

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.06.014

## 严重创伤患者创伤后应激障碍发病机制的研究进展

刘文聪<sup>1</sup> 综述 葛磊<sup>2</sup> 审校( <sup>1</sup> 济宁医学院临床医学院(附属医院), 济宁 272013; <sup>2</sup> 日照市人民医院急诊外科, 日照 276800)

**摘要** 创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是严重创伤事件后常见的慢性精神疾病,其发病机制复杂,涉及神经生物学、免疫系统及遗传表观调控等多维度的交互作用。在下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调被视为多种致病机制共同通路的研究背景下,本文综述了严重创伤患者 PTSD 发病机制的研究进展。功能异常的下丘脑-垂体-肾上腺轴通过调控皮质醇分泌、糖皮质激素受体敏感性及与交感神经、炎症反应的交互作用,在 PTSD 发病中起关键作用。同时,肠道菌群紊乱、神经环路异常及个体遗传多态性通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴加剧疾病进展。本文系统梳理了上述机制间的内在联系,以期对未来 PTSD 的相关研究及预防治疗提供新的思路与参考。

**关键词** 创伤后应激障碍;下丘脑-垂体-肾上腺轴;发病机制;严重创伤

中图分类号:R749.55 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2025)12-562-06

### Research advances in the pathogenesis of post-traumatic stress disorder in patients with severe trauma

LIU Wencong<sup>1</sup>, GE Lei<sup>2</sup>( <sup>1</sup> School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining 272013, China;<sup>2</sup> Department of Emergency, Rizhao People's Hospital, Affiliated to Jining Medical University, Rizhao 276800, China)

**Abstract:** Post-traumatic stress disorder is a common chronic mental illness following severe traumatic events, with complex pathogenesis involving multi-dimensional interactions such as neurobiology, immune system, and genetic epigenetic regulation. Against the background that hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction is regarded as a common pathway for various pathogenic mechanisms, this article reviews the research progress on the pathogenesis of post-traumatic stress disorder in patients with severe trauma. This study found that the dysfunctional hypothalamic-pituitary-adrenal axis plays a key role in the pathogenesis of post-traumatic stress disorder by regulating cortisol secretion, glucocorticoid receptor sensitivity, and its interactions with the sympathetic nervous system and inflammatory responses. Meanwhile, intestinal flora dysbiosis, abnormal neural circuits, and individual genetic polymorphisms exacerbate disease progression by affecting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. This article systematically sorts out the internal connections among the above mechanisms, aiming to provide new ideas and references for future post-traumatic stress disorder-related research, prevention, and treatment.

**Keywords:** Post-traumatic stress disorder; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Pathogenesis; Severe trauma

严重创伤是全球范围内导致人类死亡与残疾的重要公共卫生问题。随着现代社会的发展,各类意外伤害事件的发生率居高不下。此类患者不仅需承受剧烈的躯体痛苦与功能障碍,更易因创伤事件的强烈心理冲击引发精神层面的长期损害,其中创伤后应激障碍(Post-traumatic stress dis-

order, PTSD)是最为常见且后果严重的慢性精神疾病之一<sup>[1]</sup>。PTSD 以创伤回忆强化、警觉性增高、情感麻木为核心症状,常伴随社交恐惧、性格改变,甚至诱发暴力或自杀倾向,给患者家庭带来沉重照护负担,同时造成显著的社会资源消耗<sup>[1]</sup>。目前,临床针对严重创伤患者 PTSD 的治疗方案仍存在疗效不佳、易复发等问题,核心症结在于其发病机制尚未完全明确——现有研究已初步证实 PTSD 的发生涉及神经生物学、免疫系统及遗传表观调控等多维度交互作用,但各机制间的内在关联、关键调控节点仍需系统梳

[基金项目]日照市中医药科技面上项目(RZY2022B02)

[通信作者]葛磊, E-mail:178603499@qq.com

理。鉴于下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴功能失调被普遍认为是多种致病机制的共同通路, 本文拟围绕严重创伤患者 PTSD 的发病机制展开综述, 重点解析 HPA 轴与其他系统的交互作用规律, 以期为后续研究及临床防治策略的优化提供参考。

