

DOI: 10.11883/bzycj-2024-0222

## 创伤后应激障碍的生物标志物研究进展\*

张泽瀚<sup>1</sup>, 费晓炜<sup>1</sup>, 吕伟豪<sup>1</sup>, 蔡敏<sup>1</sup>, 庄苗<sup>2</sup>, 王化宁<sup>1</sup>, 费舟<sup>1</sup>

(1. 空军军医大学西京医院, 陕西 西安 710032;

2. 清华大学航天航空学院, 北京 100084)

**摘要:** 创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 源于个体经历创伤性事件后所产生的精神健康障碍, 常为爆炸或冲击等外部因素所触发, 特别在军事战争中其患病率异常显著, 对患者及社会造成极大危害。目前对 PTSD 的诊断仍缺乏客观标准, 对其进行筛查和定性诊断存在困难。本文总结了最新的 PTSD 相关遗传易感性生物标志物、神经影像学发现的大脑结构及功能改变相关的生物标志物、外周自主神经系统功能变化以及特异性外周体液生物标志物的研究进展, 并探讨了这些生物标志物在临床中的潜在应用。生物标志物研究可以为理解 PTSD 的神经生物学机制提供关键线索, 为患者提供更有用的筛查、诊断和疾病监测手段。PTSD 的生物标志物的开发已经历了选择目的标志物、进行实验内部验证确定检验效能和外部验证确定标志物的可用性等阶段, 目前正处于验证临床效用阶段, 需要多中心、大样本量数据对候选标志物进行检测并确定其成本效益。此外, 基于生物标志物与临床生理学及人口统计学风险因素的综合应用显示出潜在优势, 在验证其相对于问卷调查的优越性后, 基于体液蛋白组学检测所构建的多蛋白指标联合诊断模型将为 PTSD 的诊断提供坚实依据。

**关键词:** 创伤后应激障碍; 生物标志物; 蛋白质组学; 遗传易感性; 核磁共振

中图分类号: O383 国标学科代码: 13035 文献标志码: A

## Research progress on biomarkers of post-traumatic stress disorder

ZHANG Zehan<sup>1</sup>, FEI Xiaowei<sup>1</sup>, LV Weihao<sup>1</sup>, CAI Min<sup>1</sup>, ZHUANG Zhuo<sup>2</sup>, WANG Huaning<sup>1</sup>, FEI Zhou<sup>1</sup>

(1. Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China;

2. School of Aerospace Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**Abstract:** Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a complex mental health condition that can arise after a person experiences or witnesses a traumatic event. These events can range from combat situations in military conflicts to natural disasters or personal assaults. The impact of PTSD on individuals and society as a whole is profound, often leading to significant emotional distress and functional impairment. Despite its prevalence, accurately diagnosing PTSD remains a challenge due to the lack of standardized diagnostic criteria. Recent advancements in PTSD research have focused on identifying biomarkers that can aid in the diagnosis and monitoring of the disorder. These biomarkers include genetic susceptibility markers, changes in brain structure and function detected through neuroimaging techniques, alterations in the autonomic nervous system, and specific fluid markers that may indicate biological changes associated with PTSD. By studying these biomarkers, researchers hope to gain a better understanding of the underlying neurobiological mechanisms of PTSD, ultimately leading to more effective screening and treatment strategies. The development of PTSD biomarkers involves a rigorous process of validation, from initial target selection to internal and external validation experiments. Currently, researchers are working towards confirming the clinical utility of these biomarkers through large-scale studies involving multiple research centers and diverse patient

\* 收稿日期: 2024-07-04; 修回日期: 2024-10-13

基金项目: 国家重点研究发展计划 (2020-JCJQ-ZD-254-04); 空军军医大学基础加强计划 (2023JSYX04)

第一作者: 张泽瀚 (1996—), 男, 硕士, 医师, 17601365622@163.com

通信作者: 费舟 (1961—), 男, 博士, 主任医师, feizhou@fmmu.edu.cn

populations. By integrating biomarkers with clinical data and demographic risk factors, there is potential to create a comprehensive diagnostic model for PTSD that surpasses traditional questionnaire-based assessments. In the future, a multi-protein diagnostic model based on fluid proteomics profiling could revolutionize the way PTSD is diagnosed and managed. This approach holds promise for providing clinicians with a more reliable and objective tool for identifying and treating individuals with PTSD, ultimately improving outcomes for patients and reducing the burden of this debilitating condition on society.

**Keywords:** post-traumatic stress disorder; biomarkers; proteomics; genetic susceptibility; magnetic resonance imaging

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是一种以创伤再体验、警觉性增高、回避或麻木为主要症状的精神疾病,严重影响患者的认知和生理状态,通常由突发性创伤事件或自然灾害等造成的强烈精神应激引起<sup>[1-2]</sup>。军事作战暴露是导致 PTSD 的高危因素,战场暴露时间、目睹他人伤亡以及创伤期分离等都是重要的诱发因素<sup>[3]</sup>。在退伍军人中,超过 25% 的人在创伤事件后 1 个月内诊断为 PTSD<sup>[4-5]</sup>。世界卫生组织进行的世界心理健康调查显示,PTSD 的终身患病率约为 3.9%<sup>[6]</sup>。在经历战争或冲突的国家中,PTSD 更为普遍。俄乌战争爆发以来,士兵、难民和儿童中的 PTSD 发病率显著增加<sup>[7-8]</sup>。一项针对俄乌战争中 PTSD 的调查发现,PTSD 发病率高达 25.9%,且战争相关的压力因素与 PTSD 之间存在剂量-反应关系,高暴露组人群患 PTSD 的风险是低暴露组的 4.2 倍<sup>[9]</sup>。

爆炸冲击是战场环境中最常见的威胁之一,不仅对身体造成直接伤害,还可能导致长期的心理创伤<sup>[10]</sup>。研究表明,爆炸产生的激波可能会损伤对调节心理压力反应至关重要的大脑结构,从而提高个体对 PTSD 的易感性,增加 PTSD 的患病风险<sup>[10]</sup>。对贝鲁特港爆炸事件中的受伤儿童的追踪调查研究显示,爆炸对儿童和青少年的心理健康产生了显著的负面影响,约 52% 的伤者患有 PTSD,并且 PTSD 的发病几率与爆炸中心的距离、目睹伤亡、遭受身体伤害或家庭受到影响等因素密切相关<sup>[11]</sup>。在动物模型中,研究人员通过在大鼠中模拟低水平爆炸暴露,同样观察到这些动物在没有额外心理压力源的情况下表现出与 PTSD 相关的行为特征<sup>[12]</sup>。

