

心理社会应激的免疫反应规律与机制*

崔荣荣

(华东师范大学青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室; 华东师范大学体育与健康学院, 上海 200241)
(温州医科大学体育科学学院, 浙江 温州 325035)

摘要 心理社会应激会引起免疫系统发生免疫防御、免疫自稳和免疫监视方面的功能变化, 并随着应激刺激的时间和强度的变化而发生着异常与正常之间的动态转变。其机制与遗传、神经内分泌、自由基代谢和肠道菌群变化等生物学因素相关, 且小胶质细胞可能在其中起着重要的中介作用。诸多的生物学因素与年龄、性别和经济地位等人口学因素共同决定着心理社会应激的免疫反应发生发展。在其干预中, 运动疗法中的体育锻炼是极为值得重视的一种手段。

关键词 心理社会应激; 免疫反应; 免疫系统

分类号 B845

心理社会应激是由“psychosocial stress”翻译而来, 相关研究中的应激源以“stress event”和“life event”为主; 应激源(stressor)的概念是指那些能够唤起机体适应性反应并导致内稳态失调的事件与情境, 依据于来源可以将其分为“躯体性应激源”、“心理性应激源”、“社会性应激源”和“文化性应激源”。“社会性应激源”是指造成生活变化的事件, 并要求对其适应和应付的生活情景和变故, 如持续的经济困难、婚姻问题等; 不仅生活中的重大变化可以成为应激源, 日常生活中的一些小事琐事也属于“社会性应激源”的范畴。例如, 每天挤公共交通工具上班下班, 在交通繁忙的公路上不耐烦的等待, 频繁的社交应酬, 工作中与人争吵等。本研究中便将在“社会性应激源”中发生的应激过程界定为“心理社会应激”。

1 心理社会应激的免疫反应是心身性异常症状与疾患形成的重要原因

有研究证实, 心理压力与一些反映免疫功能变化的生物标志物, 如 CD4 细胞水平和 CD4/CD8 细胞比值, 以及伴刀豆球蛋白 A 反应和植物血凝

素反应有显著性相关(Yoon, Lee, & Kang, 2014)。还有研究以“失业”作为社会性应激源, 并应用白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6)和超敏 C 反应蛋白作为生物标志物, 发现失业人群中炎症升高的情况更为普遍(Hintikka et al., 2009), 同时, 经济状况更差的个体存在着更高的心理社会压力, 并具有显著性降低的 Epstein Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)抗体水平(Sorensen et al., 2010)。EBV 抗体也是一种间接的反映细胞免疫功能的生物标志物, 可以反映心理应激过程中的免疫机能的变化; 故心理社会应激的免疫反应可能是压力感知增加的重要原因。

心理社会应激还会引起中枢神经系统内免疫反应异常(Fuertig et al., 2016), 导致小鼠大脑和脊髓中促炎性细胞因子 IL-1 β mRNA 表达水平的升高(Sawicki et al., 2017), 以及下丘脑促肾上腺皮质激素释放素(corticotrophin releasing hormone, CRH)mRNA 表达水平和血浆皮质醇浓度的增加, 并触发与大脑联系的髓系祖细胞 CD11b (+)/Ly6C (高)的产生, 和中枢神经系统内巨噬细胞的(CD11b (+)/CD45(高)聚集以及 IL-6 水平的增加(Ramirez, Niraula, & Sheridan, 2016)。作为一类促炎性细胞因子, 中枢神经系统内 IL-6 水平的增加, 也可能与慢性社会性应激源刺激导致的内皮细胞紧密连接蛋白(Claudin-5C, LDN5)的合成减少, 进而改变

收稿日期: 2018-06-07

* 2014 年浙江省教育厅一般项目资助(L201431802)。

通信作者: 崔荣荣, E-mail: 122201163@qq.com

了血脑屏障的完整性有关(Menard et al., 2017), 并诱发了抑郁、焦虑等诸多的心理异常症状或疾患。此外, 慢性的心理社会应激还可促进糖皮质激素(Glucocorticoids, GC)不敏感单核细胞数量的增加。最近的研究还观察到, 这些单核细胞亦具有通过血脑屏障的能力(Reader et al., 2015), 亦可能与长期的焦虑行为产生有关。

研究还发现, 高心理社会应激可导致固有免疫失调进而增加了疾病的易感性(Bellingrath, Rohleder, & Kudielka, 2010); 还会加重心脑血管疾病症状, 促进与心肌梗死和卒中相关的斑块增多(Heidt et al., 2014); 还能增强骨髓来源抑制性细胞(Myeloid- derived suppressor cells, MDSCs)的抑制活性(Schmidt, Peterlik, Reber, Lechner, & Männel, 2016)。骨髓来源抑制性细胞是树突状细胞、巨噬细胞和粒细胞的前体, 来源于骨髓, 具有抑制免疫细胞应答的功能, 其抑制活性的增强是肿瘤恶化的重要原因。

慢性心理社会应激刺激所致的异常免疫反应还是诱发肠道炎症性疾病的危险因素(Nyuyki, Beiderbeck, Lukas, Neumann, & Reber, 2012; Reber et al., 2011; Foertsch et al., 2017); 并与脱发的病理症状相关(Peters et al., 2017), 还会以粘附分子为中介募集炎症细胞到母胎界面(Tometten et al., 2006), 是导致女性妊娠期流产的常见病因。心理社会应激的免疫反应还会诱发呼吸道感染症状(vascular endothelial growth factor, VEGF) (Ritz, Trueba, Vogel, Auchus, & Rosenfield, 2017); 加剧衰老(Bosch, Fischer, & Fischer, 2009)等。

2 心理社会应激刺激下的免疫系统变化规律

基于当前证据, 心理社会应激所引起的免疫系统机能的变化存在着许多共性的病理表现, 并发生在免疫器官、免疫细胞与免疫分子三个层次中。对其归纳总结是最终掌握心理社会应激免疫反应规律的必然, 以及最终掌握相关病理机制服务于临床实践以促进大众身心健康水平提高的关键。

2.1 免疫器官

中枢免疫器官主要是骨髓和胸腺。其中, 骨髓是各种免疫细胞的来源之地。髓样细胞(the myeloid cell) 具有吞噬和抗原递呈作用, 亦属于在骨髓中生成的免疫细胞, 是机体清除病原体抵

抗感染的第一道防线。慢性心理社会应激会诱导骨髓中的髓细胞池(the myeloid cell compartment)的扩张, 其原因是由于具有粒细胞样或单核细胞样的髓源性抑制细胞表型的细胞被鉴定为未成熟的炎性髓样细胞(immature inflammatory myeloid cells)所致的(Schmidt et al., 2016)。但也能促使造血干细胞转化为其它各种免疫细胞, 如单核细胞和粒细胞等(Ramirez et al., 2016; Heidt et al., 2014), 故也有着增强骨髓造血机能及提高免疫机能的益处。

胸腺是 T 淋巴细胞成熟和输出的主要场所。外周免疫器官是脾和淋巴结。长期的心理社会应激会导致胸腺质量的下降(Nyuyki et al., 2012)。以及脾细胞的免疫激活增加(Foertsch et al., 2017), 并促进了脾肿大和促炎性细胞因子的产生(Ramirez et al., 2016), 亦会引起心身性异常。

2.2 免疫细胞

有关于心理社会应激刺激下的免疫细胞的机能变化, 一项动物实验发现, 2 小时急性应激会导致 CD4、CD8 和 B 细胞浓度以及伴刀豆蛋白刺激的淋巴细胞增殖反应降低, 但粒细胞的数量却会增加, 其吞噬功能也会增强(Stefanski & Grüner, 2006)。另一项以人体为研究对象的研究则进一步证实, 在参加特里尔社会压力测试后(Trier Social Stress Test, TSST), 健康个体早期淋巴细胞增多而随后低于任务之前, 但粒细胞的变化却与之相反的现象(Geiger, Pitts, Feldkamp, Kirschbaum, & Wolf, 2015), 故在急性的心理社会应激过程中, 免疫细胞的机能变化可能也有着对机体适应性的保护作用。

