

应激医学与人类健康*

黄灿华^{1,2}

1. 四川大学华西医院 生物治疗国家重点实验室(成都 610041); 2. 四川大学华西基础医学与法医学院(成都 610041)

【摘要】 应激是生物体对外源或内源刺激的一种非特异的适应性反应,有助于维持机体的内环境稳态和正常的生理活动。当应激反应的程度超过了机体的适应能力时,会诱发多种生理或心理疾病。应激医学以应激反应诱发的各种疾病为研究对象,阐释应激状态下的生理、病理过程及应激损伤机制,并探索应激相关疾病的预防和治疗手段。本文将从应激反应的概念入手,总结近年来关于应激反应在多种生理或病理状态下的调控机制和生物学功能的研究结果,探讨应激医学最新研究进展。

【关键词】 应激反应 应激医学 应激原 应激损伤 应激相关疾病

Stress Medicine and Human Health HUANG Can-hua^{1,2}. 1. State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Stress is a nonspecific adaptive response to endogenous or exogenous stimuli, which is commonly applied by organisms to maintain their internal homeostasis and normal physiological functions. When the extent of stress response surpasses the threshold that the organism can adjust to, a variety of physiological or psychological diseases can be induced by stress response. Stress medicine focuses on investigating the mechanisms underlying the development and progression of the diseases induced by stress response, aiming to find ways to prevent and treat stress-related diseases. Here, we will start with an introduction of stress response, then review the recent advances of stress medicine by discussing the latest research advances in the regulatory mechanisms and biological functions of stress response under various physiological or pathological conditions.

【Key words】 Stress response Stress medicine Stressor Stress injury Stress-related diseases

应激医学是一门涉及生理学、病理学、免疫学、生物化学与分子生物学、心理学等学科的新兴交叉学科,也是应国家重大需求而设立的特种医学一级学科下的二级学科。应激医学主要研究应激状态下的生理、病理过程和应激损伤机制,并探索应激相关疾病的预防和治疗策略,从而为人类重大疾病的基础和转化研究提供重要的科学依据。近年来,我们以国家重大需求和医学科学问题为导向,紧紧把握国家一流学科建设的历史机遇,建立了应激医学引领的特种医学这一四川大学超前部署建设的重点学科,重点涉及重大疾病相关应激、心理应激、高原应激、核辐射应激等基础与转化研究。

1 应激反应与应激损伤

应激(stress)这一概念最早由加拿大学者SELYE教授于20世纪30年代提出^[1]。当时他发现大鼠在受到急性非特异性的有害刺激(诸如寒冷、手术损伤、过量运动,以

及亚致死剂量的各类毒素)时,会产生一种典型的症状。这种症状与造成刺激的物质或处理本身并不相关,而更像是一种生物体对于伤害的反应。他将这种症状命名为全身适应综合征(general adaptation syndrome),之后又将其改名为应激反应(stress response)^[2]。

应激这一概念经过许多年的发展,如今已经逐渐被学者们公认为机体在受到来自内在和外在较为强烈的因素刺激时,所产生的非特异性反应,是机体维持内部环境稳态和正常生理活动所采取的适应性机制^[3]。引起机体应激反应的各种刺激因素统称为应激原(stressor)。应激原根据其类型可以大致分为3类:①环境因素(如温度、氧气含量、紫外线、辐射、药物毒素、病原微生物感染等);②机体内在因素(如机体内环境紊乱等);③社会和心理因素(如工作压力、家庭纷争、人际关系、社会变革等)。应激反应的强度由应激原的强弱程度和机体本身承受应激反应能力的强弱程度共同决定。因此,相同种类和强度的应激原在不同个体中引起应激反应的强度可能各不相同,而不同强度的应激反应对同一个体造成的影响也有显著区别。适度应激能激活机体的应激适应能力(如

* 国家自然科学基金(No. 81821002, No. 81790251),国家重点研发计划(No. 2020YFA0509400)和广东省基础与应用基础研究重大项目(No. 2019B030302012)资助

免疫力等),这种应激反应被称为良性应激(eustress);而过度应激则会超过机体的承受能力,造成应激损伤(stress injury),这种应激因而被称为不良应激(distress)^[4]。

随着对应激反应认识的不断深入,越来越多的证据显示多种疾病(如恶性肿瘤、感染性疾病、心脑血管疾病、运动损伤、精神障碍、高原病等)的发生发展都与不良应激有着密不可分的关系。同时,多种对机体至关重要的生理活动(如免疫、睡眠等)也受到应激反应的精细调控。应激反应还能通过多种不同的作用机制影响机体对各种治疗手段(放疗、化疗、肿瘤免疫治疗等)的反应性。

