

转化医学下的创伤后应激障碍*

刘伟志 刘涛生 王 伟 严 进

(第二军医大学心理与精神卫生学系, 上海 200433)

摘 要 创伤后应激障碍(Post-traumatic stress disorder, PTSD)是由于经历或者目睹创伤性事件而导致的心理障碍, 是本世纪最主要的公共健康卫生问题之一。转化医学是指将医学等基础研究成果迅速且有效的转化为临床, 然后再将临床应用结果反馈并指导基础研究。在转化医学背景下, PTSD 研究发现: 在生物学方面, 下丘脑垂体肾上腺轴和交感肾上腺髓质系统参与 PTSD 病理生理过程, PTSD 患者体内血清皮质醇水平发现下降; 在脑机制方面, 海马、杏仁核以及内侧前额叶皮质一起参与恐惧反应神经环路的组建, 在恐惧消除中起着关键作用。并发现了几个预防和治疗 PTSD 的生物学和行为途径。但是, 目前 PTSD 仍面临治疗难的窘境, 基础性研究成果转化应用尚不充分。因此, 加速 PTSD 转化研究将成为下一步关注的重点。

关键词 创伤后应激障碍; 转化医学; 应激

分类号 R395

创伤性事件有强烈的应激性, 个体暴露于创伤性事件后, 将产生一系列心理-情感和生理-病理的改变。对于一些经历者来说, 虽然期待心理康复, 但是可能创伤后应激障碍(Posttraumatic Stress Disorder, PTSD)将是最后的结果(Ursano et al., 2009)。PTSD 就是由于经历或者目睹创伤性事件而导致的心理障碍, 它有三个显著的特征: 对创伤性事件的重复经历、回避和高唤醒。虽然已开展大量的研究, 但是 PTSD 的病因学尚不清楚(Krystal & Neumeister, 2009)。美国国家 PTSD 研究中心作出了一个公开估计: 在 1990 年代的中期到后期, 美国男性的 PTSD 发病率为 5%, 女性为 10%; 同时, 越南老兵的 PTSD 发病率为 15.2%; 经历最近战争的士兵 PTSD 发病率大约为 30% (Iribarren, Prolo, Neagos, & Chiappelli, 2005)。

美国研究表明 PTSD 的发生和发展具有个体

化特征: 大部分遭受创伤性事件的个体在几天或几周后将出现 PTSD 的早期症状, 8%的男性和 20%的女性将发展成 PTSD, 这些个体的 30%将发展成慢性形式, 持续终生。在正常的社会-政治条件下, 8%的美国人将在生命中的某个时间点经历 PTSD, 其中女性为 10.4%, 近似于男性 5%的两倍。在本世纪开始, 预计将有 5~6 百万的美国成人遭受 PTSD (Kessler, Chiu, Demler, & Walters, 2005)。同时因为最近几年全世界创伤性事件的发展和混乱加剧, 在接下来的几十年当中, PTSD 的发病率将显著增加, 将成为本世纪最主要的公共健康卫生问题之一。考虑到 PTSD 的症状几乎不会完全消失这一事实, 这一问题可能会更严重(Iribarren et al., 2005)。PTSD 的康复是一个长期进行的、逐渐的和低成本的过程, 康复可能被记忆的反复作用所阻碍。转化医学(translational medicine)是一种理念, 指将医学等基础研究成果迅速且有效地转化为临床应用, 然后再将应用结果反馈并指导基础研究, 是从实验室到病床边(bench to bedside), 又从病床边到实验室(bedside to bench)的双向进程(Woolf, 2008)。自从 1996 年, Geraghty J.教授首次提出转化医学概念以来(Geraghty, 1996), 在世界范围内就兴起了转化医学研究的热潮, 它能弥补基础研究和临床应用之间存在的鸿沟。已有从

收稿日期: 2013-03-12

* 国家科技部重大专项(NO:2010ZXJ0900X-002); 上海市卫生局课题(NO:2012172); 国家科技部支撑计划项目(NO: 2009BAI77B04); 军队心理卫生科研专项课题(NO:12XLZ211); 上海市教委科研创新重点项目(NO:11ZS79)。

