

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.044

创伤后应激障碍机制的研究进展*

付予欣¹ 王非一凡² 程英¹ 田莎¹ 张倩月¹ 郑梦莹¹ 李昌琪^{3△}

(1 中南大学湘雅医学院 10 级 湖南长沙 410013; 2 中南大学湘雅医学院 09 级 湖南长沙 410013;

3 中南大学湘雅医学院 人体解剖与神经生物学系 湖南长沙 410013)

摘要: 创伤后应激障碍(Post-traumatic stress disorder; PTSD)是一种由严重强烈的伤害事件造成的精神障碍,随着近年来社会应激事件的增多和自然灾害的发生,创伤后应激障碍的发病率逐渐增高。同时为了研究对应的治疗方法,人们对创伤后应激障碍的机制进行了更深入的探索,也有了新的进展。本文着重从激素、神经营养因子、免疫系统等方面来总结创伤后应激障碍发生的生物学机制。激素方面,PTSD 主要与交感肾上腺髓质系统(Sympatho-adrenomedullary system, SAS)和下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的功能异常有关;神经营养因子方面,其产生与分泌的异常增加或减少可能是 PTSD 产生的重要机制;免疫系统方面,PTSD 可能与免疫系统相关的蛋白质、细胞的数量和功能变化有关。整合神经生物学与分子生物学、表观遗传学、蛋白质组学及分子影像学的成果将对 PTSD 的研究产生推动作用。

关键词: 创伤后应激障碍;激素;神经营养因子;免疫功能;机制

中图分类号: R749.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)11-2173-03

Research Progress of Post-traumatic Stress Disorder's Mechanism*

FU Yu-xin¹, WANG Fei-yi-fan², CHENG Ying¹, TIAN Sha¹, ZHANG Qian-yue¹, ZHENG Meng-ying¹, LI Chang-qi^{3△}

(1 10 grade, Xiangya School of Medicine Central South University, Changsha Hunan, 410013, China;

2 09 grade, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China;

3 Department of Anatomy and Neurobiology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT: PTSD (Post-traumatic stress disorder) is a mental disorder caused by a seriously intense damage event. Along with the increasing rate of social stress incidents and natural disasters which are common causes of post-traumatic stress disorder (PTSD), the morbidity of PTSD also rises progressively in recent years. Furthermore, there are many advances of PTSD's mechanism made in the exploration of corresponding therapy. We choose some aspects of illustration like hormone, neurotrophic factor, and immunity system to summarize the new improvement of biological mechanism of PTSD. In respect of hormones, PTSD associated with the dysfunction of Sympatho-adrenomedullary-system (SAS) and Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA). The activation of SAS results in calcium overload in hippocampal neurons which damages the cell membrane and organelle causing function disorders of cell. And abnormal concentration of corticotropin-releasing hormone and glucocorticoid inducing peripheral or central symptoms is the effect of dysfunction of HPA. In the aspect of neurotrophic factor, the abnormal increase or decrease of its production and secretion may be the important mechanism of PTSD. In the aspect of immunity system, PTSD may be associated with the number and functional changes of the immune-related proteins and cells. Integration of the achievements of neurobiology, molecular biology, epigenetics, proteomics, and molecular imaging will propel the development of PTSD research in the future.

Key words: Post-traumatic stress disorder; Hormone; Neurotrophic factor; Immune function; Mechanism

Chinese Library Classification (CLC): R749.5 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)11-2173-03

前言

创伤后应激障碍(Post-traumatic stress disorder; PTSD)属于严重的精神障碍,是由于严重的伤害事件(如生命威胁、严重物理性和心理伤害等)所引起的严重身心的不正常状态。PTSD 的主要症状在包括由于伤害性记忆不断出现在梦境中,干扰睡眠造成的恶梦和失眠;日常生活中正常场景唤醒对创伤事件的回忆,而引起的过度警觉和易受惊吓;甚至性格大变、变得易怒、情感解离、产生麻木感。

