



应激相关精神疾病的诊疗进展

张天宏¹, 岳伟华², 王菲³, 马现仓⁴, 吴仁容⁵, 赵敏¹, 段树民⁶, 王以政^{7*}, 王振^{1*}

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030

2. 北京大学第六医院, 北京 100191

3. 南京医科大学附属脑科医院, 南京 210029

4. 西安交通大学第一附属医院, 西安 710061

5. 中南大学湘雅二医院, 长沙 410011

6. 浙江大学医学院脑科学与脑医学学院, 杭州 310063

7. 复旦大学脑科学转化研究院, 上海 200032

* 联系人, E-mail: yzwang@ion.ac.cn; wangzhen@smhc.org.cn

收稿日期: 2024-12-13; 接受日期: 2025-02-19; 网络版发表日期: 2025-03-27

摘要 应激相关精神疾病已成为全球重要的公共卫生问题. 本文综述了应激相关精神疾病的最新诊疗进展, 涵盖了诊断和治疗两个方面. 在诊断方面, 研究表明遗传标记、分子标记、生理标记和脑影像标记均为识别和监测应激相关精神疾病提供了新工具. 在治疗方面, 新兴药物如致幻剂显示出良好的疗效, 无创神经调控技术也为患者提供了新的治疗选择. 此外, 人工智能的应用正在提升应激相关精神疾病的个性化管理和干预效果.

关键词 应激, 诊断, 生物标记, 治疗, 预防

应激相关精神疾病, 如抑郁症和创伤后应激障碍 (PTSD), 已成为全球重要的公共卫生问题. 早期生活中的应激因素显著增加了成年后抑郁症的发病风险, 而创伤性应激事件更是 PTSD 诊断的必要条件. 据报道, 美国约有 10% 的人口符合抑郁症或其他情绪障碍的诊断标准, 这不仅对患者的生活质量造成了巨大影响, 还每年导致高达 440 亿美元的生产力损失. 此外, 6% 的人口在其一生中受到 PTSD 影响^[1]. 而仅仅退伍军人群体的 PTSD 及共病抑郁症的治疗费用高达 62 亿美元, 这表明应激相关精神疾病对社会的经济负担远超过单纯军事因素导致的 PTSD. 鉴于应激相关精神疾病的普遍性和严重性, 探索新的诊断和治疗手段显得尤为重要.

随着对应激相关精神疾病的深入研究, 新的诊疗

进展不断涌现. 近年来, 遗传标记、分子标记、生理标记和影像标记等多种新型诊断方法逐渐被提出, 为早期识别和客观诊断提供了可能. 同时, 在治疗方面, 药物治疗和无创神经调控等新策略正在被积极探索. 此外, 人工智能的应用也为应激相关精神疾病的管理带来了全新的视角和机会. 本综述将系统探讨应激相关精神疾病的最新诊疗进展, 旨在为临床实践提供有价值的参考和指导.

1 诊断进展

1.1 遗传标记

从分子遗传学层面来看, 应激相关精神疾病的发

引用格式: 张天宏, 岳伟华, 王菲, 等. 应激相关精神疾病的诊疗进展. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 1373–1381

Zhang T H, Yue W H, Wang F, et al. Advances in the diagnosis and treatment of stress-related mental disorders (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 1373–1381, doi: 10.1360/SSV-2024-0348

生发展与基因表达调控的异常密切相关。近年来, 小RNA(microRNA)作为遗传标记物在应激相关精神疾病的诊断和治疗中的应用备受关注^[2]。microRNA是一种非编码RNA, 通过转录后调控机制控制约60%的基因表达, 在大脑中发挥精细调控基因表达的重要作用。近年来, 特定microRNA作为应激相关精神疾病潜在遗传标记的研究取得了显著进展。尤其是miR-124^[3], miR-132^[4]和miR-211^[5]等小非编码RNA, 已被证明在调节大脑对压力的反应中发挥关键作用。这些microRNA不仅通过转录后调控基因表达, 还影响突触功能和神经可塑性, 这对于维持大脑的稳态至关重要。利用小鼠应激模型的最新研究表明, 这些microRNA水平的变化与应激相关疾病的行为改变密切相关。此外, 通过对这些microRNA及其在大脑中的靶基因进行生物信息学分析, 发现它们在突触功能调节中具有中心作用, 这为将microRNA用作精神疾病诊断标志物提供了理论基础。这些microRNA不仅在应激相关精神疾病的病理生理过程中扮演重要角色, 还具有潜力作为诊断标记物, 用于早期检测和监测疾病进展。尽管目前基于microRNA的诊断方法在肿瘤学等领域已取得显著进展, 但在精神疾病领域, 特别是应激相关精神疾病中的应用仍处于初步阶段。这为进一步开发基于microRNA的诊断工具和治疗手段提供了重要的研究方向^[6]。