## 1 PTSD 概述

PTSD 是个体经历、目睹或间接遭遇严重创伤事件后, 延迟出现且持续超过 1 个月的慢性精神心理障碍, 其发病与创伤事件的强度、个体暴露程度及心理应激耐受能力密切相关<sup>[1]</sup>。从临床特征来看, PTSD 的核心症状可分为 4 个维度: 一是侵入性创伤记忆, 表现为反复出现的闪回、噩梦, 或接触创伤相关线索时引发强烈的心理痛苦; 二是回避行为, 患者主动回避与创伤相关的场景、人群及话题, 甚至出现记忆解离; 三是认知与情绪改变, 包括对创伤事件的认知扭曲、持续的负性情绪 (恐惧、内疚), 以及对日常活动的兴趣减退; 四是持续性警觉增高, 如睡眠障碍、易激惹、注意力难以集中, 且这种警觉状态常与创伤事件的“威胁联想”相关联<sup>[1]</sup>。从病理机制特征来看, PTSD 并非单一系统异常所致, 而是呈现“多系统交互、HPA 轴为核心”的复杂模式<sup>[1-3]</sup>。

## 2 PTSD 发病机制

### 2.1 HPA 轴功能失调及相关神经生物学机制

HPA 轴是神经内分泌系统中最为主要的应激反应途径, 也是严重创伤后应激反应的核心内分泌调节系统。在正常应激状态下, 外界刺激激活下丘脑室旁核 (PVN) 释放促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH), 经垂体门脉系统刺激垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素 (ACTH), 最终驱动肾上腺皮质合成糖皮质激素 (皮质醇)<sup>[2]</sup>。皮质醇与糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合通过负反馈机制抑制上游 CRH 和 ACTH 分泌, 从而形成动态平衡, 维持正常应激反应下 HPA 轴的自限性。在病理状态下, 严重创伤患者 HPA 轴的平衡性失调, 失去其时间限制性及自限性, 存在严重的功能障碍, 易增加 PTSD 的发病率。功能障碍的 HPA 轴内部主要表现为皮质醇分泌失调、GR 受体敏感性异常; 其功能失调与外界自主神经的交感神经系统 (SNS) 有着一定的联系; 除此之外, 单胺能系统、部分神经递质的释放与 HPA 轴功能的改变有着密切联系, 甚至 HPA 轴的终末靶器官的异常也与 PTSD 的发病有关。

**2.1.1 皮质醇分泌异常** 皮质醇作为 HPA 轴系统的终端激素产物, 是糖皮质激素的主要代表, 其分泌水平与动态变化直接反映了 HPA 轴的功能状态。严重创伤 PTSD 患者在持续高强度应激及压力状态下, 其 HPA 轴产生功能障碍, 导致皮质醇分泌异常即昼夜节律性失调, 主要表现为皮质醇分泌低于正常应激的水平<sup>[3]</sup>。严重创伤患者 HPA 轴功能障碍首先表现在 CRH 水平异常的升高同时靶器官垂体

前叶 CRH 的敏感性降低, 导致 ACTH 释放减少继而皮质醇的分泌反应减弱<sup>[2]</sup>, 低水平皮质醇削弱了患者对严重创伤压力的应对能力降低, 增加了 PTSD 的发病风险。因此, 严重创伤 PTSD 患者呈现出低基础皮质醇水平与高 CRH 分泌的矛盾现象。这种“低皮质醇综合征”可能与肾上腺皮质敏感性下降和皮质醇结合球蛋白 (CBG) 上调有关。

**2.1.2 GR 敏感性增强** 糖皮质激素受体 (GR) 是皮质醇发挥生理效应、并调控 HPA 轴负反馈的关键分子。研究发现, 部分严重创伤后 PTSD 患者的外周免疫细胞 (如淋巴细胞) 表现出 GR 敏感性增强。这种增强的 GR 敏感性, 可能导致对 HPA 轴的负反馈抑制作用过强<sup>[4]</sup>。创伤后, 增强的 GR 信号放大了皮质醇的负反馈效应, 过度抑制了下丘脑 CRH 和垂体 ACTH 的分泌, 这可能是导致部分患者呈现“低基础皮质醇水平”的重要原因之一。生理水平的皮质醇具有重要的抗炎作用。因此, 由 GR 高敏感介导的、过度的 HPA 轴抑制所导致的相对性低皮质醇状态, 可能削弱了对免疫系统的正常调控, 为炎症反应的增强提供了条件。增强的炎症反应会释放促炎细胞因子 (如 IL-6、TNF- $\alpha$ )。这些细胞因子本身可以刺激 HPA 轴, 试图代偿性地升高皮质醇水平以抑制炎症。然而, 在 GR 高敏感的背景下, 这种由炎症驱动的皮质醇升高, 可能又会迅速被增强的 GR 负反馈所抑制。上述过程可能形成一个失衡的循环: GR 高敏感→HPA 轴过度抑制 (低皮质醇倾向)→抗炎作用减弱、炎症倾向→炎症反馈试图激活 HPA 轴→再次被 GR 高敏感抑制。这种循环的核心缺陷在于, GR 介导的抑制性信号持续占优, 导致机体无法建立起一个强大而持久的皮质醇抗炎反应, 从而可能使患者长期处于一种“炎症敏感”状态。这种神经内分泌-免疫交互作用的失调, 可能与 PTSD 患者持续的躯体症状、共病风险增加及治疗反应不佳有关。

