

脊髓损伤后的免疫抑制研究进展

刘 超, 闫景龙, 孔鹏羽, 赵 曼, 魏荣志, 王玉珏*

哈尔滨医科大学附属第二医院骨科, 哈尔滨 150010

【关键词】脊髓损伤; 免疫耐受; 综述文献

【中图分类号】R 651.21 【文献标志码】A 【文章编号】1672-2957(2020)05-0342-05

【DOI】10.3969/j.issn.1672-2957.2020.05.012

Research progress on immunosuppression after spinal cord injury

LIU Chao, YAN Jing-long, KONG Peng-yu, ZHAO Man, WEI Rong-zhi, WANG Yu-fu*

Department of Orthopaedics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150010, Heilongjiang, China

【Key Words】Spinal cord injuries; Immune tolerance; Review literature

J Spinal Surg, 2020, 18(5): 342-346

脊髓损伤(SCI)致死率高、预后差,常导致患者终身瘫痪,可引起系统性神经源性免疫抑制综合征(SCI-IDS)^[1]。SCI后的免疫抑制会增加机体对病原体感染的易感性,导致患者并发症发生率及病死率增高。近年,国内外SCI的临床及动物模型研究证实,SCI可导致机体免疫细胞功能受损,免疫因子也发生一定程度的变化,从而引起免疫功能障碍^[2-3],但具体机制尚不明确。由于免疫系统可由中枢神经系统通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)、交感神经系统(SNS)和副交感神经系统(PNS)进行调节,所以中枢神经系统的损伤可引起免疫相关的神经功能受损,进而引起免疫抑制,同时亦可造成内分泌功能障碍,间接引起免疫功能障碍^[4-5]。明确SCI导致机体防御系统受损的相关机制及脊髓平面、损伤程度等相关因素对发生SCI后免疫功能的影响,对治疗SCI、提高患者的生存质量至关重要。本文就HPA、SNS与SCI后的免疫抑制的可能关联、产生的适应性免疫抑制的相关机制及与其相关方向的治疗前景作如下综述。

1 SCI后神经免疫调节功能

1.1 SCI后神经免疫通路中断引起免疫抑制

尽管有研究结果提示机体的抗炎反应存在以迷

走神经(主要成分为PNS)调节为基础的途径^[6],但更多研究表明,免疫反应主要由SNS通过去甲肾上腺素(NE)调节^[7-8]。与神经免疫通路相关的研究显示,大多数淋巴器官由SNS支配^[8-9],因此,SCI可中断介导免疫反应的神经通路,其中最显著的是中枢自主神经通路的中断。由于中枢自主神经通路通过脊髓下行^[10],发生SCI后,作为中枢自主神经系统的分支,负责支配免疫器官和肾上腺的神经节前交感神经轴突发出的输出信号被抑制^[11],从而引起免疫抑制。另有研究发现,神经递质和神经化学物质也可通过与淋巴细胞表达的受体结合,作用于淋巴细胞,从而影响淋巴细胞的功能^[12-13]。

神经免疫通路的调节具有复杂性:①多数SNS活动是由胸椎(T₆及以上)平面支配,主要支配脾和肾上腺髓质等淋巴组织^[14-15]。发生SCI后脾中NE增加,导致免疫功能受损。因此,与低位SCI相比,T₆及以上节段的SCI更可能破坏SNS通路,导致相应神经支配的淋巴组织免疫调节过程受损。②Meltzer等^[16]通过实验性脾神经切断术、肾上腺切除术和肾上腺髓质素去髓化发现,应激的免疫抑制主要通过SNS而非HPA进行调节。另有研究表明,SNS的激活可对适应性免疫起到抑制或增强作用,但对先天免疫功能仅起到抑制作用^[8]。

