

创伤后应激障碍 (PTSD) 的生物学研究概述 *

张娅玲¹ 白艳秋² 彭正午¹ 颜志鹏¹ 谭庆荣^{1△}

(1 第四军医大学西京医院心身科 陕西 西安 710032 2 中国科学院北京基因组研究所 北京 100029)

摘要 创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)是灾害后精神及行为障碍的一种重要表现形式,具有发病率及患病率高、病程长、疗效差等特点,严重影响了临床救治。对于创伤后应激障碍发病机制及其防治的研究日益受到关注。致力于 PTSD 研究的研究者,从行为学、神经内分泌等宏观研究,到形态学、细胞分子生物学等功能研究,再到临床实验研究,做了大量的工作,得到了许多具有实际指导意义的结果。本文针对国内外研究者近年来在这方面的研究现状进行综述,从宏观上为 PTSD 后续的研究提供一些循证的证据。

关键词 创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD) PTSD 动物模型 内分泌学 影像学 形态学

中图分类号 R64,B845.67 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 01-172-04

Biology Research of posttraumatic stress disorder*

ZHANG Ya-ling¹, BAI Yan-qiu², PENG Zheng-wu¹, YAN Zhi-peng¹, TAN Qing-Rong^{1△}

(1 Department of Psychosomatics, Xi'jing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi Province 710032, PR China;

2 Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100029, PR China)

ABSTRACT: Posttraumatic stress disorder (PTSD) is an important representation of psychiatric and behavior disorder after stress, and it characterized by high incidence, high rate of sicken, long course of diseases, and can not well curative effect. There were more attention to the mechanism, prevention and cure of PTSD. Researchers devoted themselves to PTSD study have got many practise directive signification results from there study, including macroscopic research such as behavior, endocrinology; structural and functional research based on morphology and cell-molecular biology; clinical trial. Here, we briefly review the recent basic research of PTSD, in order to give a glance to the research in PTSD.

Key words: Posttraumatic stress disorder (PTSD); animal models of PTSD; endocrinology; imaging; morphology

Chinese Library Classification(CLC): R 64, B845.67 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)01-172-04

创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)是灾害后精神及行为障碍的一种重要表现形式,具有发病率及患病率高、病程长、疗效差等特点,严重影响了临床救治^[1]。PTSD 症状主要表现为对创伤事件的病理性重现 (re-experiencing)、对创伤相关线索的回避 (avoidance)、持续性的高唤醒 (hyper-arousal),以及对创伤经历的选择性遗忘和情感麻木 (emotional numbing),患者因此而感到痛苦不堪。PTSD 症状一般在遭受创伤后数日甚至数月后出现,病程可长达数年^[2]。近年来,随着我国突发性灾害的增多,突如其来的如矿难、地震、旱涝等灾害,均可能造成 PTSD 的高发。因此,探究 PTSD 的发生机制,对于其防治非常必要。本文对 PTSD 的研究现状进行综述,以期对于 PTSD 研究有一个宏观上的认知,从而更好的促进 PTSD 发病机理及其防治的研究。

1 行为学研究

在药理学、神经科学、精神病学甚至包括分子生物学等诸多学科领域中,行为学指标已日益受到广泛重视。行为学指标多用于对实验动物高级神经系统活动的整体功能、运动功能和

精神状态的研究,较之其他生理和生化指标,行为学指标具有全面反映实验动物整体状态的作用,对之进行细致深入的研究,有着十分重要的意义^[3]。

随着目前行为学概念、行为学实验设备及分析软件的不断升级,行为学的研究日益方便,实验过程更加精细,实验结果以及数据分析的不确定因素得以避免,从而研究结果也日趋可靠、准确。

在 PTSD 的研究过程中,行为学手段不可避免的发挥着重要的作用,因而引发了 PTSD 动物模型构建的必要性。PTSD 动物模型和其他应激后动物脑部的变化对于我们从神经生物学的角度理解疾病的发生发展过程,有着非常重要的作用。虽然至今没有理想的 PTSD 动物模型,但是,目前存在的模型都能够在不同程度上部分模拟人类创伤后应激障碍的症状,从而能够依赖这一模型来认识神经系统出现一系列现象的机制^[4,5]。

