

· 综述 ·

自主神经系统与脓毒症

王林霞 综述,单小鹏 李昌崇 严纯雪 审校

(温州医学院附属第二医院育英儿童医院,浙江 温州 325003)

[中图分类号] R725;R826.3 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)07-0588-04

脓毒症(sepsis)及其所致的脓毒性休克(septic shock)、多器官功能不全(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)是儿科重症监护室的常见危重症。现已证明,脓毒症发生时,不仅影响到免疫系统,还包括其他各个系统,如凝血系统与自主神经系统(autonomic nervous system)^[1]。近年来,逐步形成和发展了一种神经-内分泌-免疫网络(immune-neuro-endocrine network)调节理论^[2],这对于进一步认识脓毒症的发病机制提供了契机。神经系统是维护整个机体正常生理作用的重要组成部分,自主神经又是神经系统的重要一员。所以,认识自主神经系统在炎症反应中的影响,了解脓毒症时自主神经系统在炎症刺激下的反应,是进一步理解神经-内分泌-免疫网络调节理论的基础。

1 自主神经系统的组成

自主神经系统是指调节内脏功能的神经装置,是周围神经系统的一部分,它有3个组成部分:交感神经系统(sympathetic nervous system)、副交感神经系统(parasympathetic nervous system)、肠神经系统(enteric nervous system)。实际上,自主神经系统还是接受中枢神经系统控制,并不是完全独立自主的。交感神经系统是自主神经系统的一部分,主要由从中枢神经系统中分出的神经纤维组成,通过脊髓附近的神经中枢到达神经支配的器官,如心脏、肺、肠、血管和汗腺。副交感神经系统是自主神经系统的分支,由从中枢神经系统和脊髓骶骨段分出的神经纤维组成,在某些特殊的部位形成神经细胞簇,神经纤维分布到血管腺体和其他的内分泌器官上。肠神经系统主要控制胃肠道系统,也被认为是自主神经系统的一部分。解剖上,肠神经系统是由存在于消化

管壁内无数的神经元和神经纤维组成的复杂的神经网络,包括控制胃肠道运动的肌间神经丛和控制胃肠分泌和局部血流的黏膜下神经丛两部分。

2 自主神经系统与脓毒症

早在1977年Besedovsky等^[2]就提出了免疫-神经-内分泌网络的概念,认为这3个系统之间存在着复杂而密切的关系。目前,大量的实验研究已经证实了神经系统和免疫系统、内分泌系统等在炎症的过程中存在相互作用。脓毒症早期,神经系统即将炎症信息迅速传递到中枢神经,从而通过调节内分泌系统、免疫系统等影响脓毒症的病理过程。同时,免疫细胞也能合成和释放神经递质,如TNF- α 、NO等,及表达这些递质的受体。因此,这些神经递质担当起神经内分泌免疫网络的生化语言的传递,也能迅速地调节机体应对内外环境变化的能力。由此,现已达成共识,认为严重脓毒症是一种神经内分泌紊乱的疾病。

2.1 副交感自主神经系统与脓毒症

副交感神经系统是自主神经的重要分支,其主要组成部分是迷走神经,广泛分布于颈、胸腔及腹腔中的大部分器官和腺体,其主要的神经递质为乙酰胆碱(acetylcholine)。通过乙酰胆碱及其受体作为信号传导而作用于效应细胞。乙酰胆碱受体在许多细胞上有表达,如肥大细胞、内皮细胞等。迷走神经的主要生理功能包括减慢心跳,促进胆汁、胰岛素和消化液的分泌,舒张末梢血管,收缩细支气管、瞳孔和食管等。

