

心身医学

——心理生理医学的基础与临床

徐 斌 王效道 主编

中国医药科技出版社

1990年出版

姜乾金编写第四章等

第四章 心身相关的——大脑皮层与内脏相关

第一节 经典的皮层内脏相关学说

第二节 皮层内脏相关的发展——中枢递质的行为化学与生物学

第三节 皮层内脏相关的各种——心理神经内分泌学

第四节 皮层内脏相关的发展——心理神经免疫学

第四章 心身相关的生理与病理学基础 ——大脑皮层与内脏相关

第一节 经典的皮层内脏相关学说

内脏与神经系统都是完整机体的一部分，神经系统既调节各器官的机能，使之联合成一个整体，它本身又依赖于机体其他部分，这样就产生了皮层内脏相关的问题，或者说是神经系统与其他器官系统的相关问题。其中首要方面是高级皮层对内脏功能的影响。

有关皮层内脏相关的大量实验研究和分析工作是由贝柯夫 (Bischoff, K. M.) 及其同事们

完成的。

一、皮层与内脏相互作用的实验依据

贝柯夫学派证明了，以某种能引起内脏机能活动改变的非条件刺激与一种无关的信号（即心理刺激）反复结合，可以建立起脏器机能活动的条件反射。用此种方法可以使有关信号刺激对肾脏、肝脏、脾脏、心脏与血管等的机能活动产生影响。他们认为，这一现象可以解释为大脑对内脏的“心理作用”原则。

皮层对内脏的影响方式有两种，即“始动机制”和“修正机制”。利用条件反射方式可以使脾脏由“静止”转为收缩，这是始动机制；通过条件反射可以改变肝脏、肾脏的机能活动速率，这就是修正机制。当然，皮层对内脏活动的这两种机制并无严格界线。

本世纪 20~30 年代完成的一系列皮层内脏相关条件反射实验，不仅说明机体的某一个反应，或是一个器官或其系统的机能受皮层活动的影响，而且包括代谢的变化、内分泌的活动等全身性机能，也都能在大脑皮层活动影响下发生改变。（表 3）。

表 3 皮层对内脏作用的条件反射实验

内脏功能	非条件刺激	条件刺激 (心理刺激)	产生的反应	实验对象	作者	强化次数
心率	注射硝酸甘油	汽笛声	心率↑	狗	Летрова	30
血管	注射吗啡	注射操作	心率↓	狗	Делов	20~30
	温热水	节拍器、光线	血管扩张	人	Рогов	20
	冷水	音响	血管收缩	人		20
呼吸率	吸入 7-8%CO ₂	节拍器	肺换气量↑	人	Конради	15
胰腺分泌	摄食	谈论食物	分泌↑	人	Быков	1
胆汁分泌	注射 0.5%HCl	注射操作	分泌↑	狗	Иванова	15
小肠运动	摄食	谈论食物	运动↑	人	Давидов	1
尿分泌	肠道灌水	风琴管与环境	分泌↑	狗	Быков	11
代谢	劳动	节拍器或劳动环境	气体代谢↑	人	Олшнянская	1
	注射甲状腺素	灯光+注射操作	气体代谢↑	狗	Олшнянская	5
体温	劳动	笛声	升高 0.3-0.8 C	狗	Александров	3
内分泌 (下丘脑)	去除肾脏神经支配，利尿条件反射仍可形成； 再破坏下丘脑与皮层间联系，则利尿反射不能形成。 可见皮层对下丘脑内分泌(抗利尿激素)具有条件调节作用				Балакшина	
内分泌 (肾上腺)	去除脾脏神经支配，脾脏收缩条件反射仍可形成， 再除去肾上腺神经支配，脾收缩反射不能形成(解释同上)				Кельман	
免疫功能	环磷酸胺	异味饮料	免疫抑制	动物	Ader	

另一方面，一切内部感受器也都可形成条件反射，并且也具有扩散、集中、分化、诱导与抑制等特征。这说明大脑皮层的机能状态也受内部感受器冲动的影响而发生变化。

由此可见，大脑皮层不仅影响内脏。而且内脏感受器也不断向大脑发出冲动，以报告

其机能状态并影响皮层的活动。这种双向联系完全按条件反射规律进行，从而形成机体对内外环境反应的统一性。

二、皮层对内脏的作用

一般认为，条件反射可能比非条件反射的反应要弱些。但实验证明，皮层的条件性反应有时可超过非条件反应，甚至可以改变非条件反应。例如，将动物关入高温（22℃）小室，其热代谢因环境高温而非条件反射性地下降。经过多次结合后，再将小室的温度降至10℃，此时将动物关入小室后其热代谢开始时仍然下降，而不是随着环境降温而升高。由此可见条件反射性热代谢下降改变了低温使热代谢增加的非条件反射性反应。又如注射大量吗啡（Делов）和注射硝酸甘油（Петрова），对心脏传导功能有相反的效应。分别形成条件反射后，再将代表硝酸甘油的刺激与吗啡同时作用于动物，动物的心脏传导功能改变将符合硝酸甘油的作用，而并不符合吗啡的作用。

Ерохсеева 证明，伤害性刺激（如电击）可以成为食物反应的条件刺激信号。在形成条件反射后，动物对伤害性刺激却能产生食物反应。可见，皮层不但能抑制非条件反射，或影响非条件反射的强度，而且还能改变非条件反射的进程。这种改变可能对机体是完全不必要的，甚至可以是损伤性的。

