

- vitro* [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun* , 2003 , 30( 2 ) : 286 - 290 .
- [ 8 ] Hancu N , Netea MG , Baciuc I . High glucose concentrations increase the tumor necrosis factor - alpha production capacity by human peripheral blood mononuclear cells [ J ]. *Rom J Physiol* , 1998 , 35( 3 - 4 ) : 325 - 330 .
- [ 9 ] Senn JJ , Klover PJ , Nowak IA , *et al* . Interleukin - 6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes [ J ]. *Diabetes* , 2002 , 51( 12 ) : 3391 - 3399 .
- [ 10 ] Senn JJ , Klover PJ , Nowak IA , *et al* . Suppressor of cytokine signaling - 3 ( SOCS - 3 ) , a potential mediator of interleukin - 6 - dependent insulin resistance in hepatocytes [ J ]. *J Biol Chem* , 2003 , 278( 16 ) : 13740 - 13746 .
- [ 11 ] Bruun JM , Lihn AS , Verdich C , *et al* . Regulation of adiponectin by adipose tissue - derived cytokines : *in vivo* and *in vitro* investigations in humans [ J ]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* , 2003 , 285( 3 ) : E527 - E533 .
- [ 12 ] Fernandez RJM , Lopez BA , Casamitjana R , *et al* . Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameter [ J ]. *J Clin Endocrinol Metab* , 2003 , 88( 6 ) : 2714 - 2718 .
- [ 13 ] Zarkesh EH , Pockley G , Metcalfe RA , *et al* . High - dose leptin activates human leukocytes *via* receptor expression on monocytes [ J ]. *J Immunol* , 2001 , 167( 8 ) : 4593 - 4599 .
- [ 14 ] Bruun JM , Pedersen SB , Kristensen K , *et al* . Effects of pro - inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue *in vitro* [ J ]. *Mol Cell Endocrinol* , 2002 , 190( 1 - 2 ) : 91 - 99 .
- [ 15 ] Tanaka T , Itoh H , Doi K , *et al* . Down regulation of peroxisome proliferator - activated receptor gamma expression by inflammatory cytokines and its reversal by thiazolidinediones [ J ]. *Diabetologia* , 1999 , 42( 6 ) : 702 - 710 .

·综述·

## 性激素与免疫系统关系的研究进展

谭家余 综述, 黄汉卿 审校

(兰州军区兰州总医院干一科, 甘肃 兰州 730050)

关键词: 性激素; 免疫系统; 研究进展

中图分类号: R 977.12 文献标识码: B 文章编号: 1007-862X(2004)05-0369-03

Besedovsky 1977 年提出的免疫 - 神经内分泌网络学说受到了广泛的重视, 并得到了许多实验的支持。本文对近年在性激素影响免疫应答和自身免疫机制方面的研究现状进行总结。

### 1 性激素受体和性激素作用机理

以往的研究证实小鼠胸腺细胞、胸腺上皮细胞、人胸腺细胞、T 淋巴细胞和滑膜内巨噬细胞有雌激素受体 (Estrogen receptor, ER), 进一步研究显示 ER 存在于 CD8<sup>+</sup> CD29<sup>+</sup> CD45RO<sup>-</sup> 记忆型抑制性 T 细胞内。外周血 T 细胞内无雄激素受体 (Androgen receptor, AR), 但体外培养的类风湿性关节炎病人滑膜组织中的巨噬细胞内有 AR。未证实 B 细胞内存在 AR 及 ER。

性激素通过 3 种途径作用于免疫系统: ①改变 T、B 细胞表型和细胞功能, ②影响 Ig 水平及 Ig 合成动力学, ③影响细胞因子的合成, 进而增强或削弱免疫应答。性激素发挥作用的共同分子机制: 游离性激素经被动扩散进入靶细胞, 与特异性受体结合形成激素 - 受体复合物, 经过一系列变化, 受

体分子激活, 而后与特异 DNA 片段呈高亲和力结合, 后者作为转录因子促进几个结构基因的转录, 或改变转录后机制, 导致 mRNAs 的变化, 进而翻译为蛋白质, 产生生物效应。

