

阿片类物质对机体免疫系统的影响

姜美俊, 郝 伟

(中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南, 长沙 410011)

中图分类号: R395.4

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2002)01-0077-04

The Effects of Opioids on Immune System

JIANG Mei-jun, HAO Wei

The Institute of Mental Health, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 The abuse and dependence of opioids can seriously damage the users' health physically and psychologically. The authors reviewed the inhibitory effects of opioid on the immune system and related mechanisms involving cellular, humoral, and unspecific immune processes, which would cast light on the treatment of opioid-induced immunodeficiency and infectious diseases in clinical practice.

【Key words】 Drug abuse and dependence; Immune function

近年来,阿片类物质滥用与依赖现象已成为一个全球性问题,越来越引起人们的重视。阿片类物质主要包括以下几种:①阿片(opium);②从阿片中提取的生物碱,分为菲类和苄基异喹啉类,前者的代表如吗啡(morphine),后者的代表如罂粟碱(papaverin);③吗啡的衍生物,如海洛因(heroin)等;④其他具有吗啡样作用的化合物,如杜冷丁(dolantin)、美沙酮(methadone)等。这些物质具有相似的药理作用,都能形成吗啡型物质依赖。从行为医学角度看,阿片类物质依赖是一种自我毁灭性适应不良的行为,是由成瘾物质与机体相互作用而产生的精神和躯体的特殊状态,主要表现为强制性地使用阿片类物质来取得特定的心理效应,并借此避免戒断综合症的出现,对依赖者的身心均造成严重损害^[1]。临床观察发现,阿片类物质依赖者免疫缺陷病毒的感染率、艾滋病(AIDS)及肿瘤的发生和转移率均明显高于普通人群^[2],提示该群体免疫功能受损,这就促进了人们对阿片类物质依赖者的免疫功能的研究。结果发现,这部分人机体抵抗力低下,非特异性免疫、细胞免疫和体液免疫功能都严重受损。

阿片类物质主要通过直接和间接作用影响机体的非特异性免疫和特异性免疫(包括细胞免疫和体液免疫)的多个环节,导致依赖者机体免疫功能降低。其作用机制分述如下:

1 阿片类物质对机体免疫系统的直接影响

1.1 对非特异性免疫功能的影响

机体的非特异性免疫系统主要由屏障结构(包括皮肤粘膜及其附属物等体表屏障和血脑屏障、胎

盘屏障等内部屏障)、吞噬细胞(如中性粒细胞、单核/吞噬细胞、自然杀伤细胞)及补体系统、溶菌素等体液抗菌物质组成,构成了机体防御各种病原体的天然防线。陆正武等对实验室动物模型的研究发现,吗啡依赖小鼠的非特异性免疫功能明显降低^[3]。临床上长期阿片类物质依赖导致机体非特异性免疫功能降低主要表现在对各种机会感染的高度敏感性,常见呼吸道、皮肤等部位的机会性感染和炎症性疾病。研究发现,静脉给药人群(IDU)单核/吞噬系统(MPS)的粘附性和趋化性明显受抑。研究者以大肠杆菌内毒素激活和非激活的血清作为诱导剂,用Snyderman形态学方法观察了单核/吞噬细胞系统在阿片类物质依赖状态下粘附性的变化,发现细胞的粘附性较对照组显著下降,对丝裂原(mitogen)和外来抗原的反应性降低;并且由于单核/巨噬细胞提呈能力降低进而引起特异性免疫应答过程的减弱^[4];同时还观察到K、NK细胞功能也被抑制^[5]。Caldinoli E等研究发现即使是慢性美沙酮维持的海洛因依赖者,也可检测到吞噬细胞功能的缺陷,并发现所有受检者均存在单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞上阿片受体表达升高,提示其吞噬细胞功能缺陷可能与阿片受体的过度表达有关^[6]。中性粒细胞的活性是衡量机体非特异性免疫功能的一项敏感指标,在HIV(一)的慢性使用海洛因或美沙酮的人群中发现,粒细胞的数量、趋化性、细胞表面CD11b/CD18整合素(integrin)受体的表达比正常对照组显著降低;相反,阿片受体的表达则显著高于对照组;实验发现,研究组的粒细胞对fMLP、酪蛋白等的趋化性较正常对照组降低约50%,多形核白细胞数目

