

观点与展望

稳态与适稳态

高峰^{1,*}, 俞梦孙²

¹空军军医大学航空航天医学系, 西安 710032; ²空军军医大学特色医学中心, 北京 100142

摘要: 稳态是生理学的一个核心概念, 揭示了内环境稳定是生命活动及其功能调节的基础; 适稳态强调机体同时具有稳定性和灵活性, 可适应外环境的持续改变而建立新稳态以维持健康。适稳态概念的提出从更宏观的视角将经典的生理稳态外延至机体适应环境改变、维系健康的新层次, 是对经典稳态理论的补充和完善。本文简介了稳态及适稳态的概念及其发展历史, 分析了两者间的区别与联系, 重点阐述了适稳态负荷与应激、适应及疾病的关系, 以及如何应用适稳态机制促进健康、提高机体适应极端环境的能力。

关键词: 稳态; 适稳态; 应激; 适应; 适稳态负荷

中图分类号: Q4-0

“中也者, 天下之大本也; 和也者, 天下之达道也。致中和, 天地位焉, 万物育焉。”

——《中庸》

1 稳态——生命的基础、健康的基石

生理学作为生命科学的基石在人类认识自身、抵抗疾病和维护健康的过程中发挥了重要作用。自19世纪法国生理学家 Claude Bernard 提出“内环境恒定 (constancy of the internal environment)”, 到20世纪30年代美国生理学家 Walter B. Cannon 提出的“稳态 (homeostasis)”, 再到80年代 Sterling 及 Eyer 提出的“适稳态 (allostasis)”, 不仅彰显了生理学发展的重要里程碑, 同时也折射出人类对机体如何维持生存和健康逐步深入的认识过程。

内环境稳态是生理学最重要的概念之一。1857年法国生理学家 Bernard 首先提出机体内环境及内环境恒定概念, 他认为机体生存在两个环境中, 一个是不断变化的外环境, 一个是相对稳定的内环境。内环境是细胞直接接触和生存的体内环境, 即细胞外液, 是随外环境改变而不断变化的, 但始终保持在生理范围内。机体之所以能在迥异的外环境中得以生存有赖于其维持恒定内环境的能力。1926年美

国生理学家 Cannon 进一步提出了机体稳态的概念, 他在《躯体的智慧》(The Wisdom of the Body) 一书中将稳态定义为“机体一种可变而又保持相对恒定的状态”, 他认为生命体内的生理过程非常复杂, 内环境随着机体活动及外环境的改变而不断变化, 但始终围绕着一个相对恒定、适宜细胞生存的“调定点”, 通过负反馈调节机制保持机体各项指标维持在生理范围内, 如体温维持在 37 °C 左右, 血液 pH 值维持在 7.4 ± 0.5 等, 是机体精细调节的动态平衡过程; 一旦稳态遭破坏, 将导致疾病甚或死亡。因此, 稳态实际上是内环境恒定概念的引申与发展。

生命活动的基本目的就是维持内环境稳态使生命延续, 在此基础上才谈得上各器官和机体功能的发挥。稳态的一个重要特点是“相对稳定的动态平衡”, 而非恒定不变, 更非简单的理化平衡。通常某一生理功能或指标越重要, 维持其稳态的调节机制就越复杂。如动脉血压及血氧含量的稳定对于器官生理功能, 尤其对于心、脑这两个生命攸关器官的正常功能至关重要。因此, 心肌收缩力、脑血管舒缩及血流量除了受全身神经、体液调节外, 还具有自身调节能力; 不仅如此, 在心脏血流出口处的主动脉弓和脑血流入口处的颈动脉分叉处还有压力

Received 2020-03-10 Accepted 2020-06-02

This work was supported by the grants from the State Key Program of National Natural Science Foundation of China (No. 31930055), 1226 Major Project (No. AWS16J018) and Military Key Project (No. 2019-JCJQ-ZD-196-00).

