

# 应激的心理神经免疫学研究

郭雪翠 李波 马宝骊

在传统上,免疫系统被作为一个不依赖于机体其他系统的、孤立的系统来进行研究。但是,越来越多的证据表明,免疫系统与中枢神经系统(CNS)及内分泌系统之间存在着相互作用;并且,中枢神经系统、内分泌系统和免疫系统都可受到心理社会因素的影响。另外,免疫功能可影响神经系统的功能,使免疫系统具有了改变行为和心理过程的潜力。这样一种认识促进了心理神经免疫学研究领域的建立和迅速发展。1964年George Solomon和Rudolph Moos第一次使用了心理神经免疫学这一术语<sup>[1]</sup>。

心理神经免疫学是一个多学科交叉研究领域,主要研究行为、神经系统、内分泌系统和免疫系统之间的相互作用<sup>[2]</sup>。这个领域的研究在80年代发展迅速,许多心理学家开始对这个领域的研究产生兴趣,但是他们很少有人具备必要的免疫学知识和进行免疫学实验所必需的材料和设备,而这些实验是检验免疫功能所必需的。但另一方面,免疫学领域所取得的进展鼓舞了许多研究者,而且艾滋病(AIDS)的流行,使大量的研究者开始注意行为是如何影响免疫系统,进而影响健康的。1987年一本专门报道这个领域的研究的杂志—脑、行为和免疫(Brain, Behavior, and Immunity)的出版发行,展示了心理神经免疫学这个新兴的研究领域的勃勃生机。本文详细综述了应激这一心理因素在该领域内的研究进展。

## 应激与免疫

心理神经免疫学研究的长远目标是为行为在促进健康或引发疾病中所可能起到的作用提供一个全面的了解<sup>[1]</sup>。为了达到这一目标,研究者们必须对心理因素和免疫功能变化之间的关系,以及免疫功能损害和健康状况之间的关系进行研究。它们之间的联系是双向的,而不是单向的,即不仅心理因素可影响免疫功能和健康,而且免疫功能的改变同样也可引起心理或行为特征的改变。

### 1. 应激对免疫功能及健康的影响

大多数的心理神经免疫学的研究内容是不同的应激因素和免疫功能的改变之间的关系。有的研究将注意力集中在免疫功能的改变和疾病的发生或癌症的扩散之间的关系上,但这些研究很少。由于应激的类型、动物的种类、以及免疫功能的指标是变化的,这使得研究本身及研究的结果变化也很大<sup>[3]</sup>。Laudenslager等(1983)<sup>[4]</sup>的一项早期研究展示了不同性质的应激因子可引发不同的免疫反应。他们用大鼠作为研究对象,表明不可逃避的电击可抑制免疫反应,而可逃避的电击则不能。即使在相似的物理应激的条件下,也可引发不同的免疫反应,这取决于机体积极应对应激的能力。另外一项研究以大鼠作为研究对象,通过测量在支配权的争夺中被其他大鼠攻击的大鼠的免疫功能,证实了支配(control)对免疫功能的影响。被咬伤的大鼠不一定表现为免疫功能的改变,但是被击败的大鼠表现为免疫功能改变。因此,被击败,而不是躯体伤害,是和抗体抑制有关系的<sup>[3]</sup>。

另外一些研究者利用在人类生活中自然发生的应激来检验应激对免疫功能的影响。Jemmott等(1983)<sup>[1]</sup>利用学校考试来研究牙科学生的免疫功能。通过检测免疫球蛋白A(IgA)的水平,研究者们发现,牙科学生在考试应激期间比放假期间的抗体水平低。低水平的IgA可能提高机体的感染性疾病的发病率。但这项研究没有检测疾病的发生。Jemmott等<sup>[1]</sup>(1988)在后来的一项研究中检测了期末考试以前、期间、和以后的IgA水平,发现考试期间的IgA水平较低。Kiecolt-Glaser等(1988)对医学生的一项纵向研究表明,在考试前后其感染性疾病症状有增多的趋势。<sup>[1]</sup>