### 2 性激素对免疫的影响

2.1 雌激素 既往研究发现青春期由于雌激素 (Estrogen, E) 水平增高, 胸腺开始缩小, E 可降低胸腺素的分泌, 使细胞介导的免疫活性下降, 并可改变离体胸腺细胞对有丝分裂原的反应性。Oner<sup>[1]</sup> 发现雌 Wistar albino 鼠性腺切除后各组胸腺重量均增加, 而给予雌激素 (E) 和 E<sup>+</sup> 孕酮 (Progesterone, P) 替代后胸腺重量减少, 光学显微镜下可见 E 诱导胸腺皮质淋巴细胞成分丢失, 增加食菌细胞的巨噬细胞、肥大细胞的数量和胸腺皮质的血管和结缔组织, 电子显微镜下可见胸腺淋巴细胞粗面内质网增大, 同样的结果见于 E + P 替代, 说明在性腺切除后, E 替代可恢复胸腺。Leposavic<sup>[2]</sup> 报道卵巢切除术 (OVX) 显著增加胸腺重量, 与髓质和皮质的细胞构成和体积的增加有关, 雌激素替代可显著降低胸腺重量, 通过降低皮质的体积和逆转 OVX 对髓质体积的影响, 并降低皮质和髓质的细胞构成, OVX 增加 CD4<sup>+</sup> 8<sup>+</sup> TCRαβ 细胞的百分比和相应减少所有 TCRαβ<sup>high</sup> 细胞亚群, 后者的减少可通过 E 替代来中止。E 减少 CD4<sup>+</sup> 8<sup>+</sup> TCRαβ<sup>-</sup>, CD4<sup>+</sup> 8<sup>+</sup> TCRαβ<sup>low</sup> 和

收稿日期: 2004-05-24

作者简介: 谭家余 (1969—), 男, 硕士, 主治医师, Tel: 0931-8975206, Email: tjytxz@tom.com

CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> TCR $\alpha$   $\beta$ <sup>-</sup> 细胞的相对百分比。提示雌激素能影响胸腺的淋巴和非淋巴区并减少非淋巴成分的体积。有研究<sup>[3]</sup>显示己烯雌酚(Diethylstilbestrol, DES)可显著降低老年鼠的胸腺细胞数量,但对胸腺细胞亚群的相对百分比影响较小;脾细胞对刀豆球蛋白 A (Concanavalin A, Con - A) 诱导增生的能力下降。

E 对免疫的调节作用与药物剂量和性别有关。Calemine 等<sup>[4]</sup>给雌、雄 CD - 1 鼠皮下注射不同剂量的 DES, 发现雌鼠的胸腺比雄鼠的明显增大。短期给予 DES 不诱导雌、雄性鼠的胸腺萎缩, 也不改变胸腺细胞亚群的相对百分比, 然而, DES 诱导一个剂量依赖的 CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>8<sup>-</sup> 和 CD4<sup>-</sup>8<sup>+</sup> 细胞凋亡, 不成熟的胸腺 CD4<sup>-</sup>8<sup>-</sup> 亚群受高剂量的 DES 的影响。丝分裂素诱导脾的淋巴细胞增生的方式也随性激素剂量和性别而变化。与对照组相比, 低剂量的 DES 对雌鼠脾淋巴细胞的影响表现为对 Con - A, LPS 或 PMA/ionomycin 的增殖反应增强, 而高剂量没有见到同样的反应, 却显示一种抑制的趋势, 特别对 Con - A。雄鼠脾淋巴细胞除对 Con - A 的增殖反应增强外, 给予中等剂量 DES 均有一个较小的反应。在 DES 治疗的雌鼠中丝分裂素诱导的增殖变化在 CD90<sup>+</sup> 或 CD45R<sup>+</sup> 细胞中没有表现出来, Bcl - 2/Bax 蛋白质的比例也没有变化。与对照组相比, 特别是雌鼠, Con - A 激活脾细胞分泌 IFN -  $\gamma$  的能力降低。表明 DES 对免疫的短期效果与剂量和性别有关。Utsuyama<sup>[5]</sup>的研究亦表明外源性 E 对免疫功能的影响与年龄、性别和药物剂量大小有关, 而不是单一的剂量依量关系。

