

神经—内分泌—免疫网络

Neuro—Endocrine—Immunity Network

谢蜀生

(北京医科大学免疫学教研室,教授 北京 100083)

机体内环境的稳定,即稳态(Homeostasis),是生命体存在的基础。稳态是机体通过对体内外各种刺激的识别、应答和调节来达到的。神经系统对内、外刺激具有精细的识别能力。神经细胞通过突触联系,组成了一个极其复杂的神经网络,直接调节和控制着全身各组织器官(包括神经细胞本身)的功能。其中,神经系统通过控制内分泌系统的激素分泌,以及神经细胞自己分泌神经介质和内分泌激素,在调节机体的生理功能、保持内环境稳定方面起关键作用。这样,内外环境的变化引起的生理变量的波动就可以在神经内分泌系统(Neuroendocrinological System)的调节下保持相对稳定,而不会产生有害于机体的剧烈变化。

生命是物质运动的特殊形式。生命体是一个远离平衡的开放系统,它本身又由许多不同层次的子系统组成。从广义来讲,每个细胞乃至每个分子都可以看成一个相对独立的子系统。机体的稳态正是通过这些子系统的相对稳定来达到的。在生命的漫长过程中,机体除受各种物理、化学、生物、社会因素以及时间节律性变化等外在因素的影响,可引起内环境的变化外,机体本身的生命活动,包括分子复制、细胞分裂以及细胞内外的信息传导等过程都可能发生误差,导致在细胞这一“子系统”内稳态的破坏。当这种破坏成为不可逆时,如细胞分裂由于基因突变而导致的细胞癌变,该细胞就应当被清除,以维持机体的健康状态。识别和清除这种“非己”(Non-self)化了的自身细胞是由免疫系统来完成的。免疫系统是除神经系统外,机体唯一能特异地识别“非己”刺激,对之作出精确应答,并保留记忆反应的功能系统。免疫系统对侵入机体的非己成份(如细菌、病毒和各种病原体)以及发生了突变的自身细胞(如癌细胞)具有精确地识别、适度地应答和有效地排除的能力。免疫细胞通过膜抗原受体识别“非己”成份,再通过与其他免疫细胞的复杂的相互作用而被活化,并进一步分化为执行免疫功能的效应T细胞和分泌抗体的浆细胞,发挥排除抗

原的功能。现已证明,免疫细胞间的信息沟通和功能调节分子主要是细胞因子和抗体。细胞因子通过其多效作用形成的细胞因子网络,以及抗体通过其独特型决定基因形成的独特型网络是免疫系统功能稳定的主要机制。这种“免疫稳态”机制在保证免疫应答的精确性,完成其免疫防御、免疫监视和免疫自稳功能,从而在维持机体内环境稳定方面发挥着重要作用。

神经系统、内分泌系统和免疫系统都以各自独特的方式,在维持内环境稳定方面发挥作用。这三大调节系统之间的相互关系如何?它们在功能上是否可以相互调节?如果可以,又是如何达到的?显然,对这些问题的回答具有极其深刻的理论重要性。近十多年来,免疫学与神经科学的迅猛发展揭示了这三大调节系统之间极其复杂的相互关系,开辟了研究神经、内分泌、免疫系统相互关系的新领域,提出了神经—内分泌—免疫网络的概念。神经—内分泌—免疫网络概念的提出是当代生命科学研究的重大进展。

一、神经系统、内分泌系统对免疫系统的调节作用

1. 大脑皮层对免疫系统的作用

50年代在巴甫洛夫学说的影响下,前苏联曾开展过以大脑皮层和下丘脑为核心的免疫调节作用的研究。但由于当时条件的限制,包括免疫学知识的积累和研究手段的缺乏,这些研究没有获得有意义的结果。

80年代以后,人们陆续认识到,应激,包括大面积烧伤、手术之后,甚至大运动量训练后,机体的免疫功能都明显下降。临床观察发现,某些脑损伤的病人免疫功能极度低下。此后,人们通过实验证明,人为地破坏动物的大脑皮层可以明显地引起免疫功能变化。我国学者李求是等通过损坏小鼠大脑皮层的不同区域发现,大脑皮层对免疫系统的调节存

在“分区管理”的现象。左侧皮层对免疫功能有正向调节作用,而右侧皮层则为反向调节作用。上述研究均直接涉及大脑皮层与免疫系统功能的关系。近来的研究还表明,免疫应答的增强或抑制也可以通过条件反射来调节。大脑皮层对免疫功能的影响对认识疾病的发生具有重要的意义。随着社会信息的大量增加以及生活节奏的加快,人们越来越认识到心理因素在疾病发生上的重要性,如长期的紧张和焦虑,以及突发的非常事件等都不仅会引起神经内分泌功能的紊乱,而且可导致免疫功能的全面降低,使癌症的发生率明显增加。紧张(stress)、免疫(Immunity)与癌(Cancer)的关系在国外已有系统论述,并已有专著出版。

