

· 专家论坛 ·

创伤后应激障碍快感缺失症状的研究进展

万嘉琛^{1,2}, 李根³, 曹成琦^{1,2}, 王力^{1,2*}

(1. 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101;

2. 中国科学院大学心理学系, 北京 100049;

3. 上海纽约大学全球健康公平研究中心, 上海 200122

*通信作者: 王力, E-mail: wangli1@psych.ac.cn)

【摘要】 快感缺失是指愉悦感受的缺乏, 约三分之二的创伤后应激障碍(PTSD)患者存在快感缺失症状。快感缺失症状是 PTSD 的独立症状维度, 在创伤后心理病理过程中发挥着重要作用, 且与创伤后应激反应的持续、更严重的功能受损和更差的治疗反应密切相关。本文就 PTSD 快感缺失症状的定义、心理病理机制、遗传学基础以及神经生物学基础进行探讨, 为未来快感缺失症状的研究提供思路。

【关键词】 创伤后应激障碍; 快感缺失; 心理病理; 神经影像; 遗传

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20240523003

Research advances in anhedonia symptoms of post-traumatic stress disorder

Wan Jiachen^{1,2}, Li Gen³, Cao Chengqi^{1,2}, Wang Li^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

2. Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3. Center for Global Health Equity, New York University Shanghai, Shanghai 200122, China

*Corresponding author: Wang Li, E-mail: wangli1@psych.ac.cn)

【Abstract】 Anhedonia is defined as the reduction of pleasure and reward-seeking behavior, and it is prevalent in approximately two-thirds of individuals diagnosed with post-traumatic stress disorder (PTSD). Numerous empirical studies have consistently demonstrated that anhedonia represents an independent symptom dimension of PTSD. Furthermore, additional investigations have revealed that anhedonia plays a crucial role in the psychopathology of PTSD, contributing to the maintenance of post-traumatic stress responses, as well as more severe functional impairment and reduced therapeutic responsiveness. This paper aims to discuss the definition, psychopathology, genetic mechanisms and neurobiological underpinnings of anhedonia in PTSD, thus providing insights for future research on anhedonic symptoms. [Funded by National Natural Science Foundation of China Joint Fund Key Project (number, U21A20364); National Natural Science Foundation of China Youth Fund (number, 32300918)]

【Keywords】 Post-traumatic stress disorder; Anhedonia; Psychopathology; Neuroimaging; Genetic mechanisms

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是一种高度异质性的精神障碍。与其他大多数精神疾病不同, PTSD的临床症状分属于不同的症状维度。为满足对这类复杂的精神障碍研究的需要, 相关研究范式由以疾病诊断为研究对象的病例对照研究逐步转变为以疾病中特定症状维度为研究对象的症状学研究。因此, 识别 PTSD 核心的症状维度, 并开展进一步针对性的基础研究和临床实践至关重要。

基金项目: 国家自然科学基金联合基金重点项目支持(项目名称: COVID-19 相关的创伤后应激障碍的发病机制及干预策略研究, 项目编号: U21A20364); 国家自然科学基金青年项目(项目名称: 创伤后应激障碍闯入症状簇的异质性: 来自心理病理、分子遗传和神经内分泌的证据, 项目编号: 32300918)

快感缺失是指愉快感受的缺乏, 是个体经历创伤事件后常见的心理反应。快感缺失中的核心症状, 即丧失兴趣、情感疏离和无法体验正性情绪, 也作为 PTSD 的症状标准纳入《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5) 诊断体系中。近年来, 众多研究提示快感缺失在创伤后心理病理中发挥作用, 新近理论突出了发育关键时期的碎片化、混乱的环境信号(fragmented, chaotic environmental signals, FRAG)通过奖赏环路的影响最终改变个体对 PTSD 的易感性, 并将快感缺失作为核心症状纳入 PTSD 的心理病理模型中^[1]。本研究从 DSM-5 对 PTSD 的定义、心理病理机制、遗传学基础以及神经生物学基础进行综述, 以期增进对 PTSD

