

创伤后应激障碍的动物模型及其神经生物学机制*

安献丽 郑希耕

(中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室, 北京 100101)

摘要 创伤后应激障碍是指个体由于经历对生命具有威胁的事件或严重的创伤, 导致症状长期持续的精神障碍。研究创伤后应激障碍的主要动物模型为条件性恐惧和应激敏感化模型。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下丘脑-垂体-肾上腺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。对创伤后应激障碍的药物治疗研究证明多巴胺 D2 受体在改善患者症状中的作用比较重要, 但仍需作更深入的探索。

关键词 创伤后应激障碍, 恐惧条件化, 敏感化, 多巴胺, 下丘脑-垂体-肾上腺轴。

分类号 B845

1 前言

创伤后应激障碍 (posttraumatic stress disorder, PTSD) 是指个体由于经历对生命具有威胁的事件或严重的创伤, 导致系列精神症状长期持续的精神障碍。美国精神障碍诊断统计分类手册-第四版 (DSM-IV) 将 PTSD 归在焦虑障碍中, 并将其分为三种类型: 急性 (症状持续小于 3 个月)、慢性 (症状至少持续 3 个月)、伴延迟起病 (症状在应激后至少 6 个月才出现)。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 (hyperarousal), 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。PTSD 动物模型研究发现经过创伤应激处理后的动物在生理和行为上表现出与 PTSD 患者很强的相似性, 表现在下丘脑-垂体-肾上腺轴系统 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 负反馈抑制增加、听觉惊吓反应 (acoustic startle response, ASR) 增强、条件性恐惧反应 (conditioned

fear response) 持续保存、空间记忆受损等。其中多巴胺 (DA) 和糖皮质激素系统对这些症状具有重要的影响。

2 PTSD 相关动物模型

PTSD 动物模型主要是通过给予动物严重的创伤应激, 测试动物行为和生理的变化, 这种变化是应激强度 (剂量) 依赖的, 并可持续较长时间或随时间逐渐增强。研究主要集中于联想性学习的恐惧条件化过程 (fear conditioning) 和非联想性学习形成的敏感化行为 (sensitization)。这是两种不同的学习过程, 前者与创伤记忆相联结, 表现为病理性重现、回避和对创伤线索的高度警觉反应等症状; 后者则与创伤记忆没有直接联结, 主要表现为高唤醒、易激惹、惊吓反应增强、情感麻木及社会退缩等症状, 二者具有不同的神经生物学基础。由于 PTSD 是由系列精神症状构成的临床实体, 在基础研究中, 研究者一般通过单一动物行为模型探索某个“单一”症状的神经生物学机制, 其中研究最多的是条件性恐惧记忆模型及敏感化模型的特异性的脑机制。

2.1 PTSD 条件性恐惧动物模型

条件性恐惧是模拟 PTSD 防御性回避行为的一种动物模型, 鉴于在这种模型下创伤事件和无关“中性”刺激之间有紧密的条件性联系, 因此此模型又

收稿日期: 2007-12-31

* 国家自然科学基金 (30470578, 30770722) 资助。

通讯作者: 郑希耕, E-mail: zhengxg@psych.ac.cn

电话: (010) 64877528; 传真: (010) 64872070

常被认为是对 PTSD 病理性重现症状的模拟。其模型程序为典型的巴甫洛夫条件反射,即对动物进行不可逃避的电击刺激(US)与中性刺激(如灯光、声音或训练环境,CS)联结匹配训练。训练后将动物重新暴露于训练过的环境或条件线索下,动物表现出对该整体训练环境(环境恐惧,contextual fear)和具体条件线索(线索恐惧,cued fear)的条件性恐惧反应。此模型能够阐明 PTSD 动物对恐惧性刺激的情绪记忆编码过程,因此常被用来研究条件性恐惧的获得、保持与消退过程。