也显著下降;相反,阿片受体的表达则大大增加;流式细胞仪(flow cytometry)检验结果表明,两组受试者多形核白细胞上 CD11b/CD18 整合素受体的表达比正常对照组降低约 10%^[7]。有研究证实,吗啡能激活淋巴细胞膜上的阿片受体降低机体的免疫应答活性。因此,综合多项研究结果表明,吞噬细胞的功能缺陷与其细胞表面阿片受体的过度表达有关。

1.2 对体液免疫的影响

体液免疫应答由 B 淋巴细胞介导的,对进入体内的抗原物质以产生特异性抗体为最终效应的免疫应答过程。大量研究发现,在海洛因依赖的人群中,存在严重的体液免疫功能降低或缺陷。早在 1992 年, Rouveix 就报道阿片类物质使机体 B 细胞的活性降低^[8]。阿片类物质除直接作用 B 细胞上的阿片受体而抑制其活性外,还可通过抑制细胞因子的产生和分泌间接抑制体液免疫过程。B 细胞被激活转化为能产生抗体的浆细胞过程中, IL-1、IL-2 是促进 B 细胞增殖分化和促进抗体分泌不可或缺的细胞因子。在吗啡依赖状态下,白细胞介素-1(IL-1)和白细胞介素-2(IL-2)产生减少,抑制了 B 细胞向浆细胞的转化,抗体分泌水平大降低,造成体液免疫功能的缺陷。

1.3 对细胞免疫功能的影响

阿片类物质能直接作用于 T 淋巴细胞,使淋巴细胞增殖反应、迟发性变态反应、移植排斥反应等降低,说明细胞免疫功能受损。动物实验证实,小鼠或大鼠一次性给予不同剂量的吗啡,各剂量都能使刀豆蛋白 A (ConA)所致的全淋巴细胞增殖反应受到抑制,而且呈剂量依赖性;而埋植于小鼠体内的吗啡缓释片则使得 T 淋巴细胞表面 CD 抗原的表达、E 玫瑰花环的形成和 Tc/Ts 的比值降低或减少,甚至 Tc/Ts 比值倒置,表明 T 淋巴细胞的数量和功能均降低。在吗啡急性作用和吗啡依赖的小鼠模型中发现,小鼠体内 CD_4^+/CD_8^+ 比值下降;吗啡对小鼠免疫系统的抑制作用与吗啡的剂量、用药时间和剂量的变化方式有关^[9]。Govitrapong 等报道,慢性海洛因依赖者的 T 淋巴细胞对植物血凝素(PHA)刺激的增殖反应性降低,辅助性 T 细胞(CD_4^+ T, Th)、细胞毒性 T 细胞(CD_8^+ T, Tc 或 CTL)和自然杀伤细胞(NK 细胞)在依赖状态下都有相应的功能降低的改变,而在戒断之后其功能可逐渐回升至正常水平^[10]。还有研究证明,吗啡对小鼠免疫功能的抑制作用具有种属特异性。实验发现,同样的给药方式、同样的剂量,吗啡对 LACA 小鼠的体液免疫、细胞免疫、细胞因子和

巨噬细胞等均有抑制作用,而在昆明种小鼠则只表现为对细胞免疫的抑制作用^[11,12],但引起该种属差异的内在机制尚不明确。阿片类物质对人体免疫系统功能的影响是否具有种族性差异尚无报道。

细胞因子是免疫系统的重要组成部分,具有广泛的生物学活性,如促进免疫细胞增殖和分化、增强抗感染能力和细胞杀伤效应、调节其他免疫分子的表达、促进炎症过程等,在非特异性免疫和特异性免疫的免疫应答、免疫效应和免疫调节中均发挥重要作用。白细胞介素-1(IL-1)主要由单核/巨噬细胞分泌,其主要作用是促进静息辅助性 T 细胞活化增殖,促进 B 细胞转化为浆细胞;白细胞介素-2(IL-2)的分泌则有赖于活化的辅助性 T 细胞,它是 T 淋巴细胞自身调节、B 细胞活化和抗体分泌必不可少的细胞因子之一;肿瘤坏死因子(TNF)是主要由单核/巨噬细胞、活化的细胞毒性 T 细胞分泌的一种具有广泛生物学活性作用的细胞因子。研究发现,海洛因成瘾者血清中 IL-1、IL-2、TNF 水平均显著低于正常对照组。细胞因子水平降低一方面是由于淋巴细胞、单核/巨噬细胞等细胞因子主要来源细胞的数量和功能的降低的必然结果,另一方面,各细胞因子的作用并不是孤立的存在的,它们之间通过合成分泌的相互调节、受体表达的相互调控、生物学效应的相互影响组成细胞因子网络(cytokine network)。IL-1 分泌的减少,必然使得活性辅助性 T 细胞减少,间接引起 IL-2 分泌减少,而抑制了细胞毒性 T 细胞的活化,进而 TNF 合成下降,反过来又调控降低了 IL-1 的合成,如此形成一个报管制性的调节网络。细胞因子合成和分泌的减少,严重削弱了机体的特异性和非特异性免疫功能,因而临床上海洛因依赖者容易受细菌、病毒感染,且易形成严重的并发症而不易治愈;人类免疫缺陷病毒感染、肿瘤等的发生率也明显高于其他人群^[9,13]。

