

基于应激理论开展中医体质内外环境适应性研究的意义※

● 孙萌^{1*} 倪诚^{2▲} 王济² 董伟² 李英帅² 张惠敏² 英孝² 李玲孺² 白明华² 张妍²

摘要 本文针对目前中医体质研究现状,提出基于现代应激理论研究中医体质内外环境适应性的意义在于:应激理论为中医体质学“心身构成论”和“环境制约论”研究提供新思路,为“体病相关”研究提供新方法,为“体质可调”研究提供新途径。文中还指出应激源的选择要符合体质特征、应激反应须鉴别体质与证候的反应态、应激轴生物学指标的筛选应有针对性等关于体质内外环境适应性研究中应注意的几个问题。

关键词 应激 中医体质 心身构成 环境制约 体病相关 体质可调

随着中医体质学研究的不断深入,王琦教授已凝练出“禀赋遗传论”、“生命过程论”、“心身构成论”、“环境制约论”四个基本原理^[1]及“体质可分”、“体病相关”、“体质可调”三大关键科学问题^[2]。新近《中华中医药学会标准·中医体质分类与判定》^[3]的发布与实施,以体质类型为依据的中医诊断、治疗、方药等评价系统的建立已在进行之中,探讨体质形成规律、体质与疾病的关系及体质的有效干预方法等正在成为中医体质研究的热点领域。总体而言,目前该领域主要从先天禀赋开展分子层面的体质形成机制研究、从临床流行病学进行体病相关研究,而从

内外环境角度探讨体质对其适应性及易患疾病、研究体质可调者相对偏少。对此,本文就基于现代应激理论开展中医体质内外环境适应性研究的意义及研究中应注意的问题探讨如下。

1 应激理论为中医体质学“心身构成论”和“环境制约论”研究提供新思路

现代应激理论认为,应激是机体在对生存环境中多种不利因素适应过程中,实际上或认知上的要求与适应和应付能力之间不平衡导致的心身紧张状态及其反应,对应激的反应性上存在着个体差异,这种差异来自于不同个体的不同

身心特点^[4],表明应激是环境与机体交互作用(应答体系)的重要界面。应激的结果通常有:一是机体适应了外界刺激,并维持了生理平衡(eustress);二是导致机体出现一系列功能、代谢紊乱和损伤,甚至发病(distress)^[5]。

中医体质学认为,体质既禀成于先天,亦关系于后天。每一个体在生长壮老的生命过程中,因受自然、心理等内外环境中诸多因素的影响而产生适应性变化,从而使得体质不仅具有相对的稳定性,同时还具有对某种致病因子的易感性及心理性格的倾向性。如阴虚体质者感邪易从热化,耐冬不耐夏,不耐受暑、热、燥邪;其心理特征多表现为性情急躁,外向好动活泼;阳虚体质者感邪易从寒化,耐夏不耐冬,易感风、寒、湿邪,其心理特征多表现为性格沉静内向^[3]。中医体质学说的“心身构成论”提出体质是特定躯体素质与一定心理素质的综合体,是“形神合一”思想在中医

※ 基金项目 北京中医药大学大学科研基地建设项目“阴虚、阳虚体质心理应激适应性及方药干预研究”(No:2011-JDJS-08);北京市自然科学基金面上项目“王琦名老中医体质学术流派研究”(No:7132125)

* 作者简介 孙萌,男,博士后,副研究员。研究方向:神经内分泌免疫学。

▲ 通讯作者 倪诚,男,双博士,主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:中医体质辨识与方药干预。E-mail:nicheng2013@qq.com。

• 作者单位 1. 中国中医科学院中医基础理论研究所(100700);2. 北京中医药大学(100029)

体质学说中的具体表现;而“环境制约论”强调生活条件、饮食构成、地理环境、季节变化及社会文化因素都对体质的形成和发展产生一定的制约作用^[1]。经典的体内平衡理论认为,在正常稳定状态下生物血管系统和许多其它生理系统都是稳恒的,只有在外部条件影响下才会变化,生理系统本身的运转尽量维持其稳恒态而降低或消除不稳定性^[6]。而生命的特征在于运动,在于不断适应内外环境的改变。从这一点看,平和体质的实质在于机体对内外环境各种应激具有较强的反应能力和再适应能力,从而使机体可以应对各种不可预见的内外刺激变化。而阴阳失衡的偏颇体质由于其自身调节能力的降低,表现出对某种致病应激原的易感性及其心理承受的倾向性,如神经内分泌系统弹性调节能力的降低,淋巴细胞凋亡易感性增高,在寒热应激以及氧化应激过程中生存能力下降而大量凋亡等^[7]。由此可见,机体对心理、自然环境应激的反应特征是判定中医体质类型的重要研究内容。基于应激理论开展中医体质类型内外环境适应性的研究,将有助于揭示中医体质学“心身构成论”和“环境制约论”的科学内涵。