目前,经典的动物模型包括:(a)捕食应激(predator stress), (b)社会应激(social defeat), (c)电击(shock), (d)束缚+电击(restraint and shock), (e)单次延长应激(serial prolonged stress, SPS)。不同的动物品系以及基因敲出和基因重组品系也为研究

* 基金项目 全军“十一五”指令性课题(08BMZX04-3) (08Z031) 国家自然科学基金(30870886)

作者简介 张娅玲(1983-),女,硕士,主要研究方向 PTSD 的防治研究。电话 029-84771141-615, E-mail zy1141@163.com

△通讯作者 谭庆荣, E-mail: xskzhu@fmmu.edu.cn

(收稿日期 2010-07-28 接受日期 2010-08-30)

提供了广泛的资源^[2,4,5]。

基于这些经典模型,PTSD 动物模型的构建有着长足的发展。2001 年,王庆松等通过边缘系统电刺激的方法,建立了较好显示 PTSD 主要临床表现的动物模型^[1]。2002 年,肖凯等利用频率 25Hz、波宽 1ms、串长 10s、串隔 7min、强度 100 μ A 的恒流、单脉冲电流,反向惊厥阈下电刺激海马,并定量检测了实验动物海马组织匀浆及线粒体 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-ATP 酶活性改变^[6]。2003 年,王禾在其博士毕业论文中,采用电击加幽闭制作了大鼠 PTSD 实验动物模型^[3]。2007 年,杜喆等运用 PTSD 的 SPS 模型,研究了 PTSD 的相关机制^[7]。陶嵘等运用情景恐惧记忆模型研究 PTSD 相关的神经机制^[8]。2008 年,王文等在 SPS 模型的基础上,成功构建了改良的 SPS 模型,即 $\pm$ SPS 或者 SPS&S^[9]。刘宁宇等应用 SPS 模型研究 PTSD 样大鼠杏仁中央核糖皮质激素受体表达的变化^[10];袁辉等依赖 SPS 模型研究 PTSD 样大鼠海马神经元凋亡及 ACP (Acid phosphatase 酸性磷酸酶) 的变化^[11]。杜喆等凭借 SPS 动物模型研究创伤后应激障碍 (PTSD) 大鼠下丘脑内促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 和精氨酸加压素 (AVP) 表达的变化^[12],研究 PTSD 样大鼠海马神经元溶酶体 (LY) 及线状溶酶体 (NLY) 的变化^[13]。丁金兰等运用该 SPS 模型,观察了 PTSD 大鼠杏仁核神经元细胞凋亡相关基因的表达与细胞凋亡的发生,从杏仁核神经元细胞凋亡揭示了 PTSD 的部分发病机制^[14]。2009 年,李慢等应用 SPS 模型研究 PTSD 样大鼠蓝斑核盐皮质激素受体表达的变化^[15]。肖冰等利用 SPS 模型观察 PTSD 样行为异常大鼠杏仁核神经元 CaM 依赖性蛋白激酶 II α (CaMKII α) 及磷酸化 CaM 依赖性蛋白激酶 II α (pCaMKII α) 表达的变化^[16],PTSD 样行为异常大鼠杏仁核 Ca²⁺/CaM 的改变^[17],研究 PTSD 大鼠大脑前额皮质神经元细胞色素氧化酶 (COX) 的表达变化^[18]。刘冬娟等在 SPS 模型的基础上,研究了 PTSD 大鼠杏仁核神经元和突触的超微结构^[19];丁金兰等借助 SPS 模型探讨了大鼠在 PTSD 后杏仁核学习记忆的变化^[20]。

