

应激相关精神障碍的病理生理机制研究进展*

刘波^{1,2}, 袁敏兰¹, 胡越¹, 葛汾汾¹, 王静怡¹, 张伟^{1△}

1. 四川大学华西医院心理卫生中心(成都 610041); 2. 自贡市精神卫生中心心身医学科(自贡 643020)

【摘要】 应激可以提高个体适应环境变化的能力,然而,过度的应激可诱发包括焦虑障碍、抑郁障碍和创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)等在内的应激相关精神障碍。应激可通过脑网络和神经环路、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)以及交感神经系统等调控机体激素、免疫炎症水平,还可通过调控基因、转录、蛋白和代谢等水平的分子改变,导致精神障碍的发生。脑-肠轴在应激相关精神障碍发病机制中也扮演着重要的角色。然而,应激相关精神障碍确切的病理生理机制尚未阐明,其发病与个体生理和心理素质密切相关,同时该类疾病又与其他精神和躯体疾病相关联。因此,有必要对个体病前素质开展研究,以及从疾病不同阶段进行深入的临床医学、基础医学和心理学研究,以期进一步阐明应激相关精神障碍的发病机制。

【关键词】 应激 精神障碍 神经环路 HPA轴 脑-肠轴 分子机制

A Review of Research Progress in the Pathophysiological Mechanism of Stress-related Mental Disorders LIU Bo^{1,2}, YUAN Min-lan¹, HU Yue¹, GE Fen-fen¹, WANG Jing-yi¹, ZHANG Wei^{1△}. 1. Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Psychosomatic Medicine, Zigong Mental Health Center, Zigong 643020, China

△ Corresponding author, E-mail: weizhang27@163.com

【Abstract】 Stress can improve an individual's ability to adapt to environmental changes. However, excessive stress can induce stress-related mental disorders, including anxiety disorder, depression disorder and post-traumatic stress disorder (PTSD). Stress can regulate the level of hormones and immune inflammation in the body through the brain network, neural circuits, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system, thereby causing the occurrence of mental disorders. In addition, stress can mediate the occurrence of mental disorders by regulating molecular changes in the level of genes, transcription, protein and metabolism, etc. Studies have shown that the brain-gut axis also plays an important role in the pathogenesis of stress-related mental disorders. However, the pathophysiological mechanism of stress-related mental disorders remains unclear. Besides, studies have also shown that the onset of stress-related mental disorders is closely associated with the individual's physiological and psychological qualities, which has a cross-talk with other mental and physical diseases as well. Therefore, it is important to study individual premorbid diathesis clinical, and to conduct clinical medical, basic medical, and psychological studies of the different stages of the disease, so as to obtain further understanding of the pathogenesis of stress-related mental disorders.

【Key words】 Stress Mental disorders Neural circuitry HPA axis Brain-gut axis
Molecular mechanism

当今社会生活节奏快,工作压力大,加之遭遇自然灾害或公共卫生事件,人群面临着各种慢性压力性应激或急性创伤性应激。如在新冠疫情应激事件的影响下,有研究显示我国34家医院1 257名一线防疫医护人员中,有相当一部分人存在抑郁(634名, 50.4%)、失眠(427名, 34.0%)和焦虑(560名, 44.6%)的症状^[1]。在地震等自然灾害、重大交通事故等应激事件中,也有相当一部分暴露者发生创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)、抑郁障碍或焦虑障碍等疾病^[2]。2019年的一篇

meta分析表明,世界卫生组织估计在冲突环境人群中,包括PTSD、抑郁障碍、焦虑障碍等在内的应激相关精神障碍在任何时点的患病率为22.1%^[3],远远超过我国普通人群精神障碍的患病率^[4]。一项大型的流行病学调查研究中发现PTSD等精神障碍患者远期的自身免疫性疾病风险显著升高,进一步表明应激可能给个体的健康带来长久的危害^[5]。焦虑是个体遭遇应激事件后表现出的最常见精神症状之一,极易发展为焦虑障碍。BAXTER等^[6]的分析表明,焦虑障碍已经是世界上第六大致残原因。因此,对应激相关精神障碍进行有效识别和及时干预是亟需解决的问题。目前,精神障碍的诊断主要依赖于患者的临床表现和主动报告。符合现有精神障碍诊断标准的个体也存在明显异质性,其症状学、病程和治疗反应均存

