

· 综 述 ·

### 脓毒症神经调节机制的研究进展

刘辉 姚咏明

神经系统在机体炎症反应及脓毒症的发展中具有重要作用。脓毒症早期,神经系统即将炎症信息迅速传递到中枢神经,从而通过调节内分泌系统、免疫系统等影响脓毒症的病理过程。近年来的研究表明,神经系统本身也可通过神经递质直接参与调节脓毒症的发生与发展,这为脓毒症的防治提供了新思路。

#### 1 神经系统是脓毒症时传递信息的“高速公路”

外周神经可感知局部环境因素的变化,并以非连续性、闪电式方式将信息传递到大脑,启动中枢神经的调控功能,引起体温、呼吸、体内激素水平、免疫细胞活化、炎症介质产生等一系列变化<sup>[1]</sup>。这比炎症的缓慢扩散(数小时到几天)要迅速,但同时也具有短暂性的特点,主要在炎症的早期起调控作用。神经系统的炎症感知阈值较低,在组织内炎症介质浓度较低还不足以通过血液循环影响到大脑时即可感知其变化,继而将信息传递到中枢神经系统。

迷走神经的传入支可能有感知功能,是重要的感染和炎症信号快速传递途径之一。静脉注射内毒素(lipopolysaccharide, LPS)可在 10 min 内引起大鼠发生低血压,迷走神经的传入支参与了低血压的早期发生机制<sup>[2]</sup>。另外,迷走神经的传入支切除后,可导致腹腔内注射白介素-1(IL-1)的动物模型发热速度减慢。研究进一步发现,微量 LPS 或 IL-1 可以激活迷走神经的传入支,但大剂量则可通过体液途径直接影响发热中枢<sup>[3]</sup>。电生理研究观察到,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子以及可在炎症部位活化的机械刺激感受器、化学感受器、温度感受器、渗透压感受器都能刺激活化迷走神经。迷走传入神经信号的第一个中枢突触位于孤束核,损害此部位可抑制由 IL-1 引起的发热。

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(编号 G1999054203)、国家杰出青年科学基金(编号 30125020)资助项目

作者单位:100037 北京市,解放军第 304 医院全军烧伤研究所基础部

作者简介:刘辉,男,医学硕士,住院医师

通讯作者:姚咏明, E-mail: c-ff@sina.com

#### 2 下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴对脓毒症具有重要调控作用

HPA 轴是脓毒症时神经系统重要的抗炎途径。HPA 轴如果遭到破坏或功能不足,可促进脓毒症的发生和发展。已证实,外周应用 LPS 和 IL-1 $\beta$  即可通过体液途径或迷走神经等激活 HPA 轴。HPA 轴活化后,下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(corticotrophin releasing hormone, CRH), CRH 则进一步促进脑垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)。ACTH 通过血循环到达肾上腺皮质,促使其释放盐皮质激素和糖皮质激素(glucocorticoid, GC),进而调控机体炎症反应和脓毒症的病理生理过程。

GC 具有广泛而重要的抗炎效应,直接影响着脓毒症患者的病程和预后。肾上腺功能不足的脓症患者如果不接受 GC 替代疗法,可出现失控性炎症反应,最终导致死亡。糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)介导 GC 主要的生理效应,它实际上是一种配体依赖性转录因子。研究发现,GR 往往通过抑制两个重要的转录因子活化蛋白(AP)-1 和核因子(NF)- $\kappa$ B 的活性来下调基因转录。因 GR 在细胞内广泛表达,GC 对众多的细胞因子及炎症介质均具有调控作用:(1)业已明确,GC 可抑制 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、干扰素(IFN)- $\gamma$ 、IL-2、IL-8、IL-11、IL-12 及粒细胞-单核细胞集落刺激因子等重要炎症因子的基因表达;而另一方面,较高剂量 GC 可上调抗炎因子 IL-4 和 IL-10 的基因表达。(2)GC 还可下调细胞内黏附分子-1、内皮细胞-白细胞黏附分子-1、E-选择素等黏附分子的表达,并能抑制趋化因子的作用,阻止炎症细胞向炎症局部移动。(3)GC 能抑制前列腺素和一氧化氮(NO)等炎症介质的表达,从而可间接对循环系统起到一定的调节作用。此外,GC 还可通过影响淋巴细胞功能、 $\beta_2$  肾上腺素能受体、P 物质受体等参与调控脓毒症<sup>[4]</sup>。