在应激相关精神疾病的遗传标记研究中, 越来越多的证据表明, DNA甲基化及其动态变化在这些疾病的发生发展中起着关键作用。DNA甲基化是一种重要的表观遗传机制, 能够通过调控基因表达来影响神经元功能及行为。研究发现, 环境应激因素会导致大脑中DNA甲基化的变化, 从而影响与情绪调节和认知功能相关的基因表达。特别是在应激相关的精神疾病中, 如PTSD和抑郁症, DNA甲基化的异常已被广泛观察到, 并被认为是这些疾病的潜在诊断标记之一。此外, Tet酶作为DNA羟甲基化的关键调控因子, 通过氧化5-甲基胞嘧啶(5mC)形成5-羟甲基胞嘧啶(5hmC), 在DNA去甲基化过程中发挥了重要作用。最新研究表明, Tet酶的活性变化与应激诱导的精神疾病密切相关^[7]。例如, 在抑郁症患者中, Tet酶及其介导的5hmC水平在大脑中的变化可能与抑郁症状的发生有关。这些发现不仅揭示了表观遗传修饰在应激相关精神疾病中的重要性, 也为未来的诊断标记物开发提供了新的方向。

1.2 分子标记

从神经内分泌和免疫分子层面分析, 应激相关精神疾病通常与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的功能失调以及免疫炎症反应异常相关。糖皮质激素受体(GR)敏感性试验在应激相关精神疾病诊断中的价值已有不少证据^[8]。这些疾病通常与HPA轴的功能失调相关, HPA轴在应对压力中起着关键作用, 其调节失衡可能导致一系列生理和心理健康问题。近年来, GR的敏感性评估被认为是理解这些疾病的重要生物标记。研究表明, GR在调节HPA轴的反馈机制中发挥核心作用, 影响体内皮质醇等应激激素的水平。通过不同的GR测试, 研究人员能够评估HPA轴的功能状态, 从而为精神疾病的诊断和管理提供重要依据。例如, 研究表明, 地塞米松抑制测试(DST)能够有效区分重度抑郁症患者与健康对照组之间的HPA轴功能差异^[9]。促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)测试也被用于探讨抑郁症和PTSD患者在生理反应上的差异, 发现PTSD患者表现出CRH水平的显著升高^[10]。炎症因子在应激相关精神疾病中的诊断价值近年来也日益受到关注。研究表明, 应激相关精神疾病患者体内的炎症因子水平常常显著升高, 这些因子如细胞因子(例如肿瘤坏死因子 α 和白介素-6)与抑郁症和焦虑症的发展密切相关。通过监测这些炎症标志物的变化, 可以为早期诊断和个性化治疗提供重要依据。炎症因子的水平可能还反映个体对应激的生理反应, 从而为评估应激耐受力 and 易感性提供新的生物标志物^[11]。此外, 根据Rupprecht等人^[12]的研究, 转运蛋白(18 kD)TSPO作为一种新的诊断标记, 可能为应激相关疾病的病理生理学提供新的理解。研究表明, TSPO配体在正电子发射断层扫描(PET)研究中可作为小胶质细胞活化和神经炎症的潜在标志, 进而为早期诊断和个性化治疗提供新的可能性。这些分子标记的应用不仅有助于识别不同类型的应激相关精神疾病, 还为个性化治疗方案的制定提供了支持, 推动了精神健康领域的进一步研究和临床实践。

1.3 生理标记

从生理系统整体功能层面考量, 应激对自主神经系统的影响在应激相关精神疾病的发生发展中起着重要作用。在生理方面, 心率变异性(HRV)作为诊断标记的研究进展日益显著, 尤其在理解和评估心血管风险及情绪压力方面。HRV不仅能够反映自主神经系统

(ANS)的动态平衡,还被视为一种跨诊断的生物标记,能够帮助识别应激相关精神疾病^[13].HRV的计算机分析能够量化心跳间的时间变化,反映ANS的动态平衡.研究发现,精神疾病患者通常表现出HRV降低的特征,这与应激反应的失调密切相关^[14].具体来说,慢性应激和焦虑症状常导致交感神经活动增强、迷走神经活动减弱,从而降低HRV.这一现象不仅与心血管疾病风险增加相关,也提示了应激对个体心理健康的深远影响.在近期的大量研究中,HRV的时间域和频域测量方法被广泛应用于评估应激相关精神疾病的生物标记特征.例如,时域指标如标准差(SDNN)和均方根差(RMSSD)可用于评估个体在应激状态下的心脏迷走神经活动,而频域分析通过低频(LF)与高频(HF)成分的比例,揭示了交感与副交感神经的平衡失调^[15].这些研究表明,HRV的降低不仅是应激反应的生理指征,也是应激相关精神疾病发病机制的重要线索.非线性分析方法进一步增强了HRV在识别心理健康问题中的应用潜力,从而为早期干预和个性化治疗提供了重要依据,帮助临床医生更好地理解个体对应激的易感性.此外,纵向评估HR动态在治疗前后变化的研究表明,HRV的变化可以作为评估ANS反应性恢复的重要指标.这些研究还发现,HRV的降低与PTSD的风险密切相关^[16],提示初始的HRV水平可以作为预测PTSD发展的生物标记.通过这些发现,HRV的应用潜力不仅限于临床诊断,还可以用于高风险个体的早期识别和干预^[17].

