

针灸干预 PTSD 恐惧记忆的神经生物学 机制研究进展*

王永蕊, 郑先丽, 严兴科**

(甘肃中医药大学针灸推拿学院 兰州 730000)

摘要: 针灸治疗创伤后应激障碍(Post-traumatic stress disorder, PTSD)疗效确切,能有效改善患者的焦虑与恐惧等症状,针灸干预 PTSD 的机制研究已受到广泛关注并取得了一定进展。本文梳理分析了近年来针灸干预 PTSD 恐惧记忆的神经生物学机制研究的相关资料,总结发现针灸干预 PTSD 的机制主要与修复恐惧记忆关键脑区的结构损伤,调控异常脑网络连接,抑制应激诱发的神经炎症反应,调节神经元可塑性分子和神经信号传递分子表达等方面密切相关,这为针灸干预 PTSD 的生物学机制的进一步研究和应用提供了资料依据。

关键词: 创伤后应激障碍 恐惧记忆 针刺 神经生物学机制

doi: 10.11842/wst.20230107005 中图分类号: R245.31 文献标识码: A

创伤后应激障碍(Post-traumatic stress disorder, PTSD)是指个体在遭受严重应激源刺激后迟发的精神疾病^[1],主要包括创伤经历再体验、情感麻木与回避行为、易激惹三大症候^[2],其发病与治疗的核心是恐惧记忆的持续存在与反复体验^[3],以及与周围环境错误关联,严重影响患者的认知功能^[4]。该病具有发病率高、病程长、治疗效果差等特点,给患者造成了严重的身心伤害^[5]。目前对于 PTSD 的治疗主要包括药物治疗及以认知-行为治疗为主的心理疗法,但这两种疗法存在患者依存性不高、配合度不够等缺陷^[6]。针灸治疗 PTSD 疗效肯定,能有效改善患者的焦虑与恐惧症状,且具有操作简单、疗程短、副作用小等优势,易被患者接受^[7-8]。以“创伤后应激障碍”加“针灸”或“刺”“灸”,“Posttraumatic stress disorder” or “PTSD” and “Acupuncture and mectroacupuncture”为检索词,检索了中国期刊全文数据库(CNKI, 2010 年 1 月-2022 年

9 月)、万方数据库(2010 年 1 月-2022 年 9 月)、中国生物医学文献数据库(CBM, 2009 年 1 月-2022 年 9 月)、PubMed(2007 年 1 月-2022 年 9 月)等中英文数据库,对收集到的针灸治疗 PTSD 机制研究相关文献进行了梳理,总结分析了针灸干预 PTSD 恐惧记忆的神经生物学机制研究最新进展,以期为临床针灸治疗 PTSD 的研究和应用提供依据。

1 针灸修复恐惧记忆关键脑区神经元结构损伤

PTSD 的发病机制复杂,其中杏仁核、海马、前额叶皮质等脑区的结构损伤是其主要的病理基础。杏仁核在恐惧记忆调节中起重要作用,研究表明,慢性应激可导致杏仁核体积减小,继而使恐惧程度增加^[9]。海马是应激反应的高级中枢,PTSD 患者均存在海马结构损伤,体积缩小,且与 PTSD 病情严重程度呈正相关^[10]。此外,前额叶皮质作为重要的恐惧情绪调节神

收稿日期:2023-01-07

修回日期:2023-03-29

* 中共甘肃省委组织部 2023 年度省重点人才项目(甘组通字[2023]20 号):针灸治疗功能性脑病特色技术创新团队建设与示范推广,负责人:严兴科;2021 年甘肃省科技厅计划自然科学基金项目(21JR1RA266):针刺对突变应激诱发 PTSD 的干预作用和脑功能机制研究;负责人:严兴科;国家自然科学基金委员会地区科学基金项目(81460744):基于 fNIR 技术的疏肝调神针法干预创伤后应激障碍的脑功能机制研究;负责人:严兴科。

