

惊反射在创伤后应激障碍研究中的应用： 高唤醒与恐惧抑制*

董昕文^{1,2} 王超逸^{1,2} 王昌利³ 李勇辉¹

(¹中国科学院心理健康重点实验室, 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

(²中国科学院大学, 北京 100049) (³北京天鸣宏远科技发展有限公司, 北京 100096)

摘要 创伤后应激障碍(PTSD)是唯一在诊断标准中包含惊反射改变的精神疾病。相比自我报告法,对惊反射的实验室测量与总体症状关联更紧密,并已积累了较多神经机制研究成果,可作为连接前临床与临床研究的桥梁。在惊反射应用于 PTSD 研究的初期,它主要作为 PTSD 患者高唤醒症状的客观指标,但是尚未发现惊反射强度的变化与总体症状的明确关系。近年来,惊反射与情境性焦虑、恐惧抑制等新范式结合,发现特定情境下惊反射改变是 PTSD 患者特有的表现。惊反射在创伤应激障碍研究中所取得的新进展对 PTSD 病理机制的探索和临床诊断都有所启发和推进。

关键词 惊反射; 创伤后应激障碍; 情境性焦虑; 恐惧抑制

分类号 B845

创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)是指个体在经历对生命有威胁或对身体有严重伤害的创伤事件之后,发生并持续出现一系列心理、生理的应激反应,属于焦虑障碍。根据美国精神障碍诊断统计手册第四版(American Psychiatric Association, 2000), PTSD 的症状可分为 3 个症状簇,1)对创伤事件的再体验,2)持续的回避行为和情感麻木,3)高唤醒状态,包括睡眠障碍、易怒、高警戒、惊反射增强等。目前对 3 个症状间是否存在因果关系存在多种理论假设(e.g. Rubin, Berntsen, & Bohni, 2008),但是已有多个研究说明高唤醒症状出现的时间较其它症状更早(Erickson, Wolfe, King, King, & Sharkansky, 2001)。此外,近年来的一些纵向研究通过交叉时滞分析等方法,根据不同时间段的症状水平推断相互间的因果关系,其结果都发现早期高唤醒症

状能够预测症状总体的走势和患者恢复情况(Erickson et al., 2001; Marshall, Schell, Glynn, & Shetty, 2006; Schell, Marshall, & Jaycox, 2004; Solomon, Horeish, & Ein-Dor, 2009)。在高唤醒症状簇中,惊反射增强有着相对特殊的地位:PTSD 患者中约有 88%出现惊反射增强症状(Davidson, Hughes, Blazer, & George, 1991),是最常见的症状;与 PTSD 的其它生理指标和自陈症状不同,惊反射可以反复施测,受环境和主观意识影响小,且通过客观方式测量,能够较好地平衡稳定性和客观性;惊反射是哺乳动物所具有的一种全身性非条件反射,有很好的种系保守性,适合用于前临床实验和临床观察,并且已经基于动物模型积累了较多关于惊反射涉及的神经通路和调控方式的结果(Davis, 2006)。惊反射相对明确的神经基础为解释 PTSD 高唤醒症状形成和发展的脑机制提供了窗口。当前临床研究中惊反射常用的测量方法主要包括自陈量表或访谈,而动物实验中均采用客观测量方法(Grillon, 2008)。在对人类惊反射反应的客观测量方法出现后,有研究者对比了自我报告与肌电、皮电等客观方法,发现二者间相关性不高,且客观方法测得的惊反射水平与

收稿日期: 2012-10-08

* 国家自然科学基金面上项目(31070911)、中国科学院知识工程创新项目(KSCX2-EW-Q-18)和中国科学院优秀博士论文启动基金支持。

通讯作者: 李勇辉; E-mail: liyonghui@psych.ac.cn

PTSD 整体症状相关性更强(Pole, Neylan, Best, Orr, & Marmar, 2003)。基于惊反射客观测量方法的诸多优点, 近年来越来越多地与 PTSD 研究结合, 并且方法逐渐多样化。在 90 年代初期, 惊反射的肌电图记录开始应用于临床研究, 主要用于衡量高唤醒以及麻木症状。在 2000 年之后, 对惊反射测试的应用更为广泛, 比如结合恐惧学习理论, 来探索 PTSD 病因、病理机制等。

1 惊反射与高唤醒症状

由于在 PTSD 的高警觉症状簇中直接给出了“惊反射增强”这一描述, 早期的研究思路是用惊反射的客观测量方式替换传统的自我报告方式, 验证 PTSD 患者会出现惊反射增强这一现象。但是诊断标准中没有给出惊反射增强的具体行为表现, 在 PTSD 调查量表(PTSD Checklist, PCL)中对应的问题是“感觉自己易受惊吓”(杨晓云, 杨宏爱, 刘后贵, 杨丽珠, 2007), 亦不明确。基于此表述, 多数研究者对该症状的理解是 PTSD 患者在平静、无创伤相关刺激条件下, 惊反射反应幅度更高。依据此假设, 不同研究者都采用了惊反射测试中的基线测量(基本测量方法)——通过耳机呈现 20 ms 到 500 ms 的 90 dB 至 110 dB 的白噪音或纯音, 或对眼部等敏感区域给予 100 ms 左右的气流刺激, 次数在 15 到 30 次, 记录肌电、皮肤电导等反应变化(Pole, 2007)。