研究者们还检验了调节学习应激的效应的一些心理因素,发现,更多地受权力欲望而非友谊需要所驱使的学生,在考试期间分泌的IgA较少;并且,社会支持也会影响免疫抑制效应<sup>[1]</sup>。Jemmott等(1990)还发现,权力欲望及支配别人的欲望强烈的人,其自然杀伤细胞(NK)活性比友爱的需要强烈的人低。这项研究提示,不仅应激性事件,而且人格因素和应激性事件之间的相互作用,也和免疫功能有关<sup>[1]</sup>。另一个心理因素,孤独,也会影响医学生的免疫功能。Kiecolt-Glaser等(1984)发现,考试应激影响B淋巴细胞功能,而且,孤独感强烈的学生的免疫功能比孤独感轻的学生要差<sup>[1]</sup>。

考试应激是一个典型的短期应激,而慢性应激也和免疫功能的下降有关。Kiecolt-Glaser等(1987)发现,近期离婚的妇女比婚姻状况良好的妇女的免疫功能低<sup>[5]</sup>。Schleifer等(1983)则发现,近期丧妻的男性的免疫功能显著降低<sup>[1]</sup>。

照看Alzheimer's病患者也会引发慢性应激。Kiecolt-Glaser等(1995)<sup>[6]</sup>对一组Alzheimer's病人的照看者进行了几年的研究。研究者发现,与一组人口学特征相似,但没有照看某种慢性病人的对照组相比,Alzheimer's病人照看者的心理及躯体健康状况较差,伤口愈合时间长,免疫功能低下。并且,Alzheimer's病人的死亡不能提高其原来的照看者的心理健康或免疫功能状况。照看者和曾经是照看者的人都表现为情绪低落和免疫功能低下,提示这一应激在照看结束后可继续存在。因此,慢性应激不仅会影响免疫功能,而且也影响躯体和心理健康。

慢性应激还会影响免疫系统对急性应激因子的反应。Pike JL等(1994)在实验室中给处于慢性应激状态,及没有受到慢性应激的年轻男性呈现一个应激,并检测他们的痛苦(distress),以及几种内分泌和免疫功能。结果提示,在实验室给予应激时正处于慢性应激状态的受试者对实验室应激的反应更为强烈。这些结果提示,慢性应激可使人敏感化,因此他们对其他应激因子的反应大大增强了<sup>[1]</sup>。

某些有关心理神经免疫学的研究,采用大鼠作为研究对

\* 作者单位: 200025 上海第二医科大学免疫学教研室, 上海市免疫研究所(郭雪翠 马宝骊), 中国科学院心理研究所脑—行为研究中心(李波)。

象,非常清楚地展示了应激、免疫功能和疾病三者之间的关系。在其中的一项研究中<sup>[7]</sup>,Ben-Eliyahu 等(1991)给大鼠注射了肿瘤组织,给以应激刺激,并观察了由此引起的NK细胞活性的改变和肿瘤的转移情况。结果表明,当大鼠被植入肿瘤组织和受到应激刺激之间的时间间隔不超过1小时,应激可抑制NK细胞活性,并促进肿瘤转移。而当应激和植入肿瘤之间的间隔为24小时,就没有这样的效应。因此,这项研究表明,应激既影响免疫功能,又影响病情。Bonneau等(1991)<sup>[8]</sup>采用了不同的疾病及不同的实验室应激因子,但获得了相似的结果。他们将大鼠置于有单纯性疱疹病毒的环境中,对其进行应激刺激,并观察免疫功能的改变。他们发现,应激抑制了大鼠的免疫功能,致使它们的抗感染能力下降。