虽然各种实验证明，皮层对内脏的影响能力是很强大的，但由于在正常情况下，个体皮层具有根据需要随时调节其机能的特点，并以此来适应环境，故上述皮层对内脏的反射性影响仍受到限制。只有在不正常情况下，皮层的这些影响才可以通过“皮层内脏病理学”的关系而造成内脏病理变化。

三、“皮层内脏病理学”

皮层内脏相关学说认为，皮层在机体的病理过程中也发挥重要作用。

巴甫洛夫及其同事给动物提出某些难以解决又必须解决的操作任务，造成神经过程的高度紧张，就可使动物在一定时间内产生极其明显的实验神经症症状，即所谓的神经活动“破裂”。这一结果当时曾被用来解释许多精神和神经障碍的病理学原因。

巴甫洛夫曾推测，皮层活动的障碍可能造成机能性疾病，后者又可过渡到器质性疾病。他还指出，用条件反射方法，有可能解决病因学、治疗学中所存在的许多问题。这一推测后来得到许多实验结果的支持。

Петрова 用去势、切除甲状腺等措施，使实验性神经症的狗产生一系列变化，如动物局部皮肤脱毛，肾脏疾病以及其他严重的疾病，如肿瘤等。贝柯夫也证明，高级神经活动的病理障碍，能引起胃及十二指肠溃疡的发展。此外，巴甫洛夫学派通过条件反射原理，成功地制造了心血管系统机能紊乱，调节体温障碍，以及其他许多复杂的整体病理状态如癫痫发作等。例如，注射吗啡可以升高白血球至 1.5~1.7 万，但当形成条件反射后，条件刺激甚至可以使之上升到 2.0 万以上；Капаревская 给狗多次注射马血清后，以后仅把针头刺入皮内即可使狗出现休克症状；利用注射樟脑可以制造条件反射性癫痫发作，等等。

根据皮层内脏病理学说，巴甫洛夫学派认为病因可以分为 3 类。第一类是病原体的作

用，属非条件刺激性质，如病毒感染、损伤、药物中毒等。第二类为中性刺激物作用，属条件反射性质。例如，一个经常在特定环境中发生过敏性哮喘的病人，一旦形成条件反射，即使去除了过敏源，只要在该特定环境里，也能产生症状。这种条件反射性病因非常复杂。例如，对外部刺激或内部刺激的反应都可以形成病理反射，又如刺激的各种顺序，刺激前后的反应，个体机能状态等均可影响结果。第三类为精神因素的病原作用。由于第二信号系统的作用造成高级神经活动障碍，继而成为各种躯体疾病的原因。前述巴甫洛夫实验神经症以及 Петрова 的系列实验结果即属此类。临床上许多因精神因素造成的躯体疾病，即目前认为的心身疾病都可归入这一类致病机制。巴甫洛夫学派当时认为，催眠疗法可使其缓解，这也从另一个侧面证明皮层对疾病过程的影响。

在皮层内脏病理学实验方面，Усневич 等还证明，动物神经系统特性对于实验神经症时的内脏活动障碍，具有很重要的意义。例如对动物提出困难的任务时，在神经过程的强度特性表现为“弱型”，灵活性表现为“惰性”，以及均衡性表现为“不均衡”的动物身上（巴甫洛夫认为这几种特点是神经系统的缺陷），其内脏的障碍最为明显。同样，在条件反射性癫痫实验中，也存在着神经系统特性方面的差异。这就是说，各种病理性条件反射形成的速度和强度均存在个体差异。

苏联学者认为神经系统的基本特性，包括强度、灵活性、均衡性，是个性的生理学基础。可见在皮层内脏相关学说中就已注意到了个性在皮层内脏病理过程中的重要作用，这与目前心身医学中关于心身关系与个性特点有关的一般认识是一致的。

皮层内脏相关学说不仅被用于解释健康和疾病的心理生理过程，而且也被用于解释和指导临床治疗学（Долин）。这与目前的某些心理治疗方法也是一致的。但我们也可以看到，该学说的认识论特点与目前的某些心理生物学研究有较大的差异。

第二节 皮层内脏相关的发展：中枢递质的行为化学与生物学

神经化学的迅速进展为中枢神经系统机能的研究提供了精确的方法。用皮层-内脏相关的宏观观点来考察运用微观方法所获得的神经化学资料为古老的心身相关提供了新的科学依据。

目前认为，中枢存在 3 类神经调节物质，即①神经递质（neurotransmitters）；②神经调质（neuromodulators）；③神经激素（neurohormones）。神经递质是经典的化学信使，突触前神经元兴奋时迅速释放神经递质并立即结合到突触后或突触前细胞膜的受体上，从而引起兴奋或抑制效应。神经调质的生理学和化学性质尚不清楚，目前只知道它们也结合于特定的受体，通过影响信使的通透率而调整受体对神经递质的反应过程。神经调质可能由突触前神经细胞释放，并可能影响一个独立的突触。还有一种可能，神经调质是来自非神经组织并分布到脑脊液和细胞间液之中，结果影响大量的神经细胞的活动。此外，神经调质的作用时间长达数分钟，远远超过神经传递时间。神经激素的特点是由神经细胞分泌后直接进入血循环、细胞间液或脑脊液中，因而同时可影响到外周器官的活动。

