

· 综述 ·

应激对免疫作用机制的研究进展^{①②}

邵 枫 林文娟

中国科学院心理研究所 (北京 100101)

[摘要]回顾了近年来有关应激对免疫作用机制的研究,结果表明不同条件下的应激刺激对人体和动物产生不同的免疫调节作用。其主要的机制包括:下丘脑-垂体-肾上腺轴,交感神经系统,胆碱能系统,各种激素、神经肽类和细胞因子等,但不同应激源是否激发不同的作用机制尚有待于进一步探讨。

关键词 应激,免疫,心理神经内分泌

分类号: B845

应激是机体对作用于自身要求的一种非特异性应答,它是机体保证生存最重要、最复杂的反应,涉及神经内分泌系统和许多其它器官。近年来大量研究证实,应激可影响免疫功能,并与临床自身免疫性疾病、感染性疾病的发病密切相关,故应激一直是心理神经免疫学的焦点。

1 应激对免疫功能的影响

人类应激实验检测了在多种应激源条件下人体免疫功能的变化,发现应激能使免疫功能发生抑制,这包括:淋巴细胞有丝分裂原反应下降;淋巴细胞细胞毒性降低;干扰素产生减少;吞噬作用降低;自然杀伤(NK)细胞活性减低;辅助性T细胞(T_H)和抑制性T细胞(T_S)细胞百分数及比率降低;唾液免疫球蛋白A(IgA)水平降低。临床研究证实,应激性生活事件与癌症复发、自身免疫性疾病的发病相关。

啮齿动物研究表明,在各种物理或社会应激源作用下,免疫功能分别发生以下一系列抑制性改变:胸腺退化;白细胞数目下降;淋巴细胞有丝分裂原反应降低;抗原刺激下淋巴细胞增殖反应降低;淋巴细胞细胞毒性减低;干扰素产生减少;巨噬细胞活性下降;NK细胞活性下降;迟发型超敏反应减低;同种移植排斥反应延迟;白介素-2(IL-2)产生减少^[1]。

以上资料表明,应激对免疫系统以抑制作用为主,但亦有免疫增强的报道。例如Wood等报道抗原免疫后大鼠单独一次足电击可增强其细胞和体液抗原特异性免疫应答^[2]。还有

① 本文于1998-07-09收到。

② 本文受中科院“九五”院重点项目基金资助。

报道指出长期暴露于应激状态可增强抗肿瘤作用。尽管有上述免疫增强报道存在,但由于数量较少,我们对此应抱以谨慎态度。

2 应激对免疫功能作用的机制

目前公认的应激对免疫系统作用的机制包括:下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴;自主神经系统(交感和副交感);其它激素、肽类物质和细胞因子。

2.1 HPA 轴

HPA 轴参与应激免疫调节作用的机制在于应激性刺激激活下丘脑,下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放因子(CRF),CRF 作用于垂体使之产生促肾上腺皮质激素(ACTH),ACTH 可激活肾上腺皮质,最终使之分泌糖皮质激素,而糖皮质激素又可反馈于HPA 轴各水平。近年来研究表明除糖皮质激素以外,CRF 和 ACTH 亦参与应激的免疫调节作用。

糖皮质激素的免疫抑制作用已被广为接受。传统认为糖皮质激素可使淋巴细胞数目减少,使单核吞噬细胞功能降低。而近年来研究资料亦指出糖皮质激素能调节成熟胸腺细胞上副交感神经和单核细胞,巨噬细胞上肾上腺能受体的表达,且糖皮质激素还可影响乙酰胆碱酯酶的活性,儿茶酚胺从神经末梢释放的活性亦受到糖皮质激素的负性调节。正由于糖皮质激素与免疫系统的关系如此密切,故应激中糖皮质激素的升高是其引起免疫抑制作用的一个重要机制。