总的来说,免疫系统的各种功能既受短期心理应激的应响,也受长期心理应激的影响。另外,研究表明,权力欲望、社会支持和孤独等心理因素可影响免疫系统。

## 2 免疫功能紊乱或疾病对心理或行为的影响

有关应激与免疫的研究大部分集中在心理因素对免疫功能和疾病的影响的研究上。实际上,免疫功能的紊乱同样也可以改变心理或行为特征。对系统性红斑狼疮(SLE)疾病的患者的研究表明,其认知和记忆缺陷的发生率提高,而且还表现为精神功能紊乱,如抑郁和焦虑等。进一步的研究表明,患自身免疫性疾病的小鼠随着病情严重程度的增大,其双向积极条件反射(2-way active avoidance conditioning)能力下降。而这种能力下降是由注意、动机或情绪的改变所致<sup>[9]</sup>。还有研究表明,患SLE的N/ZB×N/ZW F1(B/W)小鼠的焦虑行为增加。并且,B/W小鼠的细胞因子过度表达,而N/ZW对照组小鼠在注射IFN-α后,也表现为焦虑反应。因此,细胞因子可能在自身免疫病患者的行为改变中起了一定的作用<sup>[10]</sup>。

## 免疫、神经内分泌系统间的联络机制

现有的实验资料提供了足够的证据说明,免疫系统和神经内分泌系统构成了一个相互作用的整体。免疫系统受脑的调节和调控,同时也对脑施加影响。近来对神经内分泌系统和免疫系统之间联系的生理机制的研究取得了丰富的成果。一个重要的发现是免疫系统和大脑使用一种共同的生化“语言”。已有确凿的证据表明,共同的配体,如肽类激素、肽类神经递质和细胞因子,及其受体,在免疫和神经内分泌系统内部及两个系统之间构成了一个信息网络。

### 1 神经内分泌肽类的作用

在应激反应中,下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴起到了关键性的作用,而且提供了一个将神经信息转换成生理反应的模式<sup>[11]</sup>。在应激反应中,中枢神经系统高级中枢的认知过程引发一些释放因子(releasing factor),如促肾上腺皮质激素(ACTH)释放激素(CRH),自下丘脑释放至下丘脑和垂体腺之间的门脉循环中,从而引发垂体ACTH的释放。ACTH再作用于肾上腺,引发糖皮质激素的合成与释放。应激的许多生理效应都是由糖皮质激素所介导的。它可以改变代谢平衡和免疫功能,同时可通过负反馈调节抑制CRH和ACTH的合成和释放。虽然人们对这方面的知识了解的很多,但对免疫系统在其中所发挥的重要作用则是最近才知道

的。实际上,免疫细胞和它们的产物在HPA轴中起了非常关键的作用。而且,ACTH、内啡肽和CRH已被证实可由免疫系统合成<sup>[11]</sup>。

到目前为止,已证实在免疫系统中存在20多种不同的神经内分泌肽类和他们的mRNA。另外,免疫细胞上有绝大部分神经内分泌肽类的受体<sup>[11]</sup>。这些肽类可在免疫和神经内分泌系统中发挥自分泌、旁分泌功能,还可能介导内分泌功能。例如,免疫细胞可自行合成生长素(GH),而GH可促进免疫细胞自身DNA的合成,这属于自分泌功能<sup>[12]</sup>;巨噬细胞、浆细胞可合成(-内啡肽,(-内啡肽可作用于临近的感觉神经末梢上的阿片受体,从而引起镇痛,这属于旁分泌作用,提示痛知觉的改变实际上可以始于免疫系统<sup>[13]</sup>。关于内分泌作用,有几项研究表明,由淋巴细胞产生的ACTH可作用于肾上腺,引发糖皮质激素水平的升高<sup>[11]</sup>。已有的证据表明,神经内分泌肽类及其受体可由免疫系统表达,它们可以调节免疫系统的功能。而且,它们还可作用于神经系统,因此,进一步的研究有可能从一定程度上解释由免疫功能紊乱所致的行为或心理改变。

### 2 细胞因子的作用

动物受到抗原性刺激时其激素水平可发生改变,并且其变化与免疫应答过程相平行<sup>[14]</sup>。这一现象提示,免疫应答的产物可以作用于神经内分泌系统。干扰素(IFN)是首先被发现可作用于神经和内分泌系统的细胞因子。后来的研究发现白介素(L)家族也有重要的作用。L-1和L-6可引发垂体细胞释放ACTH和(-内啡肽。另外,在中枢神经系统中还表达L受体及其mRNA<sup>[11]</sup>。