从以上循证数据看来,SPS 模型在国内的应用有着很大的空间,鉴于此模型,PTSD 的相关机制及其他相关蛋白分子的研究,在各个中心越来越热门。但是,众观国外杂志上关于 PTSD 的研究,基于小鼠的 PTSD 动物模型也有报道。1996 年,Pyne RS 等用电刺激技术构建 PTSD 的小鼠模型,研究了其行为学反应及惊跳反应情况,成功模拟了 PTSD 患者类似的行为学症状^[21]。2006 年,Li S 等运用足底电刺激 (0.8 mA, 10 s) 2 天,随后进行 3 周的条件暗示,以雄性 ICR 小鼠,构建了 PTSD 的小鼠模型,并研究丙戊酸钠及地西泮对此 PTSD 模型的行为学改善作用^[22]。2007 年,Siegmund A 和 Wotjak CT 以 C57BL/6N 和 C57BL/6Jola 小鼠,运用单次足底电刺激构建 PTSD 动物模型,研究条件化及敏感化刺激在此两品系中的偏爱化。2008 年,Pibiri F 等运用社会孤立原理,将小鼠孤立饲养 3-4 周,成功构建了 PTSD 的小鼠模型,并且研究了其中的相关机制^[23]。Tamaki K 等运用强迫游泳 3h 这一应激反应,研究小鼠海马基因及蛋白的表达变化情况^[24]。2010 年,Kung JC 等运用足底电刺激以野生型及脑啡肽基因敲出后的小鼠构建模型,研究 PTSD 症状的表现,从而说明脑啡肽表达不足易诱发 PTSD^[25]。

国内外的对于大、小鼠 PTSD 模型的应用,充分说明 PTSD 模型构建的必要性。能够模拟并且很好地反应 PTSD 症状的动

物模型,能够为 PTSD 的诊治提供较为有利的研究工具。目前,PTSD 动物模型仍没有一个明确的界定,为此,PTSD 动物模型构建的研究任务,仍然需要研究者在目前模型的基础上,开发更为理想的模型。

2 内分泌学研究

在 PTSD 的研究过程中,有了较为有利的工具,研究者就会迫不及待地运用有利的工具,不仅仅满足于进行表型的研究,更加注重对出现这种行为表型的原因的追究。

PTSD 的神经生物学研究揭示,去甲肾上腺素 (norepinephrine)、5-羟色胺 (serotonin)、谷氨酸 (glutamate),以及下丘脑-垂体轴 (hypothalamic-pituitary axis) 等神经内分泌系统调节的紊乱与 PTSD 的发生密切相关^[26]。Yehuda R 在 2005 年,系统总结了 PTSD 时尿中皮质醇、24h 皮质醇、以及应激时皮质醇的水平,并阐述了促皮质释放因子 (CRF)、促肾上腺皮质激素 (ATCH)、糖皮质激素结合蛋白 (Corticosteroid binding globulin, CBG)、糖皮质激素受体 (Glucocorticoid receptors, GR)、缩胆囊素受体 (The cholecystokinin tetrapeptide, CCK) 在 PTSD 时的表达水平,HPA 轴的变化是复杂的,其变化可能与 PTSD 的不同症状相对应,包括 PTSD 发生的危险因素^[27]。2008 年,杜喆等在其构建的 PTSD 动物模型的基础上进行研究,提示 PTSD 大鼠下丘脑 CRF 和 AVP 表达上调,CRF 在 AVP 的协同下调节糖皮质激素的水平,PTSD 大鼠下丘脑内 CRF 和 AVP 的表达变化可能与海马神经元盐皮质激素受体 (MR) 和糖皮质激素受体 (GR) 变化相关^[12]。

总之,国内外关于 PTSD 发生的神经内分泌学研究络绎不绝,神经内分泌学是一门深厚的学问,其研究在 PTSD 领域也较为表浅,还有待于国内外研究者深入细致的发掘,从而为 PTSD 的界定寻找一个神经内分泌学领域的标准,为 PTSD 的发生及诊治提供新的视野、寻找新的相关靶点。

3 影像学研究

PTSD 属于精神疾病的范畴,其发生、发展与脑部器官的变化密切相关。在目前行为学研究盛行之际,影像学的研究也逐步受到青睐。影像学手段的运用,能后为 PTSD 的研究提供一个视觉上的决断。