*Corresponding author. Tel: +86-29-84776779; E-mail: fgao@fmmu.edu.cn

和化学感受器,更精细地调控动脉血压和心、脑血氧供给,以保证心、脑在不同情况下的代谢需求和功能活动的稳定。

实际上,现在我们认识到,稳态存在于生命系统的各个层次:不仅机体内环境理化特性保持稳态,组织内细胞增殖、分化、凋亡以维持组织稳态,分子水平上存在基因表达的稳态,机体内菌群种类和数量也保持着相对稳态;此外,机体作为开放的复杂巨系统,具有一定的自组织和修复能力,使其能不断适应环境,维持稳态,趋达“天人合一”。

2 从稳态到适稳态——机体的适应性

机体一方面致力维持稳态,另一方面还有一定的适应性。当内、外环境持续改变时,机体可通过生理和行为的一系列调节逐渐适应新环境,在新的水平上形成稳态,这种通过自身改变和适应形成的新稳态及其过程称为适稳态^[1,2]。简言之,稳态是通过维稳达到恒定(stability through constancy),适稳态是通过改变以求稳(stability through change)。

实际上,机体存在着一种自趋稳态机制。经典的稳态调节主要是通过负反馈机制,围绕一个相对固定的调定点对变化或错误进行纠正,通常是被动和相对滞后的过程,虽简单、基础,但非常重要。除此之外,较高等生物体为了适应环境、维持生存和健康,还逐渐进化形成了更有预见性的主动调节机制。从系统论角度来看,机体是一个复杂巨系统,其应对环境应激的调节模式不只限于 Cannon 所描述的简单负反馈,还遵循复杂的动态、非线性模式。人们观察到自然界中还广泛存在这样一种现象:在内、外环境持续改变情况下,机体常可通过生理或行为的变化和主动适应而形成与环境相宜的新稳态;在增龄等内环境改变过程中,随着代谢及组织器官结构、功能的改变,机体相应会出现一些增龄性适稳态变化,如老龄性血压增高及老龄性高血糖等。这些改变的最终目的是适应新环境,更有效地维持内环境稳定和自身健康。Sterling 等用适稳态一词来描述机体这种积极、主动应对外界环境改变或生命进程不同阶段的自身改变而建立新的内环境稳态的自调节过程^[1,2],其主要特点是机体“以动维稳,变中求稳”的主动适应的调节过程,最终建立并维持与环境相适的新稳态平衡。这其中的内、外环境改变刺激因素称为适稳态负荷(allostatic load);值得注意的是,这种适稳态的形成常常是通过机体

更多的“支出”、以降低机体储备能力为代价的,因此若适稳态负荷过强或持续时间过久,可能造成适稳态超负荷(allostatic overload),从而导致机体功能损伤甚至疾病^[3,4](图1)。

3 稳态与适稳态——区别与联系

稳态和适稳态都是机体维持内环境稳定的调节过程和状态,两者的主要区别见表1。稳态主要是指机体维持生命攸关的基础和重要生理指标(如血液pH值,体温,血糖水平,血氧分压等)在某一特定较小范围的调节过程,通常以某个相对固定的生理调定点(如血液pH值在 7.4 ± 0.5 ,体温维持在 37°C)为基准,通过迅速、较小范围的负反馈调节保持生理特性的相对稳定,是一种“被动”应答,通常以副交感神经调节为主。

适稳态则是机体在原有稳态基础上,通过生理和行为的调节应对并适应新环境而形成新的稳态。其调节幅度较大,常超越了稳态调节的动态平衡范围,甚至可在需求真正到来之前机体便可有预见和主动地调整(如动物迁徙等),而非仅围绕一个特定调定点的被动应答。这一调节过程意味着生理调定点有可能改变,且并非通过简单的负反馈调节来实现,而是涉及神经、内分泌(尤其是下丘脑-垂体-肾上腺轴)等一系列适应性改变。因此适稳态相对缓慢、持久,且动态变化,通常是机体适应新环境并维持健康的一种更复杂和高级的调节过程。不同于稳态中相对单纯的负反馈调节,适稳态通常是生理、心理及行为等多因素参与的调节过程,其结果既可能是生理性适应,也可能因刺激超出机体适应能力(适稳态超负荷)而导致疾病^[5-7]。例如:生理情况下动脉血压是以正常压力感受性反射的调定点为基准,通过一系列负反馈调节维持动脉血压的稳态;若长期处于高度精神紧张的生活环境,则机会逐渐发生适应性调节,通过提高交感神经系统兴奋性上调动脉血压调定点(重调定),使心血管及相关系统的活动与环境适应并维持在一个新的稳定状态,即适稳态——这是机体的一种适应及保护性调节机制^[8]。类似的还有移居高原后血氧含量的适稳态调节,怀孕期间代谢的适稳态调节等。这种适应性调节主要是通过交感神经系统兴奋、儿茶酚胺及糖皮质激素升高,保证大脑及身体更好地应对新环境挑战,并力图建立与环境相和谐的新稳态,更好地发挥功能并保护机体免受可能发生的伤害^[9]。

