

压力大身上痒? 大脑与皮肤这样“对话”

● 本报见习记者 江庆龄

很多特应性皮炎患者或许都有这样的经历。凌晨两点,被噩梦惊醒,你叹了口气,脑海里又开始反复回想白天没完成的方案、明天要交的汇报。想着想着,手臂上一阵熟悉的瘙痒袭来——皮炎又犯了,人也愈发清醒了。

这并非巧合。复旦大学脑科学研究院青年研究员柳申滨团队与合作者的最新研究发现,当大脑感知到心理应激时,会通过一条特定的交感神经通路,向皮肤发送“指令”,激活名为嗜酸性粒细胞的免疫细胞,进而触发炎症级联反应,加剧瘙痒。近日,这项研究成果发表于《科学》。

在“不一样”中找到新路径

在柳申滨看来,这是一项与预设“不一样”的研究。

2016年,柳申滨来到美国哈佛大学医学院开展博士后研究,课题主要聚焦针刺神经生物学领域。2021年底,柳申滨出站后,回到母校复旦大学上海医学院独立建组。结合以往科研训练和临床需求,他将课题组的研究方向定位为“针刺免疫调节的神经生物学机制”。

柳申滨最初以针刺治疗皮肤炎症及穴位敏化机制为切入点,试图探寻针刺调控皮肤靶器官的效应规律。但开展小鼠模型实验时,他却发现实验结论和临床预期不一致。“已有的临床研究表明,针刺治疗可以有效缓解特应性皮炎症状。但我们在实验中却发现,针刺有时候会加重症状。”

通过和临床医生交流,柳申滨了解到,在压力、焦虑等心理应激状态下,特应性皮炎患者的皮肤炎症会显著加重。他们由此推测,在实验室条件下,人为操作、环境变化等因素使得小鼠产生恐惧、紧张等情绪,引发应激反应,进而导致症状加剧。

“如果不把应激和炎症之间的关系搞清楚,就没办法探究针刺治疗皮肤炎症的机制。”柳申滨表示。事实上,关于大脑的应激信号如何绕过全身性生理波动,精准靶向皮肤组织并驱动免疫稳态失衡这一问题,学界尚



柳申滨(右二)指导学生做实验。

复旦大学上海医学院供图

无定论。

柳申滨转变了研究思路,而在实验推进过程中,这样的“转变”反复发生。他举例说:“我们最初关注的是和皮肤瘙痒相关的肥大细胞。但一系列实验结果都表明,肥大细胞并未参与心理应激调控特应性皮炎的过程。”

就像在迷宫中寻找路线,他们在“试错”中不断前行,碰壁了就回头找新出口。最终,团队系统阐明了一条由大脑心理压力应激信号驱动的“交感神经-嗜酸性粒细胞”神经免疫轴,从神经解剖与分子机制层面回答了大脑应激信号如何精准调控皮肤免疫的关键问题。

《科学》同期发表的专项评述认为,“研究通过揭示特定应激反应性神经环路放大皮肤炎症的作用机制,为长期存在却机制不明的压力与特应性皮炎突发之间的关联提供了科学解释。”

从患者身上找答案

从转变课题方向到最终确定大脑与皮肤“对话”的神经免疫学机制,这项研究工作呈现出“从具体问题出发,再层层拆解机制”的研究路径。

为明确心理应激与特应性皮炎发病过程中的关联性,柳申滨团队首先与复旦大学附属中山医院皮肤科主治医师李一雷合作,开展回顾性临床分析。研究共纳入51名经临床确诊的特应性皮炎患者。通过运用专业量表、血

常规和皮肤活检数据分析等手段,研究团队对比多种免疫细胞后,最终将目标锁定在嗜酸性粒细胞上。

在科学研究中,证明一个结论错误相对容易,证明结论正确则很难。获得这一初步发现后,研究团队构建了多种转基因小鼠模型。嗜酸性粒细胞与心理应激引发的炎症加剧相关,无压力状态下单纯激活该细胞炎症加剧,有压力但无该细胞时炎症不会加剧……在不同小鼠模型上开展的实验均指向同一结论——应激压力显著加重实验小鼠的皮肤炎症,并伴随大量嗜酸性粒细胞浸润皮肤真皮层。

团队终于放下心来,进一步向上游神经通路追溯。同样经过体内外实验的多轮验证,他们找到了大脑应激信号加剧皮肤炎症的关键“信使”,即外周的强啡肽原阳性(Pdyn⁺)交感神经。

“我们一共繁育了近20种转基因小鼠。同时,为使实验结果最大程度切合临床实际,我们反复尝试并优化模拟的应激场景,逐一排除各类干扰因素。”论文共同第一作者、复旦大学上海医学院已毕业博士生田嘉禾说。

在分子机制层面,研究团队提出了“招募-激活”双重模型。在心理压力应激下,被激活的Pdyn⁺交感神经元通过释放趋化因子-11(CCL11),作用于嗜酸性粒细胞表面的趋化因子受体C-C₃基元受体3(CCR3),使其大量聚集于皮肤真皮层,进而加剧皮肤炎症。

“这可能和嗜酸性粒细胞释放的多种介质有关,我们将进一步研究其中的信号通路。”柳申滨补充道,“我们计划在新药研发、临床干预手段等方面开展探索,寻找改善甚至治愈特应性皮炎等皮肤病的有效方案。”

“情绪稳定”的导师和“给力”的学生

过去4年多时间里,这项研究占用了柳申滨团队绝大部分精力。而在一次次试错、一次次推翻重来之间,“团魂”逐渐凝聚起来。

在学生眼中,柳申滨是情绪极其稳定的“宝藏导师”。无论是课题的整体方向还是实验细节,只要学生有疑问,柳申滨就会耐心讲解,亲自动手演示。实验进展不顺利时,柳申滨也不急不恼,一边开导学生,一边帮忙分析问题,寻找解决思路与方法。

在柳申滨眼中,学生们相当“给力”。他们在课题进展顺利时不骄不躁,在实验失败时也能沉下心反复摸索。嗜酸性粒细胞是这项工作中的关键研究对象,但在体外极难分选获得。为此,团队反复尝试流式分选、磁珠分选等富集方法,耗费半年时间,终于建立了一套嗜酸性粒细胞分选技术,为后续研究工作奠定了良好基础。

“我们与合作者的配合也十分默契,无论是研究思路还是技术层面,都得到了很多人的帮助。”柳申滨补充道。

谈及实验室的未来发展规划,这位年轻的科学家有着十分清晰的思路。一方面,团队计划将研究范围从皮炎扩展至银屑病、炎症性肠病等其他对应激敏感的炎症性疾病,探索自主神经系统与免疫系统之间的相互调控环路,寻找新的治疗方案和靶点,同时加深领域内对两大系统“交流”机制的理解。另一方面,团队会聚焦实验室的核心研究方向,持续开展针刺调节免疫稳态平衡的神经生物学机制研究,为临床治疗提供科学参考。

相关论文信息: <http://doi.org/10.1126/science.adv597>