

• 研究方法(Research Method) •

人类应激内分泌轴功能状态的测量*

黄雅梅^{1,3} 周仁来^{1,2,3,4} 孙智颖⁵ 吴梦莹^{1,3}

(¹北京师范大学心理学院应用实验心理北京市重点实验室, 北京 100875)

(²北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875)

(³北京师范大学情绪调节研究中心, 北京 100875) (⁴脑与学习协同创新中心, 北京 100875)

(⁵大庆油田总医院, 黑龙江 163411)

摘要 HPA轴(下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴, hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis)是人类重要的应激内分泌轴, 静息与应激条件下HPA轴的机能障碍能引发应激相关疾病, 而HPA轴机能障碍的表现和原因并不明确。皮质醇作为HPA轴的终端产物能直接反映HPA轴活动, 唾液皮质醇优于其他生物样本皮质醇的特性使其成为测量HPA轴活动的最优指标, 因此寻找到合适的唾液皮质醇标识来反映静息与应激条件下的HPA轴调节变化, 能促进理解HPA轴机能障碍与疾病间的神经内分泌通路。近来研究常用的是以皮质醇觉醒反应(cortisol-awakening response, CAR)与特里尔社会应激测试(Trier social stress test, TSST)来分别表示静息与应激条件下的HPA轴活动。未来研究将结合应激反应的生理、心理指标, 进一步考察HPA轴调节的脑网络, 为应激反应提供脑-神经内分泌通路的生物基础。

关键词 唾液皮质醇; 皮质醇觉醒反应; 特里尔社会应激测试; 应激

分类号 B845

人和动物在面对应激时, 会做出生存必须的生物调整来维持体内平衡(McEwen, 2007), 包括刺激脑中通路引起HPA轴(下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴, hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis)和SNS轴(交感神经系统, sympathetic nervous system)的激活, 从而导致一系列神经内分泌反应。其中, HPA轴活动在静息条件和急性应激条件下都会发生, 并且其机能障碍是应激相关疾病(如耗竭、心血管疾病、心境障碍等)形成或者恶化的决定因素(Tsigos & Chrousos, 2002)。因此, 近来应激研究试图寻找到合适的标识来反映HPA轴在两种条件下的调节变化(Kudielka & Wüst,

2009), 从而进一步阐释HPA轴机能障碍的表现和原因。目前常用的HPA轴功能状态的测量是皮质醇觉醒反应(cortisol-awakening response, CAR)和特里尔社会应激测试(Trier social stress test, TSST)(Kudielka & Wüst, 2009)。CAR表现为HPA轴的终端产物——皮质醇(cortisol)在觉醒后一个小时内出现激增现象(Weitzman et al., 1971), 反映了静息条件下的HPA轴活动变化。TSST是一个标准化心理社会应激任务, 因其同时包含不可控和社会评价威胁两个因素能引起稳健的HPA轴活动, 因此反映了急性应激条件下的HPA轴活动变化(Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993)。

1 应激内分泌轴功能状态的最优测量指标

1.1 应激内分泌轴功能状态的主要生物学标志
应激的两条内分泌轴——HPA轴和SNS轴, 其中HPA轴激活引起促肾上腺皮质激素释放激素(corticotrophic releasing hormone, CRH)、促肾上腺

收稿日期: 2013-10-02

* 国家重点基础研究计划(2011CB505101)、北京中医药大学证候与方剂基础研究北京市重点实验室开放课题(2011-SYSKFKT03)、黑龙江省自然科学基金面上项目(D201181)、北京尚善公益基金会“尚善”基金资助。

通讯作者: 周仁来, E-mail: rlzhou@bnu.edu.cn

腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和糖皮质激素(glucocorticoids, 在人类主要是皮质醇)的分泌; SNS轴激活引起儿茶酚胺(肾上腺素和去甲肾上腺素)的释放, 随后引起心率和血压的增加(Herman et al., 2003)。

人和动物研究都表明, 应激的新陈代谢效果对健康有显著影响, 这些影响大部分受HPA轴调控(Pruessner et al., 2010)。因此, 考察HPA轴这一应激内分泌轴的功能状态能够揭示应激研究的热点问题——应激个体差异, 即为什么有些人易形成应激相关疾病, 而另一些人在极其不幸的情况下还表现出非凡的恢复力。皮质醇作为HPA轴分泌的终端产物, 血液与唾液中的皮质醇浓度成了HPA轴应激研究主要的生物学标志。

皮质醇是由人类肾上腺皮质的束状带和网状带合成、分泌的一种最主要的糖皮质激素。HPA轴分泌的皮质醇进入血液循环, 绝大多数迅速与皮质类固醇结合球蛋白、白蛋白和红细胞相结合而发生转运, 因此不具有生物活性, 这种不能自由扩散的皮质醇形态就称为结合态。其余约5%~10%的皮质醇循环是非结合的, 故称为游离态, 游离皮质醇能从肾脏滤过, 并进入靶细胞发挥生理效应, 因此具有生物活性(Kudielka, Gierens, Hellhammer, Wüst, & Schlotz, 2012)。据此, 具有生物活性的游离皮质醇才能更好反映肾上腺皮质功能。唾液皮质醇通过被动扩散穿过唾液腺体细胞进入唾液, 因此主要反映的就是游离皮质醇。研究表明, 唾液皮质醇数量很好地与血液中游离皮质醇数量相一致(Hellhammer, Wüst, & Kudielka, 2009), 而唾液收集的简便性与非侵入性使其成为考察HPA轴活动最常用的标识。

1.2 唾液皮质醇与其他生物样本皮质醇的关系

皮质醇可以在血液、唾液、尿液甚至毛发中检测到。尽管大部分研究表明, 血液与唾液中游离皮质醇存在高相关(Hellhammer et al., 2009), Levine, Zagoory-Sharon, Feldman, Lewis 和 Weller (2007)总结以往研究发现, 无论是静息还是应激条件, 血液与唾液中游离皮质醇水平存在分离, 可能是由于约14%的唾液皮质醇与皮质类固醇结合球蛋白相结合, 约30%的游离皮质醇酶化成可的松, 从而导致游离皮质醇浓度在唾液中低于血浆中。

游离皮质醇在肝中进行新陈代谢, 约70%生

物不活跃代谢物经尿液排出, 约20% (经过胆汁)经粪便排出, 约8%从皮肤排出, 只有约1%的游离血液皮质醇免于新陈代谢能在尿液中检测到(Hellhammer et al., 2009), 因此需要长时间测量来综合分析皮质醇及其代谢物。尿液取样通常为24小时或者一个晚上, 长时间尿液样本聚集分析能反映聚合的激素水平, 这对某些研究问题有效, 但在短时评估中受限。

目前研究发现皮质醇还能在人类毛发中检测到, 与毛发中药物或毒素的回顾性分析相似, 毛发中皮质醇是回顾性评估聚合皮质醇产物一个有前景的指标, 它能反映出超过6个月的时间窗(Kirschbaum, Tietze, Skoluda, & Dettenborn, 2009)。

