

## 耗竭综合征的研究进展\*

节会锦<sup>1</sup>综述,熊 鹏<sup>1</sup>审校,曾 勇<sup>1△</sup>,陈壮飞<sup>2</sup>,储 睿<sup>1</sup>,邝晋升<sup>1</sup>,赵心灵<sup>1</sup>,于 玲<sup>1</sup>

(1. 昆明医科大学第一附属医院精神科 650032; 2. 云南省第一人民医院心理科, 昆明 650032)

[关键词] 耗竭综合征; 神经-内分泌; 生物反馈干预

[中图分类号] R395.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)12-1704-03

耗竭综合征(BS)是在长期慢性压力及日常工作中逐渐形成的耗竭状态。个体在应对内部和外部的压力应激时,会产生一系列适应性的中枢与外周的神经内分泌反应并形成一套复杂的应激系统来对抗受损的稳态环境,如果这些适应性反应不足或过度,都会对机体的生长、代谢、循环、生殖及免疫应答等重要的生理功能产生不良影响<sup>[1]</sup>。1974 年美国的临床心理学家 Herbert J. Freudenberger 提出了现代普遍使用的“耗竭”概念。将耗竭描述为一种状态,人们在这种状态下逐渐丧失对同事的关注,甚至用一种去人性化的方式去对待。至今为止一致认为耗竭主要表现在 3 个维度上,情感衰竭、去个性化、个人成就感降低或缺乏,这种状态在医生、护士、教师群体都会出现。既往国内相关研究显示近 90% 医生都曾自觉有过身心疲惫感<sup>[2-3]</sup>。耗竭状态在护理人群中会出现降低其主观幸福感,从而对身心健康产生不利影响<sup>[4]</sup>。教师职业由于长期处于压力状态,工作中持续的疲劳最终陷入高度精神疲惫及耗竭状态。有研究示高校教师个人成就感低落,其对教师工作绩效具有负面影响<sup>[5]</sup>。有研究提示耗竭状态的年轻女性患心血管疾病的风险较高<sup>[6]</sup>。因此认识耗竭状态是目前医疗活动中的迫切问题。掌握耗竭的知识才能更好地去面对、改变及解决,创建一个积极的工作环境及机构的支持,促进个体对工作的自主权<sup>[7]</sup>。从病因学角度,耗竭状态主要受到应激系统的调节,应激系统不仅可以激活中脑皮质及中脑边缘的多巴胺奖赏系统,同时可以激活参与形成恐惧及愤怒的杏仁核,从而形成正反馈环路。下丘脑室旁核通过 CRH 神经元和弓状核相互作用诱导  $\alpha$ -促黑素和  $\beta$ -内啡肽的释放。这两种因子抑制促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)及蓝斑/去甲肾上腺素自主神经系统(LC/NE 系统)的活性。 $\gamma$ -氨基丁酸及苯二氮卓类也会抑制其活性,应激系统也受到其他神经生化因子的影响,如 5-羟色胺及乙酰胆碱,这也可以解释前述 BS 3 个维度的临床症状。

### 1 BS 的神经-内分泌研究

在长期慢性应激状态下 LC/NE 系统及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴随之发生变化;有研究对南非处于耗竭状态的妇女进行血激素、生化因子及尿皮质醇分析结果显示:与健康对照组相比尿游离皮质醇水平下降,且这种趋势持续 4 个月。Jönsson 等<sup>[8]</sup>研究结果示处于耗竭状态的人均有压力反应的功能失调。Bellingrath 等<sup>[9]</sup>发现长期处于压力状态下的 135 名教师,测得的唾液皮质醇未见明显异常,虽然这些教师身体健康,但机体的 HPA 轴调节却有异常。尽管耗竭人群中皮质醇会有变化,但不同部位的皮质醇研究得到的结果不尽相同,可能与样本的大小、选择测定的时间及测定的方法有关。脱氢表