** 通讯作者:严兴科,教授,博士生导师,医学博士,主要研究方向:针灸调节效应的生物学机制研究。

经基础,其结构的损毁可使恐惧消退中的再现过程受损,进而导致恐惧消退变得异常困难^[11]。针灸可通过增加脑内的神经细胞,改善细胞结构与形态,减轻应激对神经细胞的损伤^[12-13]。朱秀玲等^[12]研究发现,电针治疗后,杏仁核内BDNF的染色强度及细胞数目较前增加,神经细胞存活数量增加。此后,又研究了电针对PTSD大鼠PFC内BDNF水平表达的影响,发现针灸可有效下调BDNF在PTSD大鼠脑内的表达,发挥神经细胞的保护作用,促进神经元损伤后的再生和神经功能的恢复^[13]。另外,针灸也可通过逆转海马区神经元的放电活动恢复神经元细胞结构,进而起到神经保护的作用^[14]。余超等^[14]发现,PTSD大鼠海马CA1、CA3区的神经细胞超微结构发生变化,其线粒体嵴与膜结构消失,线粒体肿胀,经“疏肝调神”针刺法治疗后,PTSD大鼠神经元超微结构得到明显恢复,进一步说明针灸是通过增加神经细胞的存活^[12],改善神经元结构形态,从而改善恐惧记忆。

2 针灸调控异常脑网络连接

大脑的各个脑区在结构和功能上的连接形成脑网络,能够有效进行信息整合^[15-16]。神经环路模型假设认为:杏仁核-前额叶-海马-前扣带回之间的连接异常是PTSD情绪异常的神经回路之一。这一生物学模型认为,杏仁核是大脑的恐惧中心,对外界刺激做出反应产生恐惧情绪;而内侧前额叶皮质与前扣带回通过对杏仁核进行抑制,以此来共同调节情绪;海马是学习与记忆的关键脑区,PTSD患者海马功能的紊乱则会导致其记忆能力下降、情绪不稳定。因此该神经回路的任何一个脑区出现障碍,都会影响整个回路的正常功能,继而产生一系列症状,这为解释恐惧应答提供了新思路^[17-19]。

脑功能成像不仅可以反映各脑区之间的结构与功能连接,也能反映针刺干预脑网络中枢的整合效应,这体现了针灸治疗的整体调节作用。郑成强等^[20]利用静息态磁共振成像技术(fMRI),将双侧杏仁核作为种子区,对PTSD患者进行全脑功能连接分析,结果发现“调神醒脑”配穴电针以促进杏仁核-额叶功能连接增强及抑制杏仁核-颞叶功能连接的方式,参与了PTSD杏仁核功能连接网络的调节。此后,又利用针灸的协同整合作用对PTSD患者进行治疗,观察到电针治疗可有效改善PTSD患者相关症状,这表明针刺

可能抑制了海马与海马旁回、杏仁核的功能连接,增强了与顶叶的联系,阻断了与海马旁回、杏仁核的异常神经环路从而治疗PTSD^[21]。另外,杨莎等^[22]探讨电针治疗PTSD患者治疗前后大脑的变化情况,结果显示电针可以增强PTSD患者前扣带回和海马旁回神经元同步性,从而改善患者的精神障碍。

3 针灸抑制应激诱发的神经炎症反应

PTSD临床研究表明,长期暴露于应激源下,会导致下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能的失调、免疫系统激活和促炎细胞因子的释放^[23]。慢性应激可激活外周与中枢免疫细胞释放细胞因子,这些细胞因子通过增加核因子- κ B的转录活性,进而导致外周炎症反应,使循环中白细胞介素-6(IL-6)浓度增加^[24]。研究发现,PTSD患者IL-1和IL-6增多,且其疾病的严重程度与促炎标志物呈正相关^[25]。此外,急性应激可增加糖皮质激素(GC)的水平并刺激认知功能,从而促进记忆巩固,因此,应激源暴露后产生的免疫信号有助于HPA轴功能的调节及GC的分泌,抑制核因子- κ B来防止促炎活动,从而达到改善记忆缺陷症状的作用^[26]。

