

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.043

颅脑损伤后创伤后应激障碍的研究进展*

杨甜^{1,2} 岳康异¹ 马文科¹ 戴舒惠¹ 罗鹏^{1Δ}

(1 第四军医大学西京医院神经外科 陕西 西安 710032; 2 第四军医大学学员一旅 陕西 西安 710032)

摘要: 创伤后应激障碍(PTSD)是临床上常见的应激后反应,多见于重大创伤后,具有发病率高、临床表现复杂、治疗难度大等特点,已成为世界范围内广泛关注的公共卫生问题。颅脑损伤是引起 PTSD 的重要因素,近年来针对颅脑损伤后 PTSD 展开了一系列研究。本文通过回顾近年来有关颅脑损伤后 PTSD 的基础与临床研究,对颅脑损伤与 PTSD 相关性的流行病学特征、发病机制、诊断与鉴别以及药物和心理治疗中的进展和面临的困难进行综述,以期对颅脑损伤后 PTSD 的深入研究提供理论依据和新思路。

关键词: 创伤后应激障碍; 颅脑损伤; 流行病学; 诊断; 治疗

中图分类号: Q651.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)05-961-03

Research Progress on the Post-traumatic Stress Disorders after Brain Trauma*

YANG Tian^{1,2}, YUE Kang-yi¹, MA Wen-ke¹, DAI Shu-hui¹, LUO Peng^{1Δ}

(1 Neurosurgery department of Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 First troops of undergraduate students, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a common clinical syndrome after exposure to stress mainly caused by severe traumatic event, characterized by high incidence, complex clinical feature, and difficult therapy. It has raised widespread concerns as public health problem. Brain trauma is an important incentive of PTSD. There are several studies on PTSD after brain trauma in recent years. After summarized recent basic and clinical studies on PTSD after brain trauma, this paper reviewed the recent progress and difficulties in epidemiological studies, pathogenesis, diagnosis, and treatment of PTSD after brain trauma, in order to provide theoretical basis and new thinking for PTSD after brain trauma.

Key words: Post-traumatic stress disorders; Brain trauma; Epidemiology; Diagnosis; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): Q651.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-961-03

前言

创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorders, PTSD) 是经历异乎寻常的威胁性或灾难性应激事件或应激情景而导致延迟出现和长期存在的精神障碍, 临床症状表现为病理性重现、持续性警觉性增高、持续性回避相关线索、对创伤性经历的选择性遗忘以及感情麻木等, 多出现于受到创伤后数日至数月, 具有发病率较高、病程较长、疗效较差等特点。颅脑损伤是由外伤引起的脑组织损害, 可能引起认知缺陷、运动功能缺陷、知觉障碍、颅神经损伤等多种后遗症, 伤残率居各种外伤之首。由于军人职业的特殊性, 参战退伍军人中颅脑损伤和 PTSD 的发病率远高于平民。伊拉克战争和阿富汗战争爆发后针对退伍军人的大量研究显示 PTSD 的发生与颅脑损伤有着复杂的关系, 而 PTSD 带来的巨大社会问题以使其成为世界范围内亟待解决的公共卫生问题。

1 颅脑损伤与 PTSD 相关性的流行病学研究

关于 PTSD 的流行病学研究通常分为针对平民人群的研究和针对战争退伍军人的研究。在对平民研究中, 强奸、人身攻击、自然灾害、交通事故等多种应激均可以导致 PTSD 的发生。当个体发生创伤暴露后, 发生 PTSD 的危险因素包括个人精神病史、家族精神疾病史、社会支持缺乏、智力水平低下、性别因素等^[1]。而战争相关 PTSD 的调查数据主要来源于越南战争、伊拉克战争和阿富汗战争的美军资料。参加过越南战争的退伍老兵中, 大约 18.7% 发生了 PTSD, 直至二十世纪八十年代后期, 仍有 9.1% 患有 PTSD^[2], 但由于当时 PTSD 的诊断标准尚未完全成熟, 实际发病率很可能高于调查数据。而伊拉克战争和阿富汗战争爆发后不久对 PTSD 的发病情况展开调查, 大量数据显示 PTSD 的风险明显与战场暴露程度相关^[1]。

