

· 综 述 ·

应激中心脑互动的炎症语言

程金波, 卢才义

(解放军总医院老年心血管病研究所, 北京 100853)

【摘要】炎症性过程作为应激反应的整体组成部分, 由一系列特征性的炎症媒介包括细胞因子、前列腺素类物质、自由基及相关转录因子构成, 并依赖于神经内分泌及自主神经系统调控完成。在应激相关的慢性炎症过程中, 促炎细胞因子导致糖皮质激素抵抗, 使下丘脑-垂体-肾上腺轴活动的神经控制及负反馈抑制调控受损, 最终累及糖皮质激素稳态, 启动自我放大的恶性循环炎症应答过程, 称为“炎症语言”, 并成为精神性疾病、心血管系统疾病共同的病理生理学机制。

【关键词】应激; 炎症; 糖皮质激素抵抗; 精神性疾病; 心血管疾病; 炎症语言

【中图分类号】 R593

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00100

Inflammatory language between heart and brain under stress

CHENG Jinbo, LU Caiyi

(Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 As an integral part of stress response, inflammatory processes are composed of several inflammatory mediators such as cytokines, prostanoids, free radicals, and some transcription factors, and are under the control of the neuroendocrine and autonomic nervous systems. During chronic inflammatory processes related to stress, the interaction between cytokines and the HPA axis results in GC resistance, which leads not only to the hyperactivation of the HPA axis (characterized by elevation of GCs and CRH) but also to a self-amplifying vicious cycle of inflammatory response. And these inflammatory processes within the context of stress also represent the common physiopathological mechanisms in stress-related diseases, such as psychiatric disorder and cardiovascular disease.

【Key words】 stress; inflammatory processes; glucocorticoid resistance; psychiatric disorder; cardiovascular disease; inflammatory language

应激反应本身亦是一种炎症性过程是过去 20 多年中关于神经内分泌免疫研究领域的突破性认识。处于应激下的的机体将会产生包括行为、心血管活动、代谢及免疫学相关的一系列反应, 并以整体形式发生^[1]。在反复发生的心理和慢性应激刺激下, 大脑与周围系统(心血管系统)之间进行着密切的与炎症性过程相关的信息交流^[2]。本文集中探讨由糖皮质激素抵抗主导的、以下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)功能亢进及炎症因子持续存在为特征性表现的慢性应激应答过程, 并进一步提出应激下慢性炎症过程是心脑血管疾病(如抑郁症和心血管疾病)之间相互联系的炎症语言。

1 应激下炎症反应的机制

心理性应激的产生来源于个体意识到环境的压

力超出其适应范围。心理性应激原由位于边缘叶前脑包括杏仁核、海马及前额叶等在内的相关核团处理^[3]。面对现实生活中的应激时机体通常会作出双相性免疫应答: 特异性细胞或体液免疫应答的抑制同时伴随着低活动度非特异性炎症^[4], 心理性应激导致先天性免疫功能和获得性免疫功能的显著变化, 由 HPA 轴和交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)介导发生^[3,4]。

自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)藉由其位于免疫器官的交感神经纤维支配, 通过交感肾上腺系统兴奋所释放的神经递质如去甲肾上腺素和肾上腺素, 与免疫细胞上的 β 或某些细胞亚群上的 α 肾上腺素能受体结合来改变循环池中的白细胞分布并可增强单核吞噬细胞释放促炎因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β , IL-6 和 肿瘤坏死因子(tumor

necrosis factor, TNF) - α 等^[5]。而周围来源的炎症因子反过来又将影响中枢神经系统中的炎症性过程。应激诱导的炎症活动最初是由儿茶酚胺类激素主导完成的,但其作用依赖于 HPA 轴的协助:HPA 轴分泌的糖皮质激素不但在肾上腺素合成时发挥允许样作用,亦在去甲肾上腺素信号正常传导中发挥允许样作用^[6]。心理性应激还可导致迷走神经兴奋性下降。通常迷走神经通过释放乙酰胆碱与免疫应答细胞上的烟碱性受体 $\alpha 7$ 亚基结合来介导免疫抑制效应,因此迷走神经活动度的下降也可加强应激下的炎症性过程^[7]。