1.1 对 PTSD 患者的惊反射实验室测量没有得到稳定的惊反射增强现象

Vaidyanathan 等人在综述中较为全面地回顾了二十多年来对 PTSD 患者惊反射的实验室测量结果(Vaidyanathan, Patrick, & Cuthbert, 2009)。在测量方法上, 不同研究者尽管在个别参数上有所不同, 基本方法是相似的, 并且互相参考。但是在 22 篇研究中, 得到“PTSD 患者惊反射水平高于正常个体或有创伤经历的未患病个体”这一结论的研究仅有 8 篇, 12 篇均没有发现群体间的差异, 另有两篇得到相反结果, 发现 PTSD 患者惊反射低于正常个体, 与症状存在负相关关系。而根据流行病学调查, 惊反射增强是 PTSD 症状中最为常见的(Davidson et al., 1991), 在受访者中有 88% 的 PTSD 患者均出现。上述现象说明, 临床中“惊反射增强”症状与实验室测量结果没有明确的对应关系, 此后许多研究者对导致这种不匹配的可能

的原因进行了探索。

1.2 惊反射的反应幅度受 PTSD 患者异质性的影响

有研究者对临床报告与客观测量不一致的原因进行了进一步的探讨和分析。一部分认为是由于 PTSD 与抑郁或其它焦虑障碍有较高的共病率, 由于抑郁状态能够引起惊反射下降, 因此导致 PTSD 群体的惊反射反应与正常人没有差异(Vaidyanathan et al., 2009)。但是有研究者(Jovanovic et al., 2010a)对比了 PTSD、重性抑郁障碍(Major Depressive Disorder, MDD)、PTSD 并发 MDD 三种不同症状特点的病人, 在惊反射基线值测试中三组之间没有差异, 在之后的恐惧抑制测试中 MDD 病人与正常人都能抑制恐惧反应, 而 PTSD、PTSD 并发 MDD 组恐惧抑制能力受损。因此认为, 并不是由于患有抑郁相关的其它并发情绪障碍导致 PTSD 患者的惊反射基线水平下降, 而是基线测试本身无法反映惊反射增加这一症状。另一种假设是 PTSD 患者惊反射增加是相对创伤前而言的, 由于测试是在创伤后的一个时间截点, 而创伤前基线水平的个体差异又比较大, 因此在某个时间点单次测量难以反映惊反射的变化。有纵向研究显示, 根据创伤后 6 个月的症状划分患病组和恢复组, 两组在创伤后 1 个月时惊反射基线值没有显著差异, 而在创伤后 6 个月时患病组出现了惊反射增强和习惯化下降的现象(Griffin, 2008; Shalev et al., 2000)。由于前后测试控制了个体差异, 两个研究在后测时都得到了 PTSD 组与恢复良好组之间的显著差异。此外, 样本选择也是导致不同结果的可能原因。多数研究都采用 DSM 的诊断标准作为区分 PTSD 组和控制组的依据, 而 Medina 等人(2001)的研究没有区分患病与否, 直接计算症状得分与惊反射的相关关系, 得到了惊反射与症状呈负相关的结论。

1.3 惊反射的反应幅度受测试环境的影响

最受关注的惊反射影响因素是测试环境的应激性。Morgan 与 Grillon 基于的恐惧增强惊反射(Fear Potentiated Startle, FPS)范式的研究发现, PTSD 病人和正常个体在条件化训练后均在呈现条件线索时出现惊反射增强现象, 没有明显的交互作用, 即惊反射被恐惧情绪所增强的程度相同, 但是在不呈现条件线索时, PTSD 组惊反射高于正常个体(Morgan III, Grillon, Southwick, Davis, & Charney, 1995)。该实验室之前的研究结果发现,

PTSD 患者的惊反射基线值与正常人相同, 因此推断是恐惧训练过程导致 PTSD 病人惊反射上升。Grillon 与 Morgan (Grillon & Morgan III, 1999) 的研究中, 在进行恐惧条件化训练前后均设置了惊反射基线测量, 结果发现在条件化训练前, PTSD 病人与正常个体惊反射基线没有差异, 而在经过训练后 4~5 天, PTSD 患者惊反射基线值比正常个体更高。尽管在训练中有明确的恐惧线索, 并没有进行恐惧情境条件化, PTSD 患者仍然出现了训练场景的惊反射增强现象。此外, 情绪调控惊反射范式的研究结果显示, PTSD 患者对一般的恐惧刺激(标准化情绪图片)并没有异常的惊反射反应(Miller & Litz, 2004), 并非处于持续的恐惧状态, 说明在 FPS 场景下的惊反射上升是具有情境特异性的。上述研究结果提示, PTSD 患者对惊反射测试环境十分敏感, 该因素很可能是导致惊反射增强现象在众多研究中结果不一致的原因, 同时也为进一步探索 PTSD 惊反射增强现象指出了新的方向, 即 PTSD 患者对情境的恐惧学习能力更强。

2 惊反射应用于 PTSD 研究的新趋势

上述临床研究中, 惊反射的应用主要是基于 PTSD 症状, 研究者在理论上将惊反射与高唤醒症状特点相联系, 试图将惊反射作为对 PTSD 症状的客观描述。但是从研究结果来看, 惊反射的多种测试指标和测量范式均不能稳定地反映这一症状, 其原因可能是惊反射过于敏感, 容易受到基因、生理状态、测试环境等各种其它因素的影响, 抑或这一指标与研究者的假设的症状或其它病理变化没有明显联系。如果惊反射改变是 PTSD 的特异性变化, 那么需要满足两个条件, 一个是与总体症状或病程发展有相关性, 另一个是为 PTSD 患者所特有。但是前文中试图以惊反射反映高唤醒症状的研究中, 上述条件均没有得到满足。尽管惊反射在测量焦虑方面具有诸多优点, 但是随着临床实验的积累, 其结果由于受到被试偏差和测量参数的影响, 尚不明确和稳定, 难以作为探讨 PTSD 病因和病理机制的依据, 且无法纳入诊断标准。

近年来, 研究者的思路不再局限于试图将惊反射测试作为反映 PTSD 某个症状的客观测量方式, 而是将惊反射作为反映焦虑与恐惧的行为指

标, 考察创伤后应激障碍在这两种情绪上的异常表现。目前基于这种脱离临床症状的研究思路的报道较少, 内容可分为两个方向, 其一认为 PTSD 的异常在于对有威胁的情境产生持续的高焦虑反应, 另一个思路认为 PTSD 的核心是在安全环境中抑制恐惧反应的功能受损。