* 国家自然科学基金(No. 81871061)和四川省卫生健康委科技项目(No. 20PJ028)资助

△ 通信作者, E-mail: weizhang27@163.com

在差异。例如,单独接受药物治疗的应激相关精神障碍患者仅有30%~40%对初次选用的药物有响应^[7]。因此,应激相关精神障碍的发病机制研究对疾病准确诊断和有效治疗至关重要。近年来在应激领域的研究者从脑网络和神经环路、内分泌系统、交感神经系统、脑-肠轴以及系统性生物学分子机制等不同角度对该类疾病进行了大量基础性研究。本文对该类疾病目前的发病机制研究进展和局限性进行综述,并对未来发展方向进行展望。

1 应激相关精神障碍的脑网络和神经环路异常

应激可导致大脑皮层和皮下层脑区改变,促使大脑重塑神经网络^[8],从而影响大脑功能,最终发展为焦虑、抑郁、PTSD、睡眠节律紊乱等精神疾病。研究发现应激可影响大脑突显网络(salience network, SN)、默认网络(default mode network, DMN)、中央执行网络(central executive network, CEN)等与认知和情感处理至关重要的网络,导致杏仁核、海马、前额叶等脑区活跃度以及区域连接增强或者减弱^[9-10]。有证据表明PTSD患者的杏仁核活动明显增加,即使在静止状态下,包括杏仁核在内的SN活动更明显,而正常对照组在DMN活动更突出。在静息状态扫描中,PTSD参与者表现出DMN内部连接减少,SN内部连接增强,DMN与SN之间连接增强^[10]。认知和情感功能是由大脑区域分布网络的协调活动完成,这种协调的活动可能会被心理社会压力破坏,从而导致认知和情感活动过程功能障碍^[10]。PESSOA^[11]认为情绪是由跨越整个神经轴的大规模网络互动所调控,并提出了“功能集成系统”的概念,即大脑中调控情绪的皮质-皮层下系统。

随着神经影像学、神经生理学等学科的发展,通过对PTSD临床表现与神经影像学数据以及生物信息分子相关性研究,研究者对神经环路有了进一步的认识。有学者认为PTSD的经典症状——闯入性闪回,是由于情绪中枢对情绪调节不足,而大脑皮层又无法抑制边缘系统导致^[12]。杏仁核是调控情绪的关键边缘系统结构,参与对条件恐惧的获得和消除过程,而内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)可抑制杏仁核活动,这种自上而下的皮层抑制的失败被认为与恐惧消退有关。一项研究发现慢性应激可改变前额叶皮层对杏仁核特定类群神经元的调控,最终导致焦虑症状^[13]。研究发现PTSD患者回避创伤性想法或感受的行为与前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)和额叶下皮层的多个区域的活动减少和额叶上皮层的活动增加有关^[10],回避行为和恐惧

回路激活密切相关,而恐惧回路主要在杏仁核中形成,所以杏仁核的功能异常与逃避行为有密切联系。文献中PTSD情绪调节的神经环路^[12],我们总结绘制成图1。

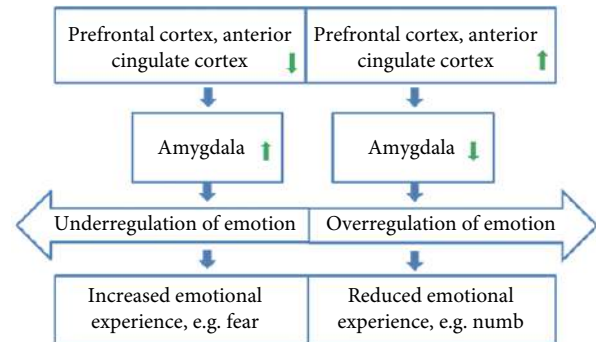


图1 PTSD情绪调节神经环路示意图

Fig 1 Schematic diagram of the neural circuits of PTSD emotion regulation

另外,蓝斑作为大脑中合成去甲肾上腺素的主要部位,也是参与应激反应的重要核团。研究发现应激可导致蓝斑去甲肾上腺素能系统紧张性放电显著增加,蓝斑-杏仁核基底外侧区域投射增强,进而影响腹侧海马、中央杏仁核,导致焦虑样行为^[9]。