条件性恐惧可以通过动物的“凝固行为”(freezing behavior)来测量,动物除了呼吸之外全身僵住一动不动,不出现任何其他行为反应。除此之外此模型还会引起动物其他的行为和生理反应,如焦虑、内分泌和自主神经活动改变。有研究者发现 PTSD 患者脑内部分分子、细胞改变和解剖机制与条件性恐惧模型动物相似^[1,2]。但条件性恐惧模型还不足以对 PTSD 作出完全的模拟,动物模型是在严格控制创伤性质和水平的条件下实现的,而环境中威胁性刺激的性质和强度是难以控制的;并且,动物模型中重复暴露于创伤环境引起的消退过程能够逆转条件性恐惧,但暴露疗法(临床上的消退程序)针对人类 PTSD 患者的疗效却非常有限。

2.2 PTSD 敏感化动物模型

PTSD 的敏感化指重复暴露于同一个不可控的应激所导致的行为和神经内分泌反应增加,表现为对与创伤无关的刺激作出过度的生理和行为反应,这是生物体加强其防御反应的表现。敏感化是在创伤性应激时完成的一种非联想性学习的结果,其源自不可控应激所激发的大脑神经环路的重新组织和新应对策略的形成。这种模型模拟了 PTSD 患者对创伤线索的惊吓反应增强、对冗余信息(redundant information)习惯化失败及对新异信息反应过度的症状,还反映出了 PTSD 患者对厌恶性刺激重新条件化能力的增加^[3]。单程短暂电击(pre-shock)、社会应激(social stress,包括天敌应激、天敌气味应激和暴露于攻击性同类的社会挫败应激)和单程长时应激(single prolonged stress paradigm, SPS)是 PTSD 行为敏感化常用的三种应激模式。个别时候会使用束缚应激(restrained stress)、母爱剥夺(maternal separation)或溺水应激(underwater stress)。

由创伤应激导致、时间依赖性增强的敏感化行

为能够模仿人类严重创伤事件后长期的行为和生理改变的关键特征。动物敏感化模型表现出的 PTSD 症状起因明确,其长期行为或生理改变的症状具有良好的表面效度和结构效度;此模型所导致的症状可以被抗焦虑药和抗抑郁药所改善,具有良好的预测效度。

3 PTSD 相关神经机制

3.1 PTSD 相关脑结构

对人和动物的研究表明杏仁核、海马与内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)在 PTSD 相关症状中具有重要作用,如社会挫败应激能够导致 mPFC、外侧杏仁核(LA)/基底外侧杏仁核(BLA)/中央杏仁核(CeA)、中脑腹侧盖区(VTA)的 Fos 阳性神经元表达的增加。杏仁核可能是影响 PTSD 症状的关键核团,在条件性恐惧的获得、表达和消退中具有关键作用^[4,5]。人类脑成像研究表明 PTSD 患者的杏仁核活动增强^[6],其中 LA 与 BLA 主要司感觉信息的输入和处理,而 CeA 主要司恐惧行为的表达^[7]。BLA 在 PTSD 症状中的作用更受关注,有研究者认为 BLA 体积较小的小鼠应激后会表现出较强的恐惧反应,HPA 轴对地塞米松的抑制反应也更强^[8]。

最新研究认为海马-杏仁核(特别是 BLA)间神经联系的突触效能的长时程增强(long-term potentiation, LTP)可能是应激导致焦虑的神经基础^[9],也是条件性恐惧的神经基础。长期束缚应激(chronic immobilization stress, CIS)(2h/天,共 10 天)导致大鼠海马 CA3 区神经元树突萎缩, BLA 神经元树突棘增加,动物焦虑水平提高,在高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM)开放臂中的探索和冒险行为减少^[10]。直接损毁或失活海马也能够破坏条件性恐惧的获得^[11]与巩固过程^[12]。这可能是因为条件性恐惧的获得与巩固阶段,海马为 BLA 提供环境信息^[13],如果在此阶段损毁海马则破坏条件性恐惧的获得与巩固;但是在长期或高强度的应激后,海马向 BLA 传递的信息已经得到巩固^[14],即使海马功能发生改变,恐惧记忆依然能够得以保持。

mPFC 与杏仁核有直接的突触联系,通过 GABA 能神经元抑制杏仁核的活动^[15]。mPFC 能够储存有关过去经历的记忆,是对应激信息认知的关键区域。已有应激经历能够改变 mPFC 的活动^[16],从而改变对杏仁核的抑制能力,导致个体对 PTSD 的易感性发生变化。杏仁核、海马、mPFC 共同构成了 PTSD 症状神经环路的关键部分,三者之间的交互作用可