2 应激理论为中医“体病相关”研究提供新方法

现在人们已认识到,长期情绪应激会严重影响人类的身心健康,使机体出现正常衰老过程加速、学习记忆障碍、应激性精神紊乱、痴呆、抑郁症、免疫力低下等多种神经免疫系统疾病。这些慢性疾病是人体长期慢性应激动态变化的发病过程,具有阶段性地

从量变到质变的演化特征,并且依据每个人的体质禀赋在不同的阶段之间则会显现出不同证候的演变。例如从现代应激理论观察老年性疾病的发展过程:外界气候,慢性身心应激→HPA 轴激活→过量分泌应激激素(包括可的松)→刺激海马 GC 敏感性神经元,代谢加强氧化应激损伤→HPA 轴负反馈障碍和功能亢进→慢性持续性过量分泌应激激素→过度刺激 GC 敏感神经元,导致海马神经元能量代谢紊乱及 Ca^{2+} 失衡,使之退化凋亡→进行性认知行为失调,痴呆以及抑郁症^[8]。不同体质类型的患者在长期内外环境刺激下,疾病发展由轻及重的过程中,阴虚体质的患者可能呈现肝肾阴虚证,表现为对应 HPA 轴激活,过量分泌应激激素,刺激海马 GC 敏感性神经元代谢加强、氧化应激损伤;体质阳虚的患者则会呈现脾肾阳虚证,表现为 HPA 轴慢性持续性过量分泌应激激素,过度刺激 GC 敏感细胞,导致免疫细胞和海马神经元能量代谢紊乱及 Ca^{2+} 失衡;而在疾病的发展末期都会表现为气虚精亏及阴阳俱损的过程^[9]。

中医体质学认为,体质决定发病与否及发病的倾向性,体质影响证的性质^[10]。因此,体质为本,病证为标。现代应激理论的发展以及中医“辨体-辨病-辨证”多元化诊疗模式^[11]的建立,为我们研究现代慢性疾病提供了新方法。

3 应激理论为中医“体质可调”研究提供新途径

从现代医学关于应激的研究进展看,在寒热环境、心理或运动应激等情况下,机体发生改变最

为显著的是能量代谢和神经-内分泌-免疫系统的激素、神经递质和细胞因子的变化。其中,下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA)、下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT)和交感神经-肾上腺髓质轴(AS 轴)在应激反应中功能改变最为显著,因此被称为“应激轴”,控制着机体对外界刺激的反应,并调节包括能量利用在内的生理活动过程。现代医学尽管提出体质与神经-内分泌-免疫系统的调节能力的重要关系,但尚未找到调节这一系统网络的有效手段,而是用化合物类西药仅仅针对机体单一的靶点和改善有限的生理生化指标。现代临床观察已初步验证了体质可调性的设想。实际上临证治病的目的在某种意义上就是为了改变患者的偏颇体质。方剂是改善体质的重要手段,其独具的整体、双向调节的特点,对机体神经-内分泌-免疫系统网络起到很好的调节作用,从而增强机体的抗应激能力则更具有优势。

近年来,国内有不少针对中医药方剂对神经内分泌系统调节作用的研究报道,如附子、干姜、肉桂组成的复方能不同程度地兴奋垂体-甲状腺系统、垂体-肾上腺系统、交感-肾上腺系统,通过提高中枢神经系统兴奋性和交感-肾上腺髓质系统的应激能力,纠正阳虚体质神经-内分泌系统功能的紊乱^[12];温补肾阳方剂右归饮可以达到调整肾阳虚大鼠 HPA 轴的功能,抑制肾上腺细胞凋亡^[13-14];补肾淫羊藿总黄酮能明显改善老年人与老年大鼠 T 淋巴细胞的过度凋亡^[15];不同浓度的滋补肾阴方左归丸灌胃后,能不同程度减轻肾阴虚实验

动物 HPA 轴的功能亢进状态及降低血糖皮质激素皮质酮,促肾上腺皮质激素含量^[16];六味地黄汤能够抑制糖皮质激素诱导的肾阴虚大鼠胸腺淋巴细胞凋亡^[17]。有研究者指出,对人体神经-内分泌-免疫系统的调节应是中药复方的分子网络调节作用的主要内容和优势所在^[18-19]。因此,从人体神经-内分泌-免疫系统的应激反应角度,探讨中医方药对相应体质干预作用的部分机制,可为“体质可调”的科学内涵提供现代生物学理解。

4 关于体质内外环境适应性研究中应注意的几个问题

4.1 应激源的选择要符合体质特征

应激是 Selye 于 20 世纪 30 年代提出的一种在内外环境剧变的刺激时机体出现的综合应答状态。广义地讲,应激是机体对病原体、生理以及社会心理等威胁刺激物产生反应的紧张状态,包括心理、神经、内分泌和免疫等方面的反应^[4]。通常将向机体提出适应和应对的要求进而导致充满紧张性的生理和心理反应的刺激物称为应激源(stressor)。中医体质学认为,不同的体质类型对内外环境的适应能力不尽相同甚至相反,如阳虚体质者畏寒喜温,阴虚体质者怕热喜凉。因此,可选择冷热刺激作为应激源,观察对比阳虚、阴虚体质者的耐受强度和ación等。