然而,目前提出的神经环路多为基于小鼠动物模型实验所作的推断,其大脑结构与人类相比仍有很大差异。而基于人类大脑影像学研究所探究的神经环路也是基于影像学数据与临床症状的相关关系而推导产生。目前也有人利用狂犬病毒示踪、光遗传学、体内成像技术等^[14]方法探索应激相关的神经环路改变,但仍需要研发新方法来阐明确切的神经环路机制。

2 应激导致神经内分泌、免疫和代谢异常

下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴是神经内分泌系统的中枢协调器,其功能障碍被认为是PTSD的一个核心生物学特征^[15]。应激促进HPA轴活动增强,导致糖皮质激素分泌增加,进而影响促炎细胞因子的释放,增强机体免疫活动。此外,在应激环境下交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)兴奋,副交感神经系统抑制,导致肾上腺素(epinephrine, E)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)分泌增加,乙酰胆碱(acetylcholine, ACH)分泌相对减少^[16]。肾上腺素和去甲肾上腺素通过与免疫细胞上肾上腺素能受体结合而调节细胞因子的释放,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)^[17]。此外,在体外和体内研究都表明NE能增强巨噬细胞吞噬能力和肿瘤杀伤活性^[17]。

在慢性应激状态下,高水平的促炎细胞因子使血脑屏障组成及相关蛋白、因子表达下调^[18-21],如闭锁蛋白、闭锁小带(zonula occludens, ZO)、紧密连接蛋白5、连接黏附分子(junctional adhesion molecule, JAM)等,最终导致血脑屏障通透性增加。血脑屏障通透性增加反过来又可促进免疫细胞和促炎细胞因子进入大脑。小胶质细胞是大脑中主要的炎症细胞,可产生促炎细胞因子、一氧化氮和活性氧^[22]。当小胶质细胞因周围炎症增加而被激活时,小胶质细胞可产生趋化因子吸引单核细胞进入大脑^[22],单核细胞又进一步产生促炎细胞因子^[23]。此外,高水平的促炎细胞因子可以通过犬尿氨酸(kynurenine, KYN)途径促进神经毒性产物的生成,最终可能对特定脑区产生神经毒性作用。

KYN途径是一种代谢途径,通过色氨酸(tryptophan, TRY)降解产生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD),促炎细胞因子和活性氧可以激活该途径肝外组织限速酶吲哚胺2,3加双氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDOs)^[24],导致KYN通路神经毒性代谢产物3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine, OHK)、3-羟基邻氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid, HAA)、喹啉酸(quinolinic acid, QA)增多,这可能会进一步导致参与情绪处理的大脑区域的结构或功能发生改变。KYN通路已被认为在应激、炎症诱导的抑郁^[25]、焦虑^[26]以及PTSD^[27]中发挥关键作用。OHK通过氧化作用产生自由基,自由基已被证明可以导致体外培养的纹状体和皮层神经元的生存能力降低、神经突起减少,最终使神经元凋亡。有研究报道TRY降低、KYN通路和皮质醇的激活增加与抑郁和自杀相关。然而,不是所有研究都得到一致的结果。LIU等^[28]研究表明血浆KYN水平与抑郁症状的严重程度呈负相关,并且发现β防御素1(beta-defensin1, DEFB1)和芳基羟受体(aryl hydrocarbon receptors, AHR)的SNPs与血浆KYN浓度变化相关。POMPILI等^[29]研究发现与健康对照相比,抑郁症患者血浆TRY浓度更高,KYN浓度更低,且与自杀史没有关系。应激相关的神经内分泌、免疫和代谢紊乱的通路详见图2。

