

心理应激与 DNA 损害*

郑 萍¹ 章军建² 郭永玉¹

(¹ 华中师范大学心理学院, 武汉 430079) (² 武汉大学中南医院神经内科, 武汉 430071)

摘 要 心理应激不仅能使人的行为特征发生变化, 而且也能使人的生理状况发生改变, 因此, 被认为是某些身心疾病的诱因。在此过程中, DNA 损害是心理应激造成的最终结果之一。有关 DNA 损害, 虽然以往的研究者以人或动物为对象进行了一系列急性应激和慢性应激的实验研究, 但是, 心理应激是如何造成 DNA 损害的过程还不清楚, 具体的生理心理机制还未阐明。该文利用健康心理学提出的理论模型对此进行了分析, 阐述了心理应激与 DNA 损害之间联系的可能的机制, 强调了氧化应激在这一过程中的重要作用。同时, 为临床制订预防疾病的干预措施提供了思路。

关键词 心理应激, DNA 损害, 疾病。

分类号 B845

1 引言

心理应激是常见的情境反应, 对人的正常的思维活动和某些身心疾病都能造成一定程度的影响。而且, 应激时间不同, 产生的影响也不同。研究表明, 心理应激使大脑的思考能力、智力分析能力下降, 同时也易引起工作记忆和作业效率下降。临床上的某些身心疾病, 如癌症、急性冠状动脉综合征、哮喘、糖尿病等, 其发病过程同样涉及心理应激因素^[1,2]。因此心理应激的机制在生理心理学领域的意义已经开始受到研究者的关注, 正成为这一领域研究的重点和热点。

在解释心理应激的机制的过程中, 心理神经免疫学 (psychoneuro-immunology, PNI) 作为一门交叉学科, 发挥了重要的作用。有观点认为, 心理应激产生的根本原因是机体发生了氧化应激 (oxidative stress, OS), 引起 DNA 损害 (DNA-damage)^[3]。DNA 损害会抑制细胞的自我修复能力, 使机体预防疾病发生的能力减弱。例如, 损害了肿瘤抑制基因可能增加癌症的发病率。

本文就心理应激的生理心理机制与 DNA 损害之间的关系作一综述。根据心理应激的理论模型分析了一些有关人和动物的实验研究, 阐述了氧化应

激在心理应激导致 DNA 损害的过程中的作用, 为临床提出一些预防疾病的干预措施提供思路。

2 氧化应激和 DNA 损害

2.1 发生机制

机体内有一组不稳定的分子, 被称为活性氧簇 (Reactive oxygen species, ROS), 主要包括超氧化物、过氧化氢、羟基和一氧化氮。ROS 对细胞功能的影响有利有弊^[4]。ROS 的周围存在一些不稳定的电子, 对内环境有着高度的反应性。为了保持稳定, ROS 必须与附近组织、循环或细胞中其他相邻的也带有未配对电子的分子相结合。这种结合会对与 ROS 相结合的分子和细胞造成不利影响。高浓度的 ROS 可以损害细胞。如果 ROS 与邻近细胞的 DNA 发生了结合, DNA 损害就发生了。但是, ROS 在信号转导和细胞建构过程中起关键性的作用。增强 ROS 作用的分子被称为氧化强化剂 (pro-oxidants), 而起拮抗作用的则被称为抗氧化剂。当氧化强化剂的浓度大于抗氧化剂时, 氧化应激便发生了。细胞所能承受的氧化应激的量根据所属的器官组织而不同。

2.2 影响因素

内源性和外源性的因素都可以增加 ROS 量或直接造成 DNA 损害。内源性因素, 主要包括细胞自然代谢的副产物和 DNA 中的化学键的自发断裂。正常细胞 DNA 的复制过程中也可以造成内源性损害。外源性因素包括生活方式 (饮食、酒精、吸烟、体育

收稿日期: 2007-04-10

* 华中师范大学社科处丹桂项目资助。

通讯作者: 郑萍, E-mail: zhengapple@mail.ccnu.edu.cn

运动)和环境毒素,包括射线(紫外线、 γ 射线)^[5,6]、一些有害化学品(石棉)、氧化强化剂(二氧化氮、二氧化硫),都可诱导DNA损害的发生^[7,8]。但是目前,对有关生活方式的心理应激的影响还无定论。与此相反,抗氧化剂,包括一些酶类(过氧化氢酶、超氧化物歧化酶),维生素(C,E)和 β 胡萝卜素,有保护细胞免受氧化损伤的作用。多食用抗氧化剂含量丰富的蔬菜和水果,避免高热量食物,可以帮助移除体内反应性物质^[4]。