1.3 唾液皮质醇的优越性

尽管皮质醇可以从血液、尿液和毛发中收集, 然而收集血液样本需要医学训练的工作人员, 并且抽血是侵入性的, 静脉穿刺本身可能引起皮质醇水平的增加; 长时间收集尿液样本的服从性较差, 并且肾脏功能本身影响尿液皮质醇水平; 头发皮质醇显然不适合研究每天动态变化。而唾液收集的简便性、非侵入性使其成为目前应激研究中最常用的HPA轴活动标识。

唾液皮质醇的优越性使其成为测量HPA轴应激反应的可靠指标, 然而唾液皮质醇在总皮质醇中的比例很小, 下限为1%~2%, 上限为8%~9%。另外, HPA轴相当复杂且受多种因素调节, 唾液皮质醇水平与HPA轴其他内分泌水平并不一定呈直线关系(Hellhammer et al., 2009), 且在一定程度上与ACTH、血液或者尿中皮质醇水平相分离。因此, 同时收集HPA轴多个激素是较好的解决方式。

1.4 唾液皮质醇的收集和储存

唾液皮质醇结果在进行比较和解释前, 需要保证采集和存储过程的精确有效, 反映出真实的皮质醇浓度, 才能可靠地体现HPA轴应激活动并对结果进行合理的解释。

唾液皮质醇的采集从刺激唾液分泌、避免唾液污染到唾液管选取都需十分谨慎。首先, 为了促进唾液收集, 不同研究采用各种方式来促进唾液流量, 经常使用的是味觉和咀嚼物刺激来增加唾液流量, 如无糖口香糖。一些商业收集装置是将吸附材料放置在口腔中1~5分钟, 然后将浸湿的吸附材料存储在容器中。无论采用何种刺激物

来加速唾液收集,最为重要的是所使用的材料不会干扰后续的检测分析,因此在计划收集唾液时,推荐提前与进行生物化学检测的实验室联系确认(Kudielka et al; 2012)。其次,来自口腔破损小伤口(如刷牙引起)的血液可能会污染唾液,因此目前采集唾液的研究多要求被试在收集唾液前一段时间内不要吃东西和刷牙(Klatzkin, Lindgren, Forneris, & Girdler, 2010)。最后,最简单的收集方式是直接将唾液吐进塑料管或者玻璃管中,使用玻璃管可以避免在玻璃管表面结合类固醇激素的风险,然而在运输和存储时玻璃管并不适合。因此推荐使用塑料管,但是需要保证所选用的塑料管类型应该不能结合类固醇激素。

大部分研究的唾液收集通常持续几个月甚至更久,因此需要合理地存储唾液样本。Gröschl, Wagner, Rauh 和 Dörr (2001)考察了存储温度和存储时间对唾液皮质醇稳定性的影响,结果发现,从第5天开始,原始和离心后的唾液皮质醇浓度都显著降低,在第21天原始唾液皮质醇在室温中减少62%,在4℃中减少60%,而离心样本在两种存储条件下减少22%。因此为减少或避免皮质醇损耗,所有样本尽量在收集的当天进行离心后存储在低温环境中(-20℃或者更低)。

2 静息条件下应激内分泌轴功能状态的测量

2.1 静息条件的定义与要求

人的生理状态分为睡眠与觉醒,觉醒又包括静息与活动两种状态。尽管相当数量研究考察静息条件(resting condition)下的各种生理心理表现,静息条件的确切定义并没有统一标准。依据觉醒时脑电图呈现出两种基本的活动模式来探索静息的标准与要求:人在安静休息而不是唤醒、兴奋状态或参与强烈心理活动(如问题解决)时,大脑会产生规则的8~12 Hz中频 α 波;在注意环境中的事件或积极思考时,大脑会产生不规则的13~30 Hz低振幅 β 波(de Pasquale et al., 2012)。因此,静息条件可以认为是一种清醒状态,这种状态会体现出连续强度的变化。研究者在具体实施时,通常依据实验要求来恒定某种强度的静息条件。如生理实验多要求被试处于全身放松状态(Reinhardt, Schmahl, Wüst, & Bohus, 2012),甚至要求被试清空思想或者冥想来达到完全放松

(Krygier et al., 2013)。近年脑电实验多采用“睁眼”和“闭眼”指导语交替进行使被试处于静息状态(Bruder et al., 2012)。

2.2 CAR的优越性

得益于Pruessner等人(1997)首次提出CAR能够作为肾上腺皮质活动的指标,测量静息条件下应激内分泌轴功能状态成为了可能。研究表明,CAR与觉醒一个小时之后其他时间段分泌的皮质醇在一定程度上是独立的,且CAR量级与心理因素和健康有关(Chida & Steptoe, 2009),这一外在表现和可能机制使CAR成为静息条件下HPA轴活动变化的特异性指标。CAR本身也具有测量学优势,唾液收集的非侵入性能够实现多个时间点采集,从而能反映CAR随时间变化的模式。此外,唾液收集的简便性使应激研究能够摆脱实验室环境而在流动背景(ambulatory settings,如被试家里)中收集唾液样本,从而实现CAR的大型横断面或纵向研究,这些优势都使得CAR成为应激研究中一个很有前景的标识。

2.3 CAR的定义与标准化实施方法

皮质醇觉醒反应(CAR)是指依据个体早晨觉醒时间,皮质醇水平在醒后一个小时内表现出急剧的增加,达到峰值后开始降低并在醒后1个小时左右回到基线水平(Weitzman et al., 1971)。一般而言,皮质醇分泌的峰值通常发生在觉醒后30~45分钟(Wilhelm, Born, Kudielka, Schlotz, & Wüst, 2007),健康成人唾液CAR的增加比例从50%到超过100%不等(Clown, Thorn, Evans, & Hucklebridge, 2004)。

唾液皮质醇研究主要分为两种:事件相关设计和基于时间设计(Kudielka et al., 2012)。事件相关设计主要用于评价预先确定好的事件对皮质醇分泌的影响,在纯的事件相关设计中,只有事后评估是有效的,并且需要测量基线水平,因此事件相关设计通常与基于时间设计相结合的,如考察CAR与考试之间的关系采用的就是二者混合设计的方式(Preuß, Schoofs, Schlotz, & Wolf, 2010; Duan et al., 2013)。基于时间设计主要用于考察一段时间内的唾液皮质醇变化,每天收集的样本数量和收集天数因研究需要而异,具体时间的选择需要考虑到皮质醇的动态变化,纯的基于时间设计主要用于比较非任务态下的个体内或个体间差异。因此,在进行CAR研究前,首先确认采用何

