

· 心理学 ·

职业倦怠与焦虑的相关性及其生物学基础研究*

刘姣姣 奚耕思[△] 刘 倩 薛丽娟

(陕西师范大学生命科学学院 动物生殖与发育实验室 陕西 西安 710062)

摘要 职业倦怠作为当前社会从业人员普遍存在的心理现象,其生理机制主要与长期过度应激引起神经系统的紊乱相关,焦虑与职业倦怠关系密切,都受到神经系统和内分泌系统共同调节。神经系统中神经递质及其受体如 5-羟色胺,去甲肾上腺素和多巴胺的异常,导致焦虑的发生,可能诱发了职业倦怠。本文从激素水平、分子水平、基因水平三个方面分别阐述了职业倦怠发生和焦虑发生的机制以及两者之间相互作用的生物原理,为今后职业倦怠的心理预防以及基因治疗提供了生物医学研究相关的基础理论,也为职业倦怠易感人群,尤其是女性易感人群的焦虑情绪产生的机制研究奠定了详尽的生物医学方面的基础。

关键字 职业倦怠 焦虑 5-羟色胺

中图分类号 R395 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 21-4131-05

Research on the Relevance between Job Burnout and Anxiety and Their Biological Basis*

LIU Jiao-jiao, XI Geng-si[△], LIU Qian, XUE Li-juan

(Animal Reproduction and Development Laboratory, College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an Shaanxi, 710062 China)

ABSTRACT: Burnout of employees is a popular social psychological phenomenon, and its mechanism may mainly be due to the same long-term excessive stress-related nervous system disorders. Burnout and anxiety are closely related with each other and both are regulated by the nervous system and endocrine system. The abnormalities of neurotransmitters and relevant receptors in nervous system such as 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and dopamine may lead to anxiety, and further to induce burnout. This paper was expounded the occurrence of job burnout and anxiety in the aspects of hormone level, molecular level and gene level, as well as the interaction of the two. It provided some biomedicine related basic theories for job burnout psychological prevention and gene therapy, and also laid biomedicine related foundation for the research of the mechanism of the causes of anxiety for the job burnout-sensitive crowd, especially for the female job burnout-sensitive crowd.

Key words: Burnout; Anxiety; 5-HT

Chinese Library Classification: R395 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)21-4131-05

前言

职业倦怠 (burnout) 又称作过度疲劳综合症 (burnout syndrome), 1974 年由 Freudenberger 首次提出, 用来特指从业者在工作中所感受到的情感耗竭、身心疲惫、工作投入度降低、工作成就感下降等一系列消极状态^[1]。职业倦怠是目前社会从业人员普遍存在的心理现象, 多发生在教师、医护人员、军人、司机及管理人员等有情绪压力且从事与人际关系密切的工作者身上。职业倦怠导致多种身心疾病发生如抑郁症^[2]、二型糖尿病^[3]、睡眠障碍^[4]等。1982 年 Carroll 提出职业倦怠的生物学模式, 强调个体与所处环境的关系, 认为职业倦怠是一种机体在生态环境适应能力上的功能失常现象。Willism Oslen 将焦虑同工作中超负荷的压力相关联, 而职业倦怠正是长期在繁重的工作环境中应激压力的结果, 由此推断职业倦怠与焦虑密切相关。有研

究表明适度的焦虑可以提高人的应激性, 能够更好的调节自身以适应环境, 但是长期的严重的焦虑则会发展为个体倦怠, 影响人的正常生活, 甚至引起心理和身体疾病。

1 职业倦怠与焦虑的关系

职业倦怠对个体生理、心理、行为都有巨大的影响。在心理上的反应主要有焦虑、情绪低落、注意力和记忆力下降。1988 年, Kahill 认为职业倦怠对心理的影响主要有焦虑、抑郁和沮丧等, 有研究证实长期的职业倦怠引发个人的焦虑, 并且使个人应对焦虑的能力显著下降, 形成职业倦怠造成焦虑, 焦虑加剧职业倦怠的恶性循环。职业倦怠中应用最为广泛的测量工具--MBI (Maslach Burnout Inventory) 测量表将职业倦怠定义为焦虑、抑郁睡眠紊乱和身体亚健康。焦虑是个体的一种心理障碍表现形式, 属于职业倦怠的症状之一。

