

• 综 述 •

衰老后应激-神经-内分泌-免疫系统改变在创面愈合研究中的意义

程颢 刘宏伟 综述 付小兵 审校

衰老是生物的自然现象,普遍存在于人体各个器官,这种渐进的退化过程,又称为老化。作为神经、免疫、内分泌系统在信息分子和细胞表面标志、信息储存和记忆、周期性变化,正负反馈调节以及诸多方面有共同的配体及受体,从而使机体各系统间可以相互影响,互为因果^[1,2]。所构成神经-内分泌-免疫网络(neuroendocrine-immune network)在机体衰老过程中具有重要地位,也是老年相关疾患研究中不可避免的重要调节环节^[3]。

机体神经-内分泌-免疫系统中任何一个环节发生故障就可能造成生物学效应的变化。作为人体最大的器官皮肤,同样接受大脑中枢、周围神经、内分泌、免疫系统多层次调节^[4]。因此,皮肤再生及创伤后的修复过程不可避免地受到该系统网络的影响^[5]。随着年龄的增加,人体神经-内分泌-免疫网络呈现出:应激能力的下降;神经元、内分泌腺分泌细胞、免疫细胞能力进行性减退乃至所分泌神经递质、生长因子/细胞因子和激素原发性减少;靶组织及效应器官与神经末梢的突触联系减少、各类受体的分布减少、对生长/细胞因子、激素的敏感性降低,对刺激的察觉、靶组织反应和最后负反馈能力的下降。归纳起来,表现为皮肤内各种细胞数量的减少,应激和代谢能力的降低,再生能力减弱。因此,随年龄的增长皮肤易发生脱水,皮脂腺、汗腺萎缩,导致脂质和汗液分泌功能减退,出现老年性皮肤干燥、脱屑。另一方面,毛发生长速度变缓、头发变稀、头发色素减少。胶原合成能力下降,皮肤变薄,毛细血管稀疏、面部发白。脂肪组织减少,造成皮下组织皱缩,产生皱纹。总之,进入中老年阶段,皮肤器官在形态和功能上发生一系列神经-内分泌-免疫系统的变化^[6]。而作为特殊的群体,老年患者的创伤修复

所表现难愈问题越来越受到人们的关注^[7~11]。我们希望以应激为切入点,通过神经-内分泌-免疫网络在衰老过程中的变化特点可能对创面愈合进程改变情况的探讨,深入研究创面愈合的机制,并以此促进老年性创面难愈问题^[12]的解决。

1 衰老后应激系统变化及对愈合影响

应激是外环境刺激下,机体出现的综合应答状态,包括精神、神经、内分泌和免疫等方面的反应,中枢神经系统是应激反应的调控中心。当机体受到躯体、精神等应激源刺激后,与应激最密切相关的中枢神经系统部位,如边缘系统的皮层、杏仁体、海马、脑桥的蓝斑等处,可出现活跃的神经传导、神经递质以及神经内分泌变化。而且在应激时中枢神经系统的多巴胺能神经元、5-羟色胺能神经元、 γ -氨基丁酸能神经元及阿片肽能神经元也都有相应变化,参与神经精神反应。应激时内分泌系统的活动与神经系统密不可分,二者所形成的下丘脑-垂体轴系统及其分泌的相关激素是应激反应的关键。主要包括应激对蓝斑-交感-肾上腺髓质轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-甲状腺轴的影响。神经内分泌系统是机体稳定内环境的重要系统,而作为机体另一个防御系统的免疫系统与之也存在着相互联系。免疫系统在应激状态下主要由以下三条途径进行调节:神经内分泌激素、肾上腺皮质激素和生长激素。这种联系同样是以三大调节系统共有的化学信息分子(神经递质、神经肽、细胞因子)及其受体来实现的。他们对炎症介质、细胞因子的生成、释放和激活产生作用,也对所有免疫细胞,包括淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell)、中性粒细胞和胸腺细胞等均具有促进分化和加强功能的作用,故在

收稿日期:2007-03-27

基金项目:国家重点基础研究发展规划资助项目(2005CB522603);国家自然科学基金面上项目(30570575);广东省自然科学基金资助项目(06019692);全军医学科学技术研究“十一五”计划项目(06MB160)

作者单位:510010 广州市,解放军广州军区总医院整形外科(程颢);510630 广州市,暨南大学华侨医院整形外科(刘宏伟);100037 北京市,解放军总医院基础医学所(付小兵)