快感缺失症状的理解,并为未来快感缺失症状的研究提供参考。

1 DSM-5 关于 PTSD 诊断标准中的快感缺失症状的定义

在 DSM-5 中,PTSD 的症状标准包含 20 个条目,这 20 个条目分属于闯入、回避、认知和心境的负性改变以及高唤起四个维度。然而,上述 20 个条目应划分为几个维度以及如何划分,学界对此进行了讨论,并基于对症状不同的划分提出了不同的替代模型,如 DSM-5 精神痛苦模型、精神痛苦性唤起模型、快感缺失模型和外化行为模型等^[2]。正性情绪和负性情绪是彼此独立的结构,美国国立精神卫生研究所(National Institute of Mental Health, NIMH)提出的研究领域标准(Research Domain Criteria, RDoC)^[3]也将负性价系统 and 正性价系统定义为不同的研究域。基于此,Liu 等^[4]提出,将 DSM-5 中 PTSD 的认知和心境的负性改变维度拆分为负性情绪和快感缺失两个维度,并进一步提出 PTSD 的六维快感缺失模型。该模型由闯入、回避、负性情绪、快感缺失、精神痛苦性唤起和焦虑性唤起六个症状簇组成。这是首次有学者提出将快感缺失作为 PTSD 独立的症状维度并进行实证验证。

将由丧失兴趣、情感疏离和无法体验正性情绪三个症状组成的快感缺失作为 DSM-5 中 PTSD 独立维度的观点得到了研究者的广泛认可^[5]。后续众多研究为快感缺失作为 PTSD 独立维度提供了跨创伤类型、跨年龄阶段、跨性别和跨时间的实证支持^[6-9]。此外,网络分析方法基于症状间关系的研究也支持快感缺失症状作为 PTSD 独立维度。对 PTSD 症状网络结构的研究显示,丧失兴趣、情感疏离和无法体验正性情绪三个症状密切相关,均从属于相同的子网络^[10]。同时,针对 PTSD 症状网络研究的系统综述也表明,丧失兴趣和无法体验正性情绪这两个症状的关联是 PTSD 网络中最常被鉴别出的症状关联之一^[11]。这些研究结果为快感缺失作为 PTSD 独立症状簇提供了多个角度的证据。

2 PTSD 快感缺失症状的心理病理机制

快感缺失在创伤后心理病理过程中发挥着重要作用。首先,快感缺失对 PTSD 的诊断、PTSD 症状水平和发展变化起到关键作用。具体来看,基于 DSM-5 PTSD 诊断标准的项目反应理论的研究^[12]表明,PTSD 快感缺失的三个症状具有较高的区分

度,且快感缺失症状的存在与否,可以敏感地区分不同水平的 PTSD 潜在症状。一篇系统综述总结了二十项 PTSD 症状网络研究。该综述结果显示,分别有五项和三项实证研究报告了 PTSD 快感缺失症状中的“情感疏离”和“无法体验正性情绪”在 PTSD 症状网络中具有最高的中心性,这提示快感缺失症状可能通过影响其他症状,从而影响 PTSD 总体症状水平^[11]。除横断面研究外,纵向研究也提示快感缺失症状可能与 PTSD 病程的发展演化有关。但目前大部分直接证据是基于 DSM-IV 的 PTSD 诊断标准。