* 基金项目 陕西师范大学思想政治教育研究项目 (SZYB11001)

作者简介 刘姣姣 (1988), 女, 硕士研究生, 研究方向 动物生殖与发育, 15991764189, E-mail: liujiaojiao0503@yahoo.cn

[△]通讯作者 奚耕思 (1956), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向 动物生殖与发育, E-mail: xigengsi@snnu.edu.cn

(收稿日期 2012-01-20 接受日期 2012-02-25)

1.1 职业倦怠的心理学和生理学机制

职业倦怠的心理症状表现为个体感到压抑、愤怒、焦虑、沮丧和自我贬损等负性情绪,并出现认知下降、注意力涣散和心神不宁,生理症状是机体长期处于亚健康状态,经常产生疲劳感、失眠、头疼、恶心反胃、食欲不振和肌肉酸痛,并时常关联由心理压力引起的疾病,如溃疡、肠道疾病、心率失调、内分泌功能紊乱、血压升高和免疫功能低下等。行为症状是个体常出现如孤僻、具有攻击性、过分活跃、频繁吸烟、酗酒以及滥用药物等行为,主要是为了缓解个体自身超负荷的压力感。研究表明,产生职业倦怠的个体患感冒、流感以及肠胃炎的几率比其他健康个体更大^[5]。

Vasiljuk 研究得出职业倦怠是个体持续的不断增长的应激过程,Cherniss 认为职业倦怠包括三个阶段:第一阶段是应激过程,即个体感受自身需求与工作要求之间的不平衡差距;第二阶段是个体发生疲劳过程,即短期的、即时的情绪紧张、机体疲劳和情感耗竭;第三阶段是个体防御性应对,包括一系列个体在工作中的行为和态度的改变,如以疏远和机械单调的方式对待工作中的服务对象、忽视工作规定而优先考虑自身的需要、对待职业抱有玩世不恭的态度。

有研究认为职业倦怠作为压力应激的一种状态可能和自主神经系统 (autonomous nervous system,ANS) 以及下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴) 关系密切。目前大多数研究主要集中在短期急性压力与职业倦怠的产生之间的联系。在压力应激阶段初期,ANS 中的交感神经系统被激活,同时副交感神经系统被抑制,儿茶酚胺 (catecholamine,CA) 和皮质醇 (cortisol, COR) 分别通过 ANS 及 HPA 轴释放到外周血液系统中,两者共同导致了心率升高和血压上升,新陈代谢效率降低。当短期压力结束,机体通过自我调节作用再度恢复正常^[6]。应激实验证明,COR 主要通过促进去甲肾上腺素系统中受体的基因表达来强化 CA 的作用。

但当机体处于长期的、周期性的工作压力应激下,ANS 以及 HPA 轴的调节能力长时间被抑制。即 HPA 轴兴奋性增加,导致 HPA 轴的负反馈回路被抑制,该系统的相关受体如海马中盐皮质激素受体和糖皮质激素受体的基因处于长期活跃状态,使得神经递质和激素过量表达,血液中肾上腺素 (adrenalin, ADR) 和 COR 的含量异于正常值,同时海马中 5-羟色胺受体基因异常表达,神经传导功能降低,中枢神经系统中下丘脑、腺垂体、边缘神经系统海马和肾上腺等神经系统以及器官系统受到损伤。

1.2 焦虑的生理学机制

关于焦虑的生理学机制现普遍公认的有神经递质学说和神经内分泌功能紊乱学说,神经递质学说主要涉及 5-羟色胺系统、去甲肾上腺素系统和 γ -氨基丁酸系统,神经内分泌功能紊乱学说主要与 ATCH 与 COR 分泌过量、催乳素 (prolactin, PRL) 的水平升高等 HPA 轴和下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamic-pituitary-gonad axis,HPG) 轴活动异常相关。相关研究证实,具有焦虑情绪的个体存在着 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine,5-HT)抑制 PRL 的分泌,并同去甲肾上腺素 (Norepinephrine,NE) 和多巴胺 (Dopamine, DA)共同作用于下丘脑和垂体从而调节 PRL 的分泌。HPA 轴的过度活跃同 5-HT 受体相

