

性激素对创伤 - 失血性休克后机体免疫功能的影响

刘晓东, 王 静, 周其全

【关键词】 性激素; 性二态; 免疫反应; 创伤 - 失血性休克

中图分类号 R 458.7 文献标识码 A

文章编号 1004 - 0188(2010)01 - 0109 - 02 doi:10.3969/j.issn.1004 - 0188.2010.01.053

众所周知,细胞介导的免疫反应对机体具有重要的免疫保护功能。大量研究表明,创伤 - 失血性休克后,宿主细胞介导的免疫功能受到明显抑制,包括脾细胞增殖能力、巨噬细胞抗原提呈功能及其细胞因子的释放等^[1-3]。创伤 - 失血性休克可以改变辅助性 T 细胞与抑制性 T 细胞的比率,改变抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,抑制巨噬细胞抗原提呈功能,抑制组织相容性复合分子 II 的表达。而性激素在其中扮演了重要角色,它可造成机体免疫功能的两性状态,在血液循环不良的情况下,女性的免疫功能没有明显改变,而男性的免疫功能却受到明显抑制^[4-5]。研究发现,女性免疫功能的维持(包括脾细胞的增殖、IL-2、IL-3 释放的增加)得益于雄激素的缺乏和雌激素或黄体酮的存在。观察发现,男性在创伤 - 失血性休克后,免疫功能的抑制并不是由于雄激素水平的升高,而是生理水平睾酮的存在^[6]。创伤 - 失血性休克后机体免疫功能的性二态性还会随着年龄的增长而发生逆转。笔者仅对性激素在创伤 - 失血性休克后机体免疫反应中双重作用作一综述。

1 雄激素对免疫功能的抑制作用

1.1 雄激素对细胞免疫的影响 在小鼠动物模型中,去势造成雄性小鼠雄激素缺乏,此种小鼠胸腺增生,外周 B 细胞数目增加,外周 T 细胞分泌 IL-2 和 IFN- γ 明显增多。去势后的小鼠对创伤 - 失血性休克中脾细胞、脾和腹腔巨噬细胞、肝枯否细胞的免疫功能具有刺激作用,循环中 IL-1、IL-6 水平升高,对全身炎症反应产生了积极影响^[7]。创伤 - 失血性休克后,脾和腹腔巨噬细胞释放 IL-1、IL-6 减少,肝枯否细胞释放 IL-6 升高。它们对外周刺激所显示出的不同反应特性存在于转录后水平,脾和腹腔巨噬细胞在体外刺激下 mRNA 表达增加,但蛋白质的合成却没有相应增加。由于肝枯否细胞被认为在介导失血性休克后全身炎症反应中扮演了重要角色^[8],因此,肝枯否细胞释放 IL-6 增加说明了休克后炎症细胞介质的增加。创伤 - 失血性休克后雄激素的缺乏对受抑制的脾和腹腔巨噬细胞免疫功能具有保护作用,此可以通过测定循环中 IL-1、IL-6 的水平反映其状态。另外,对肝枯否细胞释放炎症细胞因子 IL-1 的抑制,可能有助于严重创伤患者免受全身炎症介质释放所带来的不利影响。

1.2 免疫抑制的作用机制 雄激素对免疫抑制的机制目前还不清楚,可能与下列因素有关:(1)机体自身免疫功能的强弱有性别差异,研究发现给予雄激素阻滞剂的雄性动物自身免疫性疾病发病时间明显比雌性动物延迟,而雌性动物且发生早死,说明雄激素对小鼠自身免疫性疾病的介导作

用有性别差异^[9];(2)睾酮可能通过增加前列腺素释放或抑制淋巴细胞上 P 物质(一种神经肽,具有刺激免疫细胞的分泌功能)受体来发挥免疫抑制作用。

1.3 免疫抑制的作用周期 免疫抑制开始于创伤 - 失血性休克后 30 min 左右,在休克后 24 h 达到高峰,持续较长时间,至单纯创伤或失血性休克后的 5~7 d,机体免疫功能才逐渐恢复^[4]。而创伤合并失血性休克的免疫抑制时间更长。Xu 等^[10]通过实验发现,创伤 - 失血性休克后,尽管用足够的血液和乳酸盐格林溶液复苏,但休克后第 7 d 脾细胞的增殖和释放 IL-2、IL-3 的能力以及脾、腹腔巨噬细胞释放 TNF、IL-6 的能力仍然受到明显抑制。这种情况是单纯创伤或失血性休克所没有的,说明创伤复合失血性休克延长了淋巴细胞和巨噬细胞的免疫抑制作用。休克后第 10 d,脾细胞增殖力和上述因子的释放才逐渐恢复,但未完全恢复到正常水平,说明这种免疫抑制的恢复至少需要 10 d 以上。