1.2 不同脊髓平面SCI后的免疫功能障碍

不同节段SCI导致机体发生不同部位、不同程度的免疫功能障碍^[2-3, 17]。脾和肾上腺等免疫器官

作者简介:刘 超(1992—),硕士在读,医师;173380243@qq.com

*通信作者:王玉珏 wangyufu1984@yahoo.com

受胸腰段脊髓的SNS支配^[9],该平面及以上的SCI可能引起免疫抑制。颈髓或高位胸髓损伤后,中枢神经系统对损伤节段下方节前交感神经元的控制受到干扰,而中位胸髓的损伤则直接损伤节前交感神经元细胞^[18],从而影响对脾和肾上腺等淋巴器官的控制,继而引起免疫抑制^[19-20]。高位(T₃)和中位(T₉)胸椎SCI小鼠实验研究表明,不同节段SCI的B细胞功能受损程度不同;Lucin等^[11]的研究表明,只有高位胸椎(T₃)SCI导致脾自主控制中断,脾内NE水平会升高,免疫功能受到抑制。另外,Ankeny等^[21]的研究证实,中位胸椎(T₉)SCI保留脾的自主控制,可诱导B细胞活化,增加自身抗体合成,并激活自动反应的T细胞^[22]。在诱导性肺炎小鼠模型中,高位胸椎(T₃)SCI阻断了对主要免疫器官的SNS支配,进而显著增加了肺部的细菌负荷;而中位胸椎(T₉)SCI没有出现相同情况^[23]。以上研究表明,相较于中位胸椎(T₉)SCI,高位胸椎(T₃)SCI更易增加感染风险。而Held等^[18]在小鼠高位(T₃)和中位(T₉)胸椎SCI后对病毒感染易感性的研究中发现,不同脊髓平面受损导致的SCI与病毒复制的失控并无关联,感染的易感性增加是由于SCI后先天免疫反应和适应性免疫反应均受到了抑制。以上研究结果再次说明发生SCI后免疫抑制机制的复杂性。

因此,了解不同节段SCI后免疫功能的变化,对治疗SCI后不同程度的感染具有重要意义。明确SCI后神经免疫调节失调的机制一直是众多研究的重点,然而其复杂性给广大研究者造成了极大的困难,对其仍需进行不断地探索与研究。

2 SCI后HPA的变化与免疫抑制

糖皮质激素(GC)通过作用于具有各种应激激素受体的白细胞而产生免疫抑制作用。GC与受体结合会引起抗炎细胞因子的上调、促炎细胞因子的抑制及其他促炎介质的抑制^[3, 24]。促炎细胞因子具有上调HPA的能力,发生SCI后体内的炎症状态可能导致HPA过度活化^[10],进而促使肾上腺分泌过多的GC,导致GC血液循环水平升高,从而产生更强的免疫抑制作用。GC能抑制大多数免疫细胞的成熟、分化和增殖,由于作用重要,HPA在任何方向上的失衡都可能导致免疫功能障碍,GC的过量分泌可能导致免疫抑制,并增加感染风险,而HPA的无反应可能导致缺乏抑制,加重炎症状态^[24]。

系统性免疫抑制发展的部分原因是高节段的SCI导致自主反射障碍,当给予研究对象某些生理

刺激(如结肠扩张、膀胱充盈等)时,这些反射会导致NE和GC在次级淋巴组织中积聚,而NE的过度激活也会导致免疫抑制^[10]。在发生SCI后的人体中,应激引起血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)水平升高,导致尿游离GC水平在损伤后3个月内持续升高,T细胞功能减弱^[25-26];然而高节段SCI后ACTH的水平处于被抑制的状态,此时GC释放增加是由于肾上腺去神经化(去抑制)后发生的原发性高皮质激素血症,T细胞功能与GC水平呈负相关。先天性和适应性免疫系统抑制作用的加强,导致SCI后感染易感性增加、伤口愈合能力下降^[27]。

