

离打败“毒品之王”又近一步

外周免疫功能紊乱是诱发阿片类药物戒断症状的重要因素

● 本报见习记者 严涛

阴暗逼仄的破屋里，阿芬的手脚不停地抽搐着，汗如雨下。她半躺在凌乱的沙发上，拉起衣袖，露出满是针孔的手臂……这是2007年上映的电影《门徒》中的场景，演员张静初凭借对片中吸毒者阿芬的深刻演绎获得了第27届香港电影金像奖最佳女演员提名。然而就算是这样精彩的演技，也无法完全呈现出吸毒者的真实状态，尤其是以海洛因为代表的阿片类药物成瘾患者。

海洛因被称为“毒品之王”，具有强烈的兴奋作用，停药后会难以忍受的戒断症状。免疫力低下是海洛因成瘾患者的流行病学特征，但在科学研究和临床治疗中往往被忽视。最新研究发现，成瘾人群免疫力低下主要与免疫细胞过度耗竭相关。该研究揭示了阿片成瘾外周免疫微环境如何调节中枢神经元，有望通过免疫干预治疗阿片成瘾。近日，西安交通大学医学院朱永生、严鹏以共同第一作者身份在《Cell》杂志上发表了题为 Opioid-induced fragile-like regulatory T cells contribute to withdrawal (阿片诱导的脆弱样 T 细胞调控戒断) 的研究论文。《Cell》杂志第一时间以 Leading Edge 形式对该研究进行了题为 Picking a (neuroimmune)fight against fragile regulation of addiction(通过脆弱样 T 细胞神经免疫治疗成瘾)的专题报道。

架起一座桥梁

根据《中华人民共和国刑法》第357条规定，毒品是指鸦片、海洛因、甲基苯丙胺(冰毒)、吗啡、大麻、可卡因以及国家规定管制的其他能够使人形成瘾癖的麻醉药品和精神药品。依据《2022年世界毒品报告》，2020年全球使用毒品的人数是2.84亿，我国超过了4000万，实际人数要远远超过这个数字。在医学上毒品成瘾或药物成瘾是一种慢性复发性脑疾病，也就是神经精神疾病，最主要特征是不顾恶行后果的强迫性觅药。实际上毒品成瘾会累及全身各个系统，包括中

枢系统、心血管系统、消化系统、泌尿系统等。论文第一作者、西安交通大学医学院朱永生教授告诉记者：“我发现吸食海洛因的患者有两个特别典型的症状，一个是消化系统紊乱，如便秘等；另一个是免疫力低下，如体质虚弱、营养不良、伤口易感染(如针眼久久不能愈合)、容易反复感冒、病情发展迅速等。”之后朱永生带领他的团队开展对毒品成瘾的免疫学机制研究。

朱永生告诉记者，目前成瘾免疫领域研究主要集中在对外周一些免疫细胞和炎症因子进行检测，以及中枢神经胶质细胞的研究，多集中于单一靶点、单一组织或脑区，取得了一些进展，但不够深入。

实际上毒品成瘾可以人为地分为三个阶段：形成或依赖、戒断、复吸。由于没有机会接触到刚刚吸食完毒品的人群，复吸的因素又非常复杂，因此团队将目标锁定在戒断环节。“戒断是诊断成瘾的一个核心指标，也是导致复吸前的重要阶段和导致复吸的重要因素。“大脑中有一个脑区叫伏隔核，它是戒断、负性情感的关键脑区。”论文另一位作者严鹏告诉记者，无论之前开展的手术戒毒伏隔核毁损术，还是现在开展的临床前研究深部脑刺激术，均表明伏隔核是治疗药物成瘾最有希望的一个靶向脑区，因此团队的研究就锁定在了伏隔核。

人体的免疫系统包括外周免疫和中枢免疫，起初朱永生团队做外周免疫研究，后来考虑到机体的整体性和系统性，外周免疫与中枢免疫肯定存在交互作用。“我们下定决心要把外周免疫与中枢免疫打通，架起一座桥梁。”朱永生说。

随着工作的开展，朱永生团队发现之前的科研人员其实已经默默完成了很多工作，尤其是发现吗啡、海洛因、甲基安非他命、可卡因的成瘾个体(小鼠)血脑屏障的功能是紊乱的，通透性是增加的。

