

# 下丘脑-垂体-肾上腺轴对中枢炎症反应调节作用的研究进展

毛明杰 纪木火 杨建军 周志强

中枢炎症反应是神经退行性疾病发生发展的重要机制之一。下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)作为人体重要的神经内分泌轴,对应激、炎症反应、神经功能等方面都具有重要的调节作用。HPA轴对中枢炎症反应的调节复杂多样,既存在抗炎作用又存在促炎作用。本文就近年来有关 HPA 轴对中枢炎症反应调节作用的研究进展作一简要综述,以期临床中中枢炎症相关疾病的防治提供依据。

## 中枢炎症反应与神经退行性疾病

在中枢神经系统,免疫细胞对病原体、毒素、创伤等做出反应并释放各种炎症介质的过程称为中枢炎症反应<sup>[1]</sup>。中枢炎症反应介导神经元损伤在神经退行性疾病中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。机体内存在众多机制可调节中枢炎症反应,包括氧化应激、线粒体功能障碍等<sup>[3]</sup>。中枢血管内皮细胞损伤和血脑屏障破坏,使外周促炎物质及炎症细胞容易进入脑内,加重中枢炎症反应。炎症介质激活胶质细胞,释放氮氧化物、活性氧、炎性因子,扩大炎症反应。其中 HPA 轴可影响炎性因子的表达和小胶质细胞的活化,对中枢炎症反应具有重要调节作用<sup>[4]</sup>。

## HPA 轴的激活和调节

HPA 轴是机体神经内分泌系统的重要组成部分,对机体免疫功能、应激反应和稳态维持等方面具有重要作用。HPA 轴的激活受病理、生理等多方面因素的影响。下丘脑室旁核(PVN)是控制 HPA 轴的重要部位,应激情况下 PVN 将交感、副交感神经、边缘系统传入的兴奋或抑制性信号进行整合。当 PVN 内侧小细胞部神经内分泌细胞受到刺激时,HPA 轴激活,分泌促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)以及抗利尿激素。CRH 由垂体门脉系统运输到腺垂体,分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),ACTH 通过血液循环作用于肾上腺皮质合成并释放糖皮质激素(GC)和盐皮质激素(MC)<sup>[5]</sup>。GC 的分泌同时受昼夜节律的影响,对人类而言,清晨时血浆 GC 水平达到峰值,而大多数啮齿类动物峰值则出现在傍晚<sup>[6]</sup>。HPA 轴的昼夜节律受视交叉上核(SCN)的主节律调节<sup>[7]</sup>。SCN 主节律主要由光照、进食等因素决定。

一方面,SCN 通过神经分布直接影响 GC 释放;另一方面,SCN 间接影响 PVN 来调节 CRH 节律性释放,最终影响 GC 的分泌。临床研究发现,性别和年龄均可影响 GC 的分泌<sup>[8]</sup>,男性在特里尔社会应激测试中产生更多的 ACTH 以及 GC<sup>[9]</sup>。

## HPA 轴与中枢炎症反应

HPA 轴与中枢炎症反应之间存在“双向对话”。一方面,急、慢性应激活化 HPA 轴,产生多种应激激素。CRH 可以与小胶质细胞上的 CRH 受体结合,激活小胶质细胞,参与中枢炎症的调节<sup>[10]</sup>。ACTH 可通过中枢的黑皮质素受体,抑制免疫细胞活性,产生抗炎作用<sup>[11]</sup>。GC 和 MC 可与糖皮质激素受体(GR)和盐皮质激素受体(MR)结合,从而在中枢炎症反应中发挥重要作用。GR 在中枢广泛表达,而 MR 表达较为局限,主要集中在海马、杏仁核、PVN 神经元<sup>[12]</sup>。MC 可通过 MR 发挥作用,而 GC 可以与 GR 和 MR 两者结合,但其与 MR 的亲合力是与 GR 亲和力的 5~10 倍。因此,当 GC 处于基础或低水平时主要与 MR 结合发挥作用,当 GC 因应激或昼夜节律而处于峰值时与 GR 结合发挥作用。另一方面,中枢免疫细胞释放的炎性因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6)可作用于 PVN 刺激 CRH 的释放,激活 HPA 轴<sup>[13]</sup>。

