第九章 应 激

（Stress）

河北医科大学病理生理学教研室

http://www.hebmubs.cn

第一节 概述

第二节 应激时机体功能代谢改变及机制

第三节 应激与疾病

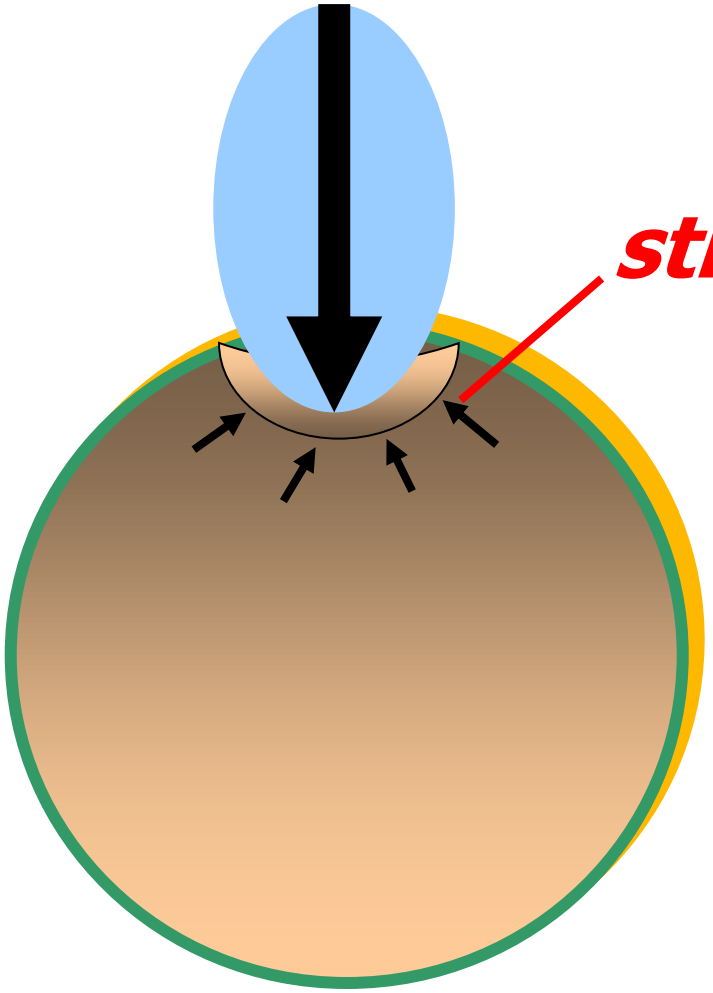
第四节 病理性应激的防治原则

第一节 概述

Introduction

应激（stress）

也称应力或压力，原是物理学概念。20 世纪 30 年代，Hans Selye将其引入医学领域。



应激（stress）

也称应力或压力，原是物理学概念。20 世纪 30 年代，Hans Selye将其引入医学领域。

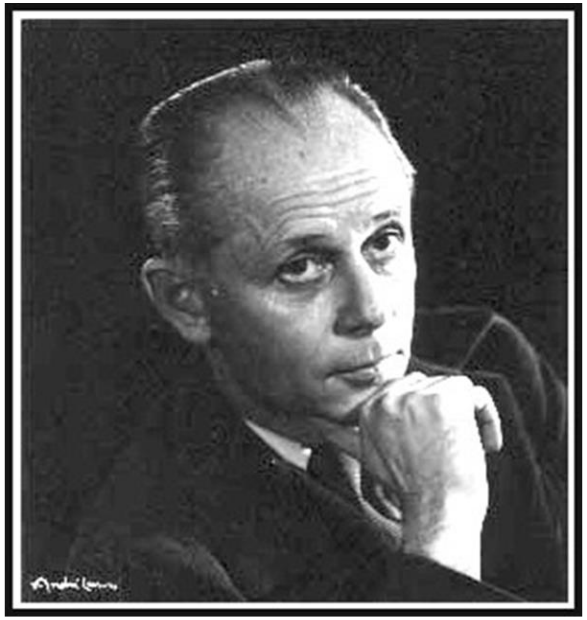


图8-2 Hans Selye （1907~1982）——加拿大生理学家

烧伤
手术
感染
缺氧
强光
噪音

一定强度

特异性反应

组织坏死

化脓

酸中毒

非特异性适应反应

Stress

焦虑

恐惧

支气管扩张

心率增加

与刺激因素性质无直接关系

应激（stress）的概念

指机体在感受到各种因素的强烈刺激时，为满足其应对需求，内环境稳态发生的适应性变化与重建。也称为应激反应（stress response）。

一、应激原（stressor）

概念： 引起应激反应的各种因素统称为**应激原**。

一定强度、个体差异

- 遗传物质
- 个性特点
- 神经类型
- 生活方式和经历等

根据性质不同分为

- 物理性
- 化学性
- 生物性
- 心理性

根据来源不同分为

- 外环境因素
- 内环境因素

} 躯体性

- 心理、社会因素

二、应激反应的种类

- 根据应激原的种类分为

  躯体应激：理化、生物因素引起

  心理应激：心理、社会因素引起

- 根据应激反应对机体影响的程度分为

  生理性应激：调动机体潜能

  病理性应激：机体自稳态严重失调