一、中枢神经递质研究概况

中枢神经递质可分为3大类，即单胺类（生物胺）、氨基酸类和肽类。单胺类又包括儿茶酚胺、5-羟色胺（吲哚胺）、乙酰胆碱（季胺）和组胺（乙胺）。

对大多数递质系统的研究，可使用一种“神经递质挑战试验”（challenge tests），即给被试者使用一种能作用于某神经递质（或神经激素）系统的生物活性物质，然后，测定有关的生物学或行为学变量，以此分析该种神经递质系统的生物学状况和行为效应。例如，使用胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱以提高脑内乙酰胆碱水平，分别测定使用前后的情绪活动水平和瞳孔大小，通过这一挑战试验可证明某些抑郁病人乙酰胆碱递质系统存在障碍，并据此进行合理的药物治疗。因此，这类试验方法已成为研究神经调节过程的特殊手段。

二、多巴胺

多巴胺（dopamine, DA）是酪氨酸经过酶促反应而合成。其限速酶（酪氨酸羟化酶）的活动须有蝶呤辅助因子（四氢蝶呤）参与。其主要的降解途径是由单胺氧化酶（MAO）作用转变成3,4-二羟基苯乙酸，然后在儿茶酚胺氧位甲基转换酶（COMT）作用下转变成同型香草酸（高香草酸），这是DA最主要的代谢产物。据证明，在中枢神经系统存在两种类型单胺氧化酶MAO-A和MAO-B，两者对基质的亲合力各有不同，MAO-B选择作用于DA，而MAO-A则选择作用于去甲肾上腺素和5-羟色胺。

在中枢有5条DA能通路。①黑质-纹状体通路：参与肌肉运动的发动和协调。②中脑-边缘和中脑-皮层通路：与正常的情绪和行为的控制有关。③结节-漏斗通路：抑制垂体的催乳素的释放。④延髓室周通路：可能与摄食有关。⑤某些DA能神经元自下丘脑背后侧向下丘脑背前侧和外侧隔核投射，其作用尚不清楚。

中枢内有3类多巴胺能受体。①D₁受体多为突触后受体，能激活对多巴胺敏感的腺苷酸环化酶。②D₂受体也位于突触后细胞，可能抑制DA敏感的腺苷酸环化酶。③D₃受体，位于突触前神经元，又称为自动受体（autoreceptors），它的活动可减少突触前细胞的多巴胺合成数量。D₃受体见于黑质-纹状体及中脑-边缘通路，但不存在于结节-漏斗通路和中脑-皮层通路。

中枢DA递质除了上述行为调节功能外，它还与去甲肾上腺素一样，调节动机唤醒（motivational arousal）和奖励强化系统（reward-reinforcement）。损毁黑质或腹侧被盖，使脑内DA含量下降，同时动物表现清醒行为和运动的丧失。多巴胺也参与对性活动的调节和体温调节。

DA在情感障碍中也起作用。DA挑战试验表明抑郁病人，特别是那些伴有运动迟钝者，脑内DA水平较低；相反，在躁狂病人，特别是由抑郁转变为躁狂时，其DA水平升高。另外，中脑-边缘通路DA递质作用增强，可能与某些精神分裂症的产生有关，这些病人的MAO活性降低。许多神经松弛药（neuroleptics）如安定、苯丙胺等，由于影响中枢DA递质系统的各作用环节，也可产生各种情感和运动方面的行为改变。

三、去甲肾上腺素和肾上腺素

去甲肾上腺素 (NE) 合成过程前两步与 DA 相同, DA 经多巴胺 β 羟化酶 (DBH) 作用再合成为 NE。NE 经甲基转换后即成肾上腺素 (E), NE 及 E 均经由 (MAO-A) 和 (COMT) 的作用降解成为甲氧基羟基苯乙醇。

中枢神经系统内有两大 NE 能通路。①脑桥上部的蓝斑, 含大量 NE 能神经元, 其纤维投射到大脑皮层、下丘脑和丘脑, 以及边缘系统; ②松散地分布于腹外侧被盖等区域的 NE 神经元, 主要投射至基底前脑、下丘脑和杏仁核。此外, 尚有下行 NE 能纤维支配对侧脊髓。在中枢神经系统也存在肾上腺素 (E) 能通路, E 神经元混在外侧被盖区的 NE 能神经元中间, 在背侧延髓也有发现, 主要投射到蓝斑、中脑和下丘脑。E 在中枢功能中作用很小, 孤束核中的 E 能神经元可能参与血压调节。

NE 受体有 4 种类型。① α_1 受体, 属突触后受体; ② α_2 受体, 大多数存在于突触前膜, 对 α 受体激动剂的敏感性超过突触后受体, 其功能是减少突触前神经元 NE 的合成, 部分存在于突触后; ③ β_1 受体, 分布于突触后, 有少量分布在突触前; ④ β_2 受体, 存在于突触后, 此外, 也证明有突触前 β_2 受体存在。上述受体除 α_1 受体外, 均能在受刺激时激活腺苷酸环化酶。