早期流行病学调查显示伊拉克战争和阿富汗战争中的退伍军人有较高的 PTSD 和颅脑损伤共患率。一项以部分伊拉克退伍军人为研究对象的调查显示经历过颅脑损伤的退伍军人中有 4.9% 伤后出现过意识障碍, 另有 10.3% 的退伍军人伤后精神状态改变但无意识障碍。进一步的分析显示伴有意识障碍的

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81301037); 中国博士后科学基金项目(2015M572683);

军队 "2110" 工程野外科学教改课题(YZWKJG08)

作者简介: 杨甜(1995-), 本科, 主要研究方向: 颅脑损伤机制研究

Δ 通讯作者: 罗鹏(1986-), 博士, 讲师 / 主治医师, 本科生导师, 主要从事颅脑损伤基础与临床研究, E-mail: pengluo@fmmu.edu.cn

(收稿日期: 2016-09-11 接受日期: 2016-09-26)

伤者中有 43.9% 发生 PTSD, 而有精神状态改变的伤者中 PTSD 的发生率为 27.3%。相反, 无意识障碍或精神状态改变的伤者, PTSD 的发生率为 16.2%, 而无颅脑损伤病史的退伍军人 PTSD 的发病率仅为 9.1%^[3]。这一调查结果不仅证明 PTSD 与颅脑损伤之间存在着重要的联系, 并且提示颅脑损伤实际上是 PTSD 发生的重要危险因素之一。此外, 还有研究表明 PTSD 也可能是导致颅脑损伤预后不佳的重要因素^[4]。一项关于美国特种作战司令部人员的调查研究进一步阐明了颅脑损伤和 PTSD 之间的关系。调查显示 12.7% 的受调查者至少经历过一次轻度颅脑损伤, 其中 28% 的伤者伤后出现 PTSD 临床症状^[5]。另一项研究运用回顾性图表对战场上爆炸伤和非爆炸伤患者进行对比, 前者再体验症状的发生率高, 但其他 PTSD 症状发生率基本相同^[6]。总体而言, 经历过颅脑损伤的作战人员中有 37.3% 达到了 PTSD 临床诊断标准。另外, 对于军队中 PTSD、颅脑损伤和自杀情况之间的关系也进行了相关研究。Bryan 等^[7]通过问卷调查发现军队中颅脑损伤的发生率与战后自杀倾向、抑郁症、PTSD 的发生有关。在伊拉克和阿富汗战争退伍军人中, 男性的自杀意念会因经历颅脑损伤而增强, 女性则无明显改变^[8]。然而, 一项针对 2001-2009 年美军服役人员的研究显示尽管颅脑损伤和 PTSD 会造成退役后的情绪障碍, 但不会提高自杀率^[9]。

2 颅脑损伤后 PTSD 的发病机制

过去十年中, PTSD 发病和颅脑损伤之间的相关性研究进展很快, 已经证实无论对于参战人员还是平民人群, 颅脑损伤都是 PTSD 发生的重要危险因素。然而, 由于引起 PTSD 的病变更主要发生在高级情感皮层, 所以颅脑损伤后 PTSD 的发病机制一直未被阐明。

战场上单次或重复多次因爆炸引起颅脑损伤, 会对退伍老兵产生长期的影响, 导致其苍白球处的功能联接发生改变^[10]。有研究者认为, 颅脑损伤可能直接通过损害调节恐惧的神经回路而导致 PTSD 发生, 轻度颅脑损伤使患者基底外侧杏仁核复合体以及海马体中 γ -氨基丁酸抑制剂 -- 谷氨酸脱羧酶水平降低, 引起大脑倾向于产生恐惧信息^[11]。此外, 颅脑损伤后大脑处理应激的反应能力明显下降, 认知能力的减弱增加了 PTSD 的发病风险^[12]。

