

交感神经系统在应激免疫调节中的作用*

邵枫¹ 林文娟² 肖健¹

(¹北京大学心理学系,北京 100871) (²中国科学院心理研究所脑-行为研究中心,北京 100101)

摘要 目前,越来越多的研究资料表明交感神经系统(SNS)参与了应激的免疫调节作用。有关研究主要集中在SNS与免疫系统间的解剖基础及相互作用、SNS参与应激的免疫调节作用的实验研究以及SNS与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)间的相互作用等几个方面。综合阐述这些研究结果,并着重分析SNS、应激与免疫系统间的相互作用及其机制。

关键词 交感神经系统,应激,免疫。

分类号 B845

1 交感神经系统与免疫系统

近年来,有关SNS与免疫系统间解剖关系的研究以及相关体内、体外实验均从不同角度为证实SNS和免疫系统间的密切相关提供了可靠的证据。

1.1 交感神经系统与免疫系统相关的解剖学基础

1.1.1 免疫系统的交感神经纤维支配 以往研究认为,SNS只能通过激活肾上腺髓质释放儿茶酚胺来影响免疫功能。而目前研究证明,中枢和外周免疫器官均存在交感神经纤维支配。应用荧光组化和神经化学分析技术,研究发现鼠类的胸腺、脾、淋巴结内的儿茶酚胺递质主要是去甲肾上腺素(NE)。交感神经节后纤维伴随大动脉进入胸腺并围绕胸腺形成神经丛。NE神经末梢分布于胸腺细胞、肥大细胞、嗜酸性细胞等。NE纤维亦伴随着脾动脉进入脾脏,分布于被膜下神经丛。许多来自血管和中央动脉小梁丛的纤维进入白髓。丰富的神经纤维从血管丛进入动脉周围淋巴鞘内的淋巴细胞区,主要是T细胞区。整个白髓除了小结区均是此NE神经纤维支配。这些广泛分布于脾脏的交感神经节后纤维所释放的神经递质NE以两种方式在脾内发挥作用:通过旁分泌,接近白髓内细胞上的受体;局部神经末梢的神经递质直接与动脉周围淋巴鞘的T淋巴细胞接触^[1]。

1.1.2 免疫细胞上肾上腺受体的分布 放射配体结合研究已确定了免疫细胞上 α 和 β 肾上腺素结

合位点的存在,体外研究结果提示,这些结合位点是有功能的肾上腺素受体^[2]。尽管所有免疫细胞上均存在肾上腺素受体,但不同的细胞亚型上 α 和 β 受体的分布密度不同。目前有证据表明,抑制性T细胞(T_S)、细胞毒性T细胞(T_C)和自然杀伤细胞(NK)较辅助性T细胞(T_H)带有较高密度和较强敏感性的 β 肾上腺受体^[3]。而 β 肾上腺素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、 CD_8 淋巴细胞和 CD_4 淋巴细胞^[4]。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。

1.2 交感神经系统与免疫系统间的相互作用

1.2.1 交感神经系统对免疫系统的调节作用 早期的体外研究已发现,高浓度的(10^{-4} M)NE、肾上腺素(EPI)和异丙肾上腺素(ISO)可显著地降低人类淋巴细胞对T细胞有丝分裂原的增生反应。在较低浓度下(10^{-9} ~ 10^{-7} M),EPI无活性,NE和ISO仍有微弱但显著的抑制作用。另有报道指出NE、EPI可使T淋巴细胞细胞毒性反应增强几倍,该作用可被 β -肾上腺素受体拮抗剂所阻断^[1]。我国学者的研究则表明,NE能显著抑制大鼠的体外抗体生成,且该作用是非浓度依赖性的^[5]。另一方面人类和动物的体内实验观察了肾上腺素协同剂(NE、EPI、ISO)的体内作用,结果发现EPI的给予可改变淋巴细胞数目^[6]、循环中淋巴细胞和不同亚型T细