关,而且 5-HT 的活动异常还会导致 ATCH 的分泌紊乱。可以认为神经系统与内分泌系统共同调节着个体的焦虑反应。

2 职业倦怠和焦虑相关的生物学因素

职业倦怠和焦虑情绪同属于个体心理应激失调反应,当机体受到外界压力时,交感神经接受刺激产生兴奋,NE 分泌过量;个体应激的压力轴被激活,5-HT 活动的异常导致 HPA 轴异常活跃,当持续外界刺激时,机体的神经系统和内分泌系统相关基因产生等位基因突变,使得机体的某些生物学指标发生变化,最终导致机体产生高血压、糖尿病和神经性皮炎等身心疾病。随机抽样调查中老年高血压患者,焦虑抑郁量表的结果显示高血压患者中有 11.6% 有显著焦虑,大于正常个体焦虑 6.1%,而且,女性、以及患病时间较长、曾有住院史的患者有焦虑情绪的可能性更大^[7]。

2.1 职业倦怠和焦虑的激素水平因素

Cloninger 等提出大脑调节不同类型的外界刺激反应下的三个神经递质系统为 5-羟色胺系统 (Serotonin system, 5-HTS)、去甲肾上腺素系统 (Norepinephrine system,NS)、多巴胺系统 (Dopamine system,DS),其中 5-羟色胺系统与焦虑易感性相关、去甲肾上腺素与焦虑存在相关,职业倦怠与焦虑的发生由多种神经递质和激素相互作用调节。

5-羟色胺系统中的 5-HT 又名血清素 (Serotonin),作为一种神经递质和血管活性物质,在人体中广泛存在于与焦虑相关的脑区,如下丘脑、松果体丘脑、基底神经节、边缘系统,特别是下丘脑隔区和杏仁存在着一些主要的 5-HT 通路^[8]。工作重压下的应激导致了 5-HT 系统在前额叶皮层、伏隔核、杏仁核和外侧下丘脑的代谢更新的增加。5-HT 系统中的中枢性 5-HT 活动具有重要的保持警觉和控制焦虑的作用,特别是分布在背侧中缝核的 5-HT 能抑制机体特有的适应焦虑的行为。动物实验发现,当 5-HT 释放增加时,实验动物会出现明显焦虑反应,而 5-HT 系统损害或 5-HT 合成受阻,5-HT 释放减少会使实验动物的焦虑得到缓解。此外,5-HT 还参与调节神经内分泌等其他生理功能。

去甲肾上腺素系统中的中枢甲肾上腺素 (Norepinephrine, NE) 系统参与调节情绪和应激反应,同时决定机体对压力应激的敏感性。促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropin-releasing hormone,CRH) 是下丘脑释放的,主要作用是用来促进 ACTH 释放从而联系 HPA 轴中下丘脑、垂体和肾上腺三部分,CRH 在下丘脑室旁核中含量最为丰富,也分布在中央杏仁核、背缝核、海马和蓝斑等处,这些区域也是 NE 和 5-HT 分布较丰富的区域。

多巴胺 (Dopamine, DA) 是 NE 的前体物质,人体内中枢神经系统中的 DA 受体情绪影响,并直接影响个体的情绪,主要控制个体认知、情感和内分泌调节等功能。儿茶酚氧位甲基转移酶基因 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 是对多巴胺代谢性降解起重要作用的酶,调控 DA、肾上腺素 (adrenalin, ADR) 和 NE 等儿茶酚胺类神经递质代谢^[9],其功能主要是将 DA 降解,在人体中主要存在于前脑、神经胶质细胞、基底神经节以及边缘系统等部位。

γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, γ -GABA) 是哺乳动物中

中枢神经系统中广泛分布的起抑制性作用的最主要的神经递质,介导了约 40 % 以上的抑制性神经传导,约 50 % 的中枢突触部位以 GABA 为递质^[10]。γ-GABA 由脑内主要的兴奋性神经递质谷氨酸 (glutamate, Glu) 在谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 的催化下脱羧而成,生成的 GABA 与 GABAA 受体结合,使得神经元细胞膜的氯离子通道开放,氯离子大量内流进入突触后膜,产生抑制性突触后电位,导致细胞膜离子通透性变化,进而抑制神经元的冲动传递到脑区中,降低神经元的兴奋性,从而具有抗焦虑的作用,GABAA 受体的突触激活被认为是多数脑区中抑制性突触后电位的基础。此外,脑内 Glu 与 GABA 的动态比值还会影响个体学习记忆的功能^[11]。