PTSD 可能导致糖尿病、冠心病、中风和自身免疫疾病等多种慢性疾病<sup>[13-16]</sup>。由此造成的社会和医疗负担不容忽视。2018 年,美国因 PTSD 导致的经济负担达 2 322 亿美元<sup>[17]</sup>。因此,提高对 PTSD 的认知,早期识别和准确诊断至关重要。然而,基于《精神障碍诊断与统计手册》(第 5 版)的 PTSD 诊断标准仍存在不足,它主要依赖于主观访谈而非客观指标,容易导致误诊和漏诊<sup>[18]</sup>。近期,神经精神科学领域的研究进展为使用新型生物标志物诊断 PTSD 提供了希望。本文回顾神经精神科学领域关于 PTSD 生物标志物的最新研究成果,旨在整合当前的研究进展,促进生物标志物在 PTSD 早期诊断和干预中的应用,为临床实践提供参考。

## 1 PTSD 生物标志物诊断现状

当前,PTSD 的诊断主要依赖于心理评估和自我报告,这些方法虽然广泛应用,但存在主观性限制,难以全面反映 PTSD 的生物学基础。因此,识别和应用生物标志物以增强诊断的客观性和准确性成为研究的前沿方向。研究者们正在探索多种生物学层面的标志物,包括遗传学生物标志物,通过分析特定基因多态性和表观遗传变化,以揭示 PTSD 的遗传易感性。神经影像学生物标志物利用结构性和功能性影像技术,揭示大脑结构和功能的异常,如海马体积缩小及杏仁核和前额叶皮层活动异常。分子进化遗传学生物标志物则提供了基因组进化的视角,帮助理解 PTSD 的潜在演化根源。此外,外周生物标志物反映了 PTSD 的系统性影响,涵盖自主神经系统功能改变、特异性 RNA 和外周血液蛋白质生物标志物,以及蛋白质组学相关特异性标志物。这些生物标志物展示了作为生物标志物的诊断潜力。

## 2 遗传学生物标志物

PTSD 的易感性存在着明显的个体间差异性,这提示 PTSD 可能涉及多种不同的风险因素<sup>[19-20]</sup>。多

项针对双胞胎及其家庭的研究已经证实了遗传因素在 PTSD 发生中的重要性, 在遗传学研究中, 确认了多个单核苷酸多态性与 PTSD 风险相关<sup>[21-22]</sup>。此外, 与儿茶酚胺、5-羟色胺转运体和受体、脑源性神经营养因子、炎症因子以及载脂蛋白 E 相关基因的变异被认为是主要的候选因素<sup>[23]</sup>。在包含超过 30 000 例 PTSD 患者和 170 000 名对照个体的多种族队列中进行的全基因组关联研究显示, 基于单核苷酸多态性的遗传贡献率估计在 5% 至 20% 之间。研究发现了 6 个显著的全基因组位点, 其中 PARK2 基因的发现暗示了多巴胺系统在 PTSD 发生中的作用。多巴胺系统在恐惧条件反射中扮演关键角色, 对于 PTSD 的发展和维持至关重要<sup>[24]</sup>。PODXL 参与神经发育和突触形成<sup>[25]</sup>, SH3RF3 与神经认知功能和痴呆有联系<sup>[26]</sup>, 而 ZDHHC14 与神经元的兴奋性控制相关<sup>[27]</sup>, KAZN 则在大脑中高度表达, 与精神分裂症患者上颞叶皮质的部分神经元低表达有关, 在帕金森病患者的黑质中表达过多<sup>[28]</sup>。HLA-B 复合体可能与应激相关障碍中的自身免疫和炎症作用有关<sup>[28-29]</sup>。此外, 荟萃分析表明, DRD2 基因的遗传变异可能加剧 PTSD 的遗传易感性, 相关人群的 PTSD 风险显著增加<sup>[30]</sup>。这些研究结果证实了基因变异在 PTSD 发生中的重要作用。

在美国百万退伍军人项目的数据集中, 研究人员通过多个基因风险位点成功预测了 PTSD 的再体验症状, 但这些位点尚未在独立的大样本队列中得到进一步验证<sup>[31]</sup>。PTSD 的发生与创伤的特征密切相关, 而创伤暴露在不同人群中存在高度异质性, 这可能对基因检测相关辅助诊断造成干扰。另外, 全基因组关联研究结果显示, 个体遗传多态性对 PTSD 的贡献非常有限, 最显著的单核苷酸多态性对 PTSD 的作用效应较低<sup>[31-32]</sup>。这些因素在一定程度上限制了遗传学生物标志物在临床实践中的应用。

### 3 神经影像学生物标志物

核磁共振技术的发展普及和自动分割软件的广泛应用使得人类对大脑不同脑区的神经影像学研究激增, 精神疾病的结构改变不断被发现。

#### 3.1 结构性神经影像学生物标志物

早期的 PTSD 神经影像学主要集中在与恐惧、学习和记忆有关的大脑区域的结构和功能变化。例如, 先前的多项研究发现 PTSD 患者的杏仁核灰质和海马亚区体积较小<sup>[33-35]</sup>。最近, 研究人员更加关注与执行功能区域相关的结构完整性变化。与正常人群相比, PTSD 患者的前扣带皮层和额叶皮层区域以及皮质下结构的皮质体积明显减少<sup>[36-37]</sup>。此外, 针对 PTSD 的核磁共振研究还提示 PTSD 患者的钩束、胼胝体、皮质脊髓束中的白质完整性降低, 而额枕下束和颞下回中的白质完整性增强<sup>[38]</sup>。这些发现可能对 PTSD 的诊断有所帮助。

#### 3.2 功能性神经影像学生物标志物

功能性磁共振成像在揭示 PTSD 的神经生物学机制中发挥着重要作用。多项任务相关功能性磁共振研究重复验证了杏仁核这一“恐惧回路”关键结构的激活异常<sup>[39-40]</sup>。此外, 在任务相关功能性磁共振研究中发现, 杏仁核与海马旁回皮层的神经活动密切相关<sup>[41]</sup>。PTSD 患者的杏仁核不仅对外部刺激反应受损, 其基础活动也发生了改变<sup>[42-43]</sup>。在背外侧前额叶皮层, PTSD 患者显示出自发神经活动的剧烈改变, 尤其是在左侧额中回表现出低活动状态, 而在右侧额中回则显示出相对较高的活动状态<sup>[44-45]</sup>。在默认模式网络中, PTSD 患者的内侧前额叶皮层自发神经活动较非创伤暴露对照组明显减少<sup>[46-47]</sup>。此外, PTSD 患者视觉和听觉区域如舌回、梭状回和楔前叶等的自发神经活动的也均明显减少, 反映出 PTSD 患者的自我参照思维和记忆工能的受损<sup>[48-49]</sup>。

#### 3.3 分子进化遗传学生物标志物

大样本量的分子进化遗传学分析为 PTSD 提供了更为客观的神经相关性图景。增强神经影像遗传学联盟对 1 379 名患有 PTSD 的患者和 2 192 名健康对照进行的大规模分析发现, PTSD 患者大脑中的 21 个脑区域显示出更小的体积, 最大的差异为 0.17 个标准差<sup>[50]</sup>。该联盟另一项研究测量了 794 名 PTSD 患者和 1 074 名健康对照不同脑区的皮层下体积, 发现 PTSD 健康对照的海马体积、杏仁核体积和总脑容量也较小, 但这些差异并未达到显著水平<sup>[51]</sup>。在脑白质连接方面, 增强神经影像遗传学联盟对 1