通讯作者: 严进, E-mail: yanjingk@smmu.edu.cn

转化医学的视角研究发现黄体酮激素 (the neurosteroid progesterone, PROG) 在创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 的治疗中起到非常重要的作用 (Stein, 2013); 中枢神经系统炎症对 PTSD 的症状可能也有影响, 尤其是 PTSD 并伴发抑郁者 (Baker, Nievergelt, & O'Connor, 2012)。因此, 基于现有 PTSD 的基础研究数量众多, 但临床治疗难的现状, PTSD 的转化医学研究可能是将来研究需要关注的重点 (Yehuda & LeDoux, 2007)。

早期观点认为人类 PTSD 相关的生物学改变, 与观察到的动物暴露于应激源所表现出的急性生物学改变相类似。但后来研究发现, 创伤性事件暴露后, 人群中只有少部分人发展成 PTSD (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson, 1995), 由此, 有研究认为, PTSD 相关生理内稳态重置和恢复机制的失效可能是由独特的个体易感性造成的。只调查应激源的性质可能无法识别出关键的 PTSD 患病风险或发病机制, 所以, 研究重点应该去确认那些可以解释疾病发生和生理内稳态复原失败的创伤前或后的风险因素。本文系统回顾了 PTSD 的现阶段有关生物学研究以及 PTSD 的相关转化研究进展。

1 应激及 PTSD 的外周标记物

许多研究表明 PTSD 患者的下丘脑垂体肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 和交感肾上腺髓质系统 (sympathetic-adrenal-medullary, SAM) 将发生改变 (Pace & Heim, 2011)。应激源急性暴露后, 可出现典型的应激生理反应, 包括交感活动增强, 副交感活动减弱, 促肾上腺皮质激素 (ACTH)、皮质醇和儿茶酚胺释放增加, 同时外周终端器官在自主神经的调节下也出现适应性反应, 从而保证躯体紧急应对刺激的需要。应激反应的一个关键特征是由皮质醇负反馈抑制发起的自动调节, 使得急性应激源结束后应激相关反应恢复至基线水平 (Munck, Guyre, & Holbrook, 1984)。研究显示, 相对于正常人, 患慢性 PTSD 的老兵在基线状态及面对创伤触发事件时, 其外周儿茶酚胺水平及其他自主性生理指标均增高 (O'Donnell, Hegadoren, & Coupland, 2004)。目前还不清楚, 已没有了实际的应激源 (如战争), 患 PTSD 的创伤幸存者体内生理内稳态为何没有达成。

PTSD 患者外周血清皮质醇水平较低已被许

多研究报道所证实 (Yehuda, Teicher, Trestman, Levengood, & Siever, 1996), 面对下降的皮质醇信号, 患者交感神经和中枢 CRF 活性增强。而且 PTSD 与皮质醇负反馈抑制增强还有关联, 可能是由 GR 反应性增强造成的 (Yehuda, 2005)。一些前瞻性纵向研究提示 PTSD 的皮质醇相关改变可能反映了先前存在的易感因素。例如, 对大屠杀幸存者后代的研究显示, 与父母未患 PTSD 的相比, 父母患 PTSD 的成年子女有着较低的皮质醇水平, 并且服用地塞米松后皮质醇抑制增强 (Yehuda, Blair, & Labinsky, 2007); 对摩托车事故的研究表明, 与未发展成 PTSD 人员相比, 后来发展成 PTSD 的人在事故发生后几小时内血清皮质醇水平较低; 还有对在世贸中心 911 恐怖袭击中分娩的新生儿进行研究发现, 较低的皮质醇水平出现在其母亲发展成 PTSD 的新生儿身上 (Yehuda et al., 2005)。