长期心理社会应激会导致外周血 T 淋巴细胞亚群 CD4/CD8 比值的显著性降低(Bosch et al., 2009; Yoon et al., 2014); 还能抑制免疫细胞应答(Wong et al., 2013), 致使 TH1/TH2 免疫平衡失衡(Elenkov, 2004; Peters et al., 2017); 还会增强髓源性抑制细胞对 T 细胞增殖的抑制活性(Schmidt et al., 2016)等, 而无益于健康。

此外, 调节性 T 细胞(Regulatory cells, Tregs)是抑制 T 淋巴细胞免疫反应的一种淋巴细胞亚型, 在急性心理社会应激过程中其水平的升高可作为机体防御炎症反应加剧的标志(Ronaldson et al., 2016)。在慢性心理社会应激过程中, 其水平的升高可促进肿瘤的生长(Schmidt et al., 2016), 并可

能是慢性心理社会应激所致疾病的预测指标(Ronaldson et al., 2016)。

2.3 免疫分子

长期承受心理社会应激刺激的个体在急性应激过程中TNF- α /IL-10和IL-6/IL-10比值会显著性升高,而抗炎性细胞因子IL-10含量则会显著性降低(Bellingrath et al., 2010)。另一项研究是以成年雄性恒河猴为研究对象,进一步发现长期心理社会应激刺激使得恒河猴体内的促炎性细胞因子IL-1 β 和TNF- α 水平显著性的增加(Hennessy, Chun, & Capitanio, 2017),故在慢性心理社会应激过程中发生着促炎症反应。且这是一个动态的过程,期间包含着促炎症反应与抗炎症反应之间的转变,亦被认为是应激刺激和健康不良之间的中介因素(Hintikka et al., 2009),但也包含着改善情感和行为以防止应激有害影响的适应性变化(Brachman, Lehmann, Maric, & Herkenham, 2015)。

有关于补体方面的研究尚少。有研究发现慢性的心理社会应激可显著的降低动物溶血补体(CH50)的含量和杀灭细菌的能力(Scotti, Carlton, Demas, & Grippio, 2015)。而关于免疫球蛋白方面的研究目前主要是以LgA和SIgA为主。研究发现,急性心理社会应激所引起的免疫球蛋白水平的变化,或有益于心理健康(Lamb et al., 2017)。但长期处于心理社会应激刺激下的个体,会在急性应激过程中表现出较低的免疫球蛋白水平和更大情绪恶化(Romero-Martínez, 2017)。研究还证实,唾液SIgA水平与急性应激所诱发的消极情绪的变化在时间上同步(Laurent et al., 2015); SIgA是人体抵抗感染的一种重要的免疫分子,SIgA随着时间的变化以及与情绪变化之间的关联,提示了免疫蛋白分子对机体的影响也存在着积极作用与消极作用之间的动态转变,且这种变化可能主要与应激刺激的时间和强度有关。

总之,心理社会应激刺激会导致中枢免疫器官胸腺和骨髓发生变化,也会影响外周免疫器官脾的机能;还会影响造血干细胞、粒细胞、单核吞噬细胞等免疫细胞的机能,以及免疫球蛋白、补体和细胞因子等免疫分子的水平与功能,并整体性的引起免疫系统发生免疫防御、免疫自稳和免疫监视方面的功能变化。在心理社会应激刺激下,其免疫反应的总体规律可总结为:

骨髓的造血机能会增强,并促使造血干细胞

向免疫细胞转化;急性应激会引起胸腺和脾的免疫细胞动员,但在长时间的心理社会应激刺激下,则会造成胸腺的质量下降以及脾肿大和脾细胞增殖受损等免疫器官机能异常;急性心理社会应激刺激下粒细胞含量会显著性地增加;细胞因子会由促炎性向抗炎性转化,以及免疫球蛋白随着应激刺激的时间与强度的变化而变化,并与情绪的变化相关联。长期心理社会应激刺激下会导致外周血T淋巴细胞亚群CD4/CD8比值降低和CD4T淋巴细胞TH1/TH2免疫平衡失衡。

3 心理社会应激的免疫反应规律的形成机制

3.1 遗传因素

心理社会应激研究的复杂性在于人的心理行为的复杂性,同一个体面对不同应激源刺激以及不同个体在面对同一应激源刺激时,皆存在着千差万别的应激性反应,并导致了包括免疫反应在内的应激性生理反应的不同。

综合而言,复杂的应激性生理反应是由多种调节途径介导的。其中,遗传是决定着心理社会应激免疫反应变化的关键因素。有研究发现,5-羟色胺转运体(5-hydroxytryptamine, transporter, 5HTT)基因多态性是一个决定着应激反应个体差异的重要因素,携带SS基因但不携带SL基因的受试者,在TSST任务后IL-1 β 显著性地增加(Yamakawa, Matsunaga, Isowa, & Ohira, 2015)。还有研究发现,儿童在敏感时期所经历的压力性生活事件与中年后较短的白细胞端粒长度(telomere length; TL)存在关联,TL也被认为是反映生命过程中所累积的炎症损害的生物学指标(Osler, Bendix, Rask, & Rod, 2016)。还有学者从表观遗传学角度对心理社会应激的免疫反应机制进行了探讨,证实了慢性心理社会应激会导致外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)亚群表现出明显的表观遗传模式,具体表现为组蛋白残基h4-k8和h4-k12乙酰化以及h3-s10磷酸化水平的降低,并抑制了自然杀伤细胞的活性,减少了干扰素 γ 的数量(Mathews et al., 2011)。

在基因表达水平的研究上,有研究证实,在急性心理社会应激后即刻,外周血中白细胞胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)mRNA水平会

显著性升高(Ehrnrooth et al., 2002), 这可以对诸多研究中所观察到的粒细胞变化的原因进行解释。此外, 小胶质细胞的 mRNA 表达分析则表明, 慢性心理社会应激增加了白细胞介素(IL)-1 β 水平, 并减少了糖皮质激素应答元件糖皮质激素依赖性亮氨酸拉链(glucocorticoid-induced leucine zipper, GILZ)和 FK506 结合蛋白-51 (FK506 binding protein-51, FKBP51) mRNA 水平(Wohleb et al., 2011), 这可以对心理社会应激所导致的抗炎反应与促炎症反应并存的现象进行解释。

3.2 小胶质细胞的中介作用

3.2.1 小胶质细胞所介导的免疫反应是心理社会应激所致心身性异常症状形成的关键原因

小胶质细胞是中枢神经系统内固有的免疫效应细胞, 内外环境的变化都可能激活其活性, 进而活化为促炎(M1)和抗炎(M2)两种表型, 此为极化现象。不同极化状态的小胶质细胞皆参与异常心身性症状与疾患的形成过程(Ramirez & Sheridan., 2016; Li, Kulasskaya, Vöikar, & Tian., 2014), 并起着关键的中介作用(Littlefield, Setti, Priestster, & Kohman., 2015; Li et al., 2014)。在心理社会应激的研究领域中, 急、慢性的心理社会应激刺激皆可以引起显著性的免疫反应, 进而可能会诱导焦虑、抑郁、高血压等心身性异常症状与疾患, 小胶质细胞亦在其中起着关键的中介作用(Brachman et al., 2015)。其中一项应用了社会失败任务(Social defeat, SD)动物实验模型的研究还发现, 慢性心理社会应激促进了小胶质细胞增殖, 表现为 CD68 (HI)小胶质细胞数量的增加(CD68 是吞噬活性的生物标志物), 且选择性地发生在与应激相关的端脑脑区(Lehmann, Cooper, Maric, & Herkenham, 2016), 并与精神障碍的形成可能相关。研究还证实, 慢性心理社会应激还会促进以促炎基因表达的增加和小胶质细胞激活为特征的海马神经炎症反应的激活, 并引起了短暂性的空间记忆回忆受损(McKim et al., 2016); 还会导致一些炎症标志物在(CD14、CD86、TLR4)小胶质细胞表面增加, 以及中间杏仁核、前额叶和海马的去胶质小胶质细胞含量的增加(Wohleb et al., 2011)。而海马、前额叶和杏仁核皆是与情绪、认知相关的关键脑区, 这些脑区发生神经炎症反应, 可能也是引起神经损害并诱发异常精神症状的关键原因。

