

创伤后应激障碍发生机制研究进展

李俊亮 王凌峰

创伤是生活和生产中常见的意外损伤,其中烧伤高发于经济不发达或欠发达地区。烧伤患者不仅要承受极大的肉体痛苦,精神上也受到沉重打击甚至罹患创伤后应激障碍(PTSD),既增加临床救治难度,也因此加重病情、降低愈后生活质量。了解 PTSD 的发生机制,对治疗及预防该病具有重要的临床及社会意义。

PTSD 是受害者在经历创伤事件后心理失衡的综合表现;反复体验创伤性事件包括闯入性回忆、创伤性噩梦和“回闪”;持续回避,包括害怕与他人分离、对活动失去兴趣、情感麻木;高度或过度警觉、睡眠障碍、记忆损伤或消极情绪。

在创伤事件发生的时候,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴发生相应变化,下丘脑室旁核分泌促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),可增加糖皮质激素(GC)继发性释放量,进而调节新陈代谢、免疫功能和大脑系统功能,使机体的生理功能和行为适应应激变化。海马和额前皮质可抑制 HPA 轴的调节,杏仁核和脑干中的单胺类神经元则刺激其作用,GC 对 HPA 轴产生负反馈效应^[1],彼此调节使机体处于正常状态。

海马作为与内分泌及学习记忆有关的大脑重要结构,富含各种信使受体,在应激反应中发挥整合作用,糖皮质激素受体(GR)在中枢区域含量最高。应激时 GC 释放增加,激活海马 GR,CRH 释放受到抑制。但研究显示,PTSD 患者在应激时 GC 的反应迟钝^[2],与其他应激个体相比,唾液和尿液中可的松含量明显降低^[3]、地塞米松抑制试验显示 HPA 轴负反馈抑制作用增强^[4]、脑脊液中 CRH 水平与健康人相比明显升高^[5],提示 PTSD 患者的 HPA 轴功能已发生调节紊乱。此外磁共振成像结果提示,PTSD 患者的双侧海马容积比对照组明显缩小^[6]并呈规律性表现:早年创伤的 PTSD 患者左侧海马体积缩小明显,近期有创伤经历者双侧或右侧海马体积缩小^[7]。进一步对缩小海马的神经元超微结构进行观察,结果海马神经细胞发生变性萎缩、轴突末梢结

构改变、再生减少及发生凋亡,推测是长时间突触增强、Ca²⁺失衡、Bcl-2 和 Bax 蛋白含量增加以及两者比值失衡所导致^[7-9]。由于海马对 HPA 轴起负反馈调节作用,海马功能的减弱使 GC 分泌增多,进而损害更多海马神经元,促使血浆 GC 浓度增高,形成难以控制的恶性循环。

GC 在使机体适应应激的同时,还能够促进新信息和条件性恐惧记忆的获得与巩固,但同时也可能参与恐惧记忆的长期保持并损害已获得记忆的提取。创伤引起的 GC 水平升高,可能通过影响个体对记忆的提取而使 PTSD 患者出现选择性遗忘症状^[10]。在低水平皮质醇情况下,交感神经的活动可以提高学习能力;如 PTSD 患者发生此情况,则对创伤事件的学习记忆增强,并伴有强烈的主观痛苦感^[11],由此加重 PTSD 症状。

杏仁核是边缘系统的一部分,涉及产生情绪、识别情绪、调节情绪、控制学习和记忆。研究提示,PTSD 患者杏仁核的活动明显增强,但脑部前扣带回皮质和扣带回下回活动减弱,可能由此减轻了对杏仁核活动的抑制^[2]。此外,内侧前额叶皮层(mPFC)与杏仁核有直接的突触联系,可以通过 γ 氨基丁酸能神经元抑制杏仁核的活动^[10]。但由于 mPFC 能够储存有关过去经历的记忆,已有的应激经历能够改变 mPFC 的功能活动^[12],从而改变对杏仁核的抑制能力,导致个体对 PTSD 的易感性发生变化。杏仁核与海马的功能密切相关,PTSD 样大鼠杏仁中央核(CeA)的神经元突起增长、增多,提供了 CeA 与 PTSD 恐怖增强相关的形态学基础;PTSD 样大鼠 CeA 的盐皮质激素受体表达变化,可能是 HPA 轴调节紊乱从而引发 PTSD 相关症状的重要因素之一^[13]。影像学证据显示 PTSD 患者杏仁核体积变小,动物实验证明与杏仁核神经元细胞启动了凋亡基因表达有关,使促进凋亡和抑制凋亡基因的表达发生变化,Bax/Bcl-2 比值升高^[14]。

PTSD 患者除了神经内分泌及中枢神经系统发生变化外,神经递质及神经肽的分泌也随之发生变化。脑内总去甲肾上腺素(NE)能神经元一半以上集中在蓝斑核内,它们具有广泛的投射作用,涵盖脊