**糖皮质激素的抗炎作用** GC 一直被认为具有强效的免疫抑制作用<sup>[14]</sup>。研究表明,在 LPS 注射之后给予身体或精神上的应激可减轻神经炎症反应<sup>[15]</sup>。GC 与 GR 形成同源二聚体并转移到细胞核结合糖皮质激素反应元件,与转录因子如 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 相互作用,促进抗炎因子如亮氨酸拉链、分泌性白蛋白酶抑制剂、脂皮质素-1、白介素-10、I $\kappa$ B- $\alpha$  的表达,另外尚有非基因机制,如 GC 与 GR 结合活化内皮型一氧化氮合酶使得一氧化氮等抗炎物质增加<sup>[16]</sup>。GC 通过基因机制和非基因机制发挥抗炎和免疫抑制作用。

**糖皮质激素的促炎作用** 新近研究提示,GC 对炎症过程有促进作用<sup>[17]</sup>。急性应激可加重后续外周或中枢免疫应激引起的中枢炎症。如急性不可逃脱性尾部电刺激的大鼠,24 h 后海马小胶质细胞体外给予 LPS,表现出促炎细胞因子分泌明显增加<sup>[4]</sup>。慢性应激也具有同样作用。大鼠肾上腺切除后长期给予皮质酮,可增强 LPS 引起的中枢炎症反应<sup>[18]</sup>。持续摄入 GC 1 周可增强 LPS 引起的中枢神经炎症反应,这种作用可持续 30 d<sup>[19]</sup>。目前认为,GC 促进中枢炎症反应的作用可能与炎性小体信号通路有关。在体外培养的人类和小鼠巨噬细胞中,GC 预处理可上调核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)的表达,NLRP3 可活化合

DOI: 10.12089/jca.2019.10.021

基金项目:国家自然科学基金(81571083)

作者单位:210002 南京大学医学院附属金陵医院 东部战区总医院麻醉科(毛明杰、周志强);东南大学附属中大医院麻醉科(纪木火);郑州大学第一附属医院麻醉科(杨建军)

通信作者:周志强,Email: zq\_zhou@163.com

成 IL-1 $\beta$  的限速酶半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1), 敏化细胞对胞外 ATP 的反应性, 增强胞外 ATP 介导的 IL-1 $\beta$  表达, 同时 IL-6、TNF- $\alpha$  表达也增加<sup>[20]</sup>。在体研究提示, 慢性 GC 暴露可增加海马巨噬细胞和小胶质细胞 NLRP3, 但是 IL-1 $\beta$  的表达却未增加<sup>[18]</sup>, 表明 NLRP3 只是 IL-1 $\beta$  成熟、释放的条件之一, 尚需其他条件的存在, 如细胞外 ATP 环境。另有研究表明, GC 增加 LPS 应激时 IL-1 $\beta$  的生成, 却不增加 NLRP3 的表达<sup>[4]</sup>, 推测此处 IL-1 $\beta$  的生成并非 caspase-1 依赖性的<sup>[21]</sup>。GC 促进中枢炎症反应的作用可能与糖皮质激素抵抗有关。慢性应激时选择性上调 GR $\beta$  亚基, 下调 GR $\alpha$  出现糖皮质激素抵抗, 使得 GC 的免疫抑制功能减弱导致炎症反应增强<sup>[22]</sup>。另外, GC 促进中枢炎症反应的作用还可能与小胶质细胞敏化有关, 使其对随后的免疫应激反应更快更强烈。小胶质细胞具有不稳定性可改变其活化状态<sup>[23]</sup>, 急、慢性应激条件下小胶质细胞转化为启动状态, 当受到免疫应激时产生异常强烈的促炎反应。中枢微环境存在多种机制可使小胶质细胞处于静止状态, OX-2 膜糖蛋白 (CD200) 及其受体 CD200R 就是其中之一。CD200 和 CD200R 结合后可抑制小胶质细胞的促炎反应, 当 CD200/CD200R 通路破坏时, 小胶质细胞对免疫应激的促炎反应显著增强<sup>[24]</sup>。研究发现, 在神经病理性疼痛中存在 CD200/CD200R 通路破坏相关的中枢炎症反应<sup>[25]</sup>。体外研究提示, GC 可下调小胶质细胞表面的 CD200R<sup>[26]</sup>, 可能在 GC 促炎反应中起作用。CCATT 增强子结合蛋白 (C/EBP $\beta$ ) 是中枢神经炎症中的重要转录调节因子<sup>[27]</sup>, 可抑制 CD200R 表达。研究表明, 应激引起 GC 升高可增加 C/EBP $\beta$  的表达, 下调海马小胶质细胞 CD200R, 增加高迁移率族蛋白 1, 使小胶质细胞从静止状态转为启动状态<sup>[4]</sup>, 从而加重中枢炎症反应。