3.2.2 HPA 与 SAM 系统可能以小胶质细胞为中介对心理社会应激的免疫反应起着关键的调节作用

(1) 急性心理社会应激

急性心理社会应激会使得促炎性细胞因子水平显著性的升高, 且随着 α -淀粉酶(自主神经系统活性的生物标志物)和糖皮质激素皮质醇浓度的变化而变化(Filaire et al., 2011), 这可以对在诸多研究中所观察到的促/抗炎性细胞因子动态变化的原因进行解释, 并证实急性应激过程中所发生的免疫反应与交感-肾上腺髓质(sympathetic-adrenal medulla, SAM)系统和下丘脑-垂体-肾上腺内分泌功能轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)的激活相关(Campisi, Ravo, Cole, & Gobeil, 2012)。研究还进一步证实, 急性心理社会应激所导致的炎症靶组织敏感性变化是从糖皮质激素依赖性效应到儿茶酚胺依赖性效应转变的过程(Strahler, Rohleder & Wolf, 2015), 故在急性应激过程中, 随着时间的变化 SAM 系统所起的免疫调节作用可能越来越重要。同时, HPA 轴的激活以及交感神经系统活动的增强可促进脑内小胶质细胞的活化(Blandino et al., 2009)。结合 3.2.1 部分探讨, 小胶质细胞在急性的心理社会应激免疫反应调节中应该起着关键的中介作用。但是, 以心理社会应激的急性免疫反应的变化为研究目的的研究目前还是甚少, 对此中介作用的研究甚是不足。

(2) 慢性心理社会应激

在长期心理社会应激过程中, HPA 与 SAM 系统皆参与免疫反应的调节(Gandhi, Hayley, Gibb, Merali, & Anisman, 2007; Schmidt et al., 2010; Visnovcova et al., 2015)。且研究还发现, 促肾上腺皮质激素释放激素可激活小胶质细胞释放生物活性分子(Kritas et al., 2014); 而糖皮质激素和儿茶酚胺类激素皆可调节小胶质细胞机能变化(Yuan, Hou, Zhao, & Arias-Carrión, 2015; Schneble et al., 2017); 同时研究还证实, 在儿茶酚胺类激素对小胶质细胞机能调节过程中, 去甲肾上腺素在大脑中占优势, 而在外周组织中肾上腺素则处于较高水平(Tanaka, Kashima, Suzuki, Ono, & Sawada, 2002); 小胶质细胞还表达包括肾上腺素在内的诸多神经递质的受体(Lee, 2013), 对其亦有重要的调控功能(Johnson, Zimomra, & Stewart, 2013)。还有一项研究以高血压大鼠为研究对象, 发现运动

训练可降低下丘脑室旁核中(PVN)活化小胶质细胞含量,进而改善自主神经系统机能和心血管异常症状(Masson, Nair, Soares, Michelinil, & Francis, 2015)等。通过对小胶质细胞 mRNA 分析亦表明,慢性心理社会应激所诱导的小胶质细胞反应性取决于 β 肾上腺素能受体的激活(Wohleb et al., 2011)。故小胶质细胞在慢性心理社会应激过程中可能亦起着关键的中介作用。

同时,更多的证据也支持SAM系统在慢性心理社会应激的免疫反应中可能起着更为重要的调节作用。其原因首先是,心理社会应激刺激下的交感神经纤维释放的去甲肾上腺素过剩会导致趋化因子 CXCL12 蛋白水平降低,并使得造血干细胞增殖增强,以及单核细胞和中性粒细胞的产生增多(Heidt et al., 2014),进而可能会引起躯体性病变。且研究还证实,心理社会应激所致的异常情绪反应所引起的交感神经系统机能的变化,是心身性异常症状产生的重要原因。而具有较多积极情绪者其循环系统中具有较低的 CD8⁺抑制性 T 细胞、CD8⁺-CD57⁺活化 T 细胞以及 CD56⁺NK 细胞和 IL-6 水平,并具有较低的心理压力水平(Amati et al., 2010)。由于积极情绪可使得自主神经系统机能更加平衡,故 SAM 系统在免疫反应调节中所起的作用可能更为重要。

其次,心理社会应激刺激使得肾上腺素水平的波动所引起的免疫调节作用的恶化(Reber et al., 2011),会引起躯体性病变。同时,前额叶和海马内儿茶酚胺类激素利用的增加(Gibb, Hayley, Gandhi, Poulter, & Anisman, 2008),亦是异常精神症状加剧的重要原因。故心理社会应激通过刺激交感神经系统影响了儿茶酚胺类激素的分泌可能是调节心身性异常症状与疾患产生的重要原因。研究还发现,长期的心理社会应激还会使得脾脏酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)、多巴胺 β 羟化酶(Dopamine beta hydroxylase, DBH)和苯乙醇胺 N-甲基转移酶(Benzolamine N-methyltransferase, PNMT)的基因表达和蛋白水平降低(Gavrilovic, Spasojevic, & Dronjak, 2010),导致儿茶酚胺类激素合成减少故引起了免疫损伤。此外,肾上腺素欲发挥调节免疫机能的作用要与免疫细胞上的受体结合,肾上腺素受体均为 G 蛋白偶联受体且有多种亚型,心理社会应激刺激使得前额叶和杏仁核中出现了炎症反应和 G 蛋白偶联受体通路基因

表达的改变(Azzinnari et al., 2014),也被认为是心身性异常症状形成的重要原因。

总之,心理社会应激能够影响自主神经系统平衡,并影响着糖皮质激素、儿茶酚胺类激素的分泌与合成及相关联的生物学变化,从而对免疫反应产生积极或消极的影响,是各种的心身性异常症状形成的重要原因。虽然 HPA 和 SAM 系统可能皆以小胶质细胞为关键中介参与急、慢性心理社会应激的免疫反应调节过程;但相较来说,SAM 系统所起的作用可能更为重要。

3.2.3 肠道菌群、氧化应激的变化皆可能与小胶质细胞的机能变化相关联

肠道菌群(gut-microbiota, GM)与中枢神经系统(central nervous system, CNS)两者的生物学作用存在着密切的关联。肠道菌群可影响中枢神经系统机能并改变宿主行为,中枢神经系统亦可调节肠道菌群的变化。其具体表现为,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)以及交感神经系统活化皆可影响肠道运动、分泌功能等,并可调节肠道菌群数量及组成;而肠道微生物亦可影响中枢神经系统中小胶质细胞的分化和成熟,还能够将信息从外周传递给大脑以调节行为(Gil et al., 2016; Petra et al., 2015; Bienenstock, Kunze, & Forsythe, 2015; Zhu et al., 2017),且免疫系统是其中的重要中介,这一关联被称为脑-肠道-微生物轴(brain-gut-microbiota axis, BGMA)。

研究发现,慢性心理社会应激刺激会导致小鼠肠道微生物群落功能多样性发生改变,表现为树突状细胞持续的活化,IL-10⁺调节性 T 细胞的水平先是升高然后下降,该研究认为,应激所引起的免疫反应和肠道微生物群落的丰富性和多样性减少相关(Bharwani et al., 2016)。此外,研究还发现,长期心理社会应激所致的肾上腺素水平波动所引起的免疫调节作用恶化,可将结肠中的共生细菌易位发展成为结肠炎(Reber et al., 2011)。故心理社会应激所引起肠道菌群变化是心身性症状与疾患形成的重要原因,其机制可能亦与脑-肠道-微生物轴存在密切的关联,但相关的研究当前还是较为缺乏。