大多数影像学研究显示,PTSD 患者海马体积缩小^[28]、神经元排列紊乱、突起变短,亦有研究显示,大脑白质发生非特异性损害^[29,30]。严重的应激反应除了引起脑功能的改变外,如果处理不当会产生系列的神经生物学改变而在多个层次上影响脑发育。HPA 轴的结构和功能紊乱,胼胝中央部分和海马、杏仁核发育异常,额叶和小脑蚓部的兴奋能力降低,眶额回的前扣带回的体积变小,最后延及杏仁核,导致其对激活神经系统的抑制作用减弱^[30]。

影像学的研究主要基于核磁共振成像以及其他已经成熟的影像学技术的应用,来研究脑部各个组织器官的微妙变化,从而为 PTSD 的诊疗提供一个新的标准及靶点。

4 形态学研究

无论是行为学研究,还是内分泌系统的变化,或者是影像学手段的应用,主要都是以整个复杂的生物体为目标,其体内

复杂的变化能够真实地反映 PTSD 的发生、发展过程,但是,这一研究从宏观的角度分析微观的变化,可能会把握不全。因此,非常有必要在离体的条件下,研究 PTSD 发生、发展的相关因素。

研究表明,创伤后应激障碍中长时间留存的恐惧性记忆、高唤醒等症状与大脑杏仁核、内侧前额叶皮层和海马三个脑区及 HPA 轴负反馈功能增强密切相关。其中杏仁核活动增强是条件性恐惧记忆获得、保持和表达的关键神经基础。内侧前额叶皮层对杏仁核的去抑制及海马向杏仁核传递的威胁性环境信息,促进创伤后应激障碍症状的出现。在经历创伤应激后糖皮质激素受体的上调及多巴胺活动的增强是创伤后应激障碍产生的主要神经基础^[2]。

5 细胞分子水平 - 结构及小分子生物学功能研究

形态学与影像学研究在一定程度上互相验证,为 PTSD 的发病机制及其治疗策略的研究提供结构上的证据。在发生这一系列变化之前,往往已经发生了一系列神经生化及生物分子水平上的变化,从而影响这些组织结构的发育。由此使得分子生物学及细胞生物学的研究非常迫切,弄清楚其发生、发展的神经生物学机制,对于 PTSD 的预防和治疗意义重大。

Broekman BF 等对 PTSD 发生的相关基因进行了综述,包括 8 个候选基因:the serotonin (5-HTT)、dopamine (DRD2, DAT)、glucocorticoid (GR), GABA (GABRB), apolipoprotein systems (APOE2)、rain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neuropeptide Y (NPY)^[31]。Norrholm SD 和 Ressler KJ 在其研究中提示 5-HT、FKBP5、Dopamine β -hydroxylase (DBH) 与 PTSD 的发生相关^[32]。Su TP 等在其研究中阐明,应激时,外周血单核细胞中 P11 (S100A10-protein) mRNA 的表达将会改变,这一改变可以作为区分 PTSD、双向情感障碍 (BP)、重度抑郁障碍 (MDD) 和精神分裂症 (SCZ) 的标准^[33]。在以上研究的基础上, Zhang L 等发表文章,阐述了 P11 的改变可能是通过糖皮质激素受体来调节的^[34]。在其另一篇报道中,详细阐述了可以作为 PTSD 的生物标记,按照用途将这些标记分为:先兆预示型 (Antecedent)、筛选型 (Screening)、诊断型 (Diagnostic)、程度定量型 (Staging) 和病程发展型 (Prognostic),并且列出了可能作为 PTSD 生物标记的 24 个蛋白分子^[35]。同一时间, Ursano RJ 等阐述 5-HT (2A) receptor, the glucocorticoid receptor, p11, mitochondrial genes and cannabinoids 的研究,为理解 PTSD 时大脑的功能提供了新的视角^[36]。