**2.1.3 SNS 的激活与交互作用** 在严重创伤罹患 PTSD 的个体中除了 HPA 轴为主的神经内分泌系统发生改变外, 自主神经系统 (ANS) 中也发现了改变, 其中最为主要就是由交感神经轴 (SNA) 参与的 SNS。严重创伤 PTSD 患者的去甲肾上腺素 (NE) 分泌明显的增加<sup>[5]</sup>。能体现 SNS 活性和反应性的标志物是唾液  $\alpha$ -淀粉酶 (sAA)。Thoma 等<sup>[6]</sup>发现, 与对照组相比, PTSD 患者的 sAA 唤醒反应增强, 并且其体内 sAA 的昼夜节律性也产生改变。个体在经历严重创伤后, 体内 sAA 的水平与发生 PTSD 的程度有关<sup>[7]</sup>。SNS 分泌的 sAA 和 HPA 轴产生的皮质醇反应之间存在着不对称性<sup>[8]</sup>。综上, 皮质醇与 sAA 的比值可能是比单独使用皮质醇或 sAA 更好的应激标志物。

**2.1.4 单胺能系统失调** 单胺能系统 [5-羟色胺 (5-HT)、NE、多巴胺 (DA) 等] 是调控应激反应与情绪加工的关键神经通路, 其功能失调不仅直接参与严重创伤后 PTSD 的发病, 还与 HPA 轴存在密切交互调控关系。动物实验表明, 5-HT 基因敲除大鼠对危险刺激更敏感, 易出现 PTSD 样表现, 这与中缝背核 (DRN) 功能异常密切相关。DRN 神经元

活性改变可通过调控 5-HT 递质代谢,影响应激相关的情绪与记忆加工,即使在非创伤性应激模型中,DRN 的神经调控异常也会导致 5-HT 系统失衡,进而诱发行行为异常<sup>[9]</sup>。临床中 PTSD 患者同样存在外周血 5-HT 浓度降低、恐惧相关脑区 5-HT 受体异常,进一步提示 DRN-5-HT 通路失调可能是 PTSD 单胺能系统异常的核心解剖基础<sup>[9-10]</sup>。此外,NE 系统蓝斑核过度激活强化杏仁核恐惧信号,加剧患者警觉增高与易激惹;DA 系统腹侧被盖区神经元活性降低则会削弱内侧前额叶皮层对杏仁核的调控,导致创伤恐惧记忆难以消退<sup>[10]</sup>。综上,单胺能系统各递质协同失调,既直接影响创伤后的情绪与记忆加工,又通过与 HPA 轴的交互放大病理效应,共同推动 PTSD 发生发展。

**2.1.5 其他神经递质及靶器官异常** 严重创伤患者 PTSD 的发生还与一些神经递质密切相关,DA 合成减少导致 PTSD 的发生<sup>[11]</sup>。谷氨酸(Glutamic acid, Glu)神经递质的传递失调在 PTSD 的发病中起着关键作用,电针(EA)治疗可以调整 Glu 神经传递相关蛋白(pNR1 和 NR2B)受体介导的神经传递,从而来减少 PTSD 样行为<sup>[12]</sup>。适度水平的  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)神经递质具有神经保护和营养作用。激活下丘脑、室旁核投射 GABA 能神经元对 HPA 轴产生抑制,从而影响 PTSD 的进展<sup>[13]</sup>。此外,与 HPA 轴存在密切交互作用的下丘脑-垂体-甲状腺轴功能异常也与 PTSD 相关,临床研究发现甲状腺切除术患者术后 PTSD 发生风险较高<sup>[14]</sup>。

综上,严重创伤后 PTSD 的 HPA 轴相关神经生物学机制研究,已形成“以 HPA 轴为核心、多系统交互”的整体框架,研究重点也从急性应激下的单一机制解析转向慢性压力场景下的跨系统关联探索,具体围绕 HPA 轴与 SNS 的长期调控、DA/Glu/GABA 等神经递质协同效应及甲状腺等靶器官对 HPA 轴的反向调控展开。但研究中仍存在争议,如 sAA-皮质醇比值因创伤类型和种族差异难成一标准、GR 与炎症双向作用的病程差异缺乏纵向数据、PTSD 患者 T3 升高与 HPA 轴紊乱的因果关系因横断面研究无法明确。后续研究需重点明确 HPA 轴与 SNS 长期交互的关键分子、创伤后神经递质作用时序及靶器官自身功能缺陷对 HPA 轴的影响。