2 重大疾病相关应激

在持续的应激条件下,机体和细胞生存环境的改变导致的细胞内信号级联反应激活是应激损伤导致疾病发生发展的原因之一。例如,机体在受到某些外源性或内源性刺激时,会促进细胞内活性氧或活性氮自由基(ROS或RNS)增加,造成氧化应激。适度水平的氧化应激(oxidative eustress)是机体在各种刺激或压力下维持正常生理功能的关键因素,而过度的氧化应激(oxidative distress)则会导致机体氧化损伤^[5]。研究表明,氧化应激与肿瘤、感染性疾病、衰老等多种疾病的发生发展和治疗效果密切相关^[6]。

氧化应激是肿瘤细胞的重要生物学特征之一,ROS在正常细胞恶性转化和肿瘤转移过程中发挥重要作用^[7]。而ROS大量积累可导致DNA氧化损伤,这也是多种化疗药物或放射治疗发挥抗肿瘤作用的主要原因之一^[8-9]。此外,ROS造成的氧化应激也会破坏线粒体或内质网中的氧化还原稳态,造成线粒体或内质网压力^[10-11]。某些致癌病毒,如乙肝病毒(HBV)、人乳头瘤病毒(HPV)等,也可诱导ROS产生,从而导致肿瘤发生^[12-13]。除致癌病毒外,其它病毒(如新型冠状病毒、人类免疫缺陷病毒等)或病原微生物(如幽门螺旋杆菌等)也可通过诱导ROS产生造成感染性疾病发生^[14-16]。另一方面,中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞产生的ROS或RNS也是机体抵御病原微生物感染的主要机制之一^[17-18]。病原菌感染、膳食结构改变等也可导致肠道氧化应激水平升高,诱导肠道菌群发生紊乱。肠道细菌与肠道上皮细胞接触也可导致ROS水平升高和氧化应激,从而促进炎症、代谢性疾病、肿瘤等疾病的发生^[19]。此外,随着年龄增长,氧化应激导致的生物大分子氧化损伤会造成机体器官和组织功能逐渐失调,从而导致衰老^[20]。

除氧化应激外,代谢应激也是肿瘤、糖尿病等多种代

谢相关疾病发生发展的主要原因之一。例如,实体肿瘤细胞一般处于缺氧和营养物质匮乏的肿瘤微环境中。在这种不利于生长的代谢应激压力下,肿瘤细胞可改变其原有的代谢模式,保证其在缺氧和饥饿条件下的存活。早在1924年,WARBURG等^[21]就发现了肿瘤细胞拥有与正常细胞截然不同的糖代谢模式。即便是在氧气充足的情况下,肿瘤细胞也更倾向于采用糖酵解来产生能量,而不是和正常细胞一样主要依赖三羧酸循环。随着对肿瘤细胞代谢重编程认识的深入,科学家发现肿瘤细胞这种看似异于寻常而且产能效率不高的有氧糖酵解模式,除了能帮助肿瘤细胞在与正常细胞的竞争中获取更多的葡萄糖快速供能之外,还能提供大量细胞复制所必需的生物大分子的合成原料,这些都是肿瘤细胞快速增殖所必需的要素^[22]。除了糖代谢模式的改变之外,脂代谢重编程对肿瘤细胞的存活和增殖也至关重要。在微环境所致的代谢压力之下,肿瘤细胞中脂质的从头合成、从外源环境中摄取脂肪酸,以及脂质的储存和代谢模式都会发生一系列的变化。这些变化受到一系列信号通路的调控^[23]。通过对肿瘤细胞代谢重编程机制的解析,有望为基于靶向代谢的肿瘤治疗策略提供理论依据。

3 心理应激

适度的体育运动对人的身体健康有明显的促进作用,其中的一个重要原因是运动可以为人体带来一种良性应激,在使人体的各项生理机能得到锻炼的同时,也可以让人心情愉悦,并提升人体的免疫力^[24]。但是强度过大或者过量的运动对机体的影响超过了良性应激的范围,从而转变成了不良应激,极易对人体产生损伤。对专业从事竞技体育运动的运动员来说,由于其职业的特殊性,运动损伤几乎是他们每一个人都会面临的问题。运动损伤除了对运动员的身体造成损害之外,还容易引起另一个问题,即运动损伤后应激障碍。所谓运动损伤后应激障碍,其实是运动员遭受的运动损伤所导致的个体延迟出现和持续存在的精神障碍,可导致运动员的心理和生理出现一系列的问题,可能严重影响运动员在今后比赛中的表现^[25]。除运动损伤所导致的心理问题之外,自然灾害、重大交通事故、社会压力、新冠疫情等其他类型的应激事件也会导致精神障碍和心理疾病,包括创伤后应激障碍、抑郁或焦虑等。