除了以上的受体蛋白外,机体中存在的一些酶蛋白,在 PTSD 的发生过程中也有变化。肖冰等对 PTSD 模型大鼠杏仁核细胞色素氧化酶 (COX) 及 Caspase 3 mRNA 表达的变化进行了研究,应用酶组化检测 COX 的表达,采用逆转录-聚合酶链式反应 (RT-PCR) 技术检测细胞色素氧化酶 II 亚基 (COII) 及 Caspase 3 mRNA 在 PTSD 杏仁核神经元的表达,结果表明: PTSD 大鼠杏仁核神经元细胞质内 COX 活性和 COII mRNA 表达水平明显低于正常对照组,SPS 7d 时最低。Caspase 3 mRNA 表达于 SPS 刺激后逐渐上调,于 SPS 7d 时表达最高^[37]。刘冬娟等对 PTSD 样大鼠大脑前额皮质神经元细胞色素氧化酶 (COX) 光电镜变化进行了研究,结果表明 PTSD 的发病机制可能与 COX 活性表达变化相关,线粒体中的 COX 释放至胞质中,其酶活性发生了改变,使大脑前额皮质有氧代谢功能降

低,进而导致大脑前额皮质神经元的细胞能量代谢障碍^[18]。

目前,在动物模型或者是 PTSD 患者的分子生物学研究过程中,较多的、潜在的生物标记先后被发现,各种蛋白分子,包括存在于机体内的各类受体、酶、分子伴侣,都值得关注。但是,这些标记物均没有很好的得到证实^[29]。利用较为理想的方法来验证这些生物学标记势在必行。这就需要科学家利用更多的动物模型及先进的研究方法,发挥实事求是、求真探索的精神,致力于这方面的研究。

关于 PTSD 分子生物学上的研究不仅仅局限于这些,凡是涉及生物体内的各类分子及蛋白,均有可能是其发病的诱因。从基因学的角度来考虑,基因型也与 PTSD 的发生、发展密切相关。要深入探究分子机制,以及其可能的诱导信号途径,任重而道远。

6 展望

PTSD 的研究,在国内外都备受关注。研究者们从不同角度各个方面不断进行着探索,也得到了很多有实际指导意义的结果,对于其研究起到了一定的推动作用。但是,PTSD 发生发展的具体机制,尚不十分清楚。要明确其机理,还需要研究者在基础研究方面不断深入,充分把握现有的模型资源及研究技术,发觉更多更令人振奋的结果,为临床工作者提供更多、更细致的关于其发生、发展的机制,进而为这方面的临床诊治提供强有力的基础支持。动物行为学模型的建立能够为研究者提供良好的在体研究模型,这类模型应该能够模拟 PTSD 的部分症状,令研究者充分把握 PTSD 的表型,进而利用此类模型深入的研究疾病发生、发展的内在机理。目前,存在的 PTSD 动物模型,在不同层面上各领风骚,如何才能将这些模型很好的结合起来为此类疾病的研究搭建更为广阔的研究平台,是各位研究者们面临的严峻问题。这就涉及神经内分泌及影像学、分子生物学等手段的充分应用,这些研究手段的应用,让研究者在深层次上理解其发生、发展的缘由,只有让这些研究手段成为研究者手中强有力的探索工具,才能让该领域的研究不断深入,从微观到宏观,又从宏观来把握微观,得到的研究结果环环相扣,真实可靠,才能给 PTSD 患者的康复提供美好的前景。在未来,随着各种研究技术的不断进步发展,对于 PTSD 的研究将会越来越深入,其发生、发展的机理将会在研究者的不懈努力中,逐渐呈现在各位面前,结合临床医生对于患者的把握,相信,PTSD 的基础研究,将会为其诊疗及防治提供强有力的数据保证,为患者重新回归社会搏来黎明前的曙光。

参考文献 (References)

- [1] 王庆松, 张建华, 张汝. 大鼠海马惊厥阈下电刺激 PTSD 模型的建立[J]. 解放军医学杂志, 2001, 26(5): 388-390
Wang Qing-song, Zhang Jian-hua, Zhang Ru. Development of animal model of PTSD under the electro stimulation in rat hippocampus[J]. Med J Chin PLA, 2001, 26(5): 388-390
- [2] 安献丽, 郑希耕. 创伤后应激障碍的动物模型及其神经生物学机制[J]. 心理科学进展, 2008, 16(3): 371-377
An Xian-li, Zheng Xi-geng. The animal model of PTSD and its neurobiological mechanism [J]. Advances in Psychological Science, 2008, 16(3): 371-377
- [3] 王禾. PTSD 动物模型的制备及其发病机理的研究[D]. 第三军医大学, 2003: 1-84
Wang He. The study of animal model of PTSD and its pathology