胞的表达并降低淋巴细胞对有丝分裂原的增生反应。人类皮下注射 EPI 15 ~ 30 分钟内, NK 细胞的细胞毒性作用增强。NE 和 EPI 注入还引起脾淋巴细胞释放增多(1 分钟以内), 而不改变脾血流^[1]。

此外, 肾上腺素受体拮抗剂、手术或化学性切除免疫器官(脾)的交感神经纤维末梢等方面的研究同样证实了 SNS 对免疫系统的作用。早在 70 年代人们已经认识到脾脏有相对丰富的去甲肾上腺素交感神经支配, 因而脾脏去神经支配能导致脾内 NE 的匮乏, 从而可能影响免疫反应。为验证此推论的可能性, 研究者给予手术(切除脾神经支配)组和假手术组大鼠腹腔注射绵羊红细胞(SRBC), 5 天后计数空斑形成细胞(PFC)数。结果表明去神经支配组动物与假手术组动物相比较, 脾内 PFC 计数增加了近 70%, 该发现提示了 SNS 对免疫反应发挥抑制作用^[7]。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 细胞分化则产生自相矛盾的作用^[8]。目前的研究利用一种选择性 NE 神经毒素 6-羟多巴胺(6-OHDA), 同样证实了 SNS 的这种免疫调节作用。例如 Madden KS 等的研究发现给予 6-OHDA 后, 大鼠脾细胞的刀豆蛋白 A (ConA) 增殖反应及干扰素(IFN)产物产生降低^[9]; Leo NA 等报道 6-OHDA 的给予能改变单纯疱疹病毒的原发性和继发性免疫应答反应^[10]。

上述体内、外实验证实了 SNS 能够影响免疫系统功能, 那么, 反过来, 免疫系统的活动是否能影响 SNS 功能?

1.2.2 免疫系统对交感神经系统的影响 免疫反应过程中淋巴组织内局部交感神经递质含量是否发生变化, 发生怎样的变化? 仍然以大鼠脾脏作为研究对象, 研究者检测了 SRBC 免疫后脾内 NE 含量的变化。结果表明 SRBC 免疫后第 2 天脾内 NE 含量轻度降低, 第 3、4 天则显著降低, 到第 8 天, PFC 几乎消失而 NE 含量恢复至正常水平。而同时检测免疫反应中心脏 NE 含量, 则没有发现改变。因此免疫反应诱发的 NE 含量的改变仅限于淋巴器官内。免疫反应过程中, NE 含量的变化可能代表了抗原激活细胞所启动的反射机制的“输出”。也就是说, NE 局部浓度的变化能够作为免疫反应开始的调节信号^[7]。

2 交感神经系统与应激的免疫调节作用

2.1 动物实验

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。例如 Rice PA 等的研究表明, 交感神经系统的化学性切除能引起大鼠脾脏特异性免疫反应的降低^[11]; Lysle DT 等的研究证实, 非选择性 β -肾上腺素受体拮抗剂心得安能阻断由条件反射性应激诱发的脾有丝分裂原反应的改变^[12]; Croiset G 等的研究结果同样证实了 β -肾上腺素受体阻断剂 timolol 和脾的去神经支配都能阻止温和的情绪应激对 SRBC 原发抗体应答的调节作用^[13]。我们利用空瓶刺激的情绪应激动物模型, 同样证实了交感神经系统在情绪应激免疫调节中的作用^[14,15]。

2.2 人类实验

Elizabeth A 等的人类实验证实, 非选择性肾上腺素受体拮抗剂 labetalol 可消除应激所致的淋巴细胞有丝分裂原反应性降低、增加外周 NK 细胞数和细胞毒作用、 CD_4/CD_8 比例减小^[16]。还有一些人类实验表明, 健康人的心理应激与交感神经系统活性的变化间存在密切的关系^[17]。