相关研究表明,与 DSM-5 中 PTSD 快感缺失症状紧密相关的 DSM-IV 诊断标准下的 PTSD 情感麻木症状(包含选择性遗忘、丧失兴趣、情感疏远、麻木感、对未来失去信心五个症状)可预测后续时间点的 PTSD 其他症状严重程度和 PTSD 患病率,且情感麻木症状在慢性 PTSD 个体中阳性率更高^[13-14]。Solberg 等^[14]对恐怖袭击事件发生后 10、22 和 34 个月的幸存者的分析显示,创伤后早期未见情感麻木症状的预测作用,但创伤后 22 个月的情感麻木症状水平可预测创伤后 34 个月时 PTSD 的其他症状簇水平。上述研究结果为快感缺失在 PTSD 发展演变中的作用提供了间接证据。一项追踪了创伤后十年 PTSD 症状轨迹的研究结果表明,快感缺失型人格特质不仅影响 PTSD 症状起始水平,也可预测 PTSD 症状的纵向发展变化速率^[15]。一项前瞻性研究显示,入伍前快感缺失症状可以预测后续 PTSD 症状的发生^[16]。同时,有研究提示,童年期创伤可能改变奖赏系统和快感缺失,从而影响个体成年后对 PTSD 的易感性^[1]。以上研究为 PTSD 与快感缺失症状的发展演变的关联提供了间接证据,但二者关联的直接证据仍需进一步探索。PTSD 的快感缺失症状严重程度与个体的功能受损密切相关^[17]。在退伍老兵样本中,快感缺失与心理功能受损和生活质量下降有关^[18];对寻求治疗的社区样本的研究结果表明,PTSD 症状中仅快感缺失症状与生活质量下降相关^[19]。此外,快感缺失也与关系满意度较低相关^[15-16]。来自纵向研究的证据为快感缺失和功能受损的相关性提供了更强的支持。May 等^[20]研究表明,快感缺失症状是后续时间点心理社会功能受损的最强预测因子。

除此之外,PTSD 相关的干预研究也提示了快感缺失的重要作用。早期基于 DSM-IV 的研究结果显示,现有针对 PTSD 的药物干预和行为干预(暴露

疗法、认知行为疗法等)对 PTSD 的情感麻木症状并未显示出很好的治疗效果,提示快感缺失相关症状可能预示着更差的预后。新型药物亚甲二氧甲基苯丙胺(MDMA)对难治性 PTSD 具有一定的治疗效果^[21],MDMA 能刺激奖赏系统,增强个体对积极刺激的情绪反应性^[22]。

3 PTSD 快感缺失症状的遗传学基础

早期大型双生子研究表明,快感缺失的遗传度高达 47%^[23]。近年来的研究依托全基因组测序技术,基于单核苷酸多态性变异来计算快感缺失的遗传度。一项研究利用基于全基因组数据的优先极大似然估计方法,计算了包括快感缺失症状在内的常见精神症状的遗传度,结果显示,快感缺失的遗传度为 20%^[24]。由于多巴胺功能在奖赏系统中发挥着重要作用,针对快感缺失的候选基因研究主要集中在多巴胺系统相关的候选基因上,并识别出了一系列与快感缺失相关的位点变异。进一步开展的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)也识别出一些与快感缺失相关的候选基因位点,但 GWAS 研究得出的快感缺失相关基因位点并不涉及多巴胺系统。提示快感缺失相关的遗传学可能并非仅涉及单一的神经递质系统。

目前,针对 PTSD 快感缺失症状遗传学基础方面的研究较少。一项基于 DSM-IV 诊断标准的研究显示, PAC1 受体基因 *ADCYAP1R1* 的 rs2267735 位点^[25]和色氨酸羟化酶基因 *TPH2* 的 rs11178997 位点^[26]与 PTSD 情感麻木症状簇相关。一项基于 DSM-5 诊断标准的研究表明, *RORA* 基因的 rs8042149 位点变异与快感缺失症状严重程度相关^[27]。关于 PTSD 的表观遗传学研究显示,催产素受体基因 *OXTR* 的甲基化水平与女性 PTSD 患者快感缺失症状严重程度相关^[28]。目前,尚无针对 PTSD 快感缺失症状的 GWAS 研究。已有一项针对 PTSD 闯入症状簇的 GWAS 研究识别出了一些与其相关的基因突变位点^[29],提示针对 PTSD 快感缺失症状开展 GWAS 研究具有一定的可行性。