众所周知,TNF- α 是由巨噬细胞分泌的一个重要的早期促炎因子,抑制TNF- α 产生的药物可以治疗脓毒症。Borovikova等^[3]发现乙酰胆碱在体外能

[收稿日期]2009-10-26;[修回日期]2010-01-02
[作者简介]王林霞,女,研究生,住院医师。

有效地抑制细菌脂多糖(LPS)刺激巨噬细胞释放TNF- α 的效应。体内实验也证实,刺激迷走神经能够控制TNF- α 的合成。给大鼠注射LPS后,刺激迷走神经能阻止TNF- α 从巨噬细胞释放,防止动物死亡^[3]。所以,Czura等^[4]提出了“胆碱能抗炎途径”这一概念,即炎症刺激信号通过传入迷走神经末梢释放乙酰胆碱,作用于炎症细胞上的胆碱能受体,抑制促炎细胞因子的释放。新近的研究提示,迷走神经支配脾脏的一个分支在脓毒症中抑制细胞因子的产生起着至关重要的作用^[5]。脾脏是脓毒症中TNF- α 的重要来源,脾切除后将大大减少机体和肝脏中的TNF的水平^[6-7]。胆碱类抗炎途径的激活抑制了脾脏促炎因子的产生(包括HMGB1和TNF- α),显著地提高了存活率,而且即使对于已经发病24 h的患者也是有效的^[8-9]。另外,免疫细胞产生的胆碱类递质通过脾脏的传递可运送到远处的炎症调节系统。NF- κ B是巨噬细胞活化的重要因子之一,而且也是调控众多细胞因子及其他炎症介质表达的转录因子,在脓毒症及自身免疫性疾病中起核心作用。

迷走神经信号的传递是通过胆碱类受体的表达实现的,其中一类非常重要的调控者是 α -7烟碱型乙酰胆碱受体(α -7nAChR),其在免疫细胞上广泛表达,如巨噬细胞、肥大细胞等。它可以通过迷走神经激活,也可以通过 α -7烟碱型乙酰胆碱受体激动剂激活,从而减少巨噬细胞合成炎症因子及抑制炎症反应。反过来,它又能通过抑制促炎因子的产生来抑制炎症反应^[8, 10]。电刺激迷走神经能抑制内毒素血症野生小鼠TNF- α 合成,但不能抑制 α -7nAChR缺陷小鼠TNF- α 的合成,进一步研究发现, α -7nAChR的反义核酸AS α 7能明显降低烟碱对巨噬细胞释放TNF- α 的抑制作用^[10](见图1)。

因此,副交感神经对全身炎症的调节作用主要是通过胆碱能抗炎通路来完成的。胆碱能抗炎通路将来可作为一种替代或潜在疗法,用来干预某些过度炎症性疾病,如脓毒症和MODS。

2 交感自主神经系统与脓毒症

传统意义上说,交感神经系统和副交感神经系统被认为是人体内互相拮抗的两个神经系统,这种拮抗性使神经系统能够从正反两个方面调节人体功能。自主神经中的交感神经分支包括交感神经元和肾上腺髓质,交感神经在人体内广泛分布于内脏、心血管系统、腺体和所有淋巴器官,其炎症调节功能主要

是通过其末梢分泌神经递质儿茶酚胺发挥作用。儿茶酚胺作为交感神经分支产生的主要递质,通过结合肾上腺素能受体产生多效性的调节^[11],而这种调节作用普遍存在于所有的组织和细胞类型中。与乙酰胆碱一样,儿茶酚胺也是通过与效应细胞上的受体结合而发挥作用的。肾上腺素能受体的激活触发了复杂的细胞内信号传递网络,目前这个网络尚未完全清楚。