## 2.2 神经炎症与免疫激活

炎症反应在严重创伤患者 PTSD 的发生发展中的作用离不开对神经系统的影响。增强的炎症反应除了升高 GR 的敏感性间接影响 HPA 轴外,炎症反应中的促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)等可以通过直接或间接作用来激活 HPA 轴,使得 HPA 轴功能失调,加速 PTSD 患者病情的进展。

**2.2.1 外周与中枢炎症反应** 个体应激反应所产生的炎症因子扰乱中枢神经系统的微环境,进而影响到神经突触连接的建立以及神经的再生。PTSD 患者的炎症基线值失

调,其中外周血促炎因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、C 反应蛋白(CRP)水平升高,炎症因子 IL-6 浓度升高,抗炎因子 IL-10 增加<sup>[15]</sup>,这些炎症指标的变化均提示着系统性炎症反应的存在。多种炎症因子水平的升高与 PTSD 的临床恶化程度显著相关。炎症因子或可作为预防和治疗 PTSD 的潜在干预靶点。炎症会增加患者严重创伤后对 PTSD 的易感性,同时 PTSD 也会导致炎症过程改变,表明这种关系可能是双向的;其中皮质醇与炎症反应就存在着双向调节,既可发挥抗炎效应,也可能参与促炎过程<sup>[16-17]</sup>。在抗炎方面,皮质醇能够抑制炎症因子的释放,减轻免疫炎症反应;而在急性应激状态下,它可能促使免疫系统进入应激状态,反而加剧炎症。活化的 GR 与 TNF- $\alpha$  协同激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,并结合 TLR2 启动子上调其表达,进而激活炎症因子,同时诱导 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体表达,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 释放引发炎症<sup>[18]</sup>。慢性病程中,长期炎症使 HPA 轴持续过度激活,皮质醇水平升高抑制自然杀伤细胞功能,加剧炎症级联反应;同时皮质醇反馈抑制减弱、GR 功能受损引发皮质醇抵抗,削弱对 NF- $\kappa$ B 的抑制,导致炎症因子进一步增加,增强的炎症反哺 HPA 轴使其功能亢进,促进 CRH、ACTH 及皮质醇释放,最终形成自我强化的神经内分泌-炎症负反馈失衡<sup>[19]</sup>。

炎症因子可激活 HPA 轴释放皮质醇,从而诱发或加剧应激反应。长期暴露于高水平的皮质醇会削弱机体对负反馈调节的敏感性,导致其抗炎调节能力下降,并引发免疫功能的抑制。总体而言,应激可使细胞内的炎症状态由维持稳态的生理性反应转向具有损害性的病理性反应,进而对情绪和行为产生显著影响。在慢性应激状态下,HPA 轴过度激活造成皮质醇持续处于高浓度水平,同时伴随 GR 表达减少及对皮质醇敏感性的降低。目前研究认为 HPA 轴功能亢进以及皮质醇持续增高对情绪精神的改变起着主导作用,但皮质醇与 GR 在病情进展的不同阶段发挥促炎或抗炎作用的具体实现路径、炎症小体激活的具体通路、炎症因子的产生与情感行为改变之间的关联性空白可以作为未来研究的方向。

**2.2.2 小胶质细胞介导的中枢免疫应答** 小胶质细胞通过炎症因子参与 PTSD 的发生发展。小胶质细胞过度活化导致 TLRs 等模式识别受体激活,进而释放 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子,加剧中枢神经炎症,中枢神经炎症与 PTSD 患者病情的发生发展有着紧密联系<sup>[20-21]</sup>。转录调节因子溴结构域蛋白 4(Bromodomain-containing protein 4, BRD4)可以通过活化小胶质细胞来诱导 PTSD 的发生,BRD4 可能通过结合小胶质细胞中乙酰化的组蛋白,激活 NF- $\kappa$ B、STAT3 等信号通路,促进炎症细胞因子的转录,维持慢性炎症状态<sup>[22]</sup>。在严重创伤 PTSD 患者中小胶质细胞与炎症因子、表观遗传因子相互作用,且以小胶质细胞主导的免疫反应影响着病情的发生进展。