2.1 惊反射与情境性焦虑

焦虑障碍类的精神疾病以恐惧和焦虑两种情绪的失控为主要特点, 其中创伤后应激障碍的特殊性在于它有明显的外部事件为诱因, 并且相比特殊恐惧症, PTSD 患者会出现持续的高唤醒状态, 而相比广泛性焦虑(Generalized Anxiety Disorder, GAD), 又具有再体验这一指向特定事件的症状。Grillon 等人在对 PTSD 患者惊反射增强现象的研究中发现(Grillon, Morgan III, Davis, & Southwick, 1998), PTSD 患者与正常个体惊反射基线水平相似, 在呈现恐惧线索时增强的程度相似, 而恐惧情境(在场景中有恐惧经验, 但是没有具体的、与恐惧刺激直接关联的线索)引起的惊反射基线上升是 PTSD 患者特有的现象。因此推断, PTSD 患者对应激情境更为敏感, 易产生情境性焦虑(contextual anxiety)。此后有研究者针对情境性焦虑设计了特定的实验范式来探讨 PTSD 恐惧学习的异常(Grillon, Baas, Lissek, Smith, & Milstein, 2004)。

2.1.1 惊反射与情境性焦虑对应关系的脑结构证据

惊反射测试的一个主要优势是它可以应用于临床研究和前临床动物实验中, 因此可以结合动物实验中惊反射的实验范式来研究人类病患, 并将相关的脑结构、功能的研究结果向临床迁移。在动物研究中, 通过操纵电击与预测信号之间的相倚关系, 可以产生不同类型的恐惧: 可预测的信号能引起短时的恐惧反应(phasic fear), 不可预测的电击则产生持续的焦虑状态(sustained fear), 又称情境性焦虑(contextual anxiety)。来自动物研究的证据显示, 两种相倚关系产生的情绪分别对应不同脑区, 即恐惧与焦虑两种情绪是分离的: 杏仁核对两种类型引起的惊反射增强均有调控, 抑制杏仁核中央核功能后, 恐惧线索和恐惧情境均不能引起惊反射增强, 而海马、终纹床核(Bed Nucleus of the Stria Terminalis, BNST)只调控恐惧情境引起的惊反射增强(Davis, Walker, Miles, & Grillon, 2010)。对人类被试的功能核磁共振成像

(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)研究也发现,在恐惧线索呈现时杏仁核有明显激活,而不可预测的厌恶刺激导致的情境性焦虑伴随BNST的活动上升(Alvarez, Chen, Bodurka, Kaplan, & Grillon, 2011)。Alvarez 等人的实验中使用了Grillon的虚拟现实恐惧学习范式,而Grillon的研究中用惊反射作为因变量反映被试的恐惧线索学习与恐惧情境学习(Grillon, Baas, Cornwell, & Johnson, 2006)。上述研究结果说明,可预测与不可预测厌恶刺激与惊反射测试相结合,能够分别测得被试的恐惧和焦虑,为 PTSD 及其它焦虑障碍提供了良好的实验范式。

2.1.2 低威胁情境下惊反射能够反映并预测 PTSD 症状

Grillon 等人(1998)研究中,将恐惧条件化训练分为两个阶段,第一阶段没有任何信号,直接给予电击,第二阶段呈现相匹配的电击与信号。结果发现,在条件化训练前,PTSD 患者的惊反射基线值与正常个体没有差异,呈现电击信号时惊反射的增强比例也没有差异,但是在经过一次电击后惊反射基线就出现了明显上升,结合之后的研究结果(Grillon & Morgan III, 1999),作者解释为电击经历引起的情境性焦虑造成惊反射上升。此后 Pole 等人(2003)的研究关注了能够引起惊反射上升的情境,认为高恐惧情境下会出现天花板效应,所有个体均会出现惊反射上升,而较低威胁的情境更有利于体现 PTSD 患者对情境的敏感性。研究发现,当处于较低威胁情境(告知下一阶段可能有电击)时,个体对情绪的自评和皮肤电、肌电反应与 PTSD 症状之间的相关性比处于较高威胁情境(随时可能出现电击)时更高。此外,该研究通过分步回归分析发现,在惊反射增强症状对总症状的贡献之外,低威胁情境下生理指标对总症状的解释率还有 22%,说明惊反射客观测量的结果更能反映出 PTSD 的核心病变。有研究者对比了 GAD 和 PTSD 病人,发现在具有威胁的情境中 PTSD 患者惊反射有明显上升,而 GAD 病人与正常个体没有区别(Grillon et al., 2009)。结合 Grillon 等人(2008)和 Lissek 等人(2010)对惊恐障碍(Panic Disorder, PD)病人的研究,研究者认为 PTSD 与 PD 的相似性较高,均会出现应激情境中惊反射上升的现象。因此,分析这两种焦虑障碍在症状和病因上的相似性或许能够促进对情境性

惊反射上升现象的理解。

如果情境性惊反射增强是 PTSD 患者的特异性表现,那么它反映的是个体自身的易感性,还是在患病后出现的症状的一部分呢?Pole 等人(2009)对警察这一 PTSD 高危人群的前瞻研究显示,入职前警员在低威胁情境下对恐惧情绪的自评、高威胁情境下惊反射引起的皮肤电导变化和习惯化比例对入职并经历创伤经验后的 PTSD 症状有一定程度预测性。此前用惊反射基线反应作为预测指标的纵向研究(Griffin, 2008; Orr et al., 2000; Shalev et al., 2000)均未发现预测关系,Pole 的研究通过调整情境的应激强度获得了良好结果,说明该范式下惊反射能够更有效地体现 PTSD 患者的易感性。Craske 等人(2012)的前瞻研究也发现,在弱应激条件下的惊反射反应能够预测焦虑障碍的发生,但不能预测抑郁障碍出现。