能是 PTSD 发生及保持的神经基础。

3.2 DA 系统与 PTSD

PTSD 患者尿液与血浆中 DA 水平与 PTSD 的严重程度成正相关^[17,18]。DA 是与记忆密切相关的一种神经递质,而 PTSD 至少在部分程度上是一种与情绪记忆相关的精神障碍,因此 DA 系统和 PTSD 症状的相关性可以理解。研究者发现条件性恐惧记忆形成的不同阶段都受到 DA 系统的调控。D1 受体拮抗剂 SCH 23390 能够阻断条件性恐惧记忆的获得,条件性恐惧训练后注射 DA 受体激动剂能够加强恐惧记忆的巩固^[19],也能够增强回避行为的提取^[20];条件性听觉刺激^[21]和恐惧相关环境^[22]能够增加杏仁核细胞外 DA 的水平。但 D1 受体拮抗剂 SCH 23390 对条件性恐惧的表达无影响^[23]。需要注意的是,DA 对记忆保持的作用似依赖于动物种系和记忆的类型^[24],如选择性 D1 受体激动剂 SKF 38393 与选择性 D2 受体激动剂 LY 17155 能够损害 DBA/2 小鼠的回避反应的保持,而增强 C57BL/6 小鼠恐惧反应的保持^[25]。

最近研究者通过精神兴奋性药物与创伤应激的交叉敏感化 (cross-sensitization) 现象也说明 DA 系统活动性改变是 PTSD 发生的可能机制之一。社会挫败应激能够增强大鼠对安非他明的行为敏感化效应^[26],并能够增加大鼠杏仁核与 VTA 的 Fos 阳性神经元的数量^[27]。安非他明通过增加 DA 的释放起作用,因此多巴胺功能的增强可能促进了 PTSD 的发生。

解剖学研究表明多巴胺 D1 和 D2 受体在杏仁核均有高度表达。BLA 内注射多巴胺 D1 受体拮抗剂 SCH 23390 能够损害动物恐惧条件化的获得与表达, D1 受体激动剂 SKF 38393 则促进恐惧记忆的重建^[28];抑制杏仁核多巴胺 D2 受体的活动能够破坏动物的惊吓反应^[29],因此杏仁核 D1 与 D2 受体均与 PTSD 症状相关。

mPFC 多巴胺在 PTSD 症状中的作用还不清楚,但 mPFC 多巴胺释放的增加可能是条件性恐惧获得过程的神经基础,如微透析技术研究证明条件性恐惧获得过程能够增加 mPFC 多巴胺的水平^[30]。急性足底电击也能够激活中脑前额叶皮层多巴胺通路神经元的活动^[31]。mPFC 与杏仁核内多巴胺系统的交互作用影响着条件性恐惧的获得和表达,但二者之间的关系尚不清楚。条件性恐惧训练能够同时增加杏仁核与 mPFC 多巴胺代谢物二羟基苯乙酸 (dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) 的水平^[32],说明条件性恐惧获得过程中杏仁核与 mPFC 多巴胺

活动均得到了加强。但 Goldstein 等发现通过损毁杏仁核抑制条件性恐惧反应,也能够增加 mPFC 中多巴胺的代谢^[33]。这可能说明 mPFC 多巴胺活动在 PTSD 中的作用需要经过杏仁核才能得以表达,杏仁核 DA 神经元活动在 PTSD 症状中具有核心作用,但受 mPFC 多巴胺活动的调节。

3.3 HPA 轴与 PTSD

应激反应在进化中是为了应对、适应环境以保存种群,HPA 轴的糖皮质激素在急性应激反应中的暂时性释放能够促使个体针对应激作出适应性的行为和神经生化反应,如当面对天敌的时候保持不动和高度警觉,从而降低受到天敌攻击的危险。应激过后,糖皮质激素还能够促进新信息的获得与巩固,以帮助个体预测新威胁的出现,但同时也可能参与到恐惧记忆异常的长期保持中^[34],这说明糖皮质激素系统功能的增加能够促进 PTSD 症状的发展。糖皮质激素能够促进条件性恐惧记忆的获得和巩固,但损害已获得记忆的提取^[35]。Rashidy-Pour 等人认为创伤引起的糖皮质激素水平升高可能通过影响个体对记忆的提取而使 PTSD 患者出现选择性遗忘症状^[36]。

