

心理应激的中医药实验研究现状及展望

严 灿 王 剑 邓中炎[△]

心理应激是机体通过认识、评价而察觉到应激原(stress)的威胁时引起的心理、生理机能改变的过程。随着医学模式的转变,目前对心理应激的研究也越来越丰富和深入。通过回顾几年来国内中医药对应激的研究发现,有关心理应激方面的研究起步较晚,虽然系统研究报道不多,但也取得了一定的进展,显示出较好的科研前景。本文拟就近年来中医药有关心理应激方面的研究现状进行简要综述。

1 中医心理应激动物模型的制作 中医心理应激动物模型的制作理论依据主要来源于中医的脏象理论和七情学说。目前较为成熟的动物模型有“怒伤肝”和“恐伤肾”两种。须惠仁等采用夹尾刺激的方法复制中医肝郁证大鼠模型^[1],但根据中医发病学原理以及其造模的方法,有学者认为该模型应属于急性“怒伤肝”大鼠模型。赵晓林等以束缚制动作为应激源制作“怒伤肝”模型,形成慢性激怒应激反应^[2],此种模型从制作的方法来看,比较符合中医情志致病的特点,具有较好的代表性。此外,岳文浩等采用电刺激猫“怒吼中枢”(groaning center, GC)和破坏大鼠双侧膈区的方法复制中医“怒伤肝”模型^[3],也具有一定的研究参考价值。“恐伤肾”的模型目前有 3 种:第一种为猫吓鼠致恐伤肾模型;第二种为人吓猫致恐伤肾模型;第三种为爆竹吓狗致恐伤肾模型^[4]。以上 3 种方法从制作的思路上来讲,比较符合中医病因学理论,体现了中医理论的特色,作为研究心理应激的实验动物模型较为合适。

2 中医药有关心理应激的研究 周萍等认为,中医的七情学说与现代应激理论在认识的方法上有着相通之处,其扼要模式是一致的(S-R S-外界刺激, R-人体心理性的、生物性的多层面的反应),只是二者所观察层面倾斜的不同而已。中医学注重主观体验的描述而表达为七情,应激理论多侧重于躯体反应的生物学微观指标的检测,二者可以相互补充,相互参照^[5]。目前中医有关心理应激的研究多从肝、肾两脏入手。李峰等依据中医理论,结合现代研究认为在心理方面,中医虽然有“心主神明”之说,但是对于情绪变化,尤其是在调节情志因素(心理应激)引起的各种变化时,人体调节应激反应的核心是肝脏,肝脏通过对气机、血液和

情志等的影响,调节人体的应激反应^[6]。王朝勋等根据中医理论结合现代生理学研究认为,中医所说的“怒伤肝”与大脑皮层的兴奋及抑制、植物神经特别是交感神经功能、内分泌系统功能等多种因素有关。在激怒状态下,由于激活交感神经—肾上腺髓质系统和内分泌系统,导致神经—内分泌—免疫系统功能失调,而使肝脏缺血、缺氧、肝糖原耗竭,钠水潴留,免疫机能下降,肝细胞自溶、坏死,造成肝脏受损^[7]。岳文浩等采用电刺激猫“怒吼中枢”探讨中医“怒伤肝”的机制,认为怒伤肝的机制有 5 条途径:(1)怒—交感神经—肾上腺髓质系统兴奋;(2)怒—肾素—血管紧张素—醛固酮系统兴奋;(3)怒—应激反应—丘脑—垂体—肾上腺皮质兴奋;(4)怒—垂体—甲状腺兴奋;(5)怒—胰高血糖素分泌增加,而胰岛素分泌减少,从而减少胰高血糖素和胰岛素的刺激肝细胞再生及护肝作用^[3]。严灿等采用夹尾刺激和束缚制动两种方法复制“怒伤肝”大鼠模型,并观察模型大鼠的细胞免疫功能、神经内分泌功能等。结果发现:模型大鼠腹腔巨噬细胞释放 H_2O_2 的量减少,脾淋巴细胞增殖反应明显减弱,腹腔吞噬细胞吞噬率和吞噬指数下降,由此,反映出应激大鼠细胞免疫功能低下;而模型大鼠血浆皮质酮水平升高却提示应激可使大鼠下丘脑—垂体—肾上腺轴兴奋。在采用调肝方药治疗后,上述病理变化都有一定程度的改善^[8,9]。赵晓林等以束缚制动作为应激源,形成慢性激怒应激大鼠,并检测大鼠脾淋巴细胞增殖反应、白细胞介素 2(IL-2)诱生活活性和皮肤气管肥大细胞(MC)。结果表明,慢性激怒应激可致淋巴细胞增殖程度降低,MC 形态异常,数量减少,而补肾方药对此具有拮抗调整作用^[2]。赵晓林等还观察了慢性激怒应激反应大鼠下丘脑肝脏核糖体聚态的变化。结果显示,慢性激怒应激大鼠肝脏多聚核糖体解聚,蛋白质合成率下降,滋补肝肾方药可拮抗该解聚,使多聚核糖体及蛋白质合成速率增加,而下丘脑核糖体聚态无明显变化^[10]。

在有关“恐伤肾”病理机制的研究,沈雁等观察了 3 种不同类型的恐伤肾动物模型后发现,惊恐对小鼠、猫和狗的睾丸和脑垂体等组织在形态上均有不同程度的损伤。电镜观察证实,小鼠的睾丸精子成熟过程受阻,脑垂体促性腺激素细胞等均有胞浆内细胞器变性、坏死,细胞核固缩、核溶、坏死等表现。由此认为,恐伤肾的病理形态上的改变主要在垂体—性腺轴^[4]。玉米