当前严重创伤后 PTSD 的神经炎症与免疫激活研究,

已从单纯关注炎症因子促病作用深化至“多系统交互调控”层面,重点围绕 BRD4 调控小胶质细胞活化的表观遗传机制、皮质醇在急慢性期“抗炎-促炎”转换的 HPA 轴-炎症循环,以及外周 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  突破血脑屏障与中枢炎症的协同效应展开。但现有研究仍存在需厘清的矛盾,比如小胶质细胞激活状态在动物模型与人体样本中存在差异、皮质醇-炎症双向作用的转换阈值缺乏量化标准,且外周炎症因子用于 PTSD 风险评估的临床标准难以统一。针对上述机制空白与争议,后续需重点探索小胶质细胞“激活-抑制”转换的分子开关(如 TLRs 与 GABA 能信号的交叉调控)、BRD4 对 NLRP3 炎症小体的直接调控路径,以及 PTSD 合并其他精神障碍时的特异性炎症谱。

### 2.3 肠道菌群失调与肠-脑轴

肠道菌群除了维持肠黏膜屏障的完整性、调节免疫系统和抵御病原体外,还参与大脑可塑性的调节,进而影响神经行为。肠-脑轴是肠道菌群凭借迷走神经系统、外周和中枢免疫系统、内分泌系统多种途径,与大脑之间实现双向调控的传导通信网络。在应激条件下,肠道上皮层的渗透性增加,导致更多的内毒素从肠道吸收入血,导致低度炎症特征<sup>[23]</sup>。肠道通透性与肠道菌群失调密切相关,肠道对细菌脂多糖和食物来源中抗原的通透性增加会导致神经胶质细胞和免疫系统功能的改变,从而影响神经胶质细胞的调节和神经元的存活<sup>[23]</sup>。肠道菌群与 HPA 轴之间存在着密切联系,调节肠道菌群组成可改善 HPA 轴的活性<sup>[24]</sup>,进而影响 PTSD 的进展。PTSD 动物模型中,单次长时间应激大鼠的肠道菌群与 PTSD 相关行为及大脑皮层血清素水平降低显著相关。肠道菌群可调节炎症因子:其代谢产物短链脂肪酸(SCFA)能增强免疫并抑制炎症;给炎症性精神障碍小鼠补充丁酸梭菌,可恢复肠道菌群平衡,减少 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子,增加抗炎因子 IL-10 的表达<sup>[24]</sup>。由此可见肠道菌群的平衡利于降低炎症反应,从而改善严重创伤后 PTSD 的症状。

当前严重创伤后 PTSD 的肠道菌群研究多围绕肠-脑轴展开,热点集中于菌群代谢物 SCFA 调控 HPA 轴的分子路径、肠-脑轴各通信途径的作用优先级,以及丁酸梭菌等菌群通过调节炎症因子改善 PTSD 症状的机制。但存在菌群干预在动物模型与临床转化中效果差异大、肠道菌群紊乱与 PTSD 的因果关系不明,且不同创伤类型的核心致病菌群未形成统一认知。后续需重点探索 SCFA 作用于 HPA 轴的特异性靶点、肠-脑轴途径的协同作用,以及创伤后菌群紊乱的关键干预时间窗口。

### 2.4 恐惧神经环路与脑区功能异常

严重创伤并发 PTSD 患者精神症状的持续发展与情绪、恐惧记忆相关的神经环路异常易感性有关,罹患 PTSD 的严重创伤患者的功能性磁共振成像(fMRI)显示,与 PTSD 发生相关的大脑区域包括杏仁核、前额叶皮层、海马、前扣带回皮层(Anterior cingulate cortex, ACC),它们共同参

与影响着恐惧情绪形成以及恢复的过程<sup>[25]</sup>。PTSD 相关的神经环路模型(杏仁核—内侧前额叶—海马环路)异常强调杏仁核过度激活、前额叶皮层(尤其是内侧前额叶)抑制功能减弱及海马体积缩小之间的动态失衡。首先杏仁核的过度激活致使患者对恐惧创伤事件过度反应,其次内侧前额叶对杏仁核的异常活跃不能完全抑制,海马环路的异常会致使患者对周围环境安全与否的判断能力减弱。

