

· 综述 ·

神经-内分泌-免疫网络和脓毒症

叶慧 翟茜 方向明

浙江大学附属第一医院麻醉科, 杭州 310003

通信作者: 方向明, Email: xiangming_fang@163.com

【摘要】 脓毒症是感染引起的机体炎症免疫等反应异常, 导致危及生命的器官功能障碍。脓毒症时机体不仅存在免疫系统紊乱, 亦并存下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)功能受损及激素分泌失调。迄今已有大量研究证实 HPA 轴及肾上腺微环境在脓毒症发生、发展中具有关键作用, 然而其分子机制及交互作用仍有待阐明。文章探讨神经-内分泌-免疫网络在脓毒症发生、发展中的作用, 简述脓毒症发生时 HPA 轴功能紊乱及肾上腺功能相对不全的现状, 系统性回顾神经-内分泌-免疫网络如何参与调控脓毒症发生、发展及其预后, 重点阐述脓毒症时 HPA 轴功能和肾上腺微环境的改变并探讨可能的分子机制。脓毒症的神经-内分泌-免疫网络分子机制有重大科学价值, 将为脓毒症防治提供新途径。

【关键词】 脓毒症; 神经-内分泌-免疫网络; 肾上腺; 下丘脑-垂体-肾上腺轴

基金项目: 国家自然科学基金(81471838)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.05.016

Neuroendocrine immune network and sepsis

Ye Hui, Zhai Qian, Fang Xiangming

Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Xiangming Fang, Email: xiangming_fang@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by unregulated host response to infection. During sepsis, the body presents immune system disorder, and impaired hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, which results in unregulated hormone secretion. Although a great number of studies have demonstrated the pivotal role of HPA axis and adrenal gland microenvironment in the progression of sepsis, its molecular mechanisms are not clarified. This review is designed to discuss the role of neuroendocrine immune network during the progression of sepsis. This review described the condition of HPA axis dysfunction and the relative adrenal insufficiency during sepsis, systematically introduces how neuroendocrine immune network are involved in the progress and prognosis of sepsis, and to further elaborate the changes in HPA axis and adrenal gland microenvironment and explore possible molecular mechanisms. The molecular mechanism of neuroendocrine immune network during sepsis is important and is helpful to provide new approaches to treatment of septic patients.

【Key words】 Sepsis; Neuroendocrine immune network; Adrenal gland; Hypothalamus-pituitary-adrenal axis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81471838)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.05.016

脓毒症是感染引起的机体炎症免疫等反应异常, 导致危及生命的器官功能障碍, 进一步可发展为脓毒症休克, 具有高发生率和病死率的特点, 是威胁全球人类健康的难治性疾病^[1]。脓毒症时机体不仅存在免疫系统紊乱, 亦并存下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)功能受损, 导致肾上腺功能相对不全^[2,3]。既往学者们已经提出脓毒症状态下肾上腺皮质功能相对不全的概念, 即肾上腺皮质无法适应机体的需求, 合成和释放足够的糖皮质激素(人体中称之为皮质醇, 啮齿动物

体内称之为皮质酮)至外周, 以适应机体应激反应需要的一种状态^[4,6]。流行病学资料显示危重病患者肾上腺功能不全的发生率为 10%~20%, 其中脓毒症患者中肾上腺功能不全的发生率高达 25%~60%^[7]。研究表明, 脓毒症患者并发肾上腺功能相对不全直接影响患者的生存时间及治疗策略, 且肾上腺微环境在其中发挥关键作用^[8,9]。虽然对脓毒症发病过程中 HPA 轴功能紊乱病理机制的研究逐年增加, 但神经-免疫-内分泌网络复杂的调控过程, 致使研究较难突破。因而深入探讨脓毒症时 HPA 轴和肾上腺功能变