426 名 PTSD 患者和 1 621 名健康对照的结构连接性进行了分析, 结果显示只有一个区域出现了显著差异, 即胼胝体带, PTSD 的结构连接性平均降低了 0.11 个标准差<sup>[52]</sup>。

PTSD 的影像学生物标志物主要集中在杏仁核、海马、前扣带皮层和额叶皮层等区域的结构和功能变化。尽管目前的研究结果为 PTSD 的神经生物学机制提供了重要的影像学证据, 但由于样本量较小和研究方法的局限性, 仍需进一步的大规模研究来验证这些发现。未来的研究应结合机器学习技术, 开发更为可靠的综合生物特征, 以提高 PTSD 的诊疗效果。

## 4 外周生物标志物

### 4.1 自主神经系统功能改变相关生物标志物

自主神经系统功能改变在 PTSD 中扮演着重要角色<sup>[53]</sup>。呼吸性窦性心律失常被认为是应激易感性的精神生理学标志, 研究发现 PTSD 与呼吸性窦性心律失常之间存在可靠的关联, PTSD 患者静息状态下的呼吸性窦性心律失常频率较正常人群明显降低, 这表明了副交感神经活动和 PTSD 之间的复杂关系<sup>[54-55]</sup>。心率变异性也是研究中关注的重点。多项研究发现 PTSD 患者的心率变异性发生明显改变, 在静息状态下, PTSD 患者的副交感神经活动性较低, 心率变异性明显低于普通人群, 在应激状态下, PTSD 个体则表现出更高的心率和心率变异性<sup>[56-57]</sup>。在遭受童年暴力的儿童中, 研究人员同样发现了 PTSD 导致的心率改变, 在对 91 名青少年黑人美国儿童进行的纵向研究中, 通过量表评估暴力暴露程度和 PTSD 症状严重程度, 使用心电图测量静息心率, 发现暴力暴露程度较高的儿童体现出更严重的 PTSD 症状, 同时表现出较低的静息心率<sup>[58]</sup>。此外, 最近的一项研究对 PTSD 患者的心脏收缩力和自主神经的实时影响进行了探索, 研究记录了 137 名男性退伍军人(17 名 PTSD 和 120 名健康对照)在实验室环境中接受创伤相关压力源时的心电图和阻抗心动图, 通过使用特征选择机制和随机森林分类器提取了包括生物信号和社会人口学、医疗史和精神诊断特征在内的 99 个参数, 发现 PTSD 症状激活会导致交感神经系统活性增加和心脏收缩力恶化<sup>[59]</sup>。研究最终鉴定出的潜在的 PTSD 生物标志物包括心脏前射期、加速指数和速度指数<sup>[59]</sup>。这些结果提示了 PTSD 与自主神经系统功能障碍密切相关。

### 4.2 特异性 RNA 生物标志物

转录组学层面的生物标志物在 PTSD 的诊断中扮演着越来越重要的角色, 利用转录组学技术挖掘并鉴定潜在的可以作为疾病诊断的特异性指标, 可以为临床诊断提供更准确、可靠的工具, 提高疾病的早期诊断率和准确性。利用创伤后立即采集的生物标志物数据, 可以预测 PTSD 的症状发展轨迹, 有助于实现早期检测和干预<sup>[60]</sup>。

mRNA 是信使 RNA 的一种, 在细胞内主要功能是将 DNA 中的基因信息转录成蛋白质。不同疾病在患者体内会影响基因的表达水平, 导致一些特定 mRNA 的异常表达。通过检测和分析这些异常表达的 mRNA, 可以用来诊断疾病、确定疾病的类型和病情, 以及评估治疗效果等。研究人员通过招募创伤暴露后立即到急诊科就诊的 377 名受试对象, 评估了他们在基线、1、3、6 和 12 个月时的 PTSD 症状。通过潜在增长混合模型分析, 发现参与者呈现 3 种经验症状轨迹: 慢性 PTSD、缓解性 PTSD 和顽固性 PTSD。随后, 研究人员分析了患者血液转录组数据与纵向症状轨迹的关联并进行表达性状定量位点分析。发现 GRIN3B 和 AMOTL1 的血液 mRNA 水平与慢性和顽固症状轨迹显著相关, 表明 GRIN3B 的血液 mRNA 水平可能成为 PTSD 发展的早期生物标志物, 有助于实现疾病的早期检测和干预<sup>[60]</sup>。基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)与多种精神障碍和恐惧记忆相关, 最近的研究对于 PTSD 患者和健康对照的全血中 MMP9 mRNA 和其 4 种调节剂的 mRNA(IL1R1, IL1R2, IL-6R 和 TNFR1)表达进行了动态分析, 并在 PTSD 小鼠模型的不同脑区进行了验证<sup>[61]</sup>。研究发现, 在 PTSD 患者中应用地塞米松后, 血液中 MMP9 mRNA 浓度升高, 其含量随着 PTSD 症状的缓解而逐渐降低, 在小鼠前额叶皮质中, MMP9 的调节剂 TNFR1 同样增加, 而 PTSD 患者的血液中 TNFR1 mRNA 明显较低。而且, 地塞米松后血液中 MMP9 mRNA 的高表达, 可能是因为地塞米松后 IL1R2 mRNA 表达降低而导致

的,提示 MMP9 和 TNFR1 的 mRNA 可能在 PTSD 病理生理过程中发挥作用,并有望成为 PTSD 的潜在诊断和疗效监测性血液生物标志物<sup>[61]</sup>。