如果皮质醇有利于制约交感神经系统 (SNS) 的应激反应, 降低的皮质醇信号可能阻止了生理内稳态的复原。因为肾上腺素有利于那些威胁性记忆的巩固 (McGaugh & Roozendaal, 2002), SNS 反应的制约失败可能导致编码更牢固, 从而带来对事件感受更深的悲痛记忆。如果皮质醇低水平代表了一个先前存在的特征, 经历创伤时被再度加强, 从而不能正常制约 SNS 对创伤提示物的反应, 那么就使“闪回”或过度激惹等 PTSD 症状得以保持, 使得疾病中常出现的回避症状得到复述。

2 PTSD 脑机制的研究

2.1 海马

与正常人相比, PTSD 患者海马体积更小, 可能代表一个先前存在的 PTSD 易感标记。支持这种可能性的最有力证据来自对创伤暴露不一致的单卵双胞胎的研究, 这些双胞胎两兄弟中均有一人暴露过创伤, 而另一人未暴露过创伤, 结果显示 PTSD 的严重程度与患者及其未暴露于创伤的单卵同胞兄弟的海马容积存在高度负相关, PTSD 双胞胎对的海马容积小于无 PTSD 双胞胎对 (Gilbertson et al., 2002)。慢性应激的研究也表明, 特质焦虑个体的海马形态出现双侧萎缩, 复杂认知功能下降 (王丽杰等, 2011)。如果海马容积下降与 PTSD 相关的认知能力或缺陷有联系, 它可能

使人难以以一种有利恢复的方式去重新解释创伤经历或把创伤经历放在特定的场景下来考虑。即使在原来创伤事件消失的情况下, 认知适应性受到限制也会阻碍创伤后的恢复。

2.2 杏仁核

过去30年神经科学家对于杏仁核(amygdala)的理解取得了巨大的进步, 基本一致认为杏仁核是情绪调控的主要组成部分(Ressler, 2010)。巴浦洛夫的经典条件恐惧是一个理解恐惧的神经生物机制以及恐惧记忆强度主要工具(Johnson, McGuire, Lazarus, & Palmer, 2012)。借用经典条件反射理论来解释PTSD患者持续存在的恐惧反应。个体起初面对创伤性事件(非条件刺激, US)出现警觉增高和恐惧反应(非条件恐惧反应, UR), 后来在创伤事件过去很久后, 遇到创伤相关线索(条件刺激, CS)时仍然出现条件化警觉和恐惧反应(条件恐惧反应, CR)。动物模型研究显示(Maren, 2001), CS和US多次联结, 来自CS和US通道的信息汇集到杏仁核的外侧核(LA), 致其出现突触可塑性改变, 从而形成条件恐惧反射。当个体后来再暴露于CS时, LA的活性通过杏仁核内部直接或间接通路传递到中央杏仁核, 而后者又与下丘脑和脑干中控制着行为、自主神经系统及中枢警觉反应的结构相连接, 最后让机体出现应对威胁的反应。儿茶酚胺、ACTH和皮质醇通过上述神经环路释放入血液, 其中杏仁核对威胁的加工处理是关键一步。同样, 对人脑的研究也同样显示了杏仁核在恐惧条件反射中起着关键作用(Phelps, 2006)。

2.3 内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)

由经典条件反射理论可知, 条件化了的恐惧反应可以消退, 而消退是一个主动过程, 其涉及到新的学习。对啮齿动物的研究显示, mPFC的损害干扰了恐惧消退, 使用药物破坏mPFC或杏仁核中的记忆也出现相同结果(Myers & Davis, 2007)。近来对人脑的研究同样显示, mPFC和杏仁核脑区参与了恐惧消退, 并且mPFC区域的大小与消退的快慢有关(Milad et al., 2005)。如啮齿动物暴露于威胁刺激相关提示物时一样, 与正常人相比, PTSD患者面对个体化了的创伤脚本或战斗声音时表现出mPFC(尤其是ACC膝部)激活减弱, 在面对更加普遍的负性刺激, 该脑区的活动同样

降低(Bremner et al., 1999)。总的来说, 动物及人的研究表明, 恐惧障碍可能与mPFC的功能不良有关, 使其难以消退或者调节已获得的恐惧反应。