研究证明人类 PTSD 患者创伤后低血浆皮质醇可预测 PTSD 症状的出现。PTSD 动物模型证明强烈应激能够导致糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptors, GRs) 的上调^[37],SPS 应激 1 个星期后动物海马 GRs 表达升高、受体结合能力增加^[38];足底电击 2 个星期后海马的 GRs 结合能力也显著增加^[39]。利用抑制性躲避 (inhibitory avoidance, IA) 模型 (一种被动躲避) 让大鼠学会躲避与足底电击相匹配的条件刺激。训练后给大鼠杏仁核注射糖皮质激素能够加强 IA 的保持^[40]。而如果在 IA 模型训练后将已巩固的创伤记忆重新激活,然后立即阻止杏仁核 GRs 的活动则可以持久地破坏条件性恐惧的创伤记忆,很强的条件性恐惧线索也不能使这种记忆再表达^[41]。上述研究结果表明,杏仁核 GRs 功能增强可以促进恐惧记忆的巩固和保持。最近研究者利用前脑 GRs 过度表达的动物也证明其焦虑行为增加,并且对可卡因的反应敏感性也增强^[42]。

应激后 GRs 功能的增强可能是 PTSD 的病理基础。大多数研究都证明 PTSD 患者的 HPA 轴负反馈功能增强,对动物的研究也得出了相似的结论^[43]。但仍有不少研究未能够重复该结果,如短暂电击 2 个星期后大鼠的促肾上腺皮质激素 (ACTH) 与皮

质酮不论在夜周期（活跃期）与和光周期（非活跃期）与对照组均没有差异；肾上腺重量和垂体 ACTH 含量也没有变化^[39]，天敌应激后 1 个星期，大鼠基础皮质酮水平和对照组相比也没有显著变化^[44]。社会挫败应激后 1 个或 3 个星期，大鼠血浆 ACTH 对外源性促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing factor, CRF）抑制反应相对于对照组甚至降低^[45]，海马、皮层和下丘脑的 GRs 结合能力也下降^[46]，表现出 HPA 轴负反馈抑制能力下降，这一结果与抑郁症患者 HPA 轴反应更为相似。Yehuda 认为 PTSD 与抑郁症共病情况、样本采集时间、PTSD 的不同亚型等均能够影响研究结果的不一致^[47]。如 Hawk 等发现在创伤后一个月被试的皮质醇水平上升，但六个月后就会恢复正常^[48]。Yehuda 等也发现 PTSD 患者皮质醇 24 小时生理节律变化较大，早上比其他时候显著低，能够表现出 PTSD 患者的典型特征^[49]。最近研究者证明伴随抑郁症的 PTSD 患者在 DEX-CRH 测试中 ACTH 水平较低，而不伴随抑郁症的 PTSD 患者的 HPA 轴抑制能力则弱，二者具有不同的 HPA 轴反应^[50]。因此从 HPA 轴角度研究 PTSD 需要对应激的类型和激素测试时间有严格的界定。

3.4 DA 系统与 HPA 轴的交互作用与 PTSD

DA 能神经元上有丰富的 GRs 受体表达，糖皮质激素急性处理能够增加大鼠大脑多巴胺的释放，而肾上腺切除则产生相反的结果^[51]。基于多巴胺与糖皮质激素在恐惧记忆中的重要作用，Pakdel 与 Rashidy-Pour 假设多巴胺对糖皮质激素具有中介性调节作用。他们利用 IA 模型训练大鼠学会躲避电击，24 小时后测试大鼠记忆的保持。测试前 30 分钟外周注射皮质酮能够损害大鼠记忆的提取。但如果在皮质酮注射前 30 分钟给予多巴胺 D2 受体拮抗剂舒必利（sulpiride）则能够削弱低剂量皮质酮（1 mg/kg）对记忆提取的影响，而 D1 受体拮抗剂 SCH 23390 则没有此作用。上述实验表明糖皮质激素和多巴胺 D2 受体之间在记忆提取上存在交互作用，糖皮质激素的作用通过 D2 受体的活动性介导^[52]。但是由于 Pakdel 与 Rashidy-Pour 的研究采取的是腹腔给药，所以并不能确定糖皮质激素与多巴胺 D2 受体交互作用的具体脑区。由于 mPFC 多巴胺系统在信息加工中又具有重要作用^[53]，且 mPFC 具有高浓度的 GRs 表达，Pakdel 与 Rashidy-Pour 在他们已有研究的基础上，仍利用 IA 模型研究 mPFC 多巴胺