颅脑损伤后 PTSD 患者普遍会表现出明显的认知功能障碍, 与大脑白质异常有关, 并在大多数时合并有脑震荡后遗症, 与 PTSD 症状表现极为相似^[13]。对于发生分离型 PTSD 的患者, 其感觉功能在丘脑水平发生传入神经阻滞, 可能导致注意力和兴奋性降低, 进而发生渐进性的认知功能障碍。此类患者有关认知功能的大脑网络关键区域联接功能改变, 因此可能表现出严重的分裂症状和认知障碍^[14]。此外神经影像显示, 创伤时的解离症状与枕叶的明显激活有关, 枕叶是高情感事件记忆的主要区域, 而解离症状的发生是 PTSD 的重要预后因子, 可以指导 PTSD 的诊断和预后评估^[15]。

3 PTSD 和 TBI 的诊断

临床上对于 PTSD 的诊断多采用美国精神病协会制定的 PTSD DSM-5 诊断标准。PTSD DSM-5 包括四组症状: ① 曾暴露于创伤事件中, 并以幻觉、噩梦、回忆等形式反复重现; ② 持

续性回避与创伤关联的事物; ③ 认知功能和情绪失常, 包括健忘、恐惧、愧疚感, 并对日常活动失去兴趣, 与人群疏远; ④ 易怒、行为鲁莽、过度警觉、无法集中注意力、睡眠障碍。

PTSD 症状和脑震荡后遗症有很多相似之处, 二者都有抑郁情绪、焦虑、失眠、易怒、难以集中注意力、过度觉醒等症状, 而情感麻木、现实感丧失、人格解体、记忆缺失也都可能与 PTSD 或者脑震荡后遗症有关^[12]。其他颅脑损伤并发症也可能影响诊断, 例如抑郁症可以分别与颅脑损伤和 PTSD 共同发生, 同样可以导致注意力受损、记忆力受损、易怒、疲劳等症状^[12]。这些都为颅脑损伤后 PTSD 的诊断带来困难。

脑震荡后遗症通常情况下可能与情感心理应激或神经损伤有关, 轻型颅脑损伤并不一定会导致脑震荡后遗症, 但 PTSD 与脑震荡后遗症的发生有关^[16]。颅脑损伤后 PTSD 患者伴发脑震荡后遗症的几率更高^[17]。研究显示 PTSD、颅脑损伤与脑震荡后遗症的关系是独立的, 颅脑损伤后发生 PTSD 患者的脑震荡后遗症发生风险, 比单独 PTSD 患者或颅脑损伤患者明显上升^[18]。由于 PTSD 可以促使脑震荡后遗症的发生, 并导致预后不良, 因此, 对颅脑损伤后发生 PTSD 情况进行评估极为重要。

4 颅脑损伤后 PTSD 的治疗

PTSD 的治疗可以分为药物治疗和非药物治疗两种。药物治疗中, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 的临床效果显著。舍曲林和帕罗西汀是 FDA 唯一批准针对 PTSD 治疗的两种药物, 均属于 SSRIs, 并且在临床随机对照试验中表现有治疗效果。氟西汀(另一种 SSRIs)、文拉法辛(血清去甲肾上腺素再摄取抑制剂)及哌唑嗪($\alpha 1$ 肾上腺素受体拮抗剂)对于减轻 PTSD 症状也有一定效果^[19]。心理治疗对于 PTSD 有着确切的治疗效果, 延长暴露疗法(prolonged exposure, PE) 是一种关注创伤人群的认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT), 目的在于通过想象创伤暴露来消除恐惧。另一种关注创伤的 CBT 是认知加工疗法(cognitive processing therapy, CPT), 目的在于通过重建 PTSD 导致的认知功能障碍发挥治疗作用。PE 和 CPT 广泛使用在退伍军人 PTSD 的治疗中具有一定的治疗效果^[20]。