还有学者从自由基代谢的角度,对心理社会应激的免疫反应机制进行了探讨。一项研究认为,之所以小胶质细胞的过度激活可能对宿主细胞有害,其原因可能与活性氧的增加有关(Ishihara,

Takemoto, Itoh, Ishida, & Yamazaki, 2015)。而长期的心理压力之所以会增加氧化应激水平(Gonçalves, Dafre, Carobrez, & Gasparotto, 2008), 其原因可能与小胶质细胞可释放促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6和TNF α), 进而增加了诱导型一氧化氮合酶(iNOS)(di Penta et al., 2013), 以及由小胶质细胞表达NADPH 氧化酶 2 (NOX2)增多相关(von Leden, Khayrullina, Moritz, & Byrnes, 2017)。还有研究发现, 晚期糖基化终产物(Advanced glycation end products, AGEs)与表达于小胶质细胞表面的AGEs 受体(RAGE)相互作用可增强大脑中的炎症反应和氧化应激。FPS-ZM1 是 RAGE 的一种特异性抑制剂, FPS-ZM1 可通过阻断 RAGE, 进而抑制小胶质细胞的活化、氧化应激和炎症反应而具有神经保护作用(Shen et al., 2017)。

3.3 人口学因素作用

对心理社会应激的免疫反应规律与机制的探索还要考虑人口学相关因素。依据于经典的认知交互作用理论的观点, 心理社会应激的发生发展是受到主观的认知评价和判断所决定着的。不同的个体由于人口学因素的不同导致其所接受到的教育和成长经历各不相同, 在同一社会应激源刺激下所形成的应激水平可能亦不相同, 并影响着免疫反应和相关生物学机能的变化。在研究中, 常见的人口学因素包括性别、年龄、家庭背景与经济地位等。

3.3.1 性别、年龄

在心理社会应激的免疫反应研究中必须考虑性别方面的差异(Stefanski & Grüner, 2006); 性别的不同使得个体在面对同一应激情境刺激时可能会做出不同的认知评价与判断, 故产生的应激反应亦不相同。有研究就以在校大学生为研究对象, 以期末考试为应激源, 发现女大学生在期末考试后其中性粒细胞超氧化基的释放显著性地增加而男性未见此变化, 但淋巴细胞增殖反应增加的幅度男性要大得多(Kang, Kim, & Suh, 2004)。动物实验还发现, 应激后即刻, 雄性大鼠血液中粒细胞的数量显著的高于雌性且具有更高的吞噬活性, 而NK细胞的数量则大大的少于雌性(Stefanski & Grüner, 2006)。当然, 也有一些不同的报道, 虽然男性基础的唾液SIgA的水平显著地高于女性, 但在应激后即刻, SIgA虽然增加但无性别方面的差异(Birkett, Johnson, & Gelety, 2017), 故性别对于

心理社会应激免疫反应的影响也并非绝对, 还要综合考虑其它的因素。

心理社会应激的免疫机能变化也受到年龄的影响。随着年龄的增长, 免疫衰老的生物学标志物晚期分化型(CD27⁺CD28⁺)CD8T 细胞含量与社会支持呈显著的相关关系(Bosch et al., 2009), 照顾老年痴呆症配偶的老年护理者相较于照顾发育障碍儿童的年轻父母来说, 中性粒细胞的功能较高(Vitlic et al., 2016)。

3.3.2 家庭

家庭环境对儿童的生长发育也至关重要, 并影响着其社会和情感健康。研究发现, 父母精神症状与儿童疾病风险相关, 当父母精神状况不佳, 儿童一年内总的患病率危险性增加并与NK细胞的功能相关。且在巨细胞病毒血清反应阳性儿童中, 父母精神症状评分的增加与儿童血液中的CD8⁺CD28⁺CD57⁺细胞百分比的增加相关(Caserta et al., 2008)。此外, 动物实验还发现, 母亲在妊娠期所遭受到的心理社会应激刺激会影响其后代的免疫机能。导致其雄性后代具有普遍较低的中性粒细胞、单核细胞、T细胞和NK细胞水平(Götz, Wittlinger, & Stefanski, 2007), 以及基础状态下总白细胞数量的减少和美洲商陆有丝分裂原刺激的淋巴细胞增殖能力的降低(Götz & Stefanski, 2007)。研究还发现, 母乳中的细胞因子对预防婴儿过敏和传染病的发生起着关键作用, 尤其是母乳中的转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β), 在婴儿黏膜免疫系统的发育中起着重要的作用(Kondo et al., 2011), 可能是婴儿在心理社会压力下抑郁症状产生与否的决定因素。

3.3.3 族群与经济地位

心理社会应激的免疫机能变化还受到种族的影响。有研究发现, 美国非洲裔青少年与白人青少年相比, 在心理社会压力下有着显著较高的淋巴细胞增殖反应(Kang, Kim, & Suh, 2004), 种族认同强且存在高度歧视知觉的个体在应激刺激下其下丘脑-垂体-肾上腺轴活性也较低, 且在应激恢复期还有一个较大的免疫炎症反应(Lucas et al., 2017)。

心理社会应激的免疫机能还受到经济状况的影响。研究发现, 阿富汗喀布尔女性群体表现出更差的心理健康状况和EBV 抗体滴度的升高(Panter-Brick, Eggerman, Mojadidi, & McDade, 2008),

其原因是由于持续不安全的社会环境和日益扩大的经济不平等导致阿富汗女性经济状况不佳,伴随着贫穷所产生的心理压力增加了其疾病发生的风险;另有一项研究也发现,EBV 抗体水平与生活方式呈显著负相关关系,在物质生活方面有较高得分的个体其细胞免疫功能也较高(Sorensen et al., 2010)。此外,心理社会应激的免疫机能也受到社会地位的影响。在玻利维亚所做的另一项调查,发现在政治上有影响力的人有较低的基础皮质醇水平,且在 4 年内失去政治影响的男性中,皮质醇的变化与呼吸道感染升高的几率相关(von Rueden et al., 2014)。动物实验也证实,失去领地后的小鼠会更加的情绪化,其血液中的 IgG 和 IL-2 含量较低(Bartolomucci et al., 2003)。

虽然当前的研究已经对与心理社会应激的免疫反应相关的人口学因素进行了一定的探索,也取得了一定的成果。但成果较少。特别是不同国情、地域和风俗,以及不同的职业、教育等,与心理社会应激的免疫反应深层次的关联和内在机制的研究目前还极为缺乏。

4 基于免疫反应规律与机制的研究对心理社会应激干预手段的探讨

在心理社会应激干预的研究领域中,研究认为按摩(Noto, Kudo, & Hirota, 2010)、正念减压(Mindfulness-based stress reduction, MBSR) (Fang et al., 2010)和呼吸训练(Sharma et al., 2008)等皆有着调节免疫机能的积极作用。运动疗法中的体育锻炼是一种独特的非药物干预手段,对于任何一个群体,无论其年龄、性别以及健康状况,皆有着积极的心理生理健康促进的作用。基于本研究对心理社会应激的免疫反应规律的总结与机制的分析,并结合当前运动疗法相关的研究证据,体育锻炼可有效地应对心理社会应激,适用于相关的免疫性疾病的干预及预后(Archer, Fredriksson, Schütz, & Kostrzewa, 2011),而有益于心身健康。其积极作用机理或可归纳如下:

其一,体育锻炼可对体液和细胞免疫应答施加直接影响,且经常参加体育锻炼者还能够增强细胞毒性 T 淋巴细胞、NK 细胞和巨噬细胞等免疫细胞的数量(Schmidt et al., 2018),而有益于免疫机能的调节并有益于心身健康。

