

免疫系统的时间生物学

(综述)

平喘药研究室 魏尔清

生物体所处的自然环境,总是在不断周期性变化,如昼夜交替、四季变迁。在漫长的进化过程中,生物体为适应环境,机体各系统的功能亦相应地发生节律变化,以保持体内环境最佳状态,此即为生物节律。时间生物学(Chronobiology)是研究生物节律的新兴学科。生物节律可用几个参数去描述:节律每重复一次需要的时间称周期(Period),根据周期不同可分昼夜节律(Circadian rhythm)、月节律(Circamensual rhythm)、年节律(Circannual rhythm)等;最大反应出现的时刻称为峰相(Acrophase);反应最低的时刻称为槽相(Bathypase);反应变化范围称为振幅(Amplitude);校正后节律的平均数称为中数(Mesor)。节律性是生命的基本特征之一。免疫系统组织及机能亦有节律变化,本文就其近年来研究进展扼要介绍如后。

一、免疫活性细胞的昼夜节律

与免疫反应有关的各种活性细胞,在24小时内不论数量和功能均有很大差异。此等细胞大致可分为两类:峰相在白天(12时前后)的有T γ 细胞、K细胞、NK细胞及中性粒细胞;而总淋巴细胞、B细胞、总T细胞、T μ 细胞、巨噬细胞、嗜酸细胞均在夜间增加,峰相在0时左右^(1,2)。最近,以单克隆抗体标记的方法,进一步加以证明。此外,还证实抑制性和辅助性T细胞变化节律的峰相在夜间(21:56~23:39),振幅在20~30%^(3,4)。常用的实验动物是夜间活动的(夜行性)啮齿类动物,如将实验条件固定为昼明夜暗,其免疫细胞峰相与槽相恰与人类

相差12小时左右;将实验的明暗周期改为夜明昼暗,则与人类的时相相似,说明免疫细胞节律与活动时间有密切关系⁽¹⁾。

除了外周血液中免疫活性细胞有此种节律变化外,动物实验证明脾脏、淋巴结、肠粘膜等外周淋巴器官的各种淋巴细胞也有相同的变化⁽¹⁾。近来还发现小鼠皮下组织内肥大细胞在11:00(睡眠期)数量最多,03:00(活动期)最少,约相差4倍,并伴有形态上改变⁽⁵⁾。不同免疫球蛋白Fc段受体的淋巴细胞,其昼夜变化截然相反,具Fc μ 受体的T μ 细胞在睡眠期最多,Fc γ 受体的T γ 细胞、K细胞或NK细胞则在活动期最多。此对上述免疫细胞的起源及机能的分析有十分重要的意义⁽¹⁾。

各种免疫细胞昼夜变化幅度大小不等,多可相差2倍以上,这些增减细胞的来源及去向如何?熊谷胜男等对小鼠外周血液和骨髓作了观察,血液淋巴细胞在夜间活动期减少,白天睡眠期增加;而骨髓内淋巴细胞则相反,夜间增加,白天减少。豚鼠骨髓穿刺的结果与此相同。说明骨髓是外周血液及淋巴器官淋巴细胞的贮存库。嗜中性粒细胞与淋巴细胞不同,从骨髓到血液仅生存6~7小时,因此,其昼夜变化反映了骨髓内分化增殖过程⁽¹⁾。

二、体液因子的昼夜节律

健康成人血清 γ -球蛋白在15:00前后最高,22:00前后最低⁽¹⁾。血清IgG、IgM、IgA均在白天最高,正常人与哮喘、过敏性鼻炎及荨麻疹病人的节律相似。血清IgE浓度变化的节律多无显著性意义,也有报告正常