与糖皮质激素的交互作用。与他们上一个实验不同的是多巴胺 D2 受体拮抗剂舒必利采取 mPFC 内给药，糖皮质激素（1 mg/kg）仍采取腹腔给药。结果发现 D2 受体拮抗剂能够削弱糖皮质激素导致的记忆提取受损程度，这说明 mPFC 可能是 DA 与糖皮质激素交互作用的重要脑区^[54]。Mizoguchi 等总结认为前额叶皮层内 DA 释放减少、HPA 轴功能失调、记忆受损是同时存在的，前额叶皮层内糖皮质激素反应不足是其诱导原因。肾上腺切除能够上调前额叶皮层的 D1 受体，减少 DA 的释放。且这种影响并不是通过改变 VTA 多巴胺的合成实现的^[55]。可能肾上腺切除导致了前额叶皮层糖皮质激素功能不足，进而引起 DA 功能的变化及个体行为的改变。

此外，BLA 是恐惧条件化学学习中不可缺少的核团，有一定浓度的 GRs 表达，同时和恐惧条件化的表达有重要关系，因此 mPFC 多巴胺的影响也可能通过 BLA 而实现^[56]，但此类研究证据还不充分，需要做进一步的研究。

4 PTSD 的药物治疗

PTSD 的治疗目前还缺乏特异性药物。一般情况下，抗抑郁药五羟色胺（5-HT）重摄取抑制剂（SSRIs）是治疗 PTSD 的首选药物，其中最常用的是帕罗西汀（paroxetine）。其改善 PTSD 患者的症状疗效可能是通过减少 DA 释放，上调多巴胺 D2 受体而实现^[57]，多巴胺 D2 受体可能是 PTSD 药物作用的靶点。然而到目前为止，抗抑郁药在治疗 PTSD 上的临床应用价值还不完全肯定^[58]。其他抗抑郁药也常被用来治疗 PTSD，如 5-HT 与去甲肾上腺素重摄取抑制剂文拉法新（venlafaxine）和 DA 与 NA 重摄取抑制剂安非他酮缓释剂（bupropion sustained release, SR），但疗效并不确切^[59]。

部分抗焦虑药也会被用来治疗 PTSD，并且具有一定的疗效。苯二氮卓类药物（benzodiazepine, BDZ）咪达唑仑（midazolam, MDZ）能够破坏条件性恐惧记忆^[60]。还有研究者也证明低剂量安定（Diazepam）和抗癫痫药 2-丙基戊酸钠（valproate）能够减少小鼠的凝固行为和焦虑症状^[61]。苯二氮卓类药物与抗癫痫药一般都能够增加 GABA 与 GABA_A 受体相结合的能力，增强 GABA 能神经传递功能和突触后抑制效应，减少多巴胺的释放。虽然抗焦虑药对改善动物的恐惧和焦虑行为有一定的影响，但此类药物在临床上治疗 PTSD 的疗效还需要进一步验证。

对动物的研究证明非典型抗精神病药（如氯氮平、奥氮平）与典型抗精神病药（如氟哌啶醇、氯丙嗪）能够抑制条件性恐惧的获得^[62]。抗精神病药一般都能够阻断D2/4受体，因此降低多巴胺系统的功能是抗精神病药治疗PTSD的可能机制。