其二,运动可影响神经递质分泌而有益于心

理社会应激的免疫反应调节。对 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的研究是其中的重点内容。而 5-HT 能够调节免疫系统机能(Baganz & Blakely, 2013),其原因与 5-HT 可与位于 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等免疫细胞表面上的受体结合进而诱导了第二信使的产生有关。体育锻炼可以调节脑内 5-HT 系统机能而有益于压力有关的抑郁症的防治(D'Ascola et al., 2018);其原因是由于中缝背核(Dorsal raphe nucleus, DRN)是中枢神经系统内 5-HT 神经元的主要来源之地,而运动锻炼可对 DRN 神经元敏感性进行调节(Nishii, Amemiya, Kubota, Nishijima, & Kita, 2017),故有益于压力有关的精神疾病防治。

其三,运动锻炼还可以调节下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)机能(Armstrong & Vanheest, 2002)。一项动物实验发现,老龄化降低了大鼠肾上腺的敏感性(adrenal sensitivity, AS),并且下调了 HPA 的负反馈作用,而长期的运动锻炼能够提高肾上腺的敏感性并促进了促肾上腺皮质激素释放因子(corticotrophin-releasing factor, CRF)水平的增加,从而降低了焦虑相关的行为和情绪(Pietrelli et al., 2018)。不仅如此,运动锻炼还对急性心理社会应激过程中 HPA 机能起着调节作用(Zschucke, Renneberg, Dimeo, Wüstenberg, & Ströhle, 2015),故有益于异常免疫反应的调节。

在体育锻炼对 SAM 系统影响的研究上,许多的学者应用心率变异性(heart rate variability, HRV)指标,证实了运动锻炼可以通过对自主神经平衡的调整缓冲了应激水平而有益于心身健康(Tiina et al., 2016; Lin, Huang, Shiu, & Yeh, 2015; Meier & Welch, 2016; Von-Haaren et al., 2016);其原因似乎与运动锻炼能够调节下丘脑和延髓神经元的活动相关(Hsu et al., 2016)。由于主要反映交感神经张力变化的自主神经平衡状态,是心理社会应激的异常免疫反应形成的重要原因。虽然直接的证据尚不足,但依据于以上的研究也可以推测,运动锻炼可以对交感神经系统进行直接的调节,可能也是心理社会应激的免疫机能改善的重要原因。

其四,运动锻炼可以促进神经保护性小胶质细胞表型的增加(Littlefield et al., 2015)。一项动物实验发现,在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的阿尔茨海默病(AD)大鼠模型中,运动可有效地将活化的小胶质细胞从促炎性 M1 转化为抗炎

性 M2 表型(Lu et al., 2017)。另一项研究则对 C57BL/6J 小鼠进行部分坐骨神经结扎手术(partial sciatic nerve ligation, PSL), PSL 组在手术 2 天后开始进行运动训练。该研究发现, PSL 手术显著增加了小鼠在同侧脊髓背角浅层组蛋白脱乙酰酶 1-阳性/CD11b 阳性小胶质细胞的数量, 而运动组则显著减少了这些小胶质细胞的数量(Kami, Taguchi, Tajima, & Senba, 2016), 故有益于神经病理性疼痛的减轻。基于以上研究可提示, 运动锻炼可通过直接调节小胶质细胞机能而有益于健康。虽如此, 在心理社会应激免疫反应的研究领域, 相关的研究目前也甚是不足。

总之, 运动疗法中的体育锻炼既可以间接通过神经内分泌系统而有益于免疫机能的调节, 还可以对包括免疫器官、免疫细胞和免疫分子在内的整个免疫系统起着直接作用。在此过程中, 虽有许多机制未明之处还需深入的探索, 但应当承认的是, 运动疗法中的体育锻炼应该引起心理社会应激免疫反应干预研究的重视, 是未来值得发扬光大的一种手段。

5 结语

心理社会应激会影响免疫器官机能, 也会影响各种免疫细胞的增殖以及免疫分子的水平与功能, 并整体性地引起免疫系统发生免疫防御、免疫自稳和免疫监视方面的功能变化。在机制分析上, 心理社会应激的免疫反应与遗传、自由基代谢和神经内分泌等生物学因素相关, 小胶质细胞可能起着关键的中介作用。其中, SAM 系统以及 HPA 能够同时调节急、慢性心理社会应激的免疫反应, 且 SAM 系统所起的作用可能更为重要。心理社会应激的免疫反应还受到年龄、性别和社会经济地位等诸多人口学因素的影响。诸多的人口学、生物学因素综合作用共同调节着心理社会应激的免疫反应变化。在心理社会应激的免疫反应干预方面, 运动疗法中的体育锻炼应该成为未来心理学研究中的重点内容。

虽然当前在心理社会应激免疫反应的研究中取得了一定成果, 但依然存在着诸多的不足。首先是动物实验的研究成果偏多而以人体为研究对象的成果尚少; 常见的动物实验模型, 包括社会隔绝干扰(Social isolation disrupts; SID)、重复社会失败任务(RSD)和慢性从属聚居群落模型(CSC)等,

但有关于模型之间的对比性的研究, 例如, 同一品系动物面对不同模型应激源刺激后的应激反应, 以及不同种属动物面对同一模型应激源刺激后的应激反应之类的研究却是罕见。且由于人的心理行为的复杂性, 动物实验的结果未必一定适合于人类自身。其次, 在以人类为研究对象的相关研究中, 以护理和学校环境中的研究居多, 而对其他的群体, 例如金融职员、公务员、演艺人员等行业从业人员, 其心理社会应激刺激下的免疫反应与心身健康之间的关联及其内在机理的研究目前还极为缺乏。在机制方面也未能整体的揭示人口学和生物学因素在免疫机能变化中所起的作用, 及与应激刺激的强度、量和性质之间交互作用的规律。故在理论研究方面还远未形成统一的框架体系。运动疗法中的体育锻炼对于心理社会应激的免疫反应虽有着积极的调节作用, 但相关研究也是甚少, 对其内在机理的解释以及实践中的广泛推广还需要学者们更多的努力。

参考文献

- Armstrong, I. E., & Vanheest, J. L. (2002). The unknown mechanism of the overtraining syndrome clues from depression and psychoneuroimmunology. *Sports Medicine*, 32(3), 185–209.
- Amati, M., Tomasetti, M., Ciuccarelli, M., Mariotti, L., Tarquini, L. M., Bracci, M., ... Santarelli, L. (2010). Relationship of job satisfaction, psychological distress and stress-related biological parameters among healthy nurses: A longitudinal study. *Journal of Occupational Health*, 52(1), 31–38.
- Archer, T., Fredriksson, A., Schütz, E., & Kostrzewa, R. M. (2011). Influence of physical exercise on neuroimmunological functioning and health: Aging and stress. *Neurotoxicity Research*, 20(1), 69–83.
- Azzinnari, D., Sigrist, H., Staehli, S., Palme, R., Hildebrandt, T., Leparo, G., ... Pryce, C. R. (2014). Mouse social stress induces increased fear conditioning, helplessness and fatigue to physical challenge together with markers of altered immune and dopamine function. *Neuropharmacology*, 85, 328–341.
- Baganz, N. L., Blakely, R. D. (2013). A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chemical Neuroscience*, 4(1), 48–63.
- Bartolomucci, A., Sacerdote, P., Panerai, A. E., Pederzani, T., Palanza, P., & Parmigiani, S. (2003). Chronic psychosocial stress-induced down-regulation of immunity depends upon individual factors. *Journal of Neuroimmunology*, 141(1-2),

