

脑卒中与外周免疫抑制

秦锦标, 刘高飞, 朱敏

解放军第八一医院神经内科, 江苏 南京 210002

摘要: 脑卒中可通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、交感神经通路、胆碱能通路诱导外周免疫抑制。外周免疫抑制对机体产生复杂的影响, 其对脑组织具有保护作用, 但同时机体有不利影响, 导致机体感染的易感性增加。通过交感神经抑制剂、预防性使用抗生素、调整免疫状态等途径有望达到治疗脑卒中的目的。

关键词: 脑卒中; 外周免疫抑制; 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴; 交感神经通路; 胆碱能通路

中图分类号: R 743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)07-0981-03

脑卒中是致死率和致残率均较高的中枢神经系统疾病之一, 近年来, 参与脑损伤和脑修复的免疫机制受到广泛的关注。以前的研究多集中在免疫应答和炎症反应对中枢神经系统的作用, 近年来, 脑卒中对外周免疫功能影响的研究逐渐成为热点。大量研究表明, 脑卒中可诱导外周免疫功能抑制^[1]。本文对脑卒中后外周免疫抑制的特点、发生机制、对机体的影响以及治疗策略等方面的研究综述如下。

1 脑卒中后外周免疫抑制

早在 1974 年 Howard 等^[2]就提出了脑卒中后存在外周免疫抑制状态。2005 年 Meisel 等^[3]提出了卒中诱导的免疫抑制综合征(stroke-induced immunodepression syndrome, SIDS), 特点是快速持久的细胞免疫功能抑制, 常并发自发性细菌感染和肺炎。免疫变化出现在血液和肺部可检测到细菌之前, 说明细胞免疫功能抑制削弱了抗菌防御能力, 进而导致细菌感染。脑卒中后外周免疫抑制主要是以淋巴细胞、单核细胞、细胞因子产生减少以及功能降低, 干扰素- γ 缺陷为主要特征^[4]。脑卒中早期即可观察到各种免疫细胞出现凋亡增加、数量减少或功能障碍, 而这种变化往往提示预后不良^[5]。谢姝姐等^[6]研究发现, 缺血性脑卒中模型小鼠肺部发生炎症, 脾脏缩小, 脾细胞凋亡增加, 提示脑卒中后可能通过免疫细胞的凋亡而导致外周免疫抑制、机体并发感染。大面积脑卒中患者发病 1~2 d 后, 常伴有显著的淋巴细胞和单核细胞功能降低、抗炎细胞因子水平上调、细胞凋亡和脾脏萎缩等特征性免疫抑制现象^[7]。脑卒中后外周免疫抑制程度与脑卒中部位和病情轻重有关。Rogers 等^[8]发现左侧半球脑卒中较右侧半球脑卒中免疫功能下降更明显, 这可能是由于不同侧别脑卒中后交感神经系统活性不对称所致。动物研究发现, 广泛的脑梗死引起外周血白细胞、脾脏、淋巴结和胸腺淋巴细胞计数减少, 容易发生脑卒中后感染, 而面积较小的脑梗死对外周血白细胞计数和淋巴器官中总细胞计数无明显影响^[9]。

2 脑卒中后外周免疫抑制的机制

中枢神经系统和免疫系统是两个紧密联系的高级系统,

前者通过复杂的神经和体液途径调节免疫系统的活动, 这些途径包括下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA)途径、交感神经系统、副交感神经系统, 使机体达到内稳态平衡。脑卒中则通过这三种途径, 造成内稳态失衡, 诱导了外周免疫抑制。

2.1 HPA 途径 脑卒中后血脑屏障破坏, 释放大量促炎细胞因子, 通过细胞间隙扩散或脑脊液、血液直接激活 HPA 而产生外周免疫抑制。脑卒中后脑实质和脑脊液中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 等细胞因子水平增加, 这些细胞因子同脑组织抗原共同作用于下丘脑, 下丘脑室旁核神经元受到刺激后通过 HPA 途径下传信号, 导致糖皮质激素释放, 从而抑制 IL-1、IL-8、IL-11、TNF- α 、前列腺素、一氧化氮(NO)等促炎因子生成, 并增加 IL-4、IL-10、转化生长因子(TGF)- β 等抗炎介质的释放。糖皮质激素抑制单核巨噬细胞和树突状细胞分泌 IL-12, 并降低其活性, 阻断幼稚 T 淋巴细胞向辅助性 T 细胞(Th)1 转化, 促进调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)增殖, 通过下调组织相容性复合物(MHC II)类分子和联合刺激分子产生, 降低外周抗原呈递细胞呈递抗原的能力, 从而发挥外周免疫抑制作用^[10]。