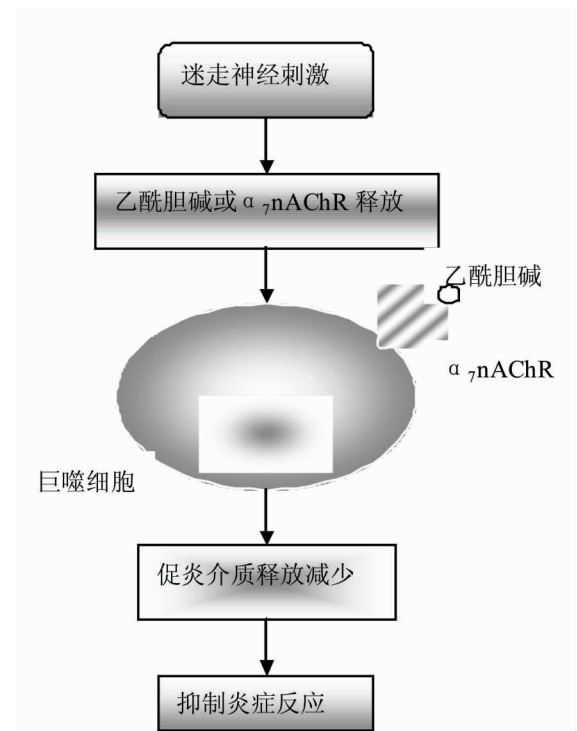


图1 胆碱能途径

交感神经在人体内广泛分布于内脏和所有淋巴器官,是脓毒症时重要的神经调控机制,其通过其末梢分泌去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)影响免疫系统。自主神经的交感分支的主要递质是儿茶酚胺,通过结合肾上腺素能受体起效。在脓毒症中,儿茶酚胺通过 α -、 β -肾上腺素能受体发挥了其免疫调节功能^[9, 12-13]。目前已明确,这些受体的激活可以通过改变淋巴细胞的转运,血流灌注,细胞增殖和凋亡,从而影响白细胞的功能反应,尤其是中性粒细胞和单核细胞,受儿茶酚胺的调控,这些细胞释放的促炎症因子被 α -肾上腺素受体严密的调控。同时,儿茶酚胺也可能导致脓毒症的恶化,其通过直接刺激胃肠道的细菌生长的移位,导致肠道来源的细菌进入淋巴和血液循环系统^[14]。应激时,机体分泌肾上腺糖皮质激素成倍增加,其昼夜规律消失。脓症患者过量释放的炎性介质可使肾上腺糖皮质激素分泌增加,亦可减低激素受体的敏感性和亲和性,影响

其激素效能,临床上表现为肾上腺功能不全。早期脓毒症的循环系统中存在高浓度的儿茶酚胺,也加剧了炎症反应的发生。相对于胆碱能抗炎途径,这被称之为“肾上腺素能促炎途径”(见图2)。而在脓毒性休克阶段,内生性儿茶酚胺的耗竭,内源性儿茶酚胺的产生和释放急剧下降,以致不能维持心血管系统的平衡,其中原因可能是由于肾上腺髓质细胞的凋亡^[15]。切断猪脓毒症模型的脊椎后,可引起更为严重的低血压,提示儿茶酚胺在一定程度上参与了脓毒症时心血管系统的调控,肾上腺素调控的紊乱可导致循环功能的衰竭。