- mechanism[D]. The Third Military Medical University, 2003:1-84
- [4] Ursano RJ, Li H, Zhang L, et al. Models of PTSD and traumatic stress: the importance of research "from bedside to bench to bedside" [J]. Prog Brain Res, 2008,167:203-15
- [5] Adamec R, Holmes A, Blundell J. Vulnerability to lasting anxiogenic effects of brief exposure to predator stimuli: sex, serotonin and other factors-relevance to PTSD [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2008,32(7):1287-92
- [6] 肖凯, 王庆松. PTSD 样情感行为异常大鼠脑组织 ATP 酶活性改变 [J]. 西南国防医药, 2002,12(3):204-207
Xiao Kai, Wang Qing-song. Alteration of ATPase activities in hippocampi of rats with PTSD-like behavior [J]. Medical Journal of National Defending forces in Southwest China, 2002,12(3):204-207
- [7] 杜喆, 韩芳, 石玉秀. 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):695-700
Du Zhe, Han Fang, Shi Yu-xiu. Changes of Mineralocorticoid receptors and glucocorticoid receptors in hippocampal neurons of PTSD rats [J]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2007,16(6):695-700
- [8] 陶嵘, 张亚林, 王芙蓉, 等. 创伤后应激障碍大鼠模型的情景恐惧记忆神经机制的研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2007,15(3):314-317
Tao Rong, Zhang Ya-lin, Wang Fu-rong, et al. Neurological Mechanism of Contextual Fear Memory of Rat Model of Post-traumatic Stress Disorder [J]. Chinese Journal of Clinical Psychology, 2007,15(3):314-317
- [9] Wang W, Liu Y, Zheng H, et al. A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder [J]. Neurosci Lett, 2008,441(2):237-41
- [10] 刘宁宇, 韩芳, 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 Receptors in the Central Amygdaloid Nucleus of PTSD-like Rats[J]. Journal of China Medical University, 2008,37(2):148-151
- [11] 袁辉, 韩芳, 石玉秀. PTSD 样大鼠海马神经元凋亡及其 ACP 变化的研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2008,17(1):100-105
Yuan Hui, Han Fang, Shi Yu-xiu. Expression of ACP and apoptosis in hippocampal neurons in animal model of PTSD [J]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2008,17(1):100-105
- [12] 杜喆, 韩芳, 石玉秀. PTSD 样大鼠下丘脑中 CRF 和 AVP 的变化 [J]. 中国医科大学学报, 2008,37(4):462-464,467
Du Zhe, Han Fang, Shi Yu-xiu. Changes of CRF and AVP in the Hypothalamus Neurons in PTSD Rat [J]. Journal of China Medical University, 2008,37(4):462-464,467
- [13] 袁辉, 韩芳, 石玉秀. PTSD 样大鼠海马神经元溶酶体与线粒体溶酶体的观察[J]. 中国医科大学学报, 2008,37(4):433-435
Yuan Hui, Han Fang, Shi Yu-xiu. Study on the Lysosomes and Mitochondria Expression in Hippocampal Neurons in PTSD Rats of PTSD[J]. Journal of China Medical University, 2008,37(4):433-435
- [14] 丁金兰, 韩芳, 石玉秀. PTSD 与杏仁核神经元细胞凋亡的关系[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2008,17(5):421-426
Ding Jin-lan, Han Fang, Shi Yu-xiu. Expression of apoptosis-related genes Bax and Bcl-2 in amygdala neurons of PTSD rats [J]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2008,17(5):421-426
- [15] 李慢, 韩芳, 石玉秀. PTSD 样大鼠蓝斑核盐皮质激素受体表达变化的研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2009,(4):401-404
