

性激素免疫调节效应与疾病发生的关系

孙凯 冯琦 窦科峰

性激素的作用广泛而深远,它不仅参与了对机体生长、发育和生殖的调节,它亦是男女性别差异产生的源泉。临床医疗工作中存在这样一个现象,女性具有较高的自身免疫性疾病发病率和较低的肿瘤发病率,而男性恰恰相反,几乎所有的肿瘤和自身免疫性疾病均符合这一规律。以往的研究强调从性激素对致病因素作用的角度来解释这一现象,而忽略了矛盾的对立面、真正决定疾病发生发展的因素——免疫应答。到目前为止,性激素影响机体免疫应答的确切机制仍不清楚,我们拟通过对有关方面文献的回顾,对此现象进行初步的探讨。

一、性别与肿瘤及自身免疫性疾病发病率的流行病学证据

男女恶性肿瘤及自身免疫性疾病的流行病学资料如表 1 所示,几乎所有恶性肿瘤和自身免疫性疾病男女发病率的差异均符合此规律^[1-2]。除去不同生活习惯等造成的差异外,性别是上述疾病最重要的危险因素。免疫功能过强,将导致较高的自身免疫性疾病发病率,但肿瘤发病率低;而免疫功能减弱,将导致肿瘤高发,但自身免疫性疾病少见。性激素是否真的在这一现象中发挥作用呢?答案是显而易见的。但到目前为止,性激素调节免疫机能的途径及机制并不十分清楚。

表 1 两性恶性肿瘤及自身免疫性疾病的男女发病率比较

恶性肿瘤类型	男:女	自身免疫性疾病类型	男:女
胃癌	2:1	类风湿性关节炎	1:2~4
肝癌	3~6:1	系统性红斑狼疮	1:7~9
骨肉瘤	1.7:1	结节性脂膜炎	1:3~13
肾癌	2.2:1	硬皮病	1:3~8
食管癌	2~4:1	白塞综合征	1:3~4
肺癌	2:1	特发性血小板减少性紫癜	1:3~4
结肠癌	1.65:1	混合性结缔组织病	1:4
胰腺癌	1.8:1	盘状红斑狼疮	1:2

二、性激素对免疫应答的调节作用

免疫系统同致病因素这对矛盾相互斗争的最终结果决

定疾病的发生及发展,以往的研究多注重性激素对致病因素的作用(如性激素对肿瘤细胞生物学特征的影响等),而忽视了矛盾的对立面——性激素对免疫系统的调节作用。正常人体内细胞突变及自身抗原异常暴露随时在发生,它们成为肿瘤和自身免疫性疾病的病因。但实际上肿瘤和自身免疫性疾病的自然发病率却较低,其原因在于机体能通过调节免疫应答,促进细胞免疫,清除肿瘤,抑制体液免疫,防止自身抗体产生。因此,机体特定的免疫应答状态决定着疾病的发生与发展^[3]。

神经内分泌免疫学是一门新兴的学科,近年内渐趋成熟,它贴切地涵概了神经-内分泌-免疫系统间的交互作用和多重联系。文献报道免疫细胞存在包括性激素在内的多种激素受体,成为激素免疫调节作用的物质基础。性激素(雄激素和雌激素)有 10 余种之多。即使同为雄激素(或雌激素),其对免疫系统的影响也不同,甚至具有相反的作用。

许多研究结果证实,在生理状态下性激素的变化对免疫功能的影响,例如女性绝经后自身免疫性疾病的发病率下降。绝经后期女性的总淋巴细胞数降低,减少的主要成分为 B 细胞和 CD4+ 细胞。

观察性激素免疫调节效应最简单的方法是将小鼠的性腺切除,切除性腺后的雄性小鼠胸腺肥大,胸腺细胞反应性增殖及胸腺 CD4-/CD8+ 细胞比例降低,同时脾脏 B 细胞总数增多、脾脏肿大,伴脾脏成熟 T 细胞减少。体外培养结果证实,脾细胞白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)和干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)含量均升高,表明性腺切除后脾脏成熟 T 细胞减少但活性增高^[4]。另外有文献报道, DBA/1 小鼠在 4 月龄时会自发出现自身免疫性关节炎,但性腺切除后的小鼠无此现象,采用睾丸酮替代疗法后,关节炎又开始出现^[5]。上述研究结果表明,性腺切除后造成的性激素变化的确对机体的免疫功能产生了影响。