2.3 DNA损害的形式及修复的类型

DNA损害的形式包括端粒DNA丢失、碱基丢失、碱基替换及磷酸酯键断裂、双链之间交联等,结果是遗传密码错编,发生变异,需要修复。DNA损害的修复形式包括4种类型:碱基剪切修复(base excision repair)、核苷剪切修复(nucleotide-excision repair)、重组修复(recombinational repair)和错配修复(mismatch repair)。碱基剪切修复主要负责内源性因素造成的少量的化学改变,核苷剪切修复负责外源性因素造成的大规模的螺旋扭曲损害。其余两种一般的修复方式是在双链断裂时发挥作用。双链的修复理所当然的比单链的修复(可根据模板链修复另一条链)更加复杂,修复双链断裂的机制有两种:同源性重组(homologous recombination)和末端联接(end joining),存在于细胞周期的不同时期。同源性重组在S期和G2期产生原序列的副本(姐妹染色单体),末端联接在G1期原序列的副本无法产生时发挥作用。

DNA损害程度可通过测量外周血白细胞中8-羟基脱氧鸟苷(8-OH-dG)的量,或非常规DNA合成的水平,或DNA修复能力(DNA-repair capacity, DRC)来评价。

3 心理应激的实验研究

心理应激根据应激源性质的不同可以分为急性心理应激和慢性心理应激。应激源作用的时间和方式都会对DNA造成不同程度的影响。

3.1 急性心理应激

在动物实验中,急性心理应激模型多采用噪声刺激、强迫游泳、旋转、电击等形式,以人为研究对象的模型中最常见的是考试应激。

Glaser的实验表明心理应激破坏了由致癌物质引起的DNA损害的自身修复过程^[9]。而Adachi等利用条件情绪应激范式来研究“纯”心理应激对DNA完整性的影响^[10]。他们以雄性大鼠为实验对象,将

其中一组接受间歇性电击的大鼠称作“信息发出者(senders)”,并将此组大鼠应对电击的反应作为另一组大鼠的条件性情绪刺激,后一组称为前一组的“反映者(responders)”。曾经暴露于情绪刺激下的大鼠为实验组,未暴露于情绪刺激下的为对照组,结果发现,在条件性情绪刺激下仅暴露一次,实验组造成的DNA损害并不比对照组多,而暴露2到4次时,实验组所造成的DNA损害明显比对照组多。在刺激发生后1~3小时,实验组8-OH-dG的水平恢复至与对照组相同,但是在6~18小时之后,则明显高于对照组水平。这表明这种类型的心理应激会长时间影响DNA的完整性。

Fischman等发现:在冷水或温水强迫游泳的SD大鼠体内出现明显的染色体畸变和姐妹染色单体交换的现象,姐妹染色单体交换的数量几乎是对照组的2倍^[11]。同时发现,强迫游泳、噪音、电击都能造成染色体畸变,而强迫游泳、噪音刺激还能使姐妹染色单体发生交换。暴露于冷水游泳应激中造成的染色体畸变最为严重,暴露于间歇性电击情境中发生的姐妹染色单体交换最多。短暂而持续的电击没有间歇性电击所造成的姐妹染色单体交换数量多。通过进一步深入研究心理应激对DNA的合成影响,发现间歇性电击大鼠血液中淋巴细胞非常规DNA合成的量比对照组的要多。这些研究结果表明,应激的类型对诱发DNA损害十分重要。

Cohen等对考试应激与DNA修复能力之间的关系进行了研究^[12]。在考试期(应激期)的第3天和假期结束后第1天(恢复期),测量健康医学生血细胞中的DRC的量。结果发现,应激期的DRC水平显著高于恢复期。这个发现反映了考试期间DNA损害的增加,宿主细胞代偿性的进行更多的DNA修复,因此,更多的报告基因在此时期表达。

与Cohen的结果一致,Forlenza等测量了19名健康学生在假期和考试应激期的白细胞体外暴露于紫外灯下发生核苷剪切修复的情况^[13]。发现应激期的核苷剪切修复的量大于假期的量。即使不暴露于紫外光下,应激期白细胞的核苷剪切修复量也要高于假期。因此,认为应激期诱发更多DNA损害,这些损害又引出更多修复反应。对DNA损害直接的测量也支持这一结果。