2. 外周神经对免疫功能的作用

早在上世纪初已发现,胸腺内分布着丰富的神经纤维,但由于胸腺的功能长期不明确,这个现象的意义被忽略。现已明确,机体所有的免疫器官,包括骨髓、胸腺、脾脏、淋巴结等都有丰富的胆碱能和肾上腺素能和肽能神经末梢,它们通过分泌神经介质和激素影响着免疫细胞的发育及对抗原的应答。

3. 神经递质对免疫功能的调节

内源性阿片样物质的释放是神经系统发挥功能的主要方式。近年的研究发现,免疫细胞表面有阿片肽的受体。用同位素标记的甲硫—脑啡肽, β -内啡肽都可以分别与T、B淋巴细胞结合,这种结合可以被阿片肽受体阻断剂纳络酮抑制。现已证明,在粒细胞、单核细胞、血小板等多种血细胞表面都有阿片肽类物质的受体。阿片样物质与细胞表面的受体结合,对免疫细胞的功能有明显的调节作用。研究表明,0.5微米的 α -内啡肽就可以明显抑制小鼠脾细胞对绵羊红细胞的抗体反应;生理浓度的 β -内啡肽在体外可明显增强大鼠脾细胞对丝裂原的增殖反应;小鼠皮下持续注射吗啡可以显著抑制吞噬细胞的功能。大量的研究表明,神经系统可通过释放神经递质调节免疫应答过程。

4. 内分泌激素的免疫调节作用

糖皮质激素,如可的松类药物对免疫应答的抑制作用早已被认识,并已广泛应用于临床治疗各种免疫性疾病和防止器官移植的排斥。现已证明,其他激素,如促肾上腺皮质激素(ACTH)、甲状腺刺激素(TSH)、生长激素(GH)、生乳素、P物质、生长激素释放抑制素(SOM)、绒毛膜促性腺激素(hCG)等都对免疫系统的功能有正负调节作用。

上述事实表明,神经内分泌系统对免疫系统有明显的调节作用。它的主要方式有两种:一是,神经系统通过大脑皮层和释放神经递质直接参与免疫应答的调节;二是,神经系统通过下丘脑—垂体—内分泌靶腺(如肾上腺)轴来调节免疫应答。

二、免疫系统对神经和内分泌系统的调节作用

细胞因子是免疫系统重要的信息分子,直接参与免疫应答的过程,发挥着免疫调节和效应功能。近来的研究进一步证明,神经细胞和内分泌细胞表面都有细胞因子的受体,说明细胞因子也参与神经和内分泌系统的功能调节。

1. 细胞因子对大脑皮层的作用

用同位素标记及放射自显影技术证明,大脑皮层的某些部位(如齿状回、海马区等)的神经细胞有高亲和力的IL-1受体。将IL-1注入兔侧脑室可以引起剂量依赖的慢波睡眠,说明IL-1可以直接作用于大脑皮质,并产生明显的生理效应。临床观察发现,许多精神病患者的免疫功能明显异常,T细胞亚类的比例失调,提示免疫系统功能紊乱在精神病发病中的作用。

2. 细胞因子对下丘脑的作用

体内实验表明,给小鼠注射IL-1可刺激下丘脑分泌的ACTH量增加,同时血中糖皮质激素的浓度也增高。在离体条件下,IL-1可直接刺激下丘脑细胞释放促肾上腺皮质激素释放素(CRH);给大鼠注射IL-1、IL-6以及TNF- α 等均可使下丘脑CRH释放增加,从而使血中ACTH的含量增加;IL-1和TNF- α 可以促进下丘脑生长抑素的合成,并降低下丘脑促甲状腺素释放素(TRH)的含量,其总体效应是抑制垂体促甲状腺素(TSH)的释放。这些结果说明,细胞因子可以通过作用于下丘脑的神经细胞控制内分泌系统的功能。

3. 细胞因子对垂体功能的作用

研究表明,垂体细胞本身就可以分泌IL-6;离体实验发现,IL-1、IL-2、IL-6均可直接刺激垂体产生ACTH。同时,IL-1、IL-2也可直接作用于垂体细胞,促进阿片肽等神经递质的释放。近来的研究还证明,IL-2和IL-6可影响垂体细胞的生长。

4. 细胞因子对内分泌腺的作用

细胞因子不仅可以通过下丘脑、垂体直接或间接影响内分泌激素的产生,离体实验表明,IL-1、IL-2、IL-6都可以直接作用于肾上腺,刺激皮质激素的产生;IL-1、TNF- α 也都可以直接抑制甲状腺产生甲状腺素;细胞因子也可以直接作用于性腺,抑制睾丸酮的合成,抑制卵巢雌二醇的分泌。离体条件下,IL-1可以影响卵巢细胞的分化和黄体化;IL-1也可以直接刺激胰岛细胞分泌胰岛素,引起血糖降低。