4 PTSD 快感缺失症状的神经生物学基础

作为 PTSD 的重要症状,快感缺失症状体现了 PTSD 患者奖赏环路的异常。大量研究表明 PTSD 患者奖赏环路的活动和功能连接存在异常,然而, PTSD 快感缺失症状是一种新近提出的症状维度,目前,尚无对该维度本身的生物学机制进行探究的

研究报告。针对 PTSD 患者奖赏环路的研究初步揭示了 PTSD 患者可能存在的奖赏环路的改变^[30-32]。这些研究表明, PTSD 快感缺失症状相关的环路改变主要集中在奖赏环路和边缘系统相关脑区,以及奖赏环路中不同节点之间的功能连接。

奖赏过程通常被实验任务分为奖赏预期、奖赏消费和奖赏学习等多个过程。任务态的神经影像学研究表明, PTSD 患者在奖赏消费过程中表现出伏隔核和内侧面额叶皮层激活减弱;在奖赏预期和奖赏消费过程中,与健康对照组相比, PTSD 患者表现出皮质-纹状体环路的激活减少^[31,33]。 PTSD 奖赏过程受损的观点(包括神经环路受损和内分泌系统异常)在动物研究中也得到了支持。例如,关于 PTSD 动物模型的研究表明,腹侧纹状体多巴胺受体和转运体表达及其他转录调节因子存在异常^[34];伴有类似厌食行为的 PTSD 动物模型也表现出内侧面额叶-伏隔核的协调紊乱^[35]。

基于静息态功能连接和结构神经影像学的研究也揭示了快感缺失和奖赏处理的改变是 PTSD 的重要特征。基于静息态功能连接的研究显示,控制抑郁水平后,左侧伏隔核和延伸至丘脑的左侧尾状核簇之间的功能连接减弱、双侧伏隔核与右侧背内侧面额叶之间的静息态功能连接增强、伏隔核和大脑默认模式网络区域之间的功能连接减弱均与创伤后快感缺失症状相关^[32,36]。基于白质结构和灰质体积的研究表明,钩状束(杏仁核-前额叶白质连接)的结构完整性可能是 PTSD 快感缺失症状的生物标志物,较低的钩状束结构完整性可预测个体经历创伤暴露 6 个月后的快感缺失^[37]。

5 小 结

约三分之二的 PTSD 患者会出现快感缺失症状^[31],当前研究较为一致地支持 PTSD 快感缺失是 PTSD 独立的症状簇,且在 PTSD 的心理病理过程和发展演变中起关键作用。然而,目前关于 PTSD 快感缺失的遗传学研究相对较少,且尚不清楚 PTSD 快感缺失症状的神经机制。此外, PTSD 快感缺失症状的临床表现,如快感缺失症状在 PTSD 患者中出现的时间、快感缺失症状的个体差异以及存在快感缺失症状的 PTSD 患者的临床特征等问题,均有待进一步研究。快感缺失作为一种跨诊断的症状,广泛出现于抑郁症、精神分裂症以及 PTSD 等多种精神疾病中,但尚不清楚 PTSD 快感缺失症状的症状表现、症状发展演变以及症状背后的生物学机制是

否与其他精神疾病的快感缺失症状存在差异。后续研究需围绕 PTSD 快感缺失症状与其他精神疾病快感缺失症状的差异、快感缺失症状在创伤暴露后的发展演变、快感缺失症状的群体异质性、快感缺失症状的生物学基础以及快感缺失症状干预方法的开发等方面开展系统研究。