苯二氮卓受体 (Benzodiazepine receptor, BDZ) 分布状况和 GABAA 受体的分布基本一致。实验证明,BDZ 和 GABAA 形成受体苯二氮受体-氯离子-通道大分子复合体来调节神经传递和突触抑制作用。N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA) 属于中枢谷氨酸神经系统,与应激相关障碍密切相关。主要以 NR1/NR2 二合子形式存在,通过调节钙离子通道来调节神经元的正常生理功能以及中枢神经系统的正常发育。

2.2 职业倦怠和焦虑的分子水平因素

血浆催乳素 (prolactin, PRL) 的水平决定 DA 和 5-HT 的作用以及个体疲劳,低水平的皮质醇 (cortisol, COR)、DA 以及 5-HT 可能会导致职业倦怠和情绪冷漠。迄今为止已发现人类 5-HT 受体有 7 类:5-HT₁ 到 5-HT₇^[12]。按照受体转导方式的不同分为 G 蛋白偶联体超家族和配体门控离子通道族两大类。其中 5-HT₃ 受体属于配体门控离子通道族,其余的均属于 G 蛋白偶联体超家族。5-HT₁ 型受体主要分布于海马、新大脑皮层、中隔和杏仁核等区域神经突触后膜上。现已发现 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 等多种亚型。有证据表明 5-HT_{1A} 与焦虑、酒精依赖、冲动行为、双相情感性精神障碍、精神分裂症等有关^[13]。某些抗焦虑药主要作用于 5-HT 受体。针对 5-HT_{1A} 受体具有选择性拮抗性的药物主要用于普通焦虑和轻度抑郁的治疗^[14]。研究发现抑郁症患者脑海马中 5-HT_{1A} 受体的 mRNA 表达减少,5-HT_{1A} 受体的结合性下降^[15]。5-HT_{1A} 受体通过 "受体-2G 蛋白-2-环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)" 信号传导系统或者丝裂原蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路发生改变,影响海马突触可塑性,可能导致职业倦怠与焦虑的发生。5-HT_{1B} 主要分布于下丘脑、垂体、纹状体、基底节、黑质及新皮层。5-HT_{1B} 的 mRNA 在海马中表达量最高。作为突触前终端自受体,5-HT_{1B} 的异常激活可能导致焦虑,这是由于 5-HT_{1B} 的主要作用是调节 5-HT 的合成和释放^[16]。5-HT_{2A} 受体在中枢神经系统中主要分布于海马、皮质、纹状体、嗅球和脊髓等区域。也有研究发现在肝、脾等周围组织中有 5-HT_{2A} 受体的分布。有关 5-HT_{2A} 基因研究主要集中在其与自杀、抑郁及精神分裂症的关系。药理学研究发现人和动物中 5-HT_{2A} 拮抗剂有抗焦虑作用。此外,5-HT₃ 受体拮抗剂也被证实在动物实验中具有抗焦虑的作用。色氨酸通过 TPH 的羟化作用和 5-羟色胺酸脱羧酶 (5-hydroxy tryptophan decarboxylase, HTPD) 的脱羧作用,生成 5-HT。由于脑内 TPH 含量较少,活性较低,所以

TPH 是 5-HT 生物合成的限速酶。TPH 基因异常可能导致 TPH 表达及其活性异常,可能与 5-HT 功能异常的发病机理相关。TPH 基因存在 2 种亚型:TPH-1 和 TPH-2。TPH-1 基因主要在外周和松果体中表达,与抑郁症和自杀行为相关,可能还与富含 5-HT 神经元的发育相关,但同相关精神疾病的关系尚不明确。位于突触前端细胞质膜里的 5-羟色胺转运体基因 (5-hydroxytryptamine serotonin transporter gene, 5-HTTLPR) 调节 5-HT 的活动,5-HT 释放后,5-HTTLPR 重摄取 5-HT 回细胞中用于再循环,通过调节突触后受体介导信号调控着情绪加工脑区神经元的正常信息传递活动^[17]。