- 58–64.
- Bellingrath, S., Rohleder, N., & Kudielka, B. M. (2010). Healthy working school teachers with high effort-reward-imbalance and overcommitment show increased pro-inflammatory immune activity and a dampened innate immune defence. *Brain Behavior & Immunity*, 24(8), 1332–1339.
- Bharwani, A., Mian, M. F., Foster, J. A., Surette, M. G., Bienenstock, J., & Forsythe, P. (2016). Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 217–227.
- Birkett, M., Johnson, L., & Gelety, C. (2017). Investigation of sex differences in sIgA response to the trier social stress test. *Stress Health*, 33(2), 158–163.
- Bienenstock, J., Kunze, W., & Forsythe, P. (2015). Microbiota and the gut-brain axis. *Nutrition Reviews*, 73(1), 28–31.
- Blandino, P., Jr. Barnum, C. J., Solomon, L. G., Larish, Y., Lankow, B. S., & Deak, T. (2009). Gene expression changes in the hypothalamus provide evidence for regionally-selective changes in IL-1 and microglial markers after acute stress. *Brain Behavior & Immunity*, 23(7), 958–968.
- Bosch, J. A., Fischer, J. E., & Fischer, J. C. (2009). Psychologically adverse work conditions are associated with CD8+T cell differentiation indicative of immunosenescence. *Brain Behavior and Immunity*, 23(4), 527–534.
- Brachman, R. A., Lehmann, M. L., Maric, D., & Herkenham, M. (2015). Lymphocytes from chronically stressed mice confer antidepressant-like effects to naive mice. *The Journal of Neuroscience*, 35(4), 1530–1538.
- Campisi, J., Bravo, Y., Cole, J., & Gobeil, K. (2012). Acute psychosocial stress differentially influences salivary endocrine and immune measures in undergraduate students. *Physiology & Behavior*, 107(3), 317–321.
- Caserta, M. T., O'Connor, T. G., Wyman, P. A., Wang, H., Moynihan, J., Cross, W., ... Jin, X. (2008). The associations between psychosocial stress and the frequency of illness, and innate and adaptive immune function in children. *Brain Behavior & Immunity*, 22(6), 933–940.
- di Penta, A., Moreno, B., Reix, S., Fernandez-Diez, B., Villanueva, M., Errea, O., ... Villoslada, P. (2013). Oxidative stress and proinflammatory cytokines contribute to demyelination and axonal damage in a cerebellar culture model of neuroinflammation. *PLoS One*, 8(2), 1–12.
- D'Ascola, A., Bruschetta, G., Zanghi, G., Campo, S., Medica, P., Campana, S., ... Ferlazzo, A. M. (2018). Changes in plasma 5-HT levels and equine leukocyte SERT expression in response to treadmill exercise. *Research in Veterinary Science*, 118, 184–190.
- Ehrnrooth, E., Zacharia, R., Svendsen, G., Jørgensen, M. M., Yishay, M., Sørensen, B. S., ... von der Maase, H. (2002). Increased thymidylate synthase mRNA concentration in blood leukocytes following an experimental stressor. *Psychother & Psychosom*, 71(2), 97–103.
- Elenkov, I. J. (2004). Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024(1), 138–146.
- Fang, C. Y., Reibel, D. K., Longacre, M. L., Rosenzweig, S., Campbell, D. E., & Douglas, S. D. (2010). Enhanced psychosocial well-being following participation in a mindfulness-based stress reduction program is associated with increased natural killer cell activity. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 16(5), 531–538.
- Filaire, E., Larue, J., Portier, H., Abed, A., Graziella, P. D., Teixeira, A., & Anne, P. (2011). Lecturing to 200 students and its effects on cytokine concentration and salivary markers of adrenal activation. *Stress Health*, 27(2), e25–35.
- Fuertig, R., Azzinnari, D., Bergamini, G., Cathomas, F., Sigrist, H., Seifritz, E., ... Pryce, C. R. (2016). Mouse chronic social stress increases blood and brain kynurenine pathway activity and fear behaviour: Both effects are reversed by inhibition of indoleamine 2, 3-dioxygenase. *Brain Behavior and Immunity*, 54, 59–72.
- Foertsch, S., Füchsl, A. M., Faller, S. D., Hölzer, H., Langgartner, D., Messmann, J., Strauß, G., & Rebe, S. O. (2017). Splenic glucocorticoid resistance following psychosocial stress requires physical injury. *Scientific Reports*, 7(1), 1–12.
- Gandhi, R., Hayley, S., Gibb, J., Merali, Z., & Anisman, H. (2007). Influence of poly I:C on sickness behaviors, plasma cytokines, corticosterone and central monoamine activity: moderation by social stressors. *Brain Behavior & Immunity*, 21(4), 477–489.
- Gavrilovic, L., Spasojevic, N., & Dronjak, S. (2010). Chronic individual housing-induced stress decreased expression of catecholamine biosynthetic enzyme genes and proteins in spleen of adult rats. *Neuroimmunomodulation*, 17(4), 265–269.
- Geiger, A. M., Pitts, K. P., Feldkamp, J., Kirschbaum, C., & Wolf, J. M. (2015). Cortisol-dependent stress effects on cell distribution in healthy individuals and individuals suffering from chronic adrenal insufficiency. *Brain Behavior & Immunity*, 50, 241–248.
- Gibb, J., Hayley, S., Gandhi, R., Poulter, M. O., & Anisman, H. (2008). Synergistic and additive actions of a

- psychosocial stressor and endotoxin challenge: Circulating and brain cytokines, plasma corticosterone and behavioral changes in mice. *Brain Behavior and Immunity*, 22(4), 573–589.
- Gil, S., Sampson, T. R., Geschwind, D. H., & Mazmanian, S. K. (2016). The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*, 167(4), 915–932.
- Götz, A. A., & Stefanski, V. (2007). Psychosocial maternal stress during pregnancy affects serum corticosterone, blood immune parameters and anxiety behaviour in adult male rat offspring. *Physiology & Behavior*, 90(1), 108–115.
- Götz, A. A., Wittlinger, S., & Stefanski, V. (2007). Maternal social stress during pregnancy alters immune function and immune cell numbers in adult male Long-Evans rat offspring during stressful life-events. *Journal of Neuroimmunology*, 185(1-2), 95–102.
- Gonçalves, L., Dafre, A. L., Carobrez, S. G., & Gasparotto, O. C. (2008). A temporal analysis of the relationships between social stress, humoral immune response and glutathione-related antioxidant defenses. *Behavioural Brain Research*, 192(2), 226–231.
- Heidt, T., Sager, H. B., Courties, G., Dutta, P., Iwamoto, Y., Zaltsman, A., ... Nahrendorf, M. (2014). Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nature Medicine*, 20(7), 754–758.
- Hennessy, M. B., Chun, K., & Capitanio, J. P. (2017). Depressive-like behavior, its sensitization, social buffering, and altered cytokine responses in rhesus macaques moved from outdoor social groups to indoor housing. *Social Neuroscience*, 12(1), 65–75.
- Hintikka, J., Lehto, S. M., Niskanen, L., Huotari, A., Herzig, K. H., Koivumaa-Honkanen, H., ... Viinamäki, H. (2009). Unemployment and ill health: A connection through inflammation? *BMC Public Health*, 12(9), 1–6.
- Hsu, Y. C., Tsai, S. F., Yu, L., Chuang, J. I., Wu, F. S., Jen, C. J., & Kuo, Y. M. (2016). Long-term moderate exercise accelerates the recovery of stress-evoked cardiovascular responses. *Stress*, 19(1), 125–132.
- Ishihara, Y., Takemoto, T., Itoh, K., Ishida, A., & Yamazaki, T. (2015). Dual role of superoxide dismutase 2 induced in activated microglia: Oxidative stress tolerance and convergence of inflammatory responses. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(37), 22805–22817.
- Johnson, J. D., Zimomra, Z. R., & Stewart, L. T. (2013). Beta-adrenergic receptor activation primes microglia cytokine production. *Journal of Neuroimmunology*, 254(1-2), 161–164.
- Kami, K., Taguchi, S., Tajima, F., & Senba, E. (2016). Histone acetylation in microglia contributes to exercise-Induced hypoalgesia in neuropathic pain model mice. *Journal of Pain*, 17(5), 588–599.
- Kang, D. H., Kim, C. J., & Suh, Y. (2004). Sex differences in immune responses and immune reactivity to stress in adolescents. *Biological Research for Nursing*, 5(4), 243–254.
- Kondo, N., Suda, Y., Nakao, A., Oh-Oka, K., Suzuki, K., Ishimaru, K., ... Yamagata, Z. (2011). Maternal psychosocial factors determining the concentrations of transforming growth factor-beta in breast milk. *Pediatric Allergy & Immunology*, 22(8), 853–861.
- Kritas, S. K., Saggini, A., Cerulli, G., Caraffa, A., Antinolfi, P., Pantalone, A., ... Conti, P. (2014). Corticotropin-releasing hormone, microglia and mental disorders. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 27(2), 163–167.
- Lamb, A. L., Hess, D. E., Edenborn, S., Ubinger, E., Carrillo, A. E., & Appasamy, P. M. (2017). Elevated salivary IgA, decreased anxiety, and an altered oral microbiota are associated with active participation on an undergraduate athletic team. *Physiology & Behavior*, 169, 169–177.
- Laurent, H. K., Stroud, L. R., Brush, B., D'Angelo, C., & Granger, D. A. (2015). Secretory IgA reactivity to social threat in youth: Relations with HPA, ANS, and behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 59, 81–90.
- Li, Z., Ma, L., Kuleshkaya, N., Vöikar, V., & Tian, L. (2014). Microglia are polarized to M1 type in high-anxiety inbred mice in response to lipopolysaccharide challenge. *Brain Behavior and Immunity*, 38, 237–248.
- Lin, S. L., Huang, C. Y., Shiu, S. P., & Yeh, S. H. (2015). Effects of yoga on stress, stress adaption, and heart rate variability among mental health professionals — A randomized controlled trial. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 12(4), 236–245.
- Littlefield, A. M., Setti, S. E., Priester, C., & Kohman, R. A. (2015). Voluntary exercise attenuates LPS-induced reductions in neurogenesis and increases microglia expression of a proneurogenic phenotype in aged mice. *Journal of Neuroinflammation*, 30(12), 1–12.
- Lee, M. (2013). Neurotransmitters and microglial-mediated neuroinflammation. *Current Protein & Peptide Science*, 14(1), 21–32.
- Lehmann, M. L., Cooper, H. A., Maric, D., & Herkenham, M. (2016). Social defeat induces depressive-like states and microglial activation without involvement of peripheral macrophages. *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), 1–19.
- Lu, Y., Dong, Y., Tucker, D., Wang, R., Ahmed, M. E., Brann, D., & Zhang, Q. (2017). Treadmill exercise exerts neuroprotection and regulates microglial polarization and oxidative stress in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 56(4), 1469–1484.