随着现代社会交通伤害、暴力事件等社会应激事件的增多和自然灾害(如地震、火山、洪水等)的发生,PTSD 亦成为影响创伤救治整体水平的重要因素之一,严重干扰了人民生活和社会秩序^[1]。为了更深入地了解 PTSD,以找到新的治疗方法,近年来有关 PTSD 的机制研究逐渐增多。下面我们试从以下几个方面来介绍 PTSD 的研究进展。

1 PTSD 与激素

应激反应中激素的作用主要是由交感肾上腺髓质系统

* 基金项目:中南大学大学生创新训练项目(YC12390)与国家自然科学基金资助项目(31171151)

作者简介:付予欣(1992-),女,临床医学专业五年制学生

△通讯作者:李昌琪,教授, E-mail:lichangqi2003@163.com

(收稿日期:2013-02-20 接受日期:2013-03-20)

(Sympatho-adrenomedullary system, SAS) 和下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴 (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 的兴奋激活来激发。当这两个系统发生异常, 将影响机体的整个应激过程。SAS 的主要中枢效应与应激时的兴奋、警觉有关, 并伴有紧张、焦虑的情绪反应, 该系统的外周效应主要表现为血浆肾上腺素、去甲肾上腺素 (Norepinephrine, NE) 浓度升高, 这一现象在 PTSD 患者中十分普遍且持续时间长^[2]。SAS 激活后, NE 能神经递质的大量释放促进了海马中的兴奋性氨基酸如谷氨酸的超常释放, 使突触后膜上的 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体激活增强, 从而引起细胞外 Ca^{2+} 大量内流, 导致胞内钙超载^[3]。钙超载可使线粒体能量代谢障碍, 胞内离子泵失效, 致使生物膜受损, 线粒体、内质网膜等细胞器释放 Ca^{2+} 增加, 细胞对 Ca^{2+} 的调控机制也失去作用, 最终严重影响神经元活性^[4]。过高的 Ca^{2+} 浓度还可激活细胞内大量钙调蛋白 (Calmodulin, CaM), CaM 与胞内多种 CaM 结合蛋白相互作用, 调节基因转录, 导致海马神经元功能紊乱^[5]。

HPA 的效应为: 下丘脑增加促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropin-releasing hormone, CRH) 分泌, 促使腺垂体的促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 分泌增加, 激活肾上腺皮质, 使血浆糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC) 水平升高。GC 可以调节应激时的物质、能量代谢水平, 同时其广泛的允许作用使儿茶酚胺类激素的警觉作用得以产生效应。CRH 是 HPA 激活的关键环节, 在神经内分泌的调整和对抗应激的行为适应等方面发挥了关键作用。E. Arzt 等发现急性注射的 CRH 会造成边缘脑区中特定的区域, 如海马、基底外侧杏仁核的细胞外信号调节激酶 1/2 (Extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 的激活, 而 ERK1/2 信号被认为与学习、记忆和情绪调节有关, 属于 MAPK 信号通路。这一作用是通过 CRH 的一型受体 (CRH receptor type 1, CRH-R1) 来完成的, 说明 CRH-R1 和下游 MAPK 信号通路在这些区域有功能联系^[6]。

有研究表明, 应激处理后表现出 PTSD 样行为的大鼠在海马 CA1 和 CA3 区显示出显著较高的 CRH 和 CRH-R1 mRNA 水平, 使磷酸化 ERK1/2 蛋白水平改变。而在应激暴露 48 小时后, 显微注射 CRH-R1 反义寡聚脱氧核苷酸到大鼠的背侧海马, 发现它们表现出的行为异常减少显著, 这与伴随的 BDNF 和 pERK1/2 蛋白水平相对上调有关^[7]。这也说明了 CRH 系统的失调可能导致各种涉及应激的精神疾病如 PTSD。