化的病理生理机制,对防治肾上腺功能相对不全,改善脓毒症预后具有重要的临床意义。

1 神经-内分泌-免疫网络在脓毒症发生、发展中的作用

机体炎症免疫反应失衡是脓毒症发生、发展的主要病理生理机制。随着对神经科学及神经-内分泌-免疫网络研究的不断深入,神经、内分泌系统在调节脓毒症炎症免疫中的作用逐渐被揭示。一方面,神经系统通过发出神经纤维至外周器官,从而调节内、外分泌腺体的分泌功能,维持内、外环境稳态;另一方面,通过广泛分布的神经突触及其释放的神经递质、神经肽、神经激素和细胞因子等物质参与调节体内炎症免疫功能。除此之外,循环中炎症因子、激素又可反馈作用于神经、内分泌系统,从而发挥相互调节作用,维持神经-内分泌-免疫网络处于平衡状态。

脓毒症时,中枢神经系统主要通过 HPA 轴和炎症反射,调控外周炎症免疫反应,避免过度炎症反应导致组织损伤、器官功能障碍,恶化患者预后^[10-11]。内毒素或炎症因子等刺激信号可经传入迷走神经激活 HPA 轴,通过肾上腺皮质细胞释放的糖皮质激素发挥外周抗炎作用。这种以 HPA 轴为主的内分泌系统调节方式相对较缓慢,并且作用时间较持久。然而,神经系统通过直接的神经反射调节方式则作用迅敏,并且作用范围较广。两种调节方式相互协同,共同维持机体内外环境的稳态。

Tracey 首次发现,电刺激传出迷走神经可诱导乙酰胆碱释放,后者作用于巨噬细胞表面的胆碱能 N 受体 α_7 亚基,抑制巨噬细胞炎症反应,从而降低血清和器官中促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,延缓休克的发生。这条通路被命名为“胆碱能抗炎通路”。进一步研究发现,胆碱能抗炎通路可能经过两级神经元调节单核/巨噬细胞 TNF- α 的合成:节前神经元位于迷走神经运动背核,节后神经元来自腹腔肠系膜上神经丛,在脾神经中穿行^[12-13]。更有意义的是,Ben-Shaanan 等^[14]新近发现激活大脑奖赏系统关键核团腹侧被盖区的多巴胺能神经元,可以增强机体固有和适应性免疫反应,并且交感神经(主要由儿茶酚胺神经纤维组成)可能介导了该免疫增强效应。本课题组 2017 年采用光敏感遗传技术,首次报道基底前脑胆碱能神经元的激活,能够显著降低盲肠结扎穿孔法脓毒症模型小鼠血清和脾的促炎因子水平,并且可以被颈部迷走神经切断术逆

转,表明选择性激活脓毒症小鼠的基底前脑胆碱能神经元可通过迷走神经发挥外周抗炎效应;进一步研究揭示其抗炎效应的中枢机制是激活的基底前脑的胆碱能神经元将信号传递至迷走神经背核/腹侧孤束核的多巴胺能神经元,从而兴奋外周迷走神经,发挥外周抗炎效应^[15]。因此,该研究首次利用光遗传技术证实了基底前脑胆碱能神经元在脓毒症炎症反应中的作用,拓展了胆碱能中枢抗炎通路的大脑皮质环路理论,为脓毒症的神经免疫调控机制提供了全新展望。

2 HPA 轴功能紊乱及肾上腺微环境异常介导脓毒症的发生、发展

生物体通过对各类威胁机体或心理的刺激做出适应性反应,从而维持机体稳态。这种机体的防御机制称之为应激反应,主要通过 HPA 轴和交感-肾上腺髓质系统发挥作用。其中,肾上腺是应激系统的主要效应器官。脓毒症早期 HPA 轴快速激活,激素释放失去昼夜节律,外周血促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及皮质醇水平急剧升高^[16];随后患者出现血浆皮质醇水平急剧升高、ACTH 水平下降的“激素分离现象”,可能引起患者晚期肾上腺皮质萎缩^[17-18]。ACTH 与皮质醇的异常释放影响重症患者的不良预后,且完整的肾上腺应激反应对于脓毒症或脓毒性休克患者的生存十分关键^[8,19]。随着人们对肾上腺解剖结构、细胞组成、分子免疫学的不断了解,发现肾上腺内的皮质细胞、髓质细胞与上皮细胞等,与原位或募集的炎症免疫细胞产生相互作用,形成复杂的肾上腺微环境。研究表明,肾上腺微环境在危重病患者以及脓毒症患者的皮质激素合成分泌过程中发挥关键调节作用,肾上腺微环境的改变导致皮质激素水平异常是影响脓毒症预后的重要因素^[6-8]。