**糖皮质激素矛盾性作用的影响因素** GC 促炎和抗炎作用受到众多因素的影响。应激暴露与免疫刺激的相对时间可影响 GC 的作用。内毒素免疫刺激之前注射 GC 可以促进外周和中枢的炎症反应, 而其之后注射 GC 则起抗炎作用。应激的强弱和时程也影响 GC 的作用。Frank 等<sup>[28]</sup> 研究认为应激预处理引起 GC 升高, 同时存在抗炎和促炎作用。应激之初 GC 水平较高时表现为抗炎作用, 当 GC 水平低至某个阈值时则表现促炎作用, 加重对后续免疫应激的反应性。体外研究也证实, 高浓度 (500 nmol/L) GC 预处理通过 GR 减少 LPS 引起的 IL-1 $\beta$  产生; 而低浓度 (50 nmol/L) GC 通过 MR 增加 IL-1 $\beta$  的产生<sup>[21]</sup>。其他因素如应激种类、持续时间、GC 给药部位等都可能影响 GC 的矛盾性作用。

#### 盐皮质激素对中枢炎症反应的作用

MC 与 MR 特异性结合可调节机体血压和水盐平衡, 然而近年的研究发现 MC 尚有其他方面的作用。醛固酮是最重要的 MC, 可在许多部位产生促炎作用, 包括中枢神经系统<sup>[29]</sup>。外周醛固酮水平升高, 可以增加大脑血液循环的氧化应激和内皮损伤<sup>[30]</sup>, 导致脑内炎症反应。微量泵给予醛固酮 5 d 可增加大鼠 LPS 引起的前额叶皮质 IL-1 $\beta$  的表

达<sup>[31]</sup>。醋酸脱氧皮质酮高血压 (盐皮质激素依赖性高血压) 可导致 PVN 环氧合酶表达上调<sup>[32]</sup>, 增强中枢炎症反应。醛固酮作用于内皮细胞 MR 增加超氧化物, 导致脑内的炎症反应, 表现为 CC 趋化因子 7 (CCL7)、CCL8、IL-1 $\beta$  水平升高, 给予螺内酯可逆转该变化<sup>[33]</sup>。尽管已有许多证据证明醛固酮有促炎作用, 但其机制有待进一步探究。

#### 小 结

中枢炎症反应可影响脑组织的结构和功能, 介导阿尔兹海默病、多发性硬化等神经退行性疾病。HPA 轴是维持机体稳态的重要机制, 但 GC 在中枢免疫中既有抗炎又有促炎作用。针对这一“矛盾”现象, 应明确应激种类、持续时间、GC 水平和给药方式等对中枢炎症反应的影响, 此外, 需进一步探究 MC 的促炎机制, 为临床上中枢炎症相关疾病的防治提供依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 2013, 246: 199-229.
- [2] Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*, 2014, 24(10): R453-R462.
- [3] Taccone FS, Castanares-Zapatero D, Peres-Bota D, et al. Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock. *Neurocrit Care*, 2010, 12(1): 35-42.
- [4] Frank MG, Fonken LK, Annis JL, et al. Stress disinhibits microglia via down-regulation of CD200R: a mechanism of neuroinflammatory priming. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 62-73.
- [5] Bollag WB. Regulation of aldosterone synthesis and secretion. *Compr Physiol*, 2014, 4(3): 1017-1055.
- [6] Lightman SL, Conway-Campbell BL. The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(10): 710-718.
- [7] Liyanarachchi K, Ross R, Debono M. Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(5): 459-473.
- [8] Roelfsema F, van Heemst D, Iranmanesh A, et al. Impact of age, sex and body mass index on cortisol secretion in 143 healthy adults. *Endocr Connect*, 2017, 6(7): 500-509.
- [9] Stephens MA, Mahon PB, McCaul ME, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: effects of biological sex and circulating sex hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 66: 47-55.
- [10] Kritas SK, Saggini A, Cerulli G, et al. Corticotropin-releasing hormone, microglia and mental disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2014, 27(2): 163-167.
- [11] Arnason BG, Berkovich R, Catania A, et al. Mechanisms of action of adrenocorticotrophic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013, 19(2): 130-136.