因此,应激所导致的神经内分泌、免疫、代谢水平的改变可能是应激相关精神障碍的病理基础。应激通过激素的改变,引起免疫炎症和代谢紊乱,使机体产生神经毒性物质从而导致神经炎症,最终影响大脑功能。目前对应激相关精神障碍的神经内分泌、免疫、代谢通路的相关研究发现了部分代谢通路的改变,但目前的研究结果存在争议,有待进一步研究明确。

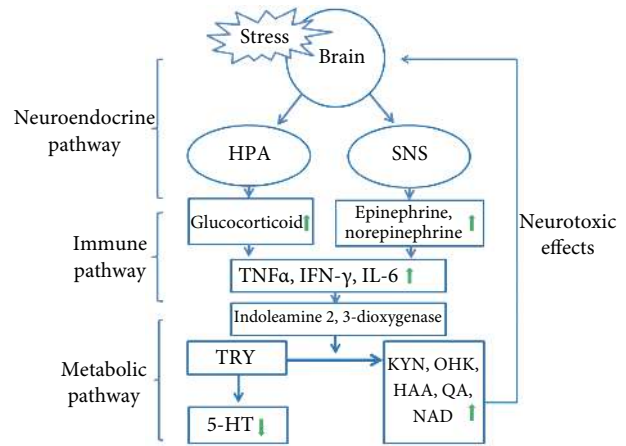


图 2 应激相关的神经内分泌、免疫和代谢紊乱的通路

Fig 2 The pathways of stress-related neuroendocrine, immune, and metabolic dysregulation

HPA: Hypothalamic-pituitary-adrenal; SNS: Sympathetic nervous system; TNF α : Tumor necrosis factor α ; IFN- γ : Interferon- γ ; IL-6: Interleukin-6; TRY: Tryptophan; 5-HT: 5-Hydroxytryptamine; KYN: Kynurenine; OHK: 3-Hydroxykynurenine; HAA: 3-Hydroxyanthranilic acid; QA: Quinolinic acid; NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide.

3 脑-肠轴与应激相关精神障碍的关系

脑-肠轴是大脑与肠道进行双向联系的复杂网络,主要通过中枢神经系统、肠神经系统、内分泌系统、免疫系统等途径产生作用^[30]。应激通过大脑释放压力激素或神经递质影响肠道细菌生长,改变肠道微生物生态环境。有研究证实母婴分离介导的应激可导致后代猕猴肠道乳酸杆菌的数量减少^[31]。另外,宿主应激激素,如NE,可能会影响细菌基因表达或细菌间的信号传导,进而改变微生物的组成和活性^[32]。应激还可通过释放某些激素和神经递质改变肠道动力和肠黏膜通透性,这些因素均可直接或间接引起肠道菌群结构的变化。

有研究表明定植在胃肠道系统中的微生物群可能影响宿主的神经发育^[33]。细菌产物可通过血液进入大脑;或通过肠黏膜免疫细胞释放细胞因子;或通过肠道激素的释放,如5羟色胺(5-HT);或通过肠神经通路等途径影响大脑功能^[34]。肠道菌群也可产生儿茶酚胺类、5-HT及ACH等神经信号分子,作用于神经系统影响大脑功能,或作用于免疫系统影响促炎细胞因子释放。肠道菌群还可影响HPA轴,进而影响促肾上腺皮质激素释放因子、脑肠肽等激素的分泌。ZHENG等^[35]将抑郁障碍患者菌群移植到无菌小鼠后导致了类似抑郁的行为,该小鼠主要表现为肠道微生物基因改变和宿主代谢紊乱。有研究证实乳酸杆菌可降低母婴分离应激引起的新生大鼠血浆皮质酮的水平^[36]。

近年来,肠道微生物群越来越被精神科医生所关注

和认可,通过微生物-肠-脑轴影响大脑功能,与多种精神障碍密切相关。然而,目前大多研究主要为基础研究,少数临床研究存在样本量少、混杂因素多等问题。要把临床前精神障碍模型研究结果转化到人类,还需要确切的研究证据^[37]。

