

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.04.017

童年不良经历与成年抑郁症:基于多维度视角的 内在机制、不良后果及干预措施研究进展

牛静¹ 综述 狄东川² 审校

(¹ 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013; ² 山东省戴庄医院老年精神科, 济宁 272052)

摘要 抑郁症研究已取得显著进展,但其与童年不良经历(ACEs)的关联机制仍未完全阐明。随着自媒体时代信息传播的加速,儿童青少年心理创伤的暴露率上升,其成年后的心理问题呈持续甚至恶化趋势,已成为公共卫生领域的重大挑战。本综述聚焦于回顾近年来童年时期心理创伤与成年抑郁症之间相关机制、不良后果及如何干预之间的相关研究,旨在发现高危人群,建立早期预警机制,以便在个体发展早期实施预防措施,降低抑郁症的发生概率,减轻其对个人和社会的负担。

关键词 童年不良经历;抑郁症;神经生物学机制;表观遗传;干预措施

中图分类号:R749.4 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2025)08-374-04

Childhood adverse experiences and adult depression: research progress on intrinsic mechanisms, adverse consequences, and intervention measures based on multidimensional perspectives

NIU Jing¹, DI Dongchuan²

(¹ School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² Geriatric Psychiatry, Daizhuang Hospital of Shandong Province, Jining 272052, China)

Abstract: Significant advances have been made in depression research, yet the mechanisms underlying its link with adverse childhood experiences (ACEs) remain incompletely understood. In the era of social media, the accelerated dissemination of information has heightened the visibility of childhood and adolescent psychological trauma, leading to persistent and even worsening mental health problems in adulthood. This has become a major public health challenge. This review synthesizes recent research on the mechanisms connecting childhood trauma to adult depression, its adverse outcomes, and potential interventions. Our goal is to identify high-risk populations, establish early warning systems, and implement preventive measures during critical developmental periods to reduce the incidence of depression and alleviate its burden on individuals and society.

Keywords: Adverse childhood experiences; Depression; Neurobiological mechanisms; Epigenetics; Intervention strategies

过去 20 年,抑郁症(depressive disorder, DD)已跃升为全球致残首因,终生患病率约 10%~15%^[1]。世界卫生组织数据显示,60%以上的成年人至少经历过一次童年不良经历(adverse childhood experiences, ACEs),其中 16%经历 ≥4 种。ACEs 不仅显著升高抑郁症发病风险,还与早发、慢性化、药物应答差及自杀率上升紧密相关,45.6%的抑郁症患者在 0~10.9 岁曾受 ACEs 影响;ACEs 暴露越早,抑郁

症状越重且缓解率越低^[2]。然而,现有抗抑郁药物整体缓解率不足 50%,提示传统治疗框架难以覆盖 ACEs 相关亚群的特殊病理机制。

自媒体时代信息过载与网络暴力进一步放大了儿童青少年的创伤暴露面,使 ACEs 相关抑郁问题呈现“低龄化、复杂化、长期化”的新趋势。尽管国内外研究已就 ACEs 的神经生物学、影像学改变以及心理-社会后果积累了大量证据,但尚缺乏对这些发现的系统整合,更缺少面向高危人群的早期预警与分层干预路径。

[通信作者]狄东川, E-mail: dikedai@163.com

1 ACEs 类型

1.1 虐待

躯体虐待是最明显的家庭暴力形式,被广泛定义为包括亲密伴侣和家庭关系中的一系列暴力和威胁行为。这种行为通过身体接触导致他人受到伤害、创伤或其他身体痛苦。情感虐待是指使儿童遭受情感的困扰,是父母或照护者等优势方通过持续性言语羞辱、情感操控、冷漠贬低、威胁恐吓等心理伤害行为。有童年虐待的患者大多数采用不成熟的心理防御机制:否认、退缩、转移和投射,感受更多与家庭有关的问题及负性生活事件^[3]。

1.2 忽视

情感忽视是指在儿童成长的关键时期,其基本的情感需求未能得到应有的满足,包括缺乏来自照顾者的关爱、理解、支持、鼓励以及积极的情感回应。躯体忽视表现为对儿童基本生活需求(如充足的饮食供应、适宜的衣物穿着、安全稳定的住所、必要的医疗保健服务等)的长期忽视和剥夺。对遭受情感忽视和躯体忽视的儿童受害者和目击者,应给予干预和预防同等的重视。

