

文章编号： 1674-8115(2010)09-1067-05

· 综述 ·

## 癌性创伤后应激障碍的神经影像学研究

倪建明<sup>1,2</sup> 综述 黄钢<sup>1</sup> 审校

(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科, 上海 200127; 2. 南京医科大学附属无锡第二医院医学影像中心核医学科, 无锡 214002)

**摘要：**随着医学技术的发展,癌症患者的存活时间不断延长,癌症引起的慢性应激损害即癌性创伤后应激障碍(PTSD)也日益引起人们的重视。癌性 PTSD 与普通 PTSD 有显著差异,各种神经影像学工具,如磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)及单光子发射计算机断层扫描(SPECT)等,为深入研究与肿瘤相关的精神异常现象的发生机制提供了强有力的技术支持,极大地促进了该领域的发展。文章就神经影像学在与肿瘤有关的 PTSD 研究中的应用进行综述。

**关键词：**神经影像学; 创伤后应激障碍; 精神肿瘤学

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-8115.2010.09.012

**中图分类号：**R741.04; R445

**文献标志码：**A

## Research of functional neuroimaging of cancer-related post-traumatic stress disorder

NI Jian-ming<sup>1,2</sup> reviewer HUANG Gang<sup>1</sup> reviser

(1. Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 210027, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Medical Imaging Center, Wuxi Second Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China)

**Abstract:** With the rapid development of modern medical techniques, the survival time of patients with cancer has been greatly extended, and chronic stress injury induced by cancer (cancer-related post-traumatic stress disorder, PTST) has aroused increasingly more attention. There were significant differences between cancer-related PTST and traditional PTSD. Modern neuroimaging techniques, such as magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and single proton emission computed tomography (SPECT), are powerful tools for research of mechanisms of tumor-related mental disorders. The application of neuroimaging in research of tumor-related PTSD is reviewed in this paper.

**Key words:** neuroimaging; post-traumatic stress disorder; psycho-oncology

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是指由异常威胁性或灾难性心理创伤导致延迟出现和长期持续的精神障碍,主要临床表现为反复重现创伤性体验症状群、持续的警觉性增高症状群、对与创伤刺激相似或有关情境的回避症状群。第四版美国精神疾病诊断手册中,对 PTSD 的诊断进行了相应修改,并把其分类进行了扩大,把危及生命的疾病也列为引发 PTSD 的应激源之一。因此,癌症作为一个特殊的危险因素在 PTSD 形成和发展过程中的作用,近年来备受肿瘤学研究者的关注<sup>[1]</sup>。

### 1 癌性 PTSD 的流行病学研究

癌症是一种常见的危及生命的慢性疾病,随着

各种早期诊断策略的应用及治疗方法的不断改进,恶性肿瘤患者的生存时间不断延长。部分癌症,如睾丸癌、白血病及淋巴瘤甚至已经可以痊愈。由于癌症本身的生物学特点,复发、转移是癌症治疗尚未解决的问题,也是患者最担心的问题。在临床工作中也常常可以发现肿瘤患者身上存在明显的与创伤有关的症状,如闯入性创伤体验、回避反应及高警觉状态等,有时候肿瘤患者的亲人身上也会出现不同程度的类似症状,这些症状的特点和严重程度与诊断为 PTSD 的患者是一致的。

根据 PTSD 的诊断标准,文献报道的癌症幸存者 PTSD 的发病率介于 2%~35%<sup>[1-2]</sup>,其中大多数研究为 4%~6%<sup>[3]</sup>。危险因素包括年轻、缺少社会支

基金项目:上海市重点学科建设项目(S30203)(Shanghai Leading Academic Discipline Project, S30203)。

作者简介:倪建明(1976—),男,博士;电子信箱:Jianming\_ni@163.com。

通讯作者:黄钢,电子信箱:huang2802@163.com。

持、社会经济地位低、抑郁或焦虑病史、有多次生活创伤事件史。癌症诊断和治疗在给患者带来巨大的躯体和心理痛苦的同时,这些变化也同样影响着患者的社会环境,例如家庭、朋友等,因此对其家人心理问题的关注也同等重要。文献<sup>[4-6]</sup>报道,儿童癌症患者在其成年后 PTSD 发生率可达 2%~20%,其父母的发生率更高达 10%~30%。还有很大一部分肿瘤患者尽管不能达到 PTSD 诊断的全部标准,但他们多合并 1 个或以上的 PTSD 症状。Smith 等<sup>[7]</sup>对 886 例非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)确诊至少 2 年以上(2~44 年,平均 10.2 年)的患者进行调查,发现 39% 的患者存在不同程度的 PTSD 症状,其中 7.9% 的患者完全符合 PTSD 诊断标准,9.1% 的患者属于亚临床 PTSD。