E 影响淋巴组织和淋巴细胞的时机和机制等问题尚未解决。E 可能通过 ER 机制直接调节细胞培养的胸腺上皮细胞使其产生胸腺激素<sup>[6]</sup>。雌二醇可增加体外胸腺细胞凋亡<sup>[7]</sup>。在对淋巴细胞的 DNA 合成方面, 目前存在着相反的观点, 有人认为非生理剂量的 E 增加淋巴细胞的 DNA 合成, 然而, 一些学者则认为 E 抑制小鼠外周血 T 淋巴细胞 DNA 合成。

**2.2 雄激素:**曾报道雄性小鼠去势并用雌二醇处理后, 其体内睾酮(Testosterone, Te) 浓度大幅度下降, 雌二醇水平则明显升高, 同时胸腺缩小, 重量减轻和外周血 T 细胞减少, 淋巴对 ConA, PHA 诱导的增殖反应也减弱, 如用 Te 处理雌性去势动物则出现相反的结果, 说明雌二醇能抑制细胞免疫而 Te 则能促进细胞免疫。Olsen 等的研究表明成年雄性 C57BL/6 小鼠去势后胸腺增大, CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> 细胞下降, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>/CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> 比值相对增加, 胸腺细胞对 ConA 诱导的增殖反应增强, 脾脏增大, 抑制性脾脏细胞比例减少, Te 治疗后胸腺萎缩, 但脾脏大小无明显变化, 同时 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> DP 胸腺细胞减少, CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> SP 细胞增多, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>/CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> 比值缩小, 胸腺细胞的增殖反应下降, 说明 Te 可改变细胞的表型和功能, 表现为抑制免疫反应。雄激素可以改变胸腺中 AR 的水平 and 敏感性。Oner<sup>[1]</sup>发现在雄 Wistar albino 鼠性腺切除后各组胸腺重量均增加, 而给予 Te 替代后胸腺重量减少, 并可见与雌性 Wistar albino 鼠性腺切除术后以及 E、E + P 替代所致的

相同组织学变化。

雄激素对免疫系统有抑制作用<sup>[8]</sup>。Te 可增加体外胸腺细胞凋亡<sup>[15]</sup>。据国外文献报道, 在大鼠实验中硫酸脱氢表雄酮(Dehydroepiandrosterone, DHEA) 刺激 IL - 2 分泌, 增加 NK 细胞分化。绝经后妇女口服 50 mg·d<sup>-1</sup> DHEAS 3 周后可增加 NK 细胞, 降低 CD4<sup>-</sup> 细胞, 显著升高 IL - 2 受体, 但也有研究<sup>[9]</sup>显示 DHEA 对中年男性的免疫功能影响较小。

**2.3 孕激素:**既往研究表明孕激素具有明显的免疫抑制特性, 包括 ①当给动物局部注射时的抗炎症和怜惜移植物的作用; ②抑制人类和鼠的淋巴细胞激活和产生杀伤 T 细胞; ③限制人类单核细胞巨噬细胞氧根的产生和氧的消耗。同时研究指出: 孕激素作用不是通过经典的类固醇激素受体的途径, 而是直接的介导其抑制活性。

Oner 等<sup>[1]</sup>观察到雌、雄 Wistar albino 鼠性腺切除后胸腺重量增加, 给予 P 后可减少胸腺重量, 但没有显著性差异, 并未见胸腺有明显的组织学变化。P 可阻止 OVX 引起的胸腺重量增加和皮质体积的增加, 而对髓质没有明显的作用, 并可逆转 OVX 对皮质和髓质的细胞构成的影响, 增加 CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> TCR $\alpha$   $\beta$ <sup>low</sup> 细胞的百分比, 提示 P 能影响胸腺的淋巴和非淋巴区, 增加非淋巴成分的体积和大多数成熟胸腺细胞的相对百分比<sup>[7]</sup>。