2 阿片类物质对机体免疫系统的间接影响

阿片类物质的间接作用是指在中枢神经递质、内分泌激素和自主神经系统的共同参与下对机体免疫功能影响。

2.1 通过中枢神经递质影响机体的免疫功能

阿片类物质能影响机体的神经、内分泌、免疫、循环、代谢等各个器官系统的功能状态。现已证实,阿片受体在脑、脊髓、内分泌细胞、免疫细胞等多种组织细胞表面广泛表达,分为 μ 、 δ 、 κ 、 σ 等亚型;并且证实,不同亚型的阿片受体激动后产生的作用也完

全不同。人们还发现,人体内存在三种内源性阿片肽类物质,即: β -内啡肽、脑啡肽、强啡肽。体外实验证实,经 μ 受体激动剂 DAGO 和 δ 受体激动剂 DPDPE 处理后,单核细胞的趋化性明显减弱。外源性阿片类物质可与体内的阿片受体相结合,不仅导致机体内源性阿片肽系统紊乱,而且阿片类物质还作用于外周神经突触后膜受体,使多种神经递质如去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟巴胺(5-HT)及乙酰胆碱(Ach)等都由于阿片类物质作用于其突触后膜受体而受到影响^[14];而这些神经递质又通过各自相应的机制影响机体的免疫调节,使机体的细胞免疫和体液免疫功能下降。

2.2 通过内分泌和自主神经系统调节免疫系统的功能

研究发现,淋巴细胞、单核细胞和 NK 细胞表面都存在内分泌激素的受体,而且免疫细胞本身就能分泌多种具有免疫活性的激素类物质,而免疫细胞、神经元和内分泌细胞的表面又分布有阿片受体,这些都提示免疫、内分泌、自主神经系统是一个密切联系的整体,互相影响,互相制约。根据 Caldiroli E 等的研究,慢性美沙酮维持治疗的海洛因依赖者体内肾上腺皮质激素水平有明显改变,62.5%的受检者血浆 ACTH 水平升高,25%受检者血浆可的松水平升高,并有一例尿可的松检测结果阳性^[6]。外源性阿片类物质可通过激活下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA 轴)使血中肾上腺激素水平升高,而且还能促使淋巴细胞、巨噬细胞合成释放 ACTH,导致机体内 ACTH 水平异常增高;并证实肾上腺糖皮质激素对机体免疫功能具有抑制作用^[15,16]。早在 1994 年,Freier DO 和 Fuchs BA 的研究就发现,吗啡能降低机体的免疫应答活性,其直接作用是通过激活淋巴细胞膜上的阿片受体;间接作用是激活了下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA 轴),使肾上腺皮质类固醇含量升高,而肾上腺皮质激素水平的升高能抑制机体的免疫功能;另外,下丘脑—垂体—肾上腺轴还能活化交感神经系统引起儿茶酚胺(CA)释放增加而发挥其对免疫系统的调节作用^[17]。

为了解药物对吗啡依赖者免疫功能的影响,1998 年,Spanagel R 等人对利用动物模型,观察了用于治疗酒精中毒的乙酰单牛磺酸钙(acamprosate, calcium—acetyl homotaurinate)在吗啡类物质依赖及戒断中的作用,包括吗啡对行为的效应、吗啡所致伏隔核(nucleus accumbens, NAS)多巴胺(DA)的释放、海洛因自身静脉给药和复吸以及机体免疫功能在治疗前