5 小结

PTSD 是由严重创伤引起的精神障碍，暴力、台风、洪水、车祸等灾难都可以给人类带来巨大的精神创伤。PTSD 的治疗方法多种多样，心理治疗常用暴露疗法，药物治疗首选 SSRIs，但效果都尚待进一步确认，这可能是由于目前对 PTSD 的神经生物学机制研究不够深入造成的。条件性恐惧模型和行为敏感化模型是常用的两类 PTSD 动物模型。条件性恐惧模型使研究者能够深入探索恐惧记忆的获得、表达和消退的神经生物学基础，而敏感化动物模型则能够使我们理解 PTSD 患者为什么会对外界的应激作出过度的行为反应。对这两类动物模型的研究使研究者认识到杏仁核、mPFC 及海马是与 PTSD 相关的三个关键脑区。杏仁核活动增强、内侧前额页皮层对杏仁核的去抑制及通过海马向杏仁核传递的威胁性环境信息促进了创伤后应激障碍症状的出现。创伤应激引起的糖皮质激素和多巴胺在这三个脑区中活动的相互作用是 PTSD 产生的重要神经生化基础。

目前研究者致力于通过各种途径消除 PTSD 患者的条件性恐惧记忆，但临床中这种记忆非常难以消退。如果能够整合各个方面的研究结果，找出与 PTSD 症状相关的关键神经机制，则能够对治疗 PTSD 提供巨大的帮助，其中应激导致的行为敏感化与条件性恐惧记忆之间可能存在共同的神经基础^[2]，这种将行为敏感化和恐惧条件化结合起来进行的研究模式应该受到进一步重视。

参考文献

- 1 Elzinga B M, Bremner J D. Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Journal of Affective Disorders*, 2002, 70(1): 1~17
- 2 Rau V, DeCola J P, Fanselow M S. Stress-induced enhancement of fear learning: an animal model of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005, 29(8): 1207~1223
- 3 Orr S P, Metzger L J, Pitman R K. Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 2002, 25(2): 271~293
- 4 Davis M, Walker D L, Myers K M. Role of the amygdala in fear

- extinction measured with potentiated startle. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, 985: 218~232
- 5 Maren S, Quirk G J. Neuronal signalling of fear memory. *Nature Reviews*, 2004, 5(11): 844~852
- 6 Shin L M, Wright C I, Cannistraro P A, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62(3): 273~281
- 7 Gallagher M, Holland P C. The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1994, 91(25): 11771~11776
- 8 Yang R J, Mozhui K, Karlsson R M, et al. Variation in Mouse Basolateral Amygdala Volume is Associated With Differences in Stress Reactivity and Fear Learning. *Neuropsychopharmacology*, 2008
- 9 Adamec R E, Blundell J, Burton P. Neural circuit changes mediating lasting brain and behavioral response to predator stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005, 29(8): 1225~1241
- 10 Vyas A, Pillai A G, Chattarji S. Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal hypertrophy and enhanced anxiety-like behavior. *Neuroscience*, 2004, 128(4): 667~673
- 11 LeDoux J E. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 2000, 23: 155~184
- 12 Bangasser D A, Shors T J. The hippocampus is necessary for enhancements and impairments of learning following stress. *Nature Neuroscience*, 2007, 10(11): 1401~1403
- 13 Maren S, Fanselow M S. Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *Journal of Neuroscience*, 1995, 15(11): 7548~7564
- 14 Gale G D, Anagnostaras S G, Godsil B P, et al. Role of the basolateral amygdala in the storage of fear memories across the adult lifetime of rats. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(15): 3810~3815
- 15 McDonald A J, Mascagni F, Guo L. Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience*, 1996, 71(1): 55~75
- 16 Amat J, Paul E, Zarza C, et al. Previous experience with behavioral control over stress blocks the behavioral and dorsal raphe nucleus activating effects of later uncontrollable stress: role of the ventral medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26(51): 13264~13272
- 17 Yehuda R, Southwick S, Giller E L, et al. Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1992, 180(5): 321~325
- 18 Hamner M B, Diamond B I. Elevated plasma dopamine in posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 1993, 33(4): 304~306
- 19 Packard M G, White N M. Memory facilitation produced by dopamine agonists: role of receptor subtype and mnemonic