HPA 轴是应激反应中最终应激应答通路^[3]。应激时伴随 SNS 的激活,室旁核的中层分泌型小细胞同样被激活,使其释放促肾上腺皮质激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)以及促激素释放素类似物如精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP),并通过正中突起的垂体门脉系统,将其运输到垂体前叶进而使其分泌促肾上腺皮质激素。后者进入体循环与肾上腺皮质结合,最终产生糖皮质激素。同时室旁核 CRH 表达阳性的神经元通过发生投射至脑干蓝斑核,导致脑内去甲肾上腺素释放,并通过肾上腺皮质的神经支配增加对促肾上腺皮质激素的敏感度^[3]。由于 HPA 轴兴奋导致的循环糖皮质激素升高的活动滞后于交感肾上腺髓质系统活动,藉此可确保放大的和相对延长的应激激素分泌时相的产生^[3]。HPA 轴和 SNS 活动的整合同时与其他免疫介质级联反应耦合在慢性心理应激中起着重要的应答作用,并显示出明显的个体差异,尤其在与其相关的炎症性疾病中^[8]。

2 应激下的周围与中枢神经性炎症的相互作用

大脑是应激应答的中心器官,在应激下炎症性过程的启动、组织、适应和终止等诸多环节中起关键性作用^[9]。应激下,中枢神经系统内同样存在特征与周围炎症性过程相类似的炎症性过程,中枢神经系统和周围系统产生的炎症应答与应激各环节联系密切^[2]。

大脑主要经神经性路径和体液性路径周围的炎症信号进行联系,同时体循环中的促炎细胞因子与大脑内皮细胞上的细胞因子转运体结合并激活内皮细胞,在脑内产生第二信使如前列腺素和一氧化氮。一些特殊的细胞因子如 IL-1 可与大脑门脉上的血管周围巨噬细胞和内皮细胞上的受体结合并产生前列腺

素 E2^[10]。以上信息交流的结果将导致脑内小胶质细胞活化并产生促炎细胞因子,这些细胞因子与炎症介质如前列腺素 E2 和由小胶质细胞释放的活性氧及活性氮物质通过活化并与星形胶质细胞相互作用,使炎症信号在中枢神经系统内得以放大^[7]。核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 被证实为介导周围炎症信号向中枢神经系统传递的血脑交互界面中必需的信号分子^[7]。整个信息传递过程依赖于快速的神经性传递路径与大脑内相对缓慢的细胞信号传播路径之间的相互作用^[10]。

3 糖皮质激素抵抗主导了应激下炎症反应表型

细胞因子是应激下应答中重要的炎症介质,既可由周围单核吞噬细胞亦可由脑内如神经元、星形胶质细胞及小胶质细胞分泌产生,彼此间相互协同又相互拮抗^[11]。

促炎细胞因子如 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 通过影响 HPA 轴的负反馈调节机制,导致糖皮质激素抵抗,最终使 CRH 和循环中的糖皮质激素水平升高^[12]。临床上常表现为地塞米松抑制试验和地塞米松-促皮质激素释放素抑制试验中皮质醇含量的升高,上述试验中抑制效应缺乏也可表现为皮质醇分泌曲线异常:昼间的相对平坦及夜间相对升高的分泌相改变,以上异常改变不但可见于明显行为学异常抑郁症患者,还可见于预后不佳的心血管病患者及末期肿瘤患者^[7]。

在慢性炎症反应过程中,促炎细胞因子可作用于免疫细胞,通过 NF- κB , p38 细胞分裂素活化蛋白激酶,信号转导蛋白 5 组成的级联放大信号途径,干扰糖皮质激素受体由胞浆向细胞核传输并通过蛋白与蛋白相互作用抑制糖皮质激素受体与 DNA 的结合,从而导致糖皮质激素抵抗;细胞因子同样可以减少糖皮质激素活性 α 受体,并增加惰性 β 受体的表达^[12]。在下丘脑水平,这种细胞因子依赖的糖皮质激素抵抗将使糖皮质激素 CRH 反馈负调节受损。对于周围单核吞噬细胞以及大脑内的免疫细胞如巨噬细胞及小胶质细胞,糖皮质激素原有的抑制细胞因子产生的作用被正反馈级联放大的促炎细胞因子产生的效应所替代^[10]。

在大脑中活性不断升高的炎症应答将导致糖皮质激素对 CRH 抑制性效应的下降,从而显著强化应激反应活动,分泌亢进的 CRH 可直接通过兴奋巨噬细胞进一步强化促炎细胞因子的产生,同时通过下丘脑室旁核 CRH 表达阳性的细胞群发放投射至脑干蓝