然而,证明HPA的上调和GC水平升高关联性的大多研究是在急性SCI条件下进行的。慢性SCI条件下,对HPA的持续施压可能导致肾上腺功能不全,引发GC水平降低^[25]。因此,急性SCI条件下机体可通过HPA引起免疫抑制;而慢性SCI免疫功能障碍可能有着不同的影响机制。

3 SCI与适应性免疫抑制

3.1 SCI后细胞免疫抑制

SCI可引起机体的感染易感性增加,因此,研究SCI如何影响宿主对微生物感染的反应至关重要。Held等^[28]采用小鼠肝炎病毒(MHV)感染小鼠作为实验模型,对SCI发生后宿主对MHV的反应进行了相关研究。将实验组小鼠T₃或T₉SCI后1周与无SCI的感染小鼠进行对照,发现SCI小鼠的病死率和病毒感染率均有所增加;SCI小鼠感染后抗原呈递细胞的活化、病毒特异性T细胞数量和IFN- γ 的产生均明显减少。虽然研究未评估中枢神经系统和HPA的活性,但可能是NE和GC水平升高加重了抗病毒免疫反应的抑制,增加了SCI后急性和慢性阶段小鼠对病毒感染的敏感性^[28-29]。以上研究提示SCI后阻断NE及GC可能会增强SCI后的抗病毒反应。

在慢性SCI小鼠模型中,由于病毒特异性CD8⁺T细胞的扩增及其细胞因子功能受损^[29-30],初次感染流感病毒会导致高病死率。为了预防复发性感染,可利用产生记忆性免疫细胞的方式,提高对病毒感染的抵抗力。Norden等^[31]利用慢性SCI小鼠模型感染甲型流感病毒,探究SCI后CD8⁺T细胞的反应,先对小鼠进行免疫接种,再对小鼠注射致死剂量的甲型流感病毒并观察其存活情况,结果显示,慢性SCI小鼠和无SCI小鼠均无死亡,且均产生显著的CD8⁺T细胞再次应答,表明发生慢性SCI

之前产生的记忆CD8⁺ T细胞在发生SCI后仍具有免疫功能。

上述结果强调了对SCI患者进行适当免疫的必要性,并提示了记忆T细胞对流感病毒以外的其他病毒感染亦具有保护作用。因此,今后应继续着重研究记忆T细胞在SCI前后的作用,这将对治疗SCI后抗病毒免疫功能受损具有重要意义。

3.2 SCI后体液免疫抑制

SCI会导致B细胞体液免疫功能被破坏。SCI后原发性B细胞的反应并不完全,这可能导致记忆性B细胞和作用于应答感染或继发性感染中的长寿浆细胞的形成能力下降^[28]。Zhang等^[32]和Oropallo等^[33]在研究中对发生SCI的小鼠进行免疫诱导并生成记忆B细胞,继而用抗原对小鼠进行再刺激,结果表明,小鼠发生SCI前生成的高亲和力抗体的浓度与发生SCI后相比未发生改变。

综上,机体在发生SCI后通过神经免疫调节机制生成记忆B细胞的能力可能会受到抑制,而在发生SCI前通过体液免疫生成的记忆B细胞则不会受到干扰。然而,发生SCI后接触新抗原刺激是否能建立新的保护性免疫和免疫记忆仍有待商榷,今后需在这一方面着重研究,了解发生SCI后B细胞体液免疫功能的损伤程度,从而进一步探究对相关感染的治疗方法。

3.3 SCI后适应性免疫抑制的可能机制

适应性免疫是人体经后天感染(病愈或无症状感染)或人工预防接种(菌苗、疫苗、类毒素、免疫球蛋白等)而使机体获得的抵抗感染能力。一般是在微生物等抗原物质刺激后才形成的(免疫球蛋白、免疫淋巴细胞),并能与该抗原起特异性反应。适应性免疫系统在抗感染和形成免疫记忆过程中起着至关重要的作用。有研究表明,中枢神经系统和HPA信号在发生SCI后可直接影响适应性免疫^[27, 34]。发生SCI后淋巴细胞的应答、数量和效应因子的功能均受到负面影响,数量和质量上的减少都可能导致感染风险的增加。