种设计方式,其次依据确定好的设计方式选择唾液皮质醇收集的时间点。通常强调第一个样本在醒后立即收集,如果醒来到第一个唾液样本收集的时间延误大于15分钟,可能会导致平整的早晨皮质醇形态(DeSantis, Adam, Mendelsohn, & Doane, 2010; Okun et al., 2010)。另外,可以采用闹钟来固定每个被试的觉醒时间在06:00 h ~ 08:30 h之间,以恒定觉醒时间的影响。大样本研究表明,自发醒来和定时醒来(闹钟)对CAR形态没有显著影响(Wüst et al., 2000)。

2.4 CAR的方法论因素

首先,唾液采集的时间点需要反映出唾液皮质醇的动态变化。先前不同研究采用的时间点稍有不同,Kudielka和Wüst(2009)的研究团队建立了一个标准化程序,采用4个采集时间点(醒来+0 min、+30 min、+45 min、+60 min)。有些早期的研究采用5个时间点(醒来+0 min、+15 min、+30 min、+45 min、+60 min)。另外,一些大型的流行病学研究,由于时间和经济限制,采用两个时间点(醒来+0 min、+30 min)来反映CAR(Bouma, Riese, Ormel, Verhulst, & Oldehinkel, 2009)。在进行实际研究时,采集的时间点尽量反映出皮质醇分泌的初始值、峰值和恢复值,以便对CAR结果进行动态的解释。因此醒来+0 min、+30 min、+45 min、+60 min四个时间点是小型实验中推荐选取的。

其次,需要重复测量来获得相对可靠的结果。由于HPA轴是一个高度自适应的系统,有显著的个体内和个体间变异性(Hellhammer et al., 2009),因此难以建立CAR的正常值。尽管有研究表明,连续两天成人(Hucklebridge, Hussain, Evans, & Clow, 2005)以及青少年(Oskis, Loveday, Hucklebridge, Thorn, & Clow, 2009)的CAR表现出中等到高度的稳定性,但仍有研究表明单独一天的CAR在很大程度上受环境的影响(Stalder, Hucklebridge, Evans, & Clow, 2009),因此实际研究中需要重复测量来增加数据的可靠性。

再次,增加监控设备提高被试的顺从性。尽管CAR是流动环境中测量HPA轴的标准工具,大量研究也表明了它的有效性。Wilhelm等人(2007)的研究表明,在家中和在高度控制的实验室条件下采用唾液评估CAR能取得相同的结果。但是缺乏监控会引起被试的不顺从或者因采集失误出现错误的结果。研究发现,与顺从的被试相

比,不顺从的个体对觉醒表现出更平坦的皮质醇反应(Kudielka, Broderick, & Kirschbaum, 2003)。尽管目前还没有较好的手段来解决这一问题,在将来的实验中增加监控设备可能更有效。

最后,区分CAR的量级和时间进程指标。目前研究对CAR的分析主要以峰值(最大值,一般出现在30 min或者45 min)和最大增加值(峰值-觉醒值)来体现,其他指标如觉醒值(醒来+0 min的值)、增加值(各个采集时间点-觉醒值)等也体现了皮质醇在数量上的变化。另外,还需要重视CAR的时间进程指标,如达到峰值的时间、恢复到基线的时间等。只有量级和时间进程指标相结合甚至相互印证,才能更好的阐释HPA轴活性。

2.5 CAR的相关研究及机制

近10年来CAR作为静息条件下HPA轴变化的生物标识广泛应用于身心医学尤其是应激相关疾病的研究中。大量研究发现CAR与感受到的慢性应激数量成正相关(Schlotz, Hellhammer, Schulz, & Stone, 2004; Eller, Netterström, & Hansen, 2006),且与应激相关疾病有关(综述见Fries, Dettenborn, & Kirschbaum, 2009; Hellhammer et al., 2009; Kudielka & Wüst, 2009)。

具体表现为:应激相关的身体健康状况能引起CAR的显著改变,如患有冠状动脉性心脏病(Bhattacharyya, Molloy, & Steptoe, 2008)、上呼吸道疾病(Edwards, Hucklebridge, Clow, & Evans, 2003)、肥胖症(Therrien et al., 2007)等疾病的病人CAR增大,而患有高血压(Wirtz et al., 2007)、功能性胃肠病(Böhmelt, Nater, Franke, Hellhammer, & Ehler, 2005)、慢性疲劳综合征(Nater et al., 2008; Kumari et al., 2009)等疾病的病人CAR减少;精神或精神病理状况也能引起CAR的变化,如患有双向人格障碍(Deshauer, Duffy, Meaney, Sharma, & Grof, 2006)、边缘型人格障碍(Lieb et al., 2004)等精神疾病的病人CAR增大,而创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD; Wessa, Rohleder, Kirschbaum, & Flor, 2006; De Kloet et al., 2007)、早年失败经历(Meinlschmidt & Heim, 2005)等引起CAR的减少。还有一些情绪或身心障碍如抑郁、焦虑、耗竭等对CAR的影响没有得出一致结果(Huber, Issa, Schik, & Wolf, 2006; Kallen et al., 2008; Bellingrath, Weigl, & Kudielka, 2008)。

国内学者张侃研究组成员首次考察了 CAR 的应激反应。袁怡然、吴健辉、张亮、段红霞和张侃(2012)的研究以考研为慢性应激源,要求考研组被试(参加2012年硕士研究生入学考试者)和非考研组被试(不参加考研、最近和未来一个月没有其他重大考试、面试、其他重大事件者)在考前11~25天的连续两个早上采集4次唾液样本(醒来+0 min、+15 min、+30 min、+60 min)并填写应激觉察量表,结果发现,CAR的相关指标均为考研组显著低于非考研组。段红霞和吴建辉(2012)在上述研究的基础上,依据应激觉察量表得分将考研组被试进一步划分为高应激组和低应激组,结果发现,考研组 CAR 显著低于非考研组这一结果主要是由高应激组引起的。

在病理研究的基础上,研究者开始探寻 CAR 的机制。根据 CAR 的显著特征是从睡眠到觉醒的转换(Wilhelm et al., 2007),研究者推测觉醒时视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)对HPA轴的刺激作用以及觉醒前海马(hippocampus)对HPA轴的抑制控制钝化作用共同引起了皮质醇的增加(Clou, Hucklebridge, Stalder, Evans, & Thorn, 2010)。

为进一步明确 CAR 的机制,研究者首次考察了7~17个月婴儿的CAR,结果发现,婴儿没有表现出 CAR 却表现出唾液皮质醇的昼夜节律(Bright, Granger, & Frick, 2012),这反映了 CAR 和唾液皮质醇昼夜节律是由不同的机制控制,并且遵循不同的发育轨迹。SCN 作为生物生理节律主要的调节器因其引起了婴儿的唾液皮质醇昼夜节律,因此其发育进程可能并不影响 CAR。而婴儿海马的不发达可能解释了为什么婴儿缺乏 CAR。先前有研究表明,1~2岁儿童的海马体积增加超过10%(Knickmeyer et al., 2008),且成人海马体积与 CAR 反应的强度成正相关(Pruessner, Pruessner, Hellhammer, Bruce Pike, & Lupien, 2007)。因此,婴儿缺少 CAR (或者难被探测出来)可能受海马及其相关结构发育进程的影响。

