

681.

- [13] Cavallari LH, Shin J, Perera MA. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(12):1192-1207.
- [14] Gulati A, Faed JM, Isbister GK, et al. Development and evaluation of a prototype of a novel clotting time test to monitor enoxaparin [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(1): 225-235.
- [15] Jan L, Moliterno DJ. New anticoagulants in ischemic heart disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2012, 14(4):450-456.
- [16] Nowak G. The ecarin clotting time, a Universal method to quantify direct thrombin inhibitors[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2004, 33(4):173-183.
- [17] Sibbing D, Byrne RA, Kastrati A. Role of platelet function testing in clinical practice: current concepts and future perspectives[J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(12):1836-1847.
- [18] He R, Chen D, He S. Factor XI; hemostasis, thrombosis, and antithrombosis [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(5): 541-550.
- [19] Braun A, Vogtle T, Varga-Szabo D, et al. STIM and Orai in hemostasis and thrombosis[J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 2144-2160.

(收稿日期:2013-05-27 修回日期:2013-06-03)

· 综 述 ·

## 内毒素识别、内化及清除相关受体的研究进展\*

余梦辰 综述, 李 斌<sup>△</sup>, 周 红 审核

(第三军医大学药学院药理学教研室, 重庆 400038)

关键词: 内毒素; 识别; 内化; 受体

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.29.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)29-3564-04

内毒素(lipopolysaccharide/endotoxin, LPS)是革兰阴性菌胞壁外膜主要成分,由3部分组成:O-特异性侧链、核心多糖和脂质A(Lipid A)。LPS进入机体后,免疫细胞可通过相关模式识别分子识别LPS,诱发失控性炎症反应。其中,单核/吞噬细胞系统是LPS的主要效应细胞,其胞膜表面的模式识别受体是识别启动炎症反应的始动因素。肝脏是人体最大的清除外来有毒物质的器官,肝枯否细胞是全身最大的组织巨噬细胞群,是清除降解LPS的重要免疫细胞,肝窦状内皮细胞也可充当清道夫角色,可不依赖枯否细胞独立清除LPS<sup>[1]</sup>。本文就近年来有关单核/吞噬细胞系统内化清除LPS相关受体的研究进展予以综述。

### 1 mCD14

mCD14主要以GPI锚状物附在单核/巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞表面,无跨膜结构和胞浆段,需通过与Toll样受体4(TLR4)相互作用参与LPS的信号转导。LPS进入体循环后以聚合物形式存在,血浆中的脂多糖结合蛋白使LPS聚合物转换为单体,形成LPS-LBP复合物与mCD14结合,再将LPS转移到TLR4/MD-2复合物,激活下游信号转导。LPS能刺激细胞表面LBP/mCD14表达上调,提高细胞对LPS敏感性,LPS的许多生物学效应即通过此增敏效应实现。

### 2 Toll受体家族

Toll样受体(Toll like receptors, TLRs)家族是天然免疫系统中最重要的一类模式识别受体(PRR),结构高度保守,能识别细菌、真菌、病毒和疟原虫等。TLRs为I型跨膜蛋白,胞外区为富含亮氨酸的重复序列,胞内区具有与Toll和白细胞介素1(IL-1)受体家族同源的结构域TIR<sup>[2]</sup>。目前已发现的TLRs有13种,分别识别不同的病原相关分子模式(pathogen

associated molecular pattern, PAMP),如TLR2可识别革兰阳性菌的细菌脂蛋白,TLR4则是LPS的识别受体。

**2.1 TLR4** TLR4广泛表达在单核/巨噬细胞、中性粒细胞及上皮细胞中。LPS侵入机体后,可通过作用于TLR4下游的MyD88依赖和非MyD88依赖性信号转导途径激活胞内信号转导,启动炎症反应。

(1)MyD88依赖性信号转导途径:在LBP和mCD14参与下LPS被转运至TLR4/MD-2复合物,MyD88招募IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK),使IRAK磷酸化而激活,而后IRAK-1从复合体上解离,结合于肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor-associated factor 6, TRAF6)并使其活化<sup>[3]</sup>。TRAF6通过两条途径进行信号转导,一是通过泛素化活化转化生长因子激酶1(transforming growth factor-β-activated kinase-1, TAK1),降解I-κB,活化NF-κB诱导炎症相关基因表达;二是通过(mitogen-activated protein kinases, MAPK)途径,激活p38、JNK、ERK1/2等介导炎症因子表达<sup>[4]</sup>。

