

心理神经免疫学的研究及其思路问题

林 文 娟

(中国科学院心理研究所, 脑—行为研究中心, 北京 100012)

摘 要 回顾并分析了心理神经免疫学的研究历史和发展, 指出要深入揭示动作是如何转化为影响健康的生理状态的奥秘, 需要新的研究思路并讨论了新的
关键词 心理神经免疫学, 脑, 行为, 免疫, 研究思路。

1 前 言

近十多年来, 心理神经免疫学——一门新兴的前沿学科越来越引起心理学家、行为学家、神经化学家、免疫学家的重视和兴趣。心理神经系统和免疫系统之间的相互调控及神经内分泌的中介机制, 着重强和免疫系统之间的相互作用。正如美国在“走向 21 世纪”的神经科学研究指出的: “近来神经科学家开始研究神经系统将心理因素转换为可以影态的机制。特别是越来越多的人在研究脑如何影响那些保卫和修复身体又是如何受到那些系统影响的, 这里称为心理神经免疫学 (Psychoneuroi

2 回 顾

心理神经免疫学这一词最先是由 Soloman 和 Moos 于 1964 年提出的一学科奠定基础、并在西方引起重大影响的工作是 70 年代中期美国的 Ader 的发现^[3]。他们首次在西方实验室用动物味觉厌恶性条件反射的行为模式反射性免疫抑制, 证明了脑和行为可以调节免疫功能。尽管早在 20 年代俄国科学家在巴甫洛夫条件反射学说原理的启示下, 尝试了对机体建立条件反应的实验。但由于技术和方法学上的缺陷, 没有引起科学界的足够重视。20 世纪 70 年代中期, Ader 和他的同事严密地设计了实验, 观察不同实验条件和对照

引起科学家的极大兴趣和重视。但最初是有争议的，至少部分免疫学专家愿接受免疫系统能被大脑所控制的观点，但 Ader 等的发现被许多科学实验室所证实，此后在美国、德国、澳大利亚、加拿大等国相继成立了研究条件反射性免疫抑制，证明了不论是细胞免疫功能，还是体液免疫功能都性抑制^[4]。一个由澳大利亚、荷兰、德国科学家组成的研究小组成功地使条件反射性的免疫抑制效应降低了大鼠对异体心脏移植的排斥作用，延长了生存时间。新的研究成果不断报导，特异性免疫、非特异性免疫、移植免疫、肿瘤免疫、条件反射性免疫抑制。然而种种形式的条件反射性免疫抑制，与建立条件反射性的应激及应激激素对免疫功能的抑制很难区分，这就为研究条件反射性免疫抑制机制带来一定的难度。因而进行条件反射性免疫增强的动物模型的研究。80 年代中开始出现有关报道^[6, 7]。90 年代初，作者与澳大利亚研究者一起，以白蛋白为条件刺激成功地建立了条件反射性抗体增强的模式，并开始探讨条件反射性免疫增强的关系^[8]。

除条件反射性免疫的研究外，心理神经免疫学的研究还包括脑损伤与免疫、免疫激活与大脑反应等等。其中应激与免疫的研究是除条件反射性免疫外一热点。应激(stress)一词的原意是指一个系统在外力作用下竭尽全力对刺激作出反应。加拿大学者 Selye (1956) 将这个词引入到生物学领域。应激有生理性应激(如创伤、手术)、物理性应激(如噪声、电击、过冷过热)、心理性应激(如恐惧、紧张)。关于生理性和物理性应激造成的免疫功能下降已有大量报道。心理性应激和心理应激和应付方式对免疫功能的影响。应激、免疫关系与健康的研究受到重视。原有的医学-生物学模式受到冲击，医学-心理-生物学模式逐渐被人们所接受。

1987 年由 Ader 主编的专业学术刊物“脑、行为和免疫”(Brain, Behavior and Immunity) 创刊。十多年来 10 余部专门著作发行，其中“心理神经免疫学”(Psychoneuroimmunology, Ader 主编)和“心理免疫学”(Psychoimmunology, Husband 主编)为世界范围所收藏。1990 年在 Florence 召开了第一次国际心理神经免疫学大会，与会者递交了 427 篇论文。在国际上形成了心理神经免疫研究的热点^[9]。