研究表明,脓症患者 HPA 轴的功能易发生紊乱,淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等多种免疫细胞可能介导了这一过程。研究发现,当机体发生全身炎症反应或脓毒症时,早期能够诱导黏附分子(包括细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 等)表达升高,并且肾上腺实质细胞高表达大量趋化因子(趋化因子 4、5 和 22,趋化因子配体 2 和 11 等),从而促使大量中性粒细胞募集至感染部位^[20]。进一步,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、病原微生物的共同刺激下形成胞外诱捕网,引起局部大量炎症因子的释放,从而导致肾上腺皮质激素水平异常,

引发 HPA 轴功能障碍^[7,21]。同时,炎症或感染刺激可能影响肾上腺组织巨噬细胞亚群发生改变,LPS 刺激能够早期(LPS 腹腔注射后 3 h)诱导肾上腺巨噬细胞表面标记物 CD11b、F4/80 和 CD68 的表达下降,而后(LPS 腹腔注射后 24 h)又显著升高^[20]。

研究表明不仅免疫细胞 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 信号通路参与脓毒症时 HPA 轴功能的调节作用,而且肾上腺皮质细胞表达的模式识别受体在脓毒症的发生、发展中也发挥重要作用。Kanczkowski 等^[22]研究发现,系统性敲除髓样分化蛋白 88 基因的小鼠,LPS 诱导肾上腺炎症反应和 HPA 轴活化显著减轻,然而,选择性敲除肾上腺皮质细胞髓样分化蛋白 88 基因的小鼠并无影响。以上结果提示,免疫细胞而非肾上腺皮质细胞本身的 TLR 信号通路,介导了脓毒症时肾上腺的炎症反应和 HPA 轴活化。肾上腺皮质细胞表面表达多种模式识别受体,如清道夫受体、TLR2、TLR4 等^[19,23]。B 类 I 型清道夫受体是高表达于肾上腺皮质细胞的清道夫受体,主要通过捕获酯化胆固醇,促进皮质醇合成;进一步研究证实肾上腺皮质细胞表面 B 类 I 型清道夫受体基因缺失导致肾上腺皮质功能障碍,从而增加脓毒症小鼠病死率^[6,19]。

肾上腺微环境在调节肾上腺组织激素合成分泌过程中发挥重要作用,进而激素又通过平衡固有免疫与适应性免疫反应、炎症基因表达,从而对外周组织器官发挥效应作用。已知糖皮质激素可在胞质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 的作用下,下调转录因子 NF- κ B 与核转录因子激活蛋白-1 发挥免疫抑制与抗炎效应^[24];最新研究表明,糖皮质激素还可通过作用于脾与肝 I 类固有淋巴细胞膜表面的 GR,抑制 γ 干扰素的产生,可能参与 IL-10 介导的内毒素耐受,在细菌感染引起的早期炎症反应中发挥重要调节作用^[25]。糖皮质激素亦可与 GR 相结合,破坏 T 细胞表面受体的完整性,抑制丝裂原激活的蛋白激酶、磷脂酰肌醇-3-羟激酶等信号通路激活,达到快速抑制 T 细胞受体介导的信号通路的作用,或通过诱导 T 细胞凋亡而抑制 T 细胞功能;长期使用糖皮质激素引起辅助性 T 细胞 1 与辅助性 T 细胞 2 的比例减少,主要组织相容性复合体 II 和共刺激分子下调,炎症因子转录水平下降^[26-28]。糖皮质激素已被应用于类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、肾病综合征、脓毒症等自身免疫性/严重感染