上述动物和人类实验结果虽然在某些方面是自相矛盾的, 但无论增强或抑制免疫反应, 交感神经系统总之与应激引起的免疫调节作用密切相关。

3 交感神经系统与 HPA 轴在应激状态下的相互作用

以上研究资料表明, SNS 在应激的免疫调节中发挥重要的作用, 而已知 HPA 轴同样参与了应激的免疫调节作用, 那么它们的各自作用是独立存在的还是相互联系的? 近年来越来越多的研究证实, 由于二者在解剖和功能上是相连的, 应激过程中他们在不同的中枢和外周水平上均可发生相互作用。

3.1 HPA 轴与 SNS 在中枢水平的相互作用

Pacak K 等的研究证实, 肾上腺切除术(ADX)可促进应激状态下下丘脑室旁核(PVN)和海马内 NE 的释放和转化, 而糖皮质激素的补充可逆转该作用。Smith MA 等发现, ADX 可提高蓝斑 NE 神经元的儿茶酚胺生物合成酶类 TH 的活性。这些资料提示糖皮质激素对中枢儿茶酚胺神经元活性发挥抑制性调节作用^[18]。还有研究表明, 下丘脑完整的 NE 神经支配对于促肾上腺皮质激素释放因子(CRH)和促肾上腺皮质激素(ACTH)的产生是必需的。且 NE 被认为是 PVN 内 CRH 神经元一种有力的刺激因子, NE 注入 PVN 内可以剂量依赖方式提高 PVN 内 CRH mRNA 的表达^[18]。这些均提示儿茶酚胺类物质可在中枢水平上调节 HPA 轴活性, 但

可能的作用机制有待于进一步探讨。

3.2 HPA 轴与 SNS 在外周水平的相互作用

糖皮质激素可调节肾上腺髓质儿茶酚胺的合成早已被证实。研究表明,肾上腺皮质血流需经髓质后才流回循环,这样皮质束状带分泌的糖皮质激素被肾上腺门脉系统转运至髓质,在此它们通过刺激苯乙醇胺氮位甲基移位酶(PNMT),促进去甲肾上腺素转变成肾上腺素。这一过程揭示了皮质与髓质即 HPA 轴与 SNS 在机能上的联系。

Gwosdow AR 等的研究证实,儿茶酚胺通过 β -肾上腺素受体刺激皮质酮的分泌^[19],但对于儿茶酚胺是否确实影响皮质酮分泌尚有待于证实。而 Leo NA 等发现糖皮质激素参与了由 6-OHDA 引起的原发性和继发性免疫功能降低^[20]。

这些研究证实,应激和基础状态下 HPA 轴和 SNS 在中枢和外周水平上可发生相互作用,而且 HPA 轴参与了 SNS 的免疫调节作用,提示二者在应激的免疫调节中亦存在相互作用。例如 Dobbs CM 等利用小鼠单纯疱疹病毒感染(HSV)模型,来观察儿茶酚胺和皮质酮在由束缚应激诱发的病毒免疫抑制中的作用。结果表明,特异性糖皮质激素受体拮抗剂 RU-486 和外周 β -肾上腺素受体拮抗剂单独应用均可部分逆转束缚应激所诱发的细胞免疫抑制作用。而二者同时给予则可完全逆转应激的免疫抑制作用^[21]。这提示应激的免疫抑制作用是 HPA 轴和 SNS 共同作用的结果,二者缺一不可。

4 交感神经系统参与应激免疫调节作用的机制

上述研究从不同角度证实了 SNS 与免疫系统间的密切联系,以及 SNS 参与了应激的免疫调节作用。那么应激状态下,SNS 是如何发挥免疫调节作用的呢?应激状态下,除了肾上腺髓质嗜铬细胞合成和分泌儿茶酚胺类物质以外,广泛分布于淋巴器官的交感神经末梢纤维同样释放神经递质以 NE 为主。淋巴细胞包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞表面具有 α 和 β -肾上腺素受体,应激状态下释放的神经递质(以 NE 为主)通过旁分泌或通过血流直接与淋巴细胞上的肾上腺素受体相结合而发挥免疫调节作用。

目前研究认为,应激状态下交感神经系统主要通过以下几种机制影响免疫系统功能:①NE 和 EPI 与淋巴细胞表面受体结合后,激活细胞内腺苷酸环化酶,促进三磷酸腺苷(ATP)转化成环磷酸腺苷