- 根据应激原作用的时间分为

  急性应激

  慢性应激

第二节
应激时机体功能代谢改变及机制

一、神经内分泌反应

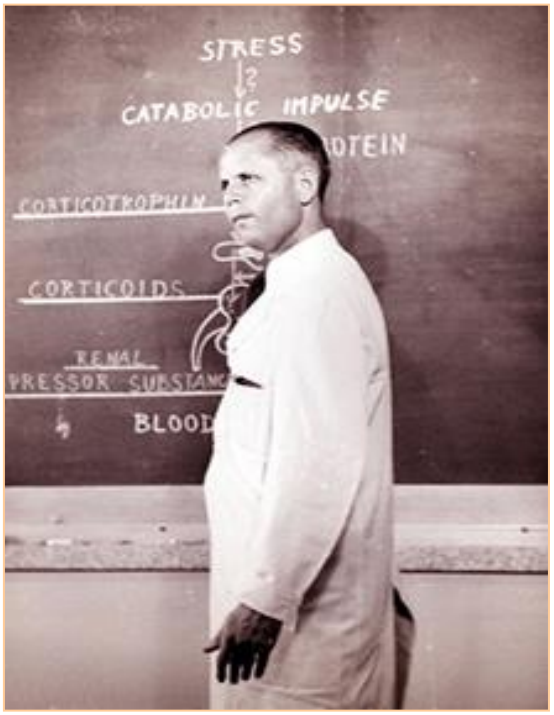
二、免疫反应

三、急性期反应

四、细胞应激反应

五、心理行为反应

Walter Bradford Cannon



Hans selye

Cannon和Selye的工作和有关应激理论的提出大大推动了当时对应激时神经内分泌反应的研究。

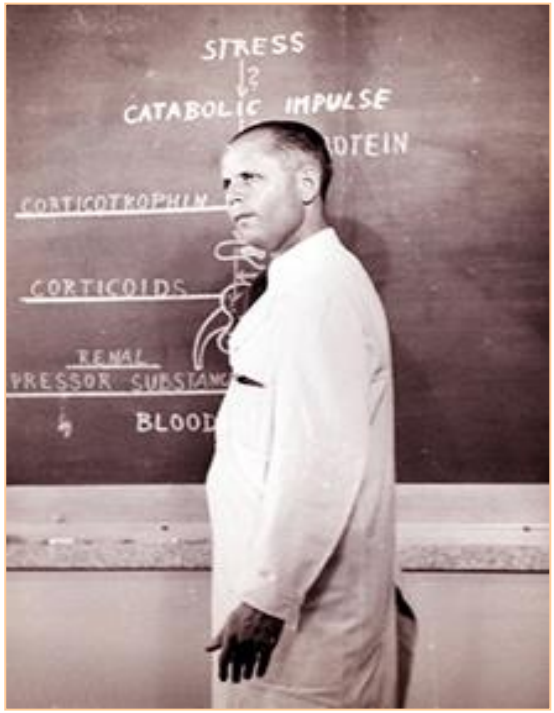
1. 紧急学说 (Emergency theory)

1929年Cannon发现动物在格斗—逃跑反应(fight and flight response)时，血中去甲肾上腺素和肾上腺素增多，提出了交感神经在机体紧急情况下起重要作用的紧急学说。

Sympathin is the primary hormone can help the organism win！

2. 应激综合征学说 (Stress syndrome)

1936年，Selye用形态学方法发现，动物受到各种有害因素作用时，出现肾上腺肿大、胃肠道溃疡及胸腺淋巴结退化等一系列变化（非特异性适应性反应），称之为应激综合征或全身适应综合征，并提出**垂体—肾上腺皮质激素**分泌增多在**应激综合征**中起重要作用。



Hans selye

一、神经内分泌反应及机制

- 蓝斑-交感-肾上腺髓质系统兴奋
  (Sympathetic-adrenal medulla system)
- 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴兴奋
  (Hypothalamus-pituitary-adrenal cortex system)
- 其他神经内分泌反应
  (Other endocrine responses)