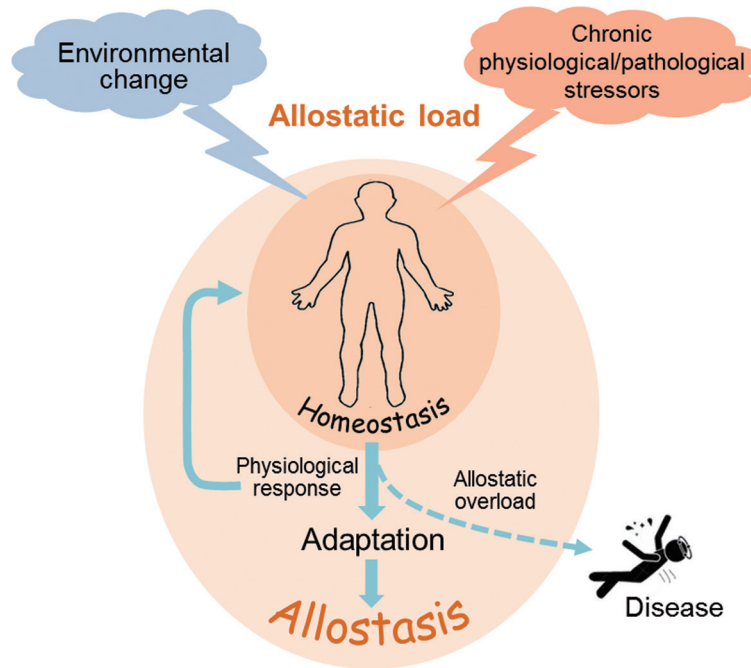


图 1. 稳态、适稳态负荷与适稳态的关系。内、外环境变化时，机体首先通过负反馈调节以维持稳态；若环境改变等刺激(适稳态负荷)持续，生物体还可通过一系列生理或行为调节，在一定程度上逐渐适应环境并建立新的稳态(适稳态)以维系健康；若适稳态负荷过强或持续过久造成适稳态超负荷，则导致疾病。

Fig. 1. Homeostasis, allostatic load and allostasis. External and internal environmental changes (allostatic load) induce an array of physiological responses to maintain homeostasis through self-regulating negative feedback. On the other hand, if environmental challenges persist, adaptive process is elicited to achieve allostasis for better survival and health; however, if the stimulation goes beyond the limit, allostatic overload occurs, leading to disease.

表1. 稳态与适稳态的主要特性与区别

Table 1. Characteristics of homeostasis vs. allostasis

	稳态	适稳态
作用	必需，基础	非必需，更高级
调节	1. 围绕固定调定点，调节范围小，迅速 2. 负反馈，被动应答 3. 应答反应协调机制高效，机体付出代价低 4. 副交感神经调节为主	调定点可改变，调节范围广，相对缓慢持久 适应性调节，可主动预见 应答反应消耗机体储备，机体付出代价较高 交感神经调节为主；大脑、下丘脑-垂体-肾上腺轴、心理因素等参与，表观遗传学改变等
状态	生理	生理，可转变为病理(适稳态超负荷)

但若长期的应激使交感兴奋性持续增高，超出机体所能调控和适应的上限(适稳态超负荷)，则会导致高血压等慢病的发生。

适稳态概念将稳态、应激、适应、健康与疾病统一在一个整体框架下，体现了生理与病理、机体稳定性与灵活性的联系和统一，是对稳态概念的补充和完善^[10, 11]。适稳态调节包含了稳态调节中的反馈和前馈调节，机体的前馈调节是预见性和适应性的，但一般仅指针对即将发生的行为，适稳态调节

