

心理神经免疫学研究近况

(综述)

医学心理学教研室 姜乾金

心理神经免疫学 (psychoneuroimmunology) 研究中枢神经系统生物学、行为与免疫系统之间的可能联系。这是心身医学 (psychosomatic medicine) 心理生物学方面的一个新领域。目前, 研究工作主要集中在阐明心理行为因素对免疫功能的影响方面, 部分研究则探讨正常和异常免疫功能对行为的作用。

近年在心理因素对免疫系统作用方面的研究已获得一定成果, 国外80年代已有这方面的专著。不少作者对“情绪与免疫”的相关, 以及创立“心理免疫学”展开了剧烈的争论^[1], 说明这一领域已引起人们极大的关注。

1 心理应激与免疫动物实验

有许多实验条件可以看作是心理应激模型, 在这种实验条件下, 观察动物各项免疫功能的变化, 将有助于了解心理因素对免疫功能的影响。虽然目前这些应激条件对免疫系统影响的规律性尚未阐明, 但已发现急性应激可激活免疫系统, 而慢性应激最终可损害免疫功能^[1]。

淋巴细胞在植物血凝素 (PHA) 等有丝分裂原刺激下出现增殖反应, 已有不少实验证实, 重复、持久的心理应激会逐步抑制大鼠淋巴细胞这一功能, 即使在切除肾上腺后, 在应激下这一效应仍然发生, 说明应激对T细胞功能的影响并不一定是皮质激素水平变化所致^[2]。但是, 如果动物可以逃避所给的“心理应激”(例如训练动物通过行为操作逃脱应激实验中的电刺激), 即使所

受理化刺激剂量与不能逃避的应激组动物相同, 也不出现T细胞功能受损。这证明应对 (coping) 在心理因素改变T细胞功能过程中起着关键作用^[3]。

Ader以免疫抑制剂(环磷酰胺)与特殊味感的饮料反复结合, 使动物形成条件反射, 以后, 仅给单一的味觉刺激, 同样使其对绵羊红细胞的抗体反应减弱。有人用同一方法, 使樟脑气味产生与化学抗癌药物一致的作用^[4]。根据皮层内脏相关学说, 这些都是高级皮层功能改变对免疫功能产生影响的直接证据^[5]。

用母子隔离作为实验性心理应激手段, 初步的研究显示, 幼年时的短期母子隔离所致对PHA反应的抑制可长达5年之久^[6]。使用禁锢 (restraint) 应激实验, 可以使动物对伤寒杆菌H抗原的抗体反应降低, 但如果同时使用氯丙嗪或安定, 这一作用就不明显。禁锢是使用物理方法限制动物自由的一种心理应激模型。氯丙嗪等由于使动物进入安静状态, 而致禁锢的心理应激作用减弱。

外科创伤对免疫功能的影响包含有相当部分的心理因素, 因此, 近年来引起了人们研究的兴趣。目前认为, 外科创伤可导致免疫功能的双向改变, 即细胞免疫抑制而抗体反应增强^[7]。

2 人类生活事件与免疫

人的心理状态对免疫功能的影响已早有报道。Bartrop首次将26位丧偶者与相同年龄、性别和种族的26位非丧偶者作比较研

究。结果虽然两组的淋巴细胞数、自身抗体、以及氢化可的松、甲状腺素等激素水平未见差异,但丧偶组淋巴细胞对有丝分裂原的反应明显低下。丧偶者多心理抑郁,因而上述结果可看作是抑郁对免疫反应的影响。目前研究证明,严重抑郁者往往存在免疫反应明显抑制。而一般性的抑郁倾向与精神分裂症、疝修补术一样,并不引起免疫功能改变^[8]。Gottschalk发现严重抑郁且兼有敌意倾向者易有免疫抑制,且与可的松水平的变化无关。抑郁的生化基础研究显示,抑郁伴有躁动不安者,其淋巴细胞的 β 肾上腺能受体敏感性降低^[9]。

学校考试应激对个体免疫功能影响的研究发现,参加重大考试并且表现紧张的被试者,其淋巴细胞对有丝分裂原的反应受到损害。观察牙科学生在一学年中不同时期的唾液IgA分泌,发现在考试前抗体分泌受抑制。使用主题统觉测验(TAT)也证明,具有抑制权力动机(inhibited power motive)人格特点者,在整个研究期间抗体分泌低于合群倾向(relaxed affiliative)者^[10]。

许多研究还证明,变换工作、睡眠剥夺(sleep deprivation)、心肺复苏等生活事件或应激刺激,均可造成淋巴细胞对PHA反应的明显损害,及其它各项免疫功能指标的改变^[11]。有人证明老年妇女如果缺乏社会的支持,可影响其淋巴细胞功能,此影响与年龄、体重、烟酒等无关^[12]。

3 情绪、免疫与疾病

临床及动物模型研究证明,许多疾病的发生发展可能与心理社会因素对免疫系统的影响有关。

3.1 感染性疾病 感染性疾病的发生,有时与精神状态有很大关系。例如“战壕口炎”往往发生于紧张的战斗期间,据认为是高度精神紧张影响了口腔免疫防御功能,致口腔的共生菌侵入齿龈引起的。也有人证明

链球菌感染与长期的紧张有关。经受巨大心理压力者患单核细胞增多症的机会增多,由于心理因素影响了免疫功能,更使病程延长并影响康复^[13]。Friedman最早在动物模型上观察心理因素对感染性疾病发生的影响,发现单独给予紧张刺激或接种柯萨奇B₂病毒,均不引起小鼠发病,但两种因素同时存在时,却可使之感染病毒。