针灸可显著改善PTSD大鼠记忆和认知功能的损害,防止大脑中记忆相关的神经元变性,其作用机制与针灸调节了HPA轴的活性和慢性应激诱导的神经生物学反应,导致炎性细胞因子及糖皮质激素水平的改变,从而改善恐惧记忆有关^[27-28]。陈怡环等^[27]观察电针早期干预对PTSD模型大鼠焦虑样行为及PFC脑区IL-6、IL-1 β 和BDNF表达的影响,结果发现针灸通过抑制PFC中IL-6的表达,减轻了神经炎症反应,从而改善了PTSD模型大鼠的焦虑样行为。另外,侯良芹等^[28]发现,电针治疗后海马GC的表达水平显著提高,这表明电针可有效影响HPA功能的调节,保护海马胆碱能神经元免受外源性CORT的破坏,修复PTSD模型大鼠受损的海马神经元细胞。

4 针灸调节神经元可塑性分子表达

4.1 神经可塑性相关蛋白

与PTSD相关的神经元可塑性相关蛋白主要有一氧化氮合酶(Neuronal nitric oxide synthase, nNOS)^[29]、c-fos蛋白^[30-31]、环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)^[32]、Bcl-2/Bax蛋白^[33]、突触后致密蛋白-95(Postsynaptic density-95 protein, PSD-95)^[34]等,其中

nNOS 和 c-fos 蛋白研究较多。一氧化氮(NO)参与神经元的生长发育和细胞凋亡,促进海马的长时程效应增强(Long-term potentiation, LTP),在 PTSD 中,海马会释放大量的 NO,易化 LTP,促进创伤记忆的形成,而创伤性记忆重现时又会刺激海马释放大量的 NO,导致创伤性记忆的再巩固。研究显示,PTSD 模型大鼠海马中 nNOS mRNA 和蛋白均升高,且主要表现在海马 CA1、CA3 区^[29]。此外,李慢等^[35]通过实验研究探讨 PTSD 大鼠蓝斑核神经元细胞凋亡情况,发现蓝斑神经元数目减少,存在神经凋亡现象。c-fos 作为多功能转录因子,参与细胞增殖、分化和凋亡以及神经元可塑性反应,在长期记忆的调节过程中起着至关重要的作用,是神经细胞活化的标志^[36-37]。刘兆瑞等^[38]利用光遗传技术的方法对前额叶施以刺激,发现该脑区的 c-fos 表达明显增加。因此,将 c-fos 蛋白的表达用作神经元激活的标志,可半定量分析外周刺激对中枢神经系统的激活情况^[39]。

针灸治疗能有效缩短 PTSD 大鼠的逃避潜伏期,改善空间学习能力,修复因脑内神经元损伤、凋亡导致体积缩小的病理过程^[29]。谢康楠等^[40]发现电针可以调节 PTSD 模型大鼠 nNOS 的表达水平,其机制为电针降低了应激大鼠脑内异常升高的 NO 含量,抑制了 nNOS 活性,进而对蓝斑内神经元损伤与凋亡过程起到调节作用。此外,针灸可诱导脑区 c-fos 的表达增加,激活脑组织内神经元,调节恐惧条件反射大脑区域的功能失调^[41]。Liu 等^[41]发现,创伤后应激障碍大鼠 ACC 内 c-fos 表达明显减少,计时电针可显著增加 ACC 中 c-fos 的表达,减轻创 PTSD 大鼠的焦虑样行为。表明计时电针对 PTSD 大鼠的治疗作用与 ACC 神经元激活的改变有关。

4.2 脑源性神经营养因子

脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factors, BDNF)是广泛存在于中枢神经系统内的一种蛋白质,对神经细胞起特殊的营养作用,参与神经元的生长、存活及分化,与神经突触可塑性密切相关^[42]。BDNF 与其受体 TrkB 结合启动细胞内信号转导途径,介导神经元的信息处理过程^[43]。研究发现,杏仁核 BDNF 与 TrkB 水平降低导致神经发育和神经可塑性功能异常,直接导致 PTSD 恐惧记忆的形成^[44]。此外,急性应激可显著降低海马区 BDNF 的表达,影响神经元的发育与突触可塑性^[45]。