蓝斑-交感-肾上腺髓质系统（LC/NE）兴奋

1、结构基础

杏仁复合体、海马、边缘皮质、新皮质

↑ 上行纤维

中枢整合部位 **蓝斑** → 下丘脑

↓ 下行纤维

脊髓侧角

2、主要效应

中枢效应

NE的释放↑

引起兴奋，警觉，专注及紧张；焦虑，害怕或愤怒等情绪反应

启动HPA轴

外周效应

交感神经兴奋和肾上腺髓质兴奋

体内儿茶酚胺水平↑

3、外周效应的代偿意义

①增强心脏功能 交感－肾上腺髓质兴奋及儿茶酚胺释放增多使心率增快、心肌收缩力增强、心输出量增加；

②调节血液灌流 心输出量增加和外周血管收缩使血压上升；血液重新分布，保证了心、脑的血液灌流；骨骼肌血液灌流明显增加。

③改善呼吸功能 儿茶酚胺引起支气管扩张，肺泡通气量增加，提供更多的氧；

④促进能量代谢 儿茶酚胺通过促进胰高血糖素分泌及抑制胰岛素分泌而促进脂肪动员、糖原分解和糖异生，能量供应增加；

⑤对其它激素分泌的影响 儿茶酚胺对绝大多数激素的分泌有促进作用，但对胰岛素的分泌有抑制作用。

儿茶酚胺对激素分泌的作用

激　素	作　用	受　体
ACTH	促进	β α（？）
胰高血糖素	促进	β α（？）
生长素	促进	α
甲状腺素	促进	β
甲状旁腺素	促进	β
降钙素	促进	β
肾素	促进	β
促红细胞生成素	促进	β
胃泌素	促进	β
胰岛素	抑制	α

4、外周效应对机体的不利影响

- 腹腔内脏血管持续收缩可导致内脏器官缺血；
- 外周小血管的长期收缩可使血压升高；
- 心率增快，心肌耗氧量增加，导致心肌缺血；
- 儿茶酚胺使血小板数目增多、黏附聚集性增强，也可使白细胞数及纤维蛋白原浓度升高，使血液粘滞度增加，促进血栓形成；

下丘脑-垂体-肾上腺皮质（HPA）轴兴奋

1、结构基础

2、主要效应

应激原

中枢部位

室旁核

蓝斑

中枢效应：

CRH↑

杏仁复合体、海马结构、边缘皮质

腺垂体ACTH↑

外周效应：

GC↑

兴奋或愉快感；抑郁、焦虑及厌食等情绪行为改变，学习及记忆能力下降

3.外周效应(GC介导)

提高机体的适应能力

①有利于维持血压：维持循环系统对儿茶酚胺的反应性；

②有利于维持血糖：促进蛋白质分解及糖异生，补充肝糖原储备；抑制外周组织对葡萄糖的利用，提高血糖水平；

③有利于脂动员：保证儿茶酚胺及胰高血糖素的脂肪动员作用；

④对抗细胞损伤：稳定细胞膜及溶酶体膜；

⑤抑制炎症反应：强大的抗炎作用。

4、HPA持续兴奋对机体的不利影响

(1)抑制免疫反应

(2)抑制多种激素分泌，引起相应功能变化

GC抑制性腺轴

GC抑制甲状腺轴

CRH持续作用使生长激素分泌减少：心因性侏儒

(3)血脂、血糖增高、胰岛素抵抗等

(4)行为改变：抑郁症、异食癖、自杀倾向等

全身适应综合征

(general adaptation syndrome,GAS)

概念 应激原持续作用于机体，应激表现为动态的连续过程，并最终导致内环境紊乱和疾病。被称为全身适应综合征。

警觉期(alarm stage)

(1)机体防御机制的快速动员期

(2)交感-肾上腺髓质系统兴奋为主，GC↑

抵抗期(resistance stage)

(1)肾上腺皮质肥大，GC↑↑

(2)对特定应激原的抵抗程度增强

衰竭期(exhaustion stage)

(1)虽GC水平依然升高，但其受体数量和亲和力下降

(2)能源储备耗竭，机体内环境失调，出现应激相关疾病的表现

- 三个阶段是一个连续过程
- 上述三个阶段并不一定都依次出现

多数应激只引起第一、第二期的变化，只有少数严重的应激反应才进入第三期。

GAS是对应激反应的经典描述，理论基础是应激时的神经内分泌反应，特别是蓝斑-交感-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的作用。