与对照组相比, 成年雌性 B6D2F1 鼠 OVX 后给予 P 治疗后不影响胸腺细胞的凋亡、坏死及生成能力, 但轻度增加脾脏细胞的凋亡和降低生成能力百分比<sup>[10]</sup>。但也有研究表明 P 不仅抑制体外胸腺细胞的自发凋亡, 而且能防止体外糖皮质激素诱导的胸腺细胞凋亡, 提示 P 具有抗凋亡作用<sup>[7]</sup>。体外实验结果表明, 单独使用 P 或地塞米松均能增强 T 淋巴细胞的活化, P 和地塞米松联合使用时, 明显抑制 T 淋巴细胞的活化<sup>[11]</sup>。

Hirabayashi<sup>[12]</sup>报道胸腺淋巴细胞存在卵巢的 20 $\alpha$  - 羟基类固醇脱氢酶, 而此酶可使 P 转化为无生物活性的物质, 在 T 淋巴细胞的增生和分化过程中起到重要作用。去势和 P 治疗后对雄鼠胸腺的 MnSOD 和 CuZnSOD 活性没有影响, 而雌二醇苯甲酸酯替代 24 h 后显著增加胸腺的 CuZnSOD 活性<sup>[13]</sup>。

Tibbets<sup>[14]</sup>应用孕酮受体(Progesterone receptor, PR) 无效突变鼠, 证实了妊娠对 T 细胞发育的抑制效应必须有有功能的 PR 存在, 胸腺基质细胞的局部 PR 表达对胸腺的退化发生是必需的, P 通过旁分泌机制在 CD3<sup>-</sup>CD44<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 淋巴细胞阶段阻断 T 细胞的发育。通过对移植 PR 无效突变鼠的胸腺到野生型雌鼠的妊娠研究, 证明胸腺基质 PR 对于正常受精也是必要的。

**2.4 催乳素:**催乳素(Prolactin, PRL) 除调节哺乳动物乳腺、卵巢及男性附属器官的生长和分化过程, 促进泌乳外, 它的免疫调节作用也日益受到关注。PRL 不仅可以调节生理性细胞及体液免疫反应, 而且对于病理状态(如自身免疫性疾病) 时细胞及体液免疫功能的调节也具有十分重要的作用。

有研究表明, 在自身免疫性疾病(如 SLE) 中血清 PRL 水

平异常升高,在病理性高 PRL 血症病人,存在 T 淋巴细胞和 NK 细胞的异常和 CD8<sup>+</sup> 的减少。低 PRL 血症动物表现出多种形式的 B 和 T 淋巴细胞介异的免疫反应缺失,补充 PRL 后免疫应答恢复,而高 PRL 血症提高机体的免疫反应<sup>[15]</sup>。实验发现 PRL 能够促进 T、B 淋巴细胞及其前体细胞的生成和分化,该作用是通过与其他细胞因子和激素协同作用完成的,包括 IL-2、抗凋亡蛋白 BCL-2、皮质类固醇和雌激素等<sup>[16]</sup>。多巴胺 D<sub>2</sub> 受体激动剂或抗淋巴细胞血清能减少移植动物循环血中 PRL 的水平,提高移植动物的存活率<sup>[17]</sup>。PRL 与免疫功能密切相关的最直接证据是淋巴细胞本身能够合成和分泌 PRL,通过与分布在淋巴细胞膜上的 PRL-R 相结合,激活跨膜信号转导途径,调节核基因的转录,实现对免疫的调节,因此 PRL 具有细胞因子的特征<sup>[18]</sup>。

作为神经、内分泌和免疫网络中介体的 PRL 调节免疫功能的基本模式是:PRL 与受体结合形成三聚体激活 PRL-R 通过 JAK2 和 STAT 两种信号分子家族将信息传入细胞核,引起目标基因的转录和表达<sup>[19]</sup>。

由此可见,性激素对免疫系统的影响是肯定的,但其机理极其复杂。免疫调节的现代学说包括对于免疫系统的一系列复杂的正的和负的影响,在研究性激素的作用时,既要考虑到它的性别差异,又要考虑对免疫网络的一个个成分的作用和不同剂量所引起不同的免疫反应,在这一方面的研究将具有广阔的前景。