而 GC 则主要通过两类核受体结合, 分别为盐皮质激素受体 (Mineralocorticoid receptor, MR), 以及糖皮质激素受体 (Glucocorticoid receptor, GR) 来调节基因转录。在与 PTSD 发生密切相关的大脑边缘系统, 如海马、杏仁核都有 MR 和 GR 的共同表达^[8]。由于两种受体的结构差异, MR 与 GC 的亲合力大于与 GR 的亲合力, 由此也导致了它们功能上的差异。基础浓度的 GC 主要与高亲和力的 MR 结合, 发挥正常的生理调节作用; 应激引起的 GC 水平增高, 因而与低亲和力的 GR 结合增强, 导致对 GC 的负反馈作用, 由此可见 GR 的表达水平也可以调节 GC 的分泌。刘宁宇等^[9]研究发现, 大鼠经单一连续应激处理后发生 PTSD, 海马 MR 表现为持续下调状态, 而 GR 表达为短暂下调, 随后回调; 杜喆等^[10]研究发现, 在同样处理的大鼠杏仁中央核中, 则是 24 h 时 MR 表达明显下调, 7 d 后表达

持续上升, 而 GR 表达持续低于正常状态。

大量研究表明, 正常人在应激时, 会出现皮质激素分泌的一过性增高, 而 PTSD 患者可能是因为对糖皮质激素的敏感性增高而导致 HPA 负反馈抑制作用增强, 皮质醇水平较低于正常^[11]。目前人们广泛认同边缘系统中海马^[12]抑制 HPA 激活, 抑制 GC 的释放, 而杏仁核促进 HPA 激活, 增加 GC 的释放^[13]的观点。由此可推测这种敏感性改变是由海马、杏仁核等脑区的 GC 受体表达的异常导致的, 这种现象可能是 HPA 调节紊乱引发 PTSD 相关症状的重要因素之一。

2 PTSD 与神经营养因子

神经营养因子作为一类支持神经元生长、发育和功能完整性的重要脑内蛋白质, 因其在神经可塑性和突触效能变化中所发挥的作用, 在近年的 PTSD 机制研究中被逐渐涉及。如早期母婴分离的大鼠在成年后遭遇应激刺激后, 背侧和腹侧海马中的神经营养因子 (BDNF, NGF 和 NT-3) 增加, 这有可能与受应激者早年经历对其 PTSD 发展的影响机制有关^[14]。其中神经生长因子 (Nerve growth factor, NGF) 在脑中的含量会在应激之后升高^[15], 有人推测 NGF 能将记忆巩固与 PTSD 关联起来, 使 NGF 水平下降能预防或有效治疗 PTSD^[16]。但是被研究最多的是脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)。

BDNF 是在脑内主要分布在海马、杏仁核和皮质。在中枢神经系统发育过程中, 能防止神经元受损伤死亡、改善神经元的病理状态、促进受损伤神经元再生及分化等, 而且也是成熟的中枢及周围神经系统的神经元维持生存及正常生理功能所必需。

有研究表明暴露于应激条件下可导致大鼠海马 CA1 亚区 BDNF mRNA 和蛋白水平的显著下调, 同时大鼠出现焦虑样行为和恐惧程度增加, 说明 PTSD 与 BDNF 缺乏有关^[17]。

关于海马结构中 BDNF 缺失可能造成的影响, 有研究表明^[18], 束缚处理大鼠 2 小时后, 其在 3 或 9 天后 Morris 水迷宫中表现长期记忆都受到了损害, 损害程度与应激严重程度相符。而在束缚处理 8 小时后给予 7, 8-二羟基黄酮 (BDNF 受体 TrkB 的激动剂) 之后, 大鼠的长期空间记忆受到了保护。由于海马参与学习和记忆过程, 所以空间记忆的损失程度反映了海马功能的破坏程度。该实验结果说明了 BDNF 具有保护海马作用, BDNF 含量的减少所导致的海马功能障碍是 PTSD 发病机制的一部分。

而 BDNF 表达水平的变化可能与应激条件引起 BDNF 基因表观遗传标记改变有关。Roth TL^[19]等测定 PTSD 大鼠的海马内 BDNF 的 DNA 甲基化模式 (外显子 IV) 和基因表达水平, 发现社会心理应激显著增加了背侧海马的 BDNF DNA 甲基化, 相反地, 腹侧海马 (CA3) 的甲基化程度显著减少。因此可以推测 BDNF 基因的表观遗传标记改变将引发海马功能障碍。