雄酮硫酸(DHEA-s)是甾酮生物合成的一种代谢保护性激素,在青年期达到峰值,以后随着年龄的增加逐渐减少,对维持机体的健康有重要作用。最新的一项研究表明,在 25~34 岁中耗竭组比健康组 DHEA-s 的水平平均低了 25%,其中男性低 13%,女性低 32%,而年龄较大的却未见不同<sup>[10]</sup>。Lennartsson 等<sup>[11]</sup>研究发现,在急性压力的刺激下血 DHEA-s 的产生受到抑制。在免疫方面,长期的慢性压力及应激状态下机体的免疫功能将受到影响并产生细胞因子水平的变化。Dutheil 等<sup>[12]</sup>研究揭示了白细胞介素-8(IL-8)在 24 h 值班后的急诊科医师的尿液中水平几乎是 14 h 值夜班的医师的两倍。Fukuda 等<sup>[13]</sup>对 118 名护士的尿 IL-8 进行分析,结果显示急诊科护士的 IL-8 水平明显高于其他科的护士,提示 IL-8 的水平可以作为压力评估的指标之一。另有研究显示,付出与收获越不平衡的个体其机体的炎症活动越活跃,肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平升高, TNF- $\alpha$  与 IL-10 的比值、IL-6 与 IL-10 的比值有显著的升高,这些都会增加其患免疫相关疾病的风险<sup>[14]</sup>。

### 2 BS 的评估及与抑郁障碍的关系

精神病学中一直未提及 BS,可能是对 BS 至今仍没有一个十分明确的定义,也可能是由于它与已有的精神障碍诊断标准的疾病,如抑郁障碍及适应障碍的临床表现有一些重叠的方面<sup>[15]</sup>。BS 虽然日益受到关注,但在美国精神病学学会《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(DSM-5)及第 4 版(DSM-4)中均未提及,只在国际疾病分类第 10 次修订版本(ICD-10)中(Z73)提到其为卫生服务行业中影响健康状况的一个因素。MBI 量表是至今为止使用最广泛的研究 BS 的工具量表,虽然对 MBI 的最初研究数据基于美国和加拿大,但后来研究扩展至世界的其他国家并发展为 3 个版本,分别是:MBI-HSS、MBI-ES、MBI-GS。其他还有 SMBQ 问卷(Shirom melamed burnout questionnaire, SMBQ)、OLBI 量表(Oldenburg burnout inventory, OLBI)、CBI 量表(Copenhagen burnout inventory, CBI)及 SBI(School burnout inventory, SBI),这些量表分别从不同维度对不同的职业不同的人群进行评估。自从耗竭这一术语被提出以来,它和抑郁障碍的部分相同表现就引起争议。Wurm 等<sup>[16]</sup>对 6 351 名奥地利医师进行横断面研究结果表明,抑郁症状在 BS 的发展演变过程很重要,极度严重的耗竭很可能是抑郁障碍的一种表现形式,提出在以后用 MBI 量表联合临床用抑郁量表更有价值。在 1974 年就已经发现处于耗竭或倦怠状态的个体临床表现及行为都类似于抑郁,虽然当时也有很多耗竭及抑郁的相关研究,但由于它们常见的病因通路及共有的症状使得研究结果模糊不清<sup>[17]</sup>。关于 BS 与抑郁障碍的核心区

\* 基金项目:云南省科技计划项目(2014IA039)。 作者简介:节会锦(1989-),医师,在读硕士,主要从事精神病学与精神卫生学的研究。

△ 通信作者, E-mail: 1388851038@163.com。

别,有些研究者认为 BS 最初是在工作环境中产生的一种极度疲倦状态,而抑郁障碍与工作环境的关系不太大<sup>[18]</sup>。但也有研究认为 BS 与抑郁障碍本来就是一个不可分割的统一体,BS 人群中或多或少都会有抑郁的表现,抑郁患者中也多少会有耗竭或倦怠的表现,抑郁障碍也可能是在长期的工作压力下产生和发展起来的<sup>[19]</sup>。疲劳是 BS 的一个主要症状,但在抑郁障碍中也非常普遍,有研究结果示抑郁障碍个体及 BS 个体对疲劳的评价无差异性<sup>[20]</sup>。总之,目前对耗竭状态、临床抑郁的关系研究不多,一些抑郁障碍如一些忧郁型或非典型抑郁的频谱分析也不足。在今后的研究中应该把重心放在对内分泌及临床相似性上<sup>[21]</sup>,而且是否 BS 是一种压力相关性疾病还有待于进一步的研究。