人IgE有显著意义的节律变化,峰相在11:00前后⁽²⁾。表1列出Ig类的时间生物学参数。最近,Casale(1983)报告老年人亦有相同的昼夜节律特点⁽⁶⁾。吸附在肥大细胞膜上的IgE是否有节律变化目前尚不清楚。健康成人鼻分泌液中分泌性IgA夜间增高,06:00最高⁽¹⁾。健康妇女补体成分C_{3c}亦有昼夜节律,中数为177mg%,振幅为6.8mg%,峰相在15:00前后。此外,B因子与C₁抑制因子有节律变化,峰相在13:00~15:00前后⁽²⁾。

表1 人体血清免疫球蛋白昼夜节律特点

Ig	中数	振幅(%中数)	峰相(时:分)
IgA(mg/L)	2,189	5.0	13:50
IgG(mg/L)	13,230	7.3	15:09
IgM(mg/L)	964	4.7	16:06
IgE(μg/L)	228.4	10.0	11:28

三、免疫反应的昼夜节律

人淋巴细胞对非特异性有丝分裂原(如PHA、PWM、PPD)等刺激引起的DNA合成反应,一般白天活动期较高,以⁵¹Cr释放作指标,K细胞活性亦在白天最高⁽¹⁾。

过敏性哮喘病人在夜间(23:00)对屋尘抗原最敏感,气道阻力增加率比白天高^(2,7),夜间(04:00前后)血浆组胺含量较高,而白天含量甚微⁽⁸⁾。部分过敏性哮喘病人白天接触过敏原(尤其是职业性物质)后,夜间哮喘发作,有时可持续数天之久。此为夜间易发哮喘的部分原因。枯草热的症状大多发生于早餐之前,过敏性皮炎的皮肤搔痒集中于夜间21:00和清晨06:00前后⁽⁷⁾。体外实验结果提示组胺释放反应在白天活动期较高,如用组胺释放剂后,人白细胞释放组胺反应的峰相在13:00;牛血清白蛋白致敏豚鼠的肺组织,22:00前后(活动期)以抗原攻击时释放的组胺最多,14:00前后最少⁽²⁾。整体与离体实验结果的关

系有待阐明。

Fernandes等将羊红细胞给小鼠腹腔注射,小鼠抗体生成细胞的多少与给予抗原的时间有依赖关系,白天睡眠期给予者高,夜间活动期给予者低,与外周血液B细胞节律一致。熊谷胜男等发现羊红细胞致敏豚鼠的抗体效价,随取样时间不同而有很大差异,峰相是在白天睡眠期⁽¹⁾。SJL小鼠在早上06:00~08:00以抗原致敏,所产生的IgE抗体最少,16:00致敏者IgE形成最多⁽⁹⁾。以上结果说明抗体生成细胞的诱导及抗体生成反应均在睡眠期较高。

健康人结核菌素精制蛋白衍生物(PPD)引起的迟发型皮肤反应,07:00注射者最强,22:00最弱;豚鼠的PPD反应在20:00最强,两者的峰相均在活动初期。氧氮杂茂酮引起大鼠耳廓肿胀的迟发型变态反应,在10:00最强。Knapp等以血肌酸酐浓度为指标,间接测定人肾移植排斥反应出现时间,22名有排斥反应的病人,14名出现在00:00~08:00,1例在20:00~23:00,白天仅7例,可见夜间易出现排斥反应。大鼠实验性肾移植,20:00前后手术者成功率最高,提示该时可能对移植抗原的识别力较低^(1,2)。

对微生物感染的易感性及抵抗力,也有昼夜节律。小鼠在活动期(16:00~20:00)感染肺炎球菌,其死亡率、体重减轻及心肌炎发生率高,而睡眠期感染者低。柯萨奇B₂病毒感染及大肠杆菌内毒素实验,也有类似节律⁽¹⁾。

四、免疫功能的年节律及月节律

日本人外周血液中淋巴细胞或B细胞数量7~9月最高,12~3月最低;而中性粒细胞和巨噬细胞数量与之相反,7~9月最低,12~1月最高⁽¹⁾。欧美人的淋巴细胞在12月前后最高,血清免疫球蛋白亦有年节律(表2)⁽²⁾。Lu等(美国)报告,过敏性