但是该学说的理论是不全面的：①未观察到相对特异性变化即器官、细胞、基因水平变化；②建立在动物实验基础上，未能观察精神心理应激的变化。

表 9-1　应激时 LSAM 和 HPAC 以外的内分泌变化

名称	分泌部位	变化
β-内啡肽(β-endorphin)	腺垂体等	升高
抗利尿激素(ADH)	下丘脑室旁核	升高
促性腺激素释放激素(GnRH)	下丘脑	降低
生长激素(growth hormone)	腺垂体	急性应激升高,慢性应激降低
催乳素(PRL)	腺垂体	升高
促甲状腺素释放激素(TRH)	下丘脑	降低
促甲状腺素(TSH)	垂体前叶	降低
甲状腺素(T_4、T_3)	甲状腺	降低
黄体生成素(LH)	垂体前叶	降低
卵泡刺激素(FSH)	垂体前叶	降低

第二节
应激时机体功能代谢改变及机制

一、神经内分泌反应

二、免疫反应

三、急性期反应

四、细胞应激反应

五、心理行为反应

二、应激时的免疫反应

- 某些应激原如感染、急性损伤等可直接导致免疫反应。
- 中枢、外周免疫器官和免疫细胞都受神经内分泌系统的支配，神经内分泌系统可通过神经纤维、神经递质和激素调节免疫系统的功能。
- 免疫系统也可通过产生的多种神经内分泌激素和细胞因子，改变神经-内分泌系统的活动。
- 神经内分泌和免疫系统间存在相互作用。

神经内分泌对免疫的调控作用

因子	基本作用	具体效应
糖皮质激素	抑制	抗体、细胞因子的生成，NK细胞活性
儿茶酚胺	抑制	淋巴细胞增殖
β-内啡肽	增强/抑制	抗体生成，巨噬细胞、T细胞的活性
加压素	增强	T细胞增殖
ACTH	增强/抑制	抗体、细胞因子的生成、NK、巨噬细胞的活性
GH	增强	抗体生成，巨噬细胞激活
雄激素	抑制	淋巴细胞转化
雌激素	增强	淋巴细胞转化
CRH	增强	细胞因子生成

二、应激时的免疫反应

- 某些应激原如感染、急性损伤等可直接导致免疫反应。
- 中枢、外周免疫器官和免疫细胞都受神经内分泌系统的支配，神经内分泌系统可通过神经纤维、神经递质和激素调节免疫系统的功能。
- 免疫系统也可通过产生的多种神经内分泌激素和细胞因子，改变神经-内分泌系统的活动。
- 神经内分泌和免疫系统间存在相互作用。

第二节
应激时机体功能代谢改变及机制

一、神经内分泌反应

二、免疫反应

三、急性期反应

四、细胞应激反应

五、心理行为反应

三、急性期反应

- 感染、烧伤、大手术、创伤等强烈应激原诱发机体产生的一种快速防御反应，表现为体温升高、血糖升高、分解代谢增强、血浆蛋白含量的急剧变化。这种反应称为急性期反应（acute phase response, APR）。相关的血浆蛋白多肽统称为急性期反应蛋白（acute phase protein, APP）。
- 少数蛋白质在APR时反而减少，如白蛋白，前白蛋白，转铁蛋白等。

APP的来源

- 主要由肝脏产生。单核-巨噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞也可产生少量APP。
- APP产生的机制：主要与单核-巨噬细胞所释放的细胞因子有关。

表 9-2　急性期反应蛋白的相关特性

成分	反应时间（小时）	分子量（kD）	正常血浆浓度（mg/ml）	急性期反应增加幅度
C-反应蛋白	6～10	105	<8.0	>1000 倍
血清淀粉样蛋白	6～10	160	<10	>1000 倍
α1-酸性糖蛋白	24	40	0.6～1.2	2～3 倍
α1-抗糜蛋白酶	10	68	0.3～0.6	2～3 倍
结合珠蛋白	24	100	0.5～2.0	2～3 倍
纤维蛋白原	24	340	2.0～4.0	2～3 倍
铜蓝蛋白	48～72	151	0.2～0.6	50%
补体成分 C3	48～72	180	0.75～1.65	50%