4 应激相关精神障碍的系统生物学分子机制研究

应激相关精神障碍为系统性疾病,其确切的病理生理机制还不明确,为探寻相关疾病的生物学标记物还需跨越多个层面,涉及基因组、转录组、蛋白组、代谢组等多组学水平的研究^[38]。迄今为止,通过全基因组关联研究^[39](Genome Wide Association Study, GWAS)发现了 PTSD 中与应激或神经元功能的表观遗传调节有关的基因,如 *LINC01090*、*BC036345*、*ZNRD1-ASI*、*RORA*。研究表明应激可通过多种机制改变基因表达,包括糖皮质激素对基因转录的直接影响以及表观遗传机制的激活, DNA 中 CpG 残基的组蛋白修饰、甲基化和羟甲基化在遗传基因(包括反转录转座子)的活化和抑制中起作用^[40]。MEHTA 等^[41]的研究对受试者的全基因组外周血转录组数据进行分析,发现 PTSD 患者的细胞因子-细胞因子受体相互作用、Jak-STAT 信号通路和 Toll 样受体信号通路内的基因被富集,其中 49% 的基因表达变化同时伴有 DNA 甲基化变化。

涉及转录组学的研究多为与基因组、蛋白组等其他组学数据相结合的多组学研究。一项多组学研究最终选定的 28 个生物指标包含了 4 种 RNA, 该研究发现 PTSD 人群中 miR-133-3p、miR-9-5p、miR-424-3p、miR-192 的低表达^[38]。一项代谢组学临床研究显示脂源性和内源性大麻素信号是 PTSD 的潜在病理通路^[42]。SOMVANSHI 等^[43]的研究通过多组学方法证明了 PTSD 患者糖皮质激素受体敏感性(glucocorticoid receptor sensitivity, GRS)增强,并通过炎症、胰岛素抵抗、氧化应激和能量不足共同介导并影响糖酵解、糖异生、支链氨基酸和三酰甘油等代谢途径以及肝功能。这些结果提示通过干预 GRS 和炎症并使之正常化,可能有助于控制 PTSD 的代谢功能障碍。

应激可以导致机体在基因表达、细胞代谢、器官功能和临床表型等不同水平发生改变,而每一个层面的病理变化又伴随着不同途径的免疫、代谢的紊乱,机理十分复杂。目前通过对 PTSD 等应激相关精神障碍的多组学研究,发现小部分与该疾病相关的生物学信号分子,还远不足以阐明该病具体的分子机制,但至少为下一步的基

础研究提供了线索和方向。

5 总结与展望

应激作为导致应激相关精神障碍的直接诱因,已被认为是 PTSD、抑郁障碍和焦虑障碍发病机制的核心因素^[44]。有调查研究表明大多数普通人群一生中至少会遭遇一次应激性事件,同时发现遭遇应激性事件的绝大多数人群并不会产生严重的以至于需要医疗干预的精神障碍^[12]。所以应激不可避免且难以预测,也说明个体可能存在有生物学或心理学的易感素质。因此,准确筛查出个体存在的易感因素也至关重要。今后还需要更大的队列研究以期发现遭遇共同应激事件后发病人群与未发病人群所存在的生物学以及心理学方面的差异性指标,为下一步基础研究提供方向。同时也需要更多以临床问题为导向的基础研究,进一步探索和阐明应激相关精神障碍存在的分子机制以及该病可能与其他疾病之间存在的联系。此外,还需要心理学的研究,从心理学的角度找到心理病理基础。只有通过基础与临床相结合,从生物学、心理学和社会学等不同层面和角度进行深入探究,才有可能完全阐明该病的具体发病机制。