4.2 应激反应须鉴别体质与证候的反应态

体质与证候在形成特点、表现特点、指向目标、干预目的等方面各有不同,王琦等概括为:前者形成缓慢、相对稳定;长期存在,表现于生、长、壮、老的

生命过程;指向病的“人”;治未病与治已病,以改变(善)体质,调整人体阴阳失调。后者形成短暂、演变较快;短期存在,表现于疾病过程,随病而来,病愈而消;指向人的“病”;治已病,以证候消失为目的,消除该病的病因、病理变化^[20]。应激源在中医看来就是诱因,其作用于非病状态下的体质上所引起的反应态是属于证候的反应态还是固有体质的反应态,这是研究中应该加以鉴别的重要理论问题。

4.3 应激轴生物学指标的筛选应有针对性

适宜的应激源作用于相应的体质人群上会引起应激轴一系列的应激反应,因此可被检测的生物学指标有很多。研究中除关注应激轴指标能否被检测到,还应着重考虑所选指标与体质应激反应之间的关联度,而不是漫无边际的盲目“海选”。要在充分了解体质应激反应所涉及的应激轴生物学指标特异性的基础上,有针对性地进行选择。

参考文献

- [1] 王 琦,于卫东. 中医体质学说的基本原理[J]. 北京中医学院学报,1989,12(1):8-10.
- [2] 王 琦. 论中医体质研究的 3 个关键问题(上)[J]. 中医杂志,2006,47(4):2502-252.
- [3] 中华中医药学会. 中华中医药学会标准·中医体质分类与判定[M]. 北京:中国中医药出版社,2009.
- [4] Le Moal M. Historical approach and evolution of the stress concept: a personal account [J]. Psychoneuroendocrinology, 2007, 32 (Suppl 1): S3-S9.
- [5] Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. Physiol Rev, 2009, 89(2): 535-606.
- [6] 李东明,李圣轩,吴东明. 应变稳态:稳态

- 理论的完善[J]. 生物学通报,2011,46(6):8.
- [7] 王玮文,邵 枫,刘 美,等. 慢性应激对大鼠行为和免疫细胞热休克蛋白 70 表达的影响[J]. 心理学报,2007,6: 63-69.
- [8] 张艳美. 慢性应激、大脑损害与抑郁症[J]. 国外医学精神病学分册,2011,28(2): 105-109.
- [9] 赵晓东,时 晶,房立岩,等. 轻度认知损害的诊断、转归及其与中医证候的关系[J]. 中华中医药杂志,2007,22(6):379-381.
- [10] 王 琦. 论中医体质研究的 3 个关键问题(下)[J]. 中医杂志,2006,47(5):329-330.
- [11] 靳 琦. 王琦辨体-辨病-辨证诊疗模式:中医体质理论的临床应用[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:16-17.
- [12] 杨鸿志,梁月华,任 红. 温热药(附子、干姜、肉桂)复方及小复方对交感神经、肾上腺、TSH、LH 等的影响[J]. 中国中药杂志,1992,17(11): 688-690.
- [13] 蔡定芳,沈自尹,张玲娟,等. 右归饮对大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴抑制模型的影响[J]. 中国免疫学杂志,1994,10(4): 236-239.
- [14] 蔡定芳,沈自尹,张玲娟,等. 右归饮对皮质酮大鼠细胞免疫及细胞因子的影响[J]. 中国免疫学杂志,1995,11(4):248-252.
- [15] 沈自尹,张玲娟,蔡定芳. 淫羊藿总黄酮和多糖对大鼠垂体-肾上腺-免疫网络作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志(基础理论研究特辑),1998,18(6): 196-198.
- [16] 蔡定芳,刘彦芳,陈晓红,等. 左归丸对单钠谷氨酸大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 中国中医基础医学杂志. 1999,5(2): 24.
- [17] 杜标炎,徐 勤,吴绍锋,等. 六味地黄汤对糖皮质激素肾阴虚模型免疫器官淋巴细胞凋亡的抑制作用[J]. 广州中医药大学学报,2000,17(3):204-208.
- [18] 黄吉春,程基焱,刘广益,等. 中药对神经内分泌免疫网络的调控研究现状和前景[J]. 四川解剖学杂志,2003,11(3):25.
- [19] 赵益业,邹 旭,吴焕林,等. 从神经内分泌免疫网络理论试论中医五脏相关理论[J]. 广州中医药大学学报,2006,23(5):433-436.
- [20] 王 琦,高京宏. 体质与证候的关系及临床创新思维[J]. 中医药学刊,2005,23(3): 389-392.