中枢 NE 在情绪、学习与强化、睡眠、觉醒周期, 以及摄食等行为调节方面起作用。

情感性疾病与中枢 NE 通路可能有密切关系。有人推测, 中枢 NE 或 5-羟色胺活性下降可造成抑郁症状, 而增加这两种递质水平可导致躁狂, 因为, ①利血平能耗竭并抑制中枢 NE 储备, 而引起抑郁; ②抗抑郁药物既阻断儿茶酚胺和 5-羟色胺的摄取, 也能有效地阻止其降解。但是, 使用抗抑郁药的急性改变是增加 NE 和 5-羟色胺活性, 但持续用药 1~3 周后却出现如下慢性变化, 即明显降低突触后 β 受体和突触前 α_2 受体的敏感性或活性; 增加 α_1 受体的敏感性; 增加 NE 的释放 (可能由于降低 α_2 受体敏感性之故)。因此, 这些研究者提出抑郁症状可能与 NE 系统过度活动有关。此外, 也有人根据测定儿茶酚胺类排出量并使用“挑战实验”方法证明, 似乎存在两类抑郁病人, 一类表现中枢 NE 活动过强, 另一类则相反。

在中脑腹侧 NE 通路之中安置电极, 可引起自我刺激行为, 说明 NE 可能与自我强化有关。中枢 NE 与紧张觉醒机制有关, 蓝斑后部 2/3 的 NE 神经元可能是快波睡眠的执行机构。有证据表明, NE 神经元也可抑制中缝核的 5-羟色胺神经元活动, 进而影响慢波睡眠。增加丘脑下部外侧区 (LHA) 的活动, 因而造成摄食增加; 有人提出 α 受体管理基本的营养摄取, β 受体则与味觉和选择食物等行为有关。

四、5-羟色胺

色氨酸经酶促反应后形成 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT)。其限速酶 (即色氨酸羟化酶) 的活动需要氧和蝶啶辅助因子 (四氢蝶啶) 参与。5-HT 由 MAO-A 代谢成 5-羟吲哚乙酸而失活。

中枢 5-HT 能神经元集中于中缝核, 以及蓝斑尾部, 极后区 (posterna) 和脚间核区。投射到丘脑、下丘脑、基底神经节、杏仁核、梨状皮层和大脑皮层。5-HT 纤维还可向下支配

脊髓，调整痛觉传入的敏感性。因此，作用于 5-HT 系统的抗抑郁药已被临床广泛应用于控制慢性疼痛。

5-HT 有两种受体。S₁ 受体选择地与 5-HT 结合，活动时需 ATP 和腺苷酸环化酶参与。S₂ 受体选择地与 spiperone 结合，不需上述物质参与。有证据表明，S₂ 受体与 5-HT 能行为反应有关。此外，可能还有突触前的 5-HT 受体，其类型不详。

5-HT 与慢波睡眠有关。损毁中缝核头端，脑内 5-HT 明显下降，动物可出现慢波睡眠减少或不眠状态。注射色氨酸羟化酶抑制剂对氯苯丙氨酸 (PCPA)，可使鼠昼夜节律消失。正常时，5-HT 对杏仁核可能有抑制作用，用实验方法降低脑内 5-HT 水平，将使杏仁核脱抑制，结果实验小鼠出现攻击行为和性活动增加等反应。用 PCPA 或破坏中缝核等方法降低 5-HT 含量，将使痛阈降低，使吗啡的镇痛作用减弱。此外，还与摄食及体温调节有关，还可影响催乳素、生长激素、皮质醇及 β-内啡肽的活动。

5-HT 与情感活动有关。过去认为，5-HT 的降低与抑制有关，而升高与躁狂有关。但近年发现，某些抑郁病人脑脊液中的 5-羟吲哚乙酸水平降低，这些人常伴有较高的焦虑，并有较高的自杀倾向。另外，长期使用抗抑郁药可减少 S₂ 受体的数量，这提示至少在部分抑郁病人中存在 5-HT 的过度活动。

五、乙酰胆碱

乙酰胆碱 (Ach)，由胆碱和乙酰辅酶 A 在胆碱乙酰转换酶作用下合成。Ach 在突触间隙迅速被胆碱酯酶降解成胆碱与乙酸，其中半数胆碱被重新摄入突触前神经元。除了胆碱乙酰转换酶作为限速酶影响外，Ach 的合成很大程度受胆碱和 Ach 水平的反馈调节。

由于中枢 Ach 能神经元分布广泛，且方法学上存在困难，故对中枢胆碱能通路了解得不多。

Ach 能受体分为 M 和 N 两种。中枢 N 受体远比 M 受体少，但也确实存在，且对烟碱的刺激有反应。此外，也可能存在第三种类型的突触前胆碱能受体。

Ach 调节觉醒、快动眼睡眠、痛知觉、学习、记忆、渴和运动机能。

在侧脑室或蓝斑附近注入 Ach，可引起动物产生快波睡眠，推测 Ach 有加强快波睡眠的作用。Ach 活动降低时，由于其对 5-HT 释放的抑制作用减弱，故可以增加慢波睡眠，与此同时，皮层的胆碱能系统可以激活和维持清醒状态。拟胆碱药，槟榔碱等常有明确的镇痛作用，在隔区和中脑中央灰质存在着特异的与此种镇痛有关的功能结构，这说明中枢胆碱能系统在痛与镇痛中有重要作用。隔区-海马-边缘叶胆碱能回路与近期记忆有关，故阿托品等可致遗忘。