APP的保护功能

- 抗感染：激活补体系统，介导先天性免疫应答。
- 抗损伤：抑制蛋白酶活性，促进氧自由基清除。
- 调节凝血与纤溶
- 结合运输功能

第二节
应激时机体功能代谢改变及机制

一、神经内分泌反应

二、免疫反应

三、急性期反应

四、细胞应激反应

五、心理行为反应

四、细胞应激反应

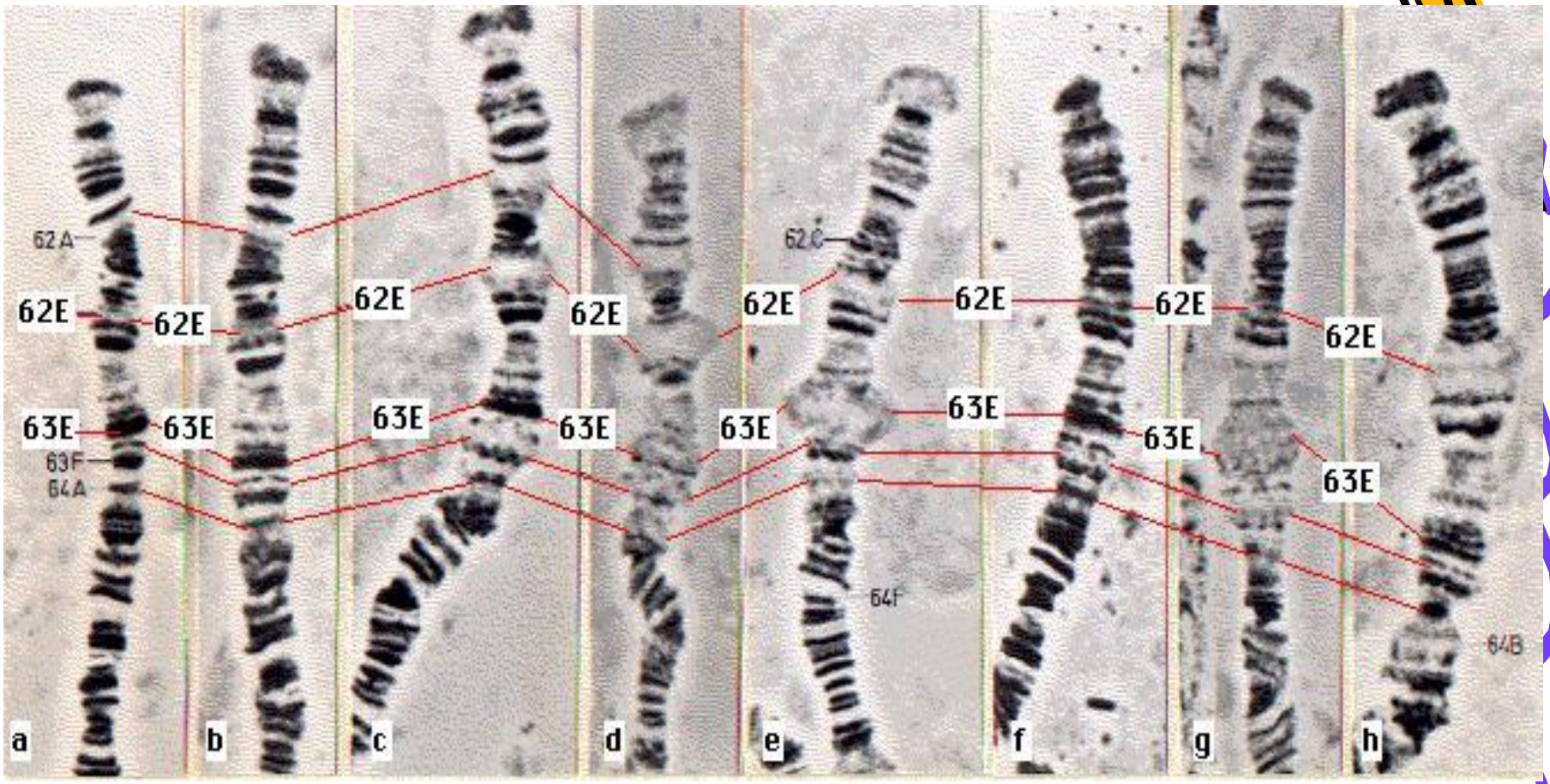
是指在各种有害因素导致生物大分子(如膜脂质、蛋白质和DNA)损伤、细胞稳态破坏时，细胞通过调节自身的蛋白表达与活性，产生一系列防御反应，以增强其抗损伤能力、重建细胞稳态。

(一)、热休克反应与热休克蛋白

1、热休克蛋白（heat shock protein，HSP）是指在热应激或其他应激原作用时新合成或合成增多的一组蛋白质。

非分泌型蛋白

HSP的表达是与损伤因素的性质无关的非特异性反应，故HSP又称应激蛋白(stress proteins，SP)



1962年Ritossa在果蝇体内发现

1974年Tissieres 命名

一、热休克反应与热休克蛋白

1、热休克蛋白（heat shock protein，HSP）

是指在热应激或其他应激原作用时新合成或合成增多的一组蛋白质。

非应激型蛋白

热休克反应（heat shock response，HSR）

是指在热应激或其他应激原作用下，所表现HSP的热诱导合成增多的特异性细胞反应。

HSP的热诱导合成增多是细胞对各种应激原的反应，故HSP又称应激蛋白(stress proteins，SP)