作者简介:程颢,男,1967年5月生,江苏省徐州市,医学博士,副主任医师,E-mail:chengbiaocheng@sohu.com, Tel:020-36653528

通讯作者:付小兵,E-mail: fuxb@cgw.net.cn, Tel:010-66867394

体内有广泛增强免疫功能的作用。伴随机体的衰老,神经、内分泌、免疫系统的退化,而发生机体应激能力下降。而应激能力的改变又可以进一步影响神经、免疫和内分泌系统^[13]。应激(包括心理应激)可能造成神经内分泌系统稳定性改变,引起许多皮肤疾患,包括创面愈合的失调^[14]。虽然有关心理应激与创面愈合方面的研究极少^[15,16]。但研究显示,老年患者发生的愈合延迟与神经内分泌反应和日益变化的应激状态相关,加强锻炼能够对抗老年患者的生理功能和心理功能减弱造成的愈合障碍^[17]。因而心理状态对创面愈合能力的干扰决定了机体衰老后的应激能力下降也成为老年皮肤愈合障碍的重要因素^[18,19]。

2 衰老后神经-内分泌-免疫系统变化及其愈合特点

高等动物在发育、成熟和衰老过程中的巨大变化,很大程度上是受神经-内分泌调节,当然也有不少学者把他们的变化视为一种免疫现象。认为衰老是由于自身识别的改变,使体内发生自身抗体的破坏过程。总之,该过程包括对刺激的察觉、靶组织反应和最后通过负反馈作用恢复静止水平。

随着人体的老化,大脑的重量随年龄的增长而减轻,大脑皮层的变化使感受器的兴奋性减弱,对外界的刺激(即应激能力)表现迟钝。老年人皮肤中的感觉神经末梢传导速度减缓虽然不明显,但是各种感觉的阈值发生改变。Besne 等^[20]对 82 例 20~93 岁年龄组的皮肤分析结果表明,年龄增长,表皮神经密度下降。另外,上皮角化、皮肤增厚、神经末梢退化,即老年人的痛、温、触觉敏感性减退。同时,皮肤诸多的生理功能(如代谢、免疫等)也都与神经支配密不可分,如发汗、免疫反应、体温调节和 DNA 修复能力等。另外,皮肤中感觉神经释放的神经肽不仅可以满足皮肤中的神经支配的要求,更是直接调节角质形成细胞、朗格罕氏细胞、肥大细胞、微血管内皮细胞和浸润的免疫细胞功能的重要物质。特别是速激肽 P 物质(substance P, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide)和生长抑素(somatostatin)等对细胞的增殖、细胞因子的产生等都有调节作用。年龄增长后,感觉神经肽的释放减少,对皮肤各类细胞的作用减弱^[20]。

衰老后出现机体内分泌器官的萎缩和分泌减少,造成激素和激素前体异常或合成异常,靶腺及效应器上相应的激素受体发生质和量的改变,从而引

起激素受体的亲和力降低或进入胞内生化反应异常^[21]。或者虽然血浆激素水平正常,但在应激情况下,因内分泌腺储备功能减退产生异常。

老年人免疫系统则表现出细胞免疫功能减退和体液免疫不足^[22]。具体来讲就是免疫细胞绝对数值降低(包括淋巴细胞总数减少和 T 细胞减少);单个免疫细胞的活性减退(包括 T 细胞和 B 细胞的活性降低);免疫细胞亚群减少(如抑制性 T 细胞的减少)。免疫机能的减退既可以是上述任何一种改变引起,也可能是几种细胞之间和几个因素同时存在缺陷,后者所引起的免疫反应紊乱更为明显。衰老过程中,胸腺上皮细胞网状结构裂解为小囊状,囊中不含胸腺淋巴细胞和上皮细胞,而为巨噬细胞、浆细胞和成纤维细胞所替代。胸腺退化是老年免疫功能减退最主要的因素,它能够导致 T 细胞各亚群的生成和功能随之减少和降低,以及 T 细胞活化途径发生障碍,故机体免疫功能下降。最终导致机体的免疫应答随时间向记忆型转变,即对曾经遇见的抗原能够产生应答,而对初次抗原刺激的应答能力下降。免疫活性细胞均可分泌引导免疫细胞间相互作用的物质白细胞介素(interleukin, IL)。衰老后机体 IL 的产生减少, T 细胞增殖力减弱导致免疫缺陷、免疫应答能力降低。老年人的体液免疫特点表现为对外源性抗原应答能力差而对内源性抗原的反应性相对增高,特异性抗体生成能力弱。另外,免疫细胞能合成某些神经递质样物质和激素。目前已发现的这类激素多达 20 多种。如脑啡肽、内啡肽、促肾上腺皮质激素、促甲状腺素、生长激素、催乳素、绒毛膜促性腺激素、血管活性肠肽、生长抑素、催产素、CGRP 和 SP 等。免疫细胞数量的减少,也是激素水平下降的原因之一。老年化的皮肤中,朗格罕氏细胞、T 淋巴细胞减少,自然皮肤本身的免疫功能下降。肥大细胞的数目减少,造成了对组胺和肥大细胞脱颗粒剂的反应减弱,皮肤血管舒缩功能降低及渗出减少,这也是老年皮肤对刺激应激能力降低的一个原因。