### 3 展 望

应激的一级预防就是通过加强心理健康及适应环境的训练,目的是创造一个更加健康的工作环境;二级预防是通过更有效的策略提高个体的工作技巧及能力,降低应激引起的身体耗竭;三级预防主要是关注已经存在工作压力的个体,尽量减少应激产生的负面影响,恢复及调整好自己的状态以便于重返工作环境中。BS 的干预治疗需依据严重程度不同而有不同的干预方法,如果症状比较轻微,可以从 3 个方面进行自我调节,首先要暂时远离压力源,然后进行一些放松训练及有氧运动,最后重返现实,不过分地追求外在的完美。BS 症状严重的需要进行心理治疗,必要时可能还需要药物辅助治疗,目前公认的是认知行为疗法(CBT)。最近一项研究表明 CBT 联合一种数字化游戏缓解 BS 人群的症状效果更加明显<sup>[22]</sup>。冥想疗法在近些年也备受关注,它对于缓解压力也是有作用的<sup>[23-24]</sup>。另外一些气功疗法、物理治疗、音乐疗法对于 BS 也是有效的,但对于这些疗法的效果评估还是有争议的,实施一些疗法的实验设计、干预的周期及评估症状是否缓解的标准等不同,结果可能就不同,因此还需要进一步的深入研究<sup>[25]</sup>。近些年来,心率变异-生物反馈疗法(HRVB)大量应用于临床,并被证实对多种精神障碍及心因性疾病均有改善作用<sup>[26]</sup>。HRVB 通过被动呼吸对呼吸性窦性心律不齐(RSA)进行训练来调动迷走神经的兴奋性,降低交感神经的活性,从而缓解压力水平,改善机体的 LC/NE 系统。BS 与 LC/NE 系统的活性密切相关,因此 HRVB 对 BS 的干预机制将是深入研究的重要切入点。在诸多干预方法中,HRVB 作为一种新兴的且简单易行的练习方法,通过对机体迷走神经活性的调动,使个体保持平衡状态。在今后对 BS 的研究中,HRVB 可能会成为研究的热点之一。

### 参 考 文 献

- [1] Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response[J]. *Annu Rev Physiol*, 2005, 67(1): 259-284.
- [2] Shanafelt TD, Boone S, Tan L, et al. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(1): 1377-1385.
- [3] 戚厚兴, 张作记. 医生职业倦怠个体及社会影响因素的国内研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2012, 21(5): 462-464.
- [4] 唐梦琦, 邹文爽. 护理人员职业倦怠特点及其与主观幸福感的关系[J]. *中国健康心理学杂志*, 2016, 24(1): 40-44.
- [5] 刘文利, 杨志兵, 张石磊, 等. 高校教师职业倦怠与工作绩