关于 BDNF 的血清浓度变化的研究存在争议, 有研究表明 PTSD 患者 BDNF 血清浓度相对于正常人有显著降低^[20]; 也有研究指出在新近创伤应激的患者血清中 BDNF 的浓度有所升高, 而在很久以前受过创伤的患者血清中检测不到升高^[21]。

3 PTSD 与免疫系统改变

关于 PTSD 与免疫系统的研究相对较少,创伤后应激障碍通常引起免疫功能异常,但其机制尚未完全清楚^[2]。有实验表明 PTSD 患者 IL-4, IL-2, TNF α 水平异常,并发现这种外周免疫失调可能与 DNA 甲基化模式改变有关^[23]。另有实验发现, PTSD 患者单核细胞内 CBEB 蛋白水平较健康人低,提示 CREB 途径可能参与了创伤后应激障碍的病理生理机制^[24]。还有研究显示 PTSD 患者 NF- κ B 目标基因显著上调以及 CREB/ATF 目标基因的显著下调,揭示了单核细胞基因转录调控的改变对 PTSD 后炎症反应的影响^[25]。一些实验动物模型表明,外周血单核细胞的活性,可导致海马体积缩小、细胞丢失和创伤后应激障碍样症状;创伤性事件可以触发外周细胞的迁移,介导炎症反应,可能导致中枢神经系统的萎缩^[26]。

4 展望

PTSD 在神经生物学研究方面虽然取得一定进展,但在许多领域还不清楚。对 PTSD 的生物学研究表明,体内激素水平与功能的变化、神经营养因子的影响以及机体免疫系统调控都是影响 PTSD 的重要生物学因素。但每个 PTSD 患者的神经生物学变化不尽相同,这可能与疾病的不同阶段、不同类型及时间的创伤、创伤后到发病的时间和个人不同的性格特点有关。我们认为 PTSD 还将是未来研究的重点之一,分子生物学与神经生物学的结合、表观遗传学、蛋白质组学及分子影像学都将对 PTSD 的研究产生推动作用。不仅如此,整合其他领域的神经生物学成果也有利于 PTSD 机制的讨论,同时如何将 PTSD 研究进展与其他领域结合,也是将来要探讨的问题。

参考文献(References)

- [1] 黄国平,张亚林.对 PTSD 生物学机制的新认识及其治疗理念上的转变[J].医学与哲学,2004,25(5):27-29
Huang Guo-ping, Zhang Ya-lin. New cognition of PTSD biological mechanism and conversion of its treatment idea [J]. Medicine and philosophy, 2004, 25(5):27-29
- [2] Strawn JR, Geraciotti TD Jr. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder [J]. Depression and Anxiety, 2008, 25(3):260-271
- [3] 田玉娥,李敏.海马与创伤后应激障碍研究进展[J].中国行为医学科学, 2007,16(6):571-572
Tian Yu-e, Li Min. Research Progress of hippocampus and post-traumatic stress disorder [J]. Chin J of Behavioral Med Sci, 2007,16(6): 571-572
- [4] Siesjo BK, Elmer E, Janelidze S, et al. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure[J]. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1999, 73: 7-13
- [5] Morioka M, Hamada JI, Ushio Y, et al. Potential role of calcineurin for brain ischemia and traumatic injury[J]. Prog Neurobiol, 1999, 58: 1-30
- [6] E. Arzt, F. Holsboer. CRF signaling: molecular specificity for drug targeting in the CNS [J]. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27(10):531-538
- [7] Kozlovsky N, Zohar J, Kaplan Z, et al. Microinfusion of a corticotrophin-releasing hormone receptor 1 antisense oligodeoxynucleotide into the dorsal hippocampus attenuates stress responses at