范围和内容比稳态更加广泛，包含了前馈调节。适稳态调节涉及基因、分子、细胞到组织器官等多层次，以及神经、免疫、内分泌等多系统的变化总和，具有非线性和不确定性等特征，并受遗传因素、早期生活经历和生活方式等后天获得性因素及情感等心理因素影响^[5-7]。新近研究表明，以大脑为中心的前瞻性调节(brain-centered predictive regulation)是适稳态调节的一个重要机制^[12]。

对于适稳态概念，学术界也有争议。有些人认

为 Cannon 等对稳态的描述其实并不仅限于内环境成分和理化性质的恒定,而是泛指在神经和体液因素调节下保持相对稳定的状态,因此不赞同提出新的概念和术语,而应在经典稳态概念下扩展其外延^[13, 14]。但更多学者则认为,经典的稳态概念相对局限于血液 pH 值等生命攸关的基础生理指标的维系和调节,引入适稳态概念有助于更好地理解机体更高级的调节和适应过程,尤其是从生物的整体生活史以及机体应对自然和社会环境变化的大背景之下,通过适稳态负荷及适稳态超负荷等概念更科学地扩展了经典的稳态理论^[10]。适稳态同时包括了稳态、应激和适应等内涵,将经典的生理稳态外延至机体适应内、外环境改变、维系健康的新层次,并通过适稳态超负荷将稳态与失稳态所致疾病联系在一起,更清晰地揭示了真实生活中机体适应内、外环境变化的整体生理调节过程以及疾病发生的病理机制^[3, 5, 15]。

4 适稳态理论的意义及应用 —— 促进健康,提升能力

适稳态理论扩展和丰富了稳态学说,提供了一个从更广阔视角理解稳态、应激、适应、健康与疾病间关系的框架(图1):内、外环境改变持续作用于机体产生适稳态负荷,机体一方面通过调节以维持稳态,另一方面若负荷刺激持续,则启动一系列复杂的调节机制促进自身适应,形成适稳态;若负荷过强过久,超出机体的调节能力(适稳态超负荷)则导致损伤和疾病。这其中适稳态负荷的大小是决定机体处于生理或病理的“开关(switch)”,而承受负荷的能力因人而异,良好的健康状态和心理特质通常意味着机体能承受较大的负荷及具有良好的适稳态能力。年轻时机体功能状态佳、调节能力强,较易应对各种应激达到新的稳态,这种能力随增龄而降低。代谢超负荷是目前严重威胁人类健康的慢性非传染性疾病发生和发展的核心机制:体内长期能量过剩,导致胰岛细胞长期超负荷分泌以维持代谢稳态,若持续过久则会相继造成胰岛素抵抗及胰岛β细胞功能衰竭,导致代谢综合征及2型糖尿病。

认识适稳态原理可以指导我们通过积极、科学的生理-心理训练增强机体适稳态调节能力,提升健康状态和应对特殊环境的适应能力。适稳态通常是生理、心理和行为共同参与的机体适应性调节过程。科学的生理-心理训练不仅可促进健康,还有

助于促进适稳态形成及能力提升,使机体更好地应对外环境变化及身心的应激挑战,促进健康。当今随着人类活动范围的扩展和不断向极限的挑战,对人的能力提升需求越来越高。如何利用适稳态原理通过科学训练提升人的能力,尤其是提高特殊人员在特殊环境下(航空、航天、航海和高原等)的适应和作业能力是近年来人们特别感兴趣的一个问题。