由于颅脑损伤后 PTSD 的发生率很高, 而 PTSD 又会导致颅脑损伤预后不良, 所以对 PTSD 的鉴别和治疗十分重要。然而还没有足够的临床证据用于指导颅脑损伤后 PTSD 的治疗。因此, 在对 PTSD 进行治疗时应当考虑到患者个人情况的特殊性, 注意颅脑损伤在认知方面的后遗症是否会对治疗产生影响。当治疗可以改善某一症状但同时加重另一症状时, 需要权衡利弊选择最优的治疗方案。对有认知功能后遗症的颅脑损伤患者采取 CBT 治疗时应当格外注意, 颅脑损伤相关的失眠症会影响 PE 治疗中想象暴露疗法的效果^[21]。但无论是否有颅脑损伤病史, 患者的治疗依从性基本相似^[21]。对颅脑损伤后发生 PTSD 的患者, 采用改良后的 PE 治疗, PTSD 症状、治疗前后的抑郁症状都可以得到明显的改善^[22], 同时也可以减轻脑震荡后遗症^[23]。一些针对 PTSD 的药物治疗可能会为颅脑损伤患者带来风险。颅脑损伤患者出现病情加重、平衡障碍、感觉缺失的风险很高。治疗精神疾病的药物可能加重平衡障碍, 而安非他酮、马普替林、阿莫沙平会使病情加重的风险上升。因此, 在用药之

前应对可能出现的风险给予关注,小剂量起用,缓慢滴定,密切监控以防止病情恶化。

5 结语

颅脑损伤后 PTSD 在临床中尤其是参战退伍军人中十分普遍。大量统计学证据显示颅脑损伤是 PTSD 发病的重要危险因素,可能存在神经和心理两方面因素的参与,但具体机制还有待进一步研究。PTSD 与颅脑损伤后部分后遗症表现类似,加大了颅脑损伤后 PTSD 的诊断难度。对颅脑损伤后 PTSD 的治疗也比单纯 PTSD 的治疗要更为复杂。因此,未来应加强颅脑损伤后 PTSD 的现况研究,探寻其发生机制,制订更加准确的诊断方法,并进一步寻找有效的治疗药物靶点和治疗方案,提高颅脑损伤后 PTSD 的救治成功率。

参考文献(References)