- requirements. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 1989, 33(3): 511~518
- 20 Barros D M, Izquierdo L A, Medina J H, et al. Pharmacological findings contribute to the understanding of the main physiological mechanisms of memory retrieval. *Current Drug Targets*, 2003, 2(2): 81~94
- 21 Suzuki T, Ishigooka J, Watanabe S, et al. Enhancement of delayed release of dopamine in the amygdala induced by conditioned fear stress in methamphetamine-sensitized rats. *European Journal of Pharmacology*, 2002, 435(1): 59~65
- 22 Young A M, Rees K R. Dopamine release in the amygdaloid complex of the rat, studied by brain microdialysis. *Neuroscience Letters*, 1998, 249(1): 49~52
- 23 Inoue T, Izumi T, Maki Y, et al. Effect of the dopamine D(1/5) antagonist SCH 23390 on the acquisition of conditioned fear. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 2000, 66(3): 573~578
- 24 Setlow B, McGaugh J L. D2 dopamine receptor blockade immediately post-training enhances retention in hidden and visible platform versions of the water maze. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, NY)*, 2000, 7(3): 187~191
- 25 Cestari V, Castellano C, Cabib S, et al. Strain-dependent effects of post-training dopamine receptor agonists and antagonists on memory storage in mice. *Behavioral and Neural Biology*, 1992, 58(1): 58~63
- 26 de Jong J G, Wasilewski M, van der Vegt B J, et al. A single social defeat induces short-lasting behavioral sensitization to amphetamine. *Physiology & Behavior*, 2005, 83(5): 805~811
- 27 Nikulina E M, Covington H E, 3rd, Ganschow L, et al. Long-term behavioral and neuronal cross-sensitization to amphetamine induced by repeated brief social defeat stress: Fos in the ventral tegmental area and amygdala. *Neuroscience*, 2004, 123(4): 857~865
- 28 Nader K, LeDoux J E. Inhibition of the mesoamygdala dopaminergic pathway impairs the retrieval of conditioned fear associations. *Behavioral Neuroscience*, 1999, 113(5): 891~901
- 29 Greba Q, Gifkins A, Kokkinidis L. Inhibition of amygdaloid dopamine D2 receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. *Brain Research*, 2001, 899(1-2): 218~226
- 30 Peleg-Raibstein D, Feldon J. Effects of withdrawal from an escalating dose of amphetamine on conditioned fear and dopamine response in the medial prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 2008, 186(1): 12~22
- 31 George T P, Verrico C D, Xu L, et al. Effects of repeated nicotine administration and footshock stress on rat mesoprefrontal dopamine systems: Evidence for opioid mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(1): 79~88
- 32 Herman J P, Guillonneau D, Dantzer R, et al. Differential effects of inescapable footshocks and of stimuli previously paired with inescapable footshocks on dopamine turnover in cortical and limbic areas of the rat. *Life Sciences*, 1982, 30(25): 2207~2214
- 33 Goldstein L E, Rasmusson A M, Bunney B S, et al. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *Journal of Neuroscience*, 1996, 16(15): 4787~4798
- 34 Cordero M I, Merino J J, Sandi C. Correlational relationship between shock intensity and corticosterone secretion on the establishment and subsequent expression of contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 1998, 112(4): 885~891
- 35 Roozendaal B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2002, 78(3): 578~595
- 36 Rashidy-Pour A, Sadeghi H, Taherain A A, et al. The effects of acute restraint stress and dexamethasone on retrieval of long-term memory in rats: an interaction with opiate system. *Behavioural Brain Research*, 2004, 154(1): 193~198
- 37 Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, et al. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology*, 1989, 50(2): 117~123
- 38 Liberzon I, Lopez J F, Flagel S B, et al. Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *Journal of Neuroendocrinology*, 1999, 11(1): 11~17
- 39 van Dijken H H, de Goeij D C, Sutanto W, et al. Short inescapable stress produces long-lasting changes in the brain-pituitary-adrenal axis of adult male rats. *Neuroendocrinology*, 1993, 58(1): 57~64
- 40 McGaugh J L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual review of neuroscience*, 2004, 271~28
- 41 Tronel S, Alberini C M. Persistent disruption of a traumatic memory by postretrieval inactivation of glucocorticoid receptors in the amygdala. *Biological Psychiatry*, 2007, 62(1): 33~39
- 42 Wei Q, Lu X Y, Liu L, et al. Glucocorticoid receptor overexpression in forebrain: a mouse model of increased emotional lability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(32): 11851~11856
- 43 Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2005, 169: 371~403
- 44 Adamec R E, Shallow T, Budgell J. Blockade of CCK(B) but not CCK(A) receptors before and after the stress of predator exposure prevents lasting increases in anxiety-like behavior: implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Behavioral Neuroscience*, 1997, 111(2): 435~449
- 45 Buwalda B, de Boer SF, Schmidt ED, et al. Long-lasting deficient dexamethasone suppression of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activation following peripheral CRF challenge in socially defeated rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 1999, 11(7): 513~520
- 46 Buwalda B, Felszeghy K, Horvath K M, et al. Temporal and spatial dynamics of corticosteroid receptor down-regulation in