Tissarchondou等随机将健康的女学生分为实验组和对照组,实验组在完成Stroop任务(注意抑制任务)的同时,会听到无法预测和控制的噪音(诱发

暂时的无助感),然后完成愤怒回忆任务(之前这种任务被证明可以诱发心血管的改变);对照组则处于非应激状况下。在刚发生应激后和发生应激后4h两个时间点取被试的唾液样本测量其DNA损害。在刚发生应激后实验组唾液中8-OH-dG的量显著高于对照组,但应激发生4h后,两组无差别。这项实验研究的结果与动物实验中的心理应激与DNA损害之间的因果关系相同^[14]。

急性心理应激可能与其他因素发生相互协同作用。Tomei的实验比较了学生在非考试期间(基线)和考试期间(应激)的DNA含量和合成水平^[15]。取被试的外周血白细胞,并予以4种处理:对照,辐射应激(γ 射线),12-0-十二烷酰佛波醇-13-醋酸盐(12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA),辐射应激+TPA。辐射会导致细胞凋亡,TPA则可以抑制细胞死亡。结果显示,当外周血白细胞仅接受辐射处理,DNA的含量与对照组相比,在基线和应激两种时期均降低。这表明在被试休息或应激时,DNA含量不会受辐射的影响。相反,考试应激影响DNA含量仅发生在同时接受辐射和TPA组中:考试应激扩大了TPA的抗凋亡影响(因此,导致更多的DNA合成)。例如,与对照组相比,DNA的合成水平在基线期为17.92%,在应激期增加为241.97%。Sivonova等发现考试应激期与非应激期相比,医学生白细胞中DNA损害的浓度显著升高,脂质氧化加快,抗氧化剂水平显著偏低^[16]。重要的是,他们发现仅在应激期抗氧化剂水平和DNA损害之间存在显著负相关($r = -0.556$)。这表明,抗氧化剂在心理应激期对DNA损害的潜在的影响比在非应激期强。因此,心理应激过程中,某些化学物质可能协同影响DNA的合成。

3.2 慢性心理应激

慢性心理应激的动物实验数量很少,可能是因为慢性动物模型的建立所花时间比较长,实施起来比较困难。Neigh等将大鼠每日拘禁3h,持续5w,建立了慢性心理应激模型,这项研究主要关注联系紧张性刺激与心理反应之间的分子机制,其研究假设建立在心理应激通过氧化应激机制引起DNA损害这个结论的基础之上,认为大量的DNA损害会激活具有细胞毒素性的多聚聚合酶(polypolymerase, PARP),从而导致机体免疫减弱。实验结果显示PARP抑制剂能防止机体应对紧张性刺激而发生的免疫减弱^[17]。

人类慢性心理应激常用的模型是丧亲应激、工作压力应激或长期陪护病人所造成的应激。Irie等研究了不同应激源(丧偶或丧亲未满1年,平均工作时间)与DNA损害(8-OH-dG水平)之间的关系,发现在男性,丧亲应激或工作压力与DNA损害存在正相关。而且,白领男性的8-OH-dG水平要高于蓝领男性。这后一项结果反映了白领工作者所体验的慢性应激的不同类型,他们的工作负荷、竞争压力和责任更大。

Dimitroglou等测量了状态特质焦虑量表(state and trait anxiety, STAI)得分高和得分低的个体处于慢性应激时期的DNA损害状况^[18]。慢性心理应激和焦虑的被试是一些子女患有囊肿性纤维化时间长达7年的父母,对照组是子女没有这种疾病的父母,对照组的STAI得分较低。结果发现心理应激组和对照组的DNA损害基线水平没有显著性差异。但两者对毒性的反映却有显著差异。应激组对外部不良刺激更具有易感性,表现为大量的DNA损害。这个效应中没有性别差异。

Epel等研究了医院陪护人员心理应激状态与染色体端粒(有提高染色体稳定性的功能)长度之间的关系^[19]。结果发现此种心理应激状态与端粒缩短的程度、低活动性有密切的联系,加重了氧化应激的程度。

由此可见,慢性应激可以扩大ROS或环境压力对DNA完整性的影响。

3.3 急性心理应激和慢性心理应激的比较

Bagchi等研究了急性应激(强迫浸入水中90min)和慢性应激(强迫浸入水中15 min/d,持续15d)对大鼠DNA断裂(DNA-fragmentation)的影响^[20]。发现急性应激组DNA断裂量是对照组的4.0~4.9倍,慢性应激组DNA断裂量是对照组的3.2~4.0倍。而且,他们发现碱式水杨酸铋(bismuth subsalicylate, BSS, 一种胃保护剂)能减少35%由于急性应激造成的DNA断裂,和44%~52%由于慢性应激造成的DNA断裂。这项重要的研究不仅提供了急性应激和慢性应激对DNA完整性的影响的证据,还在一定程度上提出了暴露于应激之前的保护性因素。