病理研究也进一步表明海马是掌管 CAR 的主要大脑区域,单侧或双侧海马损伤的病人(Buchanan, Kern, Allen, Tranel, & Kirschbaum, 2004; Bruehl, Wolf, & Convit, 2009)以及广泛性记忆障碍病人(Wolf, Fujiwara, Luwinski, Kirschbaum, & Markowitsch, 2005)的 CAR 完全消

失,PTSD 病人 CAR 减少可能与海马体积减少有关(Gilbertson et al., 2002)。

由于 CAR 病理研究还处于起步阶段,近10年来的研究主要集中于 CAR 的外在表现形式,因此其中枢和外周机制到目前仍不清楚,未来研究需要同时考察 CAR 与结构成像(e.g., MRI)。此外,依据HPA轴活动受不同脑区如边缘系统(杏仁核、海马)、前额叶皮层的控制,这些脑结构在 CAR 机制探讨中应得到重点关注(Fries et al., 2009)。

3 应激条件下应激内分泌轴功能状态的测量

3.1 应激条件的定义与实验应激任务

应激是指有机体受到内、外界刺激时体内平衡失调或内稳态受到威胁的状态,表现出一系列生理、行为上的适应性反应(Chrousos, 1998)。因此,应激条件包括了同时具备内、外界刺激和个体对这一刺激的体验,即表现出刺激与反应的结合。

实时评估人类应激反应的困难引起了实验室采用各种手段来诱发应激,如 stroop 色词任务(stroop colour word test, CWT)、心算任务、公众演讲任务、冷加压测试(cold pressor test, CPT)、电脑游戏和作业等(Karthikeyan, Murugappan, & Yaacob, 2011)。大部分研究将应激诱发分为躯体性应激(如冷刺激、热刺激、疼痛刺激等)和心理性应激(如考试、演讲等),不同实验室应激任务在诱发应激反应中有不同的效能(Biondi & Picardi, 1999)。Dickerson 和 Kemeny (2004)采用元分析技术对这一问题进行了回答,208个实验室应激任务的结果表明,动机表现任务如果包含不可控或社会评价威胁因素就能够可靠地引起 HPA 轴应激反应,如果任务同时包含这两个因素就表现出最大的激素变化(如 ACTH 和皮质醇反应)和最长的恢复时间。

3.2 TSST 的优越性

TSST 就是一个同时包含不可控和社会评价威胁两个因素的心理社会应激任务(Kirschbaum et al., 1993),因此能够取得稳健的应激心理生理反应。大量 TSST 研究表明其能够引起被试显著的应激反应,如主观紧张感受、唾液皮质醇含量、ACTH、心率和血压增加等(Bohringer, Schwabe, Richter, & Schachinger, 2008; de Timary, Roy, Luminet, Fillée, & Mikolajczak, 2008)。

这一应激任务采用标准化的实验程序保证了研究的可重复性和可操作性, 实现了不同实验室应激结果的比较。此外, TSST 情境设置的真实性和简便性, 能够实现跨文化比较研究。国内研究者杨娟、侯燕、杨瑜和张庆林(2011)首次考察了 TSST 在中国的适用性, 结果发现, TSST 能诱发中国被试显著的应激反应, 被试主观报告紧张水平增加, 心跳加速, 同时唾液皮质醇水平增加。

因此, 自 1993 年 TSST 设计出来之后, 这一标准化实验程序因其可重复性、可操作性以及简单、快速地诱发稳健的应激心理生理反应等优势在国外得到广泛应用, 并开始引入国内, 成为急性应激研究中最常用的范式。

3.3 TSST 的介绍及不同版本

TSST 任务包括准备、应激(演讲和心算任务)与恢复三个阶段。演讲任务要求被试在观众面前进行, 告知被试“演讲会被录像, 同龄人根据演讲内容、表达使用以及姿态对他们的演讲进行评定”。这种可能被同龄人负性评价的风险使被试感觉到社会评价威胁。心算任务要求被试从 1022 开始依次减去 13, 要求被试回答的越快越好, 越准确越好, 任务的难度使被试产生不可控感(Kirschbaum et al., 1993)。

TSST 的广泛应用还表现为研究者对其修改使其适用于不同对象和场合, 形成了多个 TSST 版本。TSST-C (TSST for Children), TSST 的儿童版本, 适用于 14 岁以下的儿童, 演讲任务要求儿童在两个成人面前完成一个故事或者对一件不合理事情进行解释, 口算任务的初始值与儿童年龄相匹配, 如 10 岁以下儿童, 从 758 开始依次减去 7 (Buske-Kirschbaum et al., 2003; Buske-Kirschbaum et al., 2007)。TSST-M (TSST Modified protocol)是 TSST 的修改版, 适用于在数学运算阶段难以保持长时间注意力的被试(如儿童), 这一修改版将演讲时间延长至 6 分钟, 将数学运算阶段缩短为 4 分钟(Yim, Quas, Cahill, & Hayakawa, 2010)。TSST-G (TSST for Groups)是 TSST 的团体版本, 通常 6 名被试坐成一排, 面对两名主试, 任务包括模拟面试和口算, 模拟面试要求被试陈述自己是最适合应聘岗位的理由(每人两分钟), 口算任务要求被试依次减 16, 每名被试给予不同的初始值(每人 80 秒), 这是第一个标准化的团体应激任务, 将促进应激的团体研究(von Dawans,

Kirschbaum, & Heinrichs, 2011)。TSST-VR (Virtual Reality version of TSST)是 TSST 的虚拟现实版本, 具体流程与标准 TSST 一样, 虚拟现实情境中主试与被试的交流通过事先录好的音频(Jönsson et al., 2010)。

3.4 TSST 的拓展与衍生

为全面考察应激的新陈代谢、心血管和中枢神经系统反应, 研究者试图将 TSST 研究拓展至神经成像环境中, 以此来考察人类中枢神经系统应激反应的调节网络和机制。研究者成功改编 TSST 来进行 PET (Positron Emission Tomography)研究(Kern et al., 2008)和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging)研究, 运用比较成熟的是蒙特利尔应激脑成像任务(Montreal Imaging Stress Task, MIST) (Dedovic et al., 2005)。

MIST 要求被试完成计算机化的自适应心算任务, 同时给予负性社会评价, 具体流程包括训练和正式实验两个阶段(综述见杨娟, 张庆林, 2010)。这一任务引起的社会评价威胁因素能够引起约 50%被试显著的 HPA 轴应激反应, 反映出对特定应激刺激的个体间差异性(Dedovic, Duchesne, Andrews, Engert, & Pruessner, 2009)。尽管 MIST 形成和运用的时间较短, 它在将应激研究拓展至神经学领域中起着至关重要的作用, 此外, 它引起的个体差异为阐释应激反应个体差异的神经网络基础提供了客观的研究手段。