当机体感受到外界心理应激,CRH 受体的 mRNA 表达量增加,识别并结合 CRH。同时,CRH 通过调节神经突触间的联系作用于 ATCH 与 TPH,使两者活性升高从而调控 NE 和 5-HT 减少。应激通过 CRH 受体介导激活 HPA 轴引起动物焦虑反应。此外,研究表明焦虑患者常常有 ACTH 分泌增加的现象,从而认为 ACTH 同焦虑正相关。而 ACTH 受中枢 5-HT 调控。Cloninger 等认为 NE 与焦虑存在相关性^[18],机体脑中 NE 应答不用程度的应激,促进和抑制焦虑的效应也不同,在急性应激条件下,NE 合成不足或是释放不足易导致焦虑发生,这同 5-HT 合成不足使焦虑缓解作用相拮抗,而大脑中 NE 长期过度活跃则会导致广泛性焦虑患者对其作用的敏感性降低,使机体通过蓝斑-去甲肾上腺素-交感神经复合体对外界应激作出反应迟缓。NE 主要存在于脑干的蓝斑中,通过神经传递至海马、杏仁核、边缘叶和额叶皮层。实验证明长期慢性应激导致脑内蓝斑中 NE 生成活动加速,服用促使蓝斑活动过度增加的药物,会使 NE 过度活跃,从而引起焦虑。同时,NE 介导在人体脑中含量较多的受体为 α-去甲肾上腺素受体来调节 GABA 的释放从而减少 5-HT 的释放。实验表明,抑郁患者的 β-去甲肾上腺素受体的数量明显高于正常水平。这说明蓝斑内的去甲肾上腺素系统对焦虑的产生具有重要的相关性。NE 还参与调节体内促性腺激素 (gonadotropin, GnH) 的分泌,DA 则抑制 GnH 的分泌。COMT 和 5-HTTLPR 共同协调控制情绪加工神经回路 5-HTTLPR 回收 5-羟色胺,COMT 则直接降解儿茶酚胺类递质。

参与调控中枢 DA 功能的基因除 COMT 之外,还包括表达 DA 的其他分解酶基因:单胺氧化酶 A (Monoamine oxidase A, MAOA) 及多巴胺合成酶 (Dopamine synthase)、多巴胺受体 (Dopamine receptor, DRD)、多巴胺转运蛋白 (Dopamine transporter, DAT) 等,中枢多巴胺功能是以上基因相互作用、共同调控的结果。MAOA 通过氧化 5-HT 脱氨,先生成 5-羧吲哚乙醛,再通过醛脱氢酶氧化生成 5-羟色胺酸,完成 5-HT 的降解。胆囊收缩素 (Cholecystokinin, CCK) 是人体内首次被发现在焦虑中起作用的神经肽,CCK 在哺乳动物中广泛存在于大脑皮质和边缘系统,其功能主要是诱发焦虑。CCK 受体主要有两个亚型: CCK-A 和 CCK-B,动物药理学实验证实,CCK-A 受体能调节反馈行为,CCK-B 拮抗剂具有抗焦虑作用。研究发现,5-HT 对 CCK 系统有调节作用。CCK 系统还与去甲肾上腺素系统相互作用来增加蓝斑的活性,从而推测 CCK 可能通过 5-HT 系统和 EN 系统来调节抗焦虑作用。

神经肽 Y 是存在于人体中的内源性抗焦虑物质,广泛分

布于中枢及外周神经系统,在下丘脑弓状核中含量最为丰富,也分布在室旁核和背中核,在很多神经核团和脑区作为神经调质来调节其它神经递质的合成和释放。在应激状态下,神经肽 Y 分泌增加,并同 HPA 轴间相互作用,当焦虑产生时,可观察到神经肽 Y 表达量的显著下降。神经肽 Y 受体 1 介导神经肽 Y 起到抗焦虑和抗抑郁的作用,主要是神经肽 Y 调节下丘脑 CRF 基因的表达和 CRF 的释放^[19]。同时神经肽 Y 受到 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体的调节, NMDA 受体激活即可抑制神经肽 Y 的表达。NMDA 受体被激活后,钙离子通道打开,内流的钙离子可以激活蛋白激酶 A (Protein kinase A, PKA)、蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC)、一氧化氮合酶 (Nitric oxide synthase, NOS) 和钙调素依赖性蛋白激酶 II (Calmodulin-dependent protein kinase II, CaMPK II) 等信号传导物质^[20]。慢性应激可导致大鼠海马内的上述各种蛋白激酶的表达增加。使用 NMDA 受体非竞争性抑制剂可以减少实验大鼠的焦虑行为^[21]。cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 的磷酸化表达降低将会导致焦虑相关行为的增加,产生焦虑。Pandey 研究发现 CREB 作用于神经肽 Y,导致神经肽 Y 活性的降低引起焦虑。

