

• 论 著 •

# 军事应激对军人部分生化生理指标的影响

郭学青<sup>1</sup>, 高宏伟<sup>1</sup>, 张 岩<sup>2</sup>, 路 路<sup>1</sup>, 彭 颖<sup>1</sup>, 刘 杰<sup>1</sup>

(1. 北京军区总医院 263 临床部检验科, 北京 101149; 2. 北京军区总医院神经外科实验室, 北京 100070)

**摘 要:**目的 选择与应激相关的生化生理指标, 研究并探讨军事应激对军人部分生化生理指标的影响。方法 随机选取参加阅兵军事人员 60 例, 采用酶联免疫吸附(ELISA)法分别检测阅兵前、后军人免疫相关指标和氧化还原过程相关指标的血清水平, 并对军事心理应激引起的标志物显著性改变的机制进行探讨。结果 军人血清肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 6、促肾上腺皮质激素释放因子、前列环素、胃泌素和超氧化物歧化酶水平显著升高。结论 军事应激状态对机体免疫系统、神经内分泌系统和氧化还原过程具有重要的影响, 肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 6、促肾上腺皮质激素释放因子、前列环素、胃泌素和超氧化物歧化酶等可作为观察机体应激状态的生化标志物。

**关键词:**军事医学; 应激; 心理学; 生化生理指标

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.012

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)11-1173-03

## The influence of military stress on some physiological and biochemical indexes

Guo Xueqing<sup>1</sup>, Gao Hongwei<sup>1</sup>, Zhang Yan<sup>2</sup>, Lu Lu<sup>1</sup>, Zhang Ying<sup>1</sup>, Liu Jie<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratories, No. 263 Clinical Department of The Military General Hospital of Beijing Command, Beijing 101149, China; 2. Department of Neurosurgery, General Hospital of Beijing Command, Beijing 100070, China)

**Abstract:** Objective To explore the influence of the military stress on some stress related blood physiological and biochemical indexes. **Methods** 60 soldiers, who took part in a military parade, were selected at random and detected for the changes of the serum levels of immunity and oxidation-reduction system related indexes by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The further analysis was performed to investigate the mechanism of the changes of serum markers induced by military stress. **Results** Six of all serum markers increased significantly, including tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), corticotropin-releasing factor (CRF), prostacyclin (PGI), gastrin (Gas) and superoxide dismutase (SOD). **Conclusion** The military stress can affect immunity, endocrine and oxidation-reduction system. TNF- $\alpha$ , IL-6, CRF, PGI, Gas and SOD can be used as biomarkers to monitor the stress status of body.

**Key words:** military medicine; stress; psychology; physiological and biochemical indexes

应激是指机体受到各种应激原(心理、躯体、环境等)刺激时出现的以交感神经兴奋和下丘脑-垂体-肾上腺皮质分泌增多为主的一系列神经内分泌反应, 以及由此引起的机体各种功能和代谢改变<sup>[1]</sup>。机体内环境的稳定主要依靠神经内分泌系统、免疫系统和体内氧化还原平衡状态的维持。应激反应时, 维持机体内环境稳定的 3 个要素均发生显著的变化<sup>[2-3]</sup>。研究证实, 应激可导致胃肠激素中的胃泌素升高继而引起胃肠道功能的改变, 还可以导致细胞因子和激素的改变, 引起免疫系统和激素分泌系统疾病<sup>[4-5]</sup>。应激导致交感神经系统激活后引起细胞表面黏附分子增高, 与应激引起的白细胞增多相关, 参与免疫调节<sup>[6]</sup>。资料显示, 常见病中约 50%~70% 与应激有关, 军事活动中强烈的环境适应和心理应激调节不良, 常发生精神障碍和多种严重疾病, 使人丧失战斗力, 是造成部队战斗与非战斗减员的重要因素之一<sup>[7]</sup>。积极主动地进行心理干预治疗可取得良好的效果, 有利于缓解由应激造成的战斗力减弱, 可提升军队综合素质。但目前没有适宜的检验指标来检测机体的应激状态, 以确定心理干预的最佳时机。因此, 本研究筛选了 12 项与免疫系统[TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、IL-8 和 sICAM-1]、内分泌系统[促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)、皮质醇、醛固酮(ALD)、胃泌素(Gas)和前列环素(PGI)]及机体抗氧化还原能力[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]相关的应激指标, 通过应激前、后这些指标存在的显著性变化, 筛选出能够客