近期研究表明,交感神经-内分泌-肾上腺反射调节受损可能是发生SCI后的免疫抑制机制之一^[10, 35]。此外,SCI诱导的免疫功能障碍在很大程度上是源于脊髓SNS反射回路的大规模重组,如谷氨酸中间神经元的募集会导致该回路敏感性增加^[36]。另外,Zha等^[37]的实验表明,SCI小鼠脾中免疫调节途径(PD-1/PD-L1, Tregs)有所上调,以平衡全身炎症反应,从而限制损伤部位的炎症进一步扩

散,并预防自身免疫性疾病;Zha等通过测量T_H1小鼠模型中脾酪氨酸羟化酶(TH)和NE的水平,确定了慢性SCI小鼠脾交感活性的改变;为了深入了解导致T细胞功能障碍的神经源性机制,Zha等又进行了T细胞的体外NE刺激,结果证实慢性SCI后CD4⁺和CD8⁺ T细胞产生细胞因子的功能受到破坏,而体外阻断程序性死亡受体1(PD-1)信号可使CD8⁺ T细胞功能缺陷得到恢复,证实了T细胞功能障碍与这些细胞上的PD-1表达增加有关;此外,研究显示,慢性SCI小鼠脾NE水平较高,且NE可能具有调节PD-1表达的机制;活化T细胞核因子1蛋白(NFATc1)是PD-1基因表达的调节剂。有研究表明,NE在原代新生儿心肌细胞培养物中会增加NFATc1的活性^[38]。综上,NE可能通过NFATc1上调PD-1的表达。然而,PD-1在SCI恢复过程中对T细胞的具体作用机制尚未明确。

4 结语和展望

SCI发生后引起的免疫抑制会导致机体抗感染能力下降,造成SCI患者预后不良。因此,对于SCI发生后免疫抑制的治疗需要加以重视,但由于其机制的复杂性,现仍处于探索阶段。目前在癌症治疗中,已有临床试验使用PD-1拮抗剂治疗癌症^[39],而Zha等^[37]的研究为PD-1抗体在SCI诱导的免疫抑制治疗的临床应用提供了基础,PD-1抗体被视为慢性SCI诱导的免疫抑制的新治疗策略。此外,改善SCI诱导的GC和儿茶酚胺水平失衡也可成为恢复免疫功能的治疗方向^[40],如已经广泛应用于心血管疾病的肾上腺素受体拮抗剂,也成为了恢复慢性SCI患者免疫功能的潜在疗法。

另外,近年的研究还发现其他治疗SCI后免疫抑制反应的可能方式。如骨髓源性抑制细胞(MDSCs)诱导的SCI后免疫抑制可以通过阻断精氨酸酶来逆转^[41],虽然与之相关的具体机制尚不明确,但也可作为今后治疗免疫抑制的方向之一。Mironets等^[42]的研究表明,发生SCI后鞘内注射肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂可充分改善SCI后的自主神经反射不良,可预防SCI相关的SNS反射异常和并发的免疫抑制反应。Burkovski等^[43]通过对脑梗死动物模型进行研究,发现抑制大麻素2型受体(CB2R)可改善中枢神经系统损伤诱导的免疫抑制综合征(CIDS),这也为今后SCI后免疫抑制的治疗提供了新的方向。