2.2 惊反射与恐惧抑制

许多研究者都将创伤经历的形成视作恐惧条件化过程,而创伤后应激障碍是恐惧反应过强或恐惧抑制能力下降的表现。基于此假设,PTSD 患者的核心障碍是在安全环境中对恐惧的抑制功能受损。恐惧抑制假设从理论上来看并不符合吝啬论的原则,但是对 PTSD 患者恐惧学习的一系列研究结果支持这一假设。基于 FPS 范式的研究显示,PTSD 患者与正常个体在恐惧学习能力上没有差别,但是对中性线索的反应不同,PTSD 患者对中性线索也会出现恐惧反应(Glover et al., 2011; Grillon & Morgan III, 1999)。因此推测,PTSD 患者的恐惧学习更易于泛化,或者是不能抑制不适当的恐惧反应。也有研究发现 PTSD 患者区分恐惧线索的能力比未患有 PTSD 但具有创伤经历的个体更强(Orr et al., 2000),不支持恐惧泛化的假设。因此,恐惧抑制能力下降可能是导致 PTSD 个体对中性线索惊反射增强的原因。

研究恐惧抑制的实验方法主要有两种——消退学习和条件化抑制学习。恐惧消退学习范式通过反复单独呈现之前与电击配对的恐惧线索(Conditioned Stimulus, CS+),使被试学会该信号已经不再与非条件线索(Unconditioned Stimulus, US)配对。条件化抑制学习则是增加了一个不同于 CS+ 的抑制信号,经过对抑制信号学习后,在同时出现条件信号和抑制信号时能够抑制对 CS+ 的恐惧反应。

2.2.1 PTSD 与恐惧消退学习

消退学习是恐惧抑制的经典范式, 同时也一直饱受争议。消退过程是对原恐惧条件信号的新含义的学习, 需要个体习得其安全意义, 抑制原先对条件信号产生的恐惧反应。由于条件刺激同时具有恐惧线索和安全线索两重意义, 很难通过实验方式分辨出恐惧反应的下降是由恐惧学习减弱还是抑制学习增强造成的。Norrholm 等研究者(2011b)通过将恐惧学习和消退按照时间顺序分为多个阶段, 在不同阶段对比恐惧条件线索 CS+和从未与厌恶刺激匹配过的中性线索 CS-引起的惊反射反应, 试图区分消退过程中的遗忘和抑制学习。结果显示, PTSD 与有创伤经历的健康个体在恐惧学习和消退过程中都能理解和预测条件信号与厌恶刺激之间的关系, 并在惊反射反应上体现出来。值得注意的是, 在习得阶段对安全线索 CS-有较高惊反射反应的个体, 在消退的中后期对 CS+表现出更强的惊反射, 由于在习得阶段和消退后期, 所有个体均能正确地判断信号与厌恶刺激的关系, 在意识层面知道 CS-是安全的, 在消退后期知道 CS+不再与厌恶刺激关联, 因此此时对 CS+产生的惊反射增强是恐惧抑制能力下降的表现。此后该实验室又基于相似范式, 对有创伤经历的女性进行研究, 考察雌激素与恐惧抑制之间的关系。研究发现仅 PTSD 患者存在消退困难, 并且这种现象仅存在于雌激素水平偏低的个体中(Glover et al., 2012)。该现象和之前 Milad 等人对雌鼠雌激素水平与恐惧消退关系的研究结果相符, 即雌性个体在性周期中雌激素水平较低的阶段消退学习水平低(Milad, Igwe, Lebron-Milad, & Novales, 2009), 但是 Glover 等人的研究结果显示, 雌激素水平较低但是没有患有 PTSD 的个体消退学习正常, 与雌激素水平较高的女性相似, 说明消退过程中的恐惧抑制能力受损是限于 PTSD 患病人群的特征, 并且在女性群体中受到雌激素的调控。目前基于惊反射增强的恐惧消退范式对 PTSD 患者的研究较少, 但是结果让人对消退学习这一经典范式又有了新的理解, 值得进一步探讨恐惧抑制现象与 PTSD 症状的关系, 比如恐惧抑制受损是 PTSD 的症状之一还是易感特质的表现。对退伍士兵双生子的研究显示, PTSD 病人与其健康同卵兄弟都能习得恐惧反应, 并在消退后有所下降, 但是 PTSD 患者比其同卵兄弟消退保

持的时间短, 很快就回到了恐惧训练后的状态(Milad et al., 2008)。该研究没有使用惊反射, 而是用皮肤电作为恐惧反应的指标, 得到了相似的结果, 并且提示恐惧抑制下降是 PTSD 患病后出现的现象。