1. 性激素对抗原提呈作用的调节:抗原提呈处于免疫应答反应的最前端,它直接决定着免疫应答的有无、强弱及免疫应答的类型。因此,调节抗原提呈就意味着掌握了控制免疫应答的开关。Wira 和 Rossoll^[6]报道,当雌性大鼠体内雌二醇水平达最高峰时,其生殖道抗原提呈细胞的抗原提呈能力最强。而给卵巢切除的大鼠补充雌二醇,能明显提高其生殖道抗原提呈细胞的抗原提呈能力。

约 90% 的雌鼠在接受一定程度的疟原虫感染后会自愈,当用睾丸酮预先处理 3 周,则小鼠失去了自愈的能力。当小鼠获得自愈能力后,便获得了对疟原虫的免疫力,同时

小鼠获得的免疫力不受睾丸酮预先处理的抑制。但睾丸酮对这种过继性免疫能力无抑制作用,提示睾丸酮可能在抗原识别阶段发挥抑制作用^[7]。另有文献报道,小鼠静脉内注射脱氢雄甾酮(Dehydroepiandrosterone, DHEA)能打破高剂量绵羊红细胞诱导的免疫耐受,使淋巴细胞分泌更多的 IFN- γ ,而 IL-4、IL-6 减少。提示 DHEA 可能在诱导免疫耐受的某个环节发挥作用。

2. 性激素对免疫细胞凋亡的调节:凋亡是外周淋巴细胞克隆清除(clonal deletion)的一种机制,有助于机体免疫耐受机制的建立,也是对免疫调节的补充。当活化淋巴细胞与特异性抗原接触时能诱导部分活化细胞凋亡,使机体能在一定范围内限制免疫应答的强度,避免自身免疫性疾病的发生。NOD 小鼠作为自身免疫性糖尿病的动物模型,其免疫细胞的凋亡率极低,给予 DHEA 治疗能促进免疫细胞凋亡,抑制 NOD 小鼠糖尿病的发生^[8]。Hofmann 等亦证实,淋巴细胞经过夜培养后,雌猫的淋巴细胞凋亡率明显低于雄性。上述结果表明,性激素有可能通过调节免疫细胞的凋亡参与自身免疫性疾病的发病机制。

3. 性激素对辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 平衡的调节:近年来,辅助性 T 细胞(Th)亚群 Th1 和 Th2 的免疫调节作用尤其受到重视,研究结果显示,感染、自身免疫性疾病、肿瘤及排斥反应的发生均与 Th1/Th2 的平衡有关。Th1 分泌 IL-2、IFN- γ 和淋巴毒素等细胞因子,通过活化 M ϕ 细胞毒性细胞等促进细胞免疫应答, Th2 分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 等细胞因子,通过产生特异性抗体促进体液免疫应答。Th1/Th2 由于可以调节机体免疫向细胞免疫优势或向体液免疫优势发展,因此,它们成为免疫应答调节中的枢纽,它们可能是造成机体对自身免疫性疾病及肿瘤易感性不同的原因。

有学者报道, DHEA 能促进小鼠脾细胞数及 B 细胞增殖,同时促进 IL-2、IFN- γ 的升高和 IL-6、IL-10 的降低,抑制病毒感染诱导的 T 细胞和 B 细胞的有丝分裂,抑制病毒感染诱导的 IL-6、IL-10 过量分泌和 IL-2、INF- γ 分泌的减少,即促进 Th1 反应、抑制 Th2 反应^[9]。亦有文献报道了柯萨奇病毒感染后雌雄小鼠的不同免疫应答状态,其中雄性小鼠主要为 Th1 反应,而雌性小鼠以 Th2 反应为主。

4. 性激素对细胞免疫及体液免疫功能的影响:对外周血单个核细胞(PBMC)雌二醇能显著促进 IL-2 刺激后 CD8+ 细胞比例升高,而睾丸酮则促进 IL-2 刺激后 CD4+ 细胞比例升高。体内试验结果显示,雌二醇或睾丸酮对雄性或雌性小鼠自然杀伤细胞(NK)活性均产生抑制,但对抗体依赖细胞介导的细胞毒作用没有影响^[10]。

Daynes 等^[11]通过实验证实,经 DHEA 处理的小鼠淋巴细胞体内及体外实验中均能产生更多的 IL-2 并活化 T 细胞,反转糖皮质激素对 IL-2 产生的抑制作用。Suzuki 等^[12]进一步验证了 DHEA 对人体的作用, DHEA 水平随着年龄增大而降低,给予老年人 DHEA 后,单核细胞增多, B 细胞群增多, B 细胞的有丝分裂原反应增加 62%,而血清 IgG、IgA、IgM 水平