2.2 交感神经系统通路 交感神经系统起源于脑干的蓝斑核和延髓头端腹外侧, 在神经和免疫相互作用中发挥着重要作用。蓝斑核激活后, 释放去甲肾上腺素, 能引起明显的免疫功能变化。下丘脑室旁核与自主神经系统中心的孤束核或蓝斑有功能性联系, 下丘脑室旁核通过孤束核途径激活交感神经系统, 刺激胆碱能抗炎通路, 抑制巨噬细胞功能, 通过蓝斑途径导致交感神经网络释放去甲肾上腺素和儿茶酚胺, 诱导免疫抑制^[11]。脑卒中后产生的 TNF- α 、IL-6 等促炎症细胞因子, 可能通过细胞间隙扩散或通过脑脊液、血液直接激活交感神经系统, 增加儿茶酚胺的分泌, 产生外周免疫抑制。Prass 等^[12]研究发现脑缺血局部炎症细胞因子增加, 通过激活交感神经系统, 导致快速持久的细胞免疫功能抑制, 引起自发性全身性细菌感染和肺炎, 给予交感神经阻滞剂普萘洛尔则能预防肺炎的发生, 提示交感神经系统过度激活在外周免疫抑制中起着重要作用。脑卒中相关的交感神经系统兴奋能引起淋

巴细胞减少,单核细胞功能受损,使 Th1 向 Th2 型细胞因子转化,促进淋巴细胞凋亡^[13]。最近有研究发现,脑卒中相关的交感神经系统激活分别通过 $\beta 2$ 和 $\beta 3$ 肾上腺素受体信号通路,促使 Tregs 在骨髓中活化,并进入循环系统,导致免疫抑制和细菌感染的易感性增加^[14]。心率变异性(HRV)可反映交感神经系统的激活,从而间接反映交感神经系统激活诱导的免疫抑制诱发的感染。一项研究证实,HRV 可预测脑卒中亚急性期患者对感染的易感性^[15]。

2.3 胆碱能通路 脑卒中后副交感神经系统通过迷走神经释放神经递质乙酰胆碱调节免疫反应。乙酰胆碱作用于巨噬细胞上的烟碱型乙酰胆碱受体,使促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 生成减少,而抗炎细胞因子 IL-10 则未减少。在外周神经系统,胆碱能系统能通过巨噬细胞表达的烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) 调节抗感染反应。迷走神经在巨噬细胞附近释放乙酰胆碱,后者与 $\alpha 7$ nAChR 结合后减少炎性因子的释放,胆碱能神经系统还通过 $\alpha 7$ nAChR 参与巨噬细胞的活化,因此 $\alpha 7$ nAChR 是胆碱能抗感染作用的必须成分^[16]。Engel 等^[17]发现,迷走神经切除或 $\alpha 7$ nAChR 缺乏的大脑中动脉阻断(MCAO)大鼠,胆碱能通路受到抑制,并阻止卒中后肺炎的发生,提示胆碱能通路在脑卒中后肺炎的发生中起着重要作用。将来可对脑卒中后胆碱能通路的改变做更多探讨。

3 脑卒中后外周免疫抑制对机体的影响

3.1 脑卒中后免疫抑制导致机体感染易感性增加 据统计,脑卒中患者发病后第 1 天出现感染的概率高达 30%^[18]。尽管脑卒中后吞咽障碍、误吸、卧床、营养不良等是脑卒中并发肺部感染的明确因素,但有这些危险因素的患者只有部分感染,其不足以导致急性卒中后肺炎的高发生率。大量研究表明,脑卒中后外周免疫抑制导致了机体对细菌感染的易感性增加。Prass 等^[19]发现,MCAO 模型小鼠经鼻腔接种 200 个菌落单位的肺炎链球菌即可引起严重的肺炎和菌血症,而假手术组小鼠需要 200 000 个菌落单位才能引起类似严重程度的肺炎,且未引起菌血症。通过对产生干扰素(INF)- γ 的淋巴细胞过继性转移或早期给予重组 INF- γ 治疗,能防御细菌入侵和预防肺炎^[11]。在严重卒中和卒中相关性感染患者中,T 淋巴细胞、Th 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞数量减少更显著,尤以卒中相关性感染患者的淋巴细胞下降最为显著^[20]。