1.4 脑影像标记

从神经解剖和神经功能层面探究,应激相关精神疾病会引起大脑特定区域的结构和功能改变.应激相关精神疾病的脑结构和功能研究揭示了多个大脑区域的异常,尤其是在海马、杏仁核和前额叶皮层(PFC)中,这些发现为该类疾病的诊断提供了重要线索^[18,19].首先,海马体积减小是最常见的结构性改变之一,尤其在PTSD和重度抑郁症(MDD)中尤为显著.海马参与记忆整合和情绪调节,因此海马萎缩被认为是这些疾病中情绪调控障碍和记忆功能受损的主要原因之一^[20].大量研究通过结构性MRI验证了这一发现,海马的体积变化也与应激相关疾病的严重程度呈负相关,说明海马萎缩可以作为应激相关精神疾病诊断的重要生物标志物.杏仁核的结构和功能变化同样对应激相关精

神疾病的诊断具有重要价值^[21].研究表明,PTSD患者的杏仁核体积增大或过度活跃,尤其是在创伤性记忆重现和恐惧反应调节过程中,杏仁核的异常激活与患者的症状严重程度呈正相关.相比之下,抑郁症患者则可能表现出杏仁核体积减小,这反映了不同疾病在应激反应机制上的差异.因此,杏仁核的体积和功能变化不仅有助于区分不同类型的应激相关精神疾病,还可以用于评估病情严重程度和预后.

前额叶皮层(尤其是背外侧前额叶皮层dlPFC和腹内侧前额叶皮层vmPFC)的体积减小与这些疾病中情绪调节和认知功能的减退密切相关.抑郁症患者通常表现出前额叶皮层的显著萎缩,这与其决策能力、情绪控制和应激反应不良有直接联系.此外,前扣带回(ACC)在焦虑症和抑郁症中的体积变化与情绪处理的异常有关,研究发现,该区域的灰质体积减小与患者症状的严重程度相关.岛叶也是一个重要的结构标志物,岛叶参与内感受和情绪调节,其体积减小与焦虑症和抑郁症中的自我感知异常相符.由此可见,这些脑结构功能变化为应激相关精神疾病的诊断提供了潜在的生物标志物^[22].脑影像可以检测这些特定区域的体积变化和功能连接,为早期诊断和病情评估提供客观依据.未来,这些发现有望与临床症状结合,形成更精确的诊断工具,帮助识别高危个体,并通过观察脑结构功能变化评估治疗效果.

2 治疗进展

2.1 药物治疗

在致幻剂治疗PTSD的研究中,特别是3,4-亚甲基二氧甲基苯丙胺(MDMA)和psilocybin(裸盖菇素)的应用,已取得显著进展.MDMA已经被研究证明可以有效调节恐惧记忆的再巩固,促进恐惧消退,以及促进开放性和亲社会行为.这些特性使得MDMA成为治疗PTSD的潜在药物.最近的研究进一步证实了MDMA在辅助治疗中度至重度PTSD患者方面的有效性和安全性.研究表明,MDMA治疗组的86%患者症状得到改善,相比之下,安慰剂组只有69%的患者症状得到改善.此外,MDMA治疗组中有72%的患者在治疗后不再符合PTSD的诊断标准,而安慰剂组只有48%的患者达到这一标准.MDMA辅助的心理治疗能显著降低PTSD患者的症状,治疗后6个月缓解率达到68%.这项

研究强调了MDMA的安全性和耐受性,且大多数患者在治疗后报告了显著的情绪改善^[23]。对于psilocybin, Carhart-Harris等人^[24]的研究则聚焦于治疗抗药性抑郁症。该研究的结果显示,接受psilocybin辅助心理治疗的患者,在1周和3个月的随访中,抑郁症状明显减轻,QIDS评分分别下降了11.8分和9.2分。此外,研究还发现,psilocybin能够有效促进患者的情绪改善和生活质量提升。这些研究表明,迷幻药物在精神科领域的应用前景广阔,值得继续深入探索^[25]。2023年2月,澳大利亚已成为世界上首个允许将MDMA和psilocybin作为处方药治疗精神障碍的国家,相关政策已于同年7月1日生效。