miRNA 是一种小分子 RNA,长度为 20~25 个核苷酸,能够通过与靶基因的 mRNA 结合,调控基因表达,参与细胞功能调控和基因表达调控过程<sup>[62]</sup>。miRNA 序列高度保守,被认为是包括包括神经系统功能在内的多种生理过程的关键调节因子<sup>[63]</sup>。由于循环 miRNA 的差异表达源于脑组织的神经功能障碍,miRNA 与多种与脑组织相关的疾病过程相关联<sup>[64-65]</sup>,因此,miRNA 有望作为下一代神经精神疾病的生物标志物。研究人员对退伍军人的外周血单个核细胞及外泌体样本进行采集,使用高通量 miRNA 微阵列杂交、miRNA 测序分析等技术进行分析以确定这些 miRNA 的表达模式。发现 PTSD 患者 miRNA 表达发生显著改变,涉及免疫变化,包括促炎性 Th1 和 Th17 细胞因子谱增强以及调节性 T 细胞减少等<sup>[66]</sup>。为了确定 miRNA 介导的炎症反应在 PTSD 中的关联,研究人员利用来自 1991 年波斯湾战争、伊拉克战争及阿富汗战争中患有 PTSD 的退伍军人以及与之年龄相匹配的健康对照者的 PBMC 样本,发现 PTSD 患者中靶向多个炎症基因的 183 个 miRNA 下调<sup>[67]</sup>。这一研究结果在后续的独立队列中得到了验证,提示 JAK2、STAT1、IL23A、TGFB1、TGFB2、TGFB3、T-BET 和 CXCL3 是下调 miRNA 的预测靶点<sup>[67]</sup>。另一项研究使用了 24 名参与阿富汗或伊拉克冲突的退伍军人外周血样本,检测 miRNA 的变化。miRNA 测序分析显示,与正常人群样本相比,PTSD 样本中有 4 种 miRNA 上调(miR-19a-3p, miR-101-3p, miR-20a-5p 和 miR-20b-5p)和 4 种下调 miRNA(miR-15b-3p, miR-125b-5p, miR-128-3p 和 miR-486-3p)的表达<sup>[68]</sup>。根据京都基因与基因组百科全书分析预测,这些 miRNA 与轴突导向和 Wnt 信号传导等生理途径在功能上相关联,该信号通路涉及细胞发育、增殖及突触可塑性调节等功能<sup>[69]</sup>。

外泌体是一种细胞外囊泡,可以在细胞之间传递信息和分子<sup>[70]</sup>。它们在细胞间通讯、免疫反应和疾病发展等生物学过程中发挥重要作用<sup>[71]</sup>。外泌体可以携带 miRNA,在疾病诊断和治疗中具有重要价值<sup>[72]</sup>。在参加过军事行动的退伍军人中,PTSD 患者血浆外泌体中 miR-203a-3p 和 miR-339-5p 的含量相对于正常人群存在明显差异,其浓度变化在另一个由 20 名退伍军人组成的独立队列中得到了验证<sup>[73-74]</sup>。这些研究提示血液中的特异性 RNA 有望成为识别退伍军人 PTSD 的生物标志物。

### 4.3 特异性外周血液蛋白质生物标志物

利用外周血液样本中的相关分子特征辅助筛查和诊断 PTSD 是研究的热点,血液样本中含有各类血细胞、分泌性蛋白质和多种代谢产物,包含反映机体状态的丰富信息,并且血液样本相对容易获得,在临床应用上前景广泛。

细胞因子是一类分泌的小分子量蛋白质,主要负责调节细胞之间的相互作用和通讯。研究人员通过研究伊拉克和阿富汗的美国军事人员部署前后血样和 PTSD 症状量表得分,利用人类趋化因子面板检测与应激反应相关的潜在趋化因子生物标志物改变,发现了多种趋化因子(CCL2、CCL15、CCL22、CCL25、CXCL2 和 CXCL12)与 PTSD 发病相关。此外,CCL11、CCL13、CCL20 和 CCL25 与军事人员评分量表得分相关,表明趋化因子可以反映 PTSD 症状的严重程度<sup>[75]</sup>。在一项对 475 名男性退伍军人进行的临床评估和血液测试中,研究人员利用收集检测到的血液关键特征,通过随机森林的方法建立了包括葡萄糖、C-反应蛋白、糖化血红蛋白、白细胞计数和碱性磷酸酶在内的诊断模型,用于区分 PTSD 患者和健康对照组,结果显示该模型在区分 PTSD 和健康对照组方面表现出较高的效能,AUC 为 0.730,敏感度为 0.659,特异度为 0.715<sup>[76]</sup>。这些结果提示利用血液检测的相关特征进行筛查可以在一定程度上区分 PTSD 患者和健康对照组,为临床实践中的 PTSD 筛查提供了一种有希望的方法。

### 4.4 蛋白质组学相关特异性标志物

蛋白质组学是研究生物体内所有蛋白质在特定时间点和条件下的表达及相互作用的学科领域<sup>[77]</sup>。在 PTSD 的生物标志物开发方面,通过蛋白质组学技术,可以全面分析 PTSD 患者和健康对照组之间蛋白质水平的差异,为 PTSD 的生物标志物开发提供重要的信息和线索,有助于揭示 PTSD 的病理生理机制、辅助疾病的早期诊断、监测疾病进展和治疗效果<sup>[77]</sup>。目前,针对于 PTSD 的蛋白质组学相关研究样本主要集中于血液、尿液、唾液及脑脊液等体液。

基于血液样本的蛋白质组学作为一种新兴的研究模式,在研究 PTSD 相关的生物标志物方面展现出了巨大潜力,高通量的优势使其可以对血液中较少被关注的蛋白质进行鉴定和分析,有助于发现新的分子标志物。研究人员通过质谱仪对血清中的蛋白质进行检测,对战斗相关的 PTSD 的分子标志物进行探索,共鉴定到 1305 种蛋白质。通过加权基因相关网络分析确定与 PTSD 症状相关的蛋白质模块网络。发现多种蛋白质(如 PIK3CG、NCAM1、GRB2 等)与 PTSD 相关,其变化涉及炎症、氧化应激、代谢失调和血管生成受损等病理生理过程,并与 PTSD 症状的严重程度呈正相关<sup>[78]</sup>。

多蛋白质联合诊断在识别潜在 PTSD 患者方面展现了良好的发展前景。有研究团队针对 PTSD 患者和健康对照组进行的蛋白质组学分析共鉴定出 276 种血浆蛋白质,其中 CD302 和 FLRT2 水平降低与 PTSD 发病密切相关<sup>[79]</sup>。他们还通过构建多蛋白质的复合评分,评估了该复合评分与 PTSD 症状严重程度之间的关联和可重复性,结果显示其具有较好的准确性和稳定性,进一步支持了它们作为潜在生物标志物的可能性<sup>[79]</sup>。在 2023 年,Monika 等<sup>[80]</sup>对 936 名亲历 9·11 事件的人进行了蛋白质组学研究,发现有 9 种蛋白质(包括 SKR3、NCAN、BCAN、MSR1、PVR、TNFRSF21、DRAXIN、CLM6 和 SCARB2)与 PTSD 症状的严重程度显著相关。其中,SKR3、SIGLEC 和 CPM 这三种蛋白质与终身 PTSD 的诊断有着显著的关联。他们还基于这些蛋白质构建了一个多蛋白质复合评分,并进行了验证。在独立样本中,这一复合评分与 PTSD 症状的严重程度和诊断状态显著相关<sup>[80]</sup>。这些发现表明,基于血液样本的蛋白质组学在 PTSD 的筛查和诊断中具有良好的前景。通过综合分析疾病相关的特异性蛋白质,可以有效地区分患有 PTSD 的个体。在经过在大规模独立样本中的验证后,这一方法有望作为新的诊断工具,为患者提供更准确的筛查、诊断甚至病情监测。