3.5 TSST 的方法论因素

第一, 测试时间要避免皮质醇的生物节律变化。尽管研究发现 TSST 后游离皮质醇净增加在早上和下午有同等的可靠性(Kudielka, Schommer, Hellhammer, & Kirschbaum, 2004), 但是因 CAR 的影响, 早上合适的测试时间窗短于下午。因此大部分 TSST 测试都选择在下午的固定时间进行, 避免了皮质醇生物节律带来的影响。

第二, 重复 TSST 测试带来的习惯化和敏化现象。研究发现重复呈现 TSST 通常会引起快速的习惯化(Kudielka et al., 2006)。大样本研究表明, 唾液皮质醇反应习惯化模式存在个体间差异性, 尽管 52%的被试对 TSST 表现出习惯化, 约 16%的被试在 3 次测试中表现出敏化现象(Wüst, Federenko, van Rossum, Koper, & Hellhammer, 2005)。有趣的是, 这一习惯化效应似乎更加特异

于HPA轴应激反应,而交感神经系统、免疫系统、血液凝固系统和血浓缩参数在心理社会应激重复出现时表现出相当统一的激活模式(Mischler et al., 2005)。为避免习惯化或敏化现象,可以通过修改TSST程序或者延长两次TSST时间间隔如4个月来调整(Kirschbaum et al., 1995)。

3.6 TSST 相关研究及与 CAR 的关系

病理研究表明应激相关身心疾病与HPA轴调节异常有关,HPA轴功能调节异常反映为过度活跃(hyperactivity)或者活动不足(hypoactivity),采用TSST研究比较一致地认为应激相关疾病与迟钝的HPA轴反应有关。具体表现为:患有应激相关身体疾病,如过敏性皮炎(atopic dermatitis, AD, Buske-Kirschbaum et al., 1997)、过敏性哮喘(Buske-Kirschbaum et al., 2003)、疲劳症(Bower, Ganz, & Aziz, 2005)、耗竭(Kudielka, Bellingrath, & Hellhammer, 2006)的病人在经历TSST后表现出迟钝的唾液皮质醇反应;应激相关精神障碍也与迟钝的HPA轴反应有关,如早期体验到强烈应激(如由父母教养方式或性虐待引起)的儿童,TSST引起唾液皮质醇浓度的增加量减少(Ellenbogen & Hodgins, 2009; Pierrehumbert et al., 2009)。此外,创伤后应激障碍(PTSD, Simeon et al., 2007)、经前期烦躁不安征(premenstrual dysphoric disorder, PMDD; Klatzkin et al., 2010)等应激相关疾病的研究也支持这一观点。尽管如此,还有一些疾病表现出极度活跃的HPA轴反应,如重度抑郁症病人(Chopra et al., 2009)、过度肥胖女性(Epel et al., 2000)在经历TSST后表现出夸大的唾液皮质醇反应。

比较CAR病理研究结果可以发现,多数身心疾病在静息和应激两种条件下应激内分泌轴功能状态的表现是一致的,如疲劳症、早年负性经历、PTSD等在经历TSST和CAR测量时都表现出迟钝的HPA轴反应,肥胖症病人在经历TSST和CAR测量时都表现出过度活跃的HPA轴反应。这表明尽管不同疾病HPA轴调节异常的方向不同,CAR和TSST能引起类似的HPA轴活动模式。然而重度抑郁症病人(major depressive disorder, MDD)的研究却没有得出一致结果,Huber等人(2006)发现与健康人相比,MDD病人引起迟钝的CAR反应,而Chopra等人(2009)则发现MDD病人在经历TSST后表现出更为活跃的HPA轴活动,

尽管目前还没有很好的证据来解释不一致现象的原因,未来研究有必要同时考察MDD病人在两种条件下的HPA轴活动,并采用多个指标如皮质醇的基线值、增加值、恢复值及两种条件下指标间的关系来反映HPA轴的活动模式。此外,经前期烦躁不安征(PMDD)作为一种特殊的应激相关疾病,经前不适症状在经前出现在经后消失,这一稳定且爆发的现象反映为一种急性应激;经前不适症状伴随育龄期女性约30年,这一长期现象反映为一种慢性应激,目前研究只考察了PMDD女性在TSST后的HPA轴活动模式,未来研究同时考察PMDD女性的CAR反应将为理解两种条件下HPA轴活动模式的关系提供很好的契机。

先前动物或人的应激研究所得到的丰富证据,能为解释CAR和TSST结果的相互印证与否时提供思路。慢性或者严重应激暴露,尤其是在早年阶段,能够引起神经生物系统持久的改变,如反映在应激反应系统的改变引起HPA轴调节异常(Lindley, Carlson, & Benoit, 2004),这种对应激重复生物适应的代价称为适应负荷(allostatic load),反映了应激生理响应的长期效应(McEwen & Stellar, 1993),神经生物系统的持久改变更容易体现为CAR的变化模式。而应激轴长时间激活能够降低系统对后续应激源的响应能力(Young & Breslau, 2004),尤其是面对正在进行的应激时(Heim, Newport, Bonsall, Miller, & Nemeroff, 2003),这更容易体现为病理状态下的TSST活动模式。因此,应激最初引起的长时间重复升高的皮质醇或者其他神经激素的应激介质,在适应某种应激源失败时,不能表现出正常的应激反应,或者应激不恰当的激素反应可能使得其他系统(通常是反向调节)变得过于活跃,最终导致应激反应的迟钝(McEwen, 2008)。

应激适应不良引发应激相关疾病,应激调节应运而生,研究表明采用心理干预如认知—行为应激管理(cognitive-behavioral stress management)、音乐放松、肌肉放松、社会支持等方式能够减少TSST后的唾液皮质醇反应,并且这些效果能持续很长的时间(Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum, & Ehlert, 2003; Khalfa, Bella, Roy, Peretz, & Lupien, 2003; Hammerfald et al., 2006),这为将来干预和改善应激反应提供心理学基础。

综上,尽管TSST是急性应激研究中最常用

的标准化实验程序, 未来研究应该形成与 TSST 同等有效的替代性应激工具(Stroud, Tanofsky-Kraff, Wilfley, & Salovey, 2000), 这样才能更好地解释目前 TSST 研究出现的效应是不是“TSST 特有的”。另外, 随着 TSST 病理研究的深入和纵向研究的应用, 未来研究要致力于 TSST 是否可以作为预测疾病敏感性和症状严重性的诊断工具, 以及其能否监视干预的效果。

4 展望

通过目前研究结果来明确 HPA 轴调节异常的决定因素是很困难的, 未来研究需要将 HPA 轴与静息和应激时的其他生理、心理指标相结合, 来阐明应激相关疾病的机制, 并形成新的治疗策略。