- Lucas, T., Wegner, R., Pierce, J., Lumley, M. A., Laurent, H. K., & Granger, D. A. (2017). Perceived discrimination, racial identity, and multisystem stress response to social evaluative threat among African American men and women. *Psychosomatic Medicine*, 79(3), 293–305.
- Mathews, H. L., Konley, T., Kosik, K. L., Krukowski, K., Eddy, J., Albuquerque, K., & Janusek, L. W. (2011). Epigenetic patterns associated with the immune dysregulation that accompanies psychosocial distress. *Brain Behavior & Immunity*, 25(5), 830–839.
- Masson, G. S., Nair, A. R., Soares, Michelinil, L. C., & Francis, J. (2015). Aerobic training normalizes autonomic dysfunction, HMGB1 content, microglia activation and inflammation in hypothalamic paraventricular nucleus of SHR. *American Journal of Physiology Heart & Circulatory Physiology*, 309(7), H1115–H1122.
- McKim, D. B., Niraula, A., Tarr, A. J., Wohleb, E. S., Sheridan, J. F., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammatory dynamics underlie memory impairments after repeated social defeat. *Journal of Neuroscience*, 36(9), 2590–2604.
- Meier, N. F., & Welch, A. S. (2016). Walking versus biofeedback: a comparison of acute interventions for stressed students. *Anxiety, Stress, & Coping*, 29(5), 463–478.
- Menard, C., Pfau, M. L., Hodes, G. E., Kana, V., Wang, V. X., Bouchard, S., ... Russo, S. J. (2017). Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nature Neuroscience*, 20(12), 1752–1760.
- Nishii, A., Amemiya, S., Kubota, N., Nishijima, T., & Kita, I. (2017). Adaptive Changes in the sensitivity of the dorsal raphe and hypothalamic paraventricular nuclei to acute exercise, and hippocampal neurogenesis may contribute to the antidepressant effect of regular treadmill running in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11, 1–13.
- Noto, Y., Kudo, M., & Hirota, K. (2010). Back massage therapy promotes psychological relaxation and an increase in salivary chromogranin A release. *Journal of Anesthesia*, 24(6), 955–958.
- Nyuyki, K. D., Beiderbeck, D. I., Lukas, M., Neumann, I. D., & Reber, S. O. (2012). Chronic subordinate colony housing (CSC) as a model of chronic psychosocial stress in male rats. *PLoS One*, 7(12), 1–11.
- Osler, M., Bendix, L., Rask, L., & Rod, N. H. (2016). Stressful life events and leucocyte telomere length: Do lifestyle factors, somatic and mental health, or low grade inflammation mediate this relationship? Results from a cohort of Danish men born in 1953. *Brain Behavior and Immunity*, 58, 248–253.
- Panther-Brick, C., Eggerman, M., Mojadidi, A., & McDade, T. W. (2008). Social stressors, mental health, and physiological stress in an urban elite of young Afghans in Kabul. *American Journal of Human Biology*, 20(6), 627–641.
- Petra, A. I., Panagiotidou, S., Hatzigelaki, E., Stewart, J. M., Conti, P., & Theoharides, T. C. (2015). Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clinical Therapeutics*, 37(5), 984–995.
- Peters, E. M. J., Müller, Y., Snaga, W., Fliege, H., Reißhauer, A., Schmidt-Rose, T., ... Kruse, J. (2017). Hair and stress: A pilot study of hair and cytokine balance alteration in healthy young women under major exam stress. *PLoS One*, 12(4), 1–21.
- Pietrelli, A., Di-Nardo, M., Masucci, A., Brusco, A., Basso, N., & Matkovic, L. (2018). Lifelong aerobic exercise reduces the stress response in rats. *Neuroscience*, 376, 94–107.
- Ramirez, K., Niraula, A., & Sheridan, J. F. (2016). GABAergic modulation with classical benzodiazepines prevent stress-induced neuro-immune dysregulation and behavioral alterations. *Brain Behavior and Immunity*, 51, 154–68.
- Ramirez, K., & Sheridan, J. F. (2016). Antidepressant imipramine diminishes stress-induced inflammation in the periphery and central nervous system and related anxiety- and depressive-like behaviors. *Brain Behavior and Immunity*, 57, 293–303.
- Reader, B. F., Jarrett, B. L., McKim, D. B., Wohleb, E. S., Godbout, J. P., & Sheridan, J. F. (2015). Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: Monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience*, 289, 429–442.
- Reber, S. O., Peters, S., Slattery, D. A., Hofmann, C., Schölmerich, J., Neumann, I. D., & Obermeier, F. (2011). Mucosal immunosuppression and epithelial barrier defects are key events in murine psychosocial stress-induced colitis. *Brain Behavior and Immunity*, 25(6), 1153–1161.
- Ritz, T., Trueba, A. F., Vogel, P. D., Auchus, R. J., & Rosenfield, D. (2017). Exhaled nitric oxide and vascular endothelial growth factor as predictors of cold symptoms after stress. *Biological Psychology*, 132, 116–124.
- Ronaldson, A., Gazali, A. M., Zalli, A., Kaiser, F., Thompson, S. J., Henderson, B., ... Carvalho, L. (2016). Increased percentages of regulatory T cells are associated with inflammatory and neuroendocrine responses to acute psychological stress and poorer health status in older men and women. *Psychopharmacology*, 233(9), 1661–1668.
- Romero-Martínez, Á., & Moya-Albiol, L. (2017). Stress-induced endocrine and immune dysfunctions in caregivers of people with eating disorders. *International Journal of Environmental Research & Public Health*, 14(12), 1–10.
- Sawicki, C. M., Kim, J. K., Weber, M. D., Jarrett, B. L.,