神经-内分泌-免疫系统的变化可以造成创面愈合发生一系列的改变,包括创面愈合三个阶段:炎症期、增殖期和重塑期均受调节。

伴随年龄增长,中枢神经退化、感觉神经传入系统逐渐发生的功能性紊乱,对创伤后的应激能力减退,修复时的炎症发生、血管生长过程受到影响^[23,24]。另一方面,激素系统严重影响组织的修复能力^[25]。各类激素中尤以性腺激素的变化最为突出。它们下调中性粒细胞、T 细胞和巨噬细胞诱发

的趋化因子 CXCL8、CXCL10、CCL5, 改变胶原合成能力^[28]。同时影响巨噬细胞分泌神经生长因子 (nerve growth factor) 和血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial cell growth factor)、角质形成细胞分泌粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 以及成纤维细胞分泌碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor) 和转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$)。从而导致神经再支配、炎症过程、再上皮化和细胞外基质的状态发生变化^[27]。而众多免疫细胞和细胞因子参与启动机体局部和全身的免疫防御、细胞再生和组织重建过程。当机体受到创伤应激后会引起多形核白细胞、单核吞噬细胞、自然杀伤细胞、T 和 B 淋巴细胞和补体激发物进行免疫防御反应。在创伤愈合中单核巨噬细胞、T 淋巴细胞及单核因子、淋巴因子、粘附分子和趋化因子等免疫因子的调控使创面得以修复。由于机体的衰老, 可以造成巨噬细胞、中性粒细胞信号转导和功能减退^[28,29]。进而引起免疫能力下降, 导致炎症反应的改变、细胞外基质成分沉积和微血管形成障碍, 影响创面愈合的进程^[30~32]。

3 小结

神经-内分泌-免疫调节是一个十分精细的网络系统, 该网络在创面愈合的过程中发挥着巨大的作用^[33,34]。在应激状态下, 机体可经过该网络中的三大系统的作用来达到稳定内环境及保护、防御的目的。加强老化过程中应激-神经-内分泌-免疫系统基础理论的研究, 一方面可以了解衰老所受神经递质、神经肽、激素和细胞因子及其受体调节研究的新进展, 另一方面有助于深入探讨老年性愈合困难的机制。

伴随着老龄化人群数量的增加, 如何解决这类患者创面难愈的问题, 减轻整个社会的负担, 已成为当今创伤领域一项极为迫切的任务。我们希望通过对应激-神经-内分泌-免疫系统相关研究的回顾, 以及未来继续深入研究的方向探讨, 使未来有可能通过外界多种方式激发并提高老年人的应激反应能力, 从而改善他们的神经、内分泌和免疫调节功能, 进而加速老年性创面愈合障碍难题的解决。

参考文献

[1] Goldman N, Turra CM, Gleit DA, et al. Physiological

dysregulation and changes in health in an older population. *Exp Gerontol*, 2006, 41: 862-870.