## 2 癌性 PTSD 的影像学研究

随着医学模式的转变,精神应激与疾病的关系愈来愈引起人们的重视,对其致病机制的研究更是当今科学的研究的前沿问题。PTSD 作为一种典型的精神创伤直接导致的疾病,受到人们的特别关注。癌性 PTSD 与传统的 PTSD 有着巨大的差别,其诊断、病情程度及可能的预后、癌症治疗及其不良反应、对复发的恐惧等都可以成为创伤应激源。因此,癌性 PTSD 是一个持续的慢性损伤过程,这与传统 PTSD 应激源(如战争、自然灾害等)的短期、一次性或分离性作用是完全不同的。PTSD 的核心症状是对已经发生过的创伤情境的再体验,而癌性 PTSD 是对未来创伤事件的体验,主要涉及对复发或转移的担心。另外,很多肿瘤具有神经内分泌功能,化疗药物的神经毒性以及脑内微转移也会直接作用于大脑,从而产生各种精神症状。

随着神经影像学的发展,研究者们开始通过 PTSD 所发生的脑结构和功能改变,揭示精神创伤的致病机制。现有的研究表明在精神应激状态下,中枢神经系统会发生许多结构和功能的变化,主要涉及前额叶皮层、杏仁核和海马等。肿瘤患者合并 PTSD 会严重影响其生命质量和预后,而癌性 PTSD 与普通 PTSD 的发病有着显著的差异,因此,对癌性 PTSD 发病机制的研究是非常必要的。尽管,目前对于癌症相关的 PTSD 的诊断仍存在一些争议,但是有一点可以肯定:癌症患者发生与肿瘤有关的侵人性回忆的比率很高,尤其是治疗 3 年以后。侵人性创伤性体验症状是癌性 PTSD 的核心症状,因此,对侵

入性症状产生机制的认识有助于对癌性 PTSD 病理生理机制的认知。

### 2.1 癌性 PTSD 的海马结构

Nakano 等<sup>[8]</sup>对 67 例术后存活 3 年以上的乳腺癌幸存者的研究发现,那些存在侵人性痛苦记忆的患者左侧海马小于无侵人性回忆的对照者。Hara 等<sup>[9]</sup>也报道肿瘤患者事件冲击量表的侵人性得分与海马大小之间呈负相关,但与 PTSD 的诊断没有关系。海马神经元丢失最早见于暴露于反复应激环境下的大鼠,随后关于人类 PTSD 海马结构异常的报道不断增多<sup>[10-12]</sup>。海马功能低下在磁共振波谱分析中也得到了验证,研究<sup>[13]</sup>显示左侧海马 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)和 Cr 下降。海马负责长期的陈述记忆,并将新的记忆“归档”。海马与杏仁核之间存在联系,可以对其进行反馈调节。肿瘤患者海马体积减小,也可以解释患者的陈述性记忆受损。肿瘤患者海马萎缩可能是由于长期的慢性应激导致的杏仁核过度活动,促进下丘脑分泌大量应激性促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH),通过促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH),刺激肾上腺大量分泌皮质醇,高浓度的皮质醇能导致海马神经元死亡<sup>[14]</sup>。皮质类固醇水平长期升高还会引起有害的免疫抑制,使机体发生免疫失调,影响癌症的发生和转归<sup>[15]</sup>。许多研究<sup>[16]</sup>证实,晚期癌症患者皮质醇分泌的昼夜节律异常;Sephton 等<sup>[17]</sup>发现,肿瘤患者的皮质醇昼夜节律改变与其存活时间有关联。