值得一提的是,以往的研究表明,CRH 可通过促进 GC 释放发挥其抗炎效应;但新近实验发现,CRH 在体外能促进 LPS 诱导巨噬细胞合成、释放炎症因子,而早期阻断 CRH 受体 1 可明显抑制脓毒

症小鼠血浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 水平,并显著延长其存活时间<sup>[5]</sup>。

### 3 交感神经系统对脓毒症病理过程的影响

交感神经在人体内广泛分布于内脏和所有淋巴器官,是脓毒症时仅次于 HPA 轴的神经调控机制之一,通过其末梢分泌去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)影响免疫系统。肾上腺髓质在交感神经作用下可分泌肾上腺素,NE 和肾上腺素都属于儿茶酚胺类物质,刺激交感神经可使血中儿茶酚胺浓度明显升高。

儿茶酚胺的受体主要分为两类,即  $\alpha$  和  $\beta$  肾上腺素能受体,并进一步分为  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$  和  $\beta_3$  等受体亚型。研究发现,淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞及自然杀伤细胞均可表达儿茶酚胺受体,其中  $\beta_2$  肾上腺素能受体是儿茶酚胺对免疫系统进行调节的关键受体。(1)已证实,儿茶酚胺通过  $\beta_2$  肾上腺素能受体-cAMP-蛋白激酶 A 通路抑制 IL-12、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等促炎因子的合成,并上调 IL-10、转化生长因子  $\beta$  等抗炎因子的表达。但值得注意的是,在一定条件下,儿茶酚胺通过促进 IL-8、IL-1 及 TNF- $\alpha$  的产生来上调局部炎症反应<sup>[6]</sup>。(2)交感神经可明显影响淋巴细胞的流向分布。在人体中短时间应用儿茶酚胺后可迅速( $< 30$  min)动员淋巴细胞,2~4 h 后外周血自然杀伤细胞增加 4~6 倍。据报道,人体在应激状态时体内儿茶酚胺浓度升高,同时淋巴细胞和自然杀伤细胞数量呈短暂性升高。但长期应用儿茶酚胺可降低外周血中的淋巴细胞和自然杀伤细胞数量。(3)儿茶酚胺具有收缩血管的功能,在一定程度上参与了脓毒症时心血管系统的调控。已证实,脓毒症患者血中儿茶酚胺浓度升高。切断猪脓毒症模型的脊椎后,可引起更为严重的低血压。

交感神经还能分泌具有抗炎效应的神经递质腺苷和内生性阿片样肽。腺苷通过腺苷受体 2(adenosine 2 receptor, A2 receptor)促进 cAMP 生成,并进一步抑制 IL-8、IL-12、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  的合成和释放,降低氧自由基生成及自然杀伤细胞活性;同时增强 Th2 型细胞因子表达。Cohen 等<sup>[7]</sup>报道,抑制腺苷脱氨酶(此酶可降解腺苷)可明显减轻脓毒症小鼠血管内皮损伤,阻止白细胞贴壁黏附和蛋白渗出,并降低循环中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平,显著延长脓毒症小鼠的存活时间。内生性阿片样肽主要通过  $\mu$ -阿片样肽受体( $\mu$  opioid receptor, MOR)发挥抗炎功能。研究发现,内生性阿片样肽及其受体促效剂可

