

## · 老年人脑血管疾病专栏 ·

# 脑卒中后免疫抑制的相关研究

郭志强, 吕清泉, 张劲松

(南京医科大学第一附属医院急诊科, 南京 210029)

**【摘要】**肺炎是脑卒中患者最常见的并发症之一。近年来,免疫系统在脑卒中后肺炎中所起的作用越来越受到重视,脑卒中后免疫抑制被认为是引起感染的独立危险因素。通过实验和临床研究发现,脑卒中后一系列炎症与免疫应答改变包括单核巨噬细胞、自然杀伤细胞的功能减低,诱导抗炎因子生成,促进淋巴细胞凋亡和T淋巴细胞的活性改变。其机制可能是免疫抑制信号通过下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感肾上腺素轴和副交感神经系统3种途径作用于免疫系统,导致免疫系统发生改变,免疫功能下调。也有实验证明,脑卒中后免疫抑制具有脑保护作用。脑卒中后免疫抑制客观存在,其机制仍不清楚。对脑卒中后免疫抑制的进一步研究,对减少脑卒中后肺炎的发生有重大意义。

**【关键词】**肺炎; 卒中; 免疫抑制; 免疫, 天然; 免疫, 获得性

**【中图分类号】** R743

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00041

## Stroke-induced immunosuppression

GUO Zhiqiang, LV Qingquan, ZHANG Jingsong

(Department of Emergency, First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**【Abstract】** Pneumonia is one of the most common complications for patients with stroke. Recently, more and more attention has been paid on the roles of immune system in pneumonia and immunosuppression after stroke has been regarded as an independent risk factor for infections. Experimental and clinical studies have identified a series of inflammation and immunosuppression after stroke, including the reduction of mononuclear phagocyte and natural killer cell function, induction of anti-inflammatory cytokines, apoptosis of lymphocyte and alteration of T lymphocyte activity. The mechanism is likely to be that immunosuppressive signals impact on the nervous system through the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, sympathetic adrenergic axis, and the parasympathetic adrenergic axis, which lead to the changes of immune system and down-regulation of immune function as well. In addition, some other studies attested that stroke-induced immunosuppression had protective effect on the brain. The mechanism regarding immunosuppression remains unclear now but do exist. Obviously, the further research on the stroke-induced immunosuppression will have great significance on the prevention of pneumonia after stroke.

**【Key words】** pneumonia; stroke; immunosuppression; innate immunity; adaptive immunity

肺炎可影响脑卒中患者的预后,研究显示,脑卒中后肺炎的发生率与患者年龄、糖尿病、意识障碍、院内侵袭性操作和吞咽功能障碍等相关<sup>[1,2]</sup>。但发生肺炎的脑卒中患者中,仅有部分存在这些危险因素,因此,这些危险因素尚不足以解释急性脑卒中后肺炎的高发率,急性脑卒中后肺炎可能还存在其他机制。

### 1 脑卒中后肺炎动物模型

Prass等<sup>[3]</sup>曾建立了脑卒中后肺炎的小鼠模型,并描述了脑卒中诱导的免疫抑制综合征(stroke-induced immunodepression syndrome, SIDS)。在Prass

等<sup>[3]</sup>制作的吸入性肺炎小鼠模型中,大脑中动脉闭塞模型小鼠经鼻吸入200个菌落单位的肺炎链球菌即可引起严重的肺炎和菌血症;而假手术组小鼠则需200 000个菌落单位才能引起类似严重程度的肺炎,且未引起菌血症。这提示,脑卒中后患者对细菌感染的易感性可能由免疫功能受抑制造成。

### 2 正常情况下神经系统与免疫系统的相互作用

神经系统与免疫系统保持着广泛的联系。神经系统通过下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感肾上腺素轴和副交感神经系统影响外周系统的免疫活动<sup>[3,4,6-8]</sup>。

交感神经、副交感神经等释放的乙酰胆碱、去甲肾上腺素、血管活性肠肽、P物质和组胺等神经递质可作用于外周淋巴器官和淋巴细胞的相应受体,调节免疫功能。神经系统还可通过释放神经内分泌激素,如促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)、瘦素、促黑色素细胞激素等调节细胞因子的平衡<sup>[4]</sup>。免疫细胞分泌的可溶性介质可通过室周器,到达下丘脑等特定部位,另外,细胞因子也可由特殊的载体介导,通过主动转运跨越血脑屏障到达下丘脑<sup>[5]</sup>,发挥免疫系统对神经系统的作用。由此可见,神经系统与免疫系统之间是通过“双向调节”的模式维持二者正常平衡状态的。