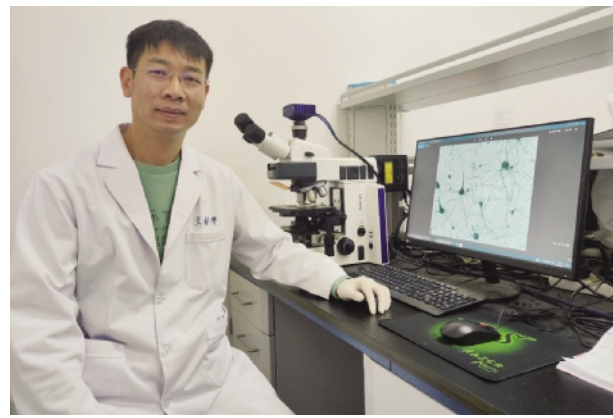
血脑屏障是毛细血管壁与神经胶

质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆与脑脊液之间的屏障。结构上包括毛细血管内皮细胞、毛细血管内皮形成的紧密连接、毛细血管基底膜、星形胶质细胞形成的一道屏障，

广泛分布在中枢神经系统。朱永生说：“我们对其进行了验证，并对血脑屏障通透性为什么增加的机制进行了探索，后来通过这座桥梁又做了很多工作，才完成了这项研究。”团队发现外周的脆弱样 T 细胞(T 细胞的一个亚群)增加，通过血脑屏障进入到伏隔核，其分泌的炎症因子 IFN- γ 导致伏隔核的神经元与突触结构异常，进而导致了随后的戒断症状。“我们只是完成了一个阶段性的工作，科学研究的拓展与纵深研究是无止境的。”朱永生告诉记者。

打开一条通道

阿片类药物会导致免疫抑制，最近的研究表明其同样会导致免疫激活。T 细胞及其衍生的细胞因子可通过不同途径影响大脑功能，并参与多种疾病的发生发展，因此，从神经免疫角度评估阿片类药物对中枢神经系统和外周免疫系统的交互影响，对阿片类药物成瘾机制的理解及治疗策略的制定具有战略意义。在此项研究中，朱永生团队通过质谱流式技术分析了海洛因成瘾者及健康对照者外周血单核细胞，发现了一个高表达 IFN- γ 和 HIFI- α 的脆弱样调节性 T 细胞群在阿片类药物戒断中起作用。同时，通过动物实验证实了海洛因急性戒断期间，全身缺氧症状是诱导传统调节性 T 细胞向脆弱样调节性 T 细胞转变的关键因素。进一步发现阿片类药物促使神经元分泌趋化因子 Ccl2，并下调星形胶质细胞 Fabp7 表达引起血脑屏障



朱永生在实验室。

受访者供图

通透性增加，二者共同趋化该细胞向伏隔核聚集，导致伏隔核突触结构异常，从而影响阿片类药物戒断行为。

1月27日，《自然-免疫综述》杂志对该研究进行了专题点评。点评中说到，阿片类药物成瘾尚无有效治疗方法，美沙酮维持治疗虽有一定效果，但其副作用大，治标不治本，容易形成新的药物依赖和其他毒品交叉依赖；脑深部电刺激术(DBS)因其治疗效果显著、治疗作用可控可逆等特点，被认为是较有前景的功能神经外科治疗工具，然而DBS在成瘾的治疗中尚处于临床前研究阶段，且该技术是一种侵入性治疗方法，具有一定安全风险。该研究揭示了成瘾人群外周免疫微环境变化，建立起脆弱样调节性 T 细胞与成瘾行为的免疫学联系，表明了外周免疫功能紊乱导致的中枢结构重塑，是诱发阿片类药物戒断症状的重要因素。该研究强调了成瘾治疗应超越大脑范围，提出了通过远端免疫治疗靶向对抗中枢神经系统功能障碍的可能，打开了免疫干预阿片类药物成瘾的通道。

朱永生对团队下一步规划充满信心。课题组将对神经精神疾病包括毒品成瘾，综合运用最先进的科学技术、多组学的方法展示神经与免疫细胞在特定区域的时空分布、位置关系和基因表达，全面、系统地呈现神经免疫微环境的全景特征，发掘疾病状态下未知的神经免疫学机制和免疫治疗靶点。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.03>