

酒精与机体免疫

王仁云 花月 (浙江省委党校, 杭州 310012)

史忠阳 (浙江医科大学附属第一医院, 杭州 310006)

酒精具有许多药理作用。近年来, 国内外许多医院和科研机构已经在细胞和分子水平上进行了进一步研究。其中不少研究报道了酒精、特别是高浓度的酒精对机体免疫功能具有损伤作用, 现作一概述。

1 酒精对多形核中性粒细胞的影响

体外试验中, 将人骨髓细胞在达临床中毒浓度的酒精中培养, 会抑制粒细胞群落的生长, 即使有高浓度的叶酸存在也如此。这不是酒精直接抑制骨髓前体细胞, 而是抑制了T细胞产生集落刺激因子(CSF)的结果。因为CSF可以促进骨髓前体细胞的增殖和分化, 而且外加CSF可以纠正酒精的该抑制作用。在体内骨髓检查中, 成熟粒细胞的数量明显下降, 伴有骨髓前体细胞空泡形成。注射内毒素不能使血循环中性粒细胞增加, 表明在骨髓中性粒细胞的贮存量下降。所以说粒细胞生成减少是粒细胞缺乏症状的原因。尽管如此, 粒细胞从骨髓中释放不受影响。

通过兔子耳窗显微描绘、人体“皮窗”剥离等体内试验及有关体外试验证明: 高浓度酒精可抑制中性粒细胞向炎症部位的输送。其主要原因是粘连性下降导致游动缺乏。干扰中性粒细胞进入血管外组织的程度与酒精的浓度有关, 呈剂量依赖性。长期饮酒而血中酒精浓度未达到100 mg/dl (22 mmol/L)的人不会改变粒细胞的粘连及输送功能。在趋化性的体外试验中发现: 慢性嗜酒者其血中中性粒细胞的趋化应答性减弱。当长期饮酒而引起肝硬化后, 70%到90%的病人血清中产生一种趋化因子抑制剂, 同时证明该血清能明显地抑制自身及其他正常血清的趋化-刺激功能。

2 酒精对巨噬细胞、内质网的影响

有研究表明: 酒精中毒动物的肺对细菌廓清率下降。该抑制是由于酒精的严重损害作用, 有纤毛

运动功能受损、表面活性剂生成减少、中性粒细胞游走受抑及肺泡巨噬细胞的抑制, 后者又包括巨噬细胞向肺部移动受抑, 粘连、吞噬和杀伤能力下降。一研究显示: 酒精中毒可减慢鼠腹腔巨噬细胞对细菌的清除。体外培养中, 酒精可抑制人体单核巨噬细胞的c3b和Fc受体功能和吞噬功能。

一次口服较大剂量的酒精可刺激增加枯否氏(Kupffer)细胞的吞噬作用, 但嗜酒者或长期饮用高浓度酒精可抑制其吞噬活性。酒精能减弱由于内毒素引发的Kupffer细胞对葡萄糖利用增加的程度, 同时降低肝实质细胞对糖原异生的反应。

另外, 内质网系统清除率明显降低。

3 酒精对细胞免疫和体液免疫的影响

动物试验显示: 喂养酒精八天后的鼠, 胸腺及脾脏细胞明显减少。Jerrells, T. R. 等从长期用酒精喂养的白鼠脾中提纯T淋巴细胞, 发现对伴刀豆球蛋白(Con A)的刺激的反应性存在先天性的缺乏。这些缺乏可能是抑制了中等亲和力IL-2受体(IL-2- β 受体)的表达或者抑制了IL-2与IL-2受体系统的相互作用^[7], 而IL-2和其受体在T细胞增生过程中有至关重要的作用。另一对人类B细胞的研究表明, 酒精可抑制由配体激活的Ca²⁺通道, 减少Ca²⁺内流, 继而抑制原癌基因c-fos的诱导。c-fos可通过对许多基因的转录调节而激活细胞的增生和分化, 所以c-fos的诱导抑制也是酒精抑制淋巴细胞增生的原因之一。

酒精能明显减少肿瘤坏死因子(TNF- α)与中性粒细胞的结合^[8], 降低血清中TNF- α 的水平, 而且随剂量增大降低也越明显^[10]。酒精抑制自然杀伤(NK)细胞及K细胞的活性, 增加肿瘤细胞特别是通过血循环转移的肿瘤细胞的生长。NK细胞的活性可受脑内 β -内啡肽的刺激而升高, 但长期饮酒降低脑内 β -内啡肽的浓度, 从而使NK细胞活性