观评价机体应激状态的生化标志物, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选取 2009 年参加国庆阅兵的阅兵村某机械化部队男性军人 60 例; 年龄 19~30 岁, 平均 23.9 岁; 文化程度为高中至大学本科, 军衔为战士至上尉, 所有受试者均排除机体和神经免疫系统的疾病。

### 1.2 方法

**1.2.1 血液样本采集** 分别于入阅兵村 1 周后未训练前及阅兵后第 2 天(2009 年 10 月 2 日)晨起 7~8 时, 在静息状态下采集空腹受试者血液样本 5 mL, 为肘静脉采血, 采血方法为真空采血法。全血收集在含有分离胶的管内, 采血后立即颠倒混匀取血管 4~5 次, 勿剧烈震荡。5~10 min 后, 以离心半径 8 cm, 3 000 r/min 分离血清样本, 分装并冻存于 -70 °C 备测。严格按照上述程序进行血液样本采集, 并严格质控。

**1.2.2 血清学指标检测** 血清充分溶解, 室温平衡, 按照酶联免疫吸附试剂盒的操作说明检测待测样本, 每批样本的检测均设阳性及阴性对照。同时, 将标准品进行梯度稀释后与待测样本同时检测, 绘制标准曲线。每例待测样本设置 5 个复孔。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件对本研究中的相关数据进行统计学处理。所有实验数据均以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。结果采用配对样本  $t$  检验 ( $\alpha=0.05$ , 双侧检验), 为减少第一类错误的概率, 对 11 个检测项目采用 Bonferroni 方法进行了多重

检验校正,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 免疫系统的应激相关指标

共检测了 5 项相关指标,

TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、IL-8 和 sICAM-1,发现 IL-6 和 TNF- $\alpha$  在应激前、后比较,差异有统计学意义,结果见表 1。

表 1 应激指标统计分析结果

| 分类     | 项目                              | 应激前                | 应激后                | <i>t</i> | <i>P</i>              |
|--------|---------------------------------|--------------------|--------------------|----------|-----------------------|
| 免疫系统   | IL-2( $\mu\text{g/L}$ )         | 1.45 $\pm$ 0.57    | 1.27 $\pm$ 0.57    | 1.551    | 0.129                 |
| 免疫系统   | IL-6( $\text{ng/L}$ )           | 2.33 $\pm$ 0.42    | 2.85 $\pm$ 0.55    | -4.633   | 3.8 $\times 10^{-5}$  |
| 免疫系统   | IL-8( $\text{pg/mL}$ )          | 199.94 $\pm$ 39.32 | 218.51 $\pm$ 39.03 | -2.334   | 0.025                 |
| 免疫系统   | TNF- $\alpha$ ( $\text{ng/L}$ ) | 85.44 $\pm$ 17.18  | 109.50 $\pm$ 22.9  | -4.804   | 2.0 $\times 10^{-5}$  |
| 免疫系统   | sICAM-1( $\text{ng/L}$ )        | 98.65 $\pm$ 20.81  | 100.16 $\pm$ 25.1  | -0.301   | 0.765                 |
| 内分泌系统  | CRF( $\text{ng/L}$ )            | 88.10 $\pm$ 16.1   | 115.76 $\pm$ 21.78 | -6.384   | 1.4 $\times 10^{-7}$  |
| 内分泌系统  | Cortisol( $\mu\text{g/L}$ )     | 23.34 $\pm$ 5.59   | 24.79 $\pm$ 7.11   | -0.993   | 0.327                 |
| 内分泌系统  | ALD( $\text{ng/L}$ )            | 29.70 $\pm$ 7.82   | 33.95 $\pm$ 8.91   | -2.129   | 0.039                 |
| 内分泌系统  | PGI( $\text{ng/L}$ )            | 21.79 $\pm$ 3.73   | 29.28 $\pm$ 4.22   | -8.478   | 1.8 $\times 10^{-10}$ |
| 内分泌系统  | Gas( $\text{ng/L}$ )            | 47.03 $\pm$ 10.37  | 57.39 $\pm$ 13.29  | -4.221   | 1.4 $\times 10^{-4}$  |
| 氧化还原相关 | MDA( $\text{mmol/L}$ )          | 1.44 $\pm$ 0.3     | 1.46 $\pm$ 0.29    | -0.208   | 0.836                 |
| 氧化还原相关 | SOD( $\text{U/mL}$ )            | 41.24 $\pm$ 23.28  | 62.93 $\pm$ 15.68  | -4.615   | 4.0 $\times 10^{-5}$  |