2.4 恐惧反应神经环路

研究表明PTSD与个体增强的恐惧学习以及条件恐惧获得后恐惧负载(Fear Load)提高有很大的关系(Norrholm et al., 2011); 早期恐惧是PTSD回避行为长期改变的预测性指标(Chen, Li, Y. H., Li, S., & Kiroac, 2012)。海马和mPFC可调节杏仁核对威胁刺激的恐惧反应, 它们一起参与了恐惧反应神经环路的组建。三者相互关系及各自作用是, 杏仁核主司威胁刺激的加工处理, 并且通过与下丘脑和脑干的联系, 最终使机体出现战斗/逃跑反应; 海马则为杏仁核的恐惧反应提供场景性的前提, 如当同样面对一条蛇时, 个体可根据是发生在野外或动物园的不同场景而表现出不同的恐惧反应; 而mPFC控制杏仁核恐惧反应程度, 包括恐惧消退过程中的调节。动物研究显示, 慢性应激影响了mPFC和杏仁核环路, 导致mPFC内的树突数目下降, 而杏仁核树突分支增多(Radley et al., 2004; Vyas, Mitra, Shankaranarayana Rao, & Chattarji, 2002), 由此, 慢性应激源的暴露, 不仅引起杏仁核对威胁的过度恐惧反应, 还使得mPFC对这些反应的调节能力减弱。还有研究显示, 威胁相关刺激所发生的场景可经由海马的神经投射来调控杏仁核反应。海马的场景加工过程可区分刺激事件是发生在安全或是危险的场景中, 这一加工过程的失效部分解释了为什么PTSD患者对创伤相关触发刺激事件出现过度反应。

3 由实验室到临床的PTSD转化治疗途径

基于临床神经科学资料, 近来已有几个生物学途径来预防PTSD。首先就是针对PTSD患者外周皮质醇低水平, 临床随机试验已证实了皮质醇对预防创伤体验的反复重现有特效(Schelling et al., 2006; de Quervain, 2006)。有一动物实验, 在大鼠暴露单一慢性应激之前给其使用GR拮抗剂, 可预防潜在的由杏仁核形成的恐惧条件反射和海马长时程增强(LTP)的损害, 加强对HPA的抑制以及提高海马GR的表达(Kohda et al., 2007)。GR信号的敏感性和GR拮抗剂的失调是PTSD病理

生理因素之一(Hauger et al., 2012)。考虑 GR 受体在创伤的记忆加工及在 PTSD 病理生理中所起的作用, GR 阻断剂, 如米非司酮, 将来也许是 PTSD 的治疗途径之一。

儿茶酚胺类药物如普萘洛尔, 胍法辛可更直接地限制创伤后急性交感神经系统活动, 但是这些药物似乎并不能预防 PTSD 的发生(Neylan et al., 2006; Pitman et al., 2002; Vaiva et al., 2003), 其中一个随机试验显示, 普萘洛尔只是阻碍了 PTSD 相关心理生理改变的发展。然而, 动物实验显示, 这些药物有改善恐惧条件反射的效果(Neylan et al., 2006); 这种人类与动物实验的不一致结果, 可能反映了人的复杂性, 但同时, 还不能否认这一途径的前景。最终 PTSD 的生物学机制预防可能要求广泛因素的识别, 甚至包括潜在的基因或基因表达修饰等因素, 这些是致使生理内稳态无法正常恢复的基础。基于 PTSD 交感神经系统改变的研究, 可以预测儿茶酚胺类药物对这些改变应该有效, 尽管 α_2 肾上腺能受体拮抗剂的有关结果不一致, 但 α_1 受体拮抗剂如哌唑嗪, 显得很有效果, 尤其是在减轻 PTSD 的恶梦方面(Raskind et al., 2003), 这一效应在动物实验中也得到验证(Manion, Gamble, & Li, 2007)。还有研究显示糖皮质激素对慢性 PTSD 症状有效, 但这一效果似乎与糖皮质激素诱发的记忆抑制更加相关, 而不是它对应激反应的制约作用。