降低^[12]。

酒精能抑制干扰素的分泌。Wagner, F. 等首次体外试验证明:酒精浓度在6—12.5 mmol/L 时就能明显抑制自发的或由促分裂剂引发的 γ -干扰素的分泌,且呈剂量依赖性。

酒精明显干扰原有的抗体对新进入的抗原的应答性。酒精可导致血中 Ig-A 浓度升高,可能是由于它引起的胃肠道粘膜受损使释放 Ig-A 增加所致。其结果又刺激免疫系统,将已有的 Th 细胞或 B 细胞移入血循环,又因 Kupffer 细胞的吞噬功能下降,导致“抗原血症”,长久刺激免疫系统,加上酒精对 Ts 细胞的抑制,使 Ts 细胞功能受损,免疫复合物在肝和肺内沉积,最后引发病症。补体系统也可受影响。

4 酒精对激素及其他的影响

长期饮酒,导致饮食不平衡,蛋白质、维生素和其它供能物质摄入减少而产生营养不良,这样会使皮质激素释放增加。加上长期较高浓度的酒精本身可刺激垂体和肾上腺,使 ACTH 和皮质酮分泌增加,从而抑制机体免疫功能。

总之,酒精可明显地干扰机体对细菌、病毒等物质的防御能力,影响细胞免疫和体液免疫,从而导致细菌性感染特别是肺部细菌性感染、病毒感染的发病率的升高及其他一些免疫缺乏的症状,增加病情的严重性和危险性。所以,从某种意义上说,酒精为一种免疫抑制剂,在临床诊断和治疗过程中值得注意。

参 考 文 献

1. Francis, J. D. Alcohol and the immune system BMJ 1989, 298, 543—544
2. MacGregor, R. R. Alcohol and immune defense JAMA 1986, 256(11), 1474—1479
3. Nelso, S., Summer, W., Bagby, G. et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances pulmonary host defense in normal and ethanol-treated rats JID 1991, 164, 901—906
4. Bagasra, O., Howedy, A., Kajdacsy-Balla, A. Macrophage function in chronic experimental alcoholism Immunology 1988, 65 (3), 405—409
5. Spitzer, J. J. Immunosuppressive effect

of alcohol on hepatic parenchymal and nonparenchymal cell functions following endotoxin Adv Exp Med Biol 1991, 288, 255—264

6. Jerrells, T. R. Murine model of ethanol-induced immunosuppression Alc Clin Exp Res 1990, 14(4), 546—550
7. Chadha, K. C. Effect of alcohol on spleen cells and their functions in C57B6/6 mice Alcohol 1991, 8(6), 481—485
8. Chang Mei Ping et. al. Mechanism of ethanol-mediated immunosuppression in mice Int J Immunopharmacol 1992, 14(4), 707—719
9. Redei, E., Clark, W. R., McGivern, R. F. Ethanol induced alteration of immune function may involve hormone of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis Prog Clin Biol Res 1989, 325, 313—326
10. Jerrells, R. R., Peritt, D., Marietta, C. et. al. Mechanism of suppression of cellular immunity induced by ethanol Alc Clin Exp Res 1989, 13(4), 490—493
11. Brodie, C. EtO inhibits g-sand-activated calcium channels in human B lymphocyte J Cell Physiol 1992, 152(3), 441—447
12. Deaciuc, I. V. Effect of acute alcohol ad. on TNF- α binding to neutrophils and isolated liver plasma membrane Alc Clin Exp Res 1992, 16(3), 533—538
13. McCuskey, R. S., McCuskey, P. A., Eguchi, H. et. al. In vitro microscopy of the liver following acute ad. of ethanol Prog Clin Biol Res 1988, 325, 341—350
14. Meadows, G. G., Blank, S. E., Duncan, D. D. et. al. Influence of ethanol consumption on NK cell activity in mice Alc Clin Exp Res 1989, 13(4) 476—479
15. Wagner, F. Ethanol inhibits interferon-gamma secreting by human peripheral lymphocyte J Stud Alcohol 1992, 53(3), 277—280

收稿日期: 1993-08-04