2、HSP的分类和生物学特点

表 6-4 热休克蛋白的主要分类与功能

主要 HSP 家族成员	分子量	细胞内定位	可能的生物学功能
HSP110 亚家族	～110000		
HSP110		核仁，胞浆	热耐受，交叉耐受
HSP105		胞浆	蛋白质折叠
HSP90 亚家族	～90000		
HSP90 α（HSP86）		胞浆	与类固醇激素受体结合，热耐受
HSP90 β（HSP84）		胞浆	与类固醇激素受体结合，热耐受
HSP70 亚家族	～70000		
HSC70（组成型）		胞浆	蛋白质折叠及移位
HSP70（诱导型）		胞浆，核	蛋白质折叠，细胞保护作用
HSP60 亚家族	～60000		
HSP60		线粒体	蛋白质的折叠
TriC		胞浆	蛋白质的折叠
小分子 HSP 亚家族	20000～30000		
HSP32（HO-1）		胞浆	抗氧化
HSP27		胞浆，核	肌动蛋白的动力学变化
α B-晶状体蛋白		胞浆	细胞骨架的稳定
HSP10	～10000	线粒体	为 HSP60 的辅因子
泛素（ubiquitin）	～8000	胞浆，核	蛋白质的非溶酶体降解

热休克蛋白的生物学特性

特　性	说　明
存在的广泛性	广泛存在于单细胞生物（如细菌、酵母）至哺乳动物的整个生物界（也包括植物）
结构的保守性	如人类HSP70与大鼠HSP70氨基酸序列的同源性约为95%，与果蝇HSP70氨基酸序列的同源性为73%
诱导的非特异性	除了热应激，许多对机体有害的应激原均可诱导热休克蛋白的产生

3、HSP的生物学功能

帮助蛋白质的折叠(folding)、移位(translocation)、复性(renaturation)和降解(degradation)—分子伴娘(molecular chaperone)功能。

Other proteins

HSP

依赖N末端的ATP酶活性，帮助新合成的蛋白质正确折叠和运输、促进变性蛋白质复性

C末端的疏水区倾向于与蛋白质的疏水基团结合(新合成或变性)，帮助其在折叠酶的作用下完成正确折叠

ATP酶结构域
（高度保守）

基质识别结构域
（可变区）

N — 450氨基酸残基 — 200氨基酸残基 — C

蛋白酶敏感位点

应激状态下，应激原导致蛋白质变性，使之成为未折叠的或错误折叠的多肽链，疏水区域重新暴露，互相结合而形成蛋白质聚集物，损伤细胞。此时，HSP防止蛋白质变性、聚集，并促进已经聚集的蛋白质解聚及复性。

如蛋白质损伤过于严重，HSP的家族成员泛素与这些受损蛋白质共价结合，再通过蛋白酶体将其降解，恢复细胞功能。

(二)、氧化应激(Oxidative stress)

由于内源性和（或）外源性刺激使机体自由基产生过多和（或）清除减少，导致氧化-抗氧化稳态失衡，过多自由基引起组织细胞的氧化损伤反应称为氧化应激。

第二节
应激时机体功能代谢改变及机制

一、神经内分泌反应

二、免疫反应

三、急性期反应

四、细胞应激反应

五、心理行为反应

五、心理行为反应

- 情绪反应
- 行为反应
- 心理自卫

第三节 应激与疾病

注意两个概念的区分：

- **应激性疾病：** 应激起主要致病作用的疾病，如应激性溃疡。
- **应激相关疾病：** 应激在其发生发展中是一个重要的原因和诱因，如原发性高血压、冠心病、支气管哮喘等。