#### 参考文献:

- [1] Oner H, Ozan E. Effects of gonadal hormones on thymus gland after bilateral ovariectomy and orchidectomy in rats [J]. Arch Androl, 2002, 48(2):115-126.
- [2] Leposavic G, Obradovic S, Kosec D. In vivo modulation of the distribution of thymocyte subsets by female sex steroid hormones [J]. Int Immunopharmacol, 2001, 1(1):1-12.
- [3] Calemine J, Zalenka J, Karpuzoglu SE, et al. The immune system of geriatric mice is modulated by estrogenic endocrine disruptors (diethylstilbestrol, alpha-zearalanol, and genistein): effects on interferon-gamma [J]. Toxicology, 2003, 194(1-2):115-128.
- [4] Calemine JB, Gogal RM Jr, Lengi A, et al. Immunomodulation by diethylstilbestrol is dose and gender related: effects on thymocyte apoptosis and mitogen-induced proliferation [J]. Toxicology, 2002, 178(2):101-118.
- [5] Utsuyama M, Kanno J, Inoue T, et al. Age/sex dependent and non-monotonous dose-response effect of diethylstilbestrol on the immune functions in mice [J]. Toxicol Lett, 2002, 135(1-2):145-153.
- [6] Sakabe K, Okuma M, Karaki S, et al. Inhibitory effect of natural and environmental estrogens on thymic hormone

- production in thymus epithelial cell culture [J]. Int J Immunopharmacol, 1999, 21(12):861-868.
- [7] McMurray RW, Wilson JG, Bigler L, et al. Progesterone inhibits glucocorticoid-induced murine thymocyte apoptosis [J]. Int J Immunopharmacol, 2000, 22(11):955-965.
- [8] 姚根宏,侯亚义,韩小冬,等. 睾酮对未成熟雄性大鼠体液和细胞免疫力的影响 [J]. 免疫学杂志, 2001, 17:334-338.
- [9] Kohut ML, Thompson JR, Campbell J, et al. Ingestion of a dietary supplement containing dehydroepiandrosterone (DHEA) and androstenedione has minimal effect on immune function in middle-aged men [J]. J Am Coll Nutr, 2003, 22(5):363-371.
- [10] Hoffman GL, Fietsch CL. Lymphocyte apoptosis in ovariectomized mice given progesterone and voluntary exercise [J]. J Sports Med Phys Fitness, 2002, 42(4):481-487.
- [11] 孙荭,曾耀英,黄柏炎,等. 孕酮对人 T 淋巴细胞体外活化 CD69 表达的作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2000, 16(12):675-677.
- [12] Hirabayashi K, Suzuki M, Takahashi M, et al. Expression of ovarian 20alpha-hydroxysteroid dehydrogenase in rat thymus [J]. Endocr J, 2001, 48(5):557-563.
- [13] Kasapovic J, Pajovic SB, Pejic S, et al. Effects of estradiol benzoate and progesterone on superoxide dismutase activity in the thymus of rats [J]. Physiol Res, 2001, 50(1):97-103.
- [14] Tibbets TA, DeMayo F, Rich S, et al. Progesterone receptors in the thymus are required for thymic involution during pregnancy and for normal fertility [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(21):12021-12026.
- [15] Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations [J]. Ann NY Acad Sci, 1999, 876:119-130.
- [16] Morales P, Carretero MV, Geronimo H, et al. Influence of prolactin on the differentiation of mouse B-lymphoid precursors [J]. Cell Growth Differ, 1999, 10(8):583-590.
- [17] Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion [J]. Physiol Rev, 2000, 80(4):1523-1631.
- [18] Matera L, Geuna M, Pastore C, et al. Expression of prolactin and prolactin receptors by non-Hodgkin's lymphoma cells [J]. Inter J Can, 2000, 85(1):124-130.
- [19] Dalrymple A, Jabbour HN. Localization and signaling of the prolactin receptor in the uterus of the common marmoset monkey [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(4):1711-1718.