适稳态形成有两个关键因素,即适稳态负荷的“度”和“适应”。因此为达最佳训练效果,一方面要把握好训练强度,既要尽可能接近体能上限,又要防止适稳态超负荷。对于如何量化适稳态负荷目前尚无一致的认识,多数学者认为应激激素(皮质类固醇激素、肾上腺素和去甲肾上腺素)、细胞因子、心血管功能状态(血压、心率)及睡眠质量是评价机体适稳态负荷状况的重要指标^[16];新近研究显示,代谢表型(metabolic phenotype)可以更精确地反映机体适稳态调节状态和能力,可能在慢性疾病防治的干预措施(如运动量判定)中具有重要意义^[17]。另一方面,新近研究显示,通过“渐进增强”的训练累积效应逐步提升适稳态负荷上限,是促进适应和习服、实现更高水平的健康稳态及能力提升的一种有效方式。其中“渐进增强”的训练策略促进能力提升的关键在于训练后机体仍可有效恢复自组织能力,并形成高于原有水平的适稳态,实现能力的阶梯式增长。而超负荷训练模式虽有可能暂时提升成绩,但通常无法在更高层次上形成适稳态,反而可能造成病理损伤和机体稳态失衡,对受训者整体能力的提升弊大于利^[18]。

综上,适稳态理论一方面扩展了我们对稳态的认识,尤其是在更接近实际生活状态下将稳态、应激、适应及疾病统一在一个整体框架下;另一方面,利用适稳态原理可指导我们通过更科学的训练策略提升作业能力和成绩,尤其是提高机体适应和应对极端环境的能力。目前的一个重要挑战是:如何实际应用适稳态理论科学地指导体育和军事训练,尤其是因人而异地量化适稳态负荷以达到最大限度提升能力和战斗力。此方面问题值得生理学界同仁和运动训练专家共同关注和深入探讨。

* * *

致谢:感谢空军军医大学航空航天医学系张星副教授对本文提出的宝贵建议并帮助绘制插图。本工作受国家自然科学基金重点项目(No. 31930055)、军

队重大项目 (No. AWS16J018) 及军队重点基础研究项目 (No. 2019-JCJQ-ZD-196-00) 资助。

参考文献

- 1 Sterling P, Eyer J. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J (Eds). *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. Oxford, England: John Wiley & Sons, 1988, 629–649.
- 2 Sterling P. Allostasis: A model of predictive regulation. *Physiol Behav* 2012; 106(1): 5–15.
- 3 McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003; 43(1): 2–15.
- 4 Carlson ED, Chamberlain RM. Allostatic load and health disparities: A theoretical orientation. *Res Nur Health* 2005; 28(4): 306–315.
- 5 Ramsay, DS, Woods SC. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychol Rev* 2014; 121(2): 225–247
- 6 Goldstein DS. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019; 316(4): R301–R317.
- 7 Misiak B. Stress, allostatic load, and psychosis: one step forward in research but where to go next? *Front Psychiatry* 2020; 10: 937.
- 8 James GD. The adaptive value and clinical significance of allostatic blood pressure variation. *Curr Hypertens Rev* 2019; 15(2): 93–104.
- 9 Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(3): 1059–1064.
- 10 McEwen BS, Wingfield JC. What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Horm Behav* 2010; 57(2): 105–111.
- 11 McEwen BS. The good side of “stress”. *Stress* 2019; 22(5): 524–525.
- 12 Schulkin J, Sterling P. Allostasis: A brain-centered, predictive mode of physiological regulation. *Trends Neurosci* 2019; 42(10): 740–752.
- 13 Dallman MF. Stress by any other name? *Horm Behav* 2003; 43(1): 18–20.
- 14 Romero LM, Dickens MJ, Cyr NE. The reactive scope model - A new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Horm Behav* 2009; 55(3): 375–389.
- 15 Yu MS (俞梦孙). System · life · disease · route. *Med Phil (医学与哲学)* 2013; 34(3A): 1–5 (in Chinese with English abstract).
- 16 Logan JG, Barksdale DJ. Allostasis and allostatic load: expanding the discourse on stress and cardiovascular disease. *J Clin Nurs* 2008; 17(7b): 201–208.
- 17 Ghini V, Saccenti E, Tenori L, Assfalg M, Luchinat C. Allostasis and resilience of the human individual metabolic phenotype. *J Proteome Res* 2015; 14(7): 2951–2962
- 18 Yu MS (俞梦孙). Applying Qian Xuesen’s science and technology theory to human health study. *J Med Postgra (医学研究生学报)* 2014; 27(1): 1–7 (in Chinese).