

## 儿茶酚胺免疫调节效应的研究进展

李超 刘军 吴允孚

南京医科大学附属苏州医院 ICU 215001

通信作者:刘军, Email: liujunphd@sina.cn

**【摘要】** 危重病患者常存在免疫紊乱,儿茶酚胺在其发生发展中起重要作用。免疫细胞可合成儿茶酚胺和表达肾上腺素能受体。儿茶酚胺对中性粒细胞、单核/巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞等固有免疫和淋巴细胞为主介导的获得性免疫有广泛的调节效应,通过与免疫细胞上的 $\alpha$ 受体、 $\beta$ 受体及多巴胺受体亚型结合,儿茶酚胺发挥了不同的免疫调节效应。深入探讨儿茶酚胺对重症患者免疫功能的调节效应及机制,将为危重病患者免疫功能障碍防治提供新思路。

**【关键词】** 儿茶酚胺类; 固有免疫; 获得性免疫; 免疫调节

**基金项目:**江苏省苏州市科技发展计划(民生科技)项目(SS201874);江苏省苏州市临床重点病种诊疗技术专项(LCZX201607)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.023

### Advances in immunomodulatory effects of catecholamines in critical illness

Li Chao, Liu Jun, Wu Yunfu

Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215001, Jiangsu, China

Corresponding author: Liu Jun, Email: liujunphd@sina.cn

**【Abstract】** Immune disorders are common in critically ill patients. Catecholamines play a crucial role in the immune regulation and modulation. Immune cells can synthesize catecholamines and express adrenergic receptors. Catecholamine has a wide-ranging regulatory effect on innate immunity such as neutrophils, monocyte macrophages, dendritic cells, natural killer cells, and lymphocyte-mediated acquired immunity. Catecholamines exert different immunomodulatory effects by binding to  $\alpha$  receptors,  $\beta$  receptors, and dopamine receptor subtypes on immune cells. In-depth study of the effect and mechanism of catecholamine on immune function in critically ill patients will provide new ideas for the prevention and treatment of immune dysfunction in critical illness.

**【Key words】** Catecholamine; Innate immune; Acquired immune; Immunomodulatory effect

**Fund program:** Suzhou City Science and Technological Development Project of Jiangsu Province of China (SS201874); Special Project for Clinical Key Diseases in Diagnosis and Treatment Technology of Suzhou City of Jiangsu Province of China (LCZX201607)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.023

重症患者常由于感染(如全身性感染)或非感染的损伤因素(如创伤、烧伤、急性胰腺炎等)诱发失调的免疫应答,导致过度的炎症反应和免疫抑制<sup>[1]</sup>。免疫炎症反应紊乱在全身性感染、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肾损伤、多器官功能障碍综合征(MODS)等危重病发生发展中起至关重要的作用<sup>[2]</sup>。机体免疫功能受到体内外多种因素调节,其中神经-内分泌系统对免疫功能存在关键的调控作用<sup>[3]</sup>。临床研究显示,感染、创伤等重症患者血浆肾上腺素和去甲肾上腺素水平与序贯器官衰竭评分(SOFA)呈正相关,死亡组患者血儿茶酚胺水平显著高于存活组<sup>[4]</sup>。研究表明,免疫细胞可合成、释放儿茶酚胺,同时免疫细胞表面表达肾上腺素能受体<sup>[5]</sup>。提示儿茶酚胺可参与危重病免疫功能障碍发生发展,然而其在临床上未引起应有的关注。现通过针对儿茶酚胺对重症患者免疫功能调节效应及机制进行综述,以期对重症患者免疫功能障碍防治提供新的思路和方向。