参 考 文 献

- [1] LAI J, MA S, WANG Y, *et al.* Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(3): e203976[2020-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090843/>. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.
- [2] BEAGLEHOLE B, MULDER R T, FRAMPTON C M, *et al.* Psychological distress and psychiatric disorder after natural disasters: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2018, 213(6): 716-722.
- [3] CHARLSON F, VAN OMMEREN M, FLAXMAN A, *et al.* New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2019, 394(10194): 240-248.
- [4] HUANG Y, WANG Y, WANG H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [5] SONG H, FANG F, TOMASSON G, *et al.* Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *JAMA*, 2018, 319(23): 2388-2400.
- [6] BAXTER A J, VOS T, SCOTT K M, *et al.* The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med*, 2014, 44(11): 2363-2374.
- [7] PIGOTT H E, LEVENTHAL A M, ALTER G S, *et al.* Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom*, 2010, 79(5): 267-279.
- [8] ZHANG Y, DAI Z, HU J, *et al.* Stress-induced changes in modular

- organizations of human brain functional networks. *Neurobiol Stress*, 2020, 13: 100231[2020-09-29]. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100231>.
- [9] DAVIU N, BRUCHAS M R, MOGHADDAM B, *et al*. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*, 2019, 11: 100191[2020-09-29]. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100191>.
- [10] FENSTER R J, LEBOS L A M, RESSLER K J, *et al*. Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(9): 535–551.
- [11] PESSOA L. A network model of the emotional brain. *Trends Cogn Sci*, 2017, 21(5): 357–371.
- [12] YEHUDA R, HOGE C W, MCFARLANE A C, *et al*. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15057[2020-10-11]. <https://www.nature.com/articles/nrdp201557>. doi: 10.1038/nrdp.2015.57.
- [13] LIU W Z, ZHANG W H, ZHENG Z H, *et al*. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2221[2020-10-11]. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15920-7>. doi: 10.1038/s41467-020-15920-7.
- [14] TOVOTE P, FADOK J P, LÜTHI A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(6): 317–331.
- [15] SCHUMACHER S, NIEMEYER H, ENGEL S, *et al*. HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis focusing on potential moderators. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 100: 35–57.
- [16] MORRIS M C, HELLMAN N, ABELSON J L, *et al*. Cortisol, heart rate, and blood pressure as early markers of PTSD risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 2016, 49: 79–91.
- [17] STAEDTKE V, BAI R Y, KIM K, *et al*. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature*, 2018, 564(7735): 273–277.
- [18] CHENG Y, DESSE S, MARTINEZ A, *et al*. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 556–567.
- [19] MENARD C, PFAU M L, HODES G E, *et al*. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci*, 2017, 20(12): 1752–1760.
- [20] XIA C Y, CHU S F, ZHANG S, *et al*. Ginsenoside Rg1 alleviates corticosterone-induced dysfunction of gap junctions in astrocytes. *J Ethnopharmacol*, 2017, 208: 207–213.
- [21] XU G, LI Y, MA C, *et al*. Restraint stress induced hyperpermeability and damage of the blood-brain barrier in the amygdala of adult rats. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 32[2020-10-15]. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00032>.
- [22] ZRZAVY T, HÖFTBERGER R, BERGER T, *et al*. Pro-inflammatory activation of microglia in the brain of patients with sepsis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2019, 45(3): 278–290.
- [23] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441–468.
- [24] LAURANS L, VENTECLEF N, HADDAD Y, *et al*. Genetic deficiency of indoleamine 2, 3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1113–1120.
- [25] WON E, KIM Y K. Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(7): 665–673.
- [26] KIM Y K, JEON S W. Neuroinflammation and the immune-kynurenine pathway in anxiety disorders. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 574–582.
- [27] KIM Y K, AMIDFAR M, WON E. A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 91: 103–112.
- [28] LIU D, RAY B, NEAVIN D R, *et al*. Beta-defensin 1, aryl hydrocarbon receptor and plasma kynurenine in major depressive disorder: metabolomics-informed genomics. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 10[2020-10-15]. <https://www.nature.com/articles/s41398-017-0056-8>. doi: 10.1038/s41398-017-0056-8.
- [29] POMPILI M, LIONETTO L, CURTO M, *et al*. Tryptophan and kynurenine metabolites: are they related to depression? *Neuropsychobiology*, 2019, 77(1): 23–28.
- [30] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, *et al*. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877–2013.
- [31] BAILE M G, GUINEY E L, SANFORD E J, *et al*. Activity of a ubiquitin ligase adaptor is regulated by disordered insertions in its arrestin domain. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(25): 3057–3072.
- [32] COLLINS S M, SURETTE M, BERCIK P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(11): 735–742.
- [33] SHERWIN E, BORDENSTEIN S R, QUINN J L, *et al*. Microbiota and the social brain. *Science*, 2019, 366(6465): eaar2016[2020-10-20]. <https://science.sciencemag.org/content/366/6465/eaar2016.long>. doi: 10.1126/science.aar2016.
- [34] PELLEGRINI C, ANTONIOLI L, COLUCCI R, *et al*. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? *Acta Neuropathol*, 2018, 136(3): 345–361.
- [35] ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, *et al*. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 786–796.
- [36] ZHAO Y, YANG G, ZHAO Z, *et al*. Antidepressant-like effects of *Lactobacillus plantarum* DP189 in a corticosterone-induced rat model of chronic stress. *Behav Brain Res*, 2020, 395: 112853[2020-10-25]. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112853>.
- [37] DINAN T G, CRYAN J F. Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Psychosom Med*, 2017, 79(8): 920–926.
- [38] DEAN K R, HAMMAMIEH R, MELLON S H, *et al*. Multi-omic biomarker identification and validation for diagnosing warzone-related post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(12): 3337–3349.
- [39] GELERNTER J, SUN N, POLIMANTI R, *et al*. Genome-wide