MyD88非依赖性信号转导途径:TLR4胞内段与TRAM(TRIF-related adaptor molecule)作用,进而与TRIF(Toll/IL-1R domain-containing adaptor inducing IFN-β)结合,磷酸化干扰素调节因子3(interferon regulatory factor-3, IRF-3),诱导目的基因的转录。TRIF还可通过TRAF6激活NF-κB,诱导炎症相关基因表达<sup>[5]</sup>。

TLR4也可介导LPS的内化,TLR4识别游离的LPS后细胞质侧面的网格蛋白牵拉质膜向内凹陷,形成有被小泡。内化的有被小泡形成内体并和溶酶体融合,囊泡酸化后经多种蛋白酶作用降解清除。阻碍LPS受体识别或封闭网格蛋白的表达

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81001440)。 作者简介:余梦辰(1987~),硕士,主要从事感染、炎症的发病机制及其防治措施研究。 △ 通讯作者, Tel:023-68752265; E-mail: libin6033@sina.com。

均会导致 LPS 内化程度降低。研究表明 LPS 内化不仅与其降解、代谢有关,也与细胞的活化有关,如内体酸化抑制剂氯喹可通过影响早期体内的成熟抑制 LPS 诱导的细胞活化<sup>[6]</sup>,在 LPS 的内化障碍模型中,LPS 诱导的炎症因子的释放水平降低,且 NF- $\kappa$ B 的活化受到显著抑制<sup>[7]</sup>。此外,许多负调控分子如 IRAK-M, A20 等也可对 TLR4 介导的信号转导通路起抑制作用。TLR4 还与其他 LPS 识别受体相互协同、相互制约,共同参与维持机体平衡。

**2.2 TLR2** TLR2 是革兰阳性菌的主要识别受体,也能识别 LPS 并介导细胞 LPS 反应。但 TLR2 与 LPS 的亲合力较低,当 TLR4 存在时细胞对 LPS 的识别无须 TLR2 的参与。TLR2 与 TLR4 也存在协同作用和交叉耐受作用,且在 LPS 诱导的醛固酮分泌过程中,TLR2 与 TLR4 都参与了信号转导间的沟通<sup>[8]</sup>。LPS 刺激可导致 TLR2 mRNA 在脑、肝、肺、肾的表达上调,但在脾脏中的表达下调。另有研究显示,在 LPS 刺激下 TLR2 的蛋白水平表现为上调,然而在 LPS 与腺苷同时存在的情况下,TLR2 的蛋白水平则呈下调。

### 3 清道夫受体

清道夫受体(scavenger receptor,SR)是巨噬细胞膜上带有胶原结构的三聚体膜蛋白,具有结合被修饰低密度脂蛋白等带负电荷配体的活性。可分为 8 个家族,即 SR A~H。近来的研究发现,巨噬细胞表面的 SRs 具有结合和清除细菌及 LPS 的作用。其中 SR-A、SR-B 是单核/吞噬细胞系统参与天然免疫的主要 SR。

**3.1 SR-A** A 型 SR 表达于大多数组织的巨噬细胞、骨髓来源树突状细胞、脾树突状细胞,是 1 种调控吞噬、降解 LPS 的防御性受体。SR-A 可与 LPS 的 Lipid A 结合,通过受体介导的网格蛋白依赖途径介导对 LPS 的内化后迅速移至溶酶体内,经脱磷酸和脱酰基作用被代谢、降解。与其他 LPS 受体不同的是,SR-A 介导的 LPS 内化清除不会激活巨噬细胞、诱导炎症介质的释放。SR-A 表达的上调可促进 RAW264.7 细胞结合、内化 LPS,并抑制炎症因子释放和 NF- $\kappa$ B 活化。SR-A 的激活还与 TLR4 诱导的信号转导可相互影响。一方面 LPS 刺激巨噬细胞后激活的 SR-A 可抑制 TLR4 诱导的细胞活化,从而降低炎症因子的释放<sup>[9]</sup>;另一方面,LPS 通过激活的 TLR4 下游信号转导使巨噬细胞 SR-A 表达上调<sup>[10]</sup>。但也有文献报道,LPS 刺激对 SR-A 表达的上调与 TLR4 信号转导通路无关,而是由 p38 信号通路调控<sup>[11]</sup>。

SR-A 还可通过识别革兰阴性菌胞壁上的 LPS 而直接与革兰阴性菌结合,是多种革兰阴性菌内化入胞的识别受体。SR-A 基因敲除小鼠更易受到细菌感染,且对革兰阴性菌的吞噬能力会减弱<sup>[12]</sup>。