2.2 内分泌系统的应激相关指标 本研究主要对与应激密切相关的下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素系统和胃肠激素进行了研究,前者包括 CRF、Cortisol、ALD,后者包括 Gas 和 PGI。研究发现,CRF 在应激前、后差异有统计学意义,升高了近 30%。可见,CRF 在应激过程中起着重要的作用,另 2 项指标未发现显著改变。而胃肠激素均显著升高,经多重检验校正后差异有统计学意义。PGI 和 Gas 应激前分别为 (21.79 $\pm$ 3.73) 和 (47.03 $\pm$ 10.37) ng/L,应激后分别为 (29.28 $\pm$ 4.22) 和 (57.39 $\pm$ 13.29)ng/L, $P$  值分别为 1.8 $\times 10^{-10}$  和 1.4 $\times 10^{-4}$ 。

2.3 氧化还原状态的应激相关指标 机体的氧化还原系统与应激状态相关,本研究观察了 MDA 和 SOD 2 项指标在应激前、后的变化,发现 SOD 在应激后显著升高( $P=4.0\times 10^{-5}$ )。

## 3 讨 论

IL-6 主要来源于单核巨噬细胞、Th2 细胞和神经细胞,可活化 B、T 细胞,调节免疫反应,也可调节神经系统。研究显示,机体受应激刺激时,血浆 IL-6 水平显著升高<sup>[8-9]</sup>。作者也发现,IL-6 水平在应激前、后显著升高( $P=3.8\times 10^{-5}$ ),与文献报道一致。其机制可能是由于应激导致机体下丘脑-垂体神经系统的 IL-6 型神经元分泌 IL-6 增多,进入外周血循环所致<sup>[8]</sup>。另外研究还显示,IL-6 可作用于中枢引起神经内分泌的变化,与胃泌素增多的作用一致,共同参与应激性溃疡的形成<sup>[10]</sup>。

TNF- $\alpha$  主要由单核-巨噬细胞分泌,调节机体的免疫功能,如何提高中性粒细胞的吞噬能力,促进 T 细胞增殖和分化等。TNF- $\alpha$  还可通过刺激其他细胞产生 IL-6。Bailey 等<sup>[11]</sup>报道,处于应激状态下的小鼠受刺激后,TNF- $\alpha$  水平显著升高。可见,TNF- $\alpha$  在机体应激状态下具有重要的作用。作者也发现,TNF- $\alpha$  水平在应激后升高了近 30%,应激前后水平比较,差异有统计学意义( $P=2.0\times 10^{-5}$ ),与以前的报道一致<sup>[3,11]</sup>。但也有文献报道,TNF- $\alpha$  水平在应激后降低,可能是机体所处的应激时期不同造成的研究差异,具体原因尚待进一步研究

确证<sup>[12-13]</sup>。

SHG 是主要由胃窦 G 细胞分泌的 1 种肽类激素,几乎对整个胃肠道均有作用,其最主要作用是刺激胃酸分泌,促进胃窦、胃体收缩,增加胃肠道的运动。胃酸分泌过多会导致消化性溃疡和胃黏膜糜烂,许涛等<sup>[4]</sup>的报道也证实心理应激过程可导致血清胃泌素的升高,与作者的研究一致。应激引起 HPA 轴活动加强,糖皮质激素分泌增加,同时,迷走神经兴奋促进胃泌素的分泌<sup>[14]</sup>。