- [12] Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, et al. Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration. *Neural Plast*, 2016, 2016: 6391686.
- [13] Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, et al. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol*, 2005, 18(1): 41-78.
- [14] Silverman MN, Mukhopadhyay P, Belyavskaya E, et al. Glucocorticoid receptor dimerization is required for proper recovery of LPS-induced inflammation, sickness behavior and metabolism in mice. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(9): 1006-1017.
- [15] Barnum CJ, Pace TW, Hu F, et al. Psychological stress in adolescent and adult mice increases neuroinflammation and attenuates the response to LPS challenge. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 9.
- [16] Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*, 2002, 8(5): 473-479.
- [17] Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 2015, 22(1-2): 20-32.
- [18] Frank MG, Hershman SA, Weber MD, et al. Chronic exposure to exogenous glucocorticoids primes microglia to pro-inflammatory stimuli and induces NLRP3 mRNA in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 40: 191-200.
- [19] Kelly KA, Michalovicz LT, Miller JV, et al. Prior exposure to corticosterone markedly enhances and prolongs the neuroinflammatory response to systemic challenge with LPS. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190546.
- [20] Busillo JM, Azzam KM, Cidlowski JA. Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome. *J Biol Chem*, 2011, 286(44): 38703-38713.
- [21] Liu J, Mustafa S, Barratt DT, et al. Corticosterone preexposure increases NF- $\kappa$ B translocation and sensitizes IL-1 $\beta$  responses in BV2 microglia-like cells. *Front Immunol*, 2018, 9: 3.
- [22] Carvalho LA, Bergink V, Sumaski L, et al. Inflammatory activation is associated with a reduced glucocorticoid receptor alpha/beta expression ratio in monocytes of inpatients with melancholic major depressive disorder. *Transl Psychiatry*, 2014, 4: e344.
- [23] Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441-468.
- [24] Denieffe S, Kelly RJ, McDonald C, et al. Classical activation of microglia in CD200-deficient mice is a consequence of blood brain barrier permeability and infiltration of peripheral cells. *Brain Behav Immun*, 2013, 34: 86-97.
- [25] Hermangómez M, Klusáková I, Joukal M, et al. CD200R1 agonist attenuates glial activation, inflammatory reactions, and hypersensitivity immediately after its intrathecal application in a rat neuropathic pain model. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 43.
- [26] Fonken LK, Weber MD, Daut RA, et al. Stress-induced neuroinflammatory priming is time of day dependent. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 66: 82-90.
- [27] Pulido-Salgado M, Vidal-Taboada JM, Saura J. C/EBP $\beta$  and C/EBP $\delta$  transcription factors: Basic biology and roles in the CNS. *Prog Neurobiol*, 2015, 132: 1-33.
- [28] Frank MG, Watkins LR, Maier SF. Stress-induced glucocorticoids as a neuroendocrine alarm signal of danger. *Brain Behav Immun*, 2013, 33: 1-6.
- [29] Hinkelmann K, Wingenfeld K, Kuehl LK, et al. Stimulation of the mineralocorticoid receptor improves memory in young and elderly healthy individuals. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 919-924.
- [30] Chrissobolis S, Drummond GR, Faraci FM, et al. Chronic aldosterone administration causes Nox2-mediated increases in reactive oxygen species production and endothelial dysfunction in the cerebral circulation. *J Hypertens*, 2014, 32(9): 1815-1821.
- [31] Bay-Richter C, Hallberg L, Ventorp F, et al. Aldosterone synergizes with peripheral inflammation to induce brain IL-1 $\beta$  expression and depressive-like effects. *Cytokine*, 2012, 60(3): 749-754.
- [32] Sriramula S, Xia H, Xu P, et al. Brain-targeted ACE2 overexpression attenuates neurogenic hypertension by inhibiting COX mediated inflammation. *Hypertension*, 2015, 65(3): 577-586.
- [33] Dinh QN, Young MJ, Evans MA, et al. Aldosterone-induced oxidative stress and inflammation in the brain are mediated by the endothelial cell mineralocorticoid receptor. *Brain Res*, 2016, 1637: 146-153.

(收稿日期:2018-08-28)