唾液和尿液是以无创为特点的代表性的样本,其最大的优势是获取方便快捷,并具有生物学上的合理性和可行性。最近的一项研究探讨了利用唾液中炎症生物标志物在 PTSD 筛查中的可行性。研究团队收集了近 700 名成年创伤患者的唾液样本,并进行了基线炎症生物标志物检测,随后在 5 个月后对患者进行了随访。研究结果显示,唾液中 C-反应蛋白水平与 5 个月后出现的 PTSD 症状的严重程度呈显著相关<sup>[81]</sup>。这提示在创伤后疾病发生的早期阶段,对唾液中 C-反应蛋白的测量可能有助于预测创伤后的精神病理学表现。尿液样本同样具有方便、非侵入性的优势。Meghana 等<sup>[82]</sup>进行的一项前瞻性队列研究对退伍军人进行了长期追踪,测量了受试者 24 h 尿液样本中皮质醇和儿茶酚胺的水平,以评估其在炎症过程中的作用。经过年龄、性别等潜在影响因素的校正后,他们发现,尿液中皮质醇水平的降低与 PTSD 的恶化显著相关。这表明尿液中皮质醇水平可能是评估和诊断 PTSD 发展过程中的重要指标。因此,测量尿液中的皮质醇水平有助于识别那些病情较差、需要更深入关注和干预的个体,为未来的预防和治理提供了有希望的指导方向。

在 PTSD 的生物标志物研究中,脑脊液样本是独特的样本来源。它直接与中枢神经系统相关,含有与神经系统活动密切相关的生物标志物,如神经递质和神经元特异蛋白。这使得脑脊液能够提供关于脑部病理变化和神经系统活动的直接信息,从而在 PTSD 等精神疾病的生物标志物研究中具有重要意义。在一项旨在考察神经生物系统对 PTSD 风险和严重程度的影响的概念验证研究中,研究人员采集了未接受药物治疗的 PTSD 男性患者和健康对照组的脑脊液,检测了 13 个种被认为与 PTSD 风险或严重程度相关的神经生物因子。通过分层回归模型分析,确定了其中 3 种因子(孕二醇和孕酮、神经肽 Y 和白细胞介素-6)与 PTSD 症状评分的关联性,并发现孕二醇和孕酮水平与 PTSD 严重程度呈负相关,神经肽 Y 与 PTSD 严重程度呈正相关,而脑脊液中神经肽 Y 水平与 PTSD 严重程度趋势正相关<sup>[83]</sup>。这些发现强调了神经生物系统对 PTSD 症状严重程度的重要影响,以及个体患者之间潜在生物治疗靶点的异质性,支持了在 PTSD 治疗和处方方面采用精准医学方法的必要性。目前,脑脊液相关的蛋白质组学研究仍然相对匮乏,主要是因为大量获取脑脊液样本相对困难,需要专业人员操作,不适合大规模采集,并且样本数量有限,不适合进行重复性检测或长期监测。相对于血液,尿液和唾液等样本类型,采集脑脊液需要进行侵入性操作,存在一定安全风险,但脑脊液的特性决定其对于 PTSD 的病理生理机制探索非常重要,未来基于脑脊液的蛋白质组学研究有助于揭示 PTSD 的发病机制和病理生理过程,并为开发相关生物标志物提供重要依据。

## 5 结论与展望

PTSD 作为一种复杂且高度异质性的精神疾病,其诊断面临诸多挑战。该疾病的症状表现多样,包括创伤记忆的重现、回避行为、负性情绪以及过度警觉等,这种异质性显著增加了识别统一分子标志物的难度。尤其值得注意的是,PTSD 的病因异质性,即不同类型的创伤事件(如战争、自然灾害、个人暴力等)可能引发不同的生物学反应路径,导致分子标志物的不统一。这种病因异质性进一步复杂化了标志物的识别和应用。PTSD 涉及多种生物学机制变化,如大脑回路的改变、神经递质调节的异常、下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能失调及分子和遗传变异等,这些机制之间的复杂相互作用尚未被完全阐明,进一步加大了特异性标志物识别的挑战。研究中还面临样本获取的困难以及研究设计的局限,尤其是缺乏纵向研究以明确因果关系及标志物的动态变化。

为克服 PTSD 标志物研究中的瓶颈,可以采取多种切实可行的策略。通过多组学整合全面解析 PTSD 的生物学特征,结合基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等多维数据,借助机器学习及生物信息学工具识别潜在的分子标志物。这种方法能够帮助识别与不同创伤类型相关的特异性标志物,从而应对因创伤类型异质性带来的挑战。其次,精准医学及个体化研究策略显得尤为重要。通过大规模队列研究,分析不同人群中的标志物差异,识别亚群特异性的标志物。这不仅有助于提高诊断的准确性,还能为个体化治疗方案的制定提供依据。此外,开发更精准的动物模型及体外细胞模型,模拟不同创伤类型的病理生理过程,有助于深入研究特定分子通路的作用。这些模型可以为验证潜在标志物的功能和机制提供重要的实验平台。国际合作与数据共享也是关键策略之一。通过建立全球性的 PTSD 生物标志物数据库,研究者可以共享数据和研究成果,扩大样本量,提高研究的统计效能。这种合作能够加速标志物的发现和验证过程,并促进跨文化和跨地域的研究比较。

PTSD 的标志物研究有望在以下几个方面取得突破。随着技术的进步和数据积累,机器学习和人工智能将在大规模数据分析中发挥更大作用,帮助识别复杂的生物学模式。随着对 PTSD 生物学机制理解的深入,可能会发现更多的标志物组合,而非单一标志物,从而提高诊断的敏感性和特异性。此外,精准医学的发展使得个体化治疗方案将更加普及,基于分子标志物的诊断和治疗策略将为 PTSD 患者提供更有效的干预措施。这些进展将有助于改善 PTSD 患者的生活质量,并为精神疾病的研究提供新的视角和方法,为个体化的诊断和治疗提供更好的支持,改善疾病管理以实现更好的患者预后。

### 参考文献:

- [1] MERIANS A N, SPILLER T, HARPAZ-ROTEM I, et al. Post-traumatic stress disorder [J]. *Medical Clinics of North America*, 2023, 107(1): 85–99. DOI: 10.1016/j.mcna.2022.04.003.
- [2] LONNEN E, PASKELL R. Gender, sex and complex PTSD clinical presentation: a systematic review [J]. *European Journal of Psychotraumatology*, 2024, 15(1): 2320994. DOI: 10.1080/20008066.2024.2320994.
- [3] PETEREIT-HAACK G, BOLM-AUDORFF U, ROMERO STARKE K, et al. Occupational risk for post-traumatic stress disorder and trauma-related depression: a systematic review with meta-analysis [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(24): 9369. DOI: 10.3390/IJERPH17249369.
- [4] BURBACK L, BRÉMAULT-PHILLIPS S, NIJDAM M J, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder: a state-of-the-art review [J]. *Current Neuropharmacology*, 2024, 22(4): 557–635. DOI: 10.2174/1570159X21666230428091433.
- [5] DIAMOND P R, AIRDRIE J N, HILLER R, et al. Change in prevalence of post-traumatic stress disorder in the two years following trauma: a meta-analytic study [J]. *European Journal of Psychotraumatology*, 2022, 13(1): 2066456. DOI: 10.1080/20008198.2022.2066456.
- [6] KOENEN K C, RATANATHARATHORN A, NG L, et al. Posttraumatic stress disorder in the world mental health surveys [J]. *Psychological Medicine*, 2017, 47(13): 2260–2274. DOI: 10.1017/S0033291717000708.
- [7] JOHNSON R J, ANTONACCIO O, BOTCHKOVAR E, et al. War trauma and PTSD in Ukraine's civilian population: comparing urban-dwelling to internally displaced persons [J]. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2022, 57(9): 1807–1816. DOI: 10.1007/s00127-021-02176-9.