性疾病的临床治疗,然而其介导的机体炎症、免疫抑制效应亦可增加机体感染风险。因此,在临床应用过程中,处理好糖皮质激素的双刃剑作用十分重要。

肾上腺是 HPA 轴的靶器官,同时也是神经-内分泌-免疫网络的重要效应场所,在脓毒症发生、发展过程中发挥关键作用。动物实验研究表明小鼠遭遇脓毒症打击后,HPA 轴功能障碍和肾上腺炎症反应加重将恶化脓毒症预后^[7];临床研究发现脓毒性感染性休克患者及肾上腺体积增大的患者主要与肾上腺出现血管增生、血流增加有关,与肾上腺水肿和坏死无关;进一步有学者通过计算机断层扫描评估肾上腺体积大小,证实体积小于 10 cm³ 显著增加感染性休克患者 28 d 病死率^[29-30]。因此,从临床角度,关注肾上腺功能和形态学改变将有利于指导脓毒性休克患者危险分层,为脓毒症的精准治疗提供新思路。

3 展 望

近期研究表明,中枢神经系统(如大脑皮质、基底前脑、中脑和脑干)中的许多结构都参与机体免疫炎症的调节,尤其下丘脑和边缘系统是神经内分泌和自主神经系统的调控中心。中枢神经系统可以通过 HPA 轴对免疫器官的直接神经支配,调节外周免疫系统;同样,外周免疫炎症反应的信息可经由神经和体液途径传入中枢神经系统,进一步影响神经元的活动。参与外周免疫功能调节的部分脑区或环路将成为深部脑刺激的重要靶点;调控神经环路或具体核团,增强脓毒症患者的免疫功能及减轻全身炎症,人工智能等,将是危重病治疗的未来;神经肽、激素和神经递质如何调节免疫炎症细胞功能及其机理研究,围手术期奖赏系统增强免疫的神经生物学等基础研究迫在眉睫。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377. DOI:10.1007/s00134-017-4683-6.
- [2] 徐锐,杜权. 脓症患者肾上腺皮质功能不全的新认识[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(6): 554-558. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.06.016.
- [3] Annane D. The role of ACTH and corticosteroids for sepsis and septic shock: an update [J/OL]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7: 70. DOI:10.3389/fendo.2016.00070.
- [4] Nicolaides NC, Kyrtzi E, Lamprokostopoulou A, et al. Stress, the

