

· 学术探讨 ·

中西医结合神经内分泌免疫 网络研究的思考

蔡定芳 沈自尹

现代医学对生命规律的认识逐步由整体器官水平向细胞分子乃至基因水平深入。在不断发现新事物新现象的同时,越来越重视机体整合调控机制的探索。最近大量研究资料表明,机体各细胞、器官、系统的功能活动不仅依靠神经内分泌系统的调节,而且有赖于免疫系统的参与。神经内分泌免疫(NEI)三大系统在自身保持平衡协调的同时,完成对内环境稳态及循环、呼吸、消化、泌尿、造血、生殖等系统的调节整合⁽¹⁾,中医学的全部体系都是建立在整体宏观现象的联系方法之上。中医生理学非常重视各脏腑功能活动的动态平衡,强调“阴平阳秘精神乃治”,“亢则害,承乃制,制则生化”。在病理认识上突出脏腑阴阳气血失调在疾病发生发展过程中的重要作用,因而在治疗上顺理成章地主张“谨察阴阳所在而调之以平为期”这种非特异性的调节手段通过“同病异治”“异病同治”原则得到充分体现。中医学对人体调控机制的认识有独特的理论体系和行之有效的调节手段。这种整体的非特异性的调节理论与现代医学 NEI 网络学说有着很多联系之处。两者相互渗透,相互结合,不仅非常有利于中西医结合研究,而且可能产生突破性发展。NEI 的深入研究将对中医学发展产生极其深远的影响。

1 神经内分泌免疫网络简介 多细胞生物的细胞间存在着信息传递系统。其形式大约有:(1)细胞与细胞直接的或介于基质的联系;(2)某一细胞产生的物质作用于近旁细胞的旁分泌调节(Paracrine control)及作用于自身的自身分泌调节(Autocrine control);(3)信息传递物质通过血液运输到各靶细胞发挥作用的内分泌调节(Endocrine control);(4)通过生物电及突触神经递质传递信息的神经调节(Neuron control)。神经细胞有很长的突起,其兴奋性膜的电流传递极其迅速,所以神经细胞以快速传递信息为特征。突触间的胺、氨基酸、肽等物质与神经系统产生的前列腺素、细胞因子、

生长因子等都参与信息的传递。内分泌系统的信息传递物质是激素。其信息传递速度虽比神经系统慢,但以作用范围广泛为特征。激素的化学种类有肽、类固醇、胺、氨基酸。内分泌系统也能产生前列腺素,细胞因子,生长因子等。免疫系统也具有感觉功能。能给机体的各种组织传递信息。免疫系统最重要的信息物质是细胞因子。细胞因子不仅是免疫细胞增殖的重要物质,而且能向各脏器传递信息。此外免疫细胞也能产生胺、氨基酸、肽、前列腺素、生长因子等。神经内分泌系统感受情绪、物理、化学等刺激产生相应病理生理反应的同时,通过递质、激素将信息传递到免疫系统;免疫系统的淋巴细胞似一“移动大脑”(Mobile Brain)巡游各处,感受各种刺激,特别是感受中枢不能感知的刺激(如细菌、病毒),在引起免疫应答的同时通过分泌细胞因子及免疫递质/激素将信息传递给神经内分泌系统。神经内分泌免疫三者之间除直接的神经联络和细胞间的直接接触外,其密切而复杂的信息联系主要通过彼此间的产物——递质、激素、细胞因子等而构成 NEI 功能性环路的作用基础是细胞膜受体及细胞内信息传递系统。神经、内分泌、免疫三类细胞都能产生递质、激素及细胞因子,并且都有这些物质的受体。膜受体是糖蛋白,在结构上有多种分类。(1)受体与离子通道直接结合,引起快速反应的神经递质受体如尼古丁受体,N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体、 γ 氨基丁酸(GABA)受体等属之;(2)受体有7次贯穿于膜的结构,通过三磷酸鸟苷(GTP)的介导激活或抑制腺苷酸环化酶,激活磷脂酶C开合离子通道等而传递信息,多数递质及激素属此类型;(3)以胰岛素及细胞增殖因子受体为代表,细胞内有蛋白激酶,引起细胞内蛋白磷酸化;(4)受体有1次贯穿于膜的结构,由细胞内鸟苷酸环化酶引起cGMP的增加;(5)虽有1次贯穿于膜的受体结构,但细胞内没有蛋白激酶、白细胞介素2(IL-2)、IL-4、IL-5等属之。目前有关NEI网络的膜受体和细胞内信息传递的研究发展很快⁽²⁾。