显著抑制结肠炎和关节炎。此外,内生性阿片样肽可能还在激活 HPA 轴中具有一定作用。

### 4 脓毒症中“胆碱能抗炎途径”

研究发现,迷走神经传出支通过抑制 TNF- $\alpha$  生成降低脓毒性休克的发生率,而乙酰胆碱是迷走神经主要的神经递质,Tracey<sup>[1]</sup>将这种抗炎机制称之为“胆碱能抗炎途径”。迷走神经是重要的副交感神经,其纤维广泛分布于拥有网状内皮系统的器官,如肝、肺、脾、肾和肠等。有资料显示,通过电刺激迷走神经传出支激活胆碱能抗炎途径,可抑制内毒素血症时肝、脾、心等组织 TNF- $\alpha$  合成并降低血清中 TNF- $\alpha$  浓度,减少脓毒症休克的发生率<sup>[8]</sup>。迷走神经切除后显著提高了炎症刺激下 TNF- $\alpha$  合成与释放,增强内毒素对动物的致死性。另据报道,原位刺激迷走神经可抑制缺血-再灌注动物模型肝和心脏的前炎症因子合成。刺激左侧或右侧的颈部迷走神经可预防缺血-再灌注动物模型发生低血压,并降低血清 TNF- $\alpha$  水平<sup>[9]</sup>。对于自身免疫性关节炎小鼠模型,刺激迷走神经明显减轻其脚爪的肿胀程度。上述资料说明胆碱能抗炎途径可特异性抑制局部炎症。

研究证实,巨噬细胞表达乙酰胆碱受体,乙酰胆碱可通过其受体抑制巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ 、IL-1 及 IL-18,但并不能影响抗炎细胞因子(如 IL-10)的合成。进一步观察发现,乙酰胆碱可降低巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  蛋白水平,但对其 mRNA 水平无明显影响,表明胆碱能受体活化在转录后水平抑制细胞因子合成。由于巨噬细胞对乙酰胆碱高度敏感,其他可分泌乙酰胆碱的非神经元细胞(如表皮细胞、T 淋巴细胞和内皮细胞)也参与调节邻近巨噬细胞的功能。

### 5 其他神经肽和神经递质

$\alpha$ -黑色素细胞刺激素( $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH)是一种来源于前阿黑皮素原的神经肽。脑垂体、淋巴细胞及单核细胞等都可产生前阿黑皮素原,在组织细胞内进一步转变为  $\alpha$ -MSH。许多实验发现, $\alpha$ -MSH 不仅具有调节色素生成的作用,还具有抑制炎症和调节免疫的功能。 $\alpha$ -MSH 可降低脓毒症患者 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子水平<sup>[10]</sup>,同时促进单核细胞产生 IL-10。有研究证实, $\alpha$ -MSH 可能通过干扰 NF- $\kappa$ B 活性来抑制炎症因子的产生。 $\alpha$ -MSH 还能有效防止中性粒细胞和巨噬细胞渗出,显著减轻小鼠 LPS 所致急性肝损害。中枢

应用  $\alpha$ -MSH 能抑制致热原引起的发热反应。临床资料显示,脓毒症患者血浆中  $\alpha$ -MSH 水平与脓毒症预后密切相关, $\alpha$ -MSH 水平较高者预后良好。动物实验证明,LPS 攻击后给予  $\alpha$ -MSH 可发挥一定治疗效果,因而  $\alpha$ -MSH 可能具有潜在的临床应用前景。

迷走神经或免疫细胞在炎症反应时可分泌血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)或垂体腺苷酸环化酶活化多肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)。VIP 属于感觉神经肽,PACAP 是 VIP 的结构相关多肽。业已明确,VIP 和 PACAP 可抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12、NO、IFN- $\gamma$  等炎症因子合成,并上调 IL-10 等抗炎因子表达。应用 VIP 或 PACAP 均能明显降低脓毒症小鼠致死性休克的发生率,PACAP 受体基因敲除小鼠对 LPS 攻击的耐受能力明显增强<sup>[11]</sup>。另据报道,VIP 和 PACAP 均能抑制 NF- $\kappa$ B 活性,从而减少巨噬细胞产生趋化因子。