杏仁核作为恐惧反应的核心脑区,参与个体情绪与记忆形成的同时,也是恐惧情绪形成的基础。在观察处理神经影像负性图片,严重创伤 PTSD 患者杏仁核较健康个体激活显著,且 PTSD 患者杏仁核对威胁刺激的敏感性增强,且与症状严重程度正相关<sup>[26]</sup>。内侧前额叶皮层背外侧前额叶的功能抑制导致对杏仁核的调控不足,表现为创伤记忆的抑制失败和认知灵活性下降,因此该区域的低活性状态,使其对杏仁核的抑制功能减弱,特别对于严重创伤患者更易诱发恐惧而产生 PTSD<sup>[25]</sup>。海马体中 GR 的含量较高,海马体参与个体的长期记忆、情景记忆以及空间记忆的形成巩固,同时海马体对情绪与应激反应起到调节作用,长期的慢性压力导致海马体的萎缩,个体的长期记忆和情绪控制能力也随之减弱。海马体体积缩小与创伤记忆的异常巩固和情景记忆碎片化有关,其体积缩小程度与 PTSD 的严重分级呈正相关,是 PTSD 的易感高危因素之一<sup>[26]</sup>。在个体遭遇严重创伤事件时,ACC 被激活;在 PTSD 患者中 ACC 功能活动呈现模式改变,ACC 激活程度与 PTSD 的症状呈负相关。PTSD 患者的 ACC 较健康人的体积有所缩小,同时伴有结构和功能的改变,对 ACC 脑区的活性有着一定的影响,进而使得患者对严重创伤事件的应激适应力和恐惧反应能力下降<sup>[27]</sup>。

PTSD 的恐惧神经环路研究已从单一脑区功能观察深化至“杏仁核—内侧前额叶—海马”环路动态失衡的机制探索,多集中于该环路内脑区连接异常与 PTSD 症状的关联,以及 fMRI 脑区结构、功能指标作为 PTSD 诊断或疗效评估标志物的潜力。但研究存在核心争议,包括海马体体积缩小的可逆性差异、脑区异常与 PTSD 的因果关系不明,以及脑区异常在 PTSD 与其他焦虑障碍中的特异性待验证。后续需重点探索恐惧环路失衡的分子基础、创伤后各脑区异常的发生时序,以及 ACC 与其他脑区的协同调控作用。

### 2.5 遗传与表观遗传易感性

严重创伤事件是患者发生 PTSD 的诱发因素。PTSD 患者家族成员的 PTSD 发病率较高,提示遗传因素在 PTSD 发病中具有重要作用。目前对于 PTSD 遗传易感基因研究相对明确的有他克莫司结合蛋白 5(FK506-binding protein 5,FKBP5)基因、儿茶酚氧位甲基转移酶(Catechol-O-methyltransferase,COMT)基因、脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因等。FKBP5 基因与严重创伤后应激压力反应系统有关,是调节应激压力系统的关键因素。FKBP5 基因主要围绕对 HPA 轴相关位点的影

响来介导严重创伤应激的反应,在 HPA 轴的负反馈调节通路中也起着关键作用。FKBP5 基因对 GR 的敏感性具有调节作用,其区域基因的多态性抑制了糖皮质激素的信号传导,进而下调了 GR 的活性,致使 HPA 轴紊乱诱发 PTSD<sup>[28]</sup>,PTSD 患者低皮质醇水平也会诱导 FKBP5 基因的高表达。表达在前额叶皮层和海马的 COMT 基因,在调节儿茶酚胺(DA)的分解代谢方面有着重要作用,COMT 可加速 DA 的降解,COMT 多态性的不同等位编码基因的表达有着不同的酶活性,若 COMT 多态性等位基因表达为低活性,个体在面对严重创伤应激事件时则有着更强烈的应激效应,更不容易将严重创伤的恐惧记忆遗忘<sup>[29]</sup>。BDNF 基因参与神经营养蛋白的编码,对神经元的生长发育以及突触的可塑性方面发挥作用。BDNF 在海马、杏仁核及前叶皮层与记忆相关的大脑区域中高度表达,部分 PTSD 患者的 BDNF 基因表现出多态性,表达为 BDNF 分泌减少伴随活性的降低,同时记忆能力下降,海马体积也有所缩小<sup>[30]</sup>。这表明 BDNF 基因的多态性会让个体更易受严重创伤事件的影响,增加罹患 PTSD 的概率。

当前 PTSD 的遗传与表观遗传研究,已从 FKBP5、COMT、BDNF 等单一易感基因的功能解析,延伸至“基因-环境交互作用”与“表观遗传调控”层面,尤其关注 FKBP5 甲基化对创伤暴露与 HPA 轴紊乱的介导作用,以及不同创伤类型下 COMT、BDNF 基因多态性的易感差异。现有研究中仍有待厘清的问题,包括 COMT、BDNF 基因多态性在不同种族人群中的关联强度差异,BDNF 基因多态性与海马体积缩小的因果关系,以及 FKBP5 高表达与 PTSD 患者低皮质醇水平的作用时序。后续研究需重点拓展 CRHR1、NR3C1 等潜在易感基因,解析多基因间的协同调控网络,同时明确创伤后 FKBP5 等基因表观遗传修饰(如甲基化)的动态变化及其对 PTSD 发病的影响。