2.2.2 PTSD 与恐惧抑制辨别学习

恐惧抑制辨别学习属于条件化抑制学习的分支。条件化抑制学习的传统方式是学习某一个特定的抑制信号, 具体过程为先学习两个电击线索 A+和 B+, 之后学习抑制线索 X, 当抑制信号 X 与 A 一起呈现时, 不呈现 US (AX-)。在测试时呈现抑制信号 X 与 B (BX), 如果被试成功学会了抑制信号的意义, B 与 BX 两种条件下就会出现差异, 呈现抑制信号(BX)时恐惧反应有所下降(Grillon & Ameli, 2001)。Grillon 与 Ameli 对焦虑患者和正常个体的研究发现, 焦虑患者在抑制信号的学习上就出现了障碍, 对 AX 的反应与 A 没有差异, 而正常个体在 AX 条件下惊反射比 A 时有明显下降; 但是在 BX 测试中, 正常个体和焦虑患者均没有出现下降, 这说明可能是任务本身存在问题, 被试无法区分出抑制信号的意义, 而是将 AX 看做一个整体。随后的研究中 Jovanovic 等人根据在啮齿类动物上应用的恐惧抑制程序(Myers & Davis, 2004)修改了抑制学习程序, 先学习电击信号 AX (与 US 的关联), 再学习安全信号 BX, 测试时呈现 AB, 如果被试学会了 B 的抑制含义, 对 AB 的反应会低于 AX。在啮齿类动物和人类被试上都发现 AB 比 AX 引起的惊反射反应更小, 说明 B 的确有抑制信号的意义。该范式可分为 3 个部分, 恐惧线索学习(AX+), 安全线索学习(BX-), 和安全线索迁移(AB)。Jovanovic 等人通过多次实验发现, PTSD 患者与未患病人群以及抑郁症患者的区别是安全线索学习和迁移能力, 但是具体的表现会根据不同类型创伤经历略有差异: 以退伍士兵为对象的研究显示, 当前具有较强症状的 PTSD 患者能够学习安全线索 BX, 但是不能迁移, 即与 AX+相比, 对 AB 没有出现惊反射下降现象(Jovanovic et al., 2009); 而对其它类型创伤经历的 PTSD 患者的研究结果有所不同, 患病组不仅没有出现恐惧抑制的迁移, 对安全线索 BX 也不能抑制恐惧反应(Jovanovic, et al., 2010a; Jovanovic, et al., 2010b)。为了说明是恐惧抑制功能受损而非恐惧记忆过程的障碍, 作者在实验中加入了信号

意义的主观判断,发现所有被试都能正确预测信号之后是否会出现非条件刺激。在意识层面能够学会不同条件刺激的含义(Jovanovic et al., 2009)。因此推测,PTSD患者能够理解抑制信号的含义,但是不能抑制恐惧反应,恐惧抑制能力出现了障碍。意识层面对安全信号的觉察是恐惧抑制的必要条件,但不足以抑制恐惧反应,可能的原因是前额叶功能下降和杏仁核功能亢进,导致对恐惧的抑制下降。最近有研究结合脑功能成像,探讨恐惧抑制可能的脑机制(Jovanovic et al., 2012a)。成像部分结果显示,在Go/NoGo的行为抑制范式下,正常人比PTSD患者在NoGo时腹内侧前额叶(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)有更强的激活;结合恐惧抑制的惊反射测试,发现NoGo条件下vmPFC激活和惊反射测试时对安全线索的惊反射反应有负相关,说明基于惊反射的恐惧抑制范式能够反映vmPFC的行为抑制功能。此前已有研究者针对消退过程中相关脑区的功能定位进行了探索,在动物研究和人类脑成像研究中均发现vmPFC在提取消退记忆时相对其它脑区有更强的激活(Milad et al., 2007; Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006),说明消退是相对恐惧记忆独立存在的恐惧抑制记忆,该抑制功能可能定位于腹内侧前额叶,而基于惊反射的恐惧抑制范式同样能够考察这种抑制能力,并且在行为上较消退范式更易于考察。

2.2.3 惊反射恐惧抑制范式与 PTSD 临床症状间存在密切联系

目前,基于恐惧抑制范式的临床研究较少,但是其结果显示出较好的效度特征。Jovanovic等人(2010a)对比了MDD和PTSD患者以及PTSD并发MDD患者,发现恐惧抑制功能下降是PTSD特有的行为特征,重性抑郁症患者对抑制信号学习和迁移的效果与正常个体没有差异。目前还没有研究对比不同类型焦虑症在恐惧抑制辨别学习上的差异性,如果能够发现该现象是PTSD的特异行为表现,对临床诊断和病理研究都具有明确的促进作用。

另一方面,该实验室发现仅在当前症状较为严重的PTSD患者中出现了恐惧抑制受损,而当前症状已恢复的曾患病个体与正常个体没有差异(Jovanovic et al., 2009)。为了进一步说明恐惧抑制与症状发展的关系,该实验室又对比了急性应激

障碍(Acute Stress Disorder, ASD)患者与PTSD患者(Jovanovic et al., 2012c),发现ASD病人和长期PTSD病人(10年以上)的恐惧抑制功能都有受损现象,说明惊反射所反映的恐惧抑制会随症状一起变化,并不是PTSD的易感特质。

恐惧抑制与PTSD三个症状簇的关系在不同研究中有不同的结果。Norrholm等人(2011)的研究显示,在消退阶段再体验症状与惊反射增强比例有正相关关系,其它两个症状簇与之无关。Jovanovic等人(2009)在研究中分别按照3个症状簇的症状严重程度分为高低组,发现再体验症状和回避症状更高的组都没有出现恐惧抑制现象,而高唤醒症状严重的个体对AB的反应低于AX+,恐惧抑制没有受损。基于同样研究方法,对不同病人的分析结果显示,BX-、AB后的惊反射反应与回避症状簇和高唤醒症状簇得分均存在正相关关系(Jovanovic, et al., 2010a),而另一研究发现,呈现AB信号后的惊反射反应与高唤醒症状分具有正相关,BX-后的惊反射反应与症状没有相关性(Jovanovic, et al., 2010b)。由于3个研究中被试组成上存在差异,且数据量不够多,因此无法确定恐惧抑制与哪一个症状簇具有更紧密的关系,需要进一步数据积累以及元分析来揭示其中的关系。

3 惊反射在 PTSD 研究中应用展望

3.1 惊反射在 PTSD 临床诊断中的应用前景

惊反射作为一种客观测量方法,其最大的优势在于能够将测量过程和结果判断标准化,利于数据的收集、对比和结果统计,并且能够排除主观干扰,比如装病、疑病等。这些优点也是多年来许多研究者努力将惊反射整合入PTSD诊断标准的动力,但是相比稳定的临床症状,惊反射的结果却存在相当大的变异性,包括同一个病人的多次测量间变异较大,正常个体的变异性较大,不同研究间差异很大。尽管用当前的临床诊断标准作为效标来判断惊反射测量的效度可能造成一定程度的偏差,但是直接用客观测量的惊反射作为临床诊断标准还为时尚早。