在情感活动方面，一般认为，正常人体内环境处于 Ach 和 NE 的动态平衡中，抑郁病人 Ach 活动过强，而躁狂病人则 NE 过强。有人在抑郁病人中见到入睡后快动眼睡眠之间间隔缩短，可能反映了中枢 Ach 能敏感性增高，使用抗抑郁药后可早期纠正此种症状。另有人指出，抑郁病人的皮质类固醇激素混乱，部分地也是 Ach 过度活动的结果。用胆碱能药物进行 Ach “挑战试验”可做为中枢 Ach 功能的评定指标。

Ach 系统功能损害常与某些痴呆有关。例如 Alzheimer 痴呆常有 Meynert 基底核 Ach 能神经元的损害。一般说，痴呆与颞叶新皮质、海马、杏仁核内的 Ach 浓度降低有关。

三环抗抑郁剂、MAO 抑制剂、安定类药物等，常有抗胆碱样副作用，如视力模糊、口干、窦性心动过速、便秘和尿潴留。但 Trazodone 相对副作用较少。抗胆碱药如苯托品 (Benztropime) 常用于治疗安定类药物引起的锥体外系症状，这是由于纠正了因 DA 阻断后的 DA-Ach 失衡现象。但抗胆碱药也可增加迟发运动障碍。

六、组织胺

组氨酸经组氨酸脱羧酶作用形成组织胺 (histamine; Hist)。

Hist 在下丘脑含量最集中，故被认为是向大脑皮层、丘脑、纹状体、伏隔核和海马投射纤维的一种神经递质。

Hist 受体可分为两种，H₁ 受体能被控制变态反应的抗组织胺药物所阻断；H₂ 受体可激活腺苷酸环化酶，存在于新皮层和海马等处。下丘脑及杏仁核有 H₁ 及 H₂ 受体存在。组织胺对生乳素分泌的影响，H₁ 促进而 H₂ 抑制，杏仁核的组织胺刺激生乳素分泌，再慢慢地抑制，脑啡肽促使生长素分泌与 H 受体有关。

七、氨基酸

γ-氨基丁酸 (GABA) 是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质，其他抑制性氨基酸神经递质还有甘氨酸、牛磺酸 (taurine) 及 β-丙氨酸。谷氨酸、门冬氨酸、半胱氨酸和同型半胱氨酸属于兴奋性神经递质。

GABA 是谷氨酸在谷氨酸脱羧酶催化下脱羧而成的，最终在 GABA 转氨酶等作用下代谢成为琥珀酸。上述合成和分解酶均需要 5-磷酸吡哆醛作为激活因素。GABA 可使细胞膜 Cl⁻ 通透性增加。

含 GABA 的神经通路。GABA 广泛分布于黑质、苍白球、下丘脑及小脑和大脑皮层。从纹状体到黑质的传导道中也含有 GABA 细胞，这可能与内啡肽系统有关。

GABA 受体、在中枢至少存在两类 GABA 受体，但未能得到彻底鉴别。

GABA 能神经元的活动可影响焦虑、情绪和进食等的控制。GABA 能神经元受损可导致这些功能的损害及过量摄食。

苯二氮草类 (Benzodiazepines) 可与 GABA 受体上的一个调节蛋白结合，从而促进 GABA 对神经传递的抑制作用。弱安定药的抗焦虑作用与中枢内，特别是杏仁核的 GABA 受体的影响有关。

第三节 皮层内脏相关的发展：心理神经内分泌学

心理神经内分泌学 (psychoneuroendocrinology) 是研究中枢神经生物学、行为与内分泌系统之间基本联系的学科。根据结构的不同，可将激素分为固醇类、肽类和氨基酸 3 类。心理神经内分泌学涉及的主要是中枢肽类活性物质，即神经肽 (neuropeptides)。

在中枢神经系统，肽类可作为神经调质 (neuromodulation) 或神经激素起作用，也可象经典的神经递质一样起作用。现已发现，肽类与生物胺可同时存在于中枢同一神经元的突触末梢中，即所谓“共存递质” (co-transmitters)，当该类细胞受到刺激时，肽类与生物胺可

被一起释放出来。表 4 列有某些已知的“共存递质”。不过据目前所知，任何一类神经细胞内仅存在一种神经肽。中枢许多神经肽类参与通常所称之为激素轴的调节，但在正常和异常行为方面，除了中枢生物胺起主要作用外，神经肽也是重要的调节因素，其详细的机制则了解不多。

表 4 在某些神经元内发现的单胺类和肽类

单胺类	共存的肽类
多巴胺	胆囊收缩素 脑啡肽
去甲肾上腺素	脑啡肽 神经降压素 生长激素释放抑制因子(SRIH)
5-HT	P 物质 促甲状腺素释放素(TRF, TRH)
Ach	脑啡肽 血管活性肽
肾上腺素	脑啡肽

神经肽的合成、储存、释放过程也与神经递质一样，受多种因素的控制和影响。肽类最后在活性肽酶作用下失去活性。

神经肽也有其独特的作用特点，包括远距离发挥作用，影响神经元的时间长、起调整而不是直接传递信息、能协调复杂的行为而不是单一细胞的活动，等等。

下面将分别以各内分泌系统最后激素为线索，讨论下丘脑肽类功能，然后，讨论其他脑区肽类一些可能的作用。

一、CNS-下丘脑-垂体前叶靶腺轴

这一轴的结构基础是下丘脑接受来自边缘系统和皮层的传入冲动，同时释放激素或抑制激素影响垂体前叶功能，垂体释放促激素刺激外周靶腺释放各种激素。外周的激素均对该轴的前面各步过程分别发挥反馈性调节作用。