大部分影像研究都是在 PTSD 发病后数年进行的,因此不能确定是 PTSD 引起海马萎缩还是因为海马本身存在结构缺陷,使一部分人在同样的应激事件打击下更容易罹患 PTSD。Wignall 等<sup>[18]</sup>比较了新近发生的 PTSD 海马体积,发现这些患者的右侧海马明显小于无创伤经历的正常对照。Gilbertson 等<sup>[19]</sup>对越南战争老兵的研究提示,海马大小可能影响 PTSD 的发展,海马大小可能是 PTSD 易感的一个危险因素,也就是说只有那些海马小于一定界限的患者在经历创伤事件后容易发病。动物试验发现海马小,不仅条件性恐惧反应增强<sup>[20-21]</sup>,而且下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴调节功能也出现弱化,导致面对应激时出现更高的皮质醇水平<sup>[22-23]</sup>。因为对条件性恐惧反应的高度敏感,加上 HPA 轴调节功能下降,导致对应激的过度反应。因此,海马小的个体在经历创伤后发展成

为 PTSD 的风险显著增加。当然,海马体积变小也可见于其他精神疾病,如抑郁和精神分裂等<sup>[24~25]</sup>。通过对海马容积的测量,有可能早期发现哪些肿瘤患者是 PTSD 的易感人群,从而进行早期临床干预。

## 2.2 杏仁核与 PTSD

闯入性症状是特别强烈的情绪记忆事件,很容易被创伤相关的线索所诱发,甚至可以毫无诱因地在患者无任何意识的情况下侵入。杏仁核是人类和动物情绪记忆和情绪反应最重要的结构,对人和动物采用神经影像学、电生理以及病损分析都显示杏仁核参与情绪回忆的唤起<sup>[26~27]</sup>。PTSD 的闯入性情绪记忆使杏仁核成为 PTSD 神经影像学的研究热点。早期的功能影像学采用创伤情景有关的刺激唤起 PTSD 症状,出现右侧杏仁核<sup>[28~29]</sup>或左侧杏仁核<sup>[30]</sup>过度反应。对胰腺癌患者脑代谢的 FDG-PET 研究<sup>[31]</sup>发现,肿瘤患者左侧杏仁核葡萄糖代谢水平显著高于正常人,而额叶代谢则明显减低。杏仁核的活动对人类恐惧的产生和表达发挥作用,而前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)尤其是左侧 PFC 对杏仁核的功能进行调制,这个神经环路的功能异常或者损伤都可能引起病理性恐惧的产生<sup>[28,32]</sup>。对 PTSD 的研究中,Giboa 等<sup>[33]</sup>采用功能连接的方法,也认为杏仁核与前额叶的上行性兴奋过度有关,提出杏仁核是 PTSD 的原发致病点,而 PFC 的功能下降是继发性的。肿瘤患者杏仁核异常是肿瘤诊断导致的社会学因素还是肿瘤本身的生物学因素,还有待进一步探讨。

Matsuoka 等<sup>[34]</sup>比较了 35 例有闯入性症状和 41 例无闯入性症状的癌症幸存者的杏仁核大小,发现前者左侧杏仁核明显小于后者 5.7%,右侧杏仁核也小于后者 2.9%,但差异未达到统计学意义。如果以有无回避(PTSD 诊断标准 C)或高警觉症状(PTSD 诊断标准 D)对患者进行分组,组间杏仁核的大小均没有显著差异,提示癌性 PTSD 的三组核心症状可能并不共享同样的发病机制。作者还发现左侧杏仁核小者,58% 存有过闯入性症状,而左侧杏仁核大者为 34%,两者差异有统计学意义( $P = 0.04$ )。右侧杏仁核大小在患者发生闯入性症状的频率之间没有统计学差异(19.50% vs 6.42%,  $P = 0.49$ )。闯入的发生及杏仁核的大小与距手术的时间没有关系,所以杏仁核大小的改变应该是先于闯入性症状的发生,而不是伴随其发生的,也提示杏仁核本身的异常可能是 PTSD 另一个易感因素。但是 Hara 等<sup>[9]</sup>则没有发现杏仁核大小和闯入性记忆之间的关系。由于缺少