恐惧条件反射相关的研究进展, 包括基础和临床神经科学方面, 也许在将来可以为辅助性的心理治疗方法提供策略。临床上一个常用的 PTSD 治疗方法认知行为治疗就是着眼于促进恐惧反应的消退。然而, 由于其失访率高, 这一方法常常很难开展, 需要病人有很强的毅力, 而且需要注意的是, 消退的恐惧反应也可能出现自然恢复。如果由几种方法共同协助进行恐惧反应消退, 如心理治疗配合短期药物, 消退成功率可能会增加。部分 NMDA 激动剂, 环丝氨酸(DCS)就是一个可以考虑的药物。该药物可以有助于大鼠的消退训练, 也可以促进焦虑障碍患者的恐怖反应更快消退(Ressler et al., 2004)。一个探索性的临床试验发现 DCS 在治疗 PTSD 上有些功效(Heresco-Levy et al., 2002)。尽管该药很有应用前景, 但还需更多的工作来研究怎样最好的使用 DCS 来治疗 PTSD, 以及它的功效究竟有何。

另外一个基于动物研究的方法涉及到阻断记忆的再巩固过程。最初动物实验中大部分使用蛋白合成阻滞剂, 后来对大鼠的研究显示 β 受体拮抗剂普萘洛尔可以有效地阻断记忆巩固过程, 无论是腹腔内或是直接杏仁核内给药(Debiec & LeDoux, 2004)。普萘洛尔被认为可以通过蛋白激酶负性调节蛋白合成, 从而模拟蛋白合成阻滞剂的作用。尽管已有报道称普萘洛尔在预防 PTSD 发生上有些效果, 对慢性 PTSD 而言, 其阻断记忆再巩固途径可能更有潜在的用途, 因为它将药物和创伤记忆的提取联系起来了。一个试验性研究论证了普萘洛尔对 PTSD 患者具有部分功效(Brunet et al., 2008)。

除了以上几个生物学途径外, 20 年的研究表明, 暴露疗法和正念(mindfulness)疗法对 PTSD 有效。一种具体的暴露疗法——延长暴露疗法(prolonged exposure, PE)在很多不同的创伤人群的对照实验中已经证明了它的有效性(Powers, Halpern, Ferenschak, Gillihan, & Foa, 2010)。有 4 个 RCT 实验证明了 PE 在老兵 PTSD 的治疗中起作用, 有效地减少了 PTSD 症状, 接受 PE 治疗后的个体可能不再符合 PTSD 的诊断标准(Steenkamp & Litz, 2013)。有很多的研究支持使用正念机制来表述幸存者的 PTSD 症状和回避行为, 学会观察和解释自身内部的想法、情绪和身体感觉对于 PTSD 的治疗是非常重要的。患者的大脑活动较多与以当前为中心的即时经验联系, 暗示了与躯体感觉经验保持更多的客观性和分离; 可能帮助个体更有效的从事不同信息加工或者从不同的信息加工中脱离开来(Thompson & Waltz, 2010)。有研究者关注了正念因素的改变(Changes in facets of mindfulness)与 PTSD 治疗效果之间的关系, 对 48 个部队老兵的 PTSD 住院患者研究发现, 正念因素的改变能解释治疗后 PTSD 和抑郁症状的 19%~24%。而且意识行为(acting with awareness)的改变对 PTSD 症状严重性起到一个独特的作用, 而无判断接收(nonjudgmental acceptance)的改变对抑郁症状的严重性起到一个独特的作用(Boden et al., 2012)。采用身心桥技术(mind-body bridging, MBB)集中于睡眠, 能改善睡眠和 PTSD 症状(Nakamura, Lipschitz, Landward, Kuhn, & West, 2011); 对美国卡特里娜飓风后 20 名幸存者经过 8 周的系统正念训练, 发现幸存者的 PTSD

症状、焦虑症状有了很大的改变(Waelde et al., 2008)。对低收入的非裔美国女性 PTSD 患者采取正念减压法(mindfulness-based stress reduction, MBSR)有助于 PTSD 症状的改变(Dutton, Bermudez, Matás, Majid, & Myers, 2013)。因此, 就较少人力、物力消耗而言, 正念治疗对现今自然灾害、战争频繁的社会无疑有着积极意义。但是以后的研究主要是去提高已有方案的有效性, 尤其在特定的人群内的具体应用, 同时发展针对那些不能从传统方案中受益个体的新方法。