但是目前的研究中已经显示了惊反射测量的一些优势,比如Pole等人(2003)发现客观测量的惊反射反应比口头报告的惊反射增强症状对PTSD的总症状的解释率更高,Jovanovic实验室

设计的恐惧抑制模式下惊反射改变具有较好的稳定性, 并且是 PTSD 患者特有的症状(Jovanovic, Kazama, Bachevalier, & Davis, 2012b)。此后的研究中, 由于惊反射容易受到多种环境因素的影响, 应该更加明确惊反射的测量环境和范式, 寻找具有稳定性、特异性, 并且能够与理论相结合的测量方法。

惊反射的另一个临床价值在于它可能对 PTSD 的症状发展具有预测性。有研究显示惊反射测试能够反映个体的易感特质(Guthrie & Bryant, 2005; Pole et al., 2009), 但是此类研究在被试选择上存在很大局限性, 数量较少, 同质性强。对应的动物研究在实验操作上有很大区别, 并且没有足够的重复实验和稳定结果(Nalloor, Bunting, & Vazdarjanova, 2011; Rasmussen, Crites, & Burke, 2008), 距离向临床迁移还需要较多积累。创伤后早期测量惊反射能够降低纵向研究设计自身的困难, 但是目前没有明确的阳性结果(Griffin, 2008; Shalev et al., 2000), 动物实验中类似的设计较为少见。

3.2 惊反射促进 PTSD 临床研究与前临床研究结合

惊反射测量的另一个明显优势在于该范式同时适用于动物实验和临床研究。当前显现出良好信效度的测量范式, 如 Jovanovic 等人(2009), Grillon 等人(2010), Norrholm 等人(2011), 均源于 Myers 与 Davis (2002, 2004)的动物实验范式。动物实验中测量惊反射的方法比较简单, 可以通过全身重量的变化评价反应大小, 并且方便进行生理上的干预。动物实验中尝试了许多方法变式, 也在一些经典范式中得到了较为稳定的结果, 并且发现惊反射增强与杏仁核、终纹床核等脑区的对应关系, 以及终纹床核的促皮质激素释放因子(Corticotropin Releasing Factor, CRF)增加会引起惊反射增强(Jovanovic & Norrholm, 2011)。但是这些发现都是基于健康个体的, PTSD 患者的异常之处是否在此范围之内还需要将这些范式转化为适合人类被试的方法。目前 Jovanovic 等人基于恐惧抑制范式的结果, Alvarez 等人(2011)对人类被试的 fMRI 研究均表现出临床与动物实验之间的一致性, 让研究者们更有信心继续进一步的迁移与探索。并且, 临床研究发现, PTSD 病人下丘室旁核(Paraventricular Nucleus, PVN)CRF 上升(Heim & Nemeroff, 2009), 这种变化与惊反射增

强之间的关系尚未得到系统考察, 是此后的一个探索方向。

此外, 当前的 PTSD 动物模型并没有明确的判断患病与否的标准, Cohen 等人认为惊反射是当前最明确的可同时应用于动物和人的测试, 试图将惊反射增强作为判断动物是否在应激后出现 PTSD 的诊断标准(Cohen & Zohar, 2004)。在其实验中通过将惊反射习惯化与高架十字迷宫测试结合, 人为界定了诊断标准, 其比例与经历创伤事件后人类的患病率相似, 并且在此后的多项研究中都得到了重复(Cohen et al., 2011; Cohen, Matar, Buskila, Kaplan, & Zohar, 2008)。但是 Cohen 实验室使用的惊反射测量范式在临床研究中并没有统一结果, 没有发现惊反射习惯化和量表得分之间的明确关系, 因此惊反射基线值的上升和习惯化下降是否可以作为诊断标准还需要和其它行为、生理指标同时使用, 或者应用改进后的惊反射测量方法, 比如恐惧抑制范式等。

3.3 惊反射在对其它类型焦虑障碍的研究中可能的应用

PTSD 是所有焦虑障碍中唯一将惊反射增强写入 DSM 诊断标准的, 但是这种现象在其它类型的焦虑障碍中也会出现, 如 PD 患者(Grillon et al., 2008)。Davis 等人(2010)提出, 惊反射可以区分恐惧与焦虑, 而这两种情绪是焦虑障碍的核心病变, 因此可以利用惊反射测试对各种类型的焦虑障碍进行比较, 建立一个新的理解和划分不同类型焦虑障碍的标准。

此外, 惊反射测试的优势还在于它能判断不同效价的情绪, 正常人在负性情绪下惊反射上升, 正性情绪下惊反射下降。尽管 Miller 与 Litz (2004)试图利用这一特点测量麻木症状的尝试没有得到预期效果, 但是在抑郁症领域可能有更多应用。事实上目前已经得到一些验证, 抑郁患者对正性情绪刺激没有出现明显的惊反射下降, 并且该现象是抑郁患者所特有的(Allen, Trinder, & Brennan, 1999)。

3.4 小结

综上所述, 惊反射具有应用于 PTSD 临床诊断和病理研究的潜力, 并且测量过程相对简单, 成本低, 对机体无损伤。在今后的研究中, 惊反射在 PTSD 诊断和预后中的应用, 连接和整合动物实验结果与临床发现, 以及对比多种类型焦虑障