肿瘤诊断前的杏仁核基线数据,因此,还需要大量前瞻性队列研究进一步证实。

## 2.3 PFC 与 PTSD

采用情景激发试验发现 PTSD 患者除海马和杏仁核活动异常外,还发现 PFC,包括前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)和眶额皮层(orbital frontal cortex, OFC)也存在异常活动。与海马和杏仁核相比,种系发育中成熟最晚的前额叶皮层在 PTSD 早期的研究中被关注的最少。动物试验发现,长期的慢性应激会引起 PFC 机能亢进慢性化,并最终导致 PFC 发生病理生理及形态学的改变<sup>[35]</sup>。Rauch 等<sup>[36]</sup>最早发现 PTSD 患者前额叶皮层的亚区域内存在结构异常,他们发现 PTSD 患者的膝前 ACC 比非 PTSD 患者小 25%。随后许多横断面研究又发现,PTSD 还存在颞叶皮层、前扣带回及岛叶体积异常<sup>[37~38]</sup>。

PFC,尤其是 OFC,除整合情感和非情感类信息,调节动机性和情感性行为的作用外,还与情绪自传体记忆提取及条件性恐惧的消退有关。OFC 大的个体在进行条件性恐惧刺激时,所测量的皮肤电流也小<sup>[39~40]</sup>。动物 OFC 去除模型<sup>[41]</sup>和人类 OFC 病损的个体<sup>[42~43]</sup>存在条件性恐惧消退困难的现象。OFC 结构异常与 PTSD 患者的癌症情绪记忆消退困难有关,因此,这些患者很容易自发地反复提取这些不愉快的情绪经历。事实上,11%~45% 的乳腺癌患者会产生闯入性的创伤情境再现<sup>[44]</sup>,提示与条件性恐惧消退或情绪自传体记忆提取有关的 OFC 是 PTSD 发病的神经生物学基础之一。Hakamata 等<sup>[45]</sup>还发现,OFC 大小在癌性 PTSD 形成后保持不变,随着 PTSD 的缓解痊愈,OFC 大小的也没有改变。这提示 OFC 小于正常可能在 PTSD 形成前已经存在,而不是应激事件本身引起的。当然,PFC 功能低下在其他类型的 PTSD 患者脑内也有报道<sup>[46]</sup>,因此,PFC 结构异常是 PTSD 的共同神经生物学基础,而非癌性 PTSD 所独有。

癌性 PTSD 与一般应激源导致的 PTSD 不同,它常与其他精神疾病共同存在,尤其是抑郁症<sup>[47]</sup>。Inagaki 等<sup>[48]</sup>根据 DSM-IV 标准对 21 例为肿瘤分期而行全身 PET 检查的胰腺癌患者进行结构式临床晤谈,筛选出 6 例当前有抑郁发作(2 例为重症抑郁发作,4 例为轻度抑郁)的胰腺癌患者和 15 例无抑郁发作的胰腺癌患者作为对照。采用统计参数图(SPM)比较两者在静息状态下的大脑局部葡萄糖代谢差异,结果显示有抑郁发作的胰腺癌患者的膝下 ACC

的局部葡萄糖代谢率显著升高。与癌性抑郁不同,原发性抑郁的神经影像学研究显示 sACC 的葡萄糖代谢下降<sup>[49]</sup>。sACC 与 OFC、下丘脑、杏仁核及伏核间存在双向纤维联系,这些结构都与情绪行为有关<sup>[49]</sup>。这些区域在 PTSD 患者及正常人进行悲伤面孔诱发的时候出现代谢升高。鉴于 PTSD 与抑郁共病很多见<sup>[50-51]</sup>,因此,癌性抑郁患者身上还可能存在 PTSD 样病理生理学改变。事实上,Inagaki 等<sup>[48]</sup>也发现抑郁患者的事件影响量表(IES-R)的成绩也显著高于非抑郁患者。这可能是癌症继发抑郁所特有的病理生理学变化。

PTSD 是目前神经影像学研究最广的焦虑障碍类疾病。大量的神经影像学研究认为,杏仁核对于威胁有关的刺激反应增强,以及 PFC 下行性抑制不足是 PTSD 发病的病理生理机制。肿瘤对人类的心理影响是复杂而深远的,尽管癌性 PTSD 与普通 PTSD 在许多方面完全不同,但就目前资料来看两者有着基本相同的神经生物学基础。如何利用现有的影像学工具对肿瘤高危人群进行预测,以便在 PTSD 发病前进行早期临床干预,进一步提高肿瘤患者的生命质量是值得进一步探索的问题。