心理神经免疫学的发展也大大地推动了神经内分泌免疫的研究，人们开始从观察神经内分泌激素对免疫的影响而更多地转向寻找中枢神经系统与免疫的中介物质。目前已有 20 多种细胞因子、神经递质、肽类和激素类物质参与免疫和神经内分泌二者共有的生物学过程^[10, 11]。

迄今为止, 心理神经免疫学的研究主要探讨心理行为因素对免疫功能的作用大多是一种间接的证据或推论。如条件反射性免疫, 由于无关刺激免疫反应的非条件刺激的性质, 这种转换必然发生在脑内, 因而可以说这调控的直接证据, 但脑内究竟发生了什么并不清楚, 因而这样的证据实际间接证据。再如, 采用从外周或脑室注射药物的手段, 通过对行为、生物的观察来确定脑的作用的研究方法实际上也是一种“黑箱”法。为了直接探讨脑内整合中枢机理, 找寻直接观察脑内活动的指标是必要的。

随着分子生物学的发展, 一种能快速反映神经元兴奋水平或功能活动早基因(immediate early genes, IEGs)的发现冲击了生命科学的进程^[12]。Bishop 和 Varmus 由于在正常细胞内包括脑神经元中发现原癌基因而获诺贝尔为即刻早基因如脑内的 c-fos, 它通常处于不活动或表达很低的状态, 但在短暂而迅速的反应, 可成为神经元兴奋水平的客观指标。即刻早基因 c-fos 过它所编码的核蛋白 FOS 来实现的, FOS 是真核细胞内的转录调控因子, 重要作用。尽管许多内外部刺激均可诱导 c-fos 的表达, 但对不同的刺激所程和强度各不相同, 因而是研究某种特定条件下神经功能状态和通路的一如果能应用这一分子生物学手段, 观察心理行为因素如何通过脑内的整合来无疑将拓展“心理神经免疫学”的新疆域。

3.2 脑—胸腺通路

关于脑与免疫系统之间的调节轴心目前最清楚的是下丘脑—垂体—肾激包括心理应激通过下丘脑释放 CRF 引起垂体释放 ACTH, ACTH 促使肾上腺皮质激素。这一激素是最早发现的具有调节免疫功能的激素, 它的升疫细胞都有抑制作用。然而近年来所谓“非垂体—肾上腺”轴引起注意, 体脑—免疫通路^[4]。

胸腺是免疫系统的中枢器官, 它同时又是神经内分泌网络中的重要内机体发育成熟最早的器官, 在胚胎的晚期胸腺的皮质和髓质已经形成, 性构和功能发育到最高峰, 以后随年龄逐步退化。通常认为胸腺在生命早期的而在生命的后期就不很重要。这一观点可能是偏见。

根据我们实验室有关条件反射性免疫的研究, 发现胸腺对条件刺激的控制的条件反射性行为反应一致, 与其它免疫指标如血淋巴细胞数、脾淋巴应等相比, 胸腺重量的反应也相当灵敏^[13]。此外, 一些邻近学科的研究

免疫的关系及行为与疾病的关系。行为作用可以从学习行为、应激行为面进行探讨,而这些行为都在某种程度上与应激有一定的关系。

关于应激,大部分研究者将外界事件看作应激,如在动物研究中将束缚等视为应激。在人类研究中,也是将噪音、拥挤、人际关系、生活事件这种将外界事件看作应激的概念最初是来自 Selye,他在 30 年代将不良刺激是应激,到 50 年代, Selye 将刺激看作应激源,而将机体的反应看作是应激综合适应症群的概念。但另一个应激研究权威 Lazarus 认为应激既不只是机体反应,而是机体对各种有害的和紧张刺激的认知和应付能力的分歧的原因之一是 Selye 的实验对象主要是动物,而 Lazarus 的实验对象是知功能的人类。然而,不论是动物还是人类研究,应激状态下行为的自视^[16]。