碍症状, 都将对理论与临床研究起到推动作用。

参考文献

- 杨晓云, 杨宏爱, 刘启贵, 杨丽珠. (2007). 创伤后应激检查量表平民版的效度, 信度及影响因素的研究. *中国健康心理学杂志*, 15(1), 6-9.
- Allen, N. B., Trinder, J., & Brennan, C. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: Preliminary findings. *Biological Psychiatry*, 46(4), 542-550.
- Alvarez, R. P., Chen, G., Bodurka, J., Kaplan, R., & Grillon, C. (2011). Phasic and sustained fear in humans elicits distinct patterns of brain activity. *NeuroImage*, 55(1), 389-400.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Cohen, H., Kaplan, Z., Koresh, O., Matar, M. A., Geva, A. B., & Zohar, J. (2011). Early post-stressor intervention with propranolol is ineffective in preventing posttraumatic stress responses in an animal model for PTSD. *European Neuropsychopharmacology*, 21(3), 230-240.
- Cohen, H., Matar, M. A., Buskila, D., Kaplan, Z., & Zohar, J. (2008). Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 64(8), 708-717.
- Cohen, H., & Zohar, J. (2004). An animal model of posttraumatic stress disorder: The use of cut-off behavioral criteria. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 167-178.
- Craske, M. G., Wolitzky-Taylor, K. B., Mineka, S., Zinbarg, R., Waters, A. M., Vrshek-Schallhorn, S., Epstein, A., ... Ornitz, E. (2012). Elevated responding to safe conditions as a specific risk factor for anxiety versus depressive disorders: Evidence from a longitudinal investigation. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(2), 315-324.
- Davidson, J., Hughes, D., Blazer, D. G., & George, L. K. (1991). Post-traumatic stress disorder in the community: An epidemiological study. *Psychological Medicine*, 21(3), 713-721.
- Davis, M. (2006). Neural systems involved in fear and anxiety measured with fear-potentiated startle. *American Psychologist*, 61(8), 741-756.
- Davis, M., Walker, D. L., Miles, L., & Grillon, C. (2010). Phasic vs sustained fear in rats and humans: Role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 105-135.
- Erickson, D. J., Wolfe, J., King, D. W., King, L. A., & Sherkansky, E. J. (2001). Posttraumatic stress disorder and depression symptomatology in a sample of Gulf War veterans: A prospective analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69(1), 41-49.
- Glover, E. M., Jovanovic, T., Mercer, K. B., Kerley, K., Bradley, B., Ressler, K. J., & Norrholm, S. D. (2012). Estrogen levels are associated with extinction deficits in women with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 72(1), 19-24.
- Glover, E. M., Phifer, J. E., Crain, D. F., Norrholm, S. D., Davis, M., Bradley, B., ... Jovanovic, T. (2011). Tools for translational neuroscience: PTSD is associated with heightened fear responses using acoustic startle but not skin conductance measures. *Depression and Anxiety*, 28(12), 1058-1066.
- Griffin, M. G. (2008). A prospective assessment of auditory startle alterations in rape and physical assault survivors. *Journal of Trauma and Stress*, 21(1), 91-99.
- Grillon, C. (2008). Models and mechanisms of anxiety: Evidence from startle studies. *Psychopharmacology*, 199(3), 421-437.
- Grillon, C., & Ameli, R. (2001). Conditioned inhibition of fear-potentiated startle and skin conductance in humans. *Psychophysiology*, 38(5), 807-815.
- Grillon, C., Baas, J. M. P., Cornwell, B., & Johnson, L. (2006). Context conditioning and behavioral avoidance in a virtual reality environment: Effect of predictability. *Biological Psychiatry*, 60(7), 752-759.
- Grillon, C., Baas, J. P., Lissek, S., Smith, K., & Milstein, J. (2004). Anxious responses to predictable and unpredictable aversive events. *Behavioral Neuroscience*, 118(5), 916-924.
- Grillon, C., Lissek, S., Rabin, S., McDowell, D., Dvir, S., & Pine, D. S. (2008). Increased anxiety during anticipation of unpredictable but not predictable aversive stimuli as a psychophysiologic marker of panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 165(7), 898-904.
- Grillon, C., & Morgan III, C. A. (1999). Fear-potentiated startle conditioning to explicit and contextual cues in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(1), 134-142.
- Grillon, C., Morgan III, C. A., Davis, M., & Southwick, S. M. (1998). Effects of experimental context and explicit threat cues on acoustic startle in vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 44(10), 1027-1036.
- Grillon, C., Pine, D. S., Lissek, S., Rabin, S., Bonne, O., & Vythilingam, M. (2009). Increased anxiety during anticipation of unpredictable aversive stimuli in posttraumatic stress disorder but not in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 66(1), 47-53.
- Guthrie, R. M., & Bryant, R. A. (2005). Auditory startle