Liu等训练SD大鼠进行踏板单调工作,制造急性应激模型(以1.6 km/h的速度踏板训练,频率为2h/d, 5d/w,持续8w)和慢性应激模型(单次踏板训练至精疲力竭),测量其脑、肝脏、心脏、肾、肌

肉组织内的氧化应激标记物（如丙二醛、蛋白羰基水平和谷氨酸合成酶的活性）和内源性抗氧化物质（如抗坏血酸维生素C、 α -维生素E、谷胱甘肽、辅酶Q及半胱氨酸）的水平^[21]。结果显示：急性应激引起肝脏丙二醛（malondialdehyde, MDA）水平的升高，而慢性应激则可引起心脏和肌肉MDA水平的升高，同时引起脑内MDA水平降低。肝脏谷氨酸合成酶的活性在急性应激和慢性应激状态时都降低，但在急性应激状态时降低得更多。慢性应激使得脑内抗坏血酸维生素C的水平升高了，半胱氨酸和胱氨酸的水平则下降了。急性应激使得脑内辅酶Q水平下降，半胱氨酸和胱氨酸的水平也下降了。此项研究证明了脑组织对心理应激的反应是最敏感的；而且与其他组织相比，脑组织对急性应激和慢性应激的反应是有差别的。令人惊异的是，本实验显示在心理应激状态下，8-OH-dG的量在各组织的变化差异都没有显著性。这有可能是因为在此实验的应激模式中，体力活动占主要部分，DNA损害发生的量比较少，大鼠机体内的DNA修复系统同时被激活，导致差异的不显著。

4 心理应激与DNA损害之间联系的可能机制

心理应激可以造成个体认知能力的下降、情绪的过度感受（抑郁、饮食障碍、自杀）等心理、精神障碍，甚至造成社会的不和谐（冷漠、敌意、攻击），同时也会引起机体代谢异常、免疫功能异常，从而诱发疾病。在此过程中，DNA扮演了一个相当重要的角色，是心理应激引起了DNA的变化从而导致疾病，还是由于DNA的改变加重了心理应激，目前还不是很明朗。因此，弄清心理应激与DNA损害之间联系的可能机制显得尤为重要。

目前，已经明确：行为方式和生物学因素在心理应激引起的DNA损害的过程中起重要作用，其中，氧化应激是大部分研究关注的焦点。有研究发现急性心理应激能减少各种形式的氧化应激^[22]。但也有研究发现急性心理应激引起人体胆红素氧化代谢的增加（胆红素是一种抗氧化剂），其增加的量与实验对象主观感知的应激状况呈正相关^[23]，提示氧化应激增加，引发了机体代偿性抗氧化反应。Bagchi等发现，大鼠的急性和慢性应激都会引发大量的ROS反应^[20]。Boonstra和Post认为暴露在心理应激条件下的持续时间和ROS浓度决定了ROS的影响是否对细胞有益：短时间的暴露所产生的ROS对细胞是

有益的，而长时间的暴露所产生的后果是有害的^[4]。这对人类和动物的影响是不同的。ROS在联系应激与DNA损害之间的作用还需要进一步的澄清和思考。

具体的机制主要存在于心理神经免疫方面：第一，长时间激活交感肾上腺髓质轴可能诱发氧化应激。Okamoto等发现，将心肌细胞暴露的去甲肾上腺素中4~12小时会导致DNA损害，但是短时间暴露不会发生DNA损害^[24]。在此过程中，只有抗氧化剂（而非 β 肾上腺阻滞剂）才能防治DNA损害，因此，此种损害由ROS介导。这提示，心理应激有可能通过交感神经介导的氧化应激引起DNA损害；第二，炎症性细胞因子的活动。如白介素-1和 γ -干扰素，在心理应激条件下出现典型性增多，诱导氧化应激，抑制抗氧化剂的活性，导致大量DNA损害^[23]。这一机制还需要大量深入的实验来证明。