2 ACEs 导致成年抑郁症的机制

2.1 神经生物学机制

2.1.1 神经内分泌失调的长期影响 啮齿类动物实验表明,成年期糖皮质激素受体可逆转生命早期应激的影响。童年时期过度的应激使下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA 轴)长期处于高活性状态,皮质醇分泌增加且负反馈调节受损。Sendi 等^[4]发现,与健康对照组相比,有过 ACEs 的重度抑郁障碍患者觉醒后皮质醇总产生量增加。这种慢性的皮质醇增加不仅影响大脑结构,还会抑制脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)的产生^[5],进而为成年抑郁症的发生创造条件。

2.1.2 神经可塑性改变 尚未有充足的证据证实 ACEs 与成年人的 BDNF 启动子差异甲基化之间存在关联^[6]。但是,在对重度抑郁症患者单胺类神经递质系统基因变异与抗抑郁反应关系的初步研究中发现,TPH-2 基因中的一个单核苷酸多态性与早期生活应激的交互作用与抗抑郁反应有关,早期生活应激导致神经保护因子持续减少,从而损害或阻碍神经可塑性,导致神经元萎缩和神经突触数量和功能降低^[7]。在经历 ACEs 的个体中,BDNF 水平的降低会影响海马体、前额叶皮质等脑区的神经可塑性,削弱这些脑区的功能,从而破坏情绪调节和认知加工的神经基础,增加抑郁症的易感性。

2.1.3 表观遗传学的影响 ACEs 通过表观遗传变化[如 DNA 甲基化(DNAm)]塑造了心理健康风险。DNAm 是一种表观遗传过程,甲基通常以胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸

(CpG)的方式添加到 DNA 中,可以在不改变 DNA 序列的情况下影响基因表达^[8]。ACEs 与 DNAm 变化有关,在给定的 CpG 下,暴露于不良经历的人和未暴露的人之间的 DNAm 水平差异高达 5%~17%。这足以表明通过表观遗传修饰能够影响基因表达,从而增加个体患抑郁症的风险。同样,ACEs 与成年抑郁症之间的关联,也可以通过糖皮质激素受体基因(NR3C1)的甲基化进行介导。ACEs 与 NR3C1 基因启动子外显子 1F 的甲基化改变有关,这种改变可以解释 ACEs 与抑郁症状之间存在纵向关联^[9]。DNAm 可以改变 NR3C1 基因的表达,从而影响 HPA 轴的活性和个体对应激的反应,从而导致成年期患抑郁症的风险增加。

2.1.4 肠道菌群与脑轴的相互作用 ACEs 引发的长期应激可扰乱肠道菌群平衡,促使其失调。肠道菌群失调激活肠道免疫系统,产生过多促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- α),这些因子通过迷走神经或血液循环进入大脑,引发神经炎症,干扰神经递质系统和神经细胞功能,诱发抑郁样症状^[10]。同时,肠道菌群失调会影响短链脂肪酸的产生和含量。而短链脂肪酸可与下丘脑、垂体或肾上腺上的 G 蛋白偶联受体结合,影响下丘脑神经元的活动及转录,进而调节 HPA 轴的功能^[11]。HPA 轴的过度激活和负反馈功能障碍可能增加成年后抑郁症的易感性。

2.2 影像学机制

2.2.1 海马体和杏仁核体积变化 经历 ACEs 的年轻人中较小的海马体和杏仁核体积可能有助于增加 ACEs 后抑郁症的易感性。海马体作为大脑中参与学习、记忆和情绪调节的关键脑区,有重度抑郁病史的患者左右海马体体积明显较小。杏仁核则在情绪感知、恐惧学习和应激反应中发挥重要作用。抑郁症患者可能存在杏仁核区 EphB2 信号通路增强,敲低杏仁核中的 EphB2 产生抗抑郁样行为效应,而激活杏仁核中的 EphB2 则增加了对亚阈值社会挫败应激的易感性,促进杏仁核脑区活动,形成持续的负性情绪,介导抑郁症发生发展^[12]。