- Godbout, J. P., Sheridan, J. F., & Humeidan, M. (2017). Ropivacaine and Bupivacaine prevent increased pain sensitivity without altering neuroimmune activation following repeated social defeat stress. *Brain Behavior & Immunity*, 69, 113–123.
- Schmidt, D., Reber, S. O., Botteron, C., Barth, T., Peterlik, D., Uschold, N., ... Lechner, A. (2010). Chronic psychosocial stress promotes systemic immune activation and the development of inflammatory Th cell responses. *Brain Behavior & Immunity*, 24(7), 1097–1104.
- Schmidt, D., Peterlik, D., Reber, S. O., Lechner, A., & Männel, D. N. (2016). Induction of suppressor cells and increased tumor growth following chronic psychosocial stress in male mice. *PLoS One*, 11(7), 1–18.
- Schmidt, T., Jonat, W., Wesch, D., Oberg, H. H., Adam-Klages, S., Keller, L., & Mundhenke, C. (2018). Influence of physical activity on the immune system in breast cancer patients during chemotherapy. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*, 144(3), 579–586.
- Schneble, N., Schmidt, C., Bauer, R., Müller, J. P., Monajembashi, S., & Wetzker, R. (2017). Phosphoinositide 3-kinase γ ties chemoattractant- and adrenergic control of microglial motility. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 78, 1–8.
- Scotti, M. A. L., Carlton, E. D., Demas, G. E., & Grippo, A. J. (2015). Social isolation disrupts innate immune responses in both male and female prairie voles and enhances agonistic behavior in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Hormones & Behavior*, 70, 7–13.
- Sharma, H., Datta, P., Singh, A., Sen, S., Bhardwaj, N. K., Kochupillai, V., & Singh, N. (2008). Gene expression profiling in practitioners of Sudarshan Kriya. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(2), 213–218.
- Sorensen, M. V., Snodgrass, J. J., Leonard, W. R., McDade, T. W., Tarskaya, L. A., Ivanov, K. I., ... Alekseev, V. P. (2010). Lifestyle incongruity, stress and immune function in indigenous Siberians: The health impacts of rapid social and economic change. *American Journal of Physical Anthropology*, 138(1), 62–69.
- Stefanski, V., & Grüner, S. (2006). Gender difference in basal and stress levels of peripheral blood leukocytes in laboratory rats. *Brain Behavior & Immunity*, 20(4), 369–377.
- Strahler, J., Rohleder, N., & Wolf, J. M. (2015). Acute psychosocial stress induces differential short-term changes in catecholamine sensitivity of stimulated inflammatory cytokine production. *Brain Behavior and Immunity*, 43, 139–148.
- Shen, C., Ma, Y., Zeng, Z., Yin, Q., Hong, Y., Hou, X., & Liu, X. (2017). RAGE-specific inhibitor FPS-ZM1 attenuates AGEs-induced neuroinflammation and oxidative stress in rat primary microglia. *Neurochemical Research*, 42(10), 2902–2911.
- Tanaka, K. F., Kashima, H., Suzuki, H., Ono, K., & Sawada, M. (2002). Existence of functional β 1- and β 2-adrenergic receptors on microglia. *Journal of Neuroscience Research*, 70(2), 232–237.
- Tometten, M., Blois, S., Kuhlmei, A., Stretz, A., Klapp, B. F., & Arck, P. C. (2006). Nerve growth factor translates stress response and subsequent murine abortion via adhesion molecule-dependent pathways. *Biology of Reproduction*, 74(4), 674–683.
- Tiina, F., Julia, P., Elina, H., Tero, M. H., Lindholm, H. R., & Urho, M. K. (2016). Physical activity, body mass index and heart rate variability-based stress and recovery in 16275 Finnish employees: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 16, 701–713.
- Visnovcova, Z., Mokra, D., Mikolka, P., Mestanik, M., Jurko, A., Javorka, M., ... Tonhajzerova, I. (2015). Alterations in vagal-immune pathway in long-lasting mental stress. *The Advances in Experimental Medicine and Biology*, 832, 45–50.
- Vitlic, A., Lord, J. M., Taylor, A. E., Arlt, W., Bartlett, D. B., Rossi, A., ... Phillips, A. C. (2016). Neutrophil function in young and old caregivers. *British Journal Health Psychology*, 21(1), 173–189.
- von-Haaren, B., Ottenbacher, J., Muenz, J., Neumann, R., Boes, K., & Ebner-Priemer, U. (2016). Does a 20 week aerobic exercise training programme increase our capabilities to buffer real-life stressors? A randomized, controlled trial using ambulatory assessment. *European Journal of Applied Physiology*, 116, 383–394.
- von Leden, R. E., Khayrullina, G., Moritz, K. E., & Byrnes, K. R. (2017). Age exacerbates microglial activation, oxidative stress, inflammatory and NOX2 gene expression, and delays functional recovery in a middle-aged rodent model of spinal cord injury. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 161.
- von Rueden, C. R., Trumble, B. C., Emery Hompson, M., Stieglitz, J., Hooper, P. L., Blackwell, A. D., ... Gurven, M. (2014). Political influence associates with cortisol and health among egalitarian forager-farmers. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 1, 122–133.
- Wohleb, E. S., Hanke, M. L., Corona, A. W., Powell, N. D., Stiner, L.M., ... Sheridan, J.F. (2011). β -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *Journal of Neuroscience*, 31(17), 6277–6288.
- Wong, S. Y. S., Wong, C. K., Chan, F. W. K., Chan, P. K. S., Ngai, K., Mercer, S., & Woo, J. (2013). Chronic psychosocial

- stress: Does it modulate immunity to the influenza vaccine in Hong Kong Chinese elderly caregivers? *Age*, 35(4), 1479–1493.
- Yamakawa, K., Matsunaga, M., Isowa, T., & Ohira, H. (2015). Serotonin transporter gene polymorphism modulates inflammatory cytokine responses during acute stress. *Scientific Reports*, 5, 138–52.
- Yoon, H. S., Lee, K. M., & Kang, D. (2014). Intercorrelation between immunological biomarkers and job stress indicators among female nurses: A 9-month longitudinal study. *Frontiers in Public Health*, 2(4), 2042–2054.
- Yuan, T. F., Hou, G., Zhao, Y., & Arias-Carrión, O. (2015). Commentary: The effects of psychological stress on microglial cells in the brain. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 14(3), 304–308.
- Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., & Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, 8(32), 53829–53838.
- Zschucke, E., Renneberg, B., Dimeo, F., Wüstenberg, T., & Ströhle, A. (2015). The stress-buffering effect of acute exercise: Evidence for HPA axis negative feedback. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 414–425.

The regularity and mechanism on immune response of psychosocial stress

CUI Rongrong

(Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education,

East China Normal University, Shanghai 200241, China)

(School of Physical Education & Health Care, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

(Department of physical education, Wenzhou medical university, Wenzhou 325035, China)

Abstract: The psychosocial stress will make the immune system experience functional changes in aspects of immune defense, immune homeostasis and immune surveillance and also appear dynamic transition between abnormality and normality along with time and intensity of stress stimulation. Its mechanism is related to biological factors such as heredity, neuroendocrine, free radical metabolism and intestinal flora changes and the microglial cell maybe play an important mediating role in it. Lots of biological factors, demography factors such as age, gender and economic status as well as route jointly determine occurrence and development of immune reaction in psychosocial stress. As for its intervention, the physical exercise in kinesitherapy is a kind of method that is worthy of attention.

Key words: psychosocial stress; immune response; immune system