第一, 应激除了引起 HPA 轴活动, 还引起 SNS 轴以及情绪反应(如增加焦虑和易怒)。理论上应激引起的多种生理和心理反应代表着相同指示器, 因此不同反应间应该有强的联系, 如表现为高的心理内分泌共变性。然而到目前为止, HPA 轴、SNS 轴和主观感受是不同的成分还是协同整合反应的整体, 仍存在争议(Schlotz, Kumsta, Layes, Entringer, Jones, & Wüst, 2008), 研究者认为心理内分泌共变的不一致结果部分取决于这些系统的动力学不同, 如急性心理应激主观反应在数秒内发生, 并且在持续的应激情境中会发生动态的变化, 而唾液皮质醇反应约在应激源出现 15~20 分钟后达到峰值, 动态变化较少, 因此主观心理反应在 HPA 轴反应之前, 高水平的皮质醇可能伴随着低的焦虑与激活水平。这一结果提示, 在未来考察人类应激心理内分泌共变时需要进行时间滞后交叉相关(time-lagged cross-correlations)。

第二, 得益于神经成像技术使得考察人类中枢神经系统中 HPA 轴调节的网络和机制成为可能。加拿大麦吉尔大学道格拉斯心理健康研究所(Douglas Mental Health University Institute, McGill University, Montreal, QC, Canada)对应激反应个体差异这一热点研究进行了近 10 年的关注(Pruessner et al., 2010), 研究者主要从参与 HPA 轴调节的特定脑结构如海马、杏仁核和前额叶等在应激反应时表现出个体差异, 来促进形成应激与疾病间的脑—神经内分泌生物通路, 而国内对这一领域的实验室研究还未起步。

参考文献

- 段红霞, 吴建辉. (2012). 第十五届全国心理学学术会议论文摘要集. 第十五届全国心理学学术会议. 中国广东广州.
- 杨娟, 侯燕, 杨瑜, 张庆林. (2011). 特里尔社会应激测试(TSST)对唾液皮质醇分泌的影响. *心理学报*, 43(4), 403–409.
- 杨娟, 张庆林. (2010). 特里尔社会应激测试技术的介绍以及相关研究. *心理科学进展*, 18, 699–704.
- 袁怡然, 吴健辉, 张亮, 段红霞, 张侃. (2012). 第十五届全国心理学学术会议论文摘要集. 第十五届全国心理学学术会议. 中国广东广州.
- Bellinrath, S., Weigl, T., & Kudielka, B. M. (2008). Cortisol dysregulation in school teachers in relation to burnout, vital exhaustion, and effort-reward-imbalance. *Biological Psychology*, 78(1), 104–113.
- Bhattacharyya, M. R., Molloy, G. J., & Steptoe, A. (2008). Depression is associated with flatter cortisol rhythms in patients with coronary artery disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 65(2), 107–113.
- Biondi, M., & Picardi, A. (1999). Psychological stress and neuroendocrine function in humans: The last two decades of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68(3), 114–150.
- Bohringer, A., Schwabe, L., Richter, S., & Schachinger, H. (2008). Intranasal insulin attenuates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 33(10), 1394–1400.
- Böhmelt, A. H., Nater, U. M., Franke, S., Hellhammer, D. H., & Ehlert, U. (2005). Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosomatic Medicine*, 67(2), 288–294.
- Bouma, E., Riese, H., Ormel, J., Verhulst, F. C., & Oldehinkel, A. J. (2009). Adolescents' cortisol responses to awakening and social stress; effects of gender, menstrual phase and oral contraceptives. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), 884–893.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., & Aziz, N. (2005). Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosomatic Medicine*, 67(2), 277–280.
- Bright, M. A., Granger, D. A., & Frick, J. E. (2012). Do infants show a cortisol awakening response?. *Developmental Psychobiology*, 54(7), 736–743.
- Bruder, G. E., Bansal, R., Tenke, C. E., Liu, J., Hao, X., Warner, V.,... Weissman, M. M. (2012). Relationship of resting EEG with anatomical MRI measures in individuals at high and low risk for depression. *Human Brain Mapping*, 33(6), 1325–1333.
- Bruehl, H., Wolf, O. T., & Convit, A. (2009). A blunted cortisol awakening response and hippocampal atrophy in type 2 diabetes mellitus. *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), 815–

- 821.
- Buchanan, T. W., Kern, S., Allen, J. S., Tranel, D., & Kirschbaum, C. (2004). Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. *Biological Psychiatry*, 56(9), 651–656.
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W., & Hellhammer, D. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosomatic Medicine*, 59(4), 419–426.
- Buske-Kirschbaum, A., Krieger, S., Wilkes, C., Rauh, W., Weiss, S., & Hellhammer, D. H. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and the cellular immune response in former preterm children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3429–3435.
- Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Krieger, S., Weis, S., Rauh, W., & Hellhammer, D. (2003). Blunted cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: A general feature of atopic disease?. *Psychosomatic Medicine*, 65(5), 806–810.
- Chida, Y., & Steptoe, A. (2009). Cortisol awakening response and psychosocial factors: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, 80(3), 265–278.
- Chopra, K. K., Ravindran, A., Kennedy, S. H., Mackenzie, B., Matthews, S., Anisman, H.,... Levitan, R. D. (2009). Sex differences in hormonal responses to a social stressor in chronic major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 34(8), 1235–1241.
- Chrousos, G. P. (1998). Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response: The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 851(1), 311–335.
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., & Thorn, L. (2010). The cortisol awakening response: More than a measure of HPA axis function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 97–103.
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P., & Hucklebridge, F. (2004). The awakening cortisol response: Methodological issues and significance. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, 7(1), 29–37.
- Dedovic, K., Duchesne, A., Andrews, J., Engert, V., & Pruessner, J. C. (2009). The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage*, 47(3), 864–871.
- Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N. K., Engert, V., Lupien, S. J., & Pruessner, J. C. (2005). The montreal imaging stress task: Using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(5), 319–325.
- De Kloet, C. S., Vermetten, E., Heijnen, C. J., Geuze, E., Lentjes, E. G. W. M., & Westenberg, H. G. M. (2007). Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 215–226.
- de Pasquale, F., Della Penna, S., Snyder, A. Z., Marzetti, L., Pizzella, V., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2012). A cortical core for dynamic integration of functional networks in the resting human brain. *Neuron*, 74(4), 753–764.
- DeSantis, A. S., Adam, E. K., Mendelsohn, K. A., & Doane, L. D. (2010). Concordance between self-reported and objective wakeup times in ambulatory salivary cortisol research. *International Journal of Behavioral Medicine*, 17(1), 74–78.
- Deshauer, D., Duffy, A., Meaney, M., Sharma, S., & Grof, P. (2006). Salivary cortisol secretion in remitted bipolar patients and offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorders*, 8(4), 345–349.
- de Timary, P., Roy, E., Luminet, O., Fillée, C., & Mikolajczak, M. (2008). Relationship between alexithymia, alexithymia factors and salivary cortisol in men exposed to a social stress test. *Psychoneuroendocrinology*, 33(8), 1160–1164.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391.
- Duan, H., Yuan, Y., Zhang, L., Qin, S., Zhang, K., Buchanan, T. W., & Wu, J. (2013). Chronic stress exposure decreases the cortisol awakening response in healthy young men. *Stress*, 16, 630–637.
- Edwards, S., Hucklebridge, F., Clow, A., & Evans, P. (2003). Components of the diurnal cortisol cycle in relation to upper respiratory symptoms and perceived stress. *Psychosomatic Medicine*, 65(2), 320–327.
- Ellenbogen, M. A., & Hodgins, S. (2009). Structure provided by parents in middle childhood predicts cortisol reactivity in adolescence among the offspring of parents with bipolar disorder and controls. *Psychoneuroendocrinology*, 34(5), 773–785.
- Eller, N. H., Netterstrøm, B., & Hansen, Å. M. (2006). Psychosocial factors at home and at work and levels of salivary cortisol. *Biological Psychology*, 73(3), 280–287.
- Epel, E. S., McEwen, B., Seeman, T., Matthews, K., Castellazzo, G., Brownell, K. D.,... Ickovics, J. R. (2000). Stress and body shape: Stress-induced cortisol secretion is consistently greater among women with central fat. *Psychosomatic Medicine*, 62(5), 623–632.
- Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology*, 72(1), 67–73.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 5(11),