#### 1 免疫细胞可合成儿茶酚胺和表达肾上腺素能受体

重症患者机体常存在严重应激反应,导致交感-肾上腺

髓质系统激活,内源性儿茶酚胺大量释放。儿茶酚胺包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺,主要由肾上腺髓质嗜铬细胞和神经系统肾上腺素能神经纤维合成、释放<sup>[5]</sup>。嗜铬细胞与肾上腺素能神经纤维合成去甲肾上腺素过程相同,酪氨酸在一系列特异性酶作用下,转变为多巴、多巴胺,然后在多巴胺羟化酶作用下形成去甲肾上腺素,再经苯乙醇胺氮位甲基转移酶催化合成肾上腺素。血液中去甲肾上腺素主要来源于肾上腺素能神经纤维,其次由肾上腺髓质合成、释放;肾上腺素主要由肾上腺髓质嗜铬细胞分泌<sup>[5]</sup>。肾上腺素能受体依据亚型不同分为 $\alpha$ 肾上腺素能受体(包括 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 和 $\alpha_3$ )、 $\beta$ 肾上腺素能受体(包括 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 和 $\beta_3$ )和多巴胺受体(包括D1、D2、D3、D4和D5)<sup>[5]</sup>。肾上腺素能受体亚型分布在不同的靶细胞,执行不同的功能,但均属G蛋白耦联受体。去甲肾上腺素和肾上腺素通过作用于细胞表面 $\alpha$ 肾上腺素能受体和 $\beta$ 肾上腺素能受体发挥效应。因亲和力和力差异,去甲肾上腺素对 $\alpha$ 肾上腺素能受体亲和力高,而肾上腺素对 $\beta$ 肾上腺素能受体亲和力高。多巴胺除了可以

与  $\alpha$  肾上腺素能受体和  $\beta$  肾上腺素能受体结合外,还可以作用于靶细胞的 D1 ~ D5 发挥效应。

免疫细胞可合成、分泌儿茶酚胺。Nguyen 等<sup>[6]</sup>将中性粒细胞或巨噬细胞与脂多糖(LPS)共孵育后,采用聚合酶链反应(PCR)检测发现,中性粒细胞和巨噬细胞内儿茶酚胺合成的关键酶酪氨酸羟化酶、多巴胺羟化酶的 mRNA 表达均明显升高,且上清液中肾上腺素和去甲肾上腺素水平显著增加。另有研究者应用单细胞电泳图谱分析发现,人 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 B 细胞可合成大量去甲肾上腺素和多巴胺,单个 CD4<sup>+</sup>T 细胞释放儿茶酚胺水平达 2.3 amol,而 B 细胞可达 310 zmol<sup>[7]</sup>。此外,体外研究证实树突细胞、自然杀伤细胞等亦可合成儿茶酚胺<sup>[8]</sup>。可见,机体固有免疫细胞和获得性免疫细胞均可合成儿茶酚胺。值得注意的是,免疫细胞合成、分泌儿茶酚胺与其功能状态相关。研究显示,免疫细胞静息状态下仅分泌微量儿茶酚胺;在 LPS 刺激 15 min 后,巨噬细胞和中性粒细胞合成、分泌肾上腺素、去甲肾上腺素明显增多,1 h、2 h 时略有下降,4 h 时再次增加<sup>[6]</sup>。提示免疫细胞功能活化时合成、释放大量儿茶酚胺。

