

· 综 述 ·

脑损伤后免疫细胞及促炎因子与免疫抑制关系的研究进展

姜道明 综述 滕晓华 审校

【关键词】脑损伤;免疫抑制;免疫细胞;促炎因子

【文章编号】1009-153X(2022)02-0138-03

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R 742

感染性并发症是影响脑损伤预后的重要因素^[1]。既往认为,脑损伤后意识障碍而出现吞咽和咳嗽反应减弱是其易发生感染的主要原因。但随着近年来研究的深入,发现脑损伤后机体出现诸多改变,使免疫细胞功能受损、促炎细胞因子分泌减少,导致机体免疫功能受到抑制。本文就脑损伤后免疫细胞及促炎因子与免疫抑制关系的研究进展进行综述。

1 脑损伤后免疫功能受损

免疫细胞直接参与免疫反应,促炎细胞因子能诱导免疫细胞的分化、成熟,增强炎症反应。正常的免疫细胞功能和促炎细胞因子分泌是免疫正常进行的保障。脑损伤病人免疫功能低下,感染发生率显著高于其他重症病人^[2]。研究发现,发生感染性并发症的脑损伤病人,参与免疫反应的中性粒细胞、T细胞和自然杀伤细胞均有不同程度的损伤,并且促炎细胞因子的分泌也处在较低水平^[3]。这表明脑损伤后免疫功能被抑制。

2 脑损伤后机体对免疫系统的调节

免疫功能正常是机体抵御病菌入侵的基础。脑损伤后机体为避免损伤部位的炎症反应波及周围神经元,通过多种途径影响免疫细胞功能和促炎细胞因子的分泌,从而抑制免疫功能:①脑损伤后应激反应使交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)兴奋,释放大量儿茶酚胺与免疫细胞上的肾上腺素能受体结合,影响免疫细胞功能;②脑损伤部位炎症反应被下丘脑感知后,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HAPA),肾上腺

产生的糖皮质激素经基因和非基因途径影响免疫细胞功能和促炎细胞因子的生成;③副交感神经系统随颅内压增高而兴奋,分泌的乙酰胆碱(acetylcholine, ACH)激活胆碱能受体,可影响促炎因子的生成与白细胞迁移;④脑组织、细胞受损破裂释放的一些具有生物活性的物质,称为损伤相关模式分子(damage-related molecular models, DAMPs),进入血液循环后,对促炎细胞因子产生影响。

2.1 脑损伤后应激反应与免疫细胞功能受损 脑损伤初期,应激反应使SNS活性增加,释放大量的儿茶酚胺进入血液循环。Akil等^[4]研究表明,脑损伤3 d内,外周血去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)含量显著增高。NA与免疫细胞的肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)结合,激活细胞间信号通路,对免疫细胞功能进行调节。研究显示,严重脑损伤病人发病24 h内CD4⁺、CD8⁺ T细胞的功能明显降低^[5]。T细胞在细胞免疫中起着关键作用,随着T细胞功能衰退,其分泌的干扰素(interferon, IFN)- γ 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等随之减少,导致促炎反应能力降低,T细胞杀伤力减弱^[6],增加感染的风险。约83%的重型脑损伤病人发病3 d内出现呼吸道感染^[7],脑损伤后使用 β -AR拮抗剂能恢复部分T细胞功能,降低感染发生率^[8]。这表明,激活的 β -AR损害T细胞功能,进而抑制机体的免疫功能。

T细胞功能衰竭伴随自身程序化细胞死亡-1(programmed cell death, PD-1)受体表达上调,可作为T细胞衰竭的典型征象。Yang等^[9]发现小鼠脑损伤后CD4⁺和CD8⁺ T细胞PD-1受体表达上调, β -受体阻滞剂普萘洛尔明显下调PD-1受体表达,明显增加CD4⁺ T细胞分泌IFN- γ 和CD8⁺ T细胞分泌TNF- α ;并且,再次用NA刺激小鼠,CD4⁺和CD8⁺ T细胞PD-1受体表达可再次上调。另外,在小鼠脑损伤模型中,NA作用后,CD4⁺和CD8⁺ T细胞超氧化物歧化

酶增多,T细胞分泌功能下降,超氧化物歧化酶清除剂可恢复部分T细胞的分泌作用^[10]。因此,SNS可能通过释放过量NA激活 β -AR,上调T细胞PD-1受体的表达和产生超氧化物歧化酶,影响T细胞功能,从而降低机体的细胞免疫能力。