**3.2 MARCO** MARCO 仅表达于脾边缘区的巨噬细胞、腹腔巨噬细胞等部分巨噬细胞,因其结构与 SR-A I 高度相似而被划分为 SR-A,但功能和分布与 SR-A 有明显差异。MARCO 缺少 SR-A I 的绕线式  $\alpha$  螺旋结构域,但有较长的胶原结构域,具有结合细菌和被修饰 LDL 的作用,可通过其 C 末端的 SRCR 结构域与细菌结合,参与巨噬细胞对革兰阳性菌和革兰阴性菌的吞噬过程<sup>[13]</sup>。通常认为 LPS 是 MARCO 参与天然免疫反应的主要配体,有研究显示,MARCO 的表达可受 Toll 受体激活的 MyD88 依赖和非 MyD88 依赖信号转导途径调控。但 MARCO 和 SR-A 在 LPS 诱导巨噬细胞的炎症因子释放进程中的行为不同,SR-A 可抑制 LPS 刺激巨噬细胞诱导的 IL-12 的释放,但 MARCO 则可刺激 IL-12 的释放。

**3.3 SR-B** B 型 SR 是清道夫受体超基因家族成员,分为 SR-B I、SR-B II 和 CD36,参与机体脂类代谢、动脉粥样硬化形成与保护、细胞粘附和凋亡细胞的清除等生命过程。SR-B I 和 CD36 与 LPS 内化清除有关,有关 SR-B II 生理意义的研究尚少见。

SR-B I 主要在肝脏、肾上腺及脂肪组织中表达,与高密度脂蛋白有高度的亲和性,是抗动脉粥样硬化的关键因子之一。体外实验表明,SR-B I 可与 LPS 直接结合,并促进 LPS 的摄取与清除<sup>[14]</sup>。SR-B I 缺陷型小鼠对 LPS 诱导的 LPS 休克可表现出了更强的免疫炎症反应。SR-B I 也参与了肝细胞对血浆中 LPS 的清除,且这种清除作用在 HDL 的辅助下效率更高<sup>[15]</sup>。LPS 可通过 TLR2、TLR4 的 PI3K/Akt 信号通路影响 SR-B I 的表达<sup>[16]</sup>,NF- $\kappa$ B 的活化对 SR-B I 的表达起负调控作用<sup>[17]</sup>。SR-B I 亦可抑制 TLR4 诱导的 NF- $\kappa$ B 的活化。

CD36 是一种与 SR-B I 高度同源的膜糖蛋白,可在血小板、单核/巨噬细胞、树突状细胞等多种细胞中表达。研究表明,CD36 可识别革兰阳性菌和革兰阴性菌,并可通过非 TLR2/4 依赖的 JNK 信号转导通路调节 LPS 诱导的信号转导<sup>[18]</sup>。

### 4 膜突蛋白

膜突蛋白(membrane-organizing extension spike protein, moesin)属 ERM(ezrin, radixin, moesin)家族成员之一,表达于单核/巨噬细胞的表面。早期研究认为 moesin 主要在结合细胞骨架、维持细胞的形状、黏附及运动中起重要作用,近年来发现还参与 LPS 诱导的炎症反应。抗 moesin 抗体能剂量依赖性地抑制 LPS 刺激巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ ,皮下注射 LPS 在 moesin-/-型小鼠体内引起的炎症反应程度比对照组低 3 倍,说明 moesin 参与了 LPS 诱导的炎症反应<sup>[19]</sup>。

moesin 在 CD14/TLR-4 信号转导过程中扮演重要角色。LPS 可与 moesin 的 C 末端结合,促进 moesin 的表达和磷酸化。在 LPS 刺激过程中,moesin 始终与 CD14 直接结合,并可与 TLR-4/MD2 复合物结合。阻断 moesin 后,LPS 诱导的 MyD88 信号通路被阻断,p38、ERK 以及 NF- $\kappa$ B 的活化均被抑制<sup>[20]</sup>。