2.2.2 大脑功能连接异常 ACEs 可能导致大脑功能连接的异常改变。ACEs 问卷得分较高可能与默认模式网络-背侧注意网络(default mode network-dorsal attention network,DMN-DAN)之间的功能连接降低有关^[13],Yu 等^[14]使用 EMBARC 静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging,静息态 fMRI)数据来研究重度抑郁症患者和对照组之间的脑网络差异,提出有 ACEs 的抑郁症患者在额顶叶网络内呈现出显著的连接性降低势态,致使患者在执行复杂任务以及自我思维与行为的调控方面遭遇困境,削弱了其应对抑郁情绪的能力。经历过 ACEs 的个体在静息状态下表现出 DMN 连接增强,特别是在内侧前额叶皮质(mPFC)和其他 DMN 区域之间,这种连接增强可能导致过度自我关注和反刍思维,增加抑郁风险^[15]。同样,在静息状态下杏仁核与前额叶皮质之间的功能连接显著减弱,降低个体对负面情绪的控制能力。

3 不良后果

3.1 认知功能受损

ACEs 涵盖长期虐待、忽视、家庭破碎等诸多负面遭遇,以多维度、深层次方式导致认知障碍。神经网络功能障碍和大脑特定区域形态计量学的改变是重度抑郁障碍治疗后认知缺陷持续存在的原因^[16]。认知功能缺陷是抑郁症状学的一部分,但即使患者在症状缓解后,认知功能障碍也可能持续存在。作为抑郁症的持续症状,认知功能障碍可能会持续抑制和限制患者在多个领域的功能,并对其造成伤害。此外,抑郁症患者的认知功能受损增加了患者患躯体疾病的风险,并且会增加抑郁障碍复发的风险,并降低了药物治疗的有效性。

3.2 自杀风险增高

ACEs 被报道具有自杀风险^[17]。ACEs 的一个亚型——躯体虐待可能是决定终身自杀意念的危险因素^[17]。有自杀未遂的抑郁症患者的童年不良经历总分、情感虐待和情感忽视得分显著高于无自杀未遂的抑郁症患者;有 ACEs 且被诊断为抑郁症的患者的自杀意念和自杀未遂显著高于没有 ACEs 的患者,遭受 ACEs 的成年抑郁症患者自杀风险显著增加^[17]。ACEs 所带来的长期痛苦、绝望感以及自我认知的扭曲,使得患者更易产生自杀念头。

3.3 生理健康影响

ACEs 引发的抑郁症会抑制免疫系统功能。抑郁症会导致淋巴细胞、Th1 和 Th2 细胞的相对百分比降低,这些发现与先天和适应性免疫功能紊乱在抑郁病因学中的潜在作用一致^[18]。免疫系统异常还可能与慢性炎症相关^[6], Iob 等^[19]使用 logistic 回归分析检验 ACEs 与炎症、抑郁的关联,发现患有抑郁症的人群在儿童青少年时期遭受的伤害和虐待与 C-反应蛋白轨迹升高相关,进一步加重了身体的负担。此外,抑郁症患者还常出现消化系统问题、内分泌紊乱等多种躯体症状。

3.4 人际关系破坏与社会隔离

抑郁症患者因 ACEs 所形成的负面认知和情绪问题,严重影响其人际关系,并导致社会孤立。他们可能在人际交往中表现出退缩、不信任、攻击性等行为,导致与家人、朋友关系的破裂。长期的社交隔离不仅加重了患者的孤独感和抑郁情绪^[20],还可能进一步削弱其社会支持系统,影响康复进程。

4 干预措施

4.1 心理干预

ACEs 导致成年抑郁症有更为严重的临床后果,心理治疗可以通过增强社会支持和心理韧性来减轻童年不良经历对抑郁的影响^[21]。其中,创伤聚焦认知行为疗法(TF-CBT)可以有效减轻患者的抑郁症状、焦虑症状和行为问

题,提高情绪调节能力、自尊心和社会适应能力^[22]。正念干预通过觉察和接纳负面情绪,个体可以减少对情绪的回避和压抑,从而减轻情绪困扰^[23]。家庭疗法通过改善沟通模式,重建家庭关系应对 ACEs 带来的负面影响,并促进心理健康。早期 ACEs 增加了抑郁障碍难以治疗的可能性,而心理治疗相比于其他治疗在改善创伤后导致抑郁障碍方面更加有效。