后的改变等。结果发现,乙酰单磺酸钙能抑制大鼠由吗啡所致的敏感化的表达,但对肾上腺皮质激素的合成和交感神经系统儿茶酚胺的释放没有作用,因而在海洛因或应激所致的自身用药物行为和复吸及改善海洛因依赖者机体的免疫功能等方面无效^[18]。阿片类物质滥用同时还引起了基因表达水平的改变。Werme M 等人在对大鼠的实验证明,慢性可卡因摄入能够使大鼠内侧尾状核、壳核内的强啡肽(dynorphin) mRNA 水平上调;这一效应与长跑使 Lewis 大鼠内侧尾状核、壳核内的强啡肽水平升高有相似之处。同时实验还发现,只有长跑的这种效应才能被阿片受体拮抗剂纳洛酮所阻断。这一结果表明,阿片类物质还在基因水平上改变了内源性阿片肽的表达,导致机体内源性阿片肽系统功能紊乱,且此效应难以为阿片受体阻断剂所阻断;阿片受体阻断剂对机体的免疫功能缺陷无明显的改善作用^[19]。

3 小 结

总之,阿片类物质通过直接作用和间接作用两条途径,在神经系统和内分泌系统的共同参与下,作用于非特异性免疫、体液免疫和细胞免疫等各个环节发挥其抑制作用,导致机体免疫功能降低甚至缺陷。

对吗啡依赖者免疫系统功能的研究,其目的是针对性地改善该人群的免疫功能,增强其抗感染的能力,减少感染性疾病的发生,提高其生活质量。吗啡类物质依赖能通过各种途径降低机体的免疫功能,这已是不争的事实。目前用于替代治疗的美沙酮、丁丙诺非均会通过前述作用途径影响免疫系统的多个环节导致机体免疫系统功能降低^[20];而其他用于治疗目的的西药在改善机体免疫功能方面亦多无很好的效果。中药在减轻阿片类依赖者的稽延症状等方面有一定效果,但对改善机体免疫功能方面尚未见报道。因此寻求能够有效改善患者免疫功能的治疗方法乃是当务之急且任重道远。中药具有低毒安全、药源广阔、成瘾性小、因人而异、表里兼治等优点,戒毒中药的研究将成为今后一定时期内研究者探索的热点。我们期待该领域的研究能够取得重大突破。

参 考 文 献

- 1 郑继旺. 药物依赖者的医学治疗. 中国药物依赖性通报, 1994; 3(4): 1932
- 2 De Vries TJ, Schoffelmeer AN, Binnekade R, et al. Drug-induced reinstatement of heroin- and cocaine- seeking behaviour follow-