3.2 肿瘤 心理因素与肿瘤的关系,往往因为经过时间较长而影响了对这种关系的正确认识。近年来国内外已有不少报道,但多属回顾性研究。Shekelle在对2000多名工人的17年长期随访中,发现其中18.8%有抑郁情绪者因癌症而死亡的人数比正常人群高一倍。据分析这一差异不能归因于年龄、烟酒、家族史、职业等因素^[14]。但另一些前瞻性研究,有的报告癌症病人组MMPI测定未见有抑郁倾向,有的报告丧偶后5年癌症发生率无变化。国内尚未见前瞻性研究,但一些回顾性研究支持心理社会因素与癌症发生有关的观点^[15]。还有些关于癌症病人的心理状态对预后影响的研究,认为具“否认”或“战斗”心理的病人预后较好,相反有抑郁和“失助感”的病人预后较差。进一步的研究显示,这些保持积极心理状态的病人,其IgM或IgG水平较高^[16]。

对动物的研究,由于实验条件的严格控制,似乎更容易说明心理与癌症之间的某些关系。将一族乳房肿瘤自发倾向很高的小鼠分别饲养在不同应激水平的环境里,其肿瘤发生率甚为不同。在另一实验中,将动物饲养由群体移向单独,或由单独移向群体,均使移植的乳腺癌生长速度增快。禁钢应激也加快骨髓瘤生长,并影响其化学治疗效果^[4]。

3.3 自身免疫性疾病 Baker发现类风湿性关节炎病人发病前三个月生活事件明显较多,病人对这些事件的反应往往是焦虑激怒,而不是抑郁^[17]。其他研究也显示,社会环境应激或情绪因素与类风湿性关节炎的

发病有联系。Hendric 曾发现22名近期发病者中免疫球蛋白升高的有8人,在这8人的病史中都有明显的生活事件。Rekola 在一个综合研究中观察到:类风湿性关节炎病人比其他病人有更多的情绪障碍;该病的发生、恶化、改善与人际关系有联系。Johansson 发现,用暖和气候对类风湿性关节炎病人进行疗养和治疗,以转移患者对个人生活问题的注意力,疗效甚佳。大笑作为治疗手段,疗效亦好^[18]。

使用某些特殊物质如骨胶原(collagen)等注入大鼠体内可以制造实验性多关节炎。再将这些大鼠分成三组,第一组不予打扰;第二组定期移至猫前使产生应激,每天4次,每次10min,共两周;第三组定期移动如第二组,但不暴露于猫前,故应激程度较轻。结果第一组40%发展成关节炎,第二、三组分别为3%和10%。对此结果作者认为,虽然慢性应激可能增加关节炎发病率,但重复的急性应激反应,反而有保护作用^[11]。

总之,心理因素与类风湿性关节炎的关系,还有待进一步阐明。

4 神经免疫调节

近年研究证明,免疫系统与神经系统有着解剖学和生理学上的联系。例如,已知淋巴结接受交感神经纤维支配;胸腺受肾上腺能和胆碱能双重神经纤维支配;淋巴细胞表面具有上述两类神经递质的受体;下丘脑视前区的损害可导致胸腺退化和脾脏淋巴细胞减少;海马的损害引起T淋巴细胞增加;ACTH、脑啡肽、 α -内啡肽可直接减少抗体产生等等^[19]。

Rogers 提出,心理社会因素通过免疫系统影响健康,可能有以下三条途径^[20]。

①下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴。多年来已知,应激造成暂时性皮质醇水平升高,而后者对细胞免疫有损伤作用。不过这一现象是复杂的,因为长期的应激与短时应激不同,

有时可使细胞免疫功能增强。②植物神经系统。淋巴细胞上有 β 肾上腺能受体,因此交感神经纤维末梢释放的儿茶酚胺类可能影响淋巴细胞的功能。③中枢神经可能直接与免疫系统有联系。这可用以解释前述Ader等人实验中的条件反射性免疫功能的改变。Besedovsky发现,免疫大鼠可立即增加其下丘脑腹内侧核的电活动,因而推测抗原刺激与下丘脑功能之间可能有某些传入联系。这一设想得到另一实验的支持,即刺激下丘脑部位,有防止过敏性反应的作用。

参 考 文 献

1. Baker GHB, J Psychosom Res 1987;31(1):1
2. Keller SE, et al. Science 1983;221(4617):1301
3. Laudenslager ML, et al. Science 1983; 221 (4610):568
4. Ghanta VK, et al. J Immunol 1985;135(2):848s
5. 姜乾金. 心身关系的生物学研究, 心身医学. 北京:中国医药科技出版社, 待出版
6. Laudenslager M, et al. Am J Psychiat 1985; 142(7):862
7. Gryglewski A, et al. Clin Exp Immunol 1985; 59(1):50
8. Schleifer SJ, et al. Arch Gen Psychiat 1985; 42(1):129
9. Mann JJ, et al. New Engl J Med 1985;313 (12):715
10. Jemmott JB, et al. Lancet 1983; 1(8339):1400
11. Irwin M, et al. Am J Psychiat 1987; 144 (4):437
12. Thomas PD, et al. Am J Psychiat 1985; 142(6):735
13. White PD, et al. Lancet 1985; I(8446):105
14. Shekelle RB, et al. Psychosom Med 1981; 43(2):117
15. 姜乾金, 等. 中国心理卫生杂志 1987; 1(1):38
16. Pettingale KW, et al. J Psychosom Res 1981; 25(4):453
17. Baker GHB, et al. Br Med J 1981; 282(6281):2014
18. Cousins N. New Engl J Med 1976; 295(26):1458
19. Waksman BH. J Immunol 1985;135(2):862s
20. Rogers MP, et al. Psychosom Med 1979;41 (2):147

(1988年4月19日收稿, 1989年9月26日修回)