- [2] 曾尔亢, 杨蕊敏, 王红, 等. 衰老机制研究的新时代. *中国社会医学杂志*, 2006, 23: 74-77.
- [3] Hannestad J, Monjil DF, Diaz-Esnal B, et al. Age-dependent changes in the nervous and endocrine control of the thymus. *Microsc Res Tech*, 2004, 63: 94-101.
- [4] Brazzini B, Gherstetich I, Hercogova J, et al. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship between mind and skin. *Dermatol Ther*, 2003, 16: 123-131.
- [5] 付小兵, 程 飏. 重视神经、内分泌与免疫机制在皮肤修复与再生中作用的研究. *中国修复重建外科杂志*, 2006, 20: 331-335.
- [6] Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol*, 2005, 11: 221-235.
- [7] Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg*, 2004, 28: 321-326.
- [8] Nomura Y. Structural change in decorin with skin aging. *Connect Tissue Res*, 2006, 47: 249-255.
- [9] Boukamp P. Skin aging: a role for telomerase and telomere dynamics? *Curr Mol Med*, 2005, 5: 171-177.
- [10] Li L, Mac-Mary S, Sainthillier JM, et al. Age-related changes of the cutaneous microcirculation *in vivo*. *Gerontology*, 2006, 52: 142-153.
- [11] Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. *Skin Res Technol*, 2006, 12: 145-154.
- [12] Crooks A. How does ageing affect the wound healing process? *J Wound Care*, 2005, 14: 222-223.
- [13] Phillips AC, Burns VE, Lord JM. Stress and exercise: getting the balance right for aging immunity. *Exerc Sport Sci Rev*, 2007, 35: 35-39.
- [14] Gajendrareddy PK, Sen CK, Horan MP, et al. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates stress-impaired dermal wound healing. *Brain Behav Immun*, 2005, 19: 217-222.
- [15] Urpe M, Buggiani G, Lotti T. Stress and psychoneuroimmunologic factors in dermatology. *Dermatol Clin*, 2005, 23: 609-617.
- [16] Kiecolt-Glaser JK, Loving TJ, Stowell JR, et al. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62: 1377-1384.

(下转第 444 页)

- [13] Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res*, 2003, 37: 809-814.
- [14] 阎北风, 宋晓婕. 瘦素与免疫因素的相关研究. *数理医药学杂志*, 2004, 17: 495-497.
- [15] Hosoi T, Okuma Y, Ono A, et al. Subdiaphragmatic vagotomy fails to inhibit intravenous leptin-induced IL-1 β expression in the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 282: R627-R631.
- [16] Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J*, 1999, 13: 1231-1238.
- [17] 赖燕蔚, 王建雄. 中老年多发性硬化 32 例临床分析. *中国老年学杂志*, 2006, 26: 1746-1747.
- [18] 朱潇颖, 赵永波. 多发性硬化的发病机制. *上海交通大学学报(医学版)*, 2006, 26: 1190-1192.
- [19] 陈忠伦, 李作孝. 瘦素与多发性硬化. *中华神经医学杂志*, 2004, 3: 232-234.

(上接第 440 页)

- [17] Emery CF, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, et al. Exercise accelerates wound healing among healthy older adults; a preliminary investigation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60: 1432-1436.
- [18] Gupta MA, Gilchrist BA. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatol Clin*, 2005, 23: 643-648.
- [19] Besne I, Descombes C, Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol*, 2002, 138: 1445-1450.
- [20] 付小兵, 程飏. 老年化皮肤特点与创面愈合的关系. *中华老年多器官疾病杂志*, 2002, 1: 229-231.
- [21] Phillips TJ, Demircay Z, Sahu M. Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med*, 2001, 17: 661-672.
- [22] Burns EA. Effects of aging on immune function. *J Nutr Health Aging*, 2004, 8: 9-18.
- [23] Khalil Z, Helme R. Sensory peptides as neuromodulators of wound healing in aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1996, 51: B354-B361.
- [24] Khodr B, Khalil Z. Modulation of inflammation by reactive oxygen species; implications for aging and tissue repair. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30: 1-8.
- [25] Fimmel S, Zouboulis CC. Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men. *Aging Male*, 2005, 8: 166-174.
- [26] Quatresooz P, Pierard-Franchimont C, Gaspard U, et al. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy. *J Cosmet Dermatol*, 2006, 5: 3-8.
- [27] Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci*, 2005, 38: 1-7.
- [28] Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, et al. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell*, 2004, 3: 161-167.
- [29] Fulop T, Larbi A, Douziech N, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell*, 2004, 3: 217-226.
- [30] Swift ME, Burns AL, Gray KL, et al. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol*, 2001, 117: 1027-1035.
- [31] Ashcroft GS, Mills SJ, Ashworth JJ. Ageing and wound healing. *Biogerontology*, 2002, 3: 337-345.
- [32] Agah A, Kyriakides TR, Letrondo N, et al. Thrombospondin 2 levels are increased in aged mice; consequences for cutaneous wound healing and angiogenesis. *Matrix Biol*, 2004, 22: 539-547.
- [33] 程飏, 付小兵, 盛志勇. 雌激素与创面愈合. *创伤外科杂志*, 2005, 7: 468-470.
- [34] 付小兵, 程飏. 重视老龄化对创面愈合影响的研究. *创伤外科杂志*, 2005, 7: 385-387.