2.3 职业倦怠和焦虑的基因水平因素

有人推断长期处于职业倦怠的个体会产生焦虑情绪,并诱导相关身心疾病的发生,而个体自身不健康的环境继续加重焦虑感。相关研究发现,染色体上特定区域的某些特殊基因与焦虑可能相关, Norman Schmidt 等提出具有较长 5-HT 基因的人比具有较短 5-HT 基因的人在外界环境刺激下反应出更强烈的焦虑感^[22],推断职业倦怠与焦虑的发生可能与基因的突变相关,这些候选基因主要涉及 5-HT、NE、DA 系统的相关基因。

5-HT 系统与焦虑相关的基因主要包括 5-羟色胺 1B 受体基因 (5-hydroxytryptamine serotonin 1B receptor gene, 5-HT1B)、TPH 和 5-HTTLPR。近期研究表明 5-HT1B 受体基因 A-161T 位点多态性可能与酒依赖相关, rs130058 和 rs6298 多态性可能与抑郁症相关。TPH-2 基因则在脑中活性更高,表达量也高, Henningsson 研究显示 TPH-2 基因 Arg44His 多态性与成人焦虑相关^[23]。实验研究发现, 5-HTTLPR 敲除的小鼠 5-HT 再摄取活动明显减少,更易产生焦虑和抑郁的情绪^[24]。Lesch 等研究发现 5-HTTLPR 受到 L 等位基因和 S 等位基因的调控, L 等位基因对 5-HT 的转运活性高于 S 等位基因, S 等位基因限制 5-HTTLPR 启动子的转录活性,从而降低 5-HTTLPR 的表达。研究表明 5-HTTLPR 的 S 等位基因与焦虑正相关^[25], 2005 年 You 对照广泛性焦虑患者和正常对照组发现, 广泛性患者中 5-HTTLPR 上的 S 等位基因频率明显增大。2007 年, Gunthert 随机调查研究 350 名大学生, 结果表明携带有 5-HTTLPR 上的 S 等位基因的个体在高强度的应激情况下更易表现出焦虑^[26]。

研究表明脑内含有过量 CRH 的转基因小鼠对压力刺激敏感并易产生焦虑,而缺乏 CRH 的转基因小鼠则相反。Lachman 发现 COMT 有缬氨酸和甲硫氨酸两种等位基因形式, 甲硫氨酸等位基因 COMT 编码低活性 COMT, 甲硫氨酸等位基因较低的活性可导致皮层区和边缘系统活动异常。研究显示该等位

基因同抑郁症、强迫症、有暴力倾向的精神分裂症相关^[27]。Smolka 等研究发现 COMT 甲硫氨酸等位基因的数量和 5-HTTLPR 的 S 等位基因的数量在不愉快情绪刺激下存在一个 "基因-基因" 累加效应 (Gene-gene Effect)^[28]。这些研究均推断 COMT 同焦虑密切相关。

Samochowicz 研究发现女性焦虑患者的 MAOA 启动子区异常, MAOA 启动子区数目可变串联重复多态性 (Variable Number of Tandem Repeats, VNTR) 多态性 3 个重复片段的等位基因频率较高,提示 MAOA 基因可能与焦虑发生相关,这与女性更易产生职业倦怠具有联系性。Lawford 对退伍军人采用 CHQ 评定问卷,结果显示 DRD2 基因 A1 等位基因受损后的患者焦虑评分相对于对照组得分更高^[29]。Hunnerkopf 采用问卷形式对志愿者进行人格测试,研究发现 DRD 和致脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 基因甲硫氨酸等位基因可能与焦虑形成相关^[30]。BDNF 的异常会影响神经细胞突触的传导和神经可塑性等, Chen 研究发现 BDNF 基因甲硫氨酸等位基因的小鼠焦虑相关行为明显增强,也提示了 BDNF 基因同焦虑相关^[31]。此外,目前仅在人体中脑组织中发现的 Nurr1 基因又称 NOT/TINUR/RNR-1/HZF-3 基因,主要对 DA 神经元的发生、发育起重要作用,该基因具有多种基因调控结构和不同的基因剪切位点,可以反映不同的环境刺激,推测该基因与以 DA 为重要神经递密切相关的疾病如躁狂忧郁症、帕金森病和精神分裂症相关。