- specific times after stress exposure [J]. Neuroendocrinol, 2012, 24(3): 489-503
- [8] Ronald E, Kloet De. Cortisol and PTSD: Animal studies and Clinical perspectives [C]. PTSD Scientific Symposium minute of Japanese Ministry of Education, 2005, 20
- [9] 刘宁宇,韩方,杜喆等.PTSD 样大鼠杏仁中央核糖皮质激素受体表达的变化[J].中国医科大学学报, 2008, 37(2):148-151
Liu Ning-yu, Han Fang, Du Zhe, et al. Expression changes of glucocorticoid receptor of Central nucleus of amygdaloid in PTSD-like Rats [J]. Journal of China medical university, 2008, 37(2):148-151
- [10] 杜喆,韩方,石秀玉.PTSD 样大鼠海马 MR 和 GR 变化的研究[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2007,16(6):695-699
Du Zhe, Han Fang, Shi Xiu-yu. Changes of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in hippocampal neurons of PTSD rats [J]. Chinese journal of histochemical and cytochemistry, 2007, 16 (6): 695-699
- [11] 张本,徐广明,王学义等.唐山大地震所致心理创伤后应激障碍患者神经内分泌的研究[J].河北精神卫生, 2002, 15(1):5-9
Zhang Ben, Xu Guang-ming, Wang Xue-yi, et al. Research in neuroendocrine of patients with psychological trauma stress disorder caused by Tangshan earthquake [J]. Hebei mental health, 2002, 15(1):5-9
- [12] 张彦慧,韩芳,石玉秀.穹窿切断后海马神经元 GR 表达变化的研究[J].中国组织化学与细胞化学杂志, 2006, 15(6):581-585
Zhang Yan-hui, Han Fang, Shi Yu-xiu. Expression of glucocorticoid receptor in hippocampal neurons after fornix transection [J]. Chinese journal of histochemical and cytochemistry, 2006, 15(6):581-585
- [13] Herman P, Ostrander MM, Mueller NK, et al. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis [J]. Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2005,29(8): 1201-1213
- [14] Faure J, Uys JD, Marais L, et al. Early maternal separation alters the response to traumatization: resulting in increased levels of hippocampal neurotrophic factors [J]. Metab Brain Dis, 2007, 22(2):183-195
- [15] Lipov E, Kelzenberg B. Sympathetic system modulation to treat post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of clinical evidence and neurobiology [J]. Journal of Affective Disorders, 2012, 15; 142 (1-3):1-5
- [16] Lipov E, Kelzenberg B, Rothfeld C, et al. Modulation of NGF by cortisol and the Stellate Ganglion Block - Is this the missing link between memory consolidation and PTSD? [J]. Med Hypotheses, 2012, 79(6):750-753
- [17] Bazak N, Kozlovsky N, Kaplan Z, et al. Pre-pubertal stress exposure affects adult behavioral response in association with changes in circulating corticosterone and brain-derived neurotrophic factor [J]. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34(6):844-858
- [18] Andero R, Daviu N, Escorihuela RM7, et al. 8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, blocks long-term spatial memory impairment caused by immobilization stress in rats [J]. Hippocampus, 2012, 22 (3):399-408
- [19] Roth TL, Zoladz PR, Sweatt JD, et al. Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder [J]. J Psychiatric Research, 2011, 45(7):919-926