### 5 酰基羧酸水解酶(acyloxyacyl hydrolase, AOA)

AOAH 并非 LPS 识别受体,而是一种内源性 LPS 水解酶,与 LPS 清除和 LPS 相关受体关系密切,因此将其一同纳入综述。AOAH 主要分布于肝 KCs、巨噬细胞、树突状细胞等,可选择性水解 LPS 的脂质 A 酰基酯基团上的次级酰基键,促使 LPS 的 Lipid A 结构暴露从而被 AOA 降解<sup>[21]</sup>。小鼠腹腔注射 LPS 后,肝、肺组织中的 AOA mRNA 表达及活性均明显提高。炎症反应时,AOAH 可在胞内水解 LPS,也可在胞外发挥去酰基化作用,但 AOA 胞外水解 LPS 的活性较胞内缓慢。AOAH 还可降解革兰阴性菌胞膜上的 LPS,降解后的 LPS(deacylated lipopolysaccharide, dLPS)可通过与 LPS 竞争性结合 LBP、CD14 或抑制 IL-8 的释放从而阻碍完整的 LPS 刺激免疫细胞。研究发现,dLPS 的酰基链是 LPS 与 MD-2 结合的关键部位,因此推断 dLPS 由于与 TLR4/MD-2 结合受阻而阻碍 LPS 的刺激作用<sup>[22]</sup>。

研究显示,Aoah-/-型小鼠和野生型小鼠同时静脉注入 LPS,Aoah-/-型小鼠较野生型小鼠更容易表现出不可逆的肝、脾肿大。而高表达 AOA 基因的小鼠,LPS 攻击后恢复比野生型小鼠快,且可以避免小鼠出现肝、脾肿大<sup>[23]</sup>。但 LPS 或革兰阴性菌攻击的 Aoah-/-型小鼠和 Aoah+/+型小鼠

存活率及炎症反应并无区别<sup>[24]</sup>。经 LPS 预处理的 Aoah-/- 小鼠对大肠埃希菌攻击更为敏感, TNF- $\alpha$  和 IL-6 的释放被延迟, 且在细菌感染的最初 24 h, 小鼠体内的细菌大量繁殖<sup>[25]</sup>。提示 AOA 可能是在 LPS 感染的晚期通过降低免疫细胞活性、抑制过度的炎症反应对机体起到保护作用。

## 6 展 望

LPS 的识别与清除是由多器官、多系统协同参与的复杂的过程。许多种生物大分子参与 LPS 识别和清除, 脓毒症不同时期或/和不同阶段需要不同的生物大分子的参与, 发挥不同的生理作用, 促使单核/吞噬细胞系统迅速清除、灭活 LPS, 并启动促炎症和抗炎反应, 使机体免受损害。对参与 LPS 降解清除的相关模式识别受体和生物大分子之间相互关系做进一步深入的研究, 将有助于明确脓毒症的发病机制, 为临床脓毒症防治提供新的理论依据。