渠等以猫吓孕鼠造成恐伤肾模型,分为一、二、三级恐吓组进行恐的情绪遗传的实验研究,并移植在遗传行为学研究中,计算二便数量作为恐的情绪度的客观表征。同时创立了独立钢管的行为测试方法,以动物在情绪性的应激紧张状态下站立于钢管顶端的时间作为衡量情绪性的指标。研究表明,在插入猫叫刺激后,一、二、三级恐吓组和非恐吓组的亮盒排便反应均有显著性差异,尤其是一级恐吓组二便粒次数量明显高于非恐吓造模组,其大便颗粒亦较非恐吓组小鼠大便颗粒小。在独立钢管试验中,在插入猫叫刺激后,虽然各组独立时间都相应延长,但一、二、三级恐吓组与其他组比较,在统计学上更具有显著性差异⁽¹¹⁾。

此外,王慧等观察了镇静安神类的中药对心理应激反应大鼠心血管和内分泌活动的影响。研究发现,此类中药可拮抗大鼠在应激状态下的血压升高,降低心肌缺血基础上的心律失常发生率,缩短心律失常的持续时间,并使血清中的皮质醇和催乳素水平趋于正常。说明镇静安神类的中药具有抗应激的作用,且与下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴的调节作用有关⁽¹²⁾。

3 评述与展望 从现代应激理论入手,结合中医的脏象理论和七情学说,探讨中医证候及脏象的本质不仅是一条新的科研思路,而且有着极其重要的现实意义。笔者认为在今后的科研工作中应着重以下几方面的研究。

3.1 加强理论研究,将中医固有的脏象理论和七情学说同现代应激理论进行有机地结合,从而寻找出研究的切入点和突破点。如中医理论认为心、肝、脾三脏与七情内伤关系密切,而“心主神明”、“肝主疏泄”以及“脾主运化”等功能又是如何调节机体的情绪反应的,其机理如何?物质基础是什么?再者,中医的脏象虽然是一个系统概念,而心、肝、脾等脏都涉及到调节情绪反应,那么是否存在着一一定的具体形态学上的定位?其间有无差异等等都有待于深入研究,同时,在此基础上开展中医不同治则复方的治疗机理研究,通过对药物治疗作用的观察与探讨,不仅有助于进一步反证中医脏象及其病理证候的本质,而且可以更加深入地揭示中医治法方药的某些作用机理。

3.2 从心理应激角度,开展七情辨证的研究。中医有关七情辨证目前尚未有统一和规范的标准。现代应激理论,任何应激反应都有一个过程,应激反应的不同类型、不同阶段其生理病理也必有差异。结合中医证候的形成及特点,对于应激反应的慢性或反复过程,是否可以进行中医的辨证,即以不同的心理应激源作为病因,以机体应激状态下所表现的症状、体征并结合

实验室检测和药物治疗效应作为证候形成的主要要素进行辨证,这些研究对今后中医药防治心因性疾病有着重要的现实意义。

3.3 以中医病因理论为指导,加强研制符合中医情志致病理论的心理应激动物模型。鉴于中医固有的七情学说,即将不同的情绪反应归属于不同的脏腑,而在实际动物造模工作中,要完全制作出符合中医七情分类的动物模型是极其困难的(不排除采用较高级的实验动物)。因此,今后的工作中,除了可采用一些比较成熟或获得认可的某种具体情绪反应的动物模型外(如“怒伤肝”和“恐伤肾”等),更为重要的是研制出相对较为纯粹的心理应激反应的动物模型,即尽可能地排除躯体性应激反应因素的干扰。

中医脏象及证候本质的研究长期以来进程缓慢,现代应激理论的丰富和发展使得从心理应激角度研究中医脏象及证候本质成为一条新的科研思路。

参 考 文 献

1. 须惠仁,傅湘琦,向丽华,等.肝郁证的动物实验研究.中医杂志 1991;(6):44—46.
2. 赵晓林,李恩,张元杏,等.滋补肝肾方药对慢性激怒应激大鼠免疫的影响.中国中医基础医学杂志 1996;2(5):30—32.
3. 岳文浩,付文青,芦宗玉,等.“怒伤肝”机制研究.医学与哲学 1995;16(9):481—483.
4. 沈雁,匡调元,张伟荣,等.“恐伤肾”的实验研究.中国医药学报 1991;6(1):13—16.
5. 周萍,朱文锋.七情学说与应激理论.医学与哲学 1995;16(9):484—485.
6. 李峰,杨维益,梁嵘,等.从中医学看肝脏调节应激反应的作用.北京中医药大学学报 1998;21(1):20—22.
7. 王朝勋,郑洪新,王继伟,等.怒伤肝与神经—内分泌—免疫系统失调探析.辽宁中医杂志 1997;24(5):205—206.
8. 严灿,邓中炎,潘毅,等.应激状态大鼠腹腔巨噬细胞释放 H_2O_2 功能的观察.中医杂志 1997;38(4):236.
9. 严灿,邓中炎,潘毅,等.中药复方对拟中医“怒伤肝”慢性激怒应激大鼠模型免疫功能的影响.亚洲医药 1999;10(2):20—21.
10. 赵晓林,李恩,贾漪涛,等.滋补肝肾方药对慢性激怒应激大鼠下丘脑肝脏核糖体聚态的影响.中国中医基础医学杂志 1997;3(5):28—30.
11. 王米渠,马向东,段光周,等.“肾为先天之本”行为遗传中关于“怒伤肾”的表征.中国中医基础医学杂志 1997;3(4):23—25.
12. 王慧,周华珠,李弘磊.养心 I 号抗心理应激作用的实验研究.徐州医学院学报 1996;16(4):417—419.

(收稿:1999-06-10 修回:1999-09-04)