参考文献

- [1] Risbrough VB, Glynn LM, Davis EP, et al. Does anhedonia presage increased risk of posttraumatic stress disorder? : adolescent anhedonia and posttraumatic disorders [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2018, 38: 249-265.
- [2] 曹倬, 王力, 曹成琦, 等. 创伤后应激障碍临床症状表型模型研究[J]. *北京师范大学学报(社会科学版)*, 2015(6): 87-99. Cao X, Wang L, Cao CQ, et al. Study on phenotypic model of clinical symptoms of post-traumatic stress disorder [J]. *Journal of Beijing Normal University (Social Science)*, 2015(6): 87-99.
- [3] Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 126.
- [4] Liu P, Wang L, Cao C, et al. The underlying dimensions of DSM-5 posttraumatic stress disorder symptoms in an epidemiological sample of Chinese earthquake survivors [J]. *J Anxiety Disord*, 2014, 28(4): 345-351.
- [5] Armour C, Müllerová J, Elhai JD. A systematic literature review of PTSD's latent structure in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV to DSM-5 [J]. *Clin Psychol Rev*, 2016, 44: 60-74.
- [6] Cao X, Wang L, Cao C, et al. DSM-5 posttraumatic stress disorder symptom structure in disaster-exposed adolescents: stability across gender and relation to behavioral problems [J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2017, 45(4): 803-814.
- [7] Wang L, Cao X, Cao C, et al. Factor structure of DSM-5 PTSD symptoms in trauma-exposed adolescents: examining stability across time [J]. *J Anxiety Disord*, 2017, 52: 88-94.
- [8] Armour C, Tsai J, Durham TA, et al. Dimensional structure of DSM-5 posttraumatic stress symptoms: support for a hybrid anhedonia and externalizing behaviors model [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 61: 106-113.
- [9] Liu X, Wang L, Hussain S, et al. DSM-5 posttraumatic stress disorder symptoms in nonclinical samples of Chinese and Pakistani trauma-exposed adults: factor structure and invariance across culture [J]. *J Nerv Ment Dis*, 2022, 210(6): 439-445.
- [10] Spiller TR, Schick M, Schnyder U, et al. Symptoms of posttraumatic stress disorder in a clinical sample of refugees: a network analysis [J]. *Eur J Psychotraumatol*, 2017, 8(Suppl 3): 1318032.
- [11] Birkeland MS, Greene T, Spiller TR. The network approach to posttraumatic stress disorder: a systematic review [J]. *Eur J Psychotraumatol*, 2020, 11(1): 1700614.
- [12] Silverstein MW, Petri JM, Kramer LB, et al. An item response theory analysis of the PTSD checklist for DSM-5: implications for DSM-5 and ICD-11 [J]. *J Anxiety Disord*, 2020, 70: 102190.
- [13] Doron-LaMarca S, Niles BL, King DW, et al. Temporal associations among chronic PTSD symptoms in U.S. combat veterans [J]. *J Trauma Stress*, 2015, 28(5): 410-417.
- [14] Solberg Ø, Birkeland MS, Blix I, et al. Towards an exposure-dependent model of post-traumatic stress: longitudinal course of post-traumatic stress symptomatology and functional impairment after the 2011 Oslo bombing [J]. *Psychol Med*, 2016, 46(15): 3241-3254.
- [15] Waszczuk MA, Li K, Ruggero CJ, et al. Maladaptive personality traits and 10-year course of psychiatric and medical symptoms and functional impairment following trauma [J]. *Ann Behav Med*, 2018, 52(8): 697-712.
- [16] Acheson DT, Vinograd M, Nievergelt CM, et al. Prospective examination of pre-trauma anhedonia as a risk factor for post-traumatic stress symptoms [J]. *Eur J Psychotraumatol*, 2022, 3(1): 2015949.
- [17] Stiltner B, Fischer IC, Duek O, et al. Functional correlates of a novel 8-factor model of PTSD in U.S. military veterans: results from the National Health and Resilience in veterans Study [J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 171: 69-74.
- [18] Pietrzak RH, Tsai J, Armour C, et al. Functional significance of a novel 7-factor model of DSM-5 PTSD symptoms: results from the National Health and Resilience in veterans study [J]. *J Affect Disord*, 2015, 174: 522-526.
- [19] Miller CR, McDonald JE, Grau PP, et al. Quality of life in posttraumatic stress disorder: the role of posttraumatic anhedonia and depressive symptoms in a treatment-seeking community sample [J]. *Trauma Care*, 2024, 4(1): 87-97.
- [20] May CL, Wisco BE, Fox VA, et al. Posttraumatic stress disorder-related anhedonia as a predictor of psychosocial functional impairment among United States veterans [J]. *J Trauma Stress*. 2022, 35(5): 1334-1342.
- [21] Morgan L. MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: what it is and what it isn't [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2020, 19: 33.
- [22] Roger-Sánchez C, García-Pardo MP, Rodríguez-Arias M, et al. Neurochemical substrates of the rewarding effects of MDMA: implications for the development of pharmacotherapies to MDMA dependence [J]. *Behav Pharmacol*, 2016, 27(2-3 Special): 116-132.
- [23] Zavos HM, Freeman D, Haworth CM, et al. Consistent etiology of severe, frequent psychotic experiences and milder, less frequent manifestations: a twin study of specific psychotic experiences in adolescence [J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(9): 1049-1057.
- [24] Sieradzka D, Power RA, Freeman D, et al. Heritability of individual psychotic experiences captured by common genetic variants in a community sample of adolescents [J]. *Behav Genet*,