- rat brain following social defeat. *Physiology & Behavior*, 2001, 72(3): 349~354
- 47 Yehuda R. Adult neuroendocrine aspects of PTSD. *Psychiatric Annals*, 2003, 33(1): 30~36
- 48 Hawk L W, Dougall A L, Ursano R J, et al. Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Psychosomatic Medicine*, 2000, 62(3): 423~434
- 49 Yehuda R, Teicher M H, Trestman R L, et al. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biological Psychiatry*, 1996, 40(2): 79~88
- 50 de Kloet C, Vermetten E, Lentjes E, et al. Differences in the response to the combined DEX-CRH test between PTSD patients with and without co-morbid depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(3): 313~320
- 51 Czyrak A, Wedzony K, Michalska B, et al. The corticosterone synthesis inhibitor metyrapone decreases dopamine D1 receptors in the rat brain. *Neuroscience*, 1997, 79(2): 489~495
- 52 Pakdel R, Rashidy-Pour A. Glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats: an interaction with dopamine D2 receptors. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2006, 85(3): 300~306
- 53 Simons J S, Spiers H J. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews*, 2003, 4(8): 637~648
- 54 Pakdel R, Rashidy-Pour A. Microinjections of the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride into the medial prefrontal cortex attenuate glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2007, 87(3): 385~390
- 55 Mizoguchi K, Ishige A, Takeda S, et al. Endogenous glucocorticoids are essential for maintaining prefrontal cortical cognitive function. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(24): 5492~5499
- 56 Roozendaal B, Hui G K, Hui I R, et al. Basolateral amygdala noradrenergic activity mediates corticosterone-induced enhancement of auditory fear conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2006, 86(3): 249~255
- 57 Lawford B R, Mc DYR, Noble E P, et al. D2 dopamine receptor gene polymorphism: paroxetine and social functioning in posttraumatic stress disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 2003, 13(5): 313~320
- 58 Martenyi F, Brown E B, Caldwell C D. Failed efficacy of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder: results of a fixed-dose, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2007, 27(2): 166~170
- 59 Becker M E, Hertzberg M A, Moore S D, et al. A placebo-controlled trial of bupropion SR in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2007, 27(2): 193~197
- 60 Bustos S G, Maldonado H, Molina VA. Midazolam disrupts fear memory reconsolidation. *Neuroscience*, 2006, 139(3): 831~842
- 61 Li S, Murakami Y, Wang M, et al. The effects of chronic valproate and diazepam in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 2006, 85(2): 324~331
- 62 Inoue T, Tsuchiya K, Koyama T. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on freezing behavior induced by conditioned fear. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 1996, 55(2): 195~201

The Animal Models and Neurobiological Mechanisms of Posttraumatic Stress Disorder

AN Xian-Li, ZHENG Xi-Geng

(Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China)

Abstract: Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a kind of mental disorder that usually occurs in a delayed manner and lasts long after life-threatening traumas. Studies on animal models of fear conditioning and sensitization show that the symptoms of this disorder, such as fear memory and hyperarousal closely related to the aberrant activities of amygdala, medial prefrontal cortex, hippocampus and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Increased activity of amygdala is critical for acquisition, consolidation and expression of conditioned fear. In addition, decreased inhibition of medial prefrontal cortex on amygdala and the input of threatened information from hippocampus to amygdala facilitate the development of this disorder. The upregulation of glucocorticoid receptors and increased dopaminergic activities after traumas are main neurochemical mechanisms of PTSD. Studies on drug treatment of this disorder show that dopamine D2 receptors are important, but the specific neurobiological underpinnings of PTSD awaits for more explorations.

Key words: Posttraumatic Stress Disorder, fear conditioning, sensitization, dopamine, HPA axis.