1.4 睾酮受体拮抗剂的应用 由于睾酮本身对机体免疫功能具有抑制作用,故合理运用睾酮受体拮抗剂——氟他胺进行短期治疗,可以在一定程度上维持机体的免疫功能,有效地预防休克后全身炎症反应。Ba 等^[11]研究表明,氟他胺能有效改善休克后的免疫抑制和心血管系统内皮细胞功能,增加器官血流量,增加氧的供给,改善组织氧耗量。因此,创伤 - 失血性休克后给予氟他胺能改善内皮细胞功能和局部血流动力学,恢复组织的血流和氧供。Kan 等^[12]实验证明,氟他胺的抗体作用还可以通过减轻创伤后炎症反应,减轻氧化应激和细胞凋亡反应而实现。

2 细胞免疫与机体衰老

创伤 - 失血性休克后机体免疫功能的损害与机体衰老有直接关系,它使机体在休克后继发全身炎症反应的几率增高,同时也增加了内毒素的敏感性和全身炎症反应的致死率^[13-14]。研究显示,老化所致的免疫力丧失与 T 细胞功能的改变相关。老化可明显减少初始 T 细胞的数量,同时可刺激记忆性 T 细胞的增生(初始 T 细胞释放 IL-2 减少,记忆性 T 细胞释放 IFN- γ 增加)^[15-15],改变了 T 细胞细胞因子(IL-2、IL-4、IL-10、IFN- γ)的生成量。年轻个体以 TH-1 表型(IL-2)占优势,老年个体则表现为 TH-2 表型(IL-4、IL-10)占优势^[13,15]。

循环血中性激素水平随年龄的增长而下调^[16],它对创伤 - 失血性休克后 T 细胞依赖的免疫功能产生了深远的影响,T 细胞免疫反应的性二态性随着年龄的增长而丧失。Kahlke 等^[17]证实,创伤 - 失血性休克后,处于发情期的年轻雌性动物脾细胞增殖力提高,IL-2、IL-3、IFN- γ 释放增加;而同年龄组的雄性动物则表现为上述指标的下调。另外,后者与前者相比,其脾细胞产生的一种免疫负调节因子 TH-2 的释放有所增加。与年轻组相反,老年雌性动物脾细胞增殖

作者单位:610083,成都医学院教务处(刘晓东,王 静);第三军医大学高原军事医学系(周其全)

和细胞因子(IL - 2、IL - 3、IFN - r)的释放或者被抑制或者没有明显改变;而老年雄性动物上述指标没有明显改变,同时IL - 10 的释放也没有相应增加。

IL - 3 是一种生长因子,它影响 T 细胞前体的增殖,同时促进 T 细胞集落的生长。IL - 3 的基础释放量具有年龄依赖性和性别特异性。老年组雄性小鼠脾细胞释放 IL - 3 明显下降,而雌性小鼠释放增加^[18],同时 IL - 3 水平老年组明显高于年轻组。创伤 - 失血性休克后,脾细胞释放 IL - 3 的减少是与 T 细胞生成和细胞免疫反应相适应的。

IL - 10 是巨噬细胞和 TH - 1 细胞介导的免疫反应抑制剂。休克后 IL - 10 所介导的 T 细胞免疫功能的抑制在某种程度上受 IL - 4 介导,抗 IL - 4 抗体能抑制纯化的脾脏 T 细胞释放 IL - 10^[19]。

老年个体与年轻个体相比,其单核细胞和 TH - 2 细胞可产生更多的 TH - 2 细胞因子(IL - 10、IL - 4)^[13 - 15,18],同时 IL - 4 的释放量也与性别有关。老年雌性动物比年轻雌性动物和老年雄性动物能释放更多的 IL - 4。

创伤 - 失血性休克后,IL - 10、IL - 4 的变化随着年龄的增长而对 TH - 1 细胞因子(IL - 2、IFN - r)的释放产生相反的影响^[16]。脾细胞释放 IL - 10 和 IFN - r 的相反性变化在性二态性中扮演了重要角色^[18],年轻男性释放 IL - 10 增多,IFN - r 减少,同时巨噬细胞释放炎性细胞因子(IL - 1β、IL - 6)减少;与之相反,老年男性脾细胞 IFN - r 和巨噬细胞炎性细胞因子的产量皆正常。T 细胞释放 IL - 10 和 IFN - r 的相对平衡决定了巨噬细胞活性(炎性细胞因子的产量),IL - 10/IFN - r 比值增高能抑制巨噬细胞活性,而 IL - 10/IFN - r 比值降低能提高巨噬细胞活性。

尽管性激素对创伤 - 失血性休克后免疫抑制具有调节作用,但性激素作用的确切机制还不清楚^[20]。目前发现,在胸腺细胞和外周 T 细胞存在着雌激素和雄激素受体,它们影响着细胞因子的释放^[21 - 22]。另外,性激素还可以直接作用于 T 细胞,引起免疫反应的变化。由于机体免疫反应的性二态性随着年龄增长而消减,因此,雌激素替代治疗可以应用于绝经期的妇女,提高她们的免疫功能,有效避免休克后并发感染的几率。

【参考文献】

[1] Brechenmacher S A, Bruns C J, Van den Engel N K, et al. Influence of surgical trauma on the mRNA expression of sex hormone receptors in PBMCs in male and female patients[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2008, 393(6):871 - 876.