5 健康心理学模型对心理应激引起DNA损害的解釋

Taylor（1997）建立了应激（stress）、应对（coping）、健康（health）的理论模型，从社会认知、社会交互作用、认识应激和处理应激几个方面分析了主要存在的潜在应激源以及防止和减少应激影响的步骤^[26]。这个框架详细说明了前摄处理（proactive coping）的5个步骤：（1）资源堆积，（2）潜在应激源的再认，（3）初始评价，（4）初步处理，（5）引发和利用与初始努力相关的反馈。研究者在考察了应激源产生的影响的同时，评估了个体对这些应激性事件的主观感受。个体对心理应激的自我评价直接导致了随后所使用的应对策略（问题关注型或情感关注型），应对方式反过来也可以影响事件的结果（如：痛苦或满意，健康或疾病）。各种情绪性反应（如：抑郁、焦虑）和DNA损害之间的关系属于心理结果这一范畴。个体因素和环境因素也可影响这一过程。因此，这是一个动力学模型，对事件的评价不仅对改变事件起作用，还可改变个体应对此事件的能力。

5.1 个体心理应激评价和DNA损害

研究被试的主观应激评价（Appraisal of stress）和DNA的完整性之间的关系，反映了心理应激的应对方式与结果之间的关系。Irie等以一些工作时间和工作负荷都适度的日本工人为实验对象，进行了问卷调查，并采集外周血样本，检测白细胞中8-OH-dG的水平^[8]。结果发现，报告感觉工作量大的女性的

8-OH-dG水平显著高于那些报告感觉工作量“适度”或“轻”的女性。即主观应激感觉强烈的女性的8-OH-dG水平显著高于那些主观应激感觉较轻微的女性。而且,那些主观上认为这种压力是不可缓解的女性更易发生相关的DNA损害。但在男性,结果显示心理因素与DNA损害无关。

这说明主观应激评价具有性别差异。可能的原因是:发生了DNA损害的女性同时承担来自于工作和家庭的双重压力,而大部分男性没有类似的感受;而且,男性在工作中完成问卷调查可能会引入“反应定势”(被试未认真考虑问题),这使得研究结果受到某些干扰,也可以部分解释为什么在男性差异没有显著性。

Epel等在对陪护工作者的研究中,在对陪护时间和年龄进行了控制后,发现被试主观感知的心理应激状况与端粒缩短的长度和端粒酶的活性之间有着密切的关系^[19]。

这两个实验都证实了被试的主观应激评价(尤其是被试对事件的负评价)与DNA损害关系密切。这一结果也提示对事物产生负评价的情绪因素可能是造成DNA损害的诱因之一。

5.2 个体应对方式(coping)和DNA损害

个体的应对方式也会对DNA损害造成影响。Irie等对工作应激和应对方式进行了评估^[7]。结果显示,应对方式对两性的DNA损害都会造成影响,面对心理应激状况时,那些不喜欢与其他人沟通的人的DNA损害更多。两性的差别在于:在女性,不良的应对策略和过多的愿望式思考(wishful thinking)与8-OH-dG的水平呈正相关;在男性,个体的8-OH-dG的水平与其在职业问题中的自我评价有密切联系,如研究发现,经常自责的男性的8-OH-dG的水平较高。因而,面对同一情境,不同类型的处理策略会对DNA损害造成不同的影响。这提示个体主观的心理应激评价可能与应对方式之间存在因果关系,即对事物产生的负评价会造成个体应对方式的失策。但这一点还需实验进一步证明。

5.3 个体因素和环境因素对DNA损害的影响

有关对DNA损害的影响,目前只出现了与环境因素(家庭环境、社会环境等)影响相关的研究,与个体因素相关的研究还未见报道。而在有关环境因素的研究中,亲子关系是学者们关注的焦点。亲子关系的变化作为外部因素变量,反映了童年时期社会支持的重要形式,影响着个体的人格塑造、情

绪表现以及行为方式的发展。Irie等研究了早年亲子关系质量和DNA损害之间的关系^[27],结果显示:在男性,在幼年缺乏亲密的亲子关系与DNA损害显著相关,在女性则没有相关。尽管研究者认为童年时期亲子关系淡漠有可能造成成年后生活中应对方式的障碍,从而导致DNA损害,但无法利用精确的统计学测试来证明这一过程。因此,进一步的研究有赖于方法学的突破。

5.4 心理结果和DNA损害

心理结果的类型包括个体不同的心理特质和状态,也即在应对方式给出以后个体所得到事件的反馈的结果在其精神上和生理上的反应,如焦虑、抑郁和悲伤,属于健康心理学和行为药理学研究的范畴。而DNA损害是负性情绪造成的最终的心理结果,属于生理心理学的内容,将此内容加入到Taylor(1997)的模型中(如图1所示)。