就象免疫系统可产生大量的神经内分泌肽类一样,神经内分泌系统很可能也可合成大部分的细胞因子。同样,研究表明,这些细胞因子也可发挥自分泌、旁分泌、甚至内分泌功能。例如,L-2既是正常垂体细胞增殖的一个自/旁分泌抑制因子,又是合成GH的垂体腺瘤细胞株(GH3)的刺激因子<sup>[15]</sup>。而且,L-1能够引发垂体细胞合成L-6,提示它对下丘脑或垂体腺有旁分泌作用<sup>[11]</sup>。就内分泌功能而言,有研究表明,在免疫反应和炎症反应中,HPA轴的激活主要是由L-1介导的。一个有趣的现象是,垂体细胞上的L-1受体可受CRH的正性调节,而L-1又可引发脑内CRH的合成。这可能展示了细胞因子和下丘脑释放因子之间发生相互作用的一个重要的位点。这样,一个非常轻微的心理或生理应激可以引起CRH的释放,并显著提高垂体腺对炎症因子如L-1的敏感性,而L-1又可引发ACTH的合成与释放。因此,尽管最初的应激可能非常轻微,却可能最终引发较强的糖皮质激素的反应,从而引发免疫抑制<sup>[11]</sup>。

一个问题是,L-1是如何通过血脑屏障的。最近一个假说认为,L-1可通过血液循环与血管内皮细胞上的L-1受体发生作用,从而激活第二级分子,如L-1、NO或前列腺素等,由它们再作用于临近的神经元而发挥作用<sup>[11]</sup>。令人振奋的是,电击刺激可引发脑内L-1的释放,而L-1又可引发脑内CRH的合成,最终引发免疫抑制。虽然目前还不清楚其详细的机理,但这一研究清楚地表明,L-1在脑内起到了一个信息分子的作用<sup>[11]</sup>。另一有趣的发现是,L-2是已知的最强的ACTH释放因子,其作用竟比CRH还

强<sup>[1]</sup>。

### 应激干预与免疫功能调节

心理神经免疫学的研究表明, 应激可以引起免疫系统活动的降低。那么, 通过行为的改变来增强免疫功能是否可行? 这种增强能增进健康吗? 几项研究表明, 心理神经免疫学可能具有一定的治疗应用前景。虽然要想将免疫功能提高到正常健康的免疫功能之上不太可能。但是, 许多人的免疫功能低下, 免疫功能的提高对他们也许是有意义的<sup>[1]</sup>。

Kiecolt-Glaser 等(1985)<sup>[1]</sup>通过进行放松训练将一组老年人的免疫功能增强了。这些老年人处境特别危险, 由于年龄的原因, 他们的某些免疫功能丧失了。

Pennebaker 等(1988)<sup>[1]</sup>用两组健康的大学生来研究免疫功能和应付不愉快经历的方法之间的关系。一组学生将他们的不愉快的经历写出, 而另一组写一些肤浅的内容。这个研究的原理是, 写出不愉快的经历能使人们正视这些经历, 因而是一种有效的应激应付手段。研究结果显示, 大学生能够通过正视自己痛苦的经历而获益, 而这种正视正是通过写出它们而实现的。他们表现为细胞免疫功能增强, 并且患病的次数也减少了。

Michael Antoni 等对感染了人类免疫缺陷病毒(HIV)的个体、感染的危险性很大的个体以及已感染了 HIV 但还未发病, 或尚不知道自己已感染 HIV 病毒的个体进行了心理或行为干预。研究表明, 象有氧训练(aerobic training)和应激的应付(stress management)这样的干预手段可增强免疫功能, 具有一定的延缓 AIDS 进程的潜力<sup>[1]</sup>。另外一项研究显示, 对手术后癌症病人的认知行为干预能够影响免疫系统。在这项研究中, 认知行为干预组的 NK 细胞百分比和杀伤能力都比对照组显著增高(Levy, 1989)<sup>[1]</sup>。通过应用神经肽类物质也可能治疗免疫性疾病。例如, Lewis 大鼠对佐剂诱发的关节炎的易感性似乎在一定程度上是由于在炎症期下丘脑释放的 CRH 不足所致<sup>[1]</sup>。CRH 不足可引起血中 ACTH 水平过低, 使糖皮质激素水平也降低, 这样对免疫系统的负反馈效应不足, 从而引发关节炎。将具关节炎抗病性的大鼠的糖皮质激素水平降低可使其变为关节炎易感性大鼠; 而 Lewis 大鼠可因糖皮质激素水平的升高而获得抗病性。显然, 如果给 Lewis 大鼠使用 CRH, 而不是直接应用糖皮质激素, 也可能会有疗效。