肾上腺素能受体几乎分布于人体所有的免疫器官,包括骨髓、胸腺、脾脏、淋巴结及大多数的免疫细胞等,但不同免疫细胞表达肾上腺素能受体类型有所不同<sup>[9]</sup>。①  $\alpha$  肾上腺素能受体:在正常情况下,固有免疫细胞可少量表达  $\alpha$  肾上腺素能受体,如树突细胞、单核/巨噬细胞表达  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  肾上腺素能受体<sup>[8]</sup>。②  $\beta$  肾上腺素能受体: $\beta$  肾上腺素能受体普遍表达在人及啮齿类动物的固有免疫细胞和获得性免疫细胞,且  $\beta$  肾上腺素能受体主要是  $\beta_2$  肾上腺素能受体<sup>[10]</sup>,如单核/巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞主要表达  $\beta_2$  肾上腺素能受体<sup>[8,11]</sup>。③ 多巴胺受体:健康者白细胞表达有 D1 ~ D5 多巴胺受体,但不同白细胞亚群表达多巴胺受体量存在差异。多巴胺受体在人 T 细胞和单核细胞呈弱表达,在中性粒细胞和嗜酸粒细胞中等水平表达,而在 B 细胞和自然杀伤细胞高表达<sup>[12-13]</sup>。鉴于多数免疫细胞可合成儿茶酚胺,同时自身表达肾上腺素能受体,提示儿茶酚胺有可能通过与免疫细胞膜上的受体结合发挥自分泌、旁分泌或内分泌作用,调控免疫应答反应。

## 2 儿茶酚胺对重症患者的免疫调节效应

儿茶酚胺对机体固有免疫和获得性免疫存在广泛的调节效应。

**2.1 儿茶酚胺对固有免疫功能的影响:**固有免疫细胞是人体抵御致病微生物入侵的第一道防线,主要包括中性粒细胞、单核/巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞等。

**2.1.1 中性粒细胞:**中性粒细胞是机体固有免疫系统中重要的效应细胞,也是人外周血中数量最多的固有免疫细胞,具有吞噬杀伤病原微生物、合成和分泌细胞因子等功能。Gosain 等<sup>[14]</sup>观察到,药物剂量去甲肾上腺素可抑制创伤小鼠伤口中性粒细胞的吞噬功能,且对中性粒细胞吞噬功能的改变似乎是通过  $\alpha$  肾上腺素能受体、 $\beta$  肾上腺素能受体和下游蛋白激酶 A 介导的。提示儿茶酚胺可抑制中性粒细胞

吞噬、趋化和“呼吸爆发”。

**2.1.2 单核/巨噬细胞:**单核细胞约占健康者外周血白细胞数的 3% ~ 8%,在血液中短暂停留后进入组织器官分化为巨噬细胞。单核/巨噬细胞具有吞噬异物、合成和分泌细胞因子及抗原呈递等功能。Grailer 等<sup>[15]</sup>研究发现,LPS 刺激小鼠腹腔巨噬细胞后巨噬细胞呈促炎 M1 表型,肾上腺素或去甲肾上腺素与 LPS、腹腔巨噬细胞共孵育后,巨噬细胞呈抗炎 M2 表型,表现为  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-12p40(IL-12p40)合成减少,IL-4、IL-10 分泌增加;应用特异性  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$  肾上腺素能受体阻断剂后,发现仅  $\beta_2$  肾上腺素能受体阻断剂 ICI118551 可完全阻断肾上腺素和去甲肾上腺素诱导巨噬细胞 M2 极化效应,提示肾上腺素、去甲肾上腺素通过作用于  $\beta_2$  肾上腺素能受体促进巨噬细胞向 M2 极化,发挥抗炎效应。另有研究者发现,应用小鼠骨髓来源巨噬细胞与多巴胺共孵育后可抑制巨噬细胞 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症体,合成 IL-1 $\beta$  和 IL-18 明显减少;进一步研究显示,应用 D2、D3、D4 多巴胺受体基因敲除小鼠对 NLRP3 无明显影响,D5 多巴胺受体基因敲除影响轻微,而 D1 多巴胺受体基因敲除有显著影响,提示多巴胺主要通过巨噬细胞表面 D1 多巴胺受体抑制炎症体活性,进而抑制炎症反应<sup>[12]</sup>。然而相关研究显示,去甲肾上腺素与人巨噬细胞共培养后 IL-6 mRNA 及蛋白表达水平均较对照组升高,且其与去甲肾上腺素浓度和孵育时间呈正相关,提示去甲肾上腺素可诱导人巨噬细胞 IL-6 表达,进而促进炎症反应<sup>[16]</sup>。Flierl 等<sup>[17]</sup>研究发现,用去甲肾上腺素、肾上腺素或 LPS 与小鼠腹腔巨噬细胞共孵育后,巨噬细胞核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活化,上清液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和人巨噬细胞炎性蛋白 2(MIP-2)水平均显著高于对照组;肾上腺素、去甲肾上腺素与巨噬细胞共孵育后,上清液中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平略低于 LPS 刺激组,但 IL-1 $\beta$  和 MIP-2 水平差异无统计学意义; $\alpha_2$  肾上腺素能受体特异性阻断剂 RX821002 可显著抑制肾上腺素、去甲肾上腺素刺激巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 MIP-2。可见,儿茶酚胺通过作用于巨噬细胞  $\alpha_2$  肾上腺素能受体发挥促炎效应, $\beta_2$  肾上腺素能受体和 D1 多巴胺受体发挥抗炎效应。