(cAMP),提高细胞内 cAMP 水平。而已有大量研究证实,淋巴细胞内 cAMP 水平升高或 cAMP/cGMP 比率升高,能降低免疫反应功能包括淋巴细胞有丝分裂原的反应、混合淋巴细胞反应的强度、B 细胞激活和抗体形成、辅助 T 淋巴细胞功能及抗体介导的细胞毒作用等,从而降低免疫功能;另外研究表明儿茶酚胺对淋巴细胞 cAMP 的作用是由 β -肾上腺素受体介导的;②已知不同类型淋巴细胞上肾上腺素受体分布的密度不同,应激所致的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 -肾上腺素受体的淋巴细胞释放入循环,从而影响免疫系统功能;③儿茶酚胺参与了淋巴细胞的产生和成熟;④儿茶酚胺与淋巴细胞上受体的结合,从而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;⑤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;⑥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^[20]。

综上所述,应激状态下,SNS 激活,释放儿茶酚胺类神经递质。这些神经递质通过作用于免疫细胞上的受体相结合而作用于免疫应答过程的各个阶段,调节免疫系统功能。作为应激免疫调节作用的重要神经通路,SNS 的研究越来越引起重视^[22]。深入地探讨 SNS 参与应激免疫调节作用的机制,对于阐述中枢神经系统与免疫系统间相互作用及其作用机制,探索应激状态下免疫功能的自我调节及药物干预疗法等具有十分重要的理论和临床意义。

参 考 文 献

- 1 Livnat S, Felten S Y, Carlson S L, et al. Involvement of Peripheral and Central Catecholamine System in Neural-Immune Interactions. *Journal of Neuroimmunology*, 1985, 10: 5~30
- 2 Sanders V M, Munson A E. Role of Alpha Adrenoceptor Activation in Modulating the Murine Primary Antibody Response in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1985, 232(2): 395~400
- 3 Mills P J, Diusdale J E. The Promise of Adrenergic Receptors Studies in Psychophysiological Research II: Applications, Limitations, and Progress. *Psychosomatic Medicine*, 1993, 55: 448~457
- 4 Kusnecov A, Rabin BS. Mechanisms of Stress-induced Host Defense Alteration. In: Berczi I, Szelenyi J ed. *Advances in Psychoneuroimmunology*. New York: Plenum Press, 1994. 323~331