PGI 可刺激胃黏膜上皮细胞的腺苷环化酶受体增加 cAMP 的表达,继而促进胃黏液和碳酸氢盐的分泌,抑制胃酸分泌,起到保护胃黏膜组织的作用<sup>[15]</sup>。本研究发现,应激后 PGI 显著升高,说明应激后机体胃黏膜受到损伤,促进了 PGI 的合成和释放,使机体处于保护胃黏膜的代偿期,与本研究所发现的 SOD 代偿性增高佐证表明,机体在应激后受到了损伤,并且启动了代偿机制,降低应激对机体的损害。

CRF 在应激反应中,通过自主神经系统和 CRF 受体的作用,可抑制胃排空和刺激结肠运动,其抑制胃排空具有剂量相关性<sup>[16-18]</sup>。研究发现,应激后 CRF 升高了近 30%,与应激状态下 CRF 的功能报道一致<sup>[17]</sup>。同时胃泌素也显著升高,促进胃酸分泌,导致胃黏膜受损加剧,易引起胃溃疡的发生。

MDA 和 SOD 是反映脂质过氧化程度的 1 对指标。MDA 是脂质过氧化反应的最终产物,测定 MDA 可反映组织中自由基的水平和脂质过氧化程度,本研究中未发现应激前、后有显著性改变。SOD 是 1 种能够催化超氧化物,通过歧化反应转化为氧气和过氧化氢的酶。它广泛存在于各类动物、植物、微生物中,是 1 种极其有效的抗氧化剂,能抵御超氧阴离子自由基对细胞的破坏。研究显示,SOD 可以降低自由氧的生成和氧化应激,可抑制内皮活化,控制黏附分子表达和白细胞、内皮的相互作用,影响免疫系统功能。本研究显示,应激后 SOD 水平显著上升,与文献<sup>[2]</sup>报道一致。推测可能是应激造成机体内超氧阴离子自由基升高,导致 SOD 代偿性增高所致,具体机

制尚待阐明。综上所述,机体在应激状态下可发生多个系统的改变,可以影响到神经内分泌系统、免疫系统和机体的氧化还原状态,导致应激相关疾病<sup>[2-3,19]</sup>。本文重点研究了与这 3 个方面相关的 12 项生化指标在军事应激前、后的变化,发现了一些具有显著性改变的生化标志物,可用于临床监测受试者的应激状态,有利于选取合适的时机进行心理干预治疗,取得良好的疗效,缓解由应激造成的战斗力减弱。

参考文献

[1] 丁寿根. 应激过程中下丘脑-垂体-肾上腺轴的调控机制[J]. 国外医学军事医学分册, 1994, 11(1): 9-14.

[2] 孙永建, 王前. 热应激预处理对大鼠肢体缺血再灌注后血清丙二醛、超氧化物歧化酶的影响[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(6): 506-508.

[3] 程传苗, 李兆申, 黄文, 等. 军事应激对军人心理和免疫内分泌系统的影响[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(3): 189-190.

[4] 许涛, 李兆申, 彭国林, 等. 军事应激对新兵消化道疾病相关激素水平的影响[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(3): 193-195.

[5] Gomez-Merino D, Drogou C, Chennaoui M, et al. Effects of combined stress during intense training on cellular immunity, hormones and respiratory infections[J]. Neuroimmunomodulation, 2005, 12(3): 164-172.

[6] Redwine L, Snow S, Mills P, et al. Acute psychological stress: effects on chemotaxis and cellular adhesion molecule expression [J]. Psychosom Med, 2003, 65(4): 598-603.

[7] 许涛, 孙波, 邹晓平, 等. 新兵上消化道疾病与军事训练、心理应激特征关系的调查[J]. 人民军医, 2003, 46(7): 378-380.

[8] Jankord R, Zhang R, Flak JN, et al. Stress activation of IL-6 neurons in the hypothalamus[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010, 299(1): 343-351.