未变, T 细胞及 T 细胞亚群未发生变化,而 T 细胞有丝分裂反应升高 40%,表达 IL-2R 细胞的比例升高 39%,血清可溶性 IL-2 受体水平提高 20%。体外有丝分裂原刺激反应时, IL-2 和 IL-6 的分泌水平分别升高 50%和 30%。NK 细胞数增加 22%~37%,而 NK 细胞毒活性升高 45%^[13]。DHEA 的作用峰值为 10^{-9} mol/L,与人体内的正常水平一致。同小鼠的 T 细胞相比, DHEA 的 IL-2 增强作用仅限于人的新鲜 CD4+ T 细胞和 CD4+ 克隆,而对新鲜的 CD8+ 细胞和 CD8+ 克隆无影响。

5. 性激素对疾病及动物模型的治疗研究:正常小鼠口服 DHEA 能显著增强 IL-2 和 IFN- γ 的水平。在病毒感染的鼠, DHEA 能阻止病毒诱导的 IL-2 降低,抑制 IL-6、肿瘤坏死因子- α 和 γ -干扰素水平^[14]。对红斑狼疮小鼠模型,口服 DHEA 能抑制抗双链 DNA 抗体的合成,抑制脾肿大及 IL-10 水平,减轻病理损伤,延长小鼠存活期。但在出现症状以后应用脱氢雄甾酮并无上述作用,提示性激素可能作用于早期免疫反应的起始阶段^[15]。

在红斑狼疮患者血清中 DHEA 和 IL-2 水平均很低。外源性 DHEA 同红斑狼疮患者 T 细胞共同孵育能诱导 T 细胞恢复正常的 IL-2 水平。体内试验结果证实,通过注射 DHEA 和 IL-2 能改善红斑狼疮患者的症状。但 DHEA 的免疫增强作用机制并不清楚^[16]。

睾丸酮能抑制红斑狼疮患者 PBMC 抗双链 DNA 抗体和总 IgG 水平,同时降低 IL-6 水平,对红斑狼疮有治疗作用^[17]。Ariga 等^[18]报道了对 Sjogren 综合征小鼠模型,睾丸酮能有效降低淋巴细胞向泪腺的浸润,给予睾丸酮 34 d 后,浸润淋巴细胞数量下降了 12 倍。

研究结果证实,类风湿性关节炎患者的睾丸酮水平较低,给予口服睾丸酮治疗 6 个月后,患者睾丸酮水平升高, CD8+ T 细胞数目增加, CD4/CD8 比例下降, IgM 类风湿因子水平较低,症状明显改善^[19]。

实验结果证实,给予小鼠 DHEA 能完全纠正老年鼠不同组织失调的 T 细胞因子的表达,并且 DHEA 能增强机体对重组乙肝疫苗的抗体反应(包括初次抗体反应和二次抗体反应),甚至对常规免疫方法未成功诱导免疫的小鼠,亦能诱导出特异性的针对 HBsAg 的抗体反应^[20]。

参 考 文 献

- 戴自英,主编.实用内科学.第 9 版.北京:人民卫生出版社,1993.708-1812.
- 吴阶平,裘法祖,主编.实用外科学.第 5 版.北京:人民卫生出版社,1996.135-2476.
- 孙凯,金伯泉.肿瘤治疗研究的现状分析及思考.医学与哲学,1998,19:636-638.
- Olsen NJ, Watson MB, Henderson GS, et al. Androgen deprivation induces phenotypic and functional changes in the thymus of adult male mice. Endocrinology, 1991, 129:2471-2476.
- Holmdahl R, Jansson L, Andersson M, et al. Genetic, hormonal and behavioural influence on spontaneously developing arthritis in normal mice. Clin Exp Immunol, 1992, 88:467-472.

