液免疫功能的改变。

## 【参考文献】

- [1] Yang EV, Gaser R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health[J]. International Immunopharmacology, 2002, 2: 315-324.
- [2] Moynihan JA. Mechanisms of stress-induced modulation of immunity[J]. Brain, Behavior and Immunity, 2003, 17: 11-16.
- [3] Elenkov II, Ronald L, George P. The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system[J]. Pharmacological Review, 2000, 52: 595-638.
- [4] Biondi M, Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in human: the last two decades of research[J]. Psychotherapy and Psychosom, 1999, 68: 114-150.
- [5] Dhabhar FS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity: the role of stress hormones and leukocyte trafficking[J]. Annals New York Academy of Sciences, 2000, 917: 876-893.
- [6] Xiaohu Gan, Ling Zhang, Solomon GF, et al. Mechanism of Norepinephrine-Mediated Inhibition of Human NK Cytotoxic Functions: Inhibition of Cytokine Secretion, Target Binding, and Programming for Cytotoxicity[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2002, 16: 227-246.
- [7] Elenkov II, Chrousos GP, Wilder RL. Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF- $\alpha$ /IL-10 balance: Clinical implications [J]. Annals New York Academy of Sciences, 1999: 95-103.
- [8] Sonnenfeld G, Cunnick JE, Armfield AV, et al. Stress-induced alterations in interferon production and class II histocompatibility antigen expression[J]. Brain Behav. Immune, 1992, 6(2): 170-8.
- [9] Palermo-Neto J, Cristina de Oliveira Massoco, Welker Roberpierre de Souza. Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth[J]. Brain, Behavior and Immunity, 2003, 17: 43-54.
- [10] Albert Moraska, Monika Fleshner. Voluntary physical activity prevents stress-induced behavioral depression and anti-KLH antibody suppression[J]. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol, 2001, 281: 484-489.
- [11] 邵枫,林文娟,Washington Welton Craig 等. 心理应激的免疫抑制作用及其与神经内分泌反应的相关性[J]. 心理学报, 2001, 33(1): 43-47.
- [12] Carr DJ, Wooley TW, Blalock JE. Phentolamine but not propranolol blocks the immunotentiating effect of cold stress on antigen-specific IgM production in mice orally immunized with sheep red blood cells[J]. Brain Behav Immun, 1992, 6(2): 50-63.

作者简介:王玮文(1971-),女,新疆喀什人,硕士,中国科学院心理研究所助理研究员,在读博士研究生,主要研究方向:心理神经免疫学。

收稿日期:2003-05-21

编辑校对:林立