3.2 脑卒中后免疫抑制对脑组织的保护作用 脑卒中后血脑屏障及脑组织的破坏,暴露了正常情况下免疫系统不能接触到的组织抗炎,从而产生免疫应答,造成脑组织自身免疫性损伤。而脑卒中诱发的外周免疫抑制,使循环 T 淋巴细胞和促炎细胞因子减少,导致中枢神经系统抗原向免疫细胞递呈机会减少,可使中枢神经免受或少受免疫系统攻击,从而减少脑组织的损害。T 淋巴细胞和 INF- γ 可加重血栓和脑缺血产生的炎症,而加重缺血和损伤,循环 T 淋巴细胞减少和 INF- γ 表达抑制是脑卒中诱导的免疫抑制的关键机制,因此机体可借此减轻脑组织内的炎症反应^[21]。在脑卒中患者中,T、B 淋巴细胞和 NK 细胞在循环系统中数量迅速较少,可能是一种脑组织减轻局部炎症反应的内源性保护机制^[22]。

4 治疗策略

4.1 交感神经抑制剂 如前所述,交感神经过度激活能诱导卒中后外周免疫抑制,因此阻断交感神经能否有效改善机体免疫功能已成为备受关注的焦点。Prass 等^[12]研究发现,MCAO 模型小鼠在使用 β 受体阻滞剂普萘洛尔后,对细菌的耐受性明显提高,其感染的结局也有改善,提示普萘洛尔能逆转卒中相关性感染,并推测其机制为通过抑制卒中后交感神经过度激活保护了机体的免疫功能。Yan 等^[23]研究发现,MCAO 大鼠促炎和抗炎的平衡机制被破坏,脾脏体积缩小,而普萘洛尔能部分逆转脑卒中后免疫抑制,减轻脾脏体积的缩小。陈丽娜等^[24]研究发现,普萘洛尔可减少脑卒中患者血浆儿茶酚胺及抑炎细胞因子水平,增加促炎细胞因子水平,从而改善脑卒中诱导的免疫抑制,降低卒中后感染的发生率。尽管阻断交感神经通路能改善卒中后免疫抑制在动物实验中得到证实,并且初步应用于临床试验,但是要将其真正应用于临床还需要多中心、大样本的临床研究进一步验证。

4.2 预防性抗生素治疗 已有动物实验证实预防性使用抗生素可显著降低脑卒中死亡率,并改善预后,而临床实验结果尚存争议。2008 年发表的一项研究发现预防性使用美洛西林/舒巴坦可有效降低感染发生率^[25]。早期全身性应用抗生素防卒中后感染试验显示,预防性应用左氧氟沙星治疗并不能预防急性脑卒中患者的感染发生。2007 年的一项试验中,接受莫西沙星治疗的脑卒中患者与安慰剂组患者相比,感染率无明显下降^[26]。需要更多的临床试验进一步明确预防性抗生素治疗能否给急性脑卒中患者带来获益。

4.3 调整免疫状态 针对免疫抑制的免疫增强治疗降低感染风险,但可能导致更严重的组织损伤;而针对炎症反应的免疫抑制治疗虽能减轻神经损伤,但会增加感染风险,特别是脑卒中后的外周免疫抑制已经提高了感染易感性。而能否通过调整免疫系统对脑组织抗原的反应,即仅阻止免疫细胞产生针对脑组织的细胞因子,减轻免疫反应对脑组织的损伤,但不产生对周围免疫系统的抑制? Offner 等^[27]使用针对神经抗原的新型免疫调节剂,针对性减少免疫系统对脑组织的免疫反应来降低脑梗死面积,而同时不降低外周免疫功能。Liesz 等^[28]通过基因微阵实验发现,颅内注射 IL-10 能减少缺血性卒中模型小鼠的脑梗死体积,并能下调脑卒中发生时所激发的炎性信号通路。Kuric 等^[29]发现左旋多巴/卞丝肼能抑制脑卒中后淋巴细胞的减少,从而减轻脑卒中后的免疫抑制。近年来,国内学者尝试研究中成药对脑卒中后外周免疫抑制的作用。贺文彬等^[30]研究发现丹参总酚酸能抑制大鼠缺血脑区免疫炎症反应,并抑制缺血再灌注引发的中枢神经系统炎性反应,从而改善外周免疫抑制,减少脑卒中继发的炎性反应。方芳等^[31]发现参麦注射液能增强脑梗死大鼠对细菌的免疫力。尽管通过调节免疫状态治疗脑卒中尚处于动物和临床试验阶段,但相信随着研究的不断深入,免疫调节治疗在脑卒中治疗中的地位最终将被确定。

5 小结与展望

越来越多的证据表明,脑卒中能诱发外周免疫抑制,其确

切的信号传导及发生机制尚需进一步探讨。外周免疫抑制对机体产生复杂的影响,其对脑组织具有保护作用,但同时机体有不利影响,导致机体感染的易感性增加。脑卒中的免疫治疗尚处于试验和探索阶段,更深入地研究脑卒中后外周免疫抑制,将有望给脑卒中患者带来新的治疗途径。