- 1242–1247.
- Gröschl, M., Wagner, R., Rauh, M., & Dörr, H. G. (2001). Stability of salivary steroids: The influences of storage, food and dental care. *Steroids*, 66(10), 737–741.
- Hammerfald, K., Eberle, C., Grau, M., Kinsperger, A., Zimmermann, A., Ehlert, U., & Gaab, J. (2006). Persistent effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects—A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 31(3), 333–339.
- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2003). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry*, 158(4), 575–581.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 54(12), 1389–1398.
- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163–171.
- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 24(3), 151–180.
- Huber, T. J., Issa, K., Schik, G., & Wolf, O. T. (2006). The cortisol awakening response is blunted in psychotherapy inpatients suffering from depression. *Psychoneuroendocrinology*, 31(7), 900–904.
- Hucklebridge, F., Hussain, T., Evans, P., & Clow, A. (2005). The diurnal patterns of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 51–57.
- Jönsson, P., Wallergård, M., Österberg, K., Hansen, Å. M., Johansson, G., & Karlson, B. (2010). Cardiovascular and cortisol reactivity and habituation to a virtual reality version of the Trier Social Stress Test: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1397–1403.
- Kallen, V. L., Tulen, J. H. M., Utens, E. M. W. J., Treffers, P. D., De Jong, F. H., & Ferdinand, R. F. (2008). Associations between HPA axis functioning and level of anxiety in children and adolescents with an anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 25(2), 131–141.
- Karthikeyan, P., Murugappan, M., & Yaacob, S. (2011). A review on stress inducement stimuli for assessing human stress using physiological signals. In *2011 IEEE 7th International Colloquium on Signal Processing and its Applications (CSPA)* (pp. 420–425). Penang: IEEE.
- Kern, S., Oakes, T. R., Stone, C. K., McAuliff, E. M., Kirschbaum, C., & Davidson, R. J. (2008). Glucose metabolic changes in the prefrontal cortex are associated with HPA axis response to a psychosocial stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 33(4), 517–529.
- Khalfa, S., Bella, S. D., Roy, M., Peretz, I., & Lupien, S. J. (2003). Effects of relaxing music on salivary cortisol level after psychological stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999(1), 374–376.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The ‘Trier Social Stress Test’—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1–2), 76–81.
- Kirschbaum, C., Prüssner, J. C., Stone, A. A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., ... Hellhammer, D. H. (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicine*, 57(5), 468–474.
- Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoluda, N., & Dettenborn, L. (2009). Hair as a retrospective calendar of cortisol production—increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 32–37.
- Klatzkin, R. R., Lindgren, M. E., Forneris, C. A., & Girdler, S. S. (2010). Histories of major depression and premenstrual dysphoric disorder: Evidence for phenotypic differences. *Biological Psychology*, 84(2), 235–247.
- Knickmeyer, R. C., Gouttard, S., Kang, C., Evans, D., Wilber, K., Smith, J. K., ... Gilmore, J. H. (2008). A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *The Journal of Neuroscience*, 28(47), 12176–12182.
- Krygier, J. R., Heathers, J. A., Shahrestani, S., Abbott, M., Gross, J. J., & Kemp, A. H. (2013). Mindfulness meditation, Well-being, and heart rate variability: A preliminary investigation into the impact of intensive vipassana meditation. *International Journal of Psychophysiology*, 89, 305–313.
- Kudielka, B. M., Bellingrath, S., & Hellhammer, D. H. (2006). Cortisol in burnout and vital exhaustion: An overview. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 28(1 Suppl 1), 34–42.
- Kudielka, B. M., Broderick, J. E., & Kirschbaum, C. (2003). Compliance with saliva sampling protocols: Electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosomatic Medicine*, 65(2), 313–319.
- Kudielka, B. M., Gierens, A., Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Schlotz, W. (2012). Salivary cortisol in ambulatory assessment—some dos, some don’ts, and some open questions. *Psychosomatic Medicine*, 74(4), 418–431.
- Kudielka, B. M., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*, 29(8), 983–992.
- Kudielka, B. M., Von Känel, R., Preckel, D., Zraggen, L., Mischler, K., & Fischer, J. E. (2006). Exhaustion is