针灸通过调节相关脑区 BDNF 的表达含量及对上下游信号通路的影响,减轻应激对神经细胞的损伤,维持杏仁核与海马等脑组织神经细胞的结构和功能,进而改善恐惧记忆^[46-47]。丁宁^[46]的研究结果显示,电针干预后 BDNF、TrkB 在 PTSD 模型大鼠杏仁核中的含量增加,影响了该模型大鼠恐惧记忆的获得与消退和重建过程。李欣^[47]也得出了相似结论,发现治疗后 PTSD 大鼠认知及学习记忆能力得到明显改善,BDNF 在海马脑区增加,有助于受损的海马功能恢复,说明海马内神经元生长与发育、突触建立重新形成。

5 针灸调节神经信号传递分子

5.1 5-羟色胺(5-HT)

在神经递质中,5-羟色胺(5-HT)与 PTSD 的一些症状如焦虑与恐惧等情绪密切相关。其中 5-羟色胺转运体(SERT)摄取高亲和力的 5-HT,在 PTSD 和其他情绪障碍的病理作用中尤为明显^[48]。动物研究表明,前额叶腹内侧皮质(VmPFC)中 SERT 减少,中缝背核(DRN)中 SERT 增加会直接影响动物的情绪^[49]。单胺氧化酶 MAO-A 作为调节大脑 5-HT 水平的关键酶,对 5-HT 具有优先的脱氨基作用,在焦虑与恐惧的产生中扮演重要角色^[50-51]。此外,去乙酰化酶 Sirt1 是 MAO-A 基因转录的重要调节酶,主要通过调节上游转录因子 NHLH2 影响 MOA-A 表达,进而对大鼠大脑 5-HT 代谢和焦虑样行为产生影响^[52]。

针灸治疗可通过调节 5-羟色胺能系统,恢复海马区 zSirt1 mRNA 水平,显著增加 EPM 测试中张开手臂的次数和持续时间,减弱与焦虑相关的行为和神经化学反应^[53-54]。为探讨针刺是否通过调节 DRN 中的 SERT 抑制焦虑与恐惧行为,Yang 等^[53]在实验中发现针刺可显著改善大鼠由内毒素引起的焦虑样行为,同时减少内毒素增强的 DRN 中 SERT 的表达。李凤蕾等^[54]观察到,电针预处理后的 PTSD 大鼠海马 zSirt1 mRNA 水平升高,同时抑制了 PTSD 大鼠海马 Sirt1 mRNA 变化。说明电针预处理可能通过影响海马的 Sirt1 水平间接调控单胺氧化 MAO-A 的表达,从而通过影响大脑 5-HT 的代谢发挥对 PTSD 大鼠行为的改善作用。

5.2 γ -氨基丁酸受体(GABAR)与谷氨酸受体(GluR)

γ -氨基丁酸受体(GABA)与谷氨酸受体(GluR)是中枢神经系统中重要的神经递质,在焦虑、恐惧情绪

的产生中发挥着至关重要的作用,二者的失衡,可能会导致大脑网络连接功能的异常。其中GABA作为抑制性神经递质,GABAA是脑内GABA的最主要受体,参与了抗焦虑和遗忘等活动。研究发现,增加应激暴露后大鼠腹侧海马区GABAA受体的表达,有助于应激大鼠的恢复^[55]。Glu是体内最重要的兴奋性神经递质之一,在受到应激刺激时,会在体内大量释放,导致神经元受损。其中GluR2是谷氨酸AMPA受体的亚基之一,能够促进LTP的形成,一定程度上可发挥神经保护作用;而GluR4作为AMPA受体的另一个亚基,可与GluR2转换调控最终形成的LTP。研究显示,病理状态下海马、前额叶GluR2/4均显著降低,说明GluR2/4含量多少与神经突触可塑性变化密切相关^[56]。