## 参考文献:

- [1] Green BL, Rowland JH, Krupnick JL, et al. Prevalence of posttraumatic stress disorder in women with breast cancer [J]. Psychosomatics, 1998, 39(2): 102-111.
- [2] Shelly RA, Golden-Kreutz DM, Andersen BL. PTSD diagnoses, subsyndromal symptoms, and comorbidities contribute to impairments for breast cancer survivors [J]. J Trauma Stress, 2008, 21(2): 165-172.
- [3] Kangas M, Henry JL, Bryant RA. Posttraumatic stress disorder following cancer. A conceptual and empirical review [J]. Clin Psychol Rev, 2002, 22(4): 499-524.
- [4] Ozono S, Saeki T, Mantani T, et al. Factors related to posttraumatic stress in adolescent survivors of childhood cancer and their parents [J]. Support Care Cancer, 2007, 15(3): 309-317.
- [5] Taïeb O, Moro MR, Baubet T, et al. Posttraumatic stress symptoms after childhood cancer [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2003, 12(6): 255-264.
- [6] Pöder U, Ljungman C, von Essen L. Posttraumatic stress disorder among parents of children on cancer treatment: a longitudinal study [J]. Psychooncology, 2008, 17(5): 430-437.
- [7] Smith SK, Zimmerman S, Williams GS, et al. Post-traumatic stress outcomes in non-Hodgkin's lymphoma survivors [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(6): 934-941.
- [8] Nakano T, Wenner M, Inagaki M, et al. Relationship between distressing cancer-related recollections and hippocampal volume in cancer survivors [J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(12): 2087-2093.
- [9] Hara E, Matsuka Y, Hakamata Y, et al. Hippocampal and amygdalar volumes in breast cancer survivors with posttraumatic stress disorder [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2008, 20(3): 302-308.
- [10] Karl A, Schaefer M, Malta LS, et al. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2006, 30(7): 1004-1031.
- [11] Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, et al. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder [J]. Biol Psychiatry, 2002, 52(2): 119-125.
- [12] Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, et al. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder [J]. Prog Brain Res, 2008, 167: 171-186.
- [13] Li L, Chen S, Liu J, et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy study of deficits in hippocampal structure in fire victims with recent-onset posttraumatic stress disorder [J]. Can J Psychiatry, 2006, 51(7): 431-437.
- [14] Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis [J]. Trends Neurosci, 1997, 20(2): 78-84.
- [15] 杨宏宇, 林文娟. 正负性情绪的神经内分泌和免疫反应研究进展 [J]. 心理科学, 2005, 28(4): 926-928.
- [16] Neelon V, Belyea M, Pisano E, et al. Cortisol levels and responses to mammography screening in breast cancer survivors: a pilot study [J]. Psychosom Med, 2003, 65(5): 842-848.
- [17] Sephton S, Sapolsky R, Kraemer H, et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(12): 994-1000.
- [18] Wignall EL, Dickson JM, Vaughan P, et al. Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder [J]. Biol Psychiatry, 2004, 56(11): 832-836.
- [19] Gilbertson MW, Shenton ME, Giszewski A, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma [J]. Nat Neurosci, 2002, 5(11): 1242-1247.
- [20] Crusio WE, Schwegler H, van Abeelen JH. Behavioural responses to novelty and structural variation of the hippocampus in mice. II. Multivariate genetic analysis [J]. Behav Brain Res, 1989, 32(1): 81-88.
- [21] Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey [J]. Arch Gen Psychiatry, 1995, 52(12): 1048-1060.
- [22] Lyons DM, Parker KJ, Zeitzer JM, et al. Preliminary evidence that hippocampal volumes in monkeys predict stress levels of adrenocorticotrophic hormone [J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(10): 1171-1174.
- [23] Wimer CC, Wimer RE, Roderick TH. Some behavioural differences associated with relative size of hippocampus in the mouse [J]. J Comp Physiol Psycho, 1971, 76(1): 57-65.
- [24] Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsy-