[2] Ayala A, Lehman D L, Herdon C D, et al. Mechanism of enhance susceptibility to sepsis following hemorrhage: interleukin - 10 suppression of T - cell response is mediated by eicosanoid induced IL - 4 release[J]. *Arch Surg*, 1994, 129:1172 - 1178.

[3] Zellweger R, Ayala A, DeMaso C M, et al. Trauma - hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity[J]. *Shock*, 1995, 4:149 - 153.

[4] Wichmann M W, Zellweger R, Ayala A, et al. Gender differences: improved immune function in females as opposed to decreased immune function in males following hemorrhagic shock[J]. *Surg*, 1995, 46:758 - 759.

[5] Wichmann M W, Zellweger R, DeMaso C M, et al. Enhanced immune responses in females as opposed to decreased responses in males following hemorrhagic shock[J]. *Cytokine*, 1996, 8:853 - 863.

[6] Wichmann M W, Ayala A, Chaudry I H. Males sex steroids are responsible for depressing macrophage immune function after trauma - hemorrhage[J]. *Physiol*, 1997, 273:1335 - 1340.

[7] Dean D H, Hiramoto R N, Ghanta V K, et al. Effects of orchietomy on spleen cell mitogen response and on the thymus of aged mice[J]. *Exp Aging Res*, 1984, 10(4):189 - 191.

[8] O'Neill P J, Ayala A, Wang P, et al. Role of Kupffer cells in interleukin - 6 release following trauma - hemorrhage and resuscitation[J]. *Shock*, 1994, 1:43 - 47.

[9] Walker S E, Besch - Williford C L, Keisler D H. Accelerated deaths from systemic lupus erythematosus in NZB X NZW F1 mice treated with testosterone - blocking drug flutamide[J]. *J Lab Clin Med*, 1994, 124:401 - 407.

[10] Xu Y X, Ayala A, Chaudry I H, et al. Prolonged immunodepression after trauma and hemorrhagic shock[J]. *J Trauma*, 1998, 44:335 - 341.

[11] Ba Z F, Wang P, Koo D J, et al. Attenuation of vascular endothelial dysfunction by testosterone receptor blockade after trauma and hemorrhagic shock[J]. *Arch Surg*, 2001, 136(10):1158 - 1163.

[12] Kan W H, Hsieh C H, Schwacha M G, et al. Flutamide protects against trauma - hemorrhage - induced liver injury via attenuation of the inflammatory response, oxidative stress, and apoptosis[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105(2):595 - 602.

[13] Miller R A. The aging immune system: primer and prospectus[J]. *Science*, 1996, 273:70 - 74.

[14] Tateda K T, Matsumoto, Miyazaki S, et al. Lipopolysaccharide - induced lethality and cytokine production in aged mice[J]. *Infect Immun*, 1996, 64:769 - 774.

[15] Linton P J, Haynes L, Klinman N R, et al. Antigen - independent changes in naive cells with aging[J]. *J Exp Med*, 1996, 184:1891 - 1900.

[16] Kahlke V, Angele M K, Ayala A, et al. Immune dysfunction following trauma - hemorrhage: influence of gender and age[J]. *Cytokine*, In press.

[17] Kahlke V, Angele M K, Schwacha M G, et al. Reversal of sexual dimorphism in splenic T lymphocyte response after trauma - hemorrhage with aging[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278: C509 - 516.

[18] Miller R A. Cellular and biochemical changes in the aging mouse immune system[J]. *Nutr Rev*, 1995, 53:S8 - S17.

[19] Farivar A S, Krishnadason B, Naidu B V, et al. Endogenous interleukin - 4 and interleukin - 10 regulate experimental lung ischemia reperfusion injury[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(1):253 - 259.

[20] Angele M K, Wichmann M W, Ayala A, et al. Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males I. Restoration of the depressed immune functions and improved survival following subsequent sepsis[J]. *Arch Surg*, 1997, 132:1207 - 1214.

[21] Fourier F, Jallot A, Leclerc L, et al. Sex steroid hormones in circulatory shock, sepsis syndrome, and septic shock[J]. *Circ Shock*, 1994, 43:171 - 178.

[22] Olsen N J, Kovacs W J. Gonadal steroids and immunity[J]. *Endocr Rev*, 1996, 17:369 - 384.

(收稿日期:2009 - 10 - 22)