- stress system and the role of glucocorticoids [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2015, 22(1-2): 6-19. DOI:10.1159/000362736.
- [5] de Jong MF, Molenaar N, Beishuizen A, et al. Diminished adrenal sensitivity to endogenous and exogenous adrenocorticotrophic hormone in critical illness: a prospective cohort study [J/OL]. *Crit Care*, 2015, 19: 1. DOI:10.1186/s13054-014-0721-8.
- [6] Annane D, Pastores SM, Arlt W, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(12): 1781-1792. DOI:10.1007/s00134-017-4914-x.
- [7] Jennewein C, Tran N, Kanczkowski W, et al. Mortality of septic mice strongly correlates with adrenal gland inflammation [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (4): e190-e199. DOI:10.1097/ccm.0000000000001373.
- [8] Kanczkowski W, Sue M, Bornstein SR. Adrenal gland microenvironment and its involvement in the regulation of stress-induced hormone secretion during sepsis [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7: 156. DOI:10.3389/fendo.2016.00156.
- [9] Kanczkowski W, Sue M, Zacharowski K, et al. The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 408: 241-248. DOI:10.1016/j.mce.2014.12.019.
- [10] Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21 (6): 727-735. DOI:10.1016/j.bbi.2007.05.005.
- [11] Andersson U, Tracey KJ. Neural reflexes in inflammation and immunity [J]. *J Exp Med*, 2012, 209 (6): 1057-1068. DOI:10.1084/jem.20120571.
- [12] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462. DOI:10.1038/35013070.
- [13] Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. Neural inhibition of inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *J Endotoxin Res*, 2003, 9(6): 409-413. DOI:10.1179/096805103225002755.
- [14] Ben-Shaanan TL, Azulay-Debby H, Dubovik T, et al. Activation of the reward system boosts innate and adaptive immunity [J]. *Nat Med*, 2016, 22(8): 940-944. DOI:10.1038/nm.4133.
- [15] Zhai Q, Lai D, Cui P, et al. Selective activation of basal forebrain cholinergic neurons attenuates polymicrobial sepsis-induced inflammation via the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(10): e1075-e1082. DOI:10.1097/ccm.0000000000002646.
- [16] Wahab F, Atika B, Oliveira-Pelegrin GR, et al. Recent advances in the understanding of sepsis-induced alterations in the neuroendocrine system [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2013, 13 (4): 335-347. DOI:10.2174/1871530313666131211120723.
- [17] Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (16): 1477-1488. DOI:10.1056/NEJMoa1214969.
- [18] Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, et al. Disso-ciation of ACTH and glucocorticoids [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19(5): 175-180. DOI:10.1016/j.tem.2008.01.009.
- [19] Gilibert S, Galle-Treger L, Moreau M, et al. Adrenocortical scavenger receptor class B type I deficiency exacerbates endotoxic shock and precipitates sepsis-induced mortality in mice [J]. *J Immunol*, 2014, 193 (2): 817-826. DOI:10.4049/jimmunol.1303164.
- [20] Kanczkowski W, Chatzigeorgiou A, Samus M, et al. Characterization of the LPS-induced inflammation of the adrenal gland in mice[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 371(1-2): 228-235. DOI:10.1016/j.mce.2012.12.020.
- [21] Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 519-531. DOI:10.1038/nri3024.
- [22] Kanczkowski W, Alexaki VI, Tran N, et al. Hypothalamo-pituitary and immune-dependent adrenal regulation during systemic inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (36): 14801-14806. DOI:10.1073/pnas.1313945110.
- [23] Bornstein SR, Schumann RR, Rettori V, et al. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in human adrenals [J]. *Horm Metab Res*, 2004, 36 (7): 470-473. DOI:10.1055/s-2004-825750.
- [24] Spies CM, Strehl C, van der Goes MC, et al. Glucocorticoids[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, 25 (6): 891-900. DOI:10.1016/j.berh.2011.11.002.
- [25] Quatrini L, Wieduwild E, Guia S, et al. Host resistance to endotoxic shock requires the neuroendocrine regulation of group 1 innate lymphoid cells [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (12): 3531-3541. DOI:10.1084/jem.20171048.
- [26] van de Garde MD, Martinez FO, Melgert BN, et al. Chronic exposure to glucocorticoids shapes gene expression and modulates innate and adaptive activation pathways in macrophages with distinct changes in leukocyte attraction [J]. *J Immunol*, 2014, 192(3): 1196-1208. DOI:10.4049/jimmunol.1302138.
- [27] Olnes MJ, Kotliarov Y, Biancotto A, et al. Effects of systemically administered hydrocortisone on the human immunome[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23002. DOI:10.1038/srep23002.
- [28] Chen AL, Sun X, Wang W, et al. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis contributes to the immunosuppression of mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 266. DOI:10.1186/s12974-016-0743-z.
- [29] Jung B, Nougaret S, Chanques G, et al. The absence of adrenal gland enlargement during septic shock predicts mortality: a computed tomography study of 239 patients [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(2): 334-343. DOI:10.1097/ALN.0b013e318225cfd7.
- [30] Nougaret S, Jung B, Aufort S, et al. Adrenal gland volume measurement in septic shock and control patients: a pilot study [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(10): 2348-2357. DOI:10.1007/s00330-010-1804-9.

(本文编辑: 华云)