尽管应激对免疫应答和疾病的作用不能简单地用应激所致的糖皮质激素水平升高来解释,但应激引起的糖皮质激素变化确实影响了许多免疫反应,且这种改变对疾病过程具有重要作用。一些研究者观察到血淋巴细胞的有丝分裂原反应降低与源于各种应激环境下糖皮质激素水平相关,且肾上腺切除术可阻断一些应激性条件的免疫抑制作用,而 β -肾上腺能受体化学阻滞则无此作用^[1]。另一个易受肾上腺糖皮质激素影响的免疫参数是淋巴细胞在各种间隙内的运输。Keller 等发现循环血液中淋巴细胞数目依赖于血浆糖皮质激素水平^[2]。Dobbs 的研究亦证明应激引起的糖皮质激素增高是阻止细胞进入淋巴结的原因^[4]。这些均提示应激似乎通过使糖皮质激素升高来阻止适当的淋巴细胞迁移从而发挥作用。

垂体分泌的 ACTH 除刺激肾上腺皮质使之分泌糖皮质激素以外,还对某些免疫功能发挥直接作用,包括抑制抗体生成和降低 B 细胞功能,但其作用并不显著。免疫细胞亦能产生 ACTH,它反过来可以作用于中枢神经系统(CNS),进一步调节免疫应答。

应激所激活的脑区的一个主要内容是 CRF 类神经核团,CRF 可对免疫细胞发挥许多作用,包括刺激 B 细胞增生,激活 NK 细胞活性及增加 IL-1、IL-2 和 IL-6 的产生^[5]。

以上资料证实了 HPA 轴参与了应激反应中的免疫调节作用。一方面应激反应中适当的 HPA 轴激活所释放的糖皮质激素对机体维护正常免疫反应和防止反应过度而出现的自身免疫性疾病具有重要的生理意义;相反,过度的 HPA 轴激活则抑制免疫功能,使机体易于感染某些疾病。HPA 轴激活的程度取决于许多因素包括应激源性质、强度、机体生理状况,且存在明显的个体差异,个体对应激性事件的应对能力亦起着决定性作用。上述原因决定了应激的主观性即不同个体或不同情况下同一个体对同一应激性事件的反应性不同。

2.2 交感神经系统 (SNS)

2.2.1 SNS 与免疫系统相关的实验证据

啮齿动物的实验证实了 SNS 参与了应激对免疫系统的调节作用。一方面,许多应用 α 和 β 肾上腺能受体拮抗剂、协同剂的动物实验支持该观点。例如, Naysmith 等证实了外周 β 肾上腺能受体阻断剂纳多洛尔能防止由应激引起的脾淋巴细胞有丝分裂原反应能力的降低^[6]; Van 等表明 β 受体协同剂异丙肾注入可引起淋巴细胞亚型重新分配而其拮抗剂则阻滞该作用^[7]。另一方面交感神经阻滞剂和兴奋剂同样证实了 SNS 的作用。Perollet 等指出外周交感神经节阻断剂 6-OHDA 可逆转脾内由脂多糖 (LPS) 引起的有丝分裂原反应性降低^[8]; 而 Fecho 的实验则采用交感神经兴奋剂 DMPP, 证实了 DMPP 可剂量依赖性抑制脾 T 淋巴细胞的有丝分裂原反应性, 脾 NK 细胞活性及刺激脾细胞产生 IL-2、 γ -干扰素产物, 但不能改变脾淋巴细胞总数和脾 B 细胞增生反应^[9]。成年动物的交感神经切除术可降低免疫反应性, 但它对淋巴细胞增生和 B 细胞分化则产生不同的作用^[5]。

Mills 等的人类实验证实非选择性肾上腺能受体拮抗剂拉贝洛尔可消除应激所致的淋巴细胞有丝分裂原反应性降低、增高外周 NK 细胞数和细胞毒性、CD₄ 与 CD₈ 比例减小^[10]。

上述动物和人类实验结果均提示应激对免疫系统作用与交感神经系统有关。

2.2.2 免疫系统与 SNS 相关的解剖学基础

Felten 等研究发现在所有淋巴器官内包括胸腺、骨髓、脾、淋巴结等, 去甲肾上腺素 (NA) 纤维均分布于特定的细胞区尤其是 T 细胞和巨噬细胞。NA 神经纤维在中枢淋巴器官骨髓发育早期和造血发生之前的存在以及 β 肾上腺能刺激在激发干细胞入循环方面的作用, 使得研究者推测 NA 神经支配可能参与了干细胞的增生和分化; 而胸腺内 NA 纤维主要分布于皮质和副皮质区, 且胸腺内 NA 亦有可能调节淋巴细胞增生和分化^[11]。