5. 免疫细胞合成和释放内分泌激素和神经递质

(下转第64页)

1988年达30个州制定了禁烟法律,现在办公室吸烟已属违法行为,有招工声明不招吸烟者。美国由公共卫生署直接领导的戒烟运动号称到2000年时全国将无一人吸烟。这个目标,倒是值得我们与之一争高低的。

瑞典于1964年在世界首先成立了全国性吸烟与健康协会,进行禁止吸烟的宣传与教育。1970年就显现了肺癌发病率急剧下降的效果。

1986年第39届世界卫生大会通过戒烟决议22项。匈牙利规定吸烟纳税用于消防事业。马来西亚不给吸烟者低息商业贷款。台湾规定对未能制止青少年吸烟者的监护人处以罚款,对向青少年售烟者处以3万元新台币罚款。

戒烟和不吸烟是文明的象征,我们却不断扩大烟草生产,壮大烟民队伍。这是社会进步吗?

虽给何老人冠以国际戒烟保健总会名誉顾问、中国吸烟与健康协会义务宣传员之称号,但一人自费万里宣传戒烟又有多大作用呢。

怎样禁烟

山西省稷县与绛县,在中国健康教育研究所开展“农民吸烟行为干预项目”取得可喜成果;改变敬烟习俗,由干部带头禁烟,对群众算经济帐,说明群众戒烟后的好处,教育大家。他们由此获得了国际

著名反吸烟专家美国格姆贝尔博士的赞赏。笔者对禁烟提出如下建议。

1. 树立必胜思想。不要认为这是习惯势力,不宜操之过急。要争取2000年内,吸烟者明显减少。

2. 禁烟立法。争取在1995年内出台禁烟法律,从优生优育的民族利益出发,严禁30岁以下青少年吸烟,违者处以罚款及处分。

3. 1995年内做到中央部委司局以上干部、省市自治区部委厅局以上干部禁烟,以后逐年扩大范围。政府工作报告要专门讲述禁烟进展。

4. 压缩烟草种植面积。各地按比例有计划分批进行,每年减少幅度不得少于500万亩。争取2000年缩小到极小面积。

5. 严禁外烟进口,绝不出口烟草及其制品。

6. 烟草、卷烟工厂逐年有计划地转产,每年不得少于30家。

7. 烟草专管、专营机构逐步转变职能为禁烟专职机构。

8. 对少量吸烟者,限定吸烟场所,发放证件,每月向税务部门缴纳高额税款。

9. 加强领导,各级政府应像抓计划生育一样,争取2000年取得显著效果,与美国的禁烟比高低。

为了子孙后代的身心健康,为了建设精神文明,我们一定要在抗击新的“鸦片战争”中取得彻底的胜利。
(责任编辑 蔡德诚)

(上接第12页)

免疫细胞不仅通过产生细胞因子影响神经和内分泌系统的功能,而且本身也可以直接释放神经递质和内分泌激素,如ACTH、前列腺素、脑啡肽等。目前已发现有十多种激素和神经递质可以由免疫细胞合成和释放。

现在看来,免疫系统通过细胞因子对神经和内分泌系统的调节方式主要有两种:一种是通过释放细胞因子经“下丘脑—垂体—内分泌腺轴”影响神经和内分泌系统的功能;另一种是免疫细胞直接释放神经递质和内分泌激素而发挥神经和内分泌系统的功能。虽然如此,在体内,通过“下丘脑—垂体—内分泌腺轴”显然是免疫系统影响神经和内分泌系统功能的主要方式。

神经—内分泌—免疫网络概念的提出深化了

对机体稳态机制的认识。网络中的任何一个环节失调都会影响其他系统的功能,导致疾病的发生。如免疫系统的功能紊乱,不仅会产生免疫性疾病,而且会引起内分泌系统的疾病。像甲状腺功能亢进、糖尿病等的发病都与免疫系统功能紊乱相关。此外也证明,免疫功能紊乱还是一些神经系统疾病,如重症肌无力等的主要发病原因。同样,神经系统,尤其是高级神经系统功能紊乱,如紧张、应激等,不仅引起内分泌功能紊乱,也明显抑制免疫功能,导致免疫性疾病的发生。神经、内分泌、免疫系统相互关系的研究已揭开了序幕,并正在深入。它将在什么程度上影响生物医学的发展,目前尚难预料。人们正怀着极大的兴趣关注着这一领域研究的进展。

(责任编辑 肖庆山)