神经与内分泌存在着密切联系,神经内分泌学是

本课题得到卫生部科学研究基金(No. 94186)及上海市科学研究基金(No. 93097)资助

上海医科大学华山医院(上海 200040)

这方面的专门研究领域,兹不赘述。神经系统对抗原识别阶段的影响尚未见报告,因而多数学者认为神经系统对淋巴细胞的影响发生在增殖、移动、吞噬等阶段,而且伴有下丘脑的介入。各种感觉刺激进入丘脑后,一部分直接到达下丘脑,另一部分被大脑皮质感知,在联合区被认识,进而在边缘系与情动功能相关,然后进入下丘脑。下丘脑直接或通过垂体系统对免疫发生影响。我们的最近研究也表明新生期大鼠给予谷氨酸单钠(MSG)损坏下丘脑弓状核,成年后大鼠的自然杀伤细胞细胞毒(NKCC)活性,淋巴细胞增殖反应,脾细胞诱生 IL-2、干扰素(IFN)的能力下降,支持下丘脑直接参与免疫调节的观点。此外,植物神经也对免疫有重要影响。交感神经兴奋引起免疫反应抑制,切断支配脾脏的神经则相反;脾脏等淋巴组织内的去甲肾上腺素(NE)的减少程度与抗体生成程度负相关。内分泌对免疫的影响首推糖皮质激素,其抗炎与免疫抑制作用则更是临床使用该药的最主要目的;性激素也能抑制免疫系统,胸腺的萎缩始于青春期,而睾丸或卵巢摘除的大鼠胸腺则增生肥大;在垂体水平,垂体摘除大鼠的细胞免疫与体液免疫抑制, NKCC 活性及 γ -IFN 诱生下降等,这种现象可被生长激素(GH)和泌乳素(PRL)等所改善;阿片类物质如 β -内啡肽等有刺激 T 细胞活动的作用。免疫系统对神经内分泌的影响主要有两种形式:免疫系统产生的细胞因子可以直接作用在神经内分泌系统,如 IFN 和 ILs 可作用在中枢,垂体及内分泌各个靶系,离体或在体都见到同样效应;免疫细胞产生的神经内分泌激素如促肾上腺皮质激素(ACTH)和促甲状腺素(TSH)、GH、PRL、精氨酸加压素(AVP)、小肠活性肽(VIP)、生长抑素(SS)、P 物质(SP)、促黄体生成素(LH)、促卵泡成熟素(FSH)等则直接参与神经内分泌的调节。目前神经学科、内分泌学科、免疫学科等都从不同角度进行 NEI 网络研究,内容极其丰富,限于篇幅恕不一一介绍,仅对下丘脑-垂体-靶腺-免疫之间的反馈联系略述如下。

1.1 下丘脑-垂体-肾上腺皮质-胸腺轴(HPAT) HPAT 轴的反馈调节由如下步骤组成:(1)肾上腺皮质分泌过高的皮质醇和皮质酮;(2)抑制下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的分泌;(3)抑制垂体 ACTH 的分泌;(4)继上述 3 项之后,使肾上腺皮质激素降低,低水平的循环皮质激素刺激各种成熟淋巴细胞的活性,加速未成熟前淋巴细胞发育为效应淋巴细胞;(5)低水平糖皮质激素还能增加胸腺激素的分泌,胸腺激素能影响淋巴细胞的成熟;(6)高水平的胸腺激素通过对下丘脑和垂体的正反馈调节而升高肾上