### 3 脑卒中后免疫抑制的机制

脑卒中后免疫抑制包括天然免疫与获得性免疫<sup>[9]</sup>。脑卒中后T淋巴细胞反应的作用利弊仍存在争议。CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞两个主要的亚群为Th1和Th2细胞。Th1细胞分泌促炎性细胞因子,包括白介素(interleukin, IL)-2和干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ ; Th2细胞促进B淋巴细胞的增殖分化以及IL-4, IL-5, IL-10和IL-13等的分泌,此外Th2细胞可以抑制Th1型淋巴细胞分化和单核吞噬细胞的激活,从而发挥抗炎作用。脑卒中后Th1细胞向Th2的转变,可能是一种内源性神经保护的反应或免疫抑制<sup>[10]</sup>。

脑卒中后导致脑组织破坏并释放细胞因子,细胞因子以及受损脑组织刺激下丘脑,通过以下3种途径作用于免疫系统,导致免疫系统发生改变。

#### 3.1 下丘脑-垂体-肾上腺轴

Emsley等<sup>[11]</sup>发现急性脑卒中患者的糖皮质激素或促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophin, ACTH)水平升高与脑卒中严重程度、梗死体积及预后相关。脑卒中后,下丘脑室旁核释放CRF, CRF与垂体前叶的G蛋白偶联受体结合,可诱导垂体释放ACTH,促进糖皮质激素释放<sup>[6]</sup>。糖皮质激素一方面抑制IL-1、IL-8、IL-11、IL-12、INF- $\alpha$ 、前列腺素和一氧化氮等促炎因子生成,另一方面,可促进IL-4、IL-10和转化生长因子等抗炎介质的释放,很大程度上抑制CD4<sup>+</sup>细胞产生,抑制单核细胞的抗原递呈能力,抑制幼稚T细胞向Th1细胞分化,同时具有很强的抗增殖能力,促进免疫细胞的凋亡。

#### 3.2 交感神经系统途径

有研究表明,脑卒中后的脑实质及脑脊液中细胞因子IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6的水平增加<sup>[12]</sup>。而在小鼠

和黑猩猩脑室内注入IL-1 $\beta$ 可导致血中儿茶酚胺浓度快速增加。Dirnagl等<sup>[13]</sup>认为,脑卒中后免疫抑制是由交感神经过度激活导致快速、严重和持续的淋巴细胞、单核细胞数量减少和功能改变所致。脑卒中后,交感神经信号通路激活,交感神经末梢释放儿茶酚胺增加。Prass等<sup>[14]</sup>研究显示,交感神经阻断剂的应用,可预防脑卒中后自发性全身性细菌感染和IFN- $\gamma$ 的缺乏,证明儿茶酚胺介导的淋巴细胞功能失调是脑卒中后抗菌免疫反应损害的主要因素。儿茶酚胺可选择性地抑制Th1细胞分泌IFN- $\gamma$ 和IL-2,而对Th2细胞分泌的细胞因子无影响,Meisel等<sup>[15]</sup>认为,这可能是由于Th1细胞存在 $\beta$ 2受体,而Th2细胞没有。Chamorro等<sup>[16,17]</sup>提出,儿茶酚胺可抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的细胞毒效应和生成效应分子的能力,拮抗去甲肾上腺素或 $\beta$ 受体可抑制NK细胞的效应,他们通过急性脑卒中患者外周血儿茶酚胺代谢产物3-甲基肾上腺素和去甲-3-0-甲基肾上腺素的增加,推测急性脑卒中存在早期交感肾上腺髓质通路的激活。

#### 3.3 副交感神经系统途径

脑卒中后,副交感神经系统通过迷走神经释放神经递质乙酰胆碱调节免疫反应。乙酰胆碱作用于巨噬细胞上的烟碱型乙酰胆碱受体,使促炎细胞因子,如TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 和IL-18生成减少,而抗炎细胞因子IL-10则未减少<sup>[18]</sup>。Borovikova等<sup>[8]</sup>在体外实验中发现,副交感神经主要的神经递质乙酰胆碱可以显著抑制巨噬细胞释放TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6和IL-18等促炎因子,而电刺激离断后的迷走神经与单纯离断组和假手术组(迷走神经完整)相比,能明显降低大鼠肝脏组织和血浆内TNF- $\alpha$ , IL-6的含量,并且成功阻止内毒素血症的进一步发展,他们从而提出,在中枢介导的抗炎调节中,除了下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感肾上腺素轴调节通路外,还存在着一条“胆碱能抗炎通路”。另外,在副交感神经系统过度兴奋时,会抑制高速泳动族蛋白B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)分泌,而HMGB1是炎症晚期重要的促炎因子,其分泌减少,会使TNF- $\alpha$ 和IL-6的产生减少,从而抑制免疫反应。