- associated with reduced habituation of free cortisol responses to repeated acute psychosocial stress. *Biological Psychology*, 72(2), 147–153.
- Kudielka, B. M., & Wüst, S. (2009). Human models in acute and chronic stress: Assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress*, 13(1), 1–14.
- Kumari, M., Badrick, E., Chandola, T., Adam, E. K., Stafford, M., Marmot, M. G.,... Kivimaki, M. (2009). Cortisol secretion and fatigue: Associations in a community based cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1476–1485.
- Levine, A., Zagoory-Sharon, O., Feldman, R., Lewis, J. G., & Weller, A. (2007). Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiology & Behavior*, 90(1), 43–53.
- Lieb, K., Rexhausen, J. E., Kahl, K. G., Schweiger, U., Philipsen, A., Hellhammer, D. H., & Bohus, M. (2004). Increased diurnal salivary cortisol in women with borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 38(6), 559–565.
- Lindley, S. E., Carlson, E. B., & Benoit, M. (2004). Basal and dexamethasone suppressed salivary cortisol concentrations in a community sample of patients with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55(9), 940–945.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904.
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 174–185.
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, 153(18), 2093–2101.
- Meinischmidt, G., & Heim, C. (2005). Decreased cortisol awakening response after early loss experience. *Psychoneuroendocrinology*, 30(6), 568–576.
- Mischler, K., Fischer, J. E., Zraggen, L., Kudielka, B. M., Preckel, D., & von Känel, R. (2005). The effect of repeated acute mental stress on habituation and recovery responses in hemoconcentration and blood cells in healthy men. *Life Sciences*, 77(10), 1166–1179.
- Nater, U. M., Maloney, E., Boneva, R. S., Gurbaxani, B. M., Lin, J. M., Jones, J. F.,... Heim, C. (2008). Attenuated morning salivary cortisol concentrations in a population-based study of persons with chronic fatigue syndrome and well controls. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(3), 703–709.
- Okun, M. L., Krafty, R. T., Buysse, D. J., Monk, T. H., Reynolds III, C. F., Begley, A., & Hall, M. (2010). What constitutes too long of a delay? Determining the cortisol awakening response (CAR) using self-report and PSG-assessed wake time. *Psychoneuroendocrinology*, 35(3), 460–468.
- Oskis, A., Loveday, C., Hucklebridge, F., Thorn, L., & Clow, A. (2009). Diurnal patterns of salivary cortisol across the adolescent period in healthy females. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 307–316.
- Pierrehumbert, B., Torrisi, R., Glatz, N., Dimitrova, N., Heinrichs, M., & Halfon, O. (2009). The influence of attachment on perceived stress and cortisol response to acute stress in women sexually abused in childhood or adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), 924–938.
- Preuß, D., Schoofs, D., Schlotz, W., & Wolf, O. T. (2010). The stressed student: influence of written examinations and oral presentations on salivary cortisol concentrations in university students. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, 13(3), 221–229.
- Pruessner, M., Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., Bruce Pike, G., & Lupien, S. J. (2007). The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 155(1), 1–10.
- Pruessner, J. C., Dedovic, K., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L.,... Lupien, S. J. (2010). Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations-2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 179–191.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., Von Auer, K., Jobst, S.,... Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, 61(26), 2539–2549.
- Reinhardt, T., Schmahl, C., Wüst, S., & Bohus, M. (2012). Salivary cortisol, heart rate, electrodermal activity and subjective stress responses to the Mannheim Multicomponent Stress Test (MMST). *Psychiatry Research*, 198(1), 106–111.
- Schlotz, W., Hellhammer, J., Schulz, P., & Stone, A. A. (2004). Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosomatic Medicine*, 66(2), 207–214.
- Schlotz, W., Kumsta, R., Layes, I., Entringer, S., Jones, A., & Wüst, S. (2008). Covariance between psychological and endocrine responses to pharmacological challenge and psychosocial stress: A question of timing. *Psychosomatic Medicine*, 70(7), 787–796.
- Simeon, D., Knutelska, M., Yehuda, R., Putnam, F., Schmeidler, J., & Smith, L. M. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in dissociative disorders, post-traumatic stress disorder, and healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, 61(8), 966–973.
- Stalder, T., Hucklebridge, F., Evans, P., & Clow, A. (2009). Use of a single case study design to examine state variation in the cortisol awakening response: Relationship

- with time of awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 607–614.
- Stroud, L. R., Tanofsky-Kraff, M., Wilfley, D. E., & Salovey, P. (2000). The Yale Interpersonal Stressor (YIPS): Affective, physiological, and behavioral responses to a novel interpersonal rejection paradigm. *Annals of Behavioral Medicine*, 22(3), 204–213.
- Therrien, F., Drapeau, V., Lalonde, J., Lupien, S. J., Beaulieu, S., Tremblay, A., & Richard, D. (2007). Awakening cortisol response in lean, obese, and reduced obese individuals: Effect of gender and fat distribution. *Obesity*, 15(2), 377–385.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865–871.
- von Dawans, B., Kirschbaum, C., & Heinrichs, M. (2011). The Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G): A new research tool for controlled simultaneous social stress exposure in a group format. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 514–522.
- Weitzman, E. D., Fukushima, D., Nogueira, C., Roffwarg, H., Gallagher, T. F., & Hellman, L. (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(1), 14–22.
- Wessa, M., Rohleder, N., Kirschbaum, C., & Flor, H. (2006). Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 209–215.
- Wilhelm, I., Born, J., Kudielka, B. M., Schlotz, W., & Wüst, S. (2007). Is the cortisol awakening rise a response to awakening?. *Psychoneuroendocrinology*, 32(4), 358–366.
- Wirtz, P. H., von Känel, R., Emini, L., Ruedisueli, K., Groessbauer, S., Maercker, A., & Ehler, U. (2007). Evidence for altered hypothalamus–pituitary–adrenal axis functioning in systemic hypertension: Blunted cortisol response to awakening and lower negative feedback sensitivity. *Psychoneuroendocrinology*, 32(5), 430–436.
- Wolf, O. T., Fujiwara, E., Luwinski, G., Kirschbaum, C., & Markowitsch, H. J. (2005). No morning cortisol response in patients with severe global amnesia. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 101–105.
- Wüst, S., Wolf, J., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (2000). The cortisol awakening response—normal values and confounds. *Noise and Health*, 2(7), 79–88.
- Wüst, S., Federenko, I. S., van Rossum, E. F., Koper, J. W., & Hellhammer, D. H. (2005). Habituation of cortisol responses to repeated psychosocial stress—further characterization and impact of genetic factors. *Psychoneuroendocrinology*, 30(2), 199–211.
- Yim, I. S., Quas, J. A., Cahill, L., & Hayakawa, C. M. (2010). Children's and adults' salivary cortisol responses to an identical psychosocial laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 35(2), 241–248.
- Young, E. A., & Breslau, N. (2004). Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorder: An epidemiologic community study. *Archives of General Psychiatry*, 61(4), 394–401.

Measurement of Human Stress Endocrine Axis Function State

HUANG Yamei^{1,3}; ZHOU Renlai^{1,2,3,4}; SUN Zhiying⁵; WU Mengying^{1,3}

(¹ Beijing Key Lab of Applied Experimental Psychology, School of Psychology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

(² State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

(³ Research Center of Emotion Regulation, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

(⁴ Center for Collaboration and Innovation in Brain and Learning Sciences, Beijing 100875, China)

(⁵ Daqing General Hospital Group Oilfield General Hospital, Heilongjiang 163411, China)

Abstract: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis is considered to be a major neuroendocrine system for understating physiological responses to stress. Dysfunction of HPA axis under resting and stressful conditions have been associated with stress-related disorders. However, the specific cause and feature of HPA dysfunction remains unclear. Cortisol, an end product of HPA axis, is believed to directly reflect the characteristics of HPA activity. Specifically, the salivary cortisol is considered to be an ideal biological sample to index HPA activity. Thus, identifying suitable salivary cortisol markers to reflect HPA regulation under the resting and stressful conditions may help uncover the neuroendocrine basis of stress-related diseases. Recent research has commonly measured cortisol awakening response (CAR) and implemented the Trier Social Stress Test (TSST) procedures. Future research should combine the physiological and psychological indices as well as investigate the brain networks of HPA axis, thus to elucidate the brain-neuroendocrine biological pathways for stress response.

Key words: salivary cortisol; cortisol awakening response; Trier Social Stress Test; stress