**2.1.3 自然杀伤细胞:**自然杀伤细胞为固有免疫系统的重要组成部分,具有杀伤靶细胞和分泌细胞因子等功能。有研究显示,用去甲肾上腺素刺激自然杀伤细胞可降低自然杀伤细胞的细胞毒性以及穿孔素、颗粒酶 B 和 IFN- $\gamma$  的表达,且呈剂量依赖性<sup>[18]</sup>。提示去甲肾上腺素可抑制自然杀伤细胞活性。

**2.1.4 树突细胞:**树突细胞是机体功能最强大的抗原呈递细胞。Takenaka 等<sup>[8]</sup>研究发现,用 LPS 刺激树突细胞后,树突细胞可表达  $\alpha_2$ 、 $\beta_1$  和  $\beta_2$  肾上腺素能受体,其中  $\beta_2$  肾上腺素能受体表达水平最高;去甲肾上腺素与 LPS 及树突细胞共孵育后,树突细胞共刺激分子 CD40、CD86、主要组织相容性复合体 II 表达无明显变化,而 IL-6、IL-12p70 减少,合成 IL-23 增加,提示去甲肾上腺素不影响树突细胞成熟状态,但影响其分泌细胞因子的能力,表现为促炎细胞因子减少。

**2.2 儿茶酚胺对获得性免疫功能的影响:**淋巴细胞是介导获得性免疫的主要效应细胞。获得性免疫包括T细胞介导的细胞免疫和B细胞及其终末分化浆细胞分泌的免疫球蛋白介导的体液免疫。

**2.2.1 儿茶酚胺抑制细胞免疫功能:**T细胞包括CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞,介导机体细胞免疫应答。CD4<sup>+</sup>T细胞进一步分为辅助性T细胞1(Th1)、Th2、Th17及调节性T细胞(Treg)等。淋巴细胞中Treg具有负性调节作用;Th2介导促进体液免疫及抗寄生虫防御反应,但抑制细胞免疫应答;Th1和Th17为促炎型T细胞。有研究者应用小鼠骨髓来源树突细胞与LPS、去甲肾上腺素共孵育发现,去甲肾上腺素可通过作用于树突细胞表面 $\beta_2$ 肾上腺素能受体,减少IL-12p70合成,增加IL-23合成,进而减少Th1特异性细胞因子IFN- $\gamma$ 合成,但对Th2特异性细胞因子IL-4无明显影响,提示去甲肾上腺素抑制促炎Th1分化<sup>[8]</sup>。另有研究者将多巴胺与人外周血CD4<sup>+</sup>T细胞共孵育,观察到多巴胺呈剂量依赖性抑制刀豆蛋白A对T细胞的增殖和分化效应,T细胞合成分泌IFN- $\gamma$ 水平明显下降,提示多巴胺对细胞免疫存在抑制效应<sup>[13]</sup>。然而另有研究显示,小鼠脾脏初始CD4<sup>+</sup>T细胞刺激活化后表面表达D3多巴胺受体,多巴胺通过作用于D3多巴胺受体而促进Th1、Th17的增殖和分化<sup>[19]</sup>。可见,儿茶酚胺对T细胞功能的影响较为复杂,可能与不同免疫细胞、儿茶酚胺类型和不同受体等有关<sup>[20]</sup>。