Irie等对各种心理结果和DNA损害之间的关系进行了一系列的研究。发现抑郁排斥、紧张焦虑、愤怒对抗、疲劳混乱等负性情绪对两性的影响有着明显差异:在女性,负性情绪与8-OH-dG水平之间存在正相关^[7,8],在男性,两者无相关,或呈负相关^[27]。这表明女性的各种负性心理结果(adverse psychological outcomes)与DNA损害有关。

Irie等比较了临床抑郁、年龄、性别等因素影响下白细胞的8-OH-dG水平^[29]。抑郁组比健康对照组的DNA损害严重。用抑郁自评量表(CES-D)进行测评,抑郁症状与8-OH-dG水平呈正相关。此外,用心境状态量表(POMS)的大部分分量表(愤怒-对抗,焦虑-紧张)测评的结果与整个样本的8-OH-dG水平呈正相关。对所有重要心理因素(抑郁、焦虑)和非心理因素(年龄、性别等)进行多元回归分析,组间状态(抑郁/对照)决定了整个样本中8-OH-dG水平。这表明抑郁是与DNA损害相关的主要因素之一。

与焦虑和愤怒情绪相比,抑郁可能是最具有隐蔽性的负性心理结果。而且,对于处于慢性应激状态的个体而言,抑郁往往是个体产生自杀意念的前奏。抑郁的产生与个体因素和环境因素都有关。从表面上看,外部环境因素,如重大负性生活事件(家庭的不和、学习的压力、人际关系的紧张、经济困难、恋爱受挫等),是造成抑郁的主要原因;实际上,抑郁的发生与个体因素(遗传因素、人格等)的关系更为密切。虽然研究已表明抑郁与DNA损害有密

切联系，但是，两者的量化关系还未得到阐明。另一方面，DNA 损害是否会反过来加重抑郁，形成恶性正反馈，目前还没有报道。而这一问题的研究将对解释个体在心理应激状况下出现自杀行为的成因有重要意义。

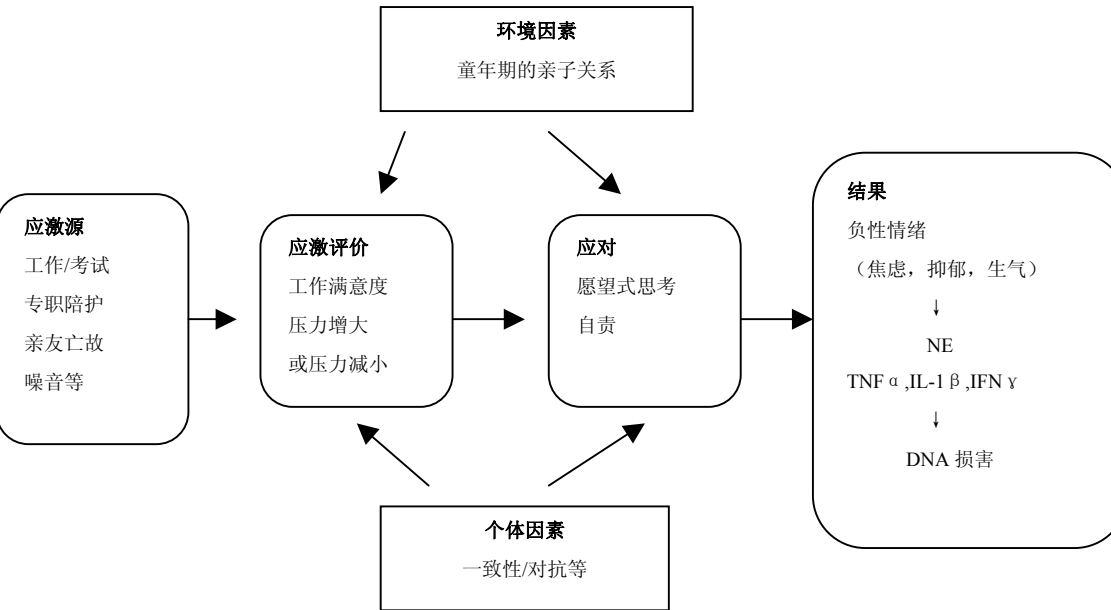


图1 将应激对DNA完整性的影响加入到Taylor（1997）的模型中
(NE: 去甲肾上腺素; TNF α: 肿瘤坏死因子 α; IL-1 β: 白介素 β; IFN γ: 干扰素 γ)