我们以往的研究发现条件反射性学习行为与特异性抗体增强有一定建立得好的,抗体反应也强^[17]。在应激行为的研究中有人发现对电击应激的大鼠免疫功能无变化,而不可逃避的免疫功能下降^[18]。在动物格斗斗中被咬伤并不影响免疫功能,而在格斗中被击败的免疫功能下降^[19]。在一定程度上表明了学习行为和应激行为在免疫功能中的作用。关于认知研究虽还不多,但作为一种行为疗法即认知行为干预(cognitive-behavioral)当今在国际上比较盛行,它是通过改变对不幸事件和不良刺激的看法,即改变人格动力结构,并通过自我激励行为起作用,这在临床实践如癌症起到不可低估的作用^[16]。

总之,在心理神经免疫学的领域中,虽已有工作研究行为与免疫的缺乏与疾病关系的探讨,而另一些工作虽探讨了行为与疾病的关系但又有的研究,而几乎所有的研究都没有真正揭开甚至涉及脑作用的机理。因或多维模式的研究无疑对推动心理神经免疫学的深入发展十分必要。

4 小 结

心理神经免疫学研究兴起于 70 年代中期,它研究中枢神经系统和相互调控及神经内分泌的中介机制,着重强调心理行为与脑和免疫系统。迄今取得了重要进展,然而大部分研究仍属现象化,远未能揭示行为影响健康的机制,特别是对脑的中枢整合调节机理所知甚少。要深入开展

- 社, 1994: 470—474.
- 5 Grochowicz D, et al. Behavioral conditioning prolongs heart allograft survival in rats. *Immunity*, 1991, 5: 349—356.
 - 6 Gorezynsk R M, et al. Conditioned immune response associated with allogeneic skin grafts. *Transplantation*, 1982, 129: 704—709.
 - 7 Macqueen G, et al. Pavlovian conditioning of rat mucosal mast cells to secrete rat mast cell granules. *Journal of Neuroimmunology*, 1989, 243: 83—85.
 - 8 Husband A J, Lin Wenjuan, et al. A conditioned model for immunostimulation: enhanced response to ovalbumin by behavioral conditioning in rats. In: Husband A J. ed. *Psychoneuroimmunology: Psychological and Immunological Interactions*. Boca Raton: CRC. Press, 1993: 139—148.
 - 9 Singer G, Lin Wenjuan. Psychology tomorrow. *The bulletin of the Australian Psychological Society*, 1994, 1—4.
 - 10 Blalock J E. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today*, 1994, 15: 11—14.
 - 11 范少光, 丁桂凤, 神经内分泌与免疫系统之间相互作用的介导物质: 共用的生物学语言. *生物化学与生物物理进展*, 1994, 26: 173—183.
 - 12 Dragunow M, Faull R. The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway mapping. *Journal of Neurocytology*, 1989, 29: 261—265.
 - 13 Lin Wenjuan, Robbins M, et al. Dose response comparison of cyclophosphamide and immunological conditioning. *心理学报*, 1997(增刊)引册中
 - 14 杨贵贞. 中药免疫学研究的思路和实践. *科学(Scientific American)(中文版)*, 1994, 1: 1—4.
 - 15 Dunn J. Psychoneuroimmunology for the psychoneuroendocrinologist: A review of animal models of system-immune system interaction. *Psychoneuroendocrinology*, 1989, 14: 251—274.
 - 16 Brannon L, Feist J. *Health Psychology*. Brooks/Cole Publishing Company, 1996: 45—84.
 - 17 Lin Wenjuan, King M, et al. Conditioned behavioral learning activates antibody response: evidence for the communication between CNS and immunity. In: *Proceedings of the Psychological Congress*, Beijing: Beijing University Press, 1993, 788—793.
 - 18 Laudenslager M L, et al. Coping and immunosuppression: Inescapable but not escapable stressor blocks lymphocyte proliferation. *Science*, 1983, 221: 568—570.
 - 19 Fleishner M, et al. Reduced serum antibodies associated with social defeat in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 1989, 14: 1183—1187.

REVIEW AND RESEARCH IDEAS ON PSYCHONEUROIMMUNOLOGY