Li Man, Han Fang, Shi Yu-xiu. Changes of Mineralocorticoid receptors in locus ceruleus neurons of PTSD-like rats [J]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2009,(4):401-404
- [16] 肖冰, 韩芳, 石玉秀. PTSD 大鼠杏仁核 CaMKII α 及 pCaMKII α 表达的变化[J]. 解剖科学进展, 2009,15(4):396-399
Xiao Bing, Han Fang, Shi Yu-xiu. Expression alteration of CaMKII α and pCaMKII α in amygdala neurons in PTSD rats[J]. Progress of Anatomical Science, 2009,15(4):396-399
- [17] 肖冰, 韩芳, 石玉秀. PTSD 样行为异常大鼠杏仁核 Ca²⁺/CaM 的改变[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2009,(4):359-363
Xiao Bing, Han Fang, Shi Yu-xiu. Expressions of Ca²⁺ and calmodulin in amygdala of rats with post-traumatic stress disorder like behavior. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2009,(4):359-363
- [18] 刘冬娟, 肖冰, 刘婷婷, 等. PTSD 样大鼠大脑前额皮质神经元 COX 光电镜变化的研究[J]. 解剖科学进展, 2010,(1):1-4
Liu Dong-juan, Xiao Bing, Liu Ting-ting, et al. Study on COX expression in cerebral prefrontal cortex neuron in PTSD rats under light and electron microscope [J]. Progress of Anatomical Science, 2010,(1):1-4
- [19] 刘冬娟, 韩芳, 刘宁宇, 等. PTSD 大鼠杏仁核神经元和突触的超微结构研究[J]. 解剖科学进展, 2009,15(1):17-20
Liu Dong-juan, Han Fang, Liu Ning-yu, et al. Apoptosis and synaptic ultrastructure of amygdala neurons in rats of Post-traumatic Stress Disorder[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2009,15(1):17-20
- [20] 丁金兰, 韩芳, 石玉秀, 等. 创伤后应激障碍大鼠杏仁核 LTP 及乙酰胆碱酯酶表达的变化[J]. 解剖科学进展, 2009,15(2):212-215
Ding Jin-lan, Han Fang, Shi Yu-xi, et al. Expression of AChE and LTP in Amygdala Neurons of PTSD[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2009,15(2):212-215
- [21] Pynoos RS, Ritzmann RF, Steinberg AM, et al. A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders[J]. Biol Psychiatry, 1996,39(2):129-34
- [22] Li S, Murakami Y, Wang M, et al. The effects of chronic valproate and diazepam in a mouse model of posttraumatic stress disorder[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2006,85(2):324-31
- [23] Pibiri F, Nelson M, Guidotti A, et al. Decreased corticolimbic allopregnanolone expression during social isolation enhances contextual fear: A model relevant for posttraumatic stress disorder [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008,105(14):5567-72
- [24] Tamaki K, Kamakura M, Nakamichi N, et al. Upregulation of Myo6 expression after traumatic stress in mouse hippocampus [J]. Neurosci Lett, 2008,433(3):183-7
- [25] Kung JC, Chen TC, Shyu BC, et al. Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: Over-sensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder[J]. J Biomed Sci, 2010,17(1):29
- [26] Ravindran LN, Stein MB. Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities[J]. Brain Res, 2009,1293:24-39
- [27] Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD [J]. Handb Exp Pharmacol, 2005,(169):371-403
- [28] 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. advances in research of Hippocampus and Post-trauma Stress Disorder [J]. Chin J of Behavioral Med Sci, 2007,16(6):571-572