病人血清特异性IgE含量11月最高，3月最低；血清IgE总含量8月及11月升高，3月和

表2 欧美人血清免疫球蛋白的季节性变化

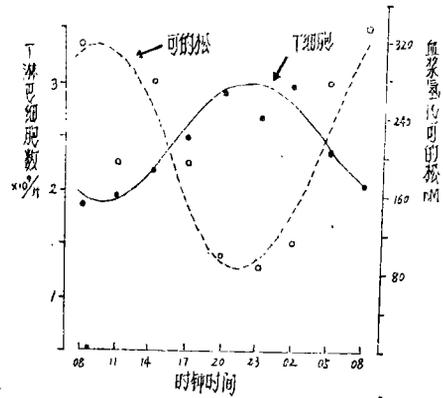
Ig	中数(mg/L)	振幅(%中数)	峰相(月:日)
IgA	2.153	6.2	11:21
IgG	13.350	8.3	7:27
IgM	969	10.5	9:1

12月降低。非过敏性疾病者血清IgE总含量9月和11月升高，2月、8月、12月降低。血清补体成分C₃的含量冬季比秋季高⁽²⁾。上海地区过敏性哮喘5月和10月发病最多，10月发病率可达86%，而夏季仅13%。据荷兰11年的调查，8~11月为哮喘发病高峰，2~6月最低⁽⁷⁾。狗外周血液淋巴细胞对PHA或ConA的增殖反应，7~8月最强，1~2月最弱，可相差3倍。人转铁蛋白(Transferrin)致敏的兔，夏季抗体效价比冬季高。羊的淋巴细胞数量7~9月(夏季)高，12~3月(冬季)低⁽¹⁾。

免疫反应月节律研究很少。据报道，大多数哮喘妇女在月经前7天及行经期，哮喘发作增加或病情加重，据认为与卵巢及肾上腺激素在月经周期中变动有关⁽⁷⁾。

五、免疫功能节律的调节机制

1. 肾上腺皮质激素 阿狄森氏病或切除肾上腺的动物，免疫细胞昼夜节律消失，而给予外源性糖皮质激素后又可恢复⁽¹⁾。人在08:00前后血中皮质激素最高，24:00前后最低，总淋巴细胞及总T细胞数量恰好与之相反(附图)^(1,4)。PHA诱导的淋巴细胞转化率与皮质激素节律一致，08:00前后最高，24:00前后最低。大鼠氧氮杂茂酮诱发的迟发型变态反应的强度与血清11-羟皮质类固醇含量呈相反关系，后者含量低时反应增强⁽²⁾。据此认为内源性皮质激素是免疫系统昼夜节律的一种调节因素⁽¹⁾。



附图 人T淋巴细胞昼夜节律与皮质激素昼夜节律的关系

外源性糖皮质激素对血液淋巴细胞有两种作用：①给药数小时后出现(即使用小剂量)淋巴细胞减少(早期反应)；②一次给予较大剂量，数天后出现全身脏器淋巴细胞的增殖抑制(后期反应)。早期反应在给药数小时后可恢复，属可逆反应，为淋巴细胞从血液暂时贮存到骨髓。糖皮质激素可使占T细胞大部分的T_μ细胞减少，但不影响T_γ细胞，因而T_γ细胞百分率提高。糖皮质激素还可提高血液中中性粒细胞的数量⁽¹⁾。

2. 植物神经系统 白天及冬季交感神经张力高，此时淋巴细胞减少而中性粒细胞增加；夜间及夏季副交感神经张力高，淋巴细胞增加而中性粒细胞减少。这一现象得到下列事实的印证，在化脓菌感染的极期，交感神经活性增加，骨髓及外周血液的中性粒细胞明显增多而淋巴细胞减少；在沙门氏菌(伤寒、副伤寒等)或某些病毒感染时，副交感神经张力增高，淋巴细胞增加而中性粒细胞减少⁽¹⁾。可见，植物神经亦参与免疫细胞的调节。