在应激反应研究发现, GABAA 受体基因 T 等位基因人群较 C 等位基因人群 ACTH 和 COR 分泌增加, 焦虑情绪也较 C 等位基因人群显著。在动物实验中, GABAA 上存在苯二氮类结合位点, 受到应激反应和焦虑刺激后, 苯二氮类结合位点的活性被关闭, 增加 GABA 介导的氯离子通道的开放, 从而引起一致性通路功能的减弱。NR2 是 NMDA 受体的亚基, 动物学实验研究发现 NR2A 基因敲除的实验动物较正常对照的焦虑水平降低, 推断 NR2A 基因同动物的焦虑负相关。

3 结语

神经系统接受外界环境的刺激, 神经冲动通过神经递质引起 HPA 轴兴奋, 影响交感神经系统, 产生应答来适应这些应激。导致焦虑的发生与职业倦怠的产生与神经系统受损或是多种神经递质活动异常相关, 受到多种基因调控并与多种内分泌激素相关。职业倦怠的症状多种, 并不是个体在工作中有焦虑感就判定产生职业倦怠。但是职业倦怠患者大部分都有焦虑情感。机体发生焦虑的除了受到神经递质 5-HT、EN 和 DA 等的影响, 还会被化学感受器激发, 如实验证明广泛性焦虑障碍患者输入乳酸或是吸入二氧化碳会诱导产生胜利感觉的误解, 从而引发焦虑。职业倦怠与焦虑的发生同性别也具有相关性。对于女性, 基于基因的原因, 如前文所述的 MAOA 基因, 更易产生焦虑感, 可能发生职业倦怠, 这是由于女性性激素尤其是雌激素和孕激素对于神经递质系统发挥着很大的调节作用, 雌激素不仅仅具有神经保护作用, 还可以强化 5-HT 的功能。孕激素同雌激素发生拮抗作用共同调节 NE 调节的应激反应。由此推断在职场上, 女性比男性更易产生职业倦怠感。

由于职业倦怠的产生因素和表现症状在长期慢性应激环

境中是相互关联、相互作用的,原因导致症状,症状又反过来加剧原因。因此,从基因分子水平上了解职业倦怠产生与焦虑是十分必要的。

参考文献 (References)