### 3 总结与展望

严重创伤后 PTSD 的发病机制以 HPA 轴功能失调为核心枢纽,其通过皮质醇分泌节律紊乱、GR 敏感性增强及与 SNS 的不对称交互直接参与疾病发生,同时还作为中介整合多系统致病机制。神经炎症中,外周促炎因子与中枢小胶质细胞过度激活通过激活 HPA 轴形成恶性循环,肠道菌群失调则经肠-脑轴调节 HPA 轴活性与炎症水平,“杏仁核-mPFC-海马”神经环路失衡与 HPA 轴紊乱相互强化以加剧恐惧记忆异常,FKBP5、COMT、BDNF 等基因多态性也通过调控 HPA 轴功能、神经递质代谢等增加 PTSD 易感性,这些机制并非独立存在,而是以 HPA 轴为核心形成多维度交互网络,共同驱动 PTSD 的发生与慢性化。当前 PTSD 发病机制研究仍存在多方面核心空白,需重点明确 HPA 轴与 SNS 长期交互的分子媒介(如去甲肾上腺素  $\beta$  受体与 GR 的交叉激活)、SCFA 作用于 HPA 轴的特异性受体,厘清 GR-炎症双向作用的阶段差异及 BDNF 基因与海马萎缩的

因果关系,同时探索 COMT 等基因多态性的种族特异性机制,这些空白需通过细胞实验、动物模型及纵向队列研究验证,推动 PTSD 从对症治疗向精准防治转型,降低患者疾病负担。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

### 参考文献:

- [1] 熊琳,成叶,周敖,等. 创伤后应激障碍的研究进展[J]. 重庆医学,2024,53(4):623-627,640.
- [2] Ge L, Xu W, Liu W, et al. Analysis of the correlation between serum vitamin D and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormone levels in patients with post-traumatic stress disorder [J]. Front Neurosci, 2025, 19: 1622978. DOI: 10. 3389/fnins. 2025. 1622978.
- [3] Cai M, Park HR, Yang EJ. Nutraceutical interventions for post-traumatic stress disorder in animal models: a focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(7): 898. DOI: 10. 3390/ph15070898.
- [4] Somvanshi PR, Mellon SH, Yehuda R, et al. Role of enhanced glucocorticoid receptor sensitivity in inflammation in PTSD: insights from computational model for circadian-neuroendocrine-immune interactions [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(1): E48-E66. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00398. 2019.
- [5] Azevedo M, Martinho R, Oliveira A, et al. Molecular pathways underlying sympathetic autonomic overshooting leading to fear and traumatic memories: looking for alternative therapeutic options for post-traumatic stress disorder [J]. Front Mol Neurosci, 2024, 16: 1332348. DOI: 10. 3389/fnmol. 2023. 1332348.
- [6] Thoma MV, Joksimovic L, Kirschbaum C, et al. Altered salivary alpha-amylase awakening response in bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder [J]. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37(6): 810-817. DOI: 10. 1016/j. psyneuen. 2011. 09. 013.
- [7] Schumacher S, Engel S, Niemeyer H, et al. Salivary cortisol and alpha-amylase in posttraumatic stress disorder and their potential role in the evaluation of cognitive behavioral treatment outcomes [J]. J Trauma Stress, 2022, 35(1): 78-89. DOI: 10. 1002/jts. 22683.
- [8] Pala ÖO, Çitaker S, Güney E, et al. Effectiveness of osteopathic manipulative applications on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in youth with major depressive disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Osteopath Med, 2024, 124(6): 267-275. DOI: 10. 1515/jom-2023-0056.
- [9] 宋锐恒,沈建宇,韩伟凯,等. 中缝背核在甲基苯丙胺诱导小鼠条件性位置偏爱中的作用 [J]. 济宁医学院学报, 2022, 45(6): 381-385. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2022. 06. 001.
- [10] 刘平. 精神创伤后应激障碍患者 NE、5-HT 及 DA 的水平变化及意义 [J]. 河北医药, 2019, 41(4): 585-587, 591. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2019. 04. 027.
- [11] Guan P, Huang C, Lan Q, et al. Activation of ventral tegmental ar-