- response in firefighters before and after trauma exposure. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 283–290.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2009). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*, 14(1 Suppl 1), 13–24.
- Jovanovic, T., Ely, T., Fani, N., Glover, E. M., Gutman, D., Tone, E. B., ... Ressler, K. J. (2012a). Reduced neural activation during an inhibition task is associated with impaired fear inhibition in a traumatized civilian sample. *Cortex*, doi: 10.1016/j.cortex.2012.08.011 (accepted).
- Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., & Davis, M. (2012b). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, 62(2), 695–704.
- Jovanovic, T., & Norrholm, S. D. (2011). Neural mechanisms of impaired fear inhibition in posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 44.
- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Blanding, N. Q., Davis, M., Duncan, E., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2010a). Impaired fear inhibition is a biomarker of PTSD but not depression. *Depression and Anxiety*, 27(3), 244–251.
- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Blanding, N. Q., Phifer, J. E., Weiss, T., Davis, M., ... Ressler, K. (2010b). Fear potentiation is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6), 846–857.
- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Fennell, J. E., Keyes, M., Fiallos, A. M., Myers, K. M., ... Duncan, E. J. (2009). Posttraumatic stress disorder may be associated with impaired fear inhibition: Relation to symptom severity. *Psychiatry Research*, 167(1–2), 151–160.
- Jovanovic, T., Sakoman, A. J., Kozarić-Kovačić, D., Meštrović, A. H., Duncan, E. J., Davis, M., & Norrholm, S. D. (2012c). Acute stress disorder versus chronic posttraumatic stress disorder: Inhibition of fear as a function of time since trauma. *Depression and Anxiety*, doi: 10.1002/da.21991. (accepted).
- Lissek, S., Rabin, S., Heller, R. E., Lukenbaugh, D., Geraci, M., Pine, D. S., & Grillon, C. (2010). Overgeneralization of conditioned fear as a pathogenic marker of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(1), 47–55.
- Marshall, G. N., Schell, T. L., Glynn, S. M., & Shetty, V. (2006). The role of hyperarousal in the manifestation of posttraumatic psychological distress following injury. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(3), 624–628.
- Medina, A. M., Mejia, V. Y., Schell, A. M., Dawson, M. E., & Margolin, G. (2001). Startle reactivity and PTSD symptoms in a community sample of women. *Psychiatry Research*, 101(2), 157–169.
- Milad, M. R., Igoe, S. A., Lebron-Milad, K., & Novales, J. E. (2009). Estrous cycle phase and gonadal hormones influence conditioned fear extinction. *Neuroscience*, 164(3), 887–895.
- Milad, M. R., Orr, S. P., Lasko, N. B., Chang, Y., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: Results of a twin study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), 515–520.
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, 62(5), 446–454.
- Miller, M. W., & Litz, B. T. (2004). Emotional-processing in posttraumatic stress disorder II: Startle reflex modulation during picture processing. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(3), 451–463.
- Morgan III, C. A., Grillon, C., Southwick, S. M., Davis, M., & Charney, D. S. (1995). Fear-potentiated startle in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 38(6), 378–385.
- Myers, K. M., & Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*, 36(4), 567–584.
- Myers, K. M., & Davis, M. (2004). AX+, BX- discrimination learning in the fear-potentiated startle paradigm: Possible relevance to inhibitory fear learning in extinction. *Learning and Memory*, 11(4), 464–475.
- Nalloor, R., Bunting, K., & Vazdarjanova, A. (2011). Predicting impaired extinction of traumatic memory and elevated startle. *PLoS One*, 6(5), e19760.
- Norrholm, S. D., Jovanovic, T., Olin, I. W., Sands, L. A., Karapanou, I., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2011). Fear extinction in traumatized civilians with posttraumatic stress disorder: Relation to symptom severity. *Biological Psychiatry*, 69(6), 556–563.
- Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Peri, T., & Pitman, R. K. (2000). De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), 290–298.
- Pole, N. (2007). The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 133(5), 725–746.
- Pole, N., Neylan, T. C., Best, S. R., Orr, S. P., & Marmar, C. R. (2003). Fear-potentiated startle and posttraumatic stress symptoms in urban police officers. *Journal of Trauma and Stress*, 16(5), 471–479.
- Pole, N., Neylan, T. C., Otte, C., Henn-Hasse, C., Metzler, T. J., & Marmar, C. R. (2009). Prospective prediction of posttraumatic stress disorder symptoms using fear

- potentiated auditory startle responses. *Biological Psychiatry*, 65(3), 235–240.
- Rasmussen, D. D., Crites, N. J., & Burke, B. L. (2008). Acoustic startle amplitude predicts vulnerability to develop post-traumatic stress hyper-responsivity and associated plasma corticosterone changes in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 33(3), 282–291.
- Rubin, D. C., Berntsen, D., & Johansen, M. K. (2008). A memory-based model of posttraumatic stress disorder: Evaluating basic assumptions underlying the PTSD diagnosis. *Psychological Review*, 115(4), 985–1011.
- Schell, T. L., Marshall, G. N., & Jaycox, L. H. (2004). All symptoms are not created equal: The prominent role of hyperarousal in the natural course of posttraumatic psychological distress. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(2), 189–197.
- Shalev, A. Y., Peri, T., Brandes, D., Freedman, S., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2000). Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: A prospective study. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 255–261.
- Solomon, Z., Horesh, D., & Ein-Dor, T. (2009). The longitudinal course of posttraumatic stress disorder symptom clusters among war veterans. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(6), 837–843.
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: Historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, 60(4), 329–336.
- Vaidyanathan, U., Patrick, C. J., & Cuthbert, B. N. (2009). Linking dimensional models of internalizing psychopathology to neurobiological systems: Affect-modulated startle as an indicator of fear and distress disorders and affiliated traits. *Psychological Bulletin*, 135(6), 909–942.

The Progress of Startle Paradigm in the Clinical Studies of PTSD: Hyperarousal and Fear Inhibition

DONG Xinwen^{1,2}; WANG Chaoyi^{1,2}; WANG Changli³; LI Yonghui¹

(¹ Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China)

(² University of Chinese Academy of Science, Beijing 100049, China)

(³ Beijing Macroambition Science and Techological Development Co., Ltd, Beijing 100096, China)

Abstract: Posttraumatic stress disorder (PTSD) is the only mental illness including startle response alteration in its diagnostic criteria. Compared to self-report, startle response measured in laboratory paradigm is associated more closely with overall symptom severity. There has been many research results on the neural mechanism of startle response in both humans and animals, making it possible to connect pre-clinical and clinical studies. At the beginning of using laboratory measurement of startle response in PTSD clinical research, it has been mainly used as a specific indicator of hyperarousal symptoms, although it has not been firmly established the relation between startle alteration and overall symptoms yet. Recently, some new paradigms based on the theories of contextual anxiety or fear inhibition reveal the specific relationship of startle reflex and severity of PTSD symptom in particular contexts. The new progress in the application of startle response in PTSD will inspire and advance the discovery of pathological mechanism of PTSD and improvement of clinical diagnosis.

Key words: startle; posttraumatic stress disorder; contextual anxiety; fear inhibition