腺皮质的糖皮质激素刺激淋巴细胞和单核细胞分泌的 IL-1、糖皮质激素增高因子(GIF), IL-1 和 GIF 分别作用在下丘脑-垂体使糖皮质激素升高。

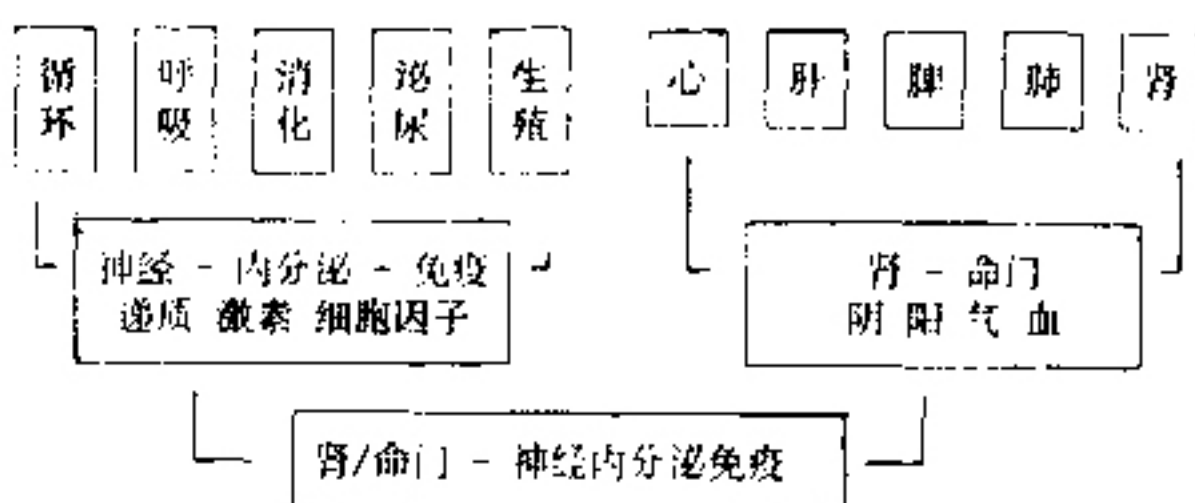
1.2 下丘脑-垂体-性腺-胸腺轴(HPGT) HPGT 轴的反馈调节由如下步骤组成。(1)性腺分泌过高的性类固醇激素(雌二醇和睾酮);(2)抑制下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌;(3)抑制垂体 LH 和 SH 的分泌;(4)上述 3 项之后,使性类固醇激素水平降低;(5)性类固醇激素的降低可能导致胸腺激素的升高,胸腺素直接刺激淋巴细胞功能。胸腺素增加下丘脑 GnRH 的分泌和增加垂体 LH、FSH 的分泌;(6)继而性腺分泌类固醇升高,再进入(1)进行调节循环。性类固醇激素也能通过类固醇受体直接影响淋巴细胞。虽然未成熟的淋巴细胞不具有这样的受体,但是研究表明在经过发育成熟后的淋巴细胞则具有类固醇受体。提示性类固醇激素影响未成熟的淋巴细胞发育为成熟的效应淋巴细胞。

1.3 下丘脑-垂体-甲状腺-胸腺轴(HPTT) HPTT 轴的反馈联系目前还不甚明确,特别是有关甲状腺素对免疫系统影响的报告甚少。TSH 促进免疫应答的作用已比较明确。离体实验证明,脾细胞在 TRH(促甲状腺素释放激素)作用下能产生 TSH 及出现 TSH mRNA(信使核糖核酸)的表达,这种作用可被 3-碘甲腺原氨酸(T_3)负反馈抑制。提示淋巴细胞不仅有 TRH 受体而且具有垂体样功能;TRH 能促进 T 辅助细胞的功能,这种效应为生长激素释放激素(GHRH)、AVP、CRH 等所不具备;TRH 能促进抗体应答,这一作用可被 TSH 抗体所阻断,说明 TRH 对免疫的作用可能通过 TSH。桥本病是典型的自身免疫疾病,给小鼠长期注射 γ -IFN 可产生甲状腺内淋巴细胞浸润,抗甲状腺球蛋白抗体升高,血甲状腺激素降低等类似桥本病变及甲减;给小鼠短期注射 IL-1,血 T_3 、甲状腺素(T_4),反 T_3 (γT_3)等均下降,长期注射时血 T_3 、 T_4 下降而 TSH 升高,推测其作用部位可能在甲状腺水平。相信随着 NEI 网络的深入研究, HPTT 轴的反馈联系规律必将得到进一步阐明^(3,4)。

2 中医调控理论体系探讨 脏象学说是中医生理学与病理学的集中体现,在整个中医理论体系中占有极其重要的地位。“藏居于内,形见于外,故曰脏象”。藏,是藏于体内的脏腑;象,是形见于外的生理病理现象。心、肝、脾、肺、肾五脏和小肠、胆、胃、大肠、膀胱、三焦六腑及脑、髓、骨、脉、胆,女子胞奇恒之腑各有专职,产生并维持机体的生命现象。这种脏腑名称虽与现代解剖医学的脏器名称相同,但其生理学与病理