6 目前研究的局限、临床意义和展望

6.1 研究的局限

现阶段有关心理应激和DNA损害的生理心理机制的实验，存在一些方法和概念方面的局限。首先，个体因素在心理应激与DNA损害的关系中的作用还未被考察。其次，目前关于老年心理应激和DNA损害之间关系的研究还不够。因为DNA损害与CHD（癌症、动脉粥样硬化、糖尿病）和各种神经（如老年痴呆）及精神疾病关系密切^[30]。因此，研究DNA损害的机制过程会对老年疾病的治疗和预后判断有建设性意义。第三，心理应激诱导的DNA损害是否能有效的预防某些疾病还不清楚，这应该由更深入的研究来揭示。第四，目前的研究方法还很粗略，无法提供在心理应激中具体哪些基因被损害的信息。而且，心理应激对ROS产生所起的作用不是连续的，因此，研究结果还存在争议。通过研究一些特殊的基因（如编码肿瘤抑制因子p53），心理应激在某些疾病的发病过程中所起的作用会变得

越来越明朗。最后，以人为对象的研究应在方法和统计学上对一些额外变量（如生活方式）的影响进行控制。

6.2 临床意义和展望

有关心理应激的实验研究蕴含了很多应用上的意义。如心理因素影响疾病进展的流行病学意义。Irie等有关条件性DNA损害的研究发现，当一种条件刺激与另一种生物性触发DNA损害的非条件刺激配对出现时，DNA损害才发生^[31]。例如，经常暴露于毒素（如石棉）环境中的工人，在另一个情境中，暴露于与他们的工作环境具有联系的刺激中（如看到同事）时，可能会出现产生潜在的DNA损害的反应。这些现象的意义和可能性还有待进一步的研究。Adachi 等发现，一组动物感知其他动物患病的表现可触发前者的DNA损害，这一现象类比于陪护工作对其工作人员身心健康的影响^[10]。由于移情和疲劳等因素，陪护工作中，护理人员因心理应激而诱发的疾病所导致的DNA损害是不可逆的。应激管理是

否能减少心理应激引起的DNA损害和其潜在的健康隐患,还有待进一步研究。

总而言之,心理应激与DNA损害关系的研究及其应用的发展方向有下列几个:①年龄对心理应激状况的影响,如老年心理应激;②某些特殊职业工作者的心理应激状况研究,如护工心理状况研究;③弄清某些身心疾病损害的靶基因及其具体作用机制,如癌症;④以生物学为基础,加强生理心理学、健康心理学及心理学其他分支对这一课题的综合性探讨。

综上所述,心理因素能超越遗传编码途径来使基因组发生变化,这一观点似乎夸大了环境的作用,削弱了遗传对人的影响,实际上两方面影响作用的阶段不同,环境因素还是通过机体来起作用,这需要更多的实验研究来证实。