4.2 药物干预

抑郁症是一个复杂且普遍的心理健康问题,药物治疗是其管理的关键。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂抑制 5-羟色胺再摄取,耐受性好、安全性高,能缓解抑郁并改善部分因 ACEs 引发的社交障碍、精力问题,因此选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂在抑郁症人群中广泛使用。5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂调节多种递质,对伴躯体症状者有效。然而,药物干预通常存在一些难以避免的副作用,Ramic 等^[24]通过对 508 名接受抗抑郁药物治疗的抑郁症患者分析,发现 14% 的受试者感到腹痛,19% 的受试者有消化不良,15% 的受试者有恶心等,这些副作用通常是不可避免的。

4.3 物理干预

对于 ACEs 导致的成年抑郁症患者,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)通过抑制机体炎症反应来改善抑郁症状。其作用机制是通过刺激大脑皮质,改变大脑皮质神经细胞膜电位,影响神经电活动及脑内代谢,引起神经元兴奋。脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)^[25]可能通过调节深部脑区的神经活动,如伏隔核、扣带回等,改善患者的情绪状态和认知功能。电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)可作为药物治疗无效时针对抑郁障碍的一种有效选择。物理干预为 ACEs 引发的抑郁症治疗提供新方向。rTMS 适用于轻中度抑郁症,对改善患者的情绪状态、认知功能有一定作用,其不良反应较小,主要为头痛等轻微症状。DBS 主要用于其他治疗方法均无效的极重度难治性抑郁症患者,其不良反应一般为颅内感染,但其发生率较低。ECT 适用于伴有严重自杀观念和行为、药物治疗无效的重度抑郁症患者,但其可能会出现记忆障碍,使用时需严格遵循规范。

5 小结与展望

ACEs 与成年抑郁症之间存在密切关系。ACEs 对个体的发展产生深远的影响,增加成年后患抑郁症风险。因此,对其治疗显得尤为重要,与单独使用抗抑郁药治疗的患者相比,具有 ACEs 的抑郁症患者对心理治疗的反应更好,药物治疗和心理治疗相联合(相对于单独的心理治疗)的优势不大,而对伴有 ACEs 的抑郁症患者来说,物理治疗更多的是改善患者的情绪状态和降低自杀风险。通过加强家庭教育、学校教育和社会支持,以及及时进行心理治疗和药物治疗,可以有效减少 ACEs 对个体心理健康的影响,降低成