放射配体结合研究已确定了免疫细胞上 α 和 β 肾上腺素能结合位点的存在, 且体外研究结果提示这些结合位点是有功能的肾上腺素能受体。尽管所有免疫细胞均存在肾上腺素能受体, 但不同的细胞亚型上 α 和 β 受体分布密度亦不同。目前有证据表明肾上腺素刺激后淋巴细胞在受体密度和环磷酸腺苷 (cAMP) 生成上的不同。例如 CD₈ 和 NK 细胞上具有适度的高 β 受体密度和 cAMP 产物, 而 CD₉ 淋巴细胞上则具有高的 β 受体密度和相对较低的 cAMP 产物。还有研究提示 T_S/T_C 细胞和 NK 细胞较 T_H 细胞带有较高密度和较强敏感性的 β 肾上腺素能受体。而 β 肾上腺素能受体定量研究指出其在 NK 细胞上数目最多, 以下依次是 B 淋巴细胞、CD₉ 淋巴细胞和 CD₄ 淋巴细胞^[12]。由于不同免疫器官交感神经支配和不同免疫细胞上肾上腺素能受体分布的不同, 故应激对不同免疫器官和细胞会产生不同的作用, 从而出现不同的免疫结果。

2.2.3 SNS 与免疫系统间相互作用的机制

上述资料证实了 SNS 参与了应激所致的免疫学变化, 那么 SNS 的作用机制是什么? 近年来的研究对此进行了探讨, 提出了以下几种可能的机制。

应激性信号首先应作用于与 SNS 相关的脑区。研究表明蓝斑和下丘脑腹正中核与外周

组织中交感神经兴奋密切相关^[12]。交感神经系统兴奋一方面通过儿茶酚胺类物质释放直接作用于免疫器官或组织,另一方面通过 SNS 对免疫器官直接的神经纤维支配而发挥作用,可能的机制包括:(1)儿茶酚胺与淋巴细胞的直接相互作用。儿茶酚胺与淋巴细胞上受体的结合可改变淋巴细胞和内皮细胞上表面粘附分子的表达,而血液淋巴细胞进入某些淋巴器官则是通过粘附分子与淋巴组织的毛细血管后小静脉连接的特异性内皮细胞相接触。这样儿茶酚胺与淋巴细胞结合可抑制外周淋巴细胞迁移入淋巴器官中^[13];(2)儿茶酚胺类可引起脾、骨髓周围平滑肌收缩从而使得其中贮存的淋巴细胞释放入末梢血中;(3)应激所致的交感神经兴奋能够使原来隐蔽的受体在细胞上具体化,从而增加与儿茶酚胺类物质的结合^[8];(4)应激所致交感神经兴奋引起淋巴细胞亚型重新分布,即带有相对较高密度的 β 肾上腺素能受体的淋巴细胞释放入循环中;(5)体外研究提示 α 和 β 肾上腺素能受体的单独作用: β 受体主要是抑制作用,而 α 受体则以兴奋作用为主。研究表明体内肾上腺素能对免疫功能明显的作用与 α/β 受体状况的变化有关^[13]。

总的说来,这些研究理论认为应激激活的 SNS 能通过引起免疫细胞在不同免疫器官、组织内的重新分配或直接作用于免疫细胞上受体而发挥其免疫调节作用。

2.3 胆碱能系统

近年来人们对胆碱能和免疫系统间相互关系有了一定的了解。据报道,胸腺有胆碱能纤维存在,且人类和啮齿动物的胸腺、脾、外周淋巴细胞上有蕈毒碱和烟碱受体及细胞乙酰胆碱酯酶。尽管免疫器官中特异性配体如乙酰胆碱的生理性来源仍不清楚,但已有报道胆碱能因素可影响体内、外免疫功能。