Barnes等发现夜间发作的过敏性哮喘病人，其气道阻力增高在04:00最明显，与血浆肾上腺素、cAMP降低及组胺浓度升高直接相关。据认为，夜间交感神经张力降

低及儿茶酚胺浓度降低,不仅减弱了气道平滑肌舒张作用,而且也削弱儿茶酚胺抑制过敏介质释放的作用,造成组胺等过敏介质释放增加,加重了气道阻塞⁽⁸⁾。

3.中枢神经系统 免疫系统节律是机体节律变化的一部分,受各级中枢的调节。下丘脑的视交叉上核(SCN)是一重要的昼夜节律的高级中枢。SCN通过视网膜一下丘脑束直接感受环境的明暗变化,并产生相应的神经电位节律变化。经多种传出途径,影响中枢神经有关区域,产生各种神经和内分泌的节律变化,如植物神经张力,血中激素(如肾上腺皮质激素)的节律。通过这一系列过程使机体各系统(包括免疫系统)与内外环境周期变化保持同步⁽¹⁰⁾。免疫系统与SCN等节律调节中枢的报道较少,但随着研究的深入,定会了解得更清楚。

六、免疫性疾病的时间治疗学概念

免疫性疾病的发生与免疫系统的节律变化密切相关,影响免疫功能的药物的代谢与效应亦有相应的节律变化,因此治疗此类疾病必须考虑时间因素。糖皮质激素类药物在体内代谢有明显的昼夜差异,如06:00及12:00时口服强的松龙者,吸收快,血药浓度高,但半衰期较短;18:00及24:00服药者与之相反⁽¹¹⁾。强的松龙与血浆皮质激素转运蛋白的结合力在24:00最高,08:00最低,故08:00用药者血浆游离成分高、作用强⁽¹²⁾。清晨一次服用全天皮质激素用量,使外源性性与内源性皮质激素节律重合,可减少对外源性皮质激素的抑制,并能增强疗效^(2,7)。

Knapp发现肾移植存活率与术后免疫抑制剂(糖皮质激素及硫唑嘌呤等)给药时间密切相关。晚上一次给药者,3个月后有66%病人出现排斥反应;分早晚二次给药者仅22%。而术后一直在早上一次给药者,3年存活率达82%。这一现象提示,应用免疫抑制剂的时间与疗效的关系极为密切,早晨是

最佳给药时间,切不可因夜间易出现排斥反应而在晚上给药⁽¹³⁾。糖皮质激素治疗哮喘,以早晨给2/3药量,下午3时给1/3药量为好,可增加疗效且减少不良反应^(2,7)。

抑制免疫效应的药物,如拮抗组胺药、消炎痛、茶碱类、 β_2 受体激动剂等也有相应的节律特点^(2,7)。总之,对影响免疫功能的药物作深入的时间药理学研究,将会提出更多更合理的时间治疗学方案,有利于免疫性疾病的防治。

七、小 结

免疫系统的节律变化已得到广泛证明,其中以昼夜节律研究得最多,了解得较清楚,其次为年节律,而月节律研究资料较少。免疫系统节律受肾上腺皮质激素及植物神经系统的调节,具体环节有待深入探讨。免疫节律的存在,给临床及实验研究带来新的启示。研究设计或分析免疫学检查结果须有严格的时间概念,以避免结果的参差不齐和不正确的结论。人与常用的夜行性实验动物(啮齿类)的生活习性不同,免疫节律的时相相差12小时左右,不能将两者混为一谈。根据免疫节律特点及药物代谢与效应的节律,可以更合理地制定免疫治疗方案。加强对免疫节律的研究,必然会加深对免疫本质的了解,从而促进免疫学更全面更深入地发展。

(本文经卞如濂主任审校,特致谢意)

参 考 文 献

- 1.熊谷勝男,片岡茂樹.蛋白質核酸酵素 1982; 27: 179.
- 2.Smolensky MH, et al. Recent advances in the chronobiology of allergy and immunology. Oxford: Pergamon Press, 1980: 1~538.
- 3.Bertouch JV, et al. Br Med J 1983; 286: 1171.
- 4.Ritchie AWS, et al. Br Med J 1983; 286: 1773.