年后患抑郁症的风险。未来研究还需进一步深入探讨 ACEs 与成年抑郁症之间的关系机制,为制定更加有效的干预措施提供依据。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Linsen F, Broeder C, Sep M, et al. Glucocorticoid Receptor (GR) antagonism as disease-modifying treatment for MDD with childhood trauma: protocol of the RESET-medication randomized controlled trial [J]. BMC Psychiatry, 2023, 23 (1): 331. DOI: 10.1186/s12888-023-04830-9.
- [2] Cortes Hidalgo AP, Hammerton G, Heron J, et al. Childhood adversity and incident psychotic experiences in early adulthood: cognitive and psychopathological mediators [J]. Schizophr Bull, 2024, 50 (4): 903-912. DOI: 10.1093/schbul/sbae023.
- [3] Zhang Y, Xu W, McDonnell D, et al. The relationship between childhood maltreatment subtypes and adolescent internalizing problems: the mediating role of maladaptive cognitive emotion regulation strategies [J]. Child Abuse Negl, 2024, 152: 106796. DOI: 10.1016/j.chiabu.2024.106796.
- [4] Sendi S, Fischer S, Papadopoulos A, et al. Childhood trauma associated with increased post-awakening cortisol in major depressive disorder [J]. Psychol Med, 2023, 53 (13): 6397-6402. DOI: 10.1017/S0033291723000053.
- [5] Dos-Santos RC, Sweeten B, Stelly CE, et al. The neuroendocrine impact of acute stress on synaptic plasticity [J]. Endocrinology, 2023, 164 (11): bqad149. DOI: 10.1210/endo/bqad149.
- [6] Zhou A, Ancelin ML, Ritchie K, et al. Childhood adverse events and BDNF promoter methylation in later-life [J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1108485. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1108485.
- [7] Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25 (3): 530-543. DOI: 10.1038/s41380-019-0615-x.
- [8] Lussier AA, Smith BJ, Fisher J, et al. DNA methylation mediates the link between adversity and depressive symptoms [J]. Nat Mental Health, 2024, 2 (12): 1476-1485.
- [9] Chen M, Cao C. The mediation effect of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation between childhood maltreatment and depressive symptoms in Chinese adolescents: a 2-year longitudinal study [J]. Child Dev, 2024, 95 (1): 144-159. DOI: 10.1111/cdev.13972.
- [10] Queiroz S, Ton A, Pereira T, et al. The gut microbiota-brain axis: a new frontier on neuropsychiatric disorders [J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 872594. DOI: 10.3389/fpsy.2022.872594.
- [11] Bai Y, Shu C, Hou Y, et al. Adverse childhood experience and depression: the role of gut microbiota [J]. Front Psychiatry, 2024, 15: 1309022. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1309022.
- [12] Zhang JT, Liu Y, Li LX, et al. Activation of EphB2 in the basolateral amygdala promotes stress vulnerability of mice by increasing NMDA-dependent synaptic function [J]. Neuropharmacology, 2020, 167: 107934. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107934.
- [13] Schirmer ST, Beckmann FE, Gruber H, et al. Decreased functional connectivity in patients with major depressive disorder and a history of childhood traumatization through experiences of abuse [J]. Behav Brain Res, 2023, 437: 114098. DOI: 10.1016/j.bbr.2022.114098.
- [14] Yu M, Linn KA, Shinohara RT, et al. Childhood trauma history is linked to abnormal brain connectivity in major depression [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116 (17): 8582-8590. DOI: 10.1073/pnas.1900801116.
- [15] Tsai CJ, Lin HY, Gau SS. Correlation of altered intrinsic functional connectivity with impaired self-regulation in children and adolescents with ADHD [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2024. DOI: 10.1007/s00406-024-01787-y.
- [16] Czerwińska A, Pawłowski T. Cognitive dysfunctions in depression - significance, description and treatment prospects [J]. Psychiatr Pol, 2020, 54 (3): 453-466. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/105415.
- [17] Helvacı Celik FG, Hocaoglu C. Implications of childhood trauma on suicidal behavior and deliberate self-harm in patients with major depressive disorder [J]. Psychiatr Danub, 2022, 34 (1): 57-63. DOI: 10.24869/psyd.2022.57.
- [18] Foley M, Parkinson JT, Mitchell RE, et al. Peripheral blood cellular immunophenotype in depression: a systematic review and meta-analysis [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28 (3): 1004-1019. DOI: 10.1038/s41380-022-01919-7.
- [19] Job E, Lacey R, Giunchiglia V, et al. Adverse childhood experiences and severity levels of inflammation and depression from childhood to young adulthood: a longitudinal cohort study [J]. Mol Psychiatry, 2022, 27 (4): 2255-2263.
- [20] Bernasco EL, van der Graaff J, Nelemans SA, et al. Depression socialization in early adolescent friendships: the role of baseline depressive symptoms and autonomous functioning [J]. J Youth Adolesc, 2023, 52 (7): 1417-1432. DOI: 10.1007/s10964-023-01776-9.
- [21] Marwaha S, Palmer E, Suppes T, et al. Novel and emerging treatments for major depression [J]. The Lancet, 2023, 401 (10371): 141-153.
- [22] 侯心怡, 万晶晶, 彭莲华, 等. 创伤聚焦的认知行为疗法在童年家庭功能障碍儿童和青少年中的应用 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2024, 49 (1): 145-152. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230333.
- [23] Fernandes L, Panwar N. Sensory processing sensitivity in relation to coping strategies: exploring the mediating role of depression, anxiety and stress [J]. Discover Psychology, 2024, 4 (1): 112.
- [24] Ramic E, Prasko S, Gavran L, et al. Assessment of the antidepressant side effects occurrence in patients treated in primary care [J]. Mater Sociomed, 2020, 32 (2): 131-134. DOI: 10.5455/msm.2020.32.131-134.
- [25] 王鑫, 王纪智, 孙宁. 深部脑刺激在难治性抑郁症中的神经调控及治疗进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50 (3): 385-387.

(收稿日期 2025-01-14)

(本文编辑: 石俊强)