在脑损伤病人中,除细胞免疫障碍外,还观察到体液免疫功能的下降。B细胞正常分泌免疫球蛋白是体液免疫的关键。研究发现,脑损伤病人IgA、IgG和IgM普遍降低^[11],阻断CD4⁺ T细胞PD-1受体的上调可以恢复B细胞功能^[9]。与脑损伤后T细胞功能衰竭的机制相结合,可以认为IgA、IgG和IgM降低不是B细胞功能被直接抑制的结果,而是因T细胞功能衰竭,间接抑制B细胞增殖导致免疫球蛋白减少,使体液免疫功能受损^[12]。但T细胞功能衰竭如何导致免疫球蛋白分泌减少,进而影响体液免疫的机制,仍有待研究。

2.2 脑损伤后糖皮质激素的基因和非基因途径 脑损伤后,除SNS兴奋影响免疫功能外,还可经HAPA释放大量糖皮质激素,作用于免疫系统。在脑损伤部位的炎症刺激下,下丘脑室旁核被激活,分泌促肾上腺皮质激素释放激素并转移到垂体。促肾上腺皮质激素释放激素在垂体中经修饰后形成促肾上腺皮质激素,促肾上腺皮质激素经血液循环到达肾上腺,促进糖皮质激素大量分泌和释放。研究表明,脑损伤后1周内血液糖皮质激素浓度显著高于正常水平,表明HAPA被激活^[13]。

糖皮质激素能通过基因和非基因的途径影响促炎细胞因子生成和免疫细胞功能。过量的糖皮质激素与糖皮质激素受体结合,形成复合物后转移至与糖皮质激素反应元件结合的细胞核中,阻断核因子- κ b等介导的基因转录途径,抑制TNF- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-6等促炎细胞因子的mRNA表达;还能与T细胞和单核细胞表达的糖皮质激素受体结合,直接诱导T细胞和单核细胞凋亡^[14]。但糖皮质激素经非基因途径损害免疫功能的具体机制尚不清楚。因此,HAPA在脑损伤后释放的过量糖皮质激素可通过基因途径影响促炎细胞因子的生成和非基因途径诱导免疫细胞凋亡来抑制免疫功能。

2.3 脑损伤后ACH分泌增加对促炎因子与白细胞的影响 迷走神经兴奋释放去甲肾上腺素和激活胆碱能抗炎途径来调节炎症反应。胆碱能抗炎途径主要是ACH与7亚型烟碱乙酰胆碱受体结合,影响促炎细胞因子分泌和白细胞的迁移、聚集,抑制免疫功能^[15]。脑损伤后,颅内压升高增加迷走神经的活性。

迷走神经释放的信号经脾神经节、脾神经,最后以肾上腺素能传递到脾脏的记忆性T细胞亚群而终止。T细胞经信号刺激产生的ACH激活巨噬细胞的7亚型烟碱乙酰胆碱能受体,减少TNF和促炎细胞因子的生成^[16]。ACH减少促炎细胞因子可能与多个细胞内通路有关,如激活c-fos基因、Jak/STAT通路抑制核因子- κ b,阻止促炎因子的基因转录^[17,18]。促炎因子的缺乏抑制机体对病菌的反应能力,增加感染风险。ACH除影响细胞因子分泌外,还损伤内皮细胞功能^[19]。

2.4 脑损伤后活性物质释放与促炎因子减少 脑损伤后免疫抑制还与受损组织释放的活性物质有关。脑损伤后,一些具有细胞生理活性的细胞溶质分子从损伤部位释放到细胞外环境中,这些分子统称为DAMPs。DAMPs被免疫细胞识别后引发强烈的无菌性炎症反应。既往普遍认为,脑损伤后DAMPs引发长期且强烈的炎症反应消耗大量促炎因子是影响免疫功能的主要因素^[15]。近来发现,DAMPs中高迁移率族蛋白1(high-mobility group Box 1, HMGB1)和热休克蛋白能通过炎症反应以外的途径影响免疫系统。HMGB1是一种调节DNA转录的核伴侣蛋白,在生理条件下,HMGB1与DNA结合以促进基因转录。在脑损伤早期,HMGB1从破损的细胞中泄漏出来,并作用于脾内单核细胞,激活Toll样受体,使Ⅱ型主要组织相容性复合物分子表达水平降低,从而使单核细胞分泌的细胞因子减少^[20],影响机体免疫功能。

热休克蛋白是控制细胞内转运和防止多肽链折叠错误的分子伴侣,在创伤后释放到细胞外。当单核细胞通过CD14/Toll样受体4复合物与热休克蛋白结合后,I κ b激酶(核因子- κ b的激活酶)不能被激活,从而阻断核因子- κ b通路^[21],使多种促炎因子的分泌通路受阻,导致免疫功能障碍。

然而,DAMPs包含受损组织释放的多种物质,变异性较大,这可能成为后续研究的热点,如DAMPs在何种状态下以消耗促炎因子为主?何种状态下以阻碍促炎因子的分泌为主?