针灸刺激可激活海马、额叶等脑组织,下调脑组织内BDNF的表达水平,增加相应受体的分泌,有利于神经元活性的调节及神经突触可塑性的发生,增强对PTSD条件恐惧反应的消除,进而防治PTSD^[57]。朱秀玲等^[13]的研究表明电针可通过抑制PTSD内侧额叶皮质BDNF的下调和GABAAR α 1的上调,调节神经元活性,从而恢复相关神经环路的功能,促进PTSD条件性恐惧的消除。此外,常磊等^[57]通过针刺“百会”“印堂”等穴,观察到针刺能有效激活海马、额叶等脑组织,导致GluR2/4的分泌增加,从而促进神经突触可塑性的发生,纠正LTP损伤的长时程抑制(LTD),进而达到抗焦虑与抑郁的作用。

5.3 内源性大麻素受体

内源性大麻素广泛存在于中枢神经系统中,该受体的激活对促进记忆消退起重要作用。研究发现,2-花生四烯酰甘油(2-arachidonoyl-glycerol,2-AG)是内源性大麻素系统的重要组成部分,它的缺失可导致动物产生焦虑与恐惧等负面情绪^[58]。将大麻素1型受体

(CB1R)激动剂局部注射到与恐惧记忆密切相关的脑区,可损害啮齿类动物恐惧记忆的获得和提取,增强恐惧记忆的消退,进而发挥抗PTSD样的作用^[59-60],因此,对内源性大麻素系统进行干预也成为了治疗PTSD的另一重要靶点。

针灸干预可改善PTSD大鼠的行为障碍和海马区突触可塑性的损害,其作用机制主要与增加内源性大麻素的释放,上调海马区神经细胞的表达,减弱交感兴奋反射反应,提高大鼠海马区的可塑性有关^[34]。Xue等^[34]研究发现早期电针干预可改善PTSD样行为,增加CB1R、二酰基甘油脂肪酶DAGL α 和BDNF的表达,且不同电针参数对海马星形胶质细胞CB1R有重要影响,但短发夹RNA(shRNA)CB1R或DAGL α 均会消除电针干预的神经保护作用,这提示早期电针干预内源性大麻素系统具有一定的神经保护作用^[61]。

6 总结与展望

PTSD发病的核心与治疗难点是恐惧记忆的持续获得、储存、提取、再巩固和消退过程,随着研究的不断深入,针灸通过多靶点、多层次改善PTSD恐惧记忆的神经生物学机制日益深入。以上分析表明,针灸主要是通过修复恐惧记忆关键脑区的结构损害,调控异常网络连接,抑制应激诱发的神经炎症反应,调节神经元可塑性分子和神经信号传递分子表达来达到干预PTSD的效果。近年来,国外最新研究又发现终纹床核(BNST),作为中枢边缘系统的重要组成部分之一,与海马、杏仁核等脑区具有广泛联系,被认为是中枢神经系统的情绪调节中转站,是参与焦虑与恐惧行为的重要核团,这为PTSD焦虑与恐惧的机制研究提供新的研究方向,同时也为针灸改善PTSD恐惧记忆机制的进一步研究展现了新视角。

参考文献

- Maercker A, Cloitre M, Bachem R, et al. Complex post-traumatic stress disorder. *Lancet*. 2022;400(10345):60-72.
- Careaga M B L, Girardi C E N, Suchecki D. Understanding posttraumatic stress disorder through fear conditioning, extinction and reconsolidation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016, 71:48-57.
- Leal Santos S, Stackmann M, Muñoz Zamora A, et al. Propranolol decreases fear expression by modulating fear memory traces. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(12):1150-1161.
- An B, Kim J, Park K, et al. Amount of fear extinction changes its underlying mechanisms. *eLife*, 2017, 6:25224.
- 浩男,孙宏伟,王钢,等.条件性恐惧记忆再巩固的神经分子机制研究. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(9):1718-1722.
- 韩雅迪,张彦峰,严兴科.针刺干预创伤后应激障碍机理研究进展. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(1):130-134.
- Hollifield M, Sinclair-Lian N, Warner T D, et al. Acupuncture for posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, 2007, 195(6):504-513.
- Kwon C Y, Lee B, Kim S H. Efficacy and underlying mechanism of acupuncture in the treatment of posttraumatic stress disorder: A