#### 3.4 脑卒中后免疫抑制对脑组织的保护作用

越来越多的研究表明,脑卒中后免疫抑制使脑卒中患者更易合并肺炎,并影响预后。但也有研究显示,脑卒中后机体中存在免疫系统对神经系统的攻击,而脑卒中后免疫抑制可以避免脑组织受到

免疫系统的攻击。Offner等<sup>[19]</sup>应用T细胞和B细胞缺失的转基因小鼠建立局灶性脑缺血模型,并对野生型小鼠建立同样的局灶性缺血,结果证明,存在免疫细胞缺陷的小鼠脑梗死面积明显较小,提示T细胞或B细胞参与了卒中后脑组织的损伤过程,研究者并由此推测,脑卒中后免疫抑制可抑制自身免疫反应,使脑组织免受免疫系统的进一步破坏,这可能是机体保护中枢神经系统的自动应对措施,却增加了全身感染的风险,但确切的机制仍需进一步研究。

## 4 脑卒中后肺炎的治疗

### 4.1 预防性使用抗生素

脑卒中患者免疫功能受抑制,使机体对病原菌的抵抗力减弱,易导致肺炎。因此,有学者通过一项卒中动物模型的研究提出,预防性抗生素治疗可能是防止脑卒中后肺炎的有效方法,预防细菌感染可显著改善动物的死亡率,并减少梗死面积<sup>[13]</sup>。一项有关缺血性脑卒中后预防性抗生素治疗的临床试验结果显示,莫西沙星能够预防重症脑卒中患者发生肺炎<sup>[15]</sup>。另一项有关急性脑卒中后预防性抗生素治疗的Meta分析结果显示,预防性使用抗生素能够降低感染的发生率,但并不减少病死率<sup>[20]</sup>。

### 4.2 免疫调节治疗

随着对脑卒中后免疫抑制的不断研究,有人提出,直接通过免疫调节治疗来改善脑卒中后的免疫功能抑制,并减少SIDS所带来的不良影响。脑卒中后肝iNKT细胞活性减低,这种改变是由去甲肾上腺素能神经递质介导的,在正常小鼠体内对这一改变有阻滞作用,而脑卒中后小鼠体内则没有这一效果。Wong等<sup>[21]</sup>通过实验诱导了脑卒中后小鼠体内肝iNKT细胞活性的变化,发现激活iNKT细胞免疫调节功能,可促进促炎细胞因子的生成并预防脑卒中后的感染。Xiong等<sup>[22]</sup>通过建立大脑中动脉闭塞型小鼠,研究了甘草酸对缺血性脑卒中后脑损伤及免疫抑制的作用,提出,甘草酸可能是通过抑制HMGB1的释放,减少了缺血性脑卒中面积。此外,甘草酸还能改善脑卒中后外周免疫抑制的程度。Prass等<sup>[14]</sup>通过研究证实,应用 $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂普萘洛尔可显著降低脑卒中后肺炎的发生率。且普萘洛尔对脑卒中后肺炎的革兰阴性和阳性菌感染均具有一定的抑制作用。成年女性脑卒中的风险及严重程度较男性低,这可能有赖于正常内源性雌激素的水平,Zhang等<sup>[23]</sup>验证了这个假设,其研究显示,脑卒中免疫抑制的程度在雌二醇缺乏的雌鼠中更严重,而