(一) CRF-ACTH-皮质醇系统 皮质醇水平受控于下丘脑促皮质激素释放素(CRF)和垂体的促肾上腺皮质激素(ACTH)。人类的 ACTH 和皮质醇分泌有昼夜节律，上午 6~7 点钟达最高水平。高皮质醇症，如柯兴氏综合征可伴有抑郁、躁狂、精神错乱和神经症，而阿狄森氏症有冷漠、疲劳和抑郁等行为表现。皮质醇系统参与应激、情绪和其他行为的调控。皮质醇还通过降低 CNS 蛋白质合成而调节有关酶的产生。CRF 和 ACTH 也存在于下丘脑，垂体以外的区域，如脑干、丘脑和边缘系统的 ACTH 可能与注意、记忆和学习过程的调节有关。许多抑郁病人，以及某些躁狂、强迫症、情感分裂或进食异常的病人，可伴有皮质醇水平升高且失去昼夜节律性波动。

(二) GnRH——性激素系统 下丘脑的促性腺激素释放激素(GnRH)，垂体的黄体生

成素 (LH) 和卵泡刺激素 (FSH) 调节雌激素、孕酮和雄激素的合成。它们调节性功能和控制性激素的分泌、青春发育、月经和绝经等；经前紧张综合征则与此系统的功能失调有关。GnRH 主要存在于下丘脑，但在杏仁核和中脑也有发现。有证据表明，GnRH 起神经调质作用，对突触前细胞有抑制和兴奋作用。除对性行为有影响外，也与警戒与焦虑的控制及 CNS 的早期发展有关。神经性厌食可以是性腺调节系统病理改变的一种行为表现，特别是青春前期类型，伴有 GnRH 的水平低下，激素水平缺乏昼夜及月节律等。此外，青春期好发一些精神疾患，可能与性腺调节系统的剧烈变化有联系。

(三) TRH-TSH-甲状腺素系统 甲状腺素 T_3 、 T_4 的调节肽是下丘脑的促甲状腺素释放素 (TRH) 和垂体的促甲状腺素 (TSH)。这个系统对 CNS 的发展起关键作用。成年人甲状腺机能亢进伴有焦虑、不安、易激惹；但冷漠型甲亢也可出现抑郁和退缩，这多见于老年病人中。甲状腺功能减退可表现抑郁、认识功能损害、精神错乱和神经症。TRH 广泛分布于脑内，下丘脑占 25%，其余在大脑皮质、脑干、脊髓、室周区、杏仁核和基底节。TRH 神经元存在于外侧下丘脑、背外侧核，纤维到达正中隆起，背内侧核，神经细胞受刺激释放 TRH，TRH 具有神经递质的特性，对突触后细胞有抑制作用。据认为，除内分泌作用外，TRH 还参与情绪和行为调节。在某些抑郁病人中，注射 TRH 可产生暂时的情绪改变。但有 1/3 严重抑郁病人对 TRH 的反应迟钝，而所有抑郁妇女中约有 1/4 表现不正常的增强反应，这可能与抗甲状腺抗体滴度增加有关。 T_3 也可以作为三环类抗抑郁剂的补充剂，以促进某些个体（特别是妇女）对抗抑郁药的反应性。上述 TRH 和 T_3 的抗抑郁作用可能与其调整 CNS 的 β 受体的数量有关。另一方面，许多急性精神病人入院时的 T_3 、 T_4 水平大大升高，其机制不详。

(四) 生长激素 生长激素的释放受由下丘脑调节的肽生长素释放激素 (GHRH) 和生长素释放抑制激素 (GHRIH) 的调节。在运动和应激时，生长素释放增加。GHRIH 除了分布于下丘脑外，特别集中于大脑皮层和杏仁核；在脑干、基底核和海马中也有发现。GHRIH 也相当于一种神经递质或神经调质，对突触后神经元有抑制作用。GHRIH 的行为效应是使活动减少和镇静。GHRIH 可能作为 Ach 的一种神经调质，而在 Alzheimer 病的发生机制中有重要意义。

(五) 催乳素 催乳素受下丘脑的催乳素释放抑制激素 (PRIH) 和催乳素释放激素 (PRH) 调节。其结构与生长素类似。在睡眠、运动、妊娠、哺乳期间催乳素水平增加。神经松弛药使血液中催乳素含量增加，可能与其阻断结节-漏斗的多巴胺受体有关。这些受体的激活类似于 PRIH 的作用。

(六) 黑色素细胞刺激素 黑色素细胞刺激素 (MSH) 受下丘脑的黑色细胞刺激素释放抑制激素 (MSHRIH) 和黑色细胞刺激素 (MSHRH) 控制。此类物质的中枢作用所知尚少，可能与学习、记忆有关。也有人认为，MSH 和 MSHRIH 具有一定的抗抑郁作用。

二、CNS-下丘脑-垂体后叶轴

加压素 (抗利尿激素) 和催产素均在下丘脑的视上核和室旁核合成，这两个核的神经元投射到垂体后叶，在此释放激素入血。加压素和催产素来自两种不同的前体蛋白，后者同时也产生两种后叶激素运载蛋白 (neurophysins)。这些载体蛋白也可独立地作用于 CNS。