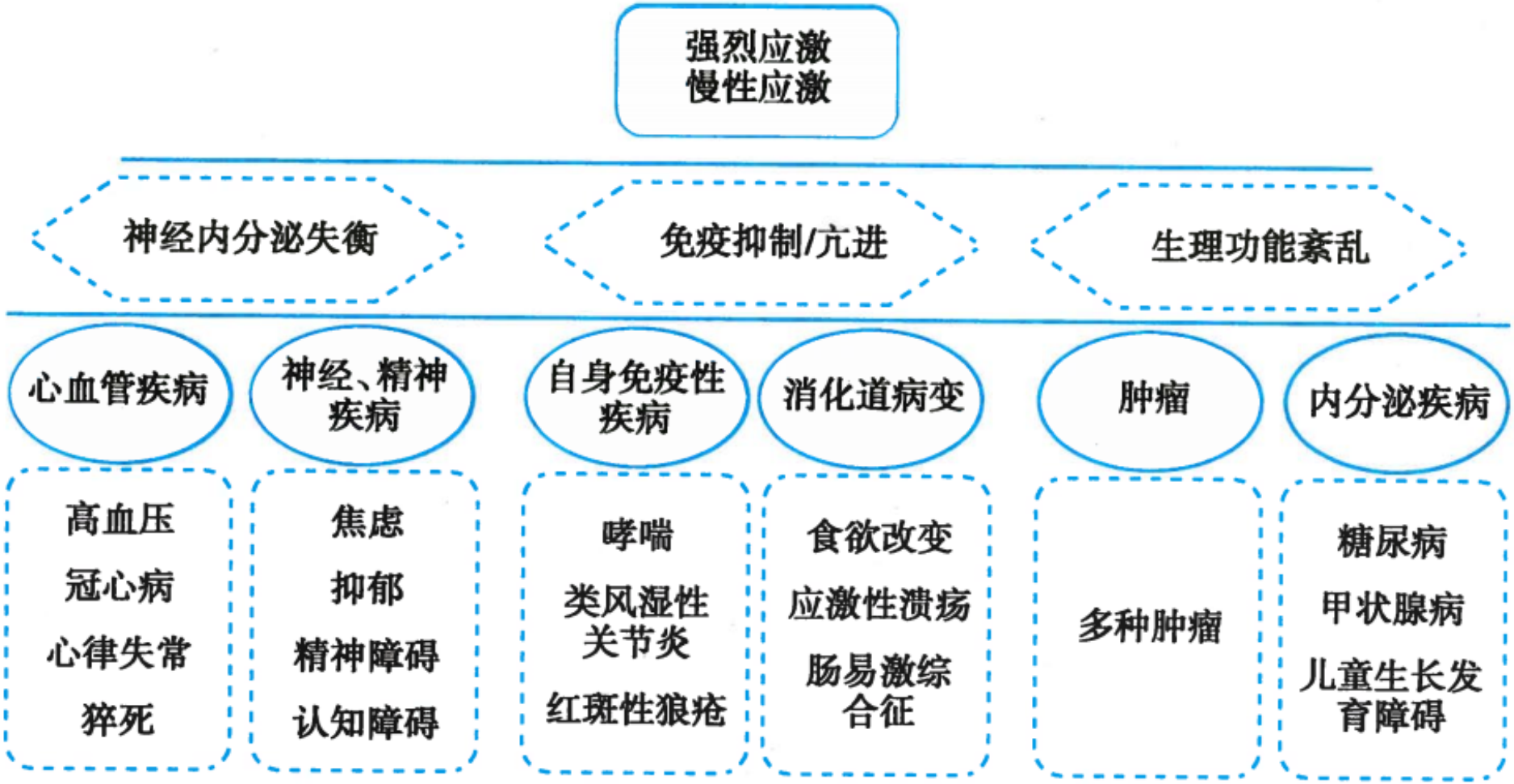


图 9-4　应激与疾病的关系

临床发现

1842年，Curling 报告烧伤病人合并胃溃疡。而后发现，除烧伤外，外伤、休克、败血症都可合并胃溃疡的发生。用纤维胃镜可观察到胃粘膜出血、糜烂和溃疡。

应激性溃疡

1、概念

指由强烈应激(如严重创伤、大手术、重病等)导致的胃、十二指肠黏膜急性病变，主要表现为糜烂、浅溃疡和渗血等，严重时可发生胃肠道穿孔和大出血，是应激最具有特征性的病理变化。

胃镜图片一急性胃粘膜病变

有应激史，发病突然；胃黏膜广泛糜烂、充血、水肿，并可见片状棕褐色出血斑，大量病理粘液附着胃壁。

动物实验

浸水制动大鼠也出现胃溃疡：将禁食12 h的大鼠放入悬挂的小铁笼内，使大鼠取立位，浸入22℃的水中，水平面达大鼠的剑突，2 h后，100%的大鼠**胃粘膜有出血点**，并可有**溃疡**形成，悬挂4 h则病变进一步加重。

为何会形成胃溃疡？

动物实验

电击大鼠尾部

A组：大鼠一转笼内的轮子就断电

B组：所受电击完全由A组控制

C组：不受电击

B组的胃粘膜病变比A组严重 ?

