

颅脑外伤后的免疫变化及调理

朱国 综述 卞晓星 审校

江苏大学附属武进医院神经外科, 江苏省 常州市 213002

摘 要: 重型颅脑外伤后, 患者 T 淋巴细胞及树突状细胞介导的细胞免疫和 B 淋巴细胞介导的体液免疫均明显降低, 导致机体免疫力下降, 易发生感染等并发症; 同时各种细胞因子的不适当激活又可诱发免疫紊乱, 导致全身炎症反应综合征的发生; 脑抗原的免疫攻击可使颅脑外伤患者的病情恶化。近年来, 颅脑外伤后的亚低温治疗、谷氨酰胺和精氨酸为组方的肠内免疫营养支持、中药黄芪、免疫抑制剂环孢素等的免疫调理成了颅脑外伤患者治疗的热点。

关键词: 颅脑外伤; 免疫变化; 免疫调理

重型颅脑损伤患者免疫功能下降是导致机体易发感染、病情加重的主要原因之一; 免疫功能紊乱表现为大量炎性细胞因子的激活, 可导致创伤后全身炎症反应综合征的发生; 脑抗原的免疫攻击, 致使全身多器官功能降低和继发性神经元损伤。近年来, 重型颅脑外伤患者的免疫调理, 已成为救治的热点之一。本文就重型颅脑创伤后的免疫变化和免疫调理研究进展综述如下。

1 颅脑创伤后机体细胞免疫的变化

1.1 T 淋巴细胞

严重颅脑创伤后机体细胞免疫功能明显降低, 主要表现为 (Cluster of differentiation antigen, CD) CD3, CD4⁺ T 淋巴细胞百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值的下降^[1], 创伤后 1~3 d 达到高峰, 此后缓慢回升, 在第 14 天基本恢复正常。CD3 是分布于外周血的成熟 T 细胞, 代表 T 淋巴细胞总数, 与 T 细胞的抗原特异性激活途径有关。其下降表示 T 淋巴细胞免疫功能降低, CD4⁺ T 淋巴细胞是辅助/诱导性 T 淋巴细胞亚群, 且是 T 淋巴细胞中最多最重要的, CD4⁺ T 细胞在免疫应答的全面调节中起关键性作用, 其减少表示细胞免疫功能减弱及 B 淋巴细胞产生的免疫球蛋白减少。CD8⁺ 是抑制性/细胞毒性 T 淋巴细胞亚群, 除具有细胞毒性作用外, 最近的研究发现: CD8⁺ T 细胞在免疫应答的调节过程中具有更为活跃的作用, 其增多表示免疫抑制。正常情况下, 两者处于动态平衡及相互反馈调节状态, 常用 CD4⁺/CD8⁺ 的比值, 表示两者功能平衡状态, 是人体免疫系统内环境稳定最重要指标

之一, 如比值降低, 则引起机体免疫功能降低。

1.2 树突状细胞 (Dendritic cells, DC)

DC 是目前已知的功能最强的抗原提呈细胞之一, 其最大特点是能够显著地刺激初始型 T 细胞, 在免疫应答诱导中具有独特的作用, 其抗原提呈功能是巨噬细胞的 10~100 倍。王震平等^[2]考察了严重创伤小鼠伤后 DC 体外抗原提呈功能的变化, 发现创伤小鼠脾脏的 DC 在体外的抗原提呈能力比正常小鼠下降, 创伤小鼠迟发型超敏反应 (Delayed type hypersensitivity, DTH) 下降及淋巴结细胞转移 DTH 能力下降, 即严重创伤削弱了 DC 的抗原提呈能力, 从而导致细胞免疫功能下降, DTH 反应程度降低。

细胞免疫功能受抑制程度与创伤严重程度评分 (ISS) 有关, 但与病情严重程度评分 (APACHE II) 无明显相关性^[3]。即颅脑损伤患者颅脑损伤程度越重, 细胞免疫功能下降越明显。