室旁核同时也有纤维投射到杏仁核、蓝斑、丘脑、孤束核、海马和隔核，发挥复杂的功能作用。

疼痛、应激、运动、使用吗啡、尼古丁和巴比妥类可使加压素释放增加，而酒精可使之减少。加压素在注意、记忆和学习过程中起作用，也可能有一定的抗抑郁作用。

催产素具有神经递质作用，似乎对突触后细胞有抑制作用。吮吸乳头引起反射性催产素分泌是典型的神经-内分泌反射过程。

三、CNS-松果体轴

松果体腺细胞内的 5-HT 在 5-羟色胺氮位乙酰化酶和 5-羧吲哚氧位甲基转换酶作用下合成褪黑激素 (MLT)。MLT 是松果体轴的主要神经肽，此外松果体还含有加压素、黄体生成素释放激素 (LHRH) 等肽类。MLT 合成的主要调节者是昼夜周期，在黑暗期间合成增加。松果体的机能调节属于 β 肾上腺能机制，心得安可降低 MLT 的合成。MLT 本身似乎与昼夜节律和性成熟的调节密切相关。

四、其他 CNS 肽类

(一) 内源性阿片样物质 内源性阿片样物质 (endogenous opids) 是体内一大类吗啡样物质的总称。主要的是甲硫氨酸脑啡肽 (met-enkephalin) 和亮氨酸脑啡肽 (leu-enkephalin)。在脑干、杏仁核、皮层、纹状体、丘脑和导水管周围灰质均发现有高浓度的脑啡肽。

α 、 β 和 γ 内啡肽均来自一种非阿片样前体蛋白。 β 内啡肽主要集中在垂体、下丘脑前侧、隔区和导水管周围灰质，在应激时释放增多。

阿片样物质的受体种类较多，但均未能阐明。 μ 受体能优先与吗啡结合，可能与内源性阿片系列的镇痛效应有关。 δ 受体优先与脑啡肽结合，可能是一种阿片受体，主要影响行为和发作阈。其他形式的受体包括 κ 、 σ 、 ϵ 。

内源性阿片样物质的作用可涉及调节疼痛、焦虑和记忆，并与性活动、摄食、体温和血压调节有关。已有报道，在精神分裂症、情感性疾病和摄食异常的病例中发现有各种内源性阿片物质的异常。

(二) P 物质 P 物质可能是背根神经节到脊髓胶质区的初级传入感觉纤维的基本神经递质。下丘脑、正中隆突和基底神经节均有较多的 P 物质存在，此外，也在脑干、杏仁核、海马和大脑皮层中发现。据研究，P 物质也可能是一种递质，兴奋突触后细胞。P 物质可能调整痛知觉和参与运动控制。

(三) 胆囊收缩素 胆囊收缩素 (CCK) 神经元集中在海马和大脑皮质中，神经纤维在海马有丰富分布，正中隆起及垂体后叶也有分布。据认为，CCK 与饱感觉有关。CCK 在伏隔核与 DA 共存，有人认为它与精神分裂症有关。

(四) 血管活性肠肽 血管活性肠肽 (VIP) 是一种 28 肽酰胺，可能也起着神经递质的作用。在大脑皮质、海马、杏仁核和隔核有 VIP 神经元的细胞体和纤维分布，在下丘脑也有其神经末梢存在。其功能可能参与局部脑血液调控，扩张脑血管，提高神经元的兴奋性。此外，在外周植物神经，VIP 与 Ach 共存，在中枢内 VIP 与生物胺共存，引起人们关注。

(五) **血管紧张素 II** 血管紧张素 II 神经元在室旁核及穹隆周围存在, 神经末梢广泛分布于包括正中隆起在内的下丘脑区, 整个边缘系统中均有纤维存在。在 CNS 中起神经调质作用, 可促进饮水, 升高血压和促使加压素释放。

(六) **神经降压素** 神经降压素神经元主要集中在扣带、海马、正中隆起、杏仁核及垂体。在下丘脑、黑质、伏隔核、隔区、脊髓、脑干、三叉神经运动核等处有纤维存在, 参与疼痛、敏感性、觉醒和体温的调节, 还促进生乳素及 ACTH 分泌。

此外, 还有许多 CNS 肽类如蛙皮肽 (bombesin)、缓激肽、降钙素、心脏激活肽 (cardioexcitatory peptides)、肌肽、胃泌素、胃泌素抑制肽、胰高血糖素、胰岛素、胃动素、神经元生长因子、神经元多肽、促胰液素、睡眠诱导肽等等。

第四节 皮层内脏相关的发展: 心理神经免疫学

心理神经免疫学是心理神经内分泌学的延伸, 将神经系统生物学、行为与免疫系统的关系包括在内, 它是皮层内脏相关思想在当代神经内分泌生理学的基础上进一步的深入发展。根据疾病的生物心理社会模式, 这方面的研究是从两个方面来证实环境因素如何影响免疫功能的。在宏观上, 它通过临床及动物实验来证实环境应激可以影响免疫系统; 在微观上, 它进一步探讨心理神经内分泌影响是如何作用于免疫系统的。