参考文献

- Garssen B. Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. *Clinical Psychology Review*, 2004, 24(3): 315~38
- Kop W J. The integration of cardiovascular behavioral medicine and psychoneuroimmunology: new developments based on converging research fields. *Brain, behavior and immunity*, 2003, 17(4): 233~7
- Hoeijmakers J H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*, 2001, 411(6835): 366~374
- Boonstra J, Post J A. Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene*, 2004, 337: 1~13
- Moller P, Wallin H, Knudsen L E. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chemico-Biological Interactions*, 1996, 102(1): 17~36
- Lodovici M, Casalini C, Cariaggi R, Michelucci L, Dolara P. Levels of 8-hydroxydeoxyguanosine as a marker of DNA damage in human leukocytes. *Free Radical Biology & Medicine*, 2000, 28: 13~17
- Irie M, Asami S, Nagata S, Ikeda M, Miyata M, Kasai H. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Japanese Journal of Cancer Research*, 2001, 92 (3): 367~376
- Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H. Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. *International Archives Occupational Environmental Health*, 2001, 74(2): 153~157
- Glaser R, Thorn B E, Tarr K L, Kiecolt-Glaser J K, D'Ambrosio M S. Effects of stress on methyltransferase synthesis: an important DNA repair enzyme. *Health Psychology*, 1985, 4(5): 403~412
- Adachi S, Kawamura K, Takemoto K. Oxidative damage of nuclear DNA in liver of rats exposed to psychological stress. *Cancer Research*, 1993, 53(18): 4153~4155
- Fischman H K, Pero R W, Kelly D D. Psychogenic stress induces chromosomal and DNA damage. *International Journal of Neuroscience*, 1996, 84(1-4): 219~227
- Cohen L, Marshall G D Jr, Cheng L, Agarwal S K, Wei Q. DNA repair capacity in healthy medical students during and after exam stress. *Journal of Behavioral Medicine*, 2000, 23 (6): 531~544
- Forlenza M, Latimer J, Baum A. The effects of stress on DNA repair capacity. *Psychology and Health*, 2000, 15(6): 881~891
- Tissarchondou H, Hackett T, Warner J, Gidron Y. Can acute stress cause DNA-damage in humans? *Proceedings of the British Psychological Society, UK*, 2005, 13(1): 25
- Tomei L D, Kiecolt-Glaser J K, Kennedy S, Glaser R. Psychological stress and phorbol ester inhibition of radiation-induced apoptosis in human peripheral blood leukocytes. *Psychiatry Research*, 1990, 33(1): 59~71
- Sivonova M, Zitnanova I, Hlincikova L, Skodacek I, Trebaticka J, Durackova Z. Oxidative stress in university students during examinations. *Stress*, 2004, 7(3): 183~188
- Neigh GN, Samuelsson AR, Bowers SL, Nelson RJ. 3-aminobenzamide prevents restraint-evoked immunocompromise. *Brain, Behavior and Immunity*, 2005, 19(4): 351~356
- Dimitroglou E, Zafiropoulou M, Messini-Nikolaki N, Doudounakis S, Tsilimigaki S, Piperakis S M. DNA damage in a human population affected by chronic psychogenic stress. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2003, 206(1): 39~44
- Epel E S, Blackburn E H, Lin J, Dhabhar F S, Adler N E, Morrow J D, Cawthon R M. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 2004, 101: 17312~17315
- Bagchi D, Carryl O R, Tran M X, Bagchi M, Garg A, Milnes M M, Williams C B, Balmoori J, Bagchi D J, Mitra S, Stohs S J. Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1999, 196(1-2): 109~116
- Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, Brooks GA, Ames BN. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology*, 2000, 89(1): 21~28.
- Atanackovic D, Schulze J, Kroger H, Brunner-Weinzierl M C, Deter H C. Acute psychological stress induces a prolonged suppression of the production of reactive oxygen species by phagocytes. *Journal of Neuroimmunology*, 2003, 142(1-2):

- 159~165
- 23 Yamaguchi T, Shioji I, Sugimoto A, Yamaoka M. Psychological stress increases bilirubin metabolites in human urine. *Biochemistry, Biophysics Research Communications*, 2002, 293(1): 517~520
- 24 Okamoto T, Adachi K, Muraishi A, Seki Y, Hidaka T, Toshima H. Induction of DNA breaks in cardiac myoblast cells by norepinephrine. *Biochemistry & Molecular Biology International*, 1996, 38(4): 821~827
- 25 Jaiswal M, LaRusso N F, Burgart L J, Gores G J. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Research*, 2000, 60(1): 184~190
- 26 Aspinwall L G, Taylor S E. A stitch in time: Self-regulation and proactive coping. *Psychological Bulletin*, 1997, 121(3): 417~436
- 27 Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H. Psychological mediation of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in peripheral blood leukocytes of non-smoking and non-drinking workers. *Psychotherapy Psychosomatics*, 2002, 71(2): 90~96
- 28 Irie M, Asami S, Ikeda M, Kasai H. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochemistry, Biophysics Research Communications*, 2003, 311(4): 1014~1018
- 29 Irie M, Miyata M, Kasai H. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *Journal of Psychiatric Research*, 2005, 39(6): 553~560
- 30 Fuster J, Andre's V. Telomere Biology and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 2006, 99(11): 1167~1180
- 31 Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H. Classical conditioning of oxidative DNA damage in rats. *Neuroscience Letters*, 2000, 288(1): 13~16

Psychological Stress and DNA Damage

ZHENG Ping¹, ZHANG Jun-Jian², GUO Yong-Yu¹

(¹Department of Psychology, Central China Normal University, Wuhan 430079, China)

(²Department of Neurology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: Psychological stress affects human beings not only at behavior levels but also at physical levels, which even results in some diseases. DNA-damage is one of the ultimate outcomes of those behavior disorders or diseases. However, the mechanism how psychological stress leads to DNA-damage is unclear. This article critically reviews what effects psychological stress has on DNA damage and the possible mechanisms of those effects. Oxidative stress plays an important role in the process of psychological stress leading to DNA damage. With a theoretical model in health psychology being integrated into some experimental research about acute and chronic stress, the relationship between the psychological stress and the DNA-damage has been clarified. Moreover, potential measures of intervention for clinical practice have been proposed to prevent diseases.

Key words: psychological stress, DNA damage, diseases.