- 2015, 45(5): 493-502.
- [25] Wang L, Cao C, Wang R, et al. PAC1 receptor (ADCYAP1R1) genotype is associated with PTSD's emotional numbing symptoms in Chinese earthquake survivors[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(1): 156-159.
- [26] Cao C, Wang L, Wang R, et al. TPH2 genotype is associated with PTSD's avoidance symptoms in Chinese female earthquake survivors[J]. *Psychiatr Genet*, 2014, 24(6): 257-261.
- [27] Cao C, Wang L, Cao X, et al. Support for the association between RORA gene polymorphisms and the DSM-5 posttraumatic stress disorder symptoms in male earthquake survivors in China[J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 25: 138-141.
- [28] Nawijn L, Krzyzewska IM, van Zuiden M, et al. Oxytocin receptor gene methylation in male and female PTSD patients and trauma-exposed controls[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29(1): 147-155.
- [29] Gelernter J, Sun N, Polimanti R, et al. Genome-wide association study of post-traumatic stress disorder reexperiencing symptoms in >165, 000 US veterans[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(9): 1394-1401.
- [30] Vinograd M, Stout DM, Risbrough VB. Anhedonia in posttraumatic stress disorder: prevalence, phenotypes, and neural circuitry [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2022, 58: 185-199.
- [31] Nawijn L, van Zuiden M, Frijling JL, et al. Reward functioning in PTSD: a systematic review exploring the mechanisms underlying anhedonia [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 51: 189-204.
- [32] Li G, Cao C, Fang R, et al. Neural correlates of posttraumatic anhedonia symptoms: decreased functional connectivity between ventral pallidum and default mode network regions [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 140: 30-34.
- [33] Seidemann R, Duek O, Jia R, et al. The reward system and post-traumatic stress disorder: does trauma affect the way we interact with positive stimuli? [J]. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2021, 5: 2470547021996006.
- [34] Enman NM, Arthur K, Ward SJ, et al. Anhedonia, reduced cocaine reward, and dopamine dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(12): 871-879.
- [35] Ritov G, Boltyansky B, Richter-Levin G. A novel approach to PTSD modeling in rats reveals alternating patterns of limbic activity in different types of stress reaction [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(5): 630-641.
- [36] Pessin S, Philippi CL, Reyna L, et al. Influence of anhedonic symptom severity on reward circuit connectivity in PTSD [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 407: 113258.
- [37] Harnett NG, Stevens JS, van Rooij SJH, et al. Multimodal structural neuroimaging markers of risk and recovery from posttrauma anhedonia: a prospective investigation [J]. *Depress Anxiety*, 2021, 38(1): 79-88.

(收稿日期:2024-05-23)

(本文编辑:陈霞)