一、心理免疫研究的宏观观察——情绪、免疫与躯体疾病

临床及部分疾病的动物模型研究, 证明许多躯体疾病的发生发展可能与心理社会因素通过免疫系统的作用有关。

(一) **感染性疾病** 感染疾病的发生, 有时与个体的精神状态有很大关系。如“战壕口炎”往往发生于紧张的战斗期间, 这是由于口腔的共生菌侵入齿龈引起。据认为这是因为高度精神紧张影响了口腔的免疫防御功能。此外, 也有人证明长期的紧张与链球菌感染的增加有关 (Meyer, 1962)。经受巨大的心理压力者其患单核细胞增多症机会增多, 而患此病后, 由于心理因素影响免疫反应, 可使病程延长而影响康复 (Gow, 1985; White, 1985)。

Friedman (1965) 发现, 单独紧张刺激或单独接种柯萨奇 B-2 病毒, 在小鼠身上均不引起疾病; 但两种因素同时存在时, 却可使病毒感染成功。

(二) **肿瘤** (见第 20 章)。

(三) **自身免疫性疾病** Baker (1981) 报告, 类风湿关节炎发病前 3 个月生活事件明显增多, 而且个体对这些事件的反应特点往往是焦虑、激怒, 而不是抑郁, 例如事件中没亲属死亡的报告、都是一些不自愿的工作变动、重要的人际联系的结束等。其他许多研究也都显示, 社会环境应激, 个人情绪因素在类风湿性关节炎的发病学中有联系。Henderic (1971) 发现, 22 名近期发病者中免疫球蛋白升高的有 8 人, 这 8 人均报告有明显的生活事件。

Kekola (1973) 在一个综合研究中观察到: 类风湿性关节炎病人比其他病人有更多的情绪障碍; 类风湿性关节炎的发生、恶化、改善与人际关系有联系。有人发现, 对类风湿性

关节炎病人使用暖和气候进行疗养和治疗,以便转移患者对个人生活问题的注意力,能有立竿见影的疗效(Johansson, 1975)。这里还有一个动人的报告,即使用大笑作为治疗手段,而放弃具有强烈应激气氛的医院环境和对“严重胶原疾病”的不懈的治疗过程,结果反而有效(Cousins, 1976)。

注射某些特殊物质造成实验性关节炎,将实验动物分成3组,一组不予打扰,二组定期移动并暴露在猫前(每天4次,每次10分钟,共两周),第三组与第二组相同,但不加猫。结果第一组大鼠40%发展成关节炎,第二、三组则分别为10%和3%。作者解释,慢性应激可能增加关节炎发生率,但重复的急性应激反应,反而有保护作用。

二、心理与免疫系统的微观联系——神经免疫调节研究

近年的许多重要研究结果证明,免疫系统与神经系统有解剖学和生理学上的联系。例如,已知淋巴结接受交感神经纤维支配;胸腺有肾上腺能和胆碱能双重纤维的支配;淋巴细胞表面具有上述两类神经能的受体;下丘脑视前区的损害可导致胸腺退化和脾脏淋巴细胞减少;海马的损害引起T淋巴细胞的增加;ACTH、脑啡肽、 α -内啡肽可直接减少抗体产生,等等(Guillemin, 1985; Aarli, 1983; Livnat, 1985; Waksman, 1985)。

Rogers (1979) 提出,心理社会因素通过免疫系统与躯体健康和疾病的联系,可能有3方面的内容:

(1) 可能涉及下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴:多年来已知,应激造成暂时性皮质醇水平升高,而后者对细胞免疫有损伤作用。不过,此一现象是复杂的,因为长期的应激与短时应激不同,有时可使细胞免疫功能增强。

(2) 可能涉及植物神经系统:例如淋巴细胞上有 β 肾上腺能受体,交感神经系统释放的儿茶酚胺类可以影响其功能。

(3) 中枢神经可能直接与免疫系统有联系:这可用于解释前述Ader等人实验中的条件反应性免疫功能的改变。Besedovsky (1977) 发现,免疫大鼠可立即增加其下丘脑腹内侧核的电活动,因而推测抗原刺激与下丘脑功能之间可能有某些传入联系。这一设想也得到另一实验的支持,即刺激下丘脑部位,可有防止过敏性反应的作用。

上述见解,如今已为日益增多的研究所支持。如:①阿片受体及其内源性配体(脑啡肽、内啡肽类)的证实;②淋巴细胞上的阿片受体及其它生物胺和神经肽受体的证实;③淋巴细胞致敏后释放的淋巴样组织因子(包括免疫反应性激素样物质)。这些研究强烈提示,中枢神经系统与免疫系统之间存在着交互作用,其中介过程可能是下丘脑释放CRF,促使垂体释放ACTH及内啡肽(与ACTH共同释放),它们可能对CRF及阿片黑素皮质素(opiomelanocortin, 即ACTH或内啡肽)这两大神经元系统有影响。因为,脑内的这些神经元可能是来自免疫系统的反馈效应的靶组织。Joseph (1985) 等用普遍作用于神经肽CRF、 β -内啡肽及ACTH的抗血清作这些激素在整个脑内的组织化学标测。结果表明,CRF神经元核群广泛分布于前脑、脑干及脊髓。而中枢阿片黑素皮质素系统主要集中于下丘脑弓状核区及延髓孤束核。它们都有纤维与前脑及脑干有广泛联系。对脑干及脊髓内这些系统的分析表明,这些肽类系统在某些植物性内脏的和自稳机制的整合中起作用。Blalock和Smith (1985) 通过实验研究提出,免疫及神经内分泌系统通过肽类激素与受体系统有相互发送信

号的能力。

(浙江医科大学 姜乾金)