## 参考文献:

- [1] Stuart WD, Kulkarni RM, Gray JK, et al. Ron receptor regulates Kupffer cell-dependent cytokine production and hepatocyte survival following endotoxin exposure in mice [J]. *Hepatology*, 2011, 53(5):1618-1628.
- [2] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity[J]. *Cell*, 2006, 124(4):783-801.
- [3] Kawagoe T, Sato S, Jung A, et al. Essential role of IRAK-4 protein and its kinase activity in Toll-like receptor-mediated immune responses but not in TCR signaling[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(5):1013-1024.
- [4] Sato S, Sanjo H, Takeda K, et al. Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11):1087-1095.
- [5] Höcker H, Redecke V, Blagoev B, et al. Specificity in toll-like receptor signalling through distinct effector functions of TRAF3 and TRAF6[J]. *Nature*, 2006, 439(7073):204-207.
- [6] Hong Z, Jiang Z, Liangxi W, et al. Chloroquine protects mice from challenge with CpG ODN and LPS by decreasing proinflammatory cytokine release[J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(2):223-234.
- [7] Wang Y, Yang Y, Liu X, et al. Inhibition of clathrin/dynamin-dependent internalization interferes with LPS-mediated TRAM-TRIF-dependent signaling pathway [J]. *Cell Immunol*, 2012, 274(1-2):121-129.
- [8] Wang L, Zhu R, Huang Z, et al. Lipopolysaccharide-induced toll-like receptor 4 signaling in cancer cells promotes cell survival and proliferation in hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(8):2223-2236.
- [9] Ohnishi K, Komohara Y, Fujiwara Y, et al. Suppression of TLR4-mediated inflammatory response by macrophage class A scavenger receptor (CD204)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(3):516-522.
- [10] Mukhopadhyay S, Varin A, Chen Y, et al. SR-A/MARCO-mediated ligand delivery enhances intracellular TLR and NLR function, but ligand scavenging from cell surface limits TLR4 response to pathogens[J]. *Blood*, 2011, 117(4):1319-1328.
- [11] Xiang Q, Wen L, Liu MH, et al. Endotoxin tolerance of RAW264.7 correlates with p38-dependent up-regulation of scavenger receptor-A[J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(2):491-502.
- [12] Bieghs V, Verheyen F, van Gorp PJ, et al. Internalization of modified lipids by CD36 and SR-A leads to hepatic inflammation and lysosomal cholesterol storage in Kupffer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e34378.
- [13] Chen Y, Wermeling F, Sundqvist J, et al. A regulatory role for macrophage class A scavenger receptors in TLR4-mediated LPS responses[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(5):1451-1460.
- [14] Vishnyakova TG, Kurlander R, Bocharov AV, et al. CLA-1 and its splicing variant CLA-2 mediate bacterial adhesion and cytosolic bacterial invasion in mammalian cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(45):16888-16893.
- [15] Baranova IN, Vishnyakova TG, Bocharov AV, et al. Class B scavenger receptor types I and II and CD36 mediate bacterial recognition and proinflammatory signaling induced by Escherichia coli, lipopolysaccharide, and cytosolic chaperonin 60 [J]. *J Immunol*, 2012, 188(3):1371-1380.
- [16] Huang HL, Chiang MF, Lin CW, et al. Lipopolysaccharide directly stimulates aldosterone production via toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 related PI(3)K/Akt pathway in rat adrenal zona glomerulosa cells[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(4):872-880.
- [17] Shibata N, Glass CK. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(S1):277-281.
- [18] Baranova IN, Kurlander R, Bocharov AV, et al. Role of human CD36 in bacterial recognition, phagocytosis, and pathogen-induced JNK-mediated signaling [J]. *J Immunol*, 2008, 181(10):7147-7156.
- [19] Takamatsu H, Espinoza JL, Lu X, et al. Anti-moesin antibodies in the serum of patients with aplastic anemia stimulate peripheral blood mononuclear cells to secrete TNF-alpha and IFN-gamma[J]. *J Immunol*, 2009, 182(1):703-710.
- [20] Zawawi KH, Kantarci A, Schulze-Sp? te U, et al. Moesin-induced signaling in response to lipopolysaccharide in macrophages[J]. *J Periodontol Res*, 2010, 45(5):589-601.
- [21] Gioannini TL, Teghanemt A, Zhang D, et al. Endotoxin-binding proteins modulate the susceptibility of bacterial endotoxin to deacylation by acyloxyacyl hydrolase[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(11):7877-7884.
- [22] Kim HM, Park BS, Kim JI, et al. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran[J]. *Cell*, 2007, 130(5):906-917.
- [23] Shao B, Lu M, Katz SC, et al. A host lipase detoxifies bacterial lipopolysaccharides in the liver and spleen[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(18):13726-13735.

- [24] Munford R, Lu M, Varley A. Chapter 2, kill the bacteria and also their messengers? [J]. *Adv Immunol*, 2009, 103 (3):29-48.
- [25] Lu M, Varley AW, Ohta S, et al. Host inactivation of bacterial lipopolysaccharide prevents prolonged tolerance fol-

lowing gram-negative bacterial infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 4(3):293-302.

(收稿日期:2013-05-20 修回日期:2013-07-28)

· 综 述 ·

## 心理干预相关研究进展

孔 燕 综述, 李 敏 审校

(1. 北京 316 医院妇产科 100093; 2. 第三军医大学心理学教研室, 重庆 400038)

**关键词:** 心理干预; 行为疗法; 认知疗法; 心理治疗技术

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 29. 044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)28-3567-03

随着社会经济的发展, 心理干预(psychological intervention) 呈现越来越重的地位。心理干预指在心理学理论指导下有计划、有步骤地对一定对象的心理活动、个性特征或行为问题施加影响, 使之发生朝向预期目标变化的过程。20 世纪末, 行为治疗的理论和技术兴起, 使心理干预成为富有成效的治疗手段。现代心理干预从支持疗法、精神分析疗法, 到家庭疗法及各种行为疗法等。也有将心理干预治疗当做心理社会治疗或教育治疗, 生活技能训练, 还有当做人格和自我发展的手段, 本文就心理干预方法进行综述。