**2.2.2 儿茶酚胺抑制体液免疫:**B细胞是参与获得性体液免疫应答的主要细胞,同时也是重要的抗原呈递细胞。在抗原刺激和Th细胞辅助下,B细胞分化为浆细胞,产生抗体,行使体液免疫功能。研究表明,B细胞表达D1、D2、D3和D5多巴胺受体,D1和D2多巴胺受体相对高表达;肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺均呈浓度依赖性抑制B细胞增殖分化,提示儿茶酚胺抑制人B细胞增殖分化具有类似效应,强度上多巴胺>去甲肾上腺素=肾上腺素;此外,多巴胺可促进B细胞凋亡<sup>[21]</sup>。另有研究显示,多巴胺呈剂量依赖性地抑制B细胞合成、分泌免疫球蛋白(IgG、IgA和IgM)<sup>[13]</sup>。可见,多巴胺可抑制体液免疫应答。

### 3 儿茶酚胺对重症患者免疫功能调节的机制

儿茶酚胺通过与免疫细胞上的不同肾上腺素能受体亚型结合,发挥不同的免疫调节效应。

**3.1  $\alpha$ 肾上腺素能受体信号通路:**在正常情况下,免疫细胞很少表达 $\alpha$ 肾上腺素能受体,仅单核/巨噬细胞、树突细胞少量表达,而淋巴细胞很难检测到 $\alpha$ 肾上腺素能受体<sup>[5]</sup>。  
①  $\alpha$ 肾上腺素能受体-磷脂酶C信号通路:去甲肾上腺素与巨噬细胞 $\alpha$ 肾上腺素能受体结合,诱导促炎效应。体外实验显示, $\alpha_1$ 肾上腺素能受体活化后,通过G蛋白亚单位Gq/11-磷脂酶C-磷脂酰二磷酸肌醇,水解产生三磷酸肌醇和二酰甘油,二酰甘油活化蛋白激酶C,活化的蛋白激酶C促进NF- $\kappa$ B抑制蛋白(I $\kappa$ B)磷酸化,活化NF- $\kappa$ B转移至细胞核,诱导巨噬细胞合成、分泌TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6等促炎细胞因子<sup>[9]</sup>。  
②  $\alpha$ 肾上腺素能受体-丝裂素活化蛋白激

酶(MAPK)信号通路:Huang等<sup>[22]</sup>发现,去甲肾上腺素活化巨噬细胞 $\alpha$ 肾上腺素能受体后,MAPK信号通路(包括c-Jun氨基末端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶(ERK)和p38MAPK)激活,进而增加LPS刺激巨噬细胞合成、释放TNF- $\alpha$ 水平;应用JNK抑制剂SP600125、ERK抑制剂U0126和p38MAPK抑制剂SB203580可部分阻断巨噬细胞分泌TNF- $\alpha$ 效应。可见,肾上腺素、去甲肾上腺素与免疫细胞 $\alpha$ 肾上腺素能受体结合主要介导炎症反应。