- [8] BEN-EZRA M, GOODWIN R, LESHEM E, et al. PTSD symptoms among civilians being displaced inside and outside the Ukraine during the 2022 Russian invasion [J]. *Psychiatry Research*, 2023, 320: 115011. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.115011.
- [9] KARATZIAS T, SHEVLIN M, BEN-EZRA M, et al. War exposure, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder among parents living in Ukraine during the Russian war [J]. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 2023, 147(3): 276–285. DOI: 10.1111/acps.13529.
- [10] FINLAY S E, EARBY M, BAKER D J, et al. Explosions and human health: the long-term effects of blast injury [J]. *Prehospital and Disaster Medicine*, 2012, 27(4): 385–391. DOI: 10.1017/S1049023X12000891.
- [11] MAALOUF F T, HAIDAR R, MANSOUR F, et al. Anxiety, depression and PTSD in children and adolescents following the Beirut port explosion [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2022, 302: 58–65. DOI: 10.1016/j.jad.2022.01.086.
- [12] PEREZ-GARCIA G, GAMA SOSA M A, DE GASPERI R, et al. Chronic post-traumatic stress disorder-related traits in a rat model of low-level blast exposure [J]. *Behavioural Brain Research*, 2018, 340: 117–125. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.061.
- [13] SU Y J. PTSD and depression in adult burn patients three months postburn: the contribution of psychosocial factors [J]. *General Hospital Psychiatry*, 2023, 82: 33–40. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2023.03.004.
- [14] MAERCKER A, CLOITRE M, BACHEM R, et al. Complex post-traumatic stress disorder [J]. *The Lancet*, 2022, 400(10345): 60–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00821-2.
- [15] NANAVATI H D, AREVALO A, MEMON A A, et al. Associations between posttraumatic stress and stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Traumatic Stress*, 2023, 36(2): 259–271. DOI: 10.1002/jts.22925.
- [16] VAN DEN BERK CLARK C, KANSARA V, FEDOROVA M, et al. How does PTSD treatment affect cardiovascular, diabetes and metabolic disease risk factors and outcomes? A systematic review [J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2022, 157: 110793. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2022.110793.
- [17] DAVIS L L, SCHEIN J, CLOUTIER M, et al. The economic burden of posttraumatic stress disorder in the United States from a societal perspective [J]. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2022, 83(3): 21m14116. DOI: 10.4088/JCP.21M14116.
- [18] HANSEN M, ARMOUR C, MCGLINCHEY E, et al. Investigating the *DSM-5* and the ICD-11 PTSD symptoms using network analysis across two distinct samples [J]. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 2023, 15(5): 757–766. DOI: 10.1037/tra0001281.
- [19] SKÓRZEWSKA A, LEHNER M, WISŁOWSKA-STANEK A, et al. Individual susceptibility or resistance to posttraumatic stress disorder-like behaviours [J]. *Behavioural Brain Research*, 2020, 386: 112591. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112591.
- [20] JAMES L M, GEORGOPOULOS A P. Immunogenetics of posttraumatic stress disorder (PTSD) in women veterans [J]. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 2022, 26: 100567. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100567.
- [21] VACCARINO V, SHAH A J, MONCAYO V, et al. Posttraumatic stress disorder, myocardial perfusion, and myocardial blood flow: a longitudinal twin study [J]. *Biological Psychiatry*, 2022, 91(7): 615–625. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.09.016.
- [22] CUSACK S E, MAIHOFER A X, BUSTAMANTE D, et al. Genetic influences on testosterone and PTSD [J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2024, 174: 8–11. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2024.04.002.
- [23] BAGHAEI A, ZOSHK M Y, HOSSEINI M, et al. Prominent genetic variants and epigenetic changes in post-traumatic stress disorder among combat veterans [J]. *Molecular Biology Reports*, 2024, 51(1): 325. DOI: 10.1007/s11033-024-09276-0.
- [24] TSEILIKMAN V E, TSEILIKMAN O B, PASHKOV A A, et al. Mechanisms of susceptibility and resilience to PTSD: role of dopamine metabolism and BDNF expression in the hippocampus [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(23): 14575. DOI: 10.3390/ijms232314575.
- [25] LE TRAN N, WANG Y, NIE G Y. Podocalyxin in normal tissue and epithelial cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(12): 2863. DOI: 10.3390/CANCERS13122863.
- [26] MEHLIG K, FORAITA R, NAGRANI R, et al. Genetic associations vary across the spectrum of fasting serum insulin: results from the European IDEFICS/I. Family children's cohort [J]. *Diabetologia*, 2023, 66(10): 1914–1924. DOI: 10.1007/s00125-023-05957-w.
- [27] SANDERS S S, HERNANDEZ L M, SOH H, et al. The palmitoyl acyltransferase ZDHHC14 controls Kv1-family potassium channel clustering at the axon initial segment [J]. *eLife*, 2020, 9: e56058. DOI: 10.7554/eLife.56058.
- [28] NIEVERGELT C M, MAIHOFER A X, KLENGEL T, et al. International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4558. DOI: 10.1038/s41467-019-12576-w.