- systematic review of animal studies. *J Clin Med*, 2021, 10(8):1575.
- 9 Rolls E T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(9):3001–3018.
 - 10 曹朝霞, 张彦峰, 韩雅迪, 等. 创伤后应激障碍与脑功能损伤相关性研究进展. 甘肃中医药大学学报, 2017, 34(6):87–91.
 - 11 金圭星, 王学义, 王岚, 等. 早期创伤后应激障碍的执行功能与额叶损害. 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39(5):51.
 - 12 朱秀玲, 鲁亚平. 电针抑制 PTSD 对杏仁核 TH 的上调和 BDNF 的下调. 皖南医学院学报, 2019, 38(2):115–119.
 - 13 朱秀玲, 王薇, 宗永立, 等. 电针抑制 PTSD 对内侧面额叶皮质 BDNF 的下调和 GABAAR α 1 的上调. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2016, 25(1):54–58.
 - 14 余超, 田磊, 张书航, 等. 疏肝调神针灸法对创伤后应激障碍致睡眠障碍大鼠海马区异常神经信息编码时空模式及受损神经元超微结构影响. 四川中医, 2019, 37(6):29–32.
 - 15 Terranova J I, Yokose J, Osanai H, *et al.* Hippocampal-amygdala memory circuits govern experience-dependent observational fear. *Neuron*, 2022, 110(8):1416–1431.e13.
 - 16 Kunimatsu A, Yasaka K, Akai H, *et al.* MRI findings in posttraumatic stress disorder. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(2):380–396.
 - 17 Li L, Xu Z, Chen L, *et al.* Dysconnectivity of the amygdala and dorsal anterior cingulate cortex in drug-naïve post-traumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021, 52:84–93.
 - 18 戚荣丰. 创伤后应激障碍脑功能神经影像学研究和进展. 医学影像学杂志, 2012, 22(6):1023–1026.
 - 19 王婷, 张俊然, 黄华. 创伤后应激障碍脑功能磁共振成像研究进展. 生物医学工程杂志, 2014, 31(3):691–697.
 - 20 郑成强, 周天秀, 张虹. 基于静息态 fMRI 的电针对创伤后应激障碍患者功能连接网络影响研究. 中华中医药杂志, 2016, 31(8):3223–3226.
 - 21 郑成强, 谭凌霄, 周天秀, 等. 电针对创伤后应激障碍患者静息态脑功能连接网络的影响. 中国针灸, 2015, 35(5):469–473.
 - 22 杨莎, 李波, 袁前, 等. 电针对创伤后应激障碍患者静息态脑功能局部一致性特点的影响. 中华中医药杂志, 2013, 28(4):1102–1106.
 - 23 Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(4):143–153.
 - 24 Gupta S, Guleria R S. Involvement of nuclear factor- κ B in inflammation and neuronal plasticity associated with post-traumatic stress disorder. *Cells*, 2022, 11(13):2034.
 - 25 Bruenig D, Mehta D, Morris C P, *et al.* Correlation between interferon γ and interleukin 6 with PTSD and resilience. *Psychiatry Res*, 2018, 260: 193–198.
 - 26 Lee B, Sur B J, Kwon S, *et al.* Acupuncture stimulation alleviates corticosterone-induced impairments of spatial memory and cholinergic neurons in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012:670536.
 - 27 陈怡环, 薛姗姗, 顾婷婷, 等. 电针早期干预对创伤后应激模型大鼠的行为及前额叶皮质 BDNF、IL-1 β 和 IL-6 水平的影响. 现代生物医学进展, 2020, 20(9):1619–1623.
 - 28 侯良芹, 刘嵩, 熊克仁. 电针对创伤后应激障碍大鼠行为学和海马糖皮质激素受体表达的影响. 针刺研究, 2013, 38(2):140–145.
 - 29 侯良芹, 刘嵩, 熊克仁. 电针对创伤后应激障碍模型大鼠海马神经元型一氧化氮合酶表达的影响. 中国针灸, 2013, 33(7):632–636.