学意义则不能等同。如心主血脉而藏神明,除与现代医学循环之心相合外显然还包括部分神经系统功能。其他如肝主疏泄而藏血,肺主呼吸而通调水道,脾主运化而统血,肾主水而藏精等等也是如此。暂且不论中医一个脏腑包括西医几个器官或系统的功能,如果站在现代医学角度,将五脏分成五大系统,那么五脏之中是否存在着象西医 NEI 网络那样的调控中心?回答应该是肯定的。如果没有则五脏之间盛不得抑衰不得扶,怎能维持机体的动态平衡及与自然界的统一?各脏腑,组织,器官的功能活动不是孤立地各司其是,而是相互依赖,相互制约,以气血阴阳为共同物质相互传递信息,保持整体的协调和统一。问题是:五脏之中谁主调控?自《素问·灵兰秘典论》与《灵枢·邪客》提出“心者君主之官神明出也”及“心者五脏六腑之大主”的观点后,历代医家大多认为心是五脏调控中心。但是明代医家赵献可、张景岳则指出机体的调控中心不在心而在肾/命门。《医贯》说:人身别有一主非心也。命门为真君真主,乃一身之太极无形可见,两肾之中是其安宅。命门为十二经为主,肾(指主水之肾)无此则无以作强而技巧不出矣,膀胱无此三焦之气不化而水道不行矣,脾胃无此则不能蒸腐水谷而五味不出矣,肝胆无此则将军无决断而谋虑不出矣,大小肠无此则变化不行而二便闭矣,肺无此则相傅不能而治节乱矣,心无此则神明昏而万事不能应矣,正所谓主不明则十二官危也。在明确肾中命门调控十二官功能活动的主导地位后,赵献可进一步强调了命门之火的重要性:譬之元宵之鳌山走马灯,拜者舞者飞者走者,无一不具,其中间惟是火耳!火旺则动速,火微则动缓,火熄则寂然不动。余所以谆谆必欲明此论者,欲世之养生者治病者,以命门为君主而加意与火之一字⁽⁵⁾。张景岳对肾/命门调控中心的认识更加全面。所著《三焦包络命门辨》,《大宝论》,《真阴论》,《命门余义》等详尽阐述了肾/命门水火对机体各脏腑的重要调节作用:命门之火谓元气,命门之水谓元精,五脏之本,本在命门;命门之水火即十二脏之化源,五脏之阴气非此不能滋,五脏之阳气非此不能发。非常清楚地阐明了五脏乃至全身阴阳受控于肾/命门阴阳的学说。针对肾/命门阴阳是元阴元阳宜补不宜泻的特点,张氏发展前人“壮水之主以制阳光,益火之源以消阴翳”的理论,提出著名的“善补阴者必于阳中求阴善补阳者必于阴中求阳”观点,有极其重大理论与临床意义。他创制的左归饮丸与右归饮丸不仅在理论上发展了六味地黄丸与桂附八味丸更重要的是在治疗上将肾/命门调节理论落实到实处,阙功甚伟^(5~7)。我们认为,心为身之主之观点虽然来自

《内经》,但是从现代神经内分泌免疫网络学说看,这种理论似乎缺少临床实践指导意义。古往今来,很少看到学者专家主张调理心阴心阳来治疗五脏阴阳失衡的。相反,肾/命门调控中心学说尽管得到某些医家(如姚止庵,徐灵胎)的反对,但由于其本身的科学价值与确切的临床疗效,被越来越多的学者所接受。滋水涵木的杞菊地黄丸与滋水清肝饮,补肾纳气的黑锡丹与七味都气丸,补北泻南的黄连阿胶汤与知柏地黄丸,温肾健脾的四神丸与附子理中汤等等,临床实践的广泛应用都证明肾/命门理论有现实的科学价值。“万病穷必及肾”因而温补肾阳方药在临床应用相当广泛。肾病综合征、支气管哮喘、再障、甲减、系统性红斑狼疮、小肠吸收不良、冠心病、心功能不全、骨质疏松综合征、老年性痴呆、功能性子宫出血及不孕不育等都可通过调补肾/命门达到较好的治疗效果。从中医肾/命门角度看,既然肝心脾肺肾之阴阳受控于肾/命门之阴阳,那么通过调节肾/命门阴阳就能有效改善肝心脾肺的不足之阳,从而达到治疗目的;从西医 NEI 角度看,调节肾/命门阴阳可能改善了紊乱的 NEI 网络而对各系统疾病发挥治疗作用。中医学肾/命门与西医 NEI 网络存在着本质联系,为此提出肾-神经-内分泌-免疫网络学说,见附图。