4 展望

由实验室研究向临床应用的转化过程中, 一个主要局限和转化缺口体现在, 它们更着重强调创伤暴露的经典生物学后果。但对 PTSD 而言, 一个关键问题是为什么只有一小部分人发展成 PTSD: 极少数研究探讨了 PTSD 的保护因素, 对警察行业研究发现积极的世界观、良好的社会功能可能预防 PTSD 的发生(Yuan et al., 2011); 对 PTSD 的条件性恐惧研究发现存在明显的性别差异(Inslicht et al., 2013); 因此, 应激源暴露后, 那些调查亚群体之间个体差异或表型差异的动物模型, 可能提供了更多的信息。尽管 PTSD 动物模型的标准早在十多年前已建立, 但基于面对相同应激源来检测个体差异的 PTSD 动物模型还不太多(Porges, 2006)。

前面所提及的低水平皮质醇、海马容积缩减、杏仁核活动增强及 mPFC 活动减弱更多地反应了 PTSD 风险因素而不是病理过程, 无法很好解释 PTSD 几十年病程中时起时伏的症状, 并且它们可能随着其它参数, 如创伤暴露时间、病史、并发疾病和年龄的变化而发生改变。所以, 将来很重要的一点是要理解是否风险因素影响了其他与 PTSD 相关的参数, 或被这些参数影响。PTSD 患者恐惧条件反射的改变是与先前存在的特质有关, 还只是一个状态改变? 对该问题的不断加深理解, 也许有一天能提供一个精细的手段来帮助预测哪些人更有可能从认知行为治疗获益, 甚至帮助预测哪些人特别地受益于药物合并心理治疗。在面对涉及情绪调节或认知重建的任务时, 对认知行为治疗起反应的那些人, 有可能拥有更强的能力去调节相关脑区和恐惧神经环路的活动。

参考文献

- 王丽杰, 孙秋德, 严进, 刘爱丽, 董建树, 刘佳佳, 王建平. (2011). 慢性军事应激致军人海马形态、认知功能和应对方式的变化. *心理学报*, 43(7), 792-797.
- Baker, D. G., Nievergelt, C. M., & O'Connor, D. T. (2012). Biomarkers of PTSD: Neuropeptides and immune signaling. *Neuropharmacology*, 62, 663-673.
- Boden, M. T., Bernstein, A., Walser, R. D., Bui, L., Alvarez, J., & Bonn-Miller, M. O. (2012). Changes in facets of mindfulness and posttraumatic stress disorder treatment outcome. *Psychiatry Research*, 200, 609-613.
- Bremner, J. D., Staib, L. H., Kaloupek, D., Southwick, S. M., Soufer, R., & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: A positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 45, 806-816.
- Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 503-506.
- Chen, X. Y., Li, Y. H., Li, S., & Kiroac, G. J. (2012). Early fear as a predictor of avoidance in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Behavioral Brain Research*, 226, 112-117.
- de Quervain, D. J. (2006). Glucocorticoid-induced inhibition of memory retrieval: Implications for posttraumatic stress disorder. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1071, 216-220.
- Debiec, J., & LeDoux, J. E. (2004). Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, 129, 267-272.
- Dutton, M. A., Bermudez, D., Matás, A., Majid, H., & Myers, N. L. (2013). Mindfulness-based stress reduction for low-income, predominantly African American women with PTSD and a history of intimate partner violence. *Cognitive and Behavioral Practice*, 20, 23-32.
- Geraghty, J. (1996). Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *The Lancet*, 348(9025), 422.
- 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.
- Hauger, R. L., Olivares-Reyes, J. A., Dautzenberg, F. M., Lohr, J. B., Braun, S., & Oakley, R. H. (2012). Molecular and cell signaling targets for PTSD pathophysiology and pharmacotherapy. *Neuropharmacology*, 62, 705-714.