- ea dopaminergic neurons ameliorates anxiety-like behaviors in single prolonged stress-induced PTSD model rats [J]. *Neurochem Int*, 2022, 161: 105424. DOI: 10. 1016/j. neuint. 2022. 105424.
- [12] Cai M, Park HR, Yang EJ. Electroacupuncture modulates glutamate neurotransmission to alleviate PTSD-like behaviors in a PTSD animal model [J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13 (1): 357. DOI: 10. 1038/s41398-023-02663-4.
- [13] Huang J, Xu F, Yang L, et al. Involvement of the GABAergic system in PTSD and its therapeutic significance [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1052288. DOI: 10. 3389/fnmol. 2023. 1052288.
- [14] 赵志茹, 刘焕, 高娜, 等. 甲状腺切除术患者创伤后应激障碍发生风险及影响因素研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2024, 34 (6): 465-468. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3220. 2024. 06. 011.
- [15] Aleid N, Alenazi IE, Alghasham FS, et al. A systematic review of the bidirectional relationship between post-traumatic stress disorder (PTSD) and the development of type 2 diabetes [J]. *Cureus*, 2025, 17(9): e93457. DOI: 10. 7759/cureus. 93457.
- [16] Zhang J, Xue R, Li YF, et al. Anxiolytic-like effects of treadmill exercise on an animal model of post-traumatic stress disorder and its mechanism [J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2020, 60(1): 172-179. DOI: 10. 23736/S0022-4707. 20. 10120-8.
- [17] Sumner JA, Nishimi KM, Koenen KC, et al. Posttraumatic stress disorder and inflammation: untangling issues of bidirectionality [J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(10): 885-897. DOI: 10. 1016/j. biopsych. 2019. 11. 005.
- [18] Hermoso MA, Matsuguchi T, Smoak K, et al. Glucocorticoids and tumor necrosis factor alpha cooperatively regulate toll-like receptor 2 gene expression [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(11): 4743-4756. DOI: 10. 1128/MCB. 24. 11. 4743-4756. 2004.
- [19] Wilkinson L, Verhoog N, Louw A. Disease- and treatment-associated acquired glucocorticoid resistance [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(12): R328-R349. DOI: 10. 1530/EC-18-0421.
- [20] 张静, 辛青. CX3CL1/CX3CR1 系统与神经系统疾病 [J]. *济宁医学院学报*, 2023, 46(1): 38-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2023. 01. 009.
- [21] 杨罗东, 石岩, 张子维, 等. 创伤后应激障碍大鼠海马区炎症激活及髓鞘改变 [J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(12): 2135-2141. DOI: 10. 19405/j. enki. issn1000-1492. 2024. 12. 010.
- [22] 王威. 表观遗传因子 BRD4 和 EZH2 调控神经炎症参与创伤后应激障碍和抑郁障碍发生 [D]. 济南: 山东大学; 2021.
- [23] 徐洁, 王妍, 顾小萍. 多酚基于微生物-肠-脑轴在神经退行性疾病中的研究进展 [J]. *实用老年医学*, 2025, 39(10): 1057-1061.
- [24] Saleh-Ghadimi S, Dehghan P, Sarmadi B, et al. Improvement of sleep by resistant dextrin prebiotic in type 2 diabetic women coincides with attenuation of metabolic endotoxemia: involvement of gut-brain axis [J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102(12): 5229-5237. DOI: 10. 1002/jsfa. 11876.
- [25] Li H, Wang P, Zhou Y, et al. Correlation between intestinal microbial imbalance and 5-HT metabolism, immune inflammation in chronic unpredictable mild stress male rats [J]. *Genes Brain Behav*, 2022, 21(6): e12806. DOI: 10. 1111/gbb. 12806.
- [26] Lambert HK, McLaughlin KA. Impaired hippocampus-dependent associative learning as a mechanism underlying PTSD: a meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 107: 729-749. DOI: 10. 1016/j. neubiorev. 2019. 09. 024.
- [27] 刘波. 失独原因对其所致创伤后应激障碍患者脑结构及功能影响的 MRI 研究 [D]. 无锡: 江苏大学; 2023.
- [28] Nöthling J, Womersley JS, Mhlongo S, et al. The relationship between childhood trauma, rs1360780 genotypes, FKBP5 intron 7 methylation and posttraumatic stress disorder in women who have experienced rape [J]. *Eur J Psychotraumatol*, 2025, 16(1): 2485707. DOI: 10. 1080/20008066. 2025. 2485707.
- [29] Bondrescu M, Dehelean L, Farcas SS, et al. Cognitive impairments related to COMT and neuregulin 1 phenotypes as transdiagnostic markers in schizophrenia spectrum patients [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(21): 6405. DOI: 10. 3390/jcm13216405.
- [30] Hori H, Itoh M, Yoshida F, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects negative memory bias in civilian women with PTSD [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3151.

(收稿日期 2025-06-17)

(本文编辑:石俊强)