附图 肾/命门-神经内分泌免疫网络示意图

为了从实验角度科学论证肾/命门与 NEI 网络相关的事实,阐明肾-NEI 网络学说的新观点,新理论,我们以外源性糖皮质激素复制中医肾阳虚大鼠模型,观察右归饮及根据右归饮组方原则自拟的命门合剂的调节作用。结果表明外源性糖皮质激素在反馈抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的同时激活下丘脑单胺类递质的生物合成和代谢,NE、多巴胺(DA)、3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)等含量增高;体重下降,每日饮食摄水量减少,垂体、肾上腺、胸腺重量减轻;室旁核的 CRH 神经元与正中隆起的 CRH 神经纤维、垂体前叶的 ACTH 细胞等明显减少;下丘脑 CRH mRNA 表达明显抑制;血浆 ACTH、皮质酮(CORT)含量下降,肾上腺及胸腺

萎缩;脾脏淋巴细胞数减少,T淋巴细胞增殖反应及自然杀伤细胞活性下降,T淋巴细胞诱导 IL-2 和 γ -IFN 能力减退,与对照组比较差异显著($P < 0.05 \sim 0.001$)。温补肾阳组上述各项指标得到明显改善,与模型组比较, $P < 0.05 \sim 0.001$ 。结论:温补肾阳能有效调节皮质酮大鼠肾阳虚模型的神经内分泌免疫网络的功能与形态异常,支持肾与神经内分泌免疫网络存在本质联系的观点^(8~10)。

参 考 文 献

1. Besedovsky HO, Del Rey, Sorkin E. Immune - neuroendocrine interactions. J Immunol 1985;35:750-753.
2. 井村裕夫,堀 哲郎,村松 繁. 神经内分泌免疫学. 第1版. 东京:朝仓书店,1993:1-72.
3. Beteman A, Singh A, Kral T, et al. The immune - hypothalamic - pituitary - adrenal axis. Endocrine Reviews 1989;10:92-111.
4. Greensoan FS. Basic and clinical endocrinology. Third edition. America: Prentice hall, 1991:40-52.
5. 赵献可. 医贯. 第1版. 北京:人民卫生出版社,1982:5.
6. 张景岳. 类经附翼. 第1版. 北京:人民卫生出版社,1980:443.
7. 张景岳. 景岳全书. 第1版. 上海:上海科学技术出版社,1958:974.
8. 蔡定芳,小岛 晓,沈自尹. 右归饮对大鼠下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 - 胸腺轴抑制模型的影响. 中国免疫学杂志 1994;10(4):236-239.
9. 蔡定芳,小岛 晓,沈自尹. 右归饮对皮质酮大鼠细胞免疫及细胞因子的影响. 中国免疫学杂志 1995;11(4):248-252.
10. 蔡定芳,小岛 晓,沈自尹. 右归饮对皮质酮大鼠下丘脑单胺类递质及体重饮食摄水的影响. 中国中西医结合杂志 1995;15(12):728-731.

(收稿:1996-07-22 修回:1997-03-28)

中国中西医结合杂志第五届编委会名单

名誉总编辑	季钟朴								
总 编 辑	陈可冀								
副 总 编 辑	沈自尹	侯 灿	陈维养(常务)						
顾 问	吴咸中	周金黄	辛育龄	关幼波	邓铁涛	祝湛予	耿鉴庭	傅世垣	
编 辑 委 员	马必生	王玉良	王今达	王 佩	王建华	王宝恩	王雪苔	尹光耀	
	史兆歧	叶舜宾	刘干中	刘猷枋	危北海	庄国康	许自诚	匡调元	
	吕维柏	孙弼纲	李 恩	李乃卿	李连达	李廷谦	李国贤	李鸣真	
	李顺成	李恩宽	李祥国	李超荆	杨任民	时振声	时毓民	邱佳信	
	陈士奎	陈文为	陈文绮	陈克忠	陈贵廷	张大钊	张之南	张国玺	
	张亭栋	张家庆	张梓荆	林求诚	郁仁存	尚天裕	郑显理	周文泉	
	周霭祥	金益强	赵伟康	姜廷良	贺瑞麟	高寿征	唐由之	郭赛珊	
	徐治鸿	徐理纳	黄晓愚	梁子钧	葛秦生	谢宗万	谢竹藩	楼之岑	
	蔡松年	蔡定芳	裴正学	廖家桢	谭家兴				