[9] Ishibashi S, Takeuchi H, Fujii K, et al. Length of laparotomy inci-

sion and surgical stress assessed by serum IL-6 level[J]. Injury, 2006, 37(3): 247-251.

[10] 赵怡, 张学庸. 白细胞介素 6 在应激性溃疡大鼠脑及胃黏膜中的表达[J]. 军医进修学院学报, 2002, 23(1): 38-40.

[11] Bailey MT, Kinsey SG, Padgett DA, et al. Social stress enhances IL-1 beta and TNF-alpha production by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-stimulated CD11b+ cells[J]. Physiol Behav, 2009, 98(3): 351-358.

[12] 郭庆秋, 颜军, 孙开宏. 运动训练对心理应激机体肿瘤坏死因子  $\alpha$  的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(8): 142-143.

[13] Yong KK, Michael M. The role of the cytokine network in psychological stress[J]. Acta Neuropsychiatrica, 2003, 15(3): 148-155.

[14] 张爽, 刘海峰, 张成岗. 应激性胃黏膜损伤发病机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(17): 1697-1701.

[15] 李兆申, 杜奕奇, 许涛. 军事心理应激与胃肠疾病的关系[J]. 人民军医, 2003, 46(12): 717-719.

[16] Ohmura Y, Yoshioka M. The roles of corticotropin releasing factor(CRF) in responses to emotional stress; is CRF release a cause or result of fear/anxiety[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2009, 8(6): 459-469.

[17] 彭随风, 刘诗. CRF 与应激相关的胃肠动力和内脏感觉改变的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007, 16(3): 294-297.

[18] Coskun T, Bozkurt A, Alican I, et al. Pathways mediating CRF-induced inhibition of gastric emptying in rats[J]. Regul Pept, 1997, 69(3): 113-120.

[19] Chandrashekar S, Jayashree K, Veeranna HB, et al. Effects of anxiety on TNF alpha levels during psychological stress[J]. J Psychosom Res, 2007, 63(1): 65-69.

(收稿日期: 2011-01-11)

(上接第 1172 页)

Correlation between growth control, neoplastic potential and endogenous connexin43 expression in HeLa cell lines implications for tumor progression[J]. Carcino Genesis, 2000, 21(2): 311-315.

[20] Sanchez AR, Paino T, Herrero GS, et al. Tolbutamide reduces glioma cell proliferation by increasing connexin43, which promotes the up-regulation of p21 and p27 and subsequent changes in retinoblastoma phosphorylation[J]. Glia, 2006, 54(2): 125-134.

[21] Edgar R, Gisela W, Edward L. Gap junction intercellular communication and benzene toxicity[J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(1/2): 229-232.

[22] 张曦, 陈幸华, 刘林. 外周血干细胞移植患者骨髓基质细胞粘附功能的变化[J]. 医学研究生学报, 2003, 16(8): 590-593.

[23] 司英健, 张曦, 陈幸华. Cx43 介导的间隙连接细胞间通讯与造血调控[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(2): 141-143.

[24] Liu Y, Zhang X, Chen XH. Up-regulation of Cx43 expression and GJIC function in acute leukemia bone marrow stromal cells post-

chemotherapy[J]. Leukemia Research, 2010, 34(5): 631-640.

[25] Clairmont A, Sies H. Evidence for a posttranscriptional effect of retinoic acid on connexin43 gene expression via the 3'-untranslated region[J]. FEBS Lett, 1997, 419(2/3): 268-270.

[26] Zhand X, Ren Z, Zuo J, et al. The effect of all-transretinoic acid on gap junctional intercellular communication and connexin 43 gene expression in glioma cells[J]. J Chin Med Sci, 2002, 17(1): 22-26.

[27] Rosendaal M, Green CR, Rahman A, et al. Up-regulation of the connexin43 gap junction network in haemopoietic tissue before the growth of stem cells[J]. J Cell Sci, 1994, 107(Pt 1): 29-37.

[28] Ransjo M, Sahli J, Lie A. Expression of connexin 43 mRNA in microisolated murine osteoclasts and regulation of bone resorption in vitro by gap junction inhibitors[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 303(4): 1179-1185.

(收稿日期: 2011-03-07)