在未来的工作中,继续了解免疫系统在发生

SCI后的变化,将会对SCI及其他神经系统疾病提供新的治疗思路和方案,对临床上更有效地治疗SCI、降低感染的易感性及提高SCI患者的生存质量具有重大意义。

参考文献

- [1] Riegger T, Conrad S, Liu K, *et al.* Spinal cord injury-induced immune depression syndrome (SCI-IDS) [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25 (6): 1743-1747.
- [2] Hong J, Chang A, Yang Liu, *et al.* Incomplete spinal cord injury reverses the level-dependence of spinal cord injury immune deficiency syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (15): 3762.
- [3] Hong J, Chang A, Zavvarian MM, *et al.* Level-specific differences in systemic expression of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines after spinal cord injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2167.
- [4] Huang YY, Li X, Li X, *et al.* Neuroimmune crosstalk in central nervous system injury-induced infection and pharmacological intervention [J]. *Brain Res Bull*, 2019, 153: 232-238.
- [5] Lunardi Baccetto S, Lehmann C. Microcirculatory changes in experimental models of stroke and CNS-injury induced immunodepression [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (20): 5184.
- [6] Gallowitsch-Puerta M, Pavlov VA. Neuro-immune interactions *via* the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Life Sci*, 2007, 80(24-25): 2325-2329.
- [7] Sanders VM, Straub RH. Norepinephrine, the beta-adrenergic receptor, and immunity [J]. *Brain Behav Immun*, 2002, 16(4): 290-332.
- [8] Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007) [J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(6): 736-745.
- [9] Mignini F, Streccioni V, Amenta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation [J]. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2003, 23 (1): 1-25.
- [10] Prüss H, Tedeschi A, Thiriot A, *et al.* Spinal cord injury-induced immunodeficiency is mediated by a sympathetic-neuroendocrine adrenal reflex [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(11): 1549-1559.
- [11] Lucin KM, Sanders VM, Jones TB, *et al.* Impaired antibody synthesis after spinal cord injury is level dependent and is due to sympathetic nervous system dysregulation [J]. *Exp Neurol*, 2007, 207(1): 75-84.
- [12] Kerage D, Sloan EK, Mattarollo SR, *et al.* Interaction of neurotransmitters and neurochemicals with lymphocytes [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 332: 99-111.
- [13] Kawashima K, Fujii T, Moriwaki Y, *et al.* Non-neuronal cholinergic system in regulation of immune function with a focus on $\alpha 7$ nAChRs [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(1): 127-134.
- [14] Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA, *et al.* The innervation of the mammalian adrenal gland [J]. *J Anat*, 1993, 183(Pt 2): 265-276.
- [15] Cano G, Sved AF, Rinaman L, *et al.* Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing [J]. *J Comp Neurol*, 2001, 439(1): 1-18.
- [16] Meltzer JC, MacNeil BJ, Sanders V, *et al.* Stress-induced suppression of *in vivo* splenic cytokine production in the rat by neural and hormonal mechanisms [J]. *Brain Behav Immun*, 2004, 18(3): 262-273.
- [17] Wilcox JT, Satkunendrarajah K, Nasirzadeh Y, *et al.* Generating level-dependent models of cervical and thoracic spinal cord injury: exploring the interplay of neuroanatomy, physiology, and function [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 105: 194-212.
- [18] Held KS, Steward O, Blanc C, *et al.* Impaired immune responses following spinal cord injury lead to reduced ability to control viral infection [J]. *Exp Neurol*, 2010, 226(1): 242-253.
- [19] Noble BT, Brennan FH, Popovich PG. The spleen as a neuroimmune interface after spinal cord injury [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321: 1-11.
- [20] Jung WC, Levesque JP, Ruitenberg MJ. It takes nerve to fight back: the significance of neural innervation of the bone marrow and spleen for immune function [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 61: 60-70.
- [21] Ankeny DP, Lucin KM, Sanders VM, *et al.* Spinal cord injury triggers systemic autoimmunity: evidence for chronic B lymphocyte activation and lupus-like autoantibody synthesis [J]. *J Neurochem*, 2006, 99(4): 1073-1087.
- [22] Jones TB, Basso DM, Sodhi A, *et al.* Pathological CNS autoimmune disease triggered by traumatic spinal cord injury: implications for autoimmune vaccine therapy [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(7): 2690-2700.
- [23] Brommer B, Engel O, Kopp MA, *et al.* Spinal cord injury-induced immune deficiency syndrome enhances infection susceptibility dependent on lesion level [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 3): 692-707.
- [24] Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine

- regulation of immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 125-163.
- [25] Cruse JM, Keith JC, Bryant ML Jr, *et al.* Immune system-neuroendocrine dysregulation in spinal cord injury[J]. *Immunol Res*, 1996, 15(4): 306-314.
- [26] Campagnolo DI, Bartlett JA, Chatterton R Jr, *et al.* Adrenal and pituitary hormone patterns after spinal cord injury[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 1999, 78(4): 361-366.
- [27] Cruse JM, Lewis RE, Roe DL, *et al.* Facilitation of immune function, healing of pressure ulcers, and nutritional status in spinal cord injury patients[J]. *Exp Mol Pathol*, 2000, 68(1): 38-54.
- [28] Held KS, Lane TE. Spinal cord injury, immunodepression, and antigenic challenge[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(5): 415-420.
- [29] Norden DM, Bethea JR, Jiang J. Impaired CD8 T cell antiviral immunity following acute spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 149.
- [30] Bracchi-Ricard V, Zha J, Smith A, *et al.* Chronic spinal cord injury attenuates influenza virus-specific antiviral immunity[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 125.
- [31] Norden DM, Qatanani A, Bethea JR, *et al.* Chronic spinal cord injury impairs primary CD8 T cell antiviral immunity but does not affect generation or function of memory CD8 T cells[J]. *Exp Neurol*, 2019, 317: 298-307.
- [32] Zhang Y, Guan Z, Reader B, *et al.* Autonomic dysreflexia causes chronic immune suppression after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(32): 12970-12981.
- [33] Oropallo MA, Held KS, Goenka R, *et al.* Chronic spinal cord injury impairs primary antibody responses but spares existing humoral immunity in mice[J]. *J Immunol*, 2012, 188(11): 5257-5266.
- [34] Ibarra A, Jiménez A, Cortes C, *et al.* Influence of the intensity, level and phase of spinal cord injury on the proliferation of T cells and T-cell-dependent antibody reactions in rats[J]. *Spinal Cord*, 2007, 45(5): 380-386.
- [35] Sun X, Jones ZB, Chen XM, *et al.* Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 260.
- [36] Ueno M, Ueno-Nakamura Y, Niehaus J, *et al.* Silencing spinal interneurons inhibits immune suppressive autonomic reflexes caused by spinal cord injury[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(6): 784-787.
- [37] Zha J, Smith A, Andreansky S, *et al.* Chronic thoracic spinal cord injury impairs CD8⁺ T-cell function by up-regulating programmed cell death-1 expression[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 65.
- [38] Lunde IG, Kvaløy H, Austbø B, *et al.* Angiotensin II and norepinephrine activate specific calcineurin-dependent NFAT transcription factor isoforms in cardiomyocytes[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 111(5): 1278-1289.
- [39] Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1021-1034.
- [40] Brennan FH, Popovich PG. Emerging targets for reprogramming the immune response to promote repair and recovery of function after spinal cord injury[J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(3): 1.
- [41] Wang L, Yu WB, Tao LY, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells mediate immune suppression in spinal cord injury[J]. *J Neuroimmunol* 2016, 290: 96-102.
- [42] Mironets E, Fischer R, Bracchi-Ricard V, *et al.* Attenuating neurogenic sympathetic hyperreflexia robustly improves antibacterial immunity after chronic spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(2): 478-492.
- [43] Burkovskiy I, Zhou J, Lehmann C. Experimental cannabinoid 2 receptor inhibition in CNS injury-induced immunodeficiency syndrome[J]. *Microcirculation*, 2016, 23(4): 283-292.

(收稿日期: 2019-08-21)

(本文编辑: 张建芬)