### 总结

心理神经免疫学领域的研究试图将心理因素、免疫功能改变、和健康状况的改变联系在一起。虽然这个领域的研究历史很短, 但已成功地展示了应激和其他心理因素能抑制免疫功能, 包括免疫细胞功能和特异性抗体的功能等。除了展示心理因素和免疫系统改变之间的关系外, 心理神经免疫学领域的理论家和研究者还试图找到这些改变所赖以发生的生理机制。对这些机制的全面的理解将揭示心理因素是如何影响神经系统的, 以及神经系统又是如何影响特定的免疫系统结构和功能的。

心理神经免疫学有很大的发展前景, 其研究不仅能使我

们深入理解行为、神经系统和免疫系统之间的联系, 而且还具有应用的潜力, 即指导我们对免疫功能不完善的人进行行为干预, 或进行神经精神药物治疗。

### 参考文献

1. Linda Brannon, Jess Feist Health Psychology: an introduction to behavior and health Pacific Grove, California: Brooks / Cole Publishing Company, 1996: 72~ 85.
2. 李波, 林文娟 条件反射性免疫调节的动物研究 心理学报, 1996, 28 (3): 320~ 327.
3. Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress Annual Review of Psychology, 1993, 44: 53~ 85.
4. Laudenslager M L, Ryan S M, Drugan R C, et al Coping and immunosuppression: inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation Science, 1983, 221: 568~ 570.
5. Kiecolt-Glaser J K, Fisher L, Grocki P, Stout J C, et al Marital quality, marital disruption, and immune function. Psychosomatic Medicine, 1987, 49: 13~ 35.
6. Kiecolt-Glaser J K, Marucha P T, Malarkey W B, et al Slowing of wound healing by Psychological stress Lancet, 1995, 346: 1194~ 1196.
7. Ben-Eliyahu S, Yim iya R, Liebeskind J C, et al Stress increases metastatic spread of mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. Brain, Behavior, and Immunity, 1991, 5: 193~ 205.
8. Bonneau R, Sheridan J F, Feng N, et al Stress-induced suppression of herpes simplex virus (HSV)-specific cytotoxic T lymphocyte and natural killer cell activity and enhancement of acute pathogenesis following local HSV infection Brain, Behavior, and Immunity, 1991, 5, 170~ 192.
9. Lisa M Schrott, Linda S Crnic The role of performance factors in the active avoidance-conditioning deficit in autoimmune mice Behavioral Neuroscience, 1996, 110 (3) : 486~ 491.
10. Lisa M Schrott, Linda S Crnic Increased anxiety behaviors in autoimmune mice Behavioral Neuroscience 1996, 110 (3) : 492 ~ 502.
11. Blalock J E The syntax of immune-neuroendocrine communication Immunology Today, 1994, 15 (11) : 504~ 511.
12. Weigent D A, Blalock J E, LeBoeuf R D. An antisense oligodeoxynucleotide to growth hormone messenger ribonucleic acid inhibits lymphocyte proliferation Endocrinology, 1991, 128: 2053~ 2057.
13. Przewlocki R, Hassan A H S, Lason S, et al Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: functional role in antinociception Neuroscience, 1992, 48: 491~ 500.
14. Besedovsky H, Sorkin E, Keller M, et al Changes in blood hormone levels during the immune response Proc Soc Exp Biol Med, 1975, 150: 466~ 470.
15. Artsz E, Buric R, Stelzer G, et al Interleukin involvement in anterior pituitary cell growth regulation: effects of L-2 and L-6 Endocrinology, 1993, 132: 459~ 467.

(收稿日期: 1998- 6- 20 编辑、校对: 崔立谦)