- 5 Peng Yiping, Qiu Yihua, Dai Li. The effect of Norepinephrine on the antibody formation of rats in vitro. *Journal of Immunology*, 2000, 16(3): 200 ~ 203
(彭聿平, 邱一华, 戴丽. 去甲肾上腺素对大鼠体外抗体生成的影响. *免疫学杂志*, 2000, 16(3): 200 ~ 203)
- 6 Sndergaard S R, Cozzi Lepri A, Ullum H, et al. Adrenaline - induced Mobilization of T Cells in HIV - infected Patients. *Clinical and Experimental Immunology*, 2000, 119(1): 115 ~ 122
- 7 Besedovsky H O, Sorkin E. Immunologic - Neuroendocrine Circuits: Physiological Approaches. In: Ader R ed. *Psychoneuroimmunology*. New York London Toronto Sydney San Francisco: Academic Press, 1981. 545 ~ 575
- 8 Dunn A J. Psychoneuroimmunology, Stress and Infection. In: Friedman H, Klein T W, Friedman A L ed. *Psychoneuroimmunology, Stress and Infection*. Boca Raton, New York, London, Tokyo: CRC press, 1996. 25 ~ 46
- 9 Madden K S, Stevens S Y, Felten D L, et al. Alterations in T Lymphocyte Activity Following Chemical Sympathectomy in Young and Old Fischer 344 Rats. *Journal of Neuroimmunology*, 2000, 103: 131 ~ 145
- 10 Leo N A, Callahan T A, Bonneau R H. Peripheral Sympathetic Denervation Alters Both the Primary and Memory Cellular Immune Response to Herpes Simples Virus Infection. *Neuroimmunomodulation*, 1998, 5: 22 ~ 35
- 11 Rice P A, Gary W, Boehm, et al. Chemical sympathectomy increases the innate immune response and decreases the specific immune response in the spleen to infection with *Listeria monocytogenes*. *Journal of Neuroimmunology*, 2001, 114: 19 ~ 27
- 12 Lysle D T, Cunnick J E, Maslonek K A. Pharmacological Experiment of Immune Alterations Induced by a Conditioned Aversive Stimulus: Evidence for a β - adrenergic Receptor - mediated Pavlovian Conditioning Process. *Behavioral Neuroscience*, 1991, 105: 443 ~ 449
- 13 Croiset G, Heijnen C J, Wal W E, et al. A Role for the Autonomic Nervous System in Modulating the Immune Response During Mild Emotional Stimulu. *Life Science*, 1990, 46: 419 ~ 425
- 14 Shao F, Lin W J, Wang W W. The effect of emotional stress on the primary humoral immunity of rats: interaction with the sympathetic nervous system. *Acta Psychologica Sinica*, 2001, 33(1): 43 ~ 47
(邵枫, 林文娟, 王玮雯. 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. *心理学报*, 2001, 33(1): 43 ~ 47)
- 15 Shao F, Lin W J. The sympathetic nervous system involved in the humoral immuno - modulation induced by emotional stress. *Chinese Journal of Behavioral Medical Science*, 2001, 10: 401 ~ 404
(邵枫, 林文娟. 外周交感神经系统在情绪应激体液免疫调节中的作用. *中国行为医学科学*, 2001, 10: 401 ~ 404)
- 16 Bachen E A, Manuck S B, Cohen S, et al. Adrenergic Blockade Ameliorates Cellular Immune Responses to Mental Stress in Humans. *Psychosomatic Medicine*, 1995, 57: 366 ~ 372
- 17 Gerra G, Zaimovie A, Maseetti G G, et al. Neuroendocrine responses to experimentally - induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, 2001, 26: 91 ~ 107
- 18 Kvetnansky R, Pacak K, Fukuhara K, et al. Sympathoadrenal System in Stress: Interaction With the Hypothalamic - Pituitary - Adrenocortical System. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1995, 771: 131 ~ 151
- 19 Gwosdow A R, O'Connell N A, Spencer J A, et al. Interleukin - 1 - induced Corticosterone Release Occurs by an Adrenergic Mechanism From Rat Adrenal Gland. *American Journal of Physiology*, 1992, 263: E461 ~ E466
- 20 Leo N A, Bonneau R H. Mechanisms Underlying Chemical Sympathectomy - induced Suppression of Herpes Simplex Virus - specific Cytotoxic T Lymphocyte Activation and Function. *Journal of Neuroimmunology*, 2000, 110: 45 ~ 56
- 21 Dobbs C M, Vasquez M, Glaser R, et al. Mechanisms of Stress Induced Modulation of Viral Pathogenesis and Immunity. *Journal of Neuroimmunology*, 1993, 48: 151 ~ 160
- 22 David A, Lawrence D K. Central /Peripheral nervous system and immune responses. *Toxicology*, 2000, 142: 189 ~ 201

THE INVOLVEMENT OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM IN THE IMMUNOMODULATION INDUCED BY STRESS

Shao Feng¹, Lin Wenjuan², Xiao Jian¹

(¹Department of Psychology, Peking University, Beijing, 100871, China)

(²Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101, China)

Abstract

The evidence of the involvement of the sympathetic nervous system (SNS) in the immunomodulation induced by stress has increased tremendously. The studies were focused on the anatomic basis of the relationship between SNS and immune system, the reciprocal effect of SNS and immune system, and the effect of SNS on the immunomodulation induced by stress. To review the current knowledge of the SNS, immune system and stress, and to elucidate the mechanism of the effect of SNS on the stress - induced immunomodulation.

Key words sympathetic nervous system, stress, immunomodulation.