 - 30 Qu X Y, Liu H, Yang Y Z, *et al.* The effects of laser stimulation at acupoint ST36 on anxiety-like behaviors and anterior cingulate cortex c-Fos expression in a rat post-traumatic stress disorder model. *Lasers Med Sci*, 2021, 36(2):279–287.
 - 31 Thiel G, Rössler OG. Resveratrol stimulates c-Fos gene transcription via activation of ERK1/2 involving multiple genetic elements. *Gene*. 2018 Jun 5;658:70–75.
 - 32 李秘, 李凯, 丁宁, 等. 电针对创伤后应激障碍大鼠杏仁核及海马区环磷酸腺苷效应元件结合蛋白的表达及与突触蛋白结合能力的影响. 针刺研究, 2020, 45(7):517–523.
 - 33 刘倩汝, 王丽, 祁鸣, 等. 电针对 PTSD 样大鼠学习记忆及海马 CA1 区 Bcl-2/Bax 表达的影响. 安徽医科大学学报, 2020, 55(3):340–344.
 - 34 Xue F, Xue S S, Liu L, *et al.* Early intervention with electroacupuncture prevents PTSD-like behaviors in rats through enhancing hippocampal endocannabinoid signaling. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 93:171–181.
 - 35 李慢, 韩芳, 石玉秀. 创伤后应激障碍大鼠蓝斑核神经元细胞凋亡的实验研究. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2010, 19(1):15–19.
 - 36 Kazanaka L, Ivashkina O, Anokhin K. Patterns of cellular overlap in expression of c-fos and arc activity-regulated genes in the mouse brain regions during acquisition and retrieval of contextual conditioned fear. *FASEB J*, 2021, 35(S1):fasebj.2021.35.S1.03483.
 - 37 杨雅竹, 吴楚婷, 秦思月, 等. CO₂ 激光灸刺激足三里穴对创伤后应激障碍模型大鼠行为学及边缘下皮质 c-Fos 表达的影响. 上海中医药杂志, 2022, 56(6):79–84.
 - 38 刘兆瑞, 张雪寒. 用光遗传方法激活前额叶皮层对脑区 c-Fos 表达的影响[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版), 2017, 38(03):11–16.
 - 39 姜潇. 中缝背核 c-fos、5-HT 在 IBS 内脏感觉过敏机制中的作用. 杭州: 浙江大学硕士学位论文, 2009.
 - 40 谢康楠, 唐国庆, 詹海斌, 等. 电针对创伤后应激障碍模型大鼠蓝斑 nNOS 表达的影响. 医学理论与实践, 2015, (18):2421–2423.
 - 41 Liu L, Liu H, Hou Y, *et al.* Temporal effect of electroacupuncture on anxiety-like behaviors and c-Fos expression in the anterior cingulate cortex in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Neurosci Lett*, 2019, 711:134432.
 - 42 Giacobbo B L, Doorduyn J, Klein H C, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: Focus on neuroinflammation. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(5):3295–3312.
 - 43 代云飞, 王通通, 马微, 等. 神经生长因子、脑源性神经生长因子及其前体在神经系统中的效应. 中国组织工程研究, 2018, 22(28): 4580–4586.
 - 44 Notaras M, van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(10):2251–2274.
 - 45 Yakhkeshi R, Roshani F, Akhoundzadeh K, *et al.* Effect of treadmill exercise on serum corticosterone, serum and hippocampal BDNF, hippocampal apoptosis and anxiety behavior in an ovariectomized rat