(下转第140页)

和氯霉素已广泛耐药，而青霉素也逐渐耐药，故灭滴灵值得推荐为抗厌氧菌感染的首选药物。

考虑到口腔颌面部的许多感染为混合感染，因此，应用灭滴灵时，还应加其它抗生素以杀灭需氧菌。不论是厌氧菌单独感染，抑或混合感染，都必须遵循早期、足量、疗程充分的抗菌原则。

对厌氧菌的研究在不断地扩大，除了探讨其病原性外，尚可利用厌氧菌治疗癌肿^(19,20)，即利用厌氧菌对细胞的伤害作用（cell injuring reaction）治疗癌肿。尽管这些研究还是初步的，但已证实，单独使用培养上清液，有减少肿瘤细胞、延长患者寿命的效果⁽¹⁹⁾；与抗癌药物合用疗效更佳⁽²⁰⁾。此外，也有用厌氧棒菌苗治疗复发性口疮收到良好疗效的报道⁽²¹⁾。由此可见，随着厌氧菌研究的不断深入，必将为人类在防治疾病方面作出可喜的贡献。

参 考 文 献

1. 中村功. 综合临床 1974; 23(10): 1702.
2. 古田格. 临床病理 1977; 25(8): 715.
3. 唐树人. 国外医学微生物学分册 1931; 4(1): 15.
4. 金天如. 国外医学微生物学分册 1983; 6(1): 1.
5. 宫本博一, 等. 日本口腔科学会雜誌 1982; 31(2): 180.
6. 宫本博一, 等. 日本口腔科学会雜誌 1980; 29(2): 226.
7. 陈聪敏, 等. 中华口腔科杂志 1983; 18(4): 209.
8. 陈聪敏主编. 上海第一医学院师资进修教材, 厌氧菌感染及其微生物学检查法 1981: 32.
9. 刘正. 国外医学口腔医学分册 1981; 8(6): 321.
10. 福田顺子, 玉井健三. 日本口腔科学会雜誌 1972; 21(1): 21.
11. 花村昇, 等. 临床病理 1977; 25(12): 1035.
12. Goodman AD. Oral Surg 1977; 43(5): 766.
13. 森智昌, 等. 日本口腔科学会雜誌 1984; 33(1): 46.
14. 李德懿. 国外医学口腔医学分册 1982; 9(3): 129.
15. 刘正. 国外医学口腔医学分册 1982; 9(6): 338.
16. 熊德鑫. 国外医学微生物学分册 1983; 6(1): 6.
17. 吉本遊久人, 等. 日本口腔科学会雜誌 1983; 32(1): 19.
18. 陈聪敏. 国外医学微生物学分册 1981; 4(4): 182.
19. 玉井健三, 中新敏彦. 日本口腔科学会雜誌 1983; 32(4): 756.
20. 中尾治郎, 玉井健三. 日本口腔科学会雜誌 1983; 32(4): 757.
21. 孙玲琛, 等. 中华口腔科杂志 1982; 17(1): 62.
5. Polat C. Acta Anat 1930; 109: 443.
6. Casale G, et al. Age Aging 1983; 12: 81.
7. Smolensky MH, et al. Ann Allergy 1981; 47: 234.
8. Barnes P, et al. N Engl J Med 1930; 303: 263.
9. Bargatzke RF and Katz DH. J Immunol 1980; 125: 2306.
10. Moore RY. Fed Proc 1983; 42: 2783.
11. English J, et al. Clin Pharmacol Ther 1983; 33: 381.
12. Angeli A, et al. Clin Pharmacol Ther 1978; 23: 47.
13. Knapp Ms, et al. Br Med J 1980; 281: 382.

（上接第136页）