- Heresco-Levy, U., Kremer, I., Javitt, D. C., Goichman, R., Reshef, A., Blanaru, M., & Cohen, T. (2002). Pilot-controlled trial of D-cycloserine for the treatment of post-traumatic stress disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5, 301–307.
- Inslicht, S. S., Metzler, T. J., Garcia, N. M., Pineles, S. L., Milad, M. R., Orr, S. P., ... Neylan, T. C. (2013). Sex differences in fear conditioning in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 64–71.
- Iribarren, J., Prolo, P., Neagos, N., & Chiappelli, F., (2005). Post-traumatic stress disorder: Evidence-based research for the third millennium. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2(4), 503–512.
- Johnson, L. R., McGuire, J., Lazarus, R., & Palmer, A. A. (2012). Pavlovian fear memory circuits and phenotype models of PTSD. *Neuropharmacology*, 62, 638–646.
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1048–1060.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Archives of General Psychiatry*, 62, 617–627.
- Kohda, K., Harada, K., Kato, K., Hoshino, A., Motohashi, J., Yamaji, T., ... Kato, N. (2007). Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: A putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience*, 148, 22–33.
- Krystal, J. H., & Neumeister, A. (2009). Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. *Brain Research*, 1293, 13–23.
- Manion, S. T., Gamble, E. H., & Li, H. (2007). Prazosin administered prior to inescapable stressor blocks subsequent exaggeration of acoustic startle response in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86, 559–565.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 897–931.
- McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion Neurobiology*, 12(2), 205–10.
- Milad, M. R., Quinn, B. T., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2005). Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Science of United States America*, 102, 10706–10711.
- Munck, A., Guyre, P. M., & Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Reviews*, 5, 25–44.
- Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*, 12, 120–150.
- Nakamura, Y., Lipschitz, D. L., Landward, R., Kuhn, R., & West, G. (2011). Two sessions of sleep-focused mind-body bridging improve self-reported symptoms of sleep and PTSD in veterans: A pilot randomized controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research*, 70, 335–345.
- Neylan, T. C., Lenoci, M., Samuelson, K. W., Metzler, T. J., Hennhaase, C., Hierholzer, R. W., ... Marmar C. R. (2006). No improvement of posttraumatic stress disorder symptoms with guanfacine treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 2186–2188.
- 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. *Biology Psychiatry*, 69, 556–563.
- O'Donnell, T., Hegadoren, K. M., & Coupland, N. C. (2004). Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*, 50(4), 273–83.
- Pace, T. W. W., & Heim, C. M. (2011). A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: From risk factors to medical comorbidities. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, 6–13.
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: Insights from studies of the human amygdala. *Annual Review of Psychology*, 57, 27–53.
- Pitman, R. K., Sanders, K. M., Zusman, R. M., Healy, A. R., Cheema, F., Lasko, N. B., ... Orr, S. P. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biology Psychiatry*, 51, 189–192.
- Porges, S. W. (2006). Asserting the role of biobehavioral sciences in translational research: The behavioral neurobiology revolution. *Development and Psychopathology*, 18, 923–933.
- Powers, M. B., Halpern, J. M., Ferenschak, M. P., Gillihan, S. J., & Foa, E. B. (2010). A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*, 30, 635–641.
- Radley, J. J., Sisti, H. M., Hao, J., Rocher, A. B., McCall, T., Hof, P. R., ... Morrison, J. H. (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 125, 1–6.
- Raskind, M. A., Peskid, E. R., Kanter, E. D., Petrie, E. C., Radant, A., Thompson, C. E., ... McFall, M. M. (2003). Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: A placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 371–373.
- Ressler, K. J., Rothbaum, B. O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E., ... Davis, M. (2004). Cognitive