2、发生机制

(1) 黏膜缺血

①交感肾上腺髓质系统兴奋—内脏血管收缩—胃肠黏膜缺血—胃肠黏膜损害；②GC分泌增多,使蛋白质的分解大于合成,胃上皮细胞更新减慢,再生能力降低。

(2) 黏膜屏障功能降低

交感肾上腺髓质系统兴奋,内脏血管收缩,胃肠黏膜缺血,上皮细胞能量不足,碳酸氢盐和粘液不足,胃黏膜屏障破坏,H^+从胃腔顺浓度差进入黏膜。

(3) 其他因素

①胆汁逆流在胃粘膜缺血时可损害黏膜的屏障功能,使黏膜通透性增高,H^+反向逆流入黏膜增多；②一些损伤性应激产生的氧自由基损伤黏膜上皮。

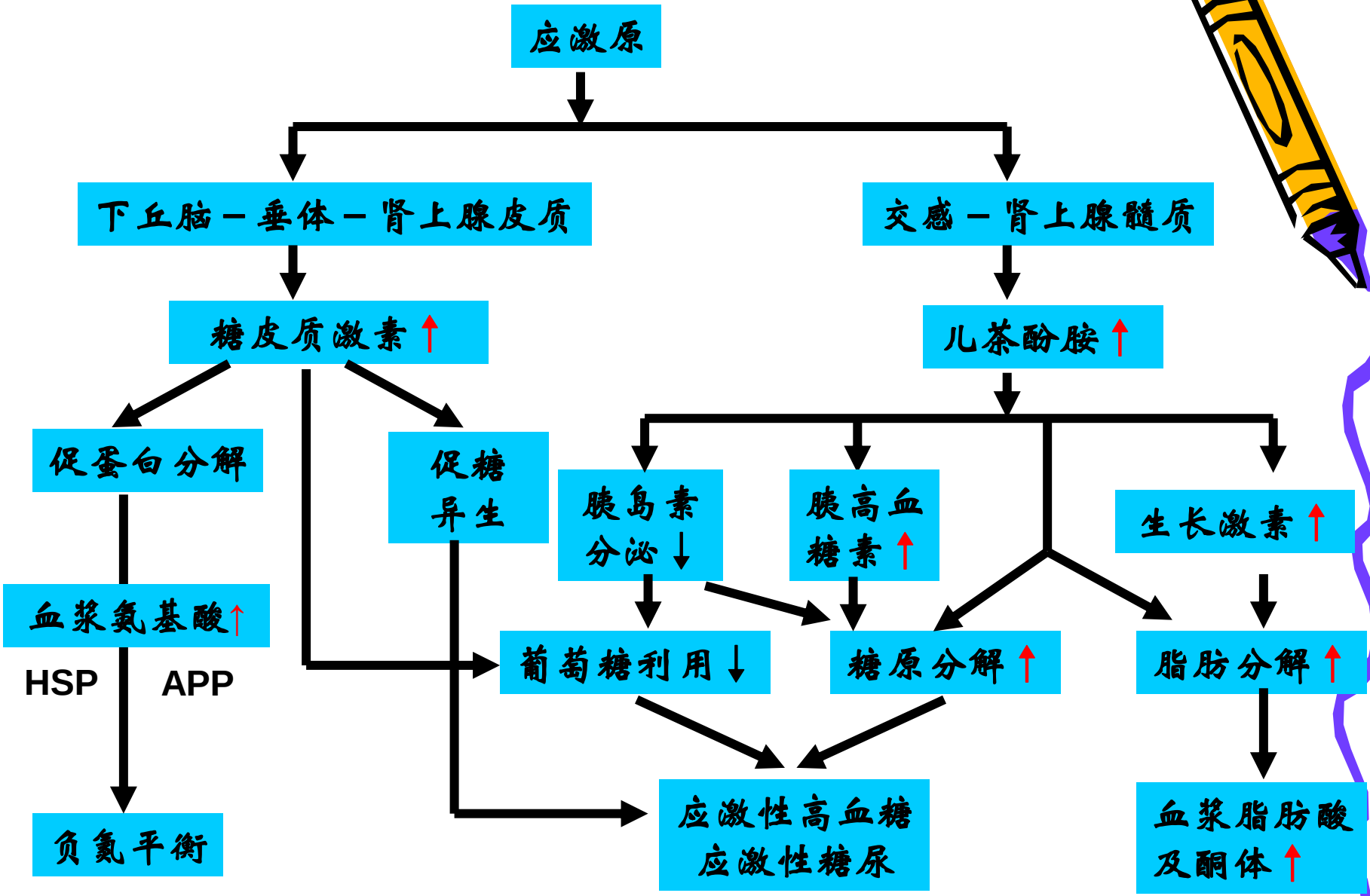
代谢变化

应激时，机体物质代谢变化表现为高代谢率（分解代谢增强，合成代谢减弱）。

糖代谢的变化

脂肪代谢的变化

蛋白质代谢的变化



应激时糖、脂肪及蛋白质代谢变化

第四节 病理性应激防治原则

- 及时去除躯体应激原
- 注重心理治疗和心理护理
- 合理使用GC
- 加强营养