斑核导致去甲肾上腺素的释放,最终导致交感神经系统兴奋性增加^[13]。由交感神经兴奋产生的儿茶酚胺类递质通过神经末梢支配至巨噬细胞,与其上的 α 和 β 肾上腺能受体结合,进一步增加血浆内促炎细胞因子的产生;同时儿茶酚胺与脑内的小胶质细胞上的 β 受体结合,亦可直接促进中枢神经系统内促炎细胞因子的产生^[5]。

此外,慢性应激中,糖皮质激素抵抗导致糖皮质激素 T 细胞体外增殖抑制效能的下降以及体内 T 细胞分布的改变,并表现为 Th1 和 Th2 细胞来源细胞因子比例的异常,如显著下降的 IL-10 水平和升高的 IL-6/IL-10 比例^[14]。近期关于特殊 T 细胞亚群与炎症调节的进展表明,调理性 T 细胞和辅助性 T17 细胞的功能改变对辅助性 T1 与 T2 细胞因子的表达密切相关,这些 T 细胞亦受糖皮质激素抵抗影响,并成为慢性炎症的潜在来源^[2]。

4 应激中心脑互动的炎症语言

情绪障碍性疾病和心血管疾病之间长期以来一直被认为存在着双向的联系:冠心病患者合并抑郁症的发病率较普通人群高出 3 倍多,慢性心力衰竭患者合并抑郁症的发生率将更高^[15]。与此同时,抑郁症也被认为是心脏病事件及死亡的主要诱发因素^[16]。来自于基础及临床的证据显示血液中增高的细胞因子不仅常见于抑郁症患者,同样见诸于缺血性心脏病、心力衰竭、动脉粥样硬化及高血压等心血管病患者^[15]。

早期的研究表明,中枢神经系统应用促炎细胞因子如 IL-1 β 或 TNF- α 可导致血压的升高、交感神经兴奋的增加,肾素、醛固酮和血管加压素合成的增多^[17]。进一步的研究显示,大鼠心肌梗死所致心力衰竭模型中,心肌梗死可导致其室旁核区促炎细胞因子的产生,在随后发生的心力衰竭过程中,这些细胞因子可调控室旁核内神经递质并导致交感兴奋性的增加;而长期阻断 TNF- α 可逆转室旁核区内某些升高的神经递质返回正常水平,并抑制肾交感神经兴奋性的增加^[18]。同时通过脑室内基因转染增加 IL-10 含量可缓解大鼠心肌梗死模型血流动力学及体液调节指标的异常^[19]。最近研究进展提示,细胞因子可作为神经调质与脑内血管紧张素系统相互作用,从而在心血管调节中发挥作用^[20,21]。大量的研究表明抑郁症的发生与血中、脑脊液中及不同脑区内高水平的炎症因子升高有关,高水平的促炎细胞因子如 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 与个体的抑郁症状如疲惫感、认知障碍及睡眠受损明显相关,同时亦可作为药物治疗抵抗的重要指标与因素^[22]。

5 HPA 轴功能失调是应激下心血管疾病与抑郁联系的重要环节

与心血管疾病相关的多种危险因素诸如腹性肥胖、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高血压以及糖耐量降低均被证实与应激下 HPA 轴调节功能异常有关^[23]。临床观察显示,在冠心病患者中可表现出高皮质醇血症以及皮质醇分泌曲线异常,如昼间相对平坦的分泌曲线及夜间血中高浓度含量的皮质醇。此类结果提示,HPA 轴的调节功能的异常是冠心病的重要病因^[24]。在重度抑郁症患者中也存在着类似的异常改变^[7]。

研究表明,HPA 轴功能相关多态性的改变可能增加抑郁和心血管疾病发生^[25],HPA 轴在心血管疾病与抑郁症联系中居于主导地位^[26]。HPA 轴的功能影响了抑郁症患者诸多与心血管疾病发病的相关的危险因素,并与男性抑郁症患者合并冠心病的发病机制有关,同时 HPA 轴的功能异常亦可作为男性抑郁症患者并发冠心病的死亡预测指标^[27]。此外,抑郁症状的严重程度与代谢综合征发病密切相关,并同样与 HPA 轴功能密切相关^[28]。