- 6 Wira CR, Rossoll RM. Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of sex hormones on antigen presentation in the vagina. *Immunology*, 1995, 84: 505-508.
- 7 Wunderlich F, Bente WP, Bettenhauser U, et al. Testosterone-unresponsiveness of existing immunity against plasmodium chabaudi malaria. *Parasite Immunol*, 1992, 14: 307-320.
- 8 Casteels KM, Gysemas CA, Waer M, et al. Sex difference in resistance to dexamethasone-induced apoptosis in NOD mice: treatment with 1, 25 (OH)₂D₃ restores defect. *Diabetes*, 1998, 47: 1033-1037.
- 9 Araghi-Niknam M, Liang B, Zhang Z, et al. Modulation of immune dysfunction during murine leukaemia retrovirus infection of old mice by dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS). *Immunology*, 1997, 90: 344-349.
- 10 Hou J, Zheng WF. Effect of sex hormones on NK and ADCC activity of mice. *Int J Immunopharmacol*, 1988, 10: 15-22.
- 11 Daynes RA, Dudley DJ, Araneo BA. Regulation of murine lymphokine production in vivo. II. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells. *Eur J Immunol*, 1990, 20: 793-802.
- 12 Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA. Dehydroepiandrosterone enhances IL-2 production and cytotoxic effector function of human T cells. *Clin Immunol Immunopathol*, 1991, 61: 202-211.
- 13 Khorram O, Vu L, Yen SS. Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1997, 52: M1-7.
- 14 Araghi-Niknam M, Zhang Z, Jiang S, et al. Cytokine dysregulation and increased oxidation is prevented by dehydroepiandrosterone in mice infected with murine leukemia retrovirus. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1997, 216: 386-391.
- 15 Norton SD, Harrison LL, Yowell R, et al. Administration of dehydroepiandrosterone sulfate retards onset but not progression of autoimmune disease in NZB/W mice. *Autoimmunity*, 1997, 26: 161-171.
- 16 Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol*, 1995, 99: 251-255.
- 17 Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997, 40: 1703-1711.
- 18 Ariga H, Edwards J, Sullivan DA. Androgen control of autoimmune expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Clin Immunol Immunopathol*, 1989, 53: 499-508.
- 19 Cutolo M, Balleari E, Giusti M, et al. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1991, 34: 1-5.
- 20 Araneo BA, Woods ML, Daynes RA. Reversal of the immunosenescent phenotype by dehydroepiandrosterone: hormone treatment provides an adjuvant effect on the immunization of aged mice with recombinant hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis*, 1993, 167: 830-840.

(收稿日期 2001-07-11)

(本文编辑 李文慧)

· 案例报道 ·

百白破疫苗致局部无菌化脓九例和严重异常反应四例

李建平

使用百白破疫苗(DPT)是比较安全的,但个别人也可发生异常反应。1985年2月至2001年4月我院共接种DPT 19 200人次,其中发生接种局部无菌化脓9例,严重异常反应4例,现报道如下。

局部无菌化脓共9例,发生率为4.69‰。年龄越大,化脓概率越小,接种次数越多,化脓概率越大。发生在接种后10~25 d。局部先出现硬结,渐扩大,变成直径在2~4 cm红肿硬结。多数无伴随症状,2例发热,1例血白细胞高于正常,脓液培养均阴性。6例给予鱼石脂外敷,8~12 d逐渐吸收,3例脓肿较大者局部切开引流,10~15 d伤口均愈合。经调查,有3例注射部位过浅,2例疫苗未摇匀,1例接种的疫苗比正常疫苗沉淀加快,其余4例原因不明。

严重异常反应:例1男2岁。接种DPT加强针数分钟后感皮肤瘙痒,继而出现丘疹、呼吸困难、脉搏细弱、血压测不出,呈浅昏迷状,面色苍白,全身皮肤花纹、湿冷,心音低。即予快速扩容、纠酸、血管活性药、激素及吸氧等抗休克治疗,1 h后意识清醒,皮肤转暖,花纹消失,生命体征恢复正

常。诊断:过敏性休克。

例2女,7个月。接种DPT第3针3 h后出现中度发热,8 h后出现持续性手足小抽动,喷射性呕吐,浅昏迷,前囟饱满,颈部略有抵抗感。脑脊液压力稍高,常规+生化均未见异常。给予止痉、退热、脱水、利尿、激素及吸氧等治疗,0.5 h后抽搐停止,12 h后意识清醒,前囟饱满、颈部抵抗感消失。诊断:接种后脑病。

例3男2岁。接种DPT加强针1 h后出现高热,随之全身抽搐,呼之不应,无神经系统阳性体征。脑脊液检查未见异常。给予止痉、退热、激素、脱水及吸氧等治疗,0.5 h后抽搐停止,1 h后意识清醒,12 h后体温恢复正常。诊断:高热惊厥。

例4 2岁10个月。病史与例3类似。

以上4例既往接种DPT局部和全身反应少且轻微,无严重异常反应史,例1、2既往有严重湿疹史,例3、4无过敏史,例3接种时正值轻微感冒,既往有高热惊厥史。

(收稿日期 2001-09-29)

(本文编辑 李文慧)