- ing long-term extinction is associated with expression of behavioural sensitization. *Eur J Neurosci*, 1998, 10(11): 3565—3571
- 3 陆正武, 吴涛, 林志彬. 吗啡的免疫抑制作用及机制研究. *中国药物依赖性通报*, 1993, 2(3): 194
 - 4 Perez Castrillon JL, Garcia Palomo JD, Perez Arellano JL et al. Depression of monocyte chemotaxis in intravenous drug abusers (IDA): Cell alteration. *Allergol immunopathol (Madr)*, 1988, 16(6): 403—405
 - 5 Friedman H, Klein TW, Newton C, et al. Marijuana receptors and immunomodulation. *Advan Experi Med Biol*, 1995, 373: 103—113
 - 6 Caldiroli E, Leoni O, Cattaneo S, et al. Neutrophil function and opioid receptor expression on leucocytes during chronic naltrexone treatment in humans. *pharmacol Research*, 1999, 40(2): 153—158
 - 7 Mazzone A, Mazzucchelli I, Fossati D, et al. Granulocyte defects and opioid receptors in chronic exposure to heroin or methadone in humans. *Int J Immunopharmacol*, 1994, 16(11): 959—967
 - 8 殷彬, 臧德馨, 刘萍, 等. 海洛因依赖者免疫功能研究. *中国神经精神疾病杂志*, 1999, 25(4): 242—244
 - 9 吴玲, 郝伟, 杨德森. 海洛因对人体和小鼠细胞免疫的影响及其机理. *中华精神科杂志*, 1998, 31(3): 166—168
 - 10 Govitrapong P, Suttitum T, Kotchabhakdi N, et al. Alterations of immune functions in heroin addicts and heroin with drawal subjects. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 286(2): 883—889
 - 11 Bryant HU, Roubesh RE. Suppressive effects of morphine pellets on in vivo parameters of immune function. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990, 255: 410—414
 - 12 雷志明, 魏雪涛, 张坚, 等. 吗啡对小鼠免疫功能的影响. *卫生毒理学杂志*, 1999, 13(1): 14—15
 - 13 杨爱霞, 王嘉军, 刘东亮, 等. 海洛因成瘾者血清中细胞因子含量变化与免疫功能损害. *中国药物依赖性杂志*, 2000, 9(3): 192—193
 - 14 姜佐宁, 万文鹏. 药物滥用的临床、治疗、检测和管理. 北京: 科学出版社, 1992: 63—64
 - 15 Arora PK, Fride E, Petito J. Morphine induced immune alteration in vivo. *Cell Immunology*, 1990, 126(2): 3444
 - 16 Thomas PT, House RV, Bhargava HN. Direct cellular immunomodulation produced by diacetyl morphine or methadone. *Gen pharmacol*, 1995, 26(1): 1237
 - 17 Fraier DO, Fuchs BA. A mechanism of action for morphine-induced immunosuppression: Corticosterone mediates morphine-induced suppression of natural killer cell activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 270(3): 1127—1133
 - 18 Spanagel R, Sillaber I, Zieglerberger W, et al. Acamprosate suppresses the expression of morphine-induced sensitization in rats but does not affect heroin self-administration or relapse induced by heroin or stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998, 139(4): 391—401
 - 19 Wernke M, Thoren P, Olson L, Br ne S. Running and cocaine both upregulate dynorphin mRNA in medial caudate putamen. *Euro J Neurosci*, 2000, 12(8): 2967—2974
 - 20 Matus-Leibovitch N, Nevo I, Vogel Z. Differential distribution of synapsin II a and II b mRNAs in various brain structures and the effect of chronic morphine administration on the regional expression of these isoforms. *Brain Res Mol Brain Res*, 1997, 45(2): 301—316

(收稿日期: 2001—03—17)

(上接第 76 页)

参 考 文 献

- 1 Mark Slouka 著, 黄锴坚译. 大冲突. 南昌江西教育出版社, 1999
- 2 Brenner, V. The results of an on-line survey for the first thirty days. Paper presented at the 105th annual meeting of the American Psychological Association, August 18, 1997, Chicago, IL.
- 3 Cooper A. Sexuality and the Internet: Surfing into the new millennium. *Cyber Psychology & Behavior*, 1998, 1: 181—187
- 4 Murphey B. Computer addictions entangle students. *The APA Monitor*, 1996
- 5 Robert Kraut et al. Internet Paradox. *American Psychologist*, 1998
- 6 Scherer K. College Life online: Healthy and unhealthy Internet use. *Journal of College Life and Development*, 1997, 38: 655—665
- 7 Turkle S. Life behind the screen: Identity in the age of the Internet. New York: Simon & Schuster, 1995
- 8 Young KS. Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. Paper presented at the 104th annual meeting of the American Psychological Association Toronto, 1996
- 9 Egger O. Internet and addiction. <http://www.ifap.bepr.ethz.ch/~egger/ibq/iddres.htm>, 1996
- 10 Thompson, S. Internet Addiction MCSurvey results. <http://cad.psu.edu/~sjt112/mcnair/journal.html>, 1996
- 11 John Suler. The psychology of Cyberspace. <http://www.rider.edu/users/psycyber/psycyber.html>, 1999, 1998
- 12 Young KS. What makes on-line usage stimulating? — Potential explanation for pathological Internet use. Paper presented at the 105th annual meeting of the American Psychological Association, August 15, 1997, Chicago, IL, 1997
- 13 Young KS. Levels of depression and addiction underlying pathological Internet use. Poster presented at the annual meeting of the Eastern Psychological Association, Washington, DC, 1997
- 14 Young KS. Internet addiction: symptoms, evaluation and treatment. in *Clinical Practice: A Source Book*, 1997, 17: 19—31
- 15 Young, KS. Net compulsions: The latest trends in the area of Internet addiction. <http://www.netaddiction.com/net-compulsions.htm>, 1999

(收稿日期: 2001—06—19)