- [1] Breslau N. Epidemiology of posttraumatic stress disorder in adults[A]. Beck J G, Sloan DM. The Oxford Handbook of Traumatic Stress Disorders[C]. New York: Oxford University Press, 2012: 84-97
- [2] Dohrenwend BP, Turner JB, Turse NA, et al. The psychological risks of Vietnam for U.S. veterans: A revisit with new data and methods[J]. Science, 2006, 313(5789): 979-982
- [3] Hoge CW, McGurk D, Thomas JL, et al. Mild traumatic brain injury in US soldiers returning from Iraq [J]. N Engl J Med, 2008, 358(5): 453-463
- [4] Schneiderman AI, Braver ER, Kang HK. Understanding sequelae of injury mechanisms and mild traumatic brain injury incurred during the conflicts in Iraq and Afghanistan: Persistent postconcussive symptoms and posttraumatic stress disorder[J]. Am J Epidemiol, 2008, 167(12): 1446-1452
- [5] Kontos AP, Kotwal RS, Elbin RJ, et al. Residual effects of combat-related mild traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2013, 30(8): 680-686
- [6] Kennedy JE, Leal FO, Lewis JD, et al. Posttraumatic stress symptoms in OIF/OEF service members with blast-related and non-blast-related mild TBI[J]. Neuro Rehabilitation, 2010, 26(3): 223-231
- [7] Bryan CJ, Clemans TA. Repetitive traumatic brain injury, psychological symptoms, and suicide risk in a clinical sample of deployed military personnel[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(7): 686-691
- [8] Wisco BE, Marx BP, Holowka DW, et al. Traumatic brain injury, PTSD, and current suicidal ideation among Iraq and Afghanistan U.S. veterans[J]. J Trauma Stress, 2014, 27(2): 244-248
- [9] Skopp NA, Trofimovich L, Grimes J, et al. Relations between suicide and traumatic brain injury, psychiatric diagnoses, and relationship problems, active component, US Armed Forces, 2001-2009 [J]. MSMR, 2012, 19(2): 7-11
- [10] Newsome MR, Mayer AR, Lin X, et al. Chronic Effects of Blast-Related TBI on Subcortical Functional Connectivity in Veterans[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2016, 22(6): 631-642
- [11] Prager EM, Bergstrom HC, Wynn GH, et al. The basolateral amygdala γ -aminobutyric acidergic system in health and disease[J]. J Neurosci Res, 2016, 94(6): 548-567
- [12] Lagarde E, Salmi LR, Holm LW, et al. Association of symptoms following mild traumatic brain injury with posttraumatic stress disorder vs. postconcussion syndrome [J]. JAMA Psychiatry, 2014, 71(9): 1032-1040
- [13] Miller DR, Hayes JP, Lafleche G, et al. White matter abnormalities are associated with chronic postconcussion symptoms in blast-related mild traumatic brain injury [J]. Hum Brain Mapp, 2016, 37(1): 220-229
- [14] Tsai J, Harpaz-Rotem I, Armour C, et al. Dimensional structure of DSM-5 posttraumatic stress disorder symptoms: results from the National Health and Resilience in Veterans Study [J]. J Clin Psychiatry, 2015, 76(5): 546-553
- [15] Daniels JK, Frewen P, Theberge J, et al. Structural brain aberrations associated with the dissociative subtype of post-traumatic stress disorder[J]. Acta Psychiatr Scand, 2016, 133(3): 232-240
- [16] Spira JL, Lathan CE, Bleiberg J, et al. The impact of multiple concussions on emotional distress, post-concussive symptoms, and neurocognitive functioning in active duty United States marines independent of combat exposure or emotional distress [J]. J Neurotrauma, 2014, 31(22): 1823-1834
- [17] Soble JR, Silva MA, Vanderploeg RD, et al. Normative Data for the Neurobehavioral Symptom Inventory (NSI) and post-concussion symptom profiles among TBI, PTSD, and nonclinical samples[J]. Clin Neuropsychol, 2014, 28(4): 614-632
- [18] O'Neil ME, Carlson KF, Storzbach D, et al. Factors associated with mild traumatic brain injury in veterans and military personnel: a systematic review[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2014, 20(3): 249-261
- [19] Raskind MA, Peterson K, Williams T, et al. A trial of prazosin for combat trauma PTSD with nightmares in active-duty soldiers returned from Iraq and Afghanistan [J]. Am J Psychiatry, 2013, 170(9): 1003-1010
- [20] Capehart B, Bass D. Review: Managing posttraumatic stress disorder in combat veterans with comorbid traumatic brain injury[J]. J Rehabil Res Dev, 2012, 49(5): 789-812
- [21] Davis JJ, Walter KH, Chard KM, et al. Treatment adherence in cognitive processing therapy for combat-related PTSD with history of mild TBI[J]. Rehabil Psychol, 2013, 58(1): 36
- [22] Wolf GK, Strom TQ, Kehle SM, et al. A preliminary examination of prolonged exposure therapy with Iraq and Afghanistan veterans with a diagnosis of posttraumatic stress disorder and mild to moderate traumatic brain injury[J]. J Head Trauma Rehabil, 2012, 27(1): 26-32
- [23] Cook JM, Dinnen S, Simiola V, et al. VA Residential Provider Perceptions of Dissuading Factors to the Use of Two Evidence-Based PTSD Treatments[J]. Prof Psychol Res Pr, 2014, 45(2): 136-142