在雌二醇代替治疗的情况下,不仅梗死面积减小,免疫抑制状态也得到了改善。

## 5 总结

脑卒中后,发生一系列炎症与免疫反应的改变,而免疫系统在脑卒中后肺炎的发生发展中,起着至关重要的作用。针对脑卒中后免疫功能改变的研究越来越多,包括对免疫器官、免疫细胞、细胞因子的研究,而对免疫抑制机制的探讨却较少。目前认为其机制可能是脑卒中发生后,免疫抑制信号通过下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感肾上腺素轴和副交感神经系统3种途径作用于免疫系统,导致免疫抑制。脑卒中后存在免疫抑制,易引起肺炎,可通过预防性使用抗生素降低肺炎的发生率,从而改善预后,但也有研究表明,预防性使用抗生素并未改善脑卒中患者的预后。另外,由于目前对SIDS的发生机制仍不清楚,尚不能明确SIDS是脑卒中后机体的一种代偿性或保护性改变,还是脑卒中后脑组织受损所引起的改变,因此,免疫调节疗法用于治疗脑卒中尚需要进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] Kwon HM, Jeong SW, Lee SH, *et al.* The pneumonia score: a simple grading scale for prediction of pneumonia after acute stroke[J]. *Am J Infect Control*, 2006, 34(2): 64-68.
- [2] 吕一欣,任南,吴安华,等. 脑卒中患者医院内获得性肺炎危险因素探讨[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38(4): 258-260.
- [3] Prass K, Meisel C, Höflich C, *et al.* Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(5): 725-736.
- [4] Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems[J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(6): 575-581.
- [5] Quan N. Immune-to-brain signaling: how important are the blood-brain barrier-independent pathways[J]? *Mol Neurobiol*, 2008, 37(2-3): 142-152.
- [6] Haddad JJ, Saadé NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis[J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 133(1-2): 1-19.
- [7] Chamorro A, Amaro S, Vargas M, *et al.* Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 252(1): 29-35.
- [8] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to

- endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462.
- [9] Brea D, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, *et al.* Inflammatory and neuroimmunomodulatory changes in acute cerebral ischemia[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(Suppl 1): 48-64.
- [10] Hendrix S, Nitsch R. The role of T helper cells in neuroprotection and regeneration[J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 184(1-2): 100-112.
- [11] Emsley HC, Smith CJ, Tyrrell PJ, *et al.* Inflammation in acute ischemic stroke and its relevance to stroke critical care[J]. *Neurocrit Care*, 2008, 9(1): 125-138.
- [12] Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor-alpha[J]. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1994, 6(4): 341-360.
- [13] Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, *et al.* Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance[J]. *Stroke*, 2007, 38(Suppl 2): 770-773.
- [14] Prass K, Braun JS, Dirnagl U, *et al.* Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2006, 37(10): 2607-2612.
- [15] Meisel C, Schwab JM, Prass K, *et al.* Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(10): 775-786.
- [16] Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, *et al.* The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial[J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1495-1500.
- [17] Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 1097-1103.
- [18] Dokur M, Boyadjieva N, Sarkar DK. Catecholaminergic control of NK cell cytolytic activity regulatory factors in the spleen[J]. *J Neuroimmunol*, 2004, 151(1-2): 148-157.
- [19] Offner H, Vandenbark AA, Hurn PD. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3): 1098-1111.
- [20] van de Beek D, Wijdicks EF, Vermeij FH, *et al.* Preventive antibiotics for infections in acute stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(9): 1076-1081.
- [21] Wong CH, Jenne CN, Lee WY, *et al.* Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke[J]. *Science*, 2011, 334(6052): 101-105.
- [22] Xiong X, Gu L, Li L, *et al.* Gycyrrhizin protects against focal ischemia and attenuates peripheral immunosuppression in rats[J]. *Stroke*, 2011, 43(30): e67-e68.
- [23] Zhang B, Subramanian S, Dziennis S, *et al.* Estradiol and G1 reduce infarct size and improve immunosuppression after experimental stroke[J]. *J Immunol*, 2010, 184(8): 4087-4094.

(编辑: 任开环)

## · 消 息 ·

### 中国科技核心期刊 《中华临床医师杂志(电子版)》2012年度征稿、征订

《中华临床医师杂志(电子版)》是中国科技核心期刊,半月刊,全年出刊24期,定价672元,国内刊号CN 11-9147/R,邮发代号80-728,被万方数据库、中国期刊网、维普数据库、美国化学文摘、乌利希期刊指南、波兰哥白尼索引等国内外知名数据库收录。

2012年度重点栏目征稿及2012年优惠征订详情请见中华临床医师杂志官方网站 [www.clinicmed.net](http://www.clinicmed.net) 的期刊动态。欢迎广大临床医师积极投稿并订阅杂志!欢迎各位专家组织、推荐、撰写重点栏目论文!

投稿邮箱:100035 北京市 100035-50 信箱 编辑部 收  
投稿邮箱: [Lcdoctor@163.com](mailto:Lcdoctor@163.com)  
电话: 010-62219211  
传真: 010-62222508  
网址: <http://www.clinicmed.net>