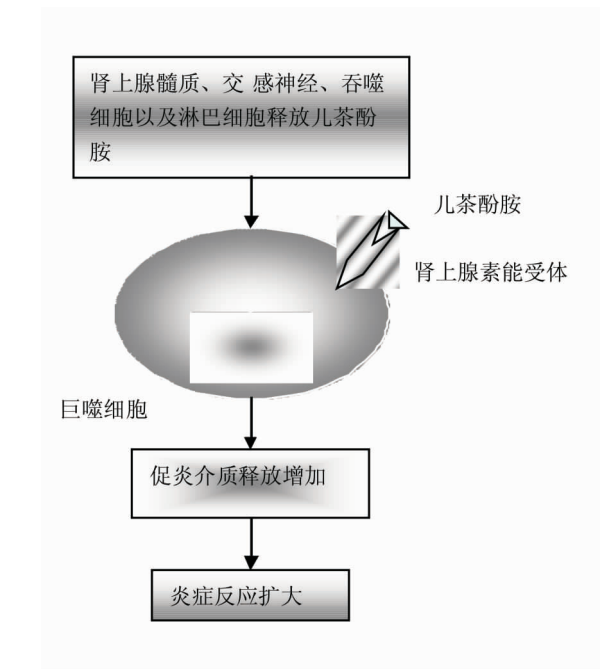


图2 肾上腺素能途径

最初大家认为,儿茶酚胺仅由自主神经系统的交感分支产生,但现已发现,白细胞也能产生大量的儿茶酚胺,同时也能表达肾上腺素受体^[13],这提示儿茶酚胺可能具有自分泌或(和)旁分泌的功能。另外,交感神经还能分泌具有抗炎效应的神经递质腺苷和内源性阿片样肽。腺苷通过腺苷受体2(adenosine 2 receptor, A2 receptor)促进cAMP生成,并进一步抑制IL-8、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 的合成和释放,降低氧自由基生成及自然杀伤细胞活性;同时增强Th2型细胞因子表达,使得T细胞分化向Th2漂移,进一步影响了机体的免疫功能。近年来研究证明免疫细胞上的肾上腺素能受体的激活是通过核转录因子 κ B(NF- κ B)依赖机制激发了细胞因子转录和表达^[16]。

综上所述,在脓毒症早期阶段,由交感神经激活的肾上腺素能途径促进了促炎反应的发生且加剧了

炎症反应进程,但其中的机制有待进一步澄清。

3 肠神经系统与脓毒症

肠神经系统是由存在于消化管壁内无数的神经元和神经纤维组成的复杂的神经网络,肠道壁内有完整的反射装置,从感觉神经、中间神经元到支配胃肠效应的运动神经元,其所含的神经元总数与整个脊髓的神经元为同一数量级。肠神经系统具有复杂多样的化学递质和调质,其中兴奋性递质主要包括儿茶酚胺、乙酰胆碱、P物质等;抑制性递质以非肾上腺素非胆碱能神经(NANC)递质为主,包括一氧化氮(NO)、血管活性肠肽(VIP)、生长抑素(SOM)、降钙素基因相关肽(CGRP)、三磷酸腺苷(ATP)等^[17]。兴奋性递质和抑制性递质两者之间相互协调,相互制约,存在复杂而精细的平衡。

肠道是人体最大的细菌及毒素库,肠道黏膜是抵御入侵的重要屏障且极易受损^[17-19]。即使当肠道不是主要的炎症来源,但由于前炎症反应环境的存在,导致了肠道内皮细胞整体屏障功能的丧失,肠源细菌进入血液。应激时中枢源性促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)启动内分泌和神经递质介导作用,引起机体一系列生化和行为反应,包括抑制胃排空、刺激肠道传输。研究表明,CRF信号通路在应激引起的肠道反应中也发挥着局部效应^[20]。在脓毒症期间肠道内肠神经系统会产生大量的儿茶酚胺,并进入肠道血液系统^[21]。儿茶酚胺由肠腔分泌通过门静脉到达肝脏,通过 α -肾上腺素受体的信号转导而改变了Kupffer细胞和肝细胞的功能^[22],最终导致促炎因子的释放,促进肝细胞功能的紊乱和肝功能衰竭^[21, 23]。而儿茶酚胺诱导激活Kupffer细胞很可能是脓毒症中促炎细胞因子大量涌现聚集的主要来源^[24]。肠源性儿茶酚胺的细胞来源目前还不是很清楚,可能有以下两种来源:一是由肠神经系统神经元所分泌的,二就是存在于集落细胞和淋巴结中肠道居住免疫细胞所分泌的^[21]。

综上所述,大量资料表明,许多免疫细胞作用过程包含着分子机制,神经因素作用的应答是重要部分,其中包括神经递质,神经肽和神经激素的受体,以及它们的信号转导途径的组成。神经因子很可能在免疫反应的不同时期或者免疫细胞的不同成熟阶段有不同的影响,而且各部分之间处于动态平衡状态,并通过这种影响调控人体重要的功能。但是,目前仍然有很多问题尚未弄明白,如神经因子在很多免疫反应中的影响机制等等。