- metal tracheal type stent for sealing cervical anastomotic leak after esophagectomy and gastric pull-up: pitfalls and possibilities [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008,85(4):354-356
- [7] Maas KW, Biere SS, Scheepers JJ, et al. Minimally invasive intrathoracic anastomosis after Ivor Lewis esophagectomy for cancer: a review of transoral or transthoracic use of staplers [J]. *Surg Endosc*, 2012,26(7):1795-1802
- [8] Johansson J, Oberg S, Wenner J, et al. Impact of proton pump inhibitors on benign anastomotic stricture formations after esophagectomy and gastric tube reconstruction: results from a randomized clinical trial[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5):667-673
- [9] Ahn HJ, Sim WS, Shim YM, et al. Thoracic epidural anesthesia does not improve the incidence of arrhythmias after transthoracic esophagectomy [J]. *Eur J Cardio thorac Surg*, 2005,28(1):19-21
- [10] Xue L, Pan T, Xu Z, et al. Multi-factor investigation of early postoperative cardiac arrhythmia for elderly patients with esophageal or cardiac carcinoma[J]. *World J Surg*, 2009, 33(12):2615-2619
- [11] Yang LW, Bai SX, Meng XL, et al. Estimation of morbidity risk in aged patients undergoing resections of esophagus carcinoma and gastric cardiac carcinoma using physiological and operative severity score[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006, 86(21):1457-1459
- [12] Lee JM, Lo AC, Yang SY, et al. Association of angiotensin-converting, enzyme insertion/deletion polymorphism with serum level and development of pulmonary complications following esophagectomy [J]. *Ann Surg*, 2005, 241(4):659-665
- [13] Hou JL, Gao K, Li M, et al. Increased N-terminal pro-brain natriuretic peptide level predicts atrial fibrillation after surgery for esophageal carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (16): 2582-2585
- [14] Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis[J]. *Radiation Oncol*, 2010,97(1):149-161
- [15] Benedix F, Schulz HU, Scheidbach H, et al. Successful conservative treatment of chylothorax following oesophagectomy - a clinical algorithm[J]. *S Afr J Surg*, 2010,48(3):86-88
- [16] Callari C, Penetta S, Diana M, et al. Multimedia manuscript. Thoracoscopic management of chylothorax after esophagectomy [J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(4):1160
- [17] Cagol M, Ruol A, Castoro C, et al. Prophylactic thoracic duct mass ligation prevents chylothorax after transthoracic esophagectomy for cancer[J]. *World J Surg*, 2009,33(8):1684-1686
- [18] Jianjun Q, Song Z, Yin L, et al. Thorac. Cardiovasc [J]. *Surg*, 2008,56 (2):103-105
- [19] Komuro H, Kudou S, Matsubara M, et al. Thoracoscopic treatment of chylothorax after patch repair of congenital diaphragmatic hernia[J]. *J Pediatr Surg*, 2010,45(8):1748-1750
- [20] Vallbomer D, Holscher AH, Herbold T, et al. Diaphragmatic hernia after conventional or laparoscopic-assisted transthoracic esophagectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007,84(6):1847-1852
- [21] Willer BL, Worrell SG, Fitzgibbons RJ Jr, et al. Incidence of diaphragmatic hernias following minimally invasive versus open transthoracic Ivor Lewis McKeown esophagectomy [J]. *Hernia*, 2012, 16(2):185-190
- [22] Gelpke H, Grieder F, Decurtins M, et al. Recurrent laryngeal nerve monitoring during esophagectomy and mediastinal lymph node dissection[J]. *World J Surg*, 2010,34(10):2379-2382
- [23] Noshiro H, Iwasaki H, Kobayashi K, et al. Lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve by a minimally invasive esophagectomy in the prone position for thoracic esophageal cancer [J]. *Surg Endosc*, 2010,24(12):2965-2973

(上接第 2175 页)

- [20] Dell'osso L, Carmassi C, Del Debbio A, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(5):899-902
- [21] Hauck S, Kapczinski F, Roesler R, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(3):459-462
- [22] Wang Ling, Gao Yan-hong. Effect of post-traumatic stress disorder on immune function and myocardium enzyme [J]. *Journal of Chinese PLA Postgraduate Medical School*, 2010, 11:5-8
- [23] Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, et al. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011, 156B(6): 700-708
- [24] Claudia Martini1, Eleonora Da Pozzo1, Claudia Carmassi1. Cyclic adenosine monophosphate responsive element binding protein in post-traumatic stress disorder [J]. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2013, 14(5): 396-402
- [25] O'Donovan A, Sun B, Cole S, et al. Transcriptional control of monocyte gene expression in post-traumatic stress disorder [J]. *Disease Markers*, 2011, 30(2-3):123-132
- [26] Andrews JA, Neises KD. Cells, biomarkers, and post-traumatic stress disorder: evidence for peripheral involvement in a central disease [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(1):26-36