参考文献

- [1] Ross AM, Lee CS, Brewer M. Peripheral immune response and infection in first-time and recurrent ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *J Neurosci Nurs*, 2014, 46(4): 199-206.
- [2] Howard RJ, Simmons RL. Acquired immunologic deficiencies after trauma and surgical procedures[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1974, 139(5): 771-782.
- [3] Meisel C, Schwab JM, Prass K, et al. Central nervous system injury - induced immune deficiency syndrome[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(10): 775-786.
- [4] Zhang H, Li X. Correlation between inflammatory factors and post-stroke pneumonia in diabetic patients[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1): 105-108.
- [5] Hug A, Dalpke A, Wiczorek N, et al. Infarct volume is a major determinant of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection[J]. *Stroke*, 2009, 40(10): 3226-3232.
- [6] 谢姝姐,王进昆,王崇谦,等. 小鼠缺血性脑卒中后免疫抑制及其机制[J]. *昆明医科大学学报*, 2016, 37(7): 6-9.
- [7] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 871-882.
- [8] Rogers SL, Coe CL, Karaszewski JW. Immune consequences of stroke and cerebral palsy in adults[J]. *J Neuroimmunol*, 1998, 91(1/2): 113-120.
- [9] Liesz A, Hagmann S, Zschoche C, et al. The spectrum of systemic immune alterations after murine focal ischemia; immunodepression versus immunomodulation[J]. *Stroke*, 2009, 40(8): 2849-2858.
- [10] Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, et al. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(5): 430-443.
- [11] Emsley HC, Smith CJ, Tyrrell PJ, et al. Inflammation in acute ischemic stroke and its relevance to stroke critical care[J]. *Neurocrit Care*, 2008, 9(1): 125-138.
- [12] Prass K, Meisel C, Höflich C, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(5): 725-736.
- [13] Walter U, Kolbaske S, Patejdl R, et al. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1): 153-159.
- [14] Wang J, Yu L, Jiang C, et al. Cerebral ischemia increases bone marrow CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells in mice via signals from sympathetic nervous system[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 43: 172.
- [15] Brämer D, Hoyer H, Günther A, et al. Study protocol: prediction of stroke associated infections by markers of autonomic control[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 9.
- [16] Shytle RD, Mori T, Townsend K, et al. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors[J]. *J Neurochem*, 2004, 89(2): 337-343.
- [17] Engel O, Akyüz L, da Costa Goncalves AC, et al. Cholinergic Pathway Suppresses Pulmonary Innate Immunity Facilitating Pneumonia After Stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3232-3240.
- [18] Lord AS, Langefeld CD, Sekar P, et al. Infection after intracerebral hemorrhage: risk factors and association with outcomes in the ethnic/racial variations of intracerebral hemorrhage study[J]. *Stroke*, 2014, 45(12): 3535-3542.
- [19] Prass K, Braun JS, Dirnagl U, et al. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2006, 37(10): 2607-2612.
- [20] Urrea X, Cervera A, Villamor N, et al. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3): 1174-1183.
- [21] Meisel C, Schwab JM, Prass K, et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(10): 775-786.
- [22] Brait VH, Arumugam TV, Drummond GR, et al. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(4): 598.
- [23] Yan FL, Zhang JH. Role of the sympathetic nervous system and spleen in experimental stroke-induced immunodepression[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2489-2496.
- [24] 陈丽娜,沈定国,贾颀,等. β 受体阻滞剂对急性脑卒中后感染的影响[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2015, 22(1): 49.
- [25] Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, et al. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS)[J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1220.
- [26] Harms H, Prass K, Meisel C, et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2008, 3(5): e2158.
- [27] Offner H, Vandenbark AA, Hum PD. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3): 1098-1111.
- [28] Liesz A, Bauer A, Hoheisel JD, et al. Intracerebral interleukin 10 injection modulates post-ischemic neuroinflammation: an experimental microarray study[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 579(13): 18-23.
- [29] Kuric E, Ruscher K. Reversal of stroke induced lymphocytopenia by levodopa/benserazide treatment[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 269(1/2): 94-97.
- [30] 贺文彬,楚世峰,陈乃宏. 丹参总酚酸对大鼠缺血性脑卒中后免疫抑制现象的改善作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(3): 391-397.
- [31] 方芳,卢军锋,王奇,等. 参麦注射液对脑梗死大鼠免疫抑制治疗作用的实验研究[J]. *现代实用医学*, 2016, 28(4): 458-459.