- 效相关研究[J]. *职业与健康*, 2016, 32(1): 24-27.
- [6] May RW, Sanchez-Gonzalez MA, Fincham FD. School burnout: increased sympathetic vasomotor tone and attenuated ambulatory diurnal blood pressure variability in young adult women[J]. *Stress*, 2015, 18(1): 11-19.
- [7] Rama-Maceiras P, Jokinen J, Kranke P, et al. Stress and burnout in anaesthesia: a real world problem[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(2): 151-158.
- [8] Jönsson P, Osterberg K, Wallergard M, et al. Exhaustion-related changes in cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychosocial stress[J]. *Physiol Behav*, 2015, 151(1): 327-337.
- [9] Bellingrath S, Weigl T, Kudielka BM. Cortisol dysregulation in school teachers in relation to burnout, vital exhaustion, and effort-reward-imbalance[J]. *Biol Psychol*, 2008, 78(1): 104-113.
- [10] Lennartsson AK, Theorell T, Kushnir MM, et al. Low Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate in Younger Burnout Patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140054.
- [11] Lennartsson AK, Sjors A, Jonsdottir IH. Indication of attenuated DHEA-s response during acute psychosocial stress in patients with clinical burnout[J]. *J Psychosom Res*, 2015, 79(2): 107-111.
- [12] Duthel F, Trousselard M, Perrier C, et al. Urinary interleukin-8 is a biomarker of stress in emergency physicians, especially with advancing age—the JOBSTRESS randomized trial[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71658.
- [13] Fukuda H, Ichinose T, Kusama T, et al. Stress assessment in acute care department nurses by measuring interleukin-8[J]. *Int Nurs Rev*, 2008, 55(4): 407-411.
- [14] Bellingrath S, Rohleder N, Kudielka BM. Healthy working school teachers with high effort-reward-imbalance and overcommitment show increased pro-inflammatory immune activity and a dampened innate immune defence[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(8): 1332-1339.
- [15] Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Burnout-depression overlap: A review[J]. *Clin Psychol Rev*, 2015, 36(1): 28-41.
- [16] Wurm W, Vogel K, Holl A, et al. Depression-Burnout Overlap in Physicians [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149913.
- [17] Bianchi R, Boffy C, Hingray C, et al. Comparative symptomatology of burnout and depression[J]. *J Health Psychol*, 2013, 18(6): 782-787.
- [18] Iacovides A, Fountoulakis KN, Kaprinis S, et al. The relationship between job stress, burnout and clinical depression[J]. *J Affect Disord*, 2003, 75(3): 209-221.
- [19] Rydmark I, Wahlberg K, Ghatan PH, et al. Neuroendocrine, cognitive and structural imaging characteristics of women on longterm sickleave with job stress-induced depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(8): 867-873.
- [20] Van Dam A, Keijsers G, Verbraak M, et al. Level and appraisal of fatigue are not specific in burnout[J]. *Clin Psychol Psychother*, 2015, 22(2): 133-141.

- [21] Bianchi R, Truchot D, Laurent E, et al. Is burnout solely job-related? A critical comment [J]. Scand J Psychol, 2014, 55(4): 357-361.
- [22] Zielhorst T, van den Brule D, Visch V, et al. Using a digital game for training desirable behavior in cognitive-behavioral therapy of burnout syndrome: a controlled study [J]. Cyberpsychol Behav Soc Netw, 2015, 18(2): 101-111.
- [23] Goldhagen BE, Kingsolver K, Stinnett SS, et al. Stress and burnout in residents: impact of mindfulness-based resilience training [J]. Adv Med Educ Pract, 2015, 6(1): 525-532.
- [24] Cutshall SM, Wentworth LJ, Wahner-Roedler DL, et al.

Evaluation of a biofeedback-assisted meditation program as a stress management tool for hospital nurses: a pilot study [J]. Explore (NY), 2011, 7(2): 110-112.

- [25] Landi L, Regoli G, Roversi A, et al. Therapeutical rehabilitation project and burnout: a experience of quali-quantitative research in a psychiatric department [J]. Prof Inferm, 2008, 61(2): 112-119.
- [26] Lehrer P M, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? [J]. Front Psychol, 2014, 5(756): 1-9.

(收稿日期: 2016-12-28 修回日期: 2017-02-20)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.042

## 缝隙连接在胃肠道疾病中的作用

刘卫东 综述, 惠文佳, 蒋琦, 高峰<sup>△</sup> 审校

(新疆维吾尔自治区人民医院消化内科, 乌鲁木齐 830000)

[关键词] 缝隙连接; 连接蛋白; 胃肿瘤; 结直肠肿瘤

[中图分类号] R333

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)12-1706-03

缝隙连接是由连接相邻两个细胞之间的连接通道排列而成的一种特殊膜结构, 构成缝隙连接的基本单位是连接蛋白(connexin, Cx)。在人类中, 连接蛋白是由 21 个同源基因编码的, 目前已发现超过 20 种, 它们的命名是以分子量大小而定。Cx 具有 4 次跨膜结构域, 形成 2 个胞外环和一个胞内环, 氨基端和羧基端结构域均位于胞内<sup>[1]</sup>。细胞膜上每 6 个 Cx 聚合形成一个半通道, 细胞间两个半通道通过氢键相互锚定形成兼容且有功能的缝隙连接通道<sup>[2]</sup>。