多年来,科学家一直致力于找到心理应激导致精神障碍的物质基础。在这一探寻过程中,精神障碍与许多因素(如脑-肠轴的功能状态、激素水平、肠道微生物等)之间的关系被逐步揭示清楚^[26]。这些发现极大地加深了

人们对精神障碍致病机理的认识,也显著推动了对各类精神障碍的治疗。近年来,基因组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学等多组学技术手段在心理应激诱发精神障碍领域的联合应用,为进一步阐明心理应激相关精神障碍的病理生理机制带来了新的助力,有望为精神障碍的临床诊疗提供更多的靶点。

4 高原应激

我国高原面积大,高原地区居住人口多,同时基于我国西部高原地区所处的特殊地理位置,针对高原应激机制、高原病发生发展和防治的研究已成为我国西部大开发战略的重要一环,具有重要的现实和战略意义。高原地区生活环境恶劣,包含低氧、低气压、高寒、强紫外线照射等多种不利自然环境因素,这些不利应激严重威胁进入高原地区人员的身心健康,可造成急性高原反应、高原肺水肿、高原脑水肿、高原红细胞增多症、高原肺动脉高压等多种急慢性高原病^[27]。此外,高原地区的特殊环境也会造成人们心理状态的较大改变,导致各种心理疾病的发生^[28]。近年来的研究也发现,除高原环境因素外,遗传因素也是决定人们是否易感高原病的主要原因^[29]。随着现代生物医学的快速发展,以及高通量多组学和生物信息学等研究手段的应用,高原病发生的分子机制正被逐步解析,我国高原病的诊断和防治水平也在不断提升。

5 核辐射应激

近年来,随着我国核能核技术的快速发展,核能和核技术在工业、农业、医疗、能源、科研等领域广泛应用,带来了很大的经济和社会效益。在造福人类的同时,核安全问题不能忽视,其伴随的可能发生的核泄露和核辐射事故可对人们的生命健康和生活质量造成严重威胁。核辐射的危害程度与辐射剂量相关,大剂量核辐射能造成机体的辐射损伤,机体产生不良应激,导致细胞癌变、组织坏死、造血功能障碍等辐射病的发生。此外,核泄漏和核辐射会增加人们的心理压力,导致精神障碍和心理疾病的发生,还可能引起不同程度的社会恐慌^[30]。因此,要加强核辐射损伤应激的基础和转化医学研究,并进一步提高核事故医学应急救援能力,强化核技术和核辐射的科普教育,为核行业的发展保驾护航。

6 总结与展望

综上,应激反应在维持机体正常生理功能以及多种疾病的发生发展和治疗过程中均发挥重要的作用。通过

对应激损伤致病分子机理进行深入研究,有望发现应激相关疾病诊疗新靶点。鉴于应激原的种类、强度和持续时间的各不相同,机体应对同一应激原的响应也存在较大的个体差异,因此应激医学相关研究应充分整合前沿学科理念和生物医学领域新技术,深入研究不同应激原的感知机制和应激调控机制,根据不同个体特征定制化设计最佳干预或治疗方案。

参 考 文 献

- [1] SELYE H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 1936, 138: 32.
- [2] SZABO S, TACHE Y, SOMOGYI A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor[†] of nature. *Stress*, 2012, 15(5): 472-478.
- [3] 钱令嘉. 应激与应激医学. *疾病控制杂志*, 2003, 7(5): 393-396.
- [4] FEVRE M L, MATHENY J, KOLT G S. Eustress, distress, and interpretation in occupational stress. *J Manage Psychol*, 2003, 18(7): 726-744.
- [5] SIES H, BERNDT C, JONES D P. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 715-748.
- [6] POPRAC P, JOMOVA K, SIMUNKOVA M, *et al.* Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(7): 592-607.
- [7] CHIO I I C, TUVESON D A. ROS in cancer: the burning question. *Trends Mol Med*, 2017, 23(5): 411-429.
- [8] HAYES J D, DINKOVA-KOSTOVA A T, TEW K D. Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 167-197.
- [9] WANG K, JIANG J, LEI Y, *et al.* Targeting metabolic-redox circuits for cancer therapy. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(5): 401-414.
- [10] BELHADJ SLIMEN I, NAJAR T, GHRAM A, *et al.* Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(7): 513-523.
- [11] ZHANG Z, ZHANG L, ZHOU L, *et al.* Redox signaling and unfolded protein response coordinate cell fate decisions under ER stress. *Redox Biol*, 2019, 25: 101047[2020-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.11.005>.
- [12] YUAN K, LEI Y, CHEN H, *et al.* HBV-induced ROS accumulation promotes hepatocarcinogenesis through Snail-mediated epigenetic silencing of SOCS3. *Cell Death Differ*, 2016, 23(4): 616-627.
- [13] LIU Y, GUO J-Z, LIU Y, *et al.* Nuclear lactate dehydrogenase A senses ROS to produce α -hydroxybutyrate for HPV-induced cervical tumor growth. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4429[2020-12-10]. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06841-7>.
- [14] LAFORGE M, ELBIM C, FR RE C, *et al.* Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(9): 515-516.
- [15] IVANOV A V, VALUEV-ELLISTON V T, IVANOVA O N, *et al.* Oxidative stress during HIV infection: mechanisms and consequences.

- Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 8910396[2020-12-10]. <https://doi.org/10.1155/2016/8910396>.
- [16] WANG S, CHEN Z, ZHU S, *et al.* PRDX2 protects against oxidative stress induced by *H. pylori* and promotes resistance to cisplatin in gastric cancer. *Redox Biol*, 2020, 28: 101319[2020-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101319>.
- [17] SEGAL A W. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 197–223.
- [18] DUPR-CROCHET S, ERARD M, N BE O. ROS production in phagocytes: why, when, and where? *J Leukoc Biol*, 2013, 94(4): 657–670.
- [19] JONES R M, NEISH A S. Redox signaling mediated by the gut microbiota. *Free Radic Biol Med*, 2017, 105: 41–47.
- [20] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 757[2020-12-10]. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>.
- [21] WARBURG O, POSENER K, NEGELEIN E. The metabolism of cancer cells. *Biochem Z*, 1924, 152: 319–344.
- [22] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, 324(5930): 1029–1033.
- [23] MUNIR R, LISEC J, SWINNEN J V, *et al.* Lipid metabolism in cancer cells under metabolic stress. *Br J Cancer*, 2019, 120(20): 1090–1098.
- [24] NIEMAN D C, PEDERSEN B K. Exercise and immune function. *Sports Med*, 1999, 27(2): 73–80.
- [25] 田盈雪, 李洁玲, 田宝. 运动创伤后应激障碍及其干预. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(10): 944–947.
- [26] XU C, LEE S K, ZHANG D, *et al.* The gut microbiome regulates psychological-stress-induced inflammation. *Immunity*, 2020, 53(2): 417–428.
- [27] 高钰琪, 黄斌. 炎症反应与高原病. *第三军医大学学报*, 2016, 38(3): 215–219.
- [28] 王超臣, 朱春雷, 罗勇军. 心理应激对高原病的影响及作用机制研究进展. *人民军医*, 2017, 60(7): 714–717.
- [29] 薄磊, 赵志文, 刘金秀, 等. 高原适应性的基因学研究进展. *第二军医大学学报*, 2014, 35(10): 1126–1132.
- [30] 罗莹莹, 马得勋, 刘承军, 等. 核事故医学应急救援护理工作现状及展望. *中国辐射卫生*, 2018, 27(4): 372–375.
- (2020 – 11 – 12收稿, 2020 – 12 – 16修回)
编辑 汤 洁

作者简介



黄灿华, 四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室教授, 博士生导师。2003年8月被新加坡国立大学肿瘤研究所聘为Research Scientist。2005年9月回国任四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室教授, 2017年至今任四川大学华西基础医学与法医学院院长。主要研究方向: 氧化还原信号调控与肿瘤发生, 病毒诱发癌变的分子机理。2013–2017年为国家重大科学研究计划(973计划)“病毒诱导肿瘤发生的氧化还原蛋白质组研究”项目首席科学家; 2018年任国家自然科学基金委“氧化还原信号调控与肿瘤发生发展”创新群体项目负责人。享受国务院特殊津贴专家(2018); 2019年评为国家科技创新领军人才; 2020年入选国务院学位委员会第八届学科评议组(基础医学组)成员。以通信作者在国际学

术刊物 *Gastroenterology*, *Nat Microbiol*, *Nat Commun*, *Hepatology*, *J Hepatol*, *Autophagy*, *Cancer Res* (包括2013封面论文)、*Cell Death Differ*, *Mol Cell Proteomics* 等发表论文90余篇。受邀在 *Trends Biochem Sci*, *Mass Spectrom Rev*, *Signal Transduct Target Ther*, *Drug Resist Updat*, *Antioxid Redox Signal*, *Med Res Rev*, *Expert Rev Proteomics* 等国际学术刊物上发表多篇关于系统生物学前沿综述。担任国际学术刊物 *Med Comm* 副主编, *Anal Biochem* 执行主编, *Signal Transduct Target Ther*, *Proteomics* 等编委。