**3.2  $\beta$ 肾上腺素能受体通路:**几乎所有免疫细胞均表达肾上腺素能受体,主要是 $\beta_2$ 肾上腺素能受体<sup>[5]</sup>。即使去甲肾上腺素在低浓度下,仍然主要通过 $\beta$ 受体发挥抗炎效应。

①  $\beta_2$ 肾上腺素能受体-兴奋性G蛋白(G $\alpha_s$ )-环磷酸腺苷(cAMP)信号通路:去甲肾上腺素通过与树突细胞和单核/巨噬细胞表面 $\beta_2$ 肾上腺素能受体结合,活化G $\alpha_s$ ,导致腺苷环化酶活化,细胞内cAMP上调,蛋白激酶A活性增强,进而抑制NF- $\kappa$ B,减少促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6和IL-12等合成,而抗炎因子如IL-10表达增加<sup>[3]</sup>。去甲肾上腺素通过作用于Th1表面 $\beta_2$ 肾上腺素能受体,经cAMP-MAPK信号通路抑制Th1合成IL-2,但对Th2无明显抑制,促使Th2漂移<sup>[9]</sup>。  
②  $\beta_2$ 肾上腺素能受体-磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号通路:肾上腺素或去甲肾上腺素与LPS、腹腔巨噬细胞共孵育后,通过作用于 $\beta_2$ 肾上腺素能受体进而诱导PI3K活化,促使巨噬细胞呈M2极化<sup>[15]</sup>。  
③  $\beta_2$ 肾上腺素能受体-非蛋白激酶A通路:去甲肾上腺素抑制树突细胞合成IL-12p70减少,抑制Th1分化通过 $\beta_2$ 肾上腺素能受体信号通路,但非蛋白激酶A依赖性,而是阻断NF- $\kappa$ B、活化蛋白-1活化,抑制JNK信号通路,导致IL-12分泌减少,进而抑制Th1活化<sup>[8]</sup>。

**3.3 多巴胺受体:**多巴胺受体分为两类:D1样受体(包括D1和D5,与G $\alpha_s$ 耦联)和D2样受体(包括D2、D3、D4,与G $\alpha_i$ 耦联)。  
① D1-G $\alpha_s$ -cAMP信号通路:D1样受体致cAMP增加,发挥免疫抑制和抗炎效应。Yan等<sup>[12]</sup>应用多巴胺与LPS预处理的小鼠骨髓来源巨噬细胞共孵育发现,多巴胺主要通过作用于D1多巴胺受体导致细胞内cAMP增加,诱发炎症体NLRP3泛素化降解加速,抑制NLRP3活化,最终导致IL-1 $\beta$ 、IL-18合成减少。  
② D2-G $\alpha_i$ -cAMP信号通路:D2样受体与D1样受体相反,其可抑制T细胞内cAMP合成,发挥免疫刺激效应<sup>[5]</sup>。儿茶酚胺对不同免疫细胞功能影响有所不同,可能是由于免疫细胞受体类型、受体丰度和信号转导通路不同,此外,可能还与实验模型、疾病状态等有关。

### 4 展望

尽管近年认识到儿茶酚胺对重症患者存在重要的免疫调节作用,但仍有系列问题有待阐明。  
① 免疫功能麻痹在全身性感染、感染性休克发生发展中起至关重要的作用<sup>[23]</sup>。儿茶酚胺广泛应用于感染性休克,大量内源性和外源性儿茶酚胺是否参与免疫功能抑制?尽管儿茶酚胺半衰期短,但危重病状态下应激反应持续存在,且儿茶酚胺浓度远高于生理水平,因此对儿茶酚胺的免疫调节效应需更加重视,这有待