缝隙连接通道可以允许相对分子质量小于  $1 \times 10^3$  的分子通过, 包括腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)、环磷酸腺苷(cAMP)、三磷酸肌醇(IP3)和离子。相邻细胞间可以通过缝隙连接进行着信息、能量和物质的交换, 参与细胞间物质交换的代谢偶联和电信号传递的电偶联, 对细胞的新陈代谢、内环境稳定、增殖和分化等生理过程起着重要的调控作用。Cx 的表达具有组织特异性, 在人体胃肠道中至少有 10 种 Cx 的表达, 其中胃部有 Cx26、Cx32、Cx40、Cx43、Cx45; 小肠上有 Cx26、Cx31、Cx32、Cx36、Cx37、Cx40、Cx43、Cx45、Cx57; 结肠上有 Cx26、Cx31、Cx31.1、Cx32、Cx36、Cx40、Cx43、Cx45<sup>[3]</sup>。消化道疾病的发生和发展往往伴随着缝隙 Cx 的功能异常。本文主要针对缝隙连接在胃部和肠道常见疾病方面的研究进行综述, 并探讨缝隙连接作为消化道疾病的分子标记物和治疗靶点的可能性。

### 1 缝隙连接在胃部疾病中的作用

**1.1 缝隙连接调节 ICC 和平滑肌间的电偶联** 正常的胃壁可以分为 4 层, 自内向外依次为黏膜层、黏膜下层、肌层和浆膜层。胃部动力的活动主要依赖于 Cajal 间质细胞(ICC), 它是胃肠慢波的起搏细胞, 具有产生慢波、传导慢波电位、调节神经递质等功能, 是调节胃肠动力的重要环节。Ward 研究表明肌间 ICC 与黏膜下 ICC 主要参与胃肠起搏, 而深肌层 ICC 与肌间 ICC 主要参与肠神经信号的传导。ICC 与肠神经元的

终末神经之间形成紧密的突触连接, 而 ICC 与平滑肌细胞间形成缝隙连接。胃肠神经的信号通过肌间 ICC 到达平滑肌, 从而调节胃肠道平滑肌运动<sup>[4]</sup>。另有学者认为, 胃肠道动力紊乱同 ICC 数量减少、超微结构损害及免疫细胞有关<sup>[5]</sup>。炎症性反应往往会引起细胞间缝隙连接功能的改变。刘艳红等<sup>[6]</sup>使用大承气汤通过抑制炎症反应来改善大鼠炎症相关性胃肠动力障碍, 其中缝隙连接很可能在其中发挥着重要的调节作用。王荣朝等<sup>[7]</sup>研究发现部分胃癌患者存在胃电节律紊乱, 主要表现为正常慢波节律百分比下降及主频不稳定系数明显提高, 相应地影响胃排空。缝隙连接可能通过电偶联直接参与胃肠道的电活动。

**1.2 缝隙连接与胃部疾病的关系** 胃癌的形成是一个多阶段、多因素参与的过程, 按照 Correa 模式, 经历了正常胃黏膜、浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生, 最后演变为肿瘤的不同阶段。有研究发现, 正常胃黏膜 Cx32 主要表达在小凹细胞, 而在腺体的颈部呈梯度性地减少。萎缩胃黏膜上皮细胞可以观察到 Cx32, 但在大部分小凹细胞糜烂处显著下降或缺失, 化生的上皮细胞中也是缺失或降低的, 但在癌症患者恶性肿瘤细胞中不表达。通过电镜发现缝隙连接在健康志愿者中的黏液细胞间存在, 复发性的胃溃疡患者比胃溃疡患者的缝隙连接要少; Cx32 在溃疡中心处的表达减少, 而在胃癌组织中基本不表达。这些研究表明, 胃溃疡和胃癌的形成中都伴随着缝隙连接通讯的丢失, 也提示着细胞间缝隙连接功能可能在癌前发生损害, 或者是胃部疾病引起其功能的表达异常。

因此, 缝隙连接蛋白就有了作为肿瘤抑制因子的可能性。在人和鼠类胃肿瘤中 Cx32 蛋白的表达显著的下调。通过培养胃癌细胞过表达 Cx32, 可以上调细胞周期抑制因子 p21 和 p27 抑制细胞增殖<sup>[8]</sup>。Cx26 定位于人的胃癌细胞胞质中, 它的表达在胃癌中具有肿瘤抑制作用, 并且可以作为肠型胃癌预