脓毒症中涉及炎症反应是一个十分复杂的,而且各不相同的生物系统和细胞类型的综合反应,其导致了炎症调控网络的严重失调,自主神经对于脓毒症的影响只是其中一部分。但可以肯定的是,针对自主神经的调节治疗很可能是一种较有前景的治疗脓毒症的方式。

[参 考 文 献]

- [1] Tracey KJ. The inflammatory reflex[J]. *Nature*, 2002, 420(6917):853-859.
- [2] Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions[J]. *Clin Exp Immunol*, 1977, 27(1):1-12.
- [3] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785):458-462.
- [4] Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity[J]. *J Intern Med*, 2005, 257(2):156-166.
- [5] Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, Liao H, Ochani K, Pavlov VA, et al. Splenectomy in-activates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7):1623-1628.
- [6] Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(2):289-296.
- [7] Huston JM, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M, Ochani K, Yuan R, Rosas-Ballina M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(12):2762-2768.
- [8] Wang H, Liao H, Ochani M, Justiniani M, Lin X, Yang L, et al. Cholinergic agonists inhibit H-MGB1 release and improve survival in experimental sepsis[J]. *Nat Med*, 2004, 10(11):1216-1221.
- [9] Bergmann M, Sautner T. Immunomodulatory effects of vasoactive catecholamines[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2002, 114(17-18):752-761.
- [10] Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 subunit is an essential regulator of inflammation[J]. *Nature*, 2003, 421(6921):384-388.
- [11] Law WR, Valli VE, Conlon BA. Therapeutic potential for transient inhibition of adenosine deaminase in systemic inflammatory response syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(5):1475-1481.
- [12] Oberbeck R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(17):1979-1989.
- [13] Oberbeck R, Schmitz D, Wilsenack K, Schüler M, Pehle B, Schedlowski M, et al. Adrenergic modulation of survival and cellular immune functions during polymicrobial sepsis[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(4):214-223.
- [14] Freestone PP, Williams PH, Haigh RD, Maggs AF, Neal CP, Lyte M. Growth stimulation of intestinal commensal *Escherichia coli* by catecholamines: a possible contributory factor in trauma-induced sepsis[J]. *Shock*, 2002, 18(5):465-470.
- [15] Flierl MA, Rittirsch D, Chen AJ, Nadeau BA, Day DE, Sarma JV, et al. The complement anaphylatoxin C5a induces apoptosis in adrenomedullary cells during experimental sepsis[J]. *PLoS One*, 2008, 3(7):e2560.
- [16] Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Chen AJ, Sarma JV, Zetoune FS. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammation injury[J]. *Nature*, 2007, 449(7163):721-725.
- [17] 陈兰, 刘诗. 肠神经系统与慢传输型便秘[J]. *国际消化病杂志*, 2007, 27(3):178-179.
- [18] Gosain A, Gamelli RL. Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis[J]. *J Burn Care Rehabil*, 2005, 26(1):85-91.
- [19] Magnotti LJ, Deitch EA. Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure[J]. *J Burn Care Rehabil*, 2005, 26(5):383-391.
- [20] Larauche M, Bradesi S, Million M, McLean P, Taché Y, Mayer EA, et al. Corticotropin-releasing factor type 1 receptors mediate the visceral hyperalgesia induced by repeated psychological stress in rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(4):G1033-1040.
- [21] Zhou M, Das P, Simms HH, Wang P. Gut-derived norepinephrine plays an important role in up-regulating IL-1beta and IL-10[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1740(3):446-452.
- [22] Yang S, Zhou M, Chaudry IH, Wang P. Norepinephrine-induced hepatocellular dysfunction in early sepsis is mediated by activation of alpha 2-adrenoceptors[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(4):G1014-1021.
- [23] Yang S, Koo DJ, Zhou M, Chaudry IH, Wang P. Gut-derived norepinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 279(6):G1274-1281.
- [24] Zhou M, Yang S, Koo DJ, Ornan DA, Chaudry IH, Wang P. The role of Kupffer cell alpha(2)-adrenoceptors in norepinephrine-induced TNF-alpha production[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1537(1):49-57.

(本文编辑:王庆红)