6 小结

综上所述,在慢性炎症应答中促炎细胞因子与 HPA 轴的相互作用将最终导致糖皮质激素抵抗,藉此不但可导致以高分泌水平的糖皮质激素及 CRH 为特征性表现的 HPA 轴功能亢进,并可诱导出现自我不断放大的促炎因子的恶性循环,促炎细胞因子一旦进入脑内,可同中枢神经系统内的细胞因子发生相互作用,影响到大脑包括神经递质代谢、神经内分泌功能、突触重塑等功能,作用于表达有大量细胞因子受体的神经环路如负责情绪、认知及决策制定的边缘叶核团以及主管犒赏相关核团如纹状体以及下丘脑^[29];并通过进一步增强涉及诸如行为、心血管功能、代谢以及免疫功能等方面发生于周围及中枢神经系统内的应激反应,构成精神性疾病(如抑郁)和心血管疾病发生的共同病理生理学机制^[15,29],从此角度出发,应激下慢性炎症过程可以被理解为是心脑血管疾病(如抑郁症和心血管疾病)之间相互联系的炎症语言。在此,我们将在应激状态下,发生于糖皮质激素抵抗之上的,以高分泌水平糖皮质激素和高分泌水平 CRH 为特征表现的慢性炎症过程,称为“炎症语言”,请同道和读者指正。而如何通过干预慢性应激下炎症性过程,逆转糖皮质激素抵抗,进而改善与之相关疾病的临床预后,必将成为下一步研究的热点^[30]。

【参考文献】

- [1] Kemeny ME, Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(8): 1009-1018.
- [2] Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(2): 226-238.
- [3] Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(6): 397-409.
- [4] Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease[J]. *JAMA*, 2007, 298(14): 1685-1687.
- [5] Johnson JD, Campisi J, Sharkey CM, *et al.* Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines[J]. *Neuroscience*, 2005, 135(4): 1295-1307.
- [6] Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, *et al.* The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation[J]. *Neuron*, 2009, 64(1): 33-39.
- [7] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(9): 732-741.
- [8] de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(6): 463-475.
- [9] McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1186(1): 190-222.
- [10] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56.
- [11] Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease[J]. *Brit J Pharmacol*, 2006, 147(S1): S232-S240.
- [12] Pace TW, Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1179(1): 86-105.
- [13] Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders[J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(9): 1554-1565.
- [14] Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1069(1): 62-76.
- [15] Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models[J]. *Stress*, 2009, 12(1): 1-21.
- [16] Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, *et al.* Depression and coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2008, 118(17): 1768-1775.
- [17] Francis J, Zhang ZH, Weiss RM, *et al.* Neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(2): H791-H797.
- [18] Kang YM, Ma Y, Elks C, *et al.* Cross-talk between cytokines and renin-angiotensin in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure: role of nuclear factor- κ B[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(4): 671-678.
- [19] Yu Y, Zhang ZH, Wei SG, *et al.* Central gene transfer of interleukin-10 reduces hypothalamic inflammation and evidence of heart failure in rats after myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2007, 101(3): 304-312.
- [20] Shi P, Raizada MK, Summers C. Brain cytokines as neuromodulators in cardiovascular control[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(2): e52-e57.
- [21] Cardinale JP, Sriramula S, Mariappan N, *et al.* Angiotensin II-induced hypertension is modulated by nuclear factor- κ B in the paraventricular nucleus[J]. *Hypertension*, 2012, 59(1): 113-121.
- [22] Robert D. Cytokine, sickness behavior, and depression[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2009, 29(2): 247-264.
- [23] Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk[J]? *Cardiovasc Res*, 2004, 64(2): 217-226.
- [24] Nijm J, Jonasson L. Inflammation and cortisol response in coronary artery disease[J]. *Ann Med*, 2009, 41(3): 224-233.
- [25] Koeijvoets KCMC, van der Net JB, van Rossum EFC, *et al.* Two common haplotypes of the glucocorticoid receptor gene are associated with increased susceptibility to cardiovascular disease in men with familial hypercholesterolemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4902-4908.
- [26] Jokinen J, Nordström P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients[J]. *J Affect Disord*, 2009, 116(1-2): 88-92.
- [27] Jonge P, Rosmalen JGM, Kema IP, *et al.* Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: a critical review of the literature[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35(1): 84-90.
- [28] Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, *et al.* Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(2): 151-159.
- [29] Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(2): 181-213.
- [30] Rohleder N, Wolf JM, Wolf OT. Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35(1): 104-114.

(编辑: 王雪萍)