Rinner 等的实验通过给予大鼠胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱及蕈毒碱拮抗剂阿托品改变胆碱能状态,发现胆碱能对胸腺、脾脏 T 淋巴细胞有丝分裂原反应具有增强作用;SRBC 免疫前给予毒扁豆碱可缓解由 SRBC 所引起的 HPA 轴激活,这表明胆碱能系统参与了免疫神经内分泌调节^[14]。Day 等也报道了大鼠怀孕期间应激刺激可损害其后代对应激的生物和行为反应,而乙酰胆碱可能在其中发挥重要作用。大鼠在出生前由于温和刺激和 CRF 注射所引起的海马乙酰胆碱释放增加,它可能参与了其以后的体液和行为异常^[15]。

2.4 其它激素、肽类物质及细胞因子

中枢神经系统可影响免疫功能的物质除了上述所提及的以外,许多报道显示淋巴细胞、单核细胞和其它免疫细胞具有许多神经肽类和激素受体并能产生这些肽类和激素,它们包括催乳素、生长激素及促甲状腺激素等垂体激素,P 物质、血管活性肠肽(VIP)、神经肽 Y、钙基因相关肽(CGRP)等神经肽类, β -内啡肽和脑啡肽。其中对与应激相关的、影响免疫系统的垂体激素研究较多的是催乳素,它的作用似乎以兴奋为主,垂体催乳素分泌减少可损害免疫功能,提高对感染的易感性,而刺激催乳素分泌则可起增强作用。故 Bernton 等假定催乳素可能是糖皮质激素的反向调节激素,但其具体作用机制不明。

Fellen 等证实了胸腺、脾及淋巴结中各种神经肽类物质的存在,其中 VIP 是潜在的人类单核细胞趋化性的刺激因子,它可降低淋巴结内输出淋巴管的淋巴细胞输出,可能的

机制是通过循环 AMP 激活而改变这些细胞的活性。人类和小鼠的研究表明大多数 T 和 B 淋巴细胞均表达 P 物质受体,尤其是来自脾和肠系膜淋巴结的淋巴细胞,故 P 物质可通过淋巴细胞表面受体与其发生相互作用从而改变淋巴细胞的迁移^[5]。

内啡肽则对免疫功能具有显著作用,70 年代末期在淋巴细胞和单核巨噬细胞上发现有阿片受体,而 β -内啡肽是内源性阿片样肽最重要的一种。 β -内啡肽在体外可促进细胞毒性 T 细胞(T_c)的增生和单核细胞的趋化性,在体内则主要是抑制性的,尤其对 NK 细胞活性。Lysle 等的实验证明吗啡可剂量依赖性抑制脾和血液淋巴细胞的有丝分裂原增生反应、IL-2 产物、 γ 干扰素及脾脏 NK 细胞活性。近来的资料提示交感神经系统参与了吗啡的免疫调节作用,可能是它将中枢鸦片类受体活性转变成外周免疫改变^[16]。

应激引起免疫系统功能变化,淋巴细胞被激活,释放各种细胞因子,而后者反过来又可作用于中枢神经系统,影响中枢神经系统的免疫调节作用。现在研究认为与神经系统关系最为密切的细胞因子是 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和干扰素。细胞因子通过影响神经系统细胞 MHC 抗原表达而调节中枢神经系统内抗原提呈,从而影响其功能。上述几种细胞因子均能激活 HPA 轴,已知它们可诱导下丘脑合成和释放促皮质素释放因子,诱导垂体合成和释放 ACTH,诱导肾上腺合成和释放皮质酮,而血清皮质酮的增多反过来又可抑制 IL-1 和 TNF 的合成和分泌。而且 IL-1 在脑保护中发挥重要作用^[5]。

3 小结

综上所述,可以说应激是一种整体的心理神经内分泌反应。首先应激性刺激信号被机体的中枢神经系统所接收,并对其进行分析和判断,其中机体的应对能力和个性特征是决定是否产生应激反应的关键因素。一旦应激反应发生,则它可激活 HPA 轴、自主神经系统(交感和胆碱能系统),通过糖皮质激素、儿茶酚胺类物质、神经肽类物质等发挥免疫调节作用;而激活的免疫细胞一方面结合上述这些物质,另一方面又可分泌细胞因子、ACTH 等反过来影响中枢神经系统功能,以调节应激反应的大小,使其尽可能控制在生理范围内。由于应激无时无处不在,故机体始终处于这种应激调节中,反应减弱或过度均能导致各种疾病,因此有必要进一步探讨应激对免疫作用的机制,它将可能是 21 世纪神经科学和健康医学的研究热点。