- [1] Pamela J M, Mervin D L. Differential impact of administrative, organization, and personality factors on teacher burnout [J]. Teaching and Teacher Education, 1989, (5-4): 337-353
- [2] Ahola K, Hakanen J. Job strain, burnout and depressive symptoms: a prospective study among dentists [J]. Journal of Affect Disorders, 2007, (1): 103-104
- [3] Grossi G, Perski A, Evengard B, et al. Physiological correlates of burnout among women [J]. J Psychosomat Res, 2003(55): 309-316
- [4] Appels A, Siegrist J, DE Vos Y. 'Chronic workload', 'need for control' and 'vital exhaustion' in patients with myocardial infarction and control: a comparative test of cardiovascular risk profiles [J]. Stress Medicine, 1997(13): 117-121
- [5] Mommersteeg P M, Heijnen C J, Kavelaars A. Immune and endocrine function in burnout syndrome [J]. Psychosom Medicine, 2006(68): 879-886
- [6] Marie B D, Van Veen T, Frans G, Zitman. Biomarkers in burnout: a systematic review [J]. Psychosomatic Research, 2011(6): 505-524
- [7] 卫铁民, 曾春来. 高血压合并焦虑抑郁 [J]. 高血压杂志, 2003(06): 567-569
Wei Tie-min, Zeng Chun-lai. Anxiety or/and Depression in Patients with Hypertension [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2003(06): 567-569
- [8] Kathryn M C, Davidson J R. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives [J]. Biol Psychiatry, 1998(44): 1286-1294
- [9] Kirley A, Hawi Z, Daly G, et al. Opiaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis [J]. Neuropsychopharmacology, 2002, (27): 607-619
- [10] 王擒云, 戴体俊, 曾因明. GABAA 受体对内源性痛觉下行抑制系统的调控作用 [J]. 国外医学麻醉学与复苏分册, 2004, 25(4): 209-212
Wang Qin-yun, Dai Ti-jun, Zeng Yin-ming. The modulation effects of GABAA receptor on endogenous pain descending inhibition system [J]. Foreign Medical Sciences Anesthesiology and Resuscitation, 2004, 25(4): 209-212
- [11] 张士善, 张力, 张丹参. 脑内 Glu/GABA 学习记忆调节系统 [J]. 药学报, 1997, 32(8): 638-640
Zhang Shi-shan, Zhang Li, Zhang Dan-shen. Glu/GABA regulation system of learning and memory in brain [J]. Acta Pharm Sin. 1997, 32(8): 638-640
- [12] Barnes N M, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function [J]. Neuropharmacology, 1999(38): 1083-1152
- [13] Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin [J]. Biol Psychiatry, 1998, 44(3): 151-162
- [14] Blomstrand E. Amino acids and central fatigue [J]. Amino Acids, 2001, 20(1): 25-34
- [15] Hensler J G. Regulation of 5-HT1A receptor function in brain following agonist or antidepressant administration [J]. Life Sci, 2003, 72(15): 1665-1682
- [16] Clada P, Puig M V. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression [J]. Psychiatr Neurosci, 2004, 29(4): 252-265
- [17] Canli T, Lesch K P. Long story short: the serotonergic transporter in emotion regulation and social cognition [J]. Nature Neuroscience, 2007, 10(9): 1103-1109
- [18] Cloninger C R, Svrakic D M, Przybeck T R. A psychobiological model of temperament and character [J]. Arch Gen Psychiatry, 1993, 50: 975-990
- [19] Suda T, Tozawa F, Iwai I, et al. Neuropeptide Y increases the corticotrophin-releasing factor messenger ribonucleic acid level in the rat hypothalamus [J]. Brain Res Mol Brain Res, 1993, 18(4): 311-315
- [20] 刘亮生, 林贤浩. 应激与 N-甲基-D-天冬氨酸受体关系的研究进展 [J]. 国外精神病学杂志, 2011, 38(2): 98-99
Liu Liang-sheng, Lin Xian-hao. Progress research of the relationship CUMS and N-methyl-D-aspartic acid receptor [J]. Journal of International Psychiatry, 2011, 38(2): 98-99
- [21] Nadejda V, Kirill S. Chronic neonatal N-methyl-D-aspartate receptor blockade induces learning deficits and transient hypoactivity in young rats [J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2003, 27(5): 787-794
- [22] 董丽. 心理障碍可能源于基因变异 [J]. 解放军健康, 2007, (2): 19
Dong Li. Mental obstacle may derived from genetic variations [J]. Liberation Army Health, 2007, (2): 19
- [23] Henningsson S, Annerbrink K, Olsson M, et al. Absence of the Arg441His polymorphism in the tryptophan hydroxylase 2 gene in adults with anxiety disorders and depression [J]. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2007, 144(6): 816-817
- [24] Kalueff A V, Fox M A, Gallagher P S, et al. Hypolocomotion, anxiety and serotonin syndrome like behavior contribute to the complex phenotype of serotonin transporter knockout mice [J]. Genes, Brain Behavior, 2007, 6(8): 389-400
- [25] Stein D J, Westenberg H G, Liebowitz M R. Social anxiety disorder and generalized anxiety disorder: serotonergic and dopaminergic neurocircuitry [J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2002, 63(6): 12-19
- [26] Gunthert KC, Conner TS, Armeli S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety reactivity in daily life: a daily process approach to gene-environment interaction [J]. Psychosomatic Medicine, 2007, 69(8): 762-768
- [27] Dunham I, Collins J. Possible role for COMT in psychosis associated with velo-cardio-facial syndrome [J]. Lancet, 1992, 340: 1361-1362
- [28] Smolka MN, Schumann G, Wrase J. Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex [J]. Journal of Neuroscience, 2005, 25: 836-842
- [29] Hetttema JM, An SS, Neale MC, et al. Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism [J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(8): 752-762
- [30] Lawford BR, Young R, Noble EP, et al. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder [J]. Eur Psychiatry, 2006, 21(3): 180-185
- [31] Leygraf A, Hohoff C, Freitag C, et al. Rgs2 gene polymorphisms as modulators of anxiety in humans [J]. Neural Transm, 2006, 113(12): 1921-1925