### 1 心理干预三级系统

**1.1 一级干预** 一级干预也称为健康促进(health promotion), 是指在普通人群中建立适应良好的行为、思想和生活方式。干预面向普通人群, 通过教育示范, 灌输健康的生活方式, 应激管理, 增强乐观、个人控制, 增强社交能力, 促进心理健康和幸福感<sup>[1]</sup>, 包括应激的处理、锻炼、充足的睡眠、健康饮食、社交能力培训等, 避免物质滥用、违法犯罪、酒后驾驶等。应激管理: 学习工作压力、家庭矛盾冲突、经济问题、暴力威胁、生活快节奏都容易导致强烈应激, 应激可使躯体疾病、焦虑和抑郁障碍的发生率明显增加。应激管理核心内容是放松技术, 该技术重点在减弱应激所致的情绪和心理警觉反应, 因而能够预防应激所致的负性情绪和躯体疾病<sup>[2]</sup>。积极心态塑造: 增强乐观、个人控制和自我效能感, 这些积极的信念、认知方式和态度会使个体作出更积极的情感反应, 增强社交能力, 也更有利于身心健康。

**1.2 二级干预** 二级干预也称为预防性干预(preventive intervention), 是指有针对性的采取降低危险因素和增强保护因素的措施。通过心理辅导对有心理障碍和高危人群进行预防性干预, 减少发生心理障碍的危险性。又分为针对高危因素进行普遍性干预(universal preventive interventions)、选择性预防干预(selective preventive interventions)、针对有心理障碍先兆和体征的人群指导性预防干预(indicated preventive intervention)。干预越早, 效果越好。二级干预的主要做法是消除危险性因素, 增加保护性因素, 阻断心理障碍的过程, 减少出现不良后果的可能性<sup>[3]</sup>。

**1.3 三级干预** 三级干预也称为心理治疗(Psychotherapy), 是以医学心理学的各种理论体系为指导, 运用心理治疗的有关

原理和技巧, 通过专门训练的人员以慎重认真的态度与患者建立一种职业性的联系, 以良好的医患关系为桥梁, 应用心理学技术改善患者心理条件, 以消除、矫正或改善有心理障碍患者的情绪, 调节异常的行为模式, 促进积极的人格成长和发展, 达到改善患者的心理状态和行为方式, 从而减轻痛苦、消除心理障碍<sup>[4]</sup>。针对不同群体制订不同的心理干预治疗措施, 使患者偏离正常的人格向正常方向发展<sup>[5]</sup>。三级干预适用于综合医院的有关患者, 比如急、慢性患者以及心身疾病患者、神经症患者和精神患者恢复期、性行为障碍、肥胖、烟酒瘾、口吃、自卑、自责、攻击、失眠等。

### 2 心理干预方法

**2.1 精神分析疗法**(psychoanalytic psychotherapy) 又称为心理分析、心理动力学疗法, 是弗洛伊德所创立。强调无意识中幼年时期的心理冲突对人的心理、行为的影响, 使之意识化并解决冲突是其中中心任务<sup>[6]</sup>。目的不仅是消除患者症状, 更重要的是人格重建、改变思维模式及行为模式。其基本技术包括: 自由联想、阻抗、移情、梦的分析、解释、非特异性技术(倾听、共情、反应技术、提问及引导技术)<sup>[7]</sup>。精神分析理论强调潜意识中幼年时期的心理冲突在一定条件下可转化为各种神经症状及身心症状, 因此, 通过自由联想等方法, 帮助患者将压抑在潜意识的各种心理冲突挖掘出来, 使患者重新认识并改变自己, 促进人格成熟, 达到治疗的目标<sup>[8]</sup>。

**2.2 行为治疗**(behavior therapy) 根据行为学习及条件反射理论, 首先对患者的病理心理及其有关功能障碍进行行为学方面的确认、检查以及环境影响因素的分析, 然后确定操作化目标和制定干预的措施, 对个体进行反复训练, 矫正和消除不良行为并建立一种新的条件反射和行为<sup>[9]</sup>。行为主义学派认为人的各种行为是从复杂多变的外界环境中学习得来的, 异常行为完全有可能通过学习来调整和改变, 根据操作性条件反射理论, 最终形成新的健康行为。

行为疗法的类型包括应答性行为治疗、操作性行为疗法、替代学习疗法、自我调节法。应答性行为比如系统脱敏法、满灌法、厌恶疗法、消退疗法、发泄法和思维阻断疗法等。操作性行为疗法比如奖励、惩罚、行为塑造等。

**2.2.1 系统脱敏法** 又称对抗条件疗法或交互抑制法, 认为人和动物的肌肉放松状态与恐惧焦虑的情绪状态是相互对抗