设计严谨的临床研究加以验证。② 免疫细胞代谢异常可介导免疫炎症反应紊乱<sup>[24-25]</sup>。儿茶酚胺可通过作用于受体调控机体糖和脂类代谢,但是否通过干扰免疫细胞代谢而调控免疫细胞功能仍有待进一步研究。③ 临床研究显示,阻断 $\beta$ 肾上腺素能受体可能在感染性休克患者中发挥有益作用<sup>[26]</sup>,但 $\beta$ 受体阻断剂是否通过调控免疫应答发挥有益效应尚不清楚。阐明 $\beta$ 受体阻断剂免疫调节效应将有可能为其临床应用提供新视角。④ 鉴于儿茶酚胺类药物可介导免疫麻痹,需要对儿茶酚胺在感染性休克中的应用价值再评价,从免疫炎症角度再评估血管活性药物的价值,或许需要在免疫功能监测指导下选择恰当的血管活性药物。最近血管紧张素 II 在感染性休克中的应用可能带来曙光<sup>[27-28]</sup>。⑤ 临床上外源性儿茶酚胺还广泛用于心肺复苏、心力衰竭、各种类型休克等,同样需要关注外源性大剂量儿茶酚胺对心力衰竭等患者免疫功能的影响。因此,儿茶酚胺作为交感神经系统和免疫系统的“桥梁”,其作用机制亟待进一步的研究,合理应用儿茶酚胺类药物有可能为危重病患者的治疗提供新思路。