- [29] PARTHASARATHY R, SANTIAGO F, MCCLUSKEY P, et al. The microbiome in HLA-B27-associated disease: implications for acute anterior uveitis and recommendations for future studies [J]. *Trends in Microbiology*, 2023, 31(2): 142–158. DOI: 10.1016/j.tim.2022.08.008.
- [30] ZHANG X Y, HAN Y, LIU X H, et al. Assessment of genetic variants in D2 dopamine receptor (*DRD2*) gene as risk factors for post-traumatic stress disorder (PTSD) and major depressive disorder (MDD): a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2023, 328: 312–323. DOI: 10.1016/j.jad.2023.02.001.
- [31] STEIN M B, LEVEY D F, CHENG Z S, et al. Genome-wide association analyses of post-traumatic stress disorder and its symptom subdomains in the million veteran program [J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(2): 174–184. DOI: 10.1038/s41588-020-00767-x.
- [32] POLIMANTI R, WENDT F R. Posttraumatic stress disorder: from gene discovery to disease biology [J]. *Psychological Medicine*, 2021, 51(13): 2178–2188. DOI: 10.1017/S0033291721000210.
- [33] DEL CASALE A, FERRACUTI S, BARBETTI A S, et al. Grey matter volume reductions of the left hippocampus and amygdala in PTSD: a coordinate-based meta-analysis of magnetic resonance imaging studies [J]. *Neuropsychobiology*, 2022, 81(4): 257–264. DOI: 10.1159/000522003.
- [34] CHEN L W, SUN D L, DAVIS S L, et al. Smaller hippocampal CA1 subfield volume in posttraumatic stress disorder [J]. *Depression and Anxiety*, 2018, 35(11): 1018–1029. DOI: 10.1002/da.22833.
- [35] MOREY R A, CLARKE E K, HASWELL C C, et al. Amygdala nuclei volume and shape in military veterans with posttraumatic stress disorder [J]. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2020, 5(3): 281–290. DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.11.016.
- [36] SZESZKO P R, BIERER L M, BADER H N, et al. Cingulate and hippocampal subregion abnormalities in combat-exposed veterans with PTSD [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2022, 311: 432–439. DOI: 10.1016/j.jad.2022.05.081.
- [37] ALEXANDRA KREDLOW M, FENSTER R J, LAURENT E S, et al. Prefrontal cortex, amygdala, and threat processing: implications for PTSD [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(1): 247–259. DOI: 10.1038/s41386-021-01155-7.
- [38] HINOJOSA C A, GEORGE G C, BEN-ZION Z. Neuroimaging of posttraumatic stress disorder in adults and youth: progress over the last decade on three leading questions of the field [J]. *Molecular Psychiatry*, 2024, 29(10): 3223–3244. DOI: 10.1038/s41380-024-02558-W.
- [39] AKIKI T J, AVERILL C L, WROCKLAGE K M, et al. The association of PTSD symptom severity with localized hippocampus and amygdala abnormalities [J]. *Chronic Stress*, 2017(1): 2470547017724069. DOI: 10.1177/2470547017724069.
- [40] MISAKI M, PHILLIPS R, ZOTEV V, et al. Real-time fMRI amygdala neurofeedback positive emotional training normalized resting-state functional connectivity in combat veterans with and without PTSD: a connectome-wide investigation [J]. *NeuroImage: Clinical*, 2018, 20: 543–555. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.08.025.
- [41] HARIS E M, BRYANT R A, WILLIAMSON T, et al. Functional connectivity of amygdala subnuclei in PTSD: a narrative review [J]. *Molecular Psychiatry*, 2023, 28(9): 3581–3594. DOI: 10.1038/s41380-023-02291-w.
- [42] NICHOLSON A A, RABELLINO D, DENSMORE M, et al. Intrinsic connectivity network dynamics in PTSD during amygdala downregulation using real-time fMRI neurofeedback: a preliminary analysis [J]. *Human Brain Mapping*, 2018, 39(11): 4258–4275. DOI: 10.1002/hbm.24244.
- [43] MISAKI M, PHILLIPS R, ZOTEV V, et al. Brain activity mediators of PTSD symptom reduction during real-time fMRI amygdala neurofeedback emotional training [J]. *NeuroImage: Clinical*, 2019, 24: 102047. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102047.
- [44] DOSSI G, DELVECCHIO G, PRUNAS C, et al. Neural bases of cognitive impairments in post-traumatic stress disorders: a mini-review of functional magnetic resonance imaging findings [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2020, 11: 176. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00176.
- [45] JAGGER-RICKELS A, STUMPS A, ROTHLEIN D, et al. Impaired executive function exacerbates neural markers of posttraumatic stress disorder [J]. *Psychological Medicine*, 2022, 52(16): 3985–3998. DOI: 10.1017/S0033291721000842.
- [46] AKIKI T J, AVERILL C L, ABDALLAH C G. A network-based neurobiological model of PTSD: evidence from structural and functional neuroimaging studies [J]. *Current Psychiatry Reports*, 2017, 19(11): 81. DOI: 10.1007/s11920-017-0840-4.
- [47] KEEFE J R, SUAREZ-JIMENEZ B, ZHU X, et al. Elucidating behavioral and functional connectivity markers of aberrant threat discrimination in PTSD [J]. *Depression and Anxiety*, 2022, 39(12): 891–901. DOI: 10.1002/da.23295.
- [48] CROZIER J C, WANG L H, HUETTEL S A, et al. Neural correlates of cognitive and affective processing in maltreated youth