P 物质(substance P, SP)及降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)都属于感觉神经肽,广泛存在于中枢和外周神经。研究发现,SP 和 CGRP 都具有促炎效应,在机体创伤愈合的炎症反应中发挥着重要调控效应,其中以 SP 的作用尤为关键。此外,NO 也是一种重要的神经递质,LPS 可诱导下丘脑室旁分泌 NO。内源性 NO 可抑制 HPA 轴对炎症刺激的反应<sup>[12]</sup>,同时其本身具有舒张血管的作用。NO 作为一种神经递质对脓毒症发展可能有一定影响。

### 6 针对神经调节机制的治疗策略

6.1 针对 HPA 轴 GC 早在 20 世纪 40 年代就已应用于临床治疗,也是现在临床上治疗脓毒症主要的神经-内分泌手段之一。临床试验表明,HPA 轴反应不足能促进急性呼吸窘迫综合征和多器官功能衰竭的发生,持续中小剂量给予氢化可的松治疗可降低其发生率,但大剂量冲击治疗不能改善患者预后<sup>[13]</sup>。

6.2 针对交感神经 (1)目前肾上腺素和 NE 在临床主要用于危重患者的升压强心治疗。然而肾上腺素和 NE 还具有一定的免疫调节作用,其中  $\beta$ 2 肾上腺素能受体是主要的效应受体。已证实,应用  $\beta$ 2 肾上腺素能受体促效剂可抑制关节炎症。(2)腺苷具有抗炎效应,柳氮磺胺嘧啶和水杨酸盐即是通过增加细胞外的腺苷浓度发挥抗炎作用。喷司他丁(pentostatin)能通过抑制腺苷降解显著改善腹腔感

染所致脓毒症大鼠的预后<sup>[14]</sup>,提示腺苷对脓毒症可能具有潜在的调节作用。

6.3 针对胆碱能抗炎途径 通过调节迷走神经活性能抑制炎症反应,非甾体类消炎药阿司匹林、吲哚美辛和布洛芬均可提高迷走神经活性,从而起到抗炎作用。新近研究发现,小分子 CNI-1493 可能通过胆碱能抗炎途径,抑制局部或全身炎症反应动物模型中 TNF- $\alpha$  合成及炎症反应<sup>[1]</sup>。也可对迷走神经直接电刺激,还可能应用药物来抑制炎症细胞上的胆碱能受体达到消炎的目的。

6.4 针对一些重要的神经肽和神经递质 (1) $\alpha$ -MSH 是具有应用前景的抗炎神经肽,大脑内应用小剂量的  $\alpha$ -MSH 即可抑制 LPS 小鼠模型肺组织髓过氧化物酶活性,并减轻由 TNF- $\alpha$  或 IL-1 引起的皮下水肿。外周使用同样可降低脓症患者全身炎症因子水平。(2)动物实验证实,VIP 和 PACAP 具有较好的治疗脓毒症效果,因而其本身及受体促效剂的研究具有潜在应用价值。

### 参考文献

- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*, 2002, 420: 853-859.
- Mailman D. A role for abdominal vagal afferents in lipopolysaccharide-induced hypotension. *Shock*, 2002, 18: 177-181.
- Hansen MK, O'Connor KA, Goehler LE, et al. The contribution of the vagus nerve in interleukin-1 $\beta$ -induced fever is dependent on dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280: R929-R934.
- Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 125-163.
- Agelaki S, Tsatsanis C, Gravanis A, et al. Corticotropin-releasing hormone augments proinflammatory cytokine production from macrophages *in vitro* and in lipopolysaccharide-induced endotoxin shock in mice. *Infect Immun*, 2002, 70: 6068-6074.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, et al. The sympathetic nerve - an integrative interface between two super-systems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*, 2000, 52: 595-638.
- Cohen ES, Law WR, Easington CR, et al. Adenosine deaminase inhibition attenuates microvascular dysfunction and improves survival in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 16-20.
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang MH, et al. Vagus

- nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405:458-462.
- 9 Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway inhibition of tumor necrosis factor during ischemia reperfusion. *J Vasc Surg*, 2002, 36: 1231-1236.
  - 10 Catania A, Cutuli M, Garofalo L, et al. Plasma concentrations and anti-L-cytokine effects of alpha-melanocyte stimulating hormone in septic patients. *Crit Care Med*, 2000, 28: 1403-1407.
  - 11 Martinez C, Abad C, Delgado M, et al. Anti-inflammatory role in septic shock of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 1053-1058.
  - 12 Beishuizen A, Thijs LG. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J Endotoxin Res*, 2003, 9: 3-24.
  - 13 Chadda K, Annane D. The use of corticosteroids in severe sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Ann Med*, 2002, 34: 582-589.
  - 14 Law WR, Valli VE, Conlon BA, et al. Therapeutic potential for transient inhibition of adenosine deaminase in systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1475-1481.

(收稿日期 2003-09-08)

(本文编辑 张和起)

(上接第 278 页)

- 2 Wascher TC, Graier WF, Bahadori B. Time course of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation*, 1994, 90: 1109-1110.
- 3 Tolins JP, Shultz PJ, Raji L, et al. Abnormal renal hemodynamic response to reduced renal perfusion pressure in diabetic rats: role of NO. *Am J Physiol*, 1993, 265(6 Pt 2): F886-F895.
- 4 倪连松, 郑景晨, 汪大望, 等. 糖尿病大鼠肾脏一氧化氮合酶异构体 mRNA 表达初步研究. *中国现代医学杂志*, 2003, 13: 34-36.
- 5 Forte P, Copland M, Smith L, et al. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet*, 1997, 349: 837-842.
- 6 周希江, 柳元宗, 吴军, 等. 2 型糖尿病伴高血压患者尿一氧化氮排量测定及其意义. *临床内科杂志*, 2001, 18: 181-183.
- 7 路影, 蓝红林, 张志刚, 等. 2 型糖尿病患者血清一氧化氮与高血压的关系. *广西医科大学学报*, 2002, 19: 64-65.
- 8 吴秀香, 董建文, 贾月霞, 等. 肾性高血压大鼠血浆及血管组织中内皮素及基础 NO 的动态变化. *高血压杂志*, 1999, 7: 366-367.
- 9 Wang XL, Mahaney MC, Sim AS, et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 3147-3153.
- 10 Suzuki H, Nagase S, Kikuchi S, et al. Association of a missense Glu298Asp mutation of the endothelial nitric oxide synthase gene with end stage renal disease. *Clin Chem*, 2000, 46: 1858-1860.
- 11 李长贵, 董砚虎, 吕文山, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与糖尿病肾病的相关性. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17: 365-366.
- 12 Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension*, 1998, 32: 3-8.
- 13 Yasujima M, Tsutaya S, Shoji M. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and hypertense. *Rinsho Byori*, 1998, 46: 1199-1204.
- 14 Jachymova M, Horky K, Bultas J, et al. Association of the Glu298Asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284: 426-430.
- 15 Benjafield AV, Morris BJ. Association analyses of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2000, 13: 994-998.
- 16 Tsujita Y, Babas S, Yamauchi R, et al. Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: The Suita Study. *J Hypertens*, 2001, 19: 1941-1948.
- 17 Kato N, Sugiyama T, Morita H, et al. Lack of evidence for association between the endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension. *Hypertension*, 1999, 33: 933-936.
- 18 Shimasaki Y, Yasue HY, Yoshimura M, et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 1506-1510.

(收稿日期: 2003-08-25)

(本文编辑 张和起)