1.3 颅脑创伤后机体体液免疫的变化

免疫球蛋白和补体是免疫系统中体液免疫的主要成分, Smrcka 等^[4]研究发现: 患者脑损伤后初期血 IgG 及 IgM 含量较低, 2 周时二者达最高, 三周时有逐渐恢复趋势, 说明脑损伤患者伤后初期体液免疫处于抑制状态, 后又反应性亢进的变化规律; 测定补体 C3、C4 可充分反映补体的活化及功能状态。颅脑损伤患者体液免疫抑制的机制可能是: ①重型颅脑损伤常伴下丘脑损伤, 机体产生抗体的能力降低。②患者内分泌紊乱, 中枢系统内增强免疫功能的多巴胺和氨基丁酸均有不同程度的降低。

收稿日期: 2011-03-09; 修回日期: 2011-06-10

作者简介: 朱国 (1977-), 男, 医师, 在读研究生。研究方向: 颅脑外伤的基础和临床研究。

通讯作者: 卞晓星 (1957-), 男 主任医师, 教授, 硕士生导师。研究方向: 颅脑外伤和颅内动脉瘤的基础及临床研究。

③颅脑损伤导致蛋白合成能力下降,创伤后免疫球蛋白水平降低可能与T细胞功能抑制、抗体消耗过度、蛋白丢失等因素有关。④脑外伤后的应激反应、激素水平升高可影响中枢神经系统内免疫球蛋白的合成,降低体液免疫功能^[5]。Iguchi等^[6]研究认为IgG和IgM在抗感染免疫方面起重要作用,IgG能对多种致病菌及病毒起中和作用,并能与补体结合发生效应,IgM对菌血症、败血症作用强大。

1.4 颅脑创伤后机体细胞因子的变化

颅脑损伤后血清IL-2水平明显下降,可溶性IL-2受体(sIL2R)水平升高,且伤情越重变化越明显^[7]。IL2是由淋巴细胞中的Th1亚型细胞产生的一种淋巴因子,它可以促进T、B细胞的增殖、分化,以及B细胞的抗体分泌等,在中枢神经系统,它还具有促进胶质细胞生长及损伤修复的作用。因此,颅脑损伤后血中IL2水平的下降,一方面影响脑损伤的修复,另一方面也是脑损伤后继发感染的内在因素之一。患者早期IL-2和TNF含量变化可能是颅脑创伤后机体免疫功能紊乱的表现,两种因子共同作用容易造成患者炎症反应并导致创伤后全身炎症反应综合征的发生。在严重颅脑创伤患者中,细胞因子从TNF- α 开始可能启动形成一个复杂网络,细胞因子在网络中常存在负反馈调节,一旦发生失控,炎症反应,抗炎因子和致炎因子明显增多,从而导致颅脑创伤后全身炎症反应综合征^[8]。炎症反应有利于机体抵抗外来微生物入侵,修复损伤。但过度激活或激活的位置不当不仅会消耗大量的生物活性物质,使机体的免疫能力下降,而且还将引起正常组织和细胞的损伤。因此,严重颅脑外伤后的炎症反应、细胞因子状态与机体细胞免疫功能有密切联系^[9]。

1.5 颅脑创伤后抗脑抗体的变化

国内闫华等^[10]研究发现中枢神经系统疾病血清中抗脑抗体(antibrain-antibody, ABAb)滴度的升高对自身脑组织的免疫攻击作用正成为研究的热点,健康人群的血清中仅有少量抗脑抗体的存在,颅脑创伤血清抗脑抗体浓度在伤后第三天已经出现升高,2周升高更明显,6个月时达高峰,颅脑外伤患者血清抗脑抗体水平的升高,除了颅脑创伤后脑组织及血脑屏障遭到破坏,脑组织抗原产生增多刺激免疫系统产生大量抗脑抗体外,还有严重创伤可以迅速引起机体的应激反应,激活神经内分泌系统,动员免疫系统参与应激,此时免疫系统功能可

较正常情况亢进,易接受抗原的刺激,产生抗体。由于继发性脑损害的进一步发展,脑组织抗原的种类和数量会明显增加,相应会产生大量的抗脑抗体,这些自身抗体可能会与创伤周围的正常组织或半暗带脑组织抗原相结合,形成抗原抗体复合物,激活补体系统,不仅针对坏死脑组织成分,而且对自身正常脑组织同样进行攻击,形成自身免疫损害,加重颅脑创伤后病情的恶化^[11]。国外Tanriverdi等^[12]在多年的临床研究中发现了脑损伤激发了对垂体的自身免疫,在损伤多年后造成垂体功能低下,从而进一步证实了脑损伤后局部和血液的免疫改变及其对病情的不利影响。