2010,94(2):509-14

- [25] Tran-Khanh N, Chevrier A, Lascau-Coman V, et al. Young adult chondrocytes proliferate rapidly and produce a cartilaginous tissue at the gel-media interface in agarose cultures [J]. Connect Tissue Res, 2010,51(3):216-23
- [26] McDevitt CA, Wildey GM, Cutrone RM. Transforming growth factor-beta in a sterilized tissue derived from the pig small intestine submucosa[J]. J Biomed Mater Res A, 2003,67(2):637-640
- [27] Tan B, Wei RQ, Yang ZM, et al. Experiment of oral mucosa epithelial cells cultured on small intestinal submucosa in vitro [J]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2010,28(1):76-80
- [28] Ricotti L, Taccola S, Pensabene V, et al. Adhesion and proliferation of skeletal muscle cells on single layer poly (lactic acid) ultra-thin films[J]. Biomed Microdevices, 2010,12(5):809-19
- [29] Endres M, Abbushi A, Thomale UW, et al. Intervertebral disc regeneration after implantation of a cell-free bioresorbable implant in a rabbit disc degeneration model[J]. Biomaterials, 2010,31(22):5836-41
- [30] Davis ME, Hsieh PC, Grodzinsky AJ, et al. Custom design of the cardiac microenvironment with biomaterials[J]. Circ Res, 2005,97:8-15
- [31] Scott R, Marquardt L, Willits RK, et al. Characterization of poly (ethylene glycol) gels with added collagen for neural tissue engineering[J]. J Biomed Mater Res A, 2010,93(3):817-23
- [32] Singh L, Kumar V, Ratner BD. Generation of porous microcellular85/15 poly(DL-lactide-co-glycolide) foams for biomedical applications[J]. Biomaterials, 2004,25(13):2611
- [33] Yao L, Wang S, Cui W, et al. Effect of functionalized micropatterned PLGA on guided neurite growth [J]. Acta Biomaterials, 2009,5 (2): 580-588
- [34] Kuo CK. Cartilage tissue engineering:its potential and uses [J]. Curr Opin Rheumatol, 2006,18(1):64-73
- [35] Wang W, Li B, Li Y, et al. In vivo restoration of full-thickness cartilage defects by poly (lactide-co-glycolide) sponges filled with fibrin gel, bone marrow mesenchymal stem cells and DNA complexes[J]. Biomaterials, 2010,31(23):5953-65
- [36] Woo YI, Park BJ, Kim HL, et al. The biological activities of (1,3)-(1,6)-beta-d-glucan and porous electrospun PLGA membranes containing beta-glucan in human dermal fibroblasts and adipose tissue-derived stem cells[J]. Biomed Mater, 2010,5(4):104-109

(上接第 175 页)

- [29] 李则宣. 创伤后应激障碍的生物学机制研究[J]. 中华精神科杂志, 2003,(04):65-67
Li Ze-xuan [J]. The biological Mechanism of Post-trauma Stress Disorder[J]. Chin J Psychiatry, 2003,(04):65-67
- [30] 刘媛, 王正国, 伍亚民. 创伤后应激障碍的中枢神经系统机制[J]. 中国临床神经科学, 2008,16(4):442-446
Liu Yuan, Wang Zheng-guo, Wu Ya-min. The Central Nervous Mechanism of Post-trauma Stress Disorder [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosciences, 2008,16(4):442-446
- [31] Broekman BF, Olff M, Boer F. The genetic background to PTSD[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2007,31(3):348-62
- [32] Norrholm SD, Ressler KJ. Genetics of anxiety and trauma-related disorders[J]. Neuroscience, 2009,164(1):272-87
- [33] Su TP, Zhang L, Chung MY, et al. Levels of the potential biomarker p11 in peripheral blood cells distinguish patients with PTSD from those with other major psychiatric disorders [J]. J Psychiatr Res, 2009,43(13):1078-85
- [34] Zhang L, Li H, Su TP, et al. p11 is up-regulated in the forebrain of stressed rats by glucocorticoid acting via two specific glucocorticoid response elements in the p11 promoter [J]. Neuroscience, 2008,153 (4):1126-34
- [35] Zhang L, Li H, Benedek D, et al. A strategy for the development of biomarker tests for PTSD[J]. Med Hypotheses, 2009,73(3):404-9
- [36] Ursano RJ, Zhang L, Li H, et al. PTSD and traumatic stress from gene to community and bench to bedside[J]. Brain Res, 2009,1293:2-12
- [37] 肖冰, 韩芳, 石玉秀. 创伤后应激障碍模型大鼠杏仁核 COX 及 Caspase 3 mRNA 表达的变化[J]. 解剖科学进展, 2009,(04):353-356
Xiao Bing, Han Fang, Shi Yu-xiu. Expression of COX and caspase 3 mRNA in amygdala of posttraumatic stress disorder rat[J]. Progress of Anatomical Science, 2009,(04):353-356