- with posttraumatic stress symptoms: does gender matter? [J]. *Development and Psychopathology*, 2014, 26(2): 491–513. DOI: 10.1017/S095457941400008X.
- [49] SUO X L, ZUO C, LAN H, et al. Multilayer network analysis of dynamic network reconfiguration in adults with posttraumatic stress disorder [J]. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2023, 8(4): 452–61. DOI: 10.1016/j.bpsc.2022.09.003.
- [50] WANG X, XIE H, CHEN T, et al. Cortical volume abnormalities in posttraumatic stress disorder: an ENIGMA-psychiatric genomics consortium PTSD workgroup mega-analysis [J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26(8): 4331–4343. DOI: 10.1038/s41380-020-00967-1.
- [51] LOGUE M W, VAN ROOIJ S J H, DENNIS E L, et al. Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia [J]. *Biological Psychiatry*, 2018, 83(3): 244–253. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.09.006.
- [52] DENNIS E L, DISNER S G, FANI N, et al. Altered white matter microstructural organization in posttraumatic stress disorder across 3047 adults: results from the PGC-ENIGMA PTSD consortium [J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26(8): 4315–4330. DOI: 10.1038/s41380-019-0631-x.
- [53] BEUTLER S, MERTENS Y L, LADNER L, et al. Trauma-related dissociation and the autonomic nervous system: a systematic literature review of psychophysiological correlates of dissociative experiencing in PTSD patients [J]. *European Journal of Psychotraumatology*, 2022, 13(2): 2132599. DOI: 10.1080/20008066.2022.2132599.
- [54] CAMPBELL A A, WISCO B E, SILVIA P J, et al. Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder: a meta-analysis [J]. *Biological Psychology*, 2019, 144: 125–135. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2019.02.005.
- [55] CAMPBELL A A, WISCO B E. Respiratory sinus arrhythmia reactivity in anxiety and posttraumatic stress disorder: a review of literature [J]. *Clinical Psychology Review*, 2021, 87: 102034. DOI: 10.1016/j.cpr.2021.102034.
- [56] SCHNEIDER M, SCHWERDTFEGER A. Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis [J]. *Psychological Medicine*, 2020, 50(12): 1937–1948. DOI: 10.1017/S003329172000207X.
- [57] PARK J E, LEE J Y, KANG S H, et al. Heart rate variability of chronic posttraumatic stress disorder in the Korean veterans [J]. *Psychiatry Research*, 2017, 255: 72–77. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.05.011.
- [58] WILTSHIRE C N, KOURI N, WANNA C P, et al. Resting heart rate associations with violence exposure and posttraumatic stress symptoms: sex differences in children [J]. *Biology of Sex Differences*, 2024, 15(1): 28. DOI: 10.1186/s13293-024-00606-2.
- [59] SHEIKH S A A, SHAH A J, BREMNER J D, et al. Impedance cardiogram based exploration of cardiac mechanisms in post-traumatic stress disorder during trauma recall [J]. *Psychophysiology*, 2024, 61(4): e14488. DOI: 10.1111/psyp.14488.
- [60] LORI A, SCHULTEBRAUCKS K, GALATZER-LEVY I, et al. Transcriptome-wide association study of post-trauma symptom trajectories identified GRIN3B as a potential biomarker for PTSD development [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(10): 1811–1820. DOI: 10.1038/s41386-021-01073-8.
- [61] CHEVALIER C M, KRAMPERT L, SCHRECKENBACH M, et al. *MMP9* mRNA is a potential diagnostic and treatment monitoring marker for PTSD: Evidence from mice and humans [J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2021, 51: 20–32. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.04.014.
- [62] VISHNOI A, RANI S. miRNA biogenesis and regulation of diseases: an updated overview [M]//RANI S. *MicroRNA Profiling: Methods and Protocols*. New York: Springer, 2023: 1–12. DOI: 10.1007/978-1-0716-2823-2\_1.
- [63] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. *Trends in Genetics*, 2022, 38(6): 613–626. DOI: 10.1016/j.tig.2022.02.006.
- [64] DU X Z, LV J Z, FENG J P, et al. Plasma exosomes lncRNA-miRNA-mRNA network construction and its diagnostic efficacy identification in first-episode schizophrenia [J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 611. DOI: 10.1186/s12888-023-05052-9.
- [65] PACCOSI E, PROIETTI-DE-SANTIS L. Parkinson's disease: from genetics and epigenetics to treatment, a miRNA-based strategy [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(11): 9547. DOI: 10.3390/IJMS24119547.
- [66] GUPTA S, GULERIA R S, SZABO Y Z. MicroRNAs as biomarker and novel therapeutic target for posttraumatic stress disorder in veterans [J]. *Psychiatry Research*, 2021, 305: 114252. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.114252.
- [67] BAM M, YANG X, ZUMBRUN E E, et al. Decreased *AGO2* and *DCR1* in PBMCs from war veterans with PTSD leads to diminished miRNA resulting in elevated inflammation [J]. *Translational Psychiatry*, 2017, 7(8): e1222. DOI: 10.1038/tp.

- 2017.185.
- [68] MARTIN C G, KIM H, YUN S, et al. Circulating miRNA associated with posttraumatic stress disorder in a cohort of military combat veterans [J]. *Psychiatry Research*, 2017, 251: 261–265. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.01.081.
- [69] RIM E Y, CLEVERS H, NUSSE R. The Wnt pathway: from signaling mechanisms to synthetic modulators [J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2022, 91: 571–598. DOI: 10.1146/annurev-biochem-040320-103615.
- [70] ASLEH K, DERY V, TAYLOR C, et al. Extracellular vesicle-based liquid biopsy biomarkers and their application in precision immuno-oncology [J]. *Biomarker Research*, 2023, 11(1): 99. DOI: 10.1186/s40364-023-00540-2.
- [71] BERUMEN SÁNCHEZ G, BUNN K E, PUA H H, et al. Extracellular vesicles: mediators of intercellular communication in tissue injury and disease [J]. *Cell Communication and Signaling*, 2021, 19(1): 104. DOI: 10.1186/s12964-021-00787-y.
- [72] GARCIA-MARTIN R, WANG G X, BRANDÃO B B, et al. MicroRNA sequence codes for small extracellular vesicle release and cellular retention [J]. *Nature*, 2022, 601(7893): 446–451. DOI: 10.1038/s41586-021-04234-3.
- [73] GUEDES V A, LAI C, DEVOTO C, et al. Extracellular vesicle proteins and MicroRNAs are linked to chronic post-traumatic stress disorder symptoms in service members and veterans with mild traumatic brain injury [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 745348. DOI: 10.3389/fphar.2021.745348.
- [74] LEE M Y, BAXTER D, SCHERLER K, et al. Distinct profiles of cell-free MicroRNAs in plasma of veterans with post-traumatic stress disorder [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(7): 963. DOI: 10.3390/jcm8070963.
- [75] ZHANG L, HU X Z, LI X X, et al. Potential chemokine biomarkers associated with PTSD onset, risk and resilience as well as stress responses in US military service members [J]. *Translational Psychiatry*, 2020, 10(1): 31. DOI: 10.1038/s41398-020-0693-1.
- [76] XU M, LIN Z Q, SIEGEL C E, et al. Screening for PTSD and TBI in veterans using routine clinical laboratory blood tests [J]. *Translational Psychiatry*, 2023, 13(1): 64. DOI: 10.1038/s41398-022-02298-x.
- [77] MENG X, LIU D, GUAN Y. Advances in the application of label-free quantitative proteomics techniques in malignancy research [J]. *Biomedical Chromatography*, 2023, 37(7): e5667. DOI: 10.1002/bmc.5667.
- [78] MUHIE S, GAUTAM A, YANG R T, et al. Molecular signatures of post-traumatic stress disorder in war-zone-exposed veteran and active-duty soldiers [J]. *Cell Reports Medicine*, 2023, 4(5): 101045. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101045.
- [79] KUAN P F, CLOUSTON S, YANG X H, et al. Molecular linkage between post-traumatic stress disorder and cognitive impairment: a targeted proteomics study of world trade center responders [J]. *Translational Psychiatry*, 2020, 10(1): 269. DOI: 10.1038/s41398-020-00958-4.
- [80] WASZCZUK M A, KUAN P F, YANG X H, et al. Discovery and replication of blood-based proteomic signature of PTSD in 9/11 responders [J]. *Translational Psychiatry*, 2023, 13(1): 8. DOI: 10.1038/s41398-022-02302-4.
- [81] ROBLES T F, RÜNGER D, SUMNER J A, et al. Salivary inflammatory biomarkers as a predictor of post-traumatic stress disorder and depressive symptom severity in trauma patients: a prospective study [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2024, 119: 792–800. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.05.011.
- [82] ESWARAPPA M, NEYLAN T C, WHOOLEY M A, et al. Inflammation as a predictor of disease course in posttraumatic stress disorder and depression: a prospective analysis from the mind your heart study [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019, 75: 220–227. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.10.012.
- [83] KIM B K, FONDA J R, HAUGER R L, et al. Composite contributions of cerebrospinal fluid GABAergic neurosteroids, neuropeptide Y and interleukin-6 to PTSD symptom severity in men with PTSD [J]. *Neurobiology of Stress*, 2020, 12: 100220. DOI: 10.1016/j.ynstr.2020.100220.

(责任编辑 张凌云)