2 颅脑创伤后的免疫调理

2.1 颅脑创伤后亚低温治疗的免疫调节作用

亚低温治疗可以稳定和保护严重创伤后机体的免疫功能^[13]。目前临床多采用32℃~35℃亚低温治疗。通过亚低温治疗可以减少TNF- α 及其相关炎症介质的释放,防止过度炎症反应,从而降低SIRS的发生率。但也有不同的意见,国内杨小峰^[14]等研究发现:重型颅脑损伤患者在早期即有免疫功能的受损,患者在亚低温治疗期间免疫功能下降加重,随着亚低温治疗时间的进一步延长,引起患者免疫功能下降进一步加重,但患者在经过5~7天(不超过1周)的亚低温治疗后,患者的预后明显改善,没有出现院内获得性肺炎感染加重或病原菌难以治疗等严重的后果。国外Kinoshita等^[15]通过动物实验研究也发现,亚低温使动物对细菌的抵抗力下降。故到目前为止国内外尚无统一的、成熟的亚低温治疗实施策略,有关亚低温治疗严重颅脑外伤的临床研究仍处在探索阶段^[16]。

2.2 颅脑创伤后免疫营养支持

对颅脑外伤患者早期实施肠内营养可降低感染率。谷氨酰胺具有潜在的免疫调节功能,肠黏膜免疫防御功能依赖于获得的谷氨酰胺。含谷氨酰胺的肠内营养,既能保护结肠IgA的浓度,又能维持肠壁细胞数量及其功能,防止肠黏膜萎缩。有少部分学者认为经肠道补充谷氨酰胺是无效的,但大多数学者认为无论是静脉还是经肠道补充谷氨酰胺都是有效的,在有些领域如维护肠黏膜屏障功能等方面,经肠补充谷氨酰胺的效果更明显。Kole等^[17]研究发现精氨酸可增加胸腺重量及胸腺淋巴细胞数,并可促进细胞毒性T淋巴细胞活化和表达IL-2受体,可能的机制为:精氨酸可提高T淋巴细

胞对刀豆素、外源性凝集素等有丝分裂原的反应性,从而刺激 T 淋巴细胞的增殖;精氨酸还可增加脾内单核细胞、淋巴细胞对 IL-2 的分泌活性以及 IL-2 受体的活性。Mordasini 等^[18]研究发现精氨酸可促进下丘脑释放生长激素,生长激素促进蛋白质合成和谷氨酰胺的利用,从而促进肠粘膜细胞的生长,调节机体免疫功能。添加谷氨酰胺、精氨酸等特殊物质的免疫营养可降低危重患者的死亡率,缩短住院时间,改善预后。但目前有关免疫营养的指南以及创伤患者的肠内免疫营养的组方还待探索。

2.3 中药黄芪

黄芪是补中益气类中药,其有效成分黄芪多糖(PAS)对免疫系统具有广泛作用,对体液免疫和细胞免疫都有促进作用,王晓峰等^[19]研究发现:在重型颅脑外伤时联用黄芪能提高免疫力,改善预后。其提高免疫的机制可能是:①应用 PAS 可使小鼠脾脏重量增加,刺激脾脏产生抗体而 PAS 可能是一种主要参与 T 细胞介导的免疫促进剂。②PAS 能通过诱导淋巴细胞产生 II 型干扰素介导而增强 NK 细胞的活性,以提高细胞免疫功能。③PAS 对单核巨噬细胞系统显著地刺激作用,可使巨噬细胞数量、形态、功能都明显处于活化状态。

2.4 环孢素

徐鹏等^[20]给予免疫抑制剂环孢素针治疗兔颅脑外伤,观察到具有神经毒性的兴奋性氨基酸-谷氨酸以及脑细胞凋亡细胞数均减少,说明了免疫抑制剂治疗的有效性,但免疫抑制治疗同样存在一定的不良反应,尚需从机体安全进行量化研究。他们认为自身脑组织免疫损伤的发生会加重颅脑创伤病理生理过程,甚至形成恶性循环,及时有效地打断恶性循环病理生理链是治疗颅脑外伤后继发性脑损害的新方向。