- model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Physiol Behav*, 2022, 243:113629.
- 46 丁宁. 基于杏仁核 BDNF-TrkB-ERK 信号通路探究“安神醒脑调肾”电针法对 PTSD 大鼠恐惧记忆的影响. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2018.
 - 47 李欣. “安神醒脑调肾”电针法对 PTSD 大鼠学习记忆及海马突触可塑性相关蛋白表达影响的研究. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2018.
 - 48 Hendrickson B, Girma M, Miller L. Review of the clinical approach to the treatment of disruptive mood dysregulation disorder. *Int Rev Psychiatry*, 2020, 32(3):202-211.
 - 49 Lim L W, Shrestha S, Or Y Z, *et al.* Tetratricopeptide repeat domain 9A modulates anxiety-like behavior in female mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 37568.
 - 50 孙楷, 孙凡, 朱亮. 单胺氧化酶抑制剂在临床方面的应用. 现代生物医学进展, 2014, 14(6):1180-1182.
 - 51 Svob Strac D, Kovacic Petrovic Z, Nikolac Perkovic M, *et al.* Platelet monoamine oxidase type B, MAO-B intron 13 and MAOA-uVNTR polymorphism and symptoms of post-traumatic stress disorder. *Stress*, 2016, 19(4):362-373.
 - 52 Libert S, Pointer K, Bell E L, *et al.* SIRT1 activates MAO-a in the brain to mediate anxiety and exploratory drive. *Cell*, 2011, 147(7): 1459-1472.
 - 53 Yang T Y, Jang E Y, Ryu Y, *et al.* Effect of acupuncture on Lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavioral changes: Involvement of serotonin system in dorsal Raphe nucleus. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):528.
 - 54 李凤蕾, 周翠红, 彭正午, 等. 电针预处理对 PTSD 模型大鼠焦虑样行为及海马 Sirt1/MAO-A 基因表达的影响. 现代生物医学进展, 2017, 17(35):6839-6843.
 - 55 Sheth C, Prescott A P, Legarreta M, *et al.* Reduced gamma-amino butyric acid (GABA) and glutamine in the anterior cingulate cortex (ACC) of veterans exposed to trauma. *J Affect Disord*, 2019, 248:166-174.
 - 56 Rosso I M, Crowley D J, Silveri M M, *et al.* Hippocampus glutamate and N-acetyl aspartate markers of excitotoxic neuronal compromise in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(8): 1698-1705.
 - 57 常磊, 姜会梨, 王瑜, 等. 针刺对慢性束缚应激模型大鼠额叶和海马谷氨酸受体 2/4 表达的影响. 中华中医药杂志, 2018, 33(6):2327-2331.
 - 58 Ney L J, Akhurst J, Bruno R, *et al.* Dopamine, endocannabinoids and their interaction in fear extinction and negative affect in PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 105:110118.
 - 59 Jenniches I, Ternes S, Albayram O, *et al.* Anxiety, stress, and fear response in mice with reduced endocannabinoid levels. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(10):858-868.
 - 60 Black N, Stockings E, Campbell G, *et al.* Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(12):995-1010.
 - 61 李晓艳, 孙一萍, 卢峻, 等. 针灸治疗创伤后应激障碍近 5 年研究进展. 针刺研究, 2021, 46(5):439-444.

Research Progress on Neurobiological Mechanism of Acupuncture Intervention on Fear Memory of PTSD

Wang Yongrui, Zheng Xianli, Yan Xingke

(School of Acupuncture and Massage, Gansu University of traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Acupuncture is effective in the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD), and can effectively improve patients' anxiety and fear. The mechanism of acupuncture intervention in PTSD has been widely concerned and made some progress. This paper combs and analyzes the relevant data on the neurobiological mechanism of acupuncture intervention on fear memory in PTSD in recent years, and finds that the mechanism of acupuncture intervention in PTSD is closely related to repairing structural damage in key brain regions of fear memory, regulating abnormal brain network connections, inhibiting stress-induced neuroinflammatory response, and regulating the expression of neuronal plasticity molecules and neural signal transduction molecules. This provides a data basis for further research and application of the biological mechanism of acupuncture intervention on PTSD.

Keywords: Post-traumatic stress disorder, Fear memory, Acupuncture, Neurobiological mechanism

(责任编辑: 刘玥辰)