综上所述,脑损伤后机体可经多种途径影响免疫细胞功能和促炎细胞因子的分泌,进而诱导免疫抑制。随着医疗技术的进步,脑损伤病人的救治成功率较前提高,但感染发生率仍居高不下。因此,如何阻断这些途径成为改善免疫抑制降低脑损伤后感染性并发症的关键,如使用PD-1抗体、 β -AR拮抗剂等可能成为未来降低脑损伤后感染发生率的新方法。

【参考文献】

- [1] 胡东涛, 范红庚, 韩贝贝. 伴颅脑损伤的多发伤病死率的影响因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(9): 593-595.
- [2] 翟红燕, 张启田, 梁 青. 重症颅脑损伤病人发生肺部感染的危险因素及防治[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(2): 182-185.
- [3] Hazeldine J, Naumann DN, Toman E, *et al.* Prehospital immune responses and development of multiple organ dysfunction syndrome following traumatic injury: a prospective cohort study [J]. PLoS Med, 2017, 14(7): 1-29.
- [4] Akil E, Tamam Y, Kaplan I, *et al.* Identifying autonomic nervous system dysfunction in acute cerebrovascular attack by assessments of heart rate variability and catecholamine levels [J]. J Neurosci Rural Pract, 2015, 6(2): 145-150.
- [5] Mrakovcic-Sutic I, Tokmadzic VS, Laskarin G, *et al.* Early changes in frequency of peripheral blood lymphocyte subpopulations in severe traumatic brain-injured patients [J]. Scand J Immunol, 2010, 72(1): 57-65.
- [6] Davoodzadeh GM, Kardar GA, Saeedi Y, *et al.* Exhaustion of T lymphocytes in the tumor microenvironment: significance and effective mechanisms [J]. Cell Immunol, 2017, 322(1): 1-14.
- [7] Wang JW, Li JP, Song YL, *et al.* Humoral and cellular immunity changed after traumatic brain injury in human patients [J]. Ann Clin Lab Sci, 2017, 47(1): 10-16.
- [8] Loftus TJ, Efron PA, Moldawer LL, *et al.* β -blockade use for traumatic injuries and immunomodulation: a review of proposed mechanisms and clinical evidence [J]. Shock, 2016, 46(4): 341-351.
- [9] Yang Y, Ye Y, Chen C, *et al.* Acute traumatic brain injury induces CD4⁺ and CD8⁺ T cell functional impairment by upregulating the expression of PD-1 via the activated sympathetic nervous system [J]. Neuroimmunomodulation, 2019, 26(1): 43-57.
- [10] Case AJ, Zimmerman MC, Redox-regulated suppression of splenic T-lymphocyte activation in a model of sympatho-excitation [J]. Hypertension, 2015, 65(4): 916-923.
- [11] Boddie DE, Currie DG, Eremin O, *et al.* Immune suppression and isolated severe head injury: a significant clinical problem [J]. Br J Neurosurg, 2003, 17(5): 405-417.
- [12] Wang JW, Li JP, Song Y, *et al.* Humoral and cellular immunity changed after traumatic brain injury in human patients [J]. Ann Clin Lab Sci, 2017, 47(1): 10-16.
- [13] Barugh AJ, Gray P, Shenkin SD, *et al.* Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: a systematic review [J]. J Neurol, 2014, 261(3): 533-545.
- [14] Malek H, Ebadzadeh MM, Safabakhsh R, *et al.* Dynamics of the HPA axis and inflammatory cytokines: insights from mathematical modeling [J]. Comput Biol Med, 2015, 67(1): 1-12.
- [15] Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma [J]. Nat Immunol, 2018, 19(4): 327-341.
- [16] Liu D, Li T, Luo H, *et al.* The effect of the cholinergic anti-inflammatory pathway on collagen-induced arthritis involves the modulation of dendritic cell differentiation [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 263-274.
- [17] Fang J, Wang J, Chen F, *et al.* $\alpha 7$ nAChR deletion aggravates myocardial infarction and enhances systemic inflammatory reaction via mTOR-signaling-related autophagy [J]. Inflammation, 2019, 42(4): 1190-1202.
- [18] Pepper C, Tu H, Morrill P, *et al.* Tumor cell migration is inhibited by a novel therapeutic strategy antagonizing the $\alpha 7$ receptor [J]. Oncotarget, 2017, 8(7): 11414-11424.
- [19] 蒋 薇. 胆碱能抗炎系统在中枢神经系统自身免疫性疾病中的作用机制研究[D]. 天津医科大学, 2017.
- [20] Lv R, Du L, Liu X, *et al.* Rosmarinic acid attenuates inflammatory responses through inhibiting HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway in a mouse model of Parkinson's disease [J]. Life Sci, 2019, 223(1): 158-165.
- [21] Tim K, Kox M, Vaneker M, *et al.* Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4): 551-561.

(2020-01-22 收稿, 2020-03-03 修回)