综上所述,重型颅脑外伤患者早期进行外周血 T 淋巴细胞亚群及血清免疫球蛋白、补体的检测,可早期判断患者的机体免疫功能状况。对存在严重免疫抑制状态者,在预防感染的同时给予适量免疫调节药物。由于全身性炎症反应及脑抗原引起的免疫攻击,导致全身多器官功能下降和继发性神经元损伤,如何协调改善免疫功能与减轻全身炎症反应及保护脑组织之间的关系,对于颅脑损伤患者的治疗至关重要。

参 考 文 献

- [1] Kałwak K, Porwolik J, Mielcarek M, et al. Higher CD34(+) and CD3(+) cell doses in the graft promote long-term survival, and have no impact on the incidence of severe acute or chronic graft-versus-host disease after in vivo T cell-depleted unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol of Blood and Marrow Transplant*, 2010, 10(16):1388-1401.
- [2] 王震平,梁华平. 树突状细胞在介导创伤后迟发型超敏反应受抑中的作用. *中国医学科学院学报*, 2007, 29(4):501-505.
- [3] Smreka M, Mđian A. The effect of head injury upon the immune system. *Bratisl Lek Listy*, 2007, 108(3):144-148.
- [4] Smreka M, Mrđian A, Klabusay M. Immune system status in the patients after severe brain injury. *Bratisl Lek List*, 2005, 106(3):144-146.
- [5] 江基尧,朱诚,罗其中. 颅脑损伤临床救治指南. 上海:第二军医出版社,2007,1-241.
- [6] Iguchi A, Kobayashi R, Sato TZ, et al. High Susceptibility to Severe Infectious Complications at Reinduction Chemotherapy in Patients Who Relapse After Stem Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2010, 5(42):1857-1861.
- [7] Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*, 2007, 38(3):1097-1103.
- [8] Barillo DJ. Diagnosis and treatment of cyanide toxicity. *Burn Care Res*, 2009, 30(1):148-152.
- [9] Cadosch D, Al-Mushaiqri MS, Gautschi OP, et al. Immune response deviation and enhanced expression of chemokine receptor CCR4 in TBI patients due to unknown serum factors. *Injury*, 2010, 41(6):4-9.
- [10] 闫华,徐鹏,薛静,等. 颅脑创伤后血清抗脑抗体变化及免疫抑制研究. *中华神经外科杂志*, 2010, 26(2):155-158.
- [11] Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injury. *Lancet*, 2008, 371(9628):1955-1969.
- [12] Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(1):7-13.
- [13] Nelli Boes, Kerstin Schreiber, Elisabeth Hartig. The Pseudomonas aeruginosa Universal Stress Protein PA4352 Is Essential for Surviving Anaerobic Energy Stress. *Bacteria*, 2006, 188:6529-6538.
- [14] 杨小峰,龚江标,温良,等. 亚低温对重症脑外伤免疫功能与获得性肺炎的影响及预后. *浙江创伤外科*,

2009,14(6):543-545.

- [15] Kinoshita K, Hayashi N, Sakurai A, et al. Changes in cerebrovascular responses during brain hypothermia after traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*, 2008,86:377-380.
- [16] Leavesley HB, Li L, Prabhakaran K, Interaction of cyanide and nitric oxide with cytochrome c oxidase: implications for acute cyanide toxicity. *Toxicol Sci*, 2008,101(1):101-111.
- [17] Kole MK, Pelz DM, Kalapos P, et al. Endovascular coil embolization of intracranial aneurysms: important factors related to rates and outcomes of incomplete occlusion. *Neurosurg*, 2005, 102:607-615.
- [18] Mordasini P, Schroth G, Guzman R, et al. Endovascular treatment of posterior circulation cerebral aneurysms by using Guglielmi detachable coils: a single center experience with special regard to technical development. *Am J Neuroradiol*, 2005, 26:1732-1738.
- [19] 王晓峰,李拴德,杨喜民,等. 应用黄芪治疗重型颅脑外伤的临床研究. *中国中西医结合急救杂志*,2001,8(1):38-40.
- [20] 徐鹏,闫华,薛静,等. 兔颅脑损伤后血清抗脑抗体变化及脑组织谷氨酸表达. *天津医科大学学报*,2009, 15(3):336-339.