综上,免疫细胞可合成儿茶酚胺和表达肾上腺素能受体,儿茶酚胺与免疫细胞表面受体结合,调控固有免疫,抑制细胞免疫和体液免疫。儿茶酚胺与免疫细胞 $\alpha$ 肾上腺素能受体结合主要介导炎症反应,通过 $\beta$ 肾上腺素能受体主要发挥抗炎效应。深入探讨儿茶酚胺对重症患者免疫功能的调节效应及机制,将为危重病患者免疫功能障碍防治提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 刘军,吴允孚.危重病相关免疫功能障碍[J].中华急诊医学杂志,2015,24(8):918-921. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.08.028.  
Liu J, Wu YF. Critically related immune dysfunction [J]. Chin J Emerg Med, 2015, 24(8): 918-921. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.08.028.
- [2] 刘军.正确理解危重病免疫功能障碍免疫与炎症的关系[J].中华医学杂志,2017,97(7):483-486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.07.002.  
Liu J. To understand correctly the relationship between critical immune dysfunction and inflammation [J]. Natl Med J China, 2017, 97(7): 483-486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.07.002.
- [3] Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication [J]. Immunity, 2017, 46(6): 927-942. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.008.
- [4] Ostrowski SR, Henriksen HH, Stenshølle J, et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: a prospective observational study of 404 severely injured patients [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 82(2): 293-301. DOI: 10.1097/TA.0000000000001304.
- [5] Andreis DT, Singer M. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(9): 1387-1397. DOI: 10.1007/s00134-016-4249-z.
- [6] Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis [J]. Nature, 2011, 480(7375): 104-108. DOI: 10.1038/nature10653.
- [7] Lin Y, Trouillon R, Safina G, et al. Chemical analysis of single cells [J]. Anal Chem, 2011, 83(12): 4369-4392. DOI: 10.1021/ac2009838.
- [8] Takenaka MC, Araujo LP, Maricato JT, et al. Norepinephrine controls effector T cell differentiation through  $\beta$ 2-adrenergic receptor-mediated inhibition of NF- $\kappa$ B and AP-1 in dendritic cells [J]. J Immunol, 2016, 196(2): 637-644. DOI: 10.4049/jimmunol.1501206.
- [9] Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, et al. Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis [J]. Am J Crit Care Med, 2016, 194(5): 550-558. DOI: 10.1164/rccm.201604-0862CP.
- [10] Huang HW, Fang XX, Wang XQ, et al. Regulation of differentiation and function of helper T cells by lymphocyte-derived catecholamines via  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors [J]. Neuroimmunomodulation, 2015, 22(3): 138-151. DOI: 10.1159/000360579.
- [11] Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, et al. Neuro-immune interactions drive tissue programming in intestinal macrophages [J]. Cell, 2016, 164(3): 378-391. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.023.
- [12] Yan Y, Jiang W, Liu L, et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. Cell, 2015, 160(1-2): 62-73. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.047.
- [13] Pacheco R, Contreras F, Zouali M. The dopaminergic system in autoimmune diseases [J]. Front Immunol, 2014, 5: 117. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00117.
- [14] Gosain A, Gamelli RL, DiPietro LA. Norepinephrine-mediated suppression of phagocytosis by wound neutrophils [J]. J Surg Res, 2009, 152(2): 311-318. DOI: 10.1016/j.jss.2008.05.001.
- [15] Grailer JJ, Haggadone MD, Sarma JV, et al. Induction of M2 regulatory macrophages through the  $\beta$ 2-adrenergic receptor with protection during endotoxemia and acute lung injury [J]. J Innate Immun, 2014, 6(5): 607-618. DOI: 10.1159/000358524.
- [16] 李明,姚文平,席娟.去甲肾上腺素诱导人巨噬细胞白细胞介素6表达及其机制[J].中国药理学与毒理学杂志,2017,31(3):250-254. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2017.03.008.  
Li M, Yao WP, Xi J. Norepinephrine induced expression of interleukin-6 in human macrophages and mechanisms [J]. Chin J Pharmacol Toxicity, 2017, 31(3): 250-254. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2017.03.008.
- [17] Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, et al. Upregulation of phagocyte-derived catecholamines augments the acute inflammatory response [J]. PLoS One, 2009, 4(2): e4414. DOI: 10.1371/journal.pone.0004414.
- [18] Sun Z, Hou D, Liu S, et al. Norepinephrine inhibits the cytotoxicity of NK92-M1 cells via the  $\beta$ 2-adrenoceptor/cAMP/PKA/p-CREB signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 8530-8535. DOI: 10.3892/mmr.2018.8872.
- [19] Contreras F, Prado C, González H, et al. Dopamine receptor D3 signaling on CD4<sup>+</sup> T cells favors Th1- and Th17-mediated immunity [J]. J Immunol, 2016, 196(10): 4143-4149. DOI: 10.4049/jimmunol.1502420.
- [20] Sarkar C, Basu B, Chakroborty D, et al. The immunoregulatory role of dopamine: an update [J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(4): 525-528. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.10.015.
- [21] Meredith EJ, Holder MJ, Rosén A, et al. Dopamine targets cycling B cells independent of receptors/transporter for oxidative attack: implications for non-Hodgkin's lymphoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(36): 13485-13490. DOI: 10.1073/pnas.0605993103.
- [22] Huang JL, Zhang YL, Wang CC, et al. Enhanced phosphorylation of MAPKs by NE promotes TNF- $\alpha$  production by macrophage through  $\alpha$  adrenergic receptor [J]. Inflammation, 2012, 35(2): 527-534. DOI: 10.1007/s10753-011-9342-4.
- [23] Jensen IJ, Sjaastad FV, Griffith TS, et al. Sepsis-induced T cell immunoparalysis: the ins and outs of impaired T cell immunity [J]. J Immunol, 2018, 200(5): 1543-1553. DOI: 10.4049/jimmunol.1701618.
- [24] Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An integrated view of immunometabolism [J]. Cell, 2018, 172(1-2): 22-40. DOI: 10.1016/j.cell.2017.12.025.
- [25] 邵卢晶,王春霞,张育才.固有免疫细胞代谢重编程调控脓毒症免疫稳态的研究进展[J].中华危重病急救医学,2019,31(7):910-912. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.023.  
Shao LJ, Wang CX, Zhang YC. Research progress on metabolic reprogramming of innate immune cells involved in immune-regulation of sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31(7): 910-912. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.023.
- [26] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 310(16): 1683-1691. DOI: 10.1001/jama.2013.278477.
- [27] Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock [J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 419-430. DOI: 10.1056/NEJMoa1704154.
- [28] 刘蕾,郑瑞强,陈齐红.血管加压素治疗感染性休克的临床进展[J].中华危重病急救医学,2019,31(4):501-504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.027.  
Liu L, Zheng RQ, Chen QH. Clinical progress of vasopressin in the treatment of septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31(4): 501-504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.027.

(收稿日期:2019-07-29)