参考文献

- [1]McEwen B S, Biron C A, Brunson K W, et al. The Role of Adrenocorticoids as Modulates of Immune Function in Health and Disease: Neural, Endocrine and Immune Interactions. *Brain Res Rev*, 1997, 23: 79-133.
- [2]Wood P G, Karol M H, Kusnecov A W, et al. Enhancement of Antigen Specific Humoral and Cell-Mediated Immunity by Electric Footshock Stress in Rats. *Brain Behav Immun*, 1993, 7:121-134.
- [3]Keller S E, Weiss J M, Schleifer S J, et al. Stress -induced Suppression of Immunity in Adrenalectomized Rats. *Science*, 1983, 221: 1301-1304.
- [4]Dobbs C M, Vasquez M, Glaser R, et al. Mechanisms of Stress-induced Modulation of Viral Pathogenesis and Immunity.

- J Neuroimmunol, 1993, 48: 151-160.
- [5]Dunn A J. Psychoneuroimmunology, Stress and Infection. In: Friedman H, Klein T W , Friedman A L. Psychoneuroimmunology, Stress and Infection. Boca Raton, New York, London, Tokyo: CRC press, 1996.25-46.
- [6]Naysmith J D, Ortega P M G , Elson C J. Rat Erythrocyte-induced Antierythrocyte Autoantibody Production and Control in Normal Mice. Immunol Rev, 1981, 55: 55.
- [7]Van Tits L, Michel M, Grosse-Wilde H. Catecholamines Increase Lymphocyte β_2 -adrenergic Receptors via a β_2 -adrenergic, Spleen-dependent Process. Am J Physiol, 1990, 258: 191-202.
- [8]Profflet C D, Li K S, Vitiello S, et al. Peripheral Catecholamines are Involved in the Neuroendocrine and Immune Effects of LPS. Brain Behav Immun, 1995, 9: 149-162.
- [9]Fecho K, Maslonek K A, Dylstra L A, et al. Alterations of Immune Status Induced by the Sympathetic Nervous System: Immunomodulatory Effects of DMPP Alone and in Combination With Morphine. Brain Behav Immun, 1993, 7: 253-270.
- [10]Mills P J , Diusdale J E. The Promise of Adrenergic Receptors Studies in Psychophysilogic Research II: Applications, Limitations, and Progress. Psychosom Med, 1993, 55: 448-457.
- [11]Felten D L . Felten S Y. Sympathetic Noradrenergic Innervation of Immune Organs. Brain Behav Immun, 1988, 2: 293-300.
- [12]Kusnecov A , Rabin B S. Mechanisms of Stress-induced Host Defense Alterations. In: Berczi I, Szelenyi J. Advances in Psychoneuroimmunology. New York: Plenum Press, 1994. 323-331.
- [13]Ottaway C A , Husband A J. Central Nervous System Influences on Lymphocyte Migration. Brain Behav Immun, 1992, 6: 97-116.
- [14]Schauenstein K, Rinner I, Feisner P, et al. The Role of the Adrenergic/Cholinergic Balance in the Immune-Neuroendocrine Circuit. In: Berczi I , Szelenyi J. Advances in Psychoneuroimmunology. New York: Plenum Press, 1994. 349-357.
- [15]Day J C, Koehl M, Deroche V, et al. Prenatal Stress Enhances Stress-and Corticotropin-releasing Factor induced Stimulation of Hippocampal Acetylcholine Release in Adult Rats . J Neurosci, 1998, 18(5): 1886-1892.
- [16]Lysie D T, Coussons M E, Watts V J, et al. Morphine-induced Alterations of Immune Status: Dose-dependency, Comparison of Specificity, and Antagonism by Naltrexone. J Pharmacol Exp Ther, 1993, 265: 1071-1078.