- enhancers as adjuncts to psychotherapy: Use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1136–1144.
- Ressler, K. J. (2010). Amygdala activity, fear, and anxiety: Modulation by stress. *Biology Psychiatry*, 67, 1117–1119.
- Schelling, G., Roozendaal, B., Krauseneck, T., Schmoelz, M., de Quervain, D., & Briegel, J. (2006). Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 46–53.
- Steenkamp, M. M., & Litz, B. T. (2013). Psychotherapy for military-related posttraumatic stress disorder: Review of the evidence. *Clinical Psychology Review*, 33, 45–53.
- Stein, D. G. (2013). A clinical/translational perspective: Can a developmental hormone play a role in the treatment of traumatic brain injury? *Hormones and Behavior*, 63, 291–300.
- Thompson, B. L., & Waltz, J. (2010). Mindfulness and experiential avoidance as predictors of posttraumatic stress disorder avoidance symptom severity. *Journal of Anxiety Disorders*, 24, 409–415.
- Ursano, R. J., Zhang, L., Li, H., Johnson, L., Carlton, J., Fullerton, C. S., & Benedek, D. M. (2009). PTSD and traumatic stress: From gene to community and bench to bedside. *Brain Research*, 1293, 2–12.
- Vaiva, G., Ducrocq, F., Jezequel, K., Averland, B., Lestavel, P., Brunet, A., & Marmar, C. R. (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biology Psychiatry*, 54, 947–949.
- Vyas, A., Mitra, R., Shankaranarayana Rao, B. S., & Chattarji, S. (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *The Journal of Neuroscience*, 22, 6810–6818.
- Waelde, L. C., Uddo, M., Marquett, R., Ropelato, M., Freightman, S., Pardo, A., & Salazar, J. (2008). A pilot study of meditation for mental health workers following hurricane Katrina. *Journal of Traumatic Stress*, 21(5), 497–500.
- Woolf, S. H. (2008). The meaning of translational research and why it matters. *The Journal of the American Medical Association*, 299, 211–213.
- Yehuda, R. (2005). Neuroendocrine aspects of PTSD. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 169, 371–403.
- Yehuda, R., Blair, W., Labinsky, E., & Bierer, L. M. (2007). Effects of parental PTSD on the cortisol response to dexamethasone administration in their adult offspring. *The American Journal of Psychiatry*, 164(1), 163–166.
- Yehuda, R., Engel, S. M., Brand, S. R., Seckl, J., Marcus, S. M., & Berkowitz, G. S. (2005). Transgenerational effects of PTSD in babies of mothers exposed the WTC attacks during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 4115–4118.
- Yehuda, R., & LeDoux, J. (2007). Response variation following trauma: A translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, 56, 19–32.
- Yehuda, R., Teicher, M. H., Trestman, R. L., Levengood, R. A., & Siever, L. J. (1996). Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: A chronobiological analysis. *Biology Psychiatry*, 40(2), 79–88.
- Yuan, C. M., Wang, Z., Inslicht, S. S., McCaslin, S. E., Metzler, T. J., Henn-Haase, C., ... Marmar, C. R. (2011). Protective factors for posttraumatic stress disorder symptoms in a prospective study of police officers. *Psychiatry Research*, 188, 45–50.

Translational Medicine in Post-Traumatic Stress Disorder

LIU Weizhi; LIU Taosheng; WANG Wei; YAN Jin

(Faculty of Psychology and Mental Health, Second Military Medicine University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is characterized mainly by symptoms of re-experiencing, avoidance and hyperarousal as a consequence of catastrophic and traumatic events that are distinguished from ordinary stressful life events. The incidence of PTSD is one of the important public health care in this century. Translational medicine is intended to facilitate the transition of basic science results to clinical practice, and thereby sharing major aspects of clinical studies. Under the background of translational medicine, Previously studies found that in biological field hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and sympathetic-adrenal-medullary (SAM) played important roles in the pathophysiological of PTSD, and the level of cortisol in PTSD patients was decreased; Hippocampus, amygdala, and the medial prefrontal cortex were involved in the fear response of neural circuits and played a key role in fear extinction underlying the mechanism of brain function. theoretically biological preventive approaches of PTSD are emerging. However, the treatment of PTSD still encounters with various difficulties. The translation from basic science research into practice clinical applications would become a focus in the future studies of PTSD.

Key words: post-traumatic stress disorder; translational medicine; stress