- chiatric disorders [J]. Arch Gen Psychiatry, 2000, 57(10) : 925 – 935.
- [25] Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia [J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(1) : 16 – 25.
- [26] Canli T, Zhao Z, Brewer J, et al. Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience [J]. J Neurosci, 2000, 20(19) : 1 – 5.
- [27] Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala [J]. Biol Psychiatry, 1999, 46(9) : 1140 – 1152.
- [28] Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, et al. Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation [J]. Arch Gen Psychiatry, 1997, 54(3) : 233 – 241.
- [29] Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD [J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1071 : 67 – 79.
- [30] Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, et al. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study [J]. Biol Psychiatry, 2000, 47(9) : 769 – 776.
- [31] 倪建明, 林盈菲, 刘建军, 等. 胫腺癌患者大脑静息葡萄糖代谢变化研究 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2009, 15(6) : 612 – 615.
- [32] Yoshikawa E. Prefrontal cortex and amygdala volume in first minor or major depressive episode after cancer diagnosis [J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(8) : 707 – 712.
- [33] Gilboa A, Shalev AY, Laor L, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder [J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(3) : 263 – 272.
- [34] Matsuoka Y, Yamawaki S, Inagaki M, et al. A volumetric study of amygdala in cancer survivors with intrusive recollections [J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(7) : 736 – 743.
- [35] Fontenot MB, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Long-term effects of chronic social stress on serotonergic indices in the prefrontal cortex of adult male cynomolgus macaques [J]. Brain Res, 1995, 705(1 – 2) : 105 – 108.
- [36] Rauch SL, Shin LM, Segal E, et al. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder [J]. Neuroreport, 2003, 14(7) : 913 – 916.
- [37] Bremner JD. Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders [J]. Neuroimaging Clin N Am, 2007, 17(4) : 523 – 538.
- [38] Francati V, Vermetten E, Bremner JD. Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings [J]. Depress Anxiety, 2007, 24(3) : 202 – 218.
- [39] Milad MR, Quinn BT, Pitman RK, et al. Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(30) : 10706 – 10711.
- [40] Rauch SL, Milad MR, Orr SP, et al. Orbitofrontal thickness, retention of fear extinction, and extraversion [J]. Neuroreport, 2005, 16(17) : 1909 – 1912.
- [41] Butter CM, Mishkin M, Rosvold HE. Conditioning and extinction of a food-rewarded response after selective ablations of frontal cortex in rhesus monkeys [J]. Exp Neurol, 1963, 7 : 65 – 75.
- [42] Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, I: anatomy, neurocircuitry, and obsessive-compulsive disorder [J]. Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1996, 8(2) : 125 – 138.
- [43] Rolls ET, Hornak J, Wade D, et al. Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(12) : 1518 – 1524.
- [44] Matsuoka Y, Nagamine M, Uchitomi Y. Intrusion in women with breast cancer [M] // Kato N, Kawata M, Pitman RK. PTSD: Brain Mechanism and Clinical Implications. Tokyo: Springer-Verlag, 2006 : 169 – 178.
- [45] Hakamata Y, Matsuoka Y, Inagaki M, et al. Structure of orbitofrontal cortex and its longitudinal course in cancer-related post-traumatic stress disorder [J]. Neurosci Res, 2007, 59(4) : 383 – 389.
- [46] Bremner JD, Vermetten E, Schmahl C, et al. Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder [J]. Psychol Med, 2005, 35(6) : 791 – 806.
- [47] Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer [J]. Cancer, 2007, 110(8) : 1665 – 1676.
- [48] Inagaki M, Yoshikawa E, Kobayakawa M, et al. Regional cerebral glucose metabolism in patients with secondary depressive episodes after fatal pancreatic cancer diagnosis [J]. J Affect Disord, 2007, 99(1 – 3) : 231 – 236.
- [49] Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders [J]. Curr Opin Neurobiol, 2001, 11(2) : 240 – 249.
- [50] Breslau N, Davis GC, Peterson EL, et al. A second look at comorbidity in victims of trauma: the posttraumatic stress disorder-major depression connection [J]. Biol Psychiatry, 2000, 48(9) : 902 – 909.
- [51] Mehnert A, Koch U. Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: A prospective study [J]. Psycho-Oncology, 2007, 16(3) : 181 – 188.

收稿日期: 2010-04-29

本文编辑: 吴 洋