- association study of post-traumatic stress disorder reexperiencing symptoms in > 165,000 US veterans. *Nat Neurosci*, 2019, 22(9): 1394–1401.
- [40] MCEWEN B S, BOWLES N P, GRAY J D, *et al*. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*, 2015, 18(10): 1353–1363.
- [41] MEHTA D, VOISEY J, BRUENIG D, *et al*. Transcriptome analysis reveals novel genes and immune networks dysregulated in veterans with PTSD. *Brain Behav Immun*, 2018, 74: 133–142.
- [42] KARABATSIAKIS A, HAMUNI G, WILKER S, *et al*. Metabolite profiling in posttraumatic stress disorder. *J Mol Psychiatry*, 2015, 3(1): 2[2020-10-25]. <https://jmolcularpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40303-015-0007-3>. doi: 10.1186/s40303-015-0007-3.
- [43] SOMVANSHI P R, MELLON S H, FLORY J D, *et al*. Mechanistic inferences on metabolic dysfunction in posttraumatic stress disorder from an integrated model and multiomic analysis: role of glucocorticoid receptor sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317(5): E879–E898.
- [44] SMOLLER J W. The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(1): 297–319.
- (2020 – 10 – 29收稿, 2020 – 12 – 16修回)
- 编辑 余 琳

作者简介



张伟, 教授, 博士生导师, 四川大学医学大数据中心首席科学家, 现任四川大学华西临床医学院/华西医院党委书记、华西生物医学大数据中心主任。长期从事精神病与精神卫生学、卫生政策与医院管理研究, 探索医院人性管理模式, 致力于创伤后应激障碍恐惧环路的分子遗传学研究、创伤后应激障碍与重性抑郁障碍特异性脑神经内表型的表观遗传学研究、心理健康管理服务网络平台关键技术研发与应用。主要研究方向为疾病诊断与治疗决策、卫生保险政策与医院管理。目前担任中华医学会精神医学分会委员、司法精神病学组副组长、精神创伤研究组副组长, 中国医师协会精神科医师分会常委, 四川省心理咨询师协会会长, 中国卫生计生思想政治工作促进会常务理事、委属委管医院分会会长、城市医院分会副会长, 中国医院协会后勤管理专委会主任委员。曾多次率领四川大学华西医院

地震灾后心理干预小组前往地震前线指导灾后心理干预工作, 有丰富的灾后心理康复工作经验。先后承担国家高技术研究发展计划(863计划)、国家重点基础研究发展计划(973计划)、“十五”“十一五”“十二五”国家科技攻关计划等项目10余项, 荣获教育部自然科学一等奖、四川省科技进步一等奖等多个奖项。