催产素(OXT)在应激相关神经精神疾病(如焦虑、抑郁和PTSD)中的治疗具有一定潜力。研究表明,OXT通过与其受体(OXTR)结合,激活多条信号通路,从而调节神经元兴奋性,促进神经发生和降低应激反应中的皮质醇水平。在一项研究中,OXT的鼻用给药显著降低了PTSD患者的症状,具体表现为焦虑评分和创伤记忆重现频率的降低。此外,OXT在前额叶皮层、海马体和杏仁核等关键脑区的作用,显示其在情绪调节和应激反应中的重要性^[26,27]。最新的临床和基础研究显示,外源性OXT的鼻用给药可以改善PTSD患者的症状,具体疗效表现为创伤相关记忆的减少和社会行为的增强^[28]。例如,一项针对创伤后应激障碍患者的研究发现,接受OXT治疗的患者在创伤记忆重现测试中,其重现频率也有降低^[29]。尽管OXT的机制仍需进一步探讨,但现有证据表明,它在调节应激反应和促进心理健康方面具有巨大潜力。因此,未来的研究应关注OXT的给药方式及其在不同人群中的应用效果,以进一步推动其在应激相关精神疾病治疗中的临床应用。

此外,研究发现氢化可的松在预防PTSD方面显示出一定的潜力。具体而言,三项随机对照试验(RCT)表明,氢化可的松在减少PTSD发生率方面优于安慰剂(RR: 0.21, 95%CI: 0.05~0.89),尽管大多数研究的方法学质量较低,限制了其临床应用的广泛性。其他如普萘洛尔的研究结果也引起关注,但其在PTSD预防中的效果并不显著(RR: 0.75, 95%CI: 0.31~1.83)。其他药物如戊巴比妥、厄洛替尼、鱼油和氟西汀则未能提供足够的证据支持其在PTSD预防中的有效性。氟西汀和氯化氢化物在PTSD治疗中的效果仍然有限,缺乏足够的临

床数据来支持其常规应用。对于戊巴比妥,其在PTSD患者中的应用效果也未得到显著证实。综上所述,虽然氢化可的松在某些特定患者群体中表现出一定的前景,但其他药物的研究均未能显示出明显的益处,提示在PTSD的药物治疗中仍需更多高质量的随机对照试验来探索更有效的治疗方案^[30]。

2.2 无创神经调控

物理调控技术作为应激相关精神疾病治疗中的一种新兴疗法,近年来得到了广泛关注。这类技术包括电、磁、光和超声等调控手段,通过调节神经功能以改善患者的症状。在精神病学领域中,物理调控的主要应用形式包括电休克疗法(ECT)、经颅磁刺激(TMS)、经颅直流/交流电刺激(tDCS/tACS)和迷走神经刺激(VNS)。这些神经调控技术通过作用于疾病的神经生物学基础,显示出在治疗应激相关精神疾病方面的潜力,特别是对那些对传统药物治疗反应不佳的患者而言,物理调控技术为其提供了新的治疗途径。

TMS作为一种非侵入性的大脑刺激技术,在应激相关精神疾病的治疗中取得了显著进展,尤其在PTSD中显示出潜力^[31]。TMS通过电磁感应直接刺激大脑特定区域,如背外侧前额叶皮层(DLPFC),从而调节大脑神经网络功能,改善患者的情绪和行为反应。在一项针对PTSD患者的研究中,采用高频TMS(10 Hz)对右侧DLPFC进行治疗,结果显示患者的核心症状,如侵入性记忆、回避行为和过度警觉均显著改善。另一项研究对比了高频(10 Hz)和低频(1 Hz)TMS的效果,发现高频TMS在减少PTSD症状方面更为有效,患者在治疗后的焦虑和抑郁评分均有所降低^[32]。一项最近的研究显示,加速型间歇性theta爆发刺激(aiTBS)在双侧背外侧前额叶皮层(DLPFC)进行治疗显著改善了合并PTSD和抑郁患者的症状,其中对抑郁症状的改善效果尤为显著^[33]。此外,TMS的疗效还体现在不同研究中使用的治疗方案和参数设置上。例如,Boggio等人^[34]进行的一项双盲、安慰剂对照研究表明,右侧DLPFC的高频TMS治疗能够显著减轻PTSD患者的症状,并且疗效持续了至少三个月。这项研究中,接受右侧DLPFC TMS治疗的患者在回避和过度警觉症状方面的改善幅度最大,而左侧TMS治疗则更多地改善了患者的情绪状态。一项系统性回顾分析了31项涉及PTSD

患者的TMS临床试验, 结果显示, 无论是低频还是高频TMS, 以及不同的大脑皮层刺激部位, 均能有效减轻PTSD症状. 研究还发现, 结合记忆激活或暴露疗法的TMS治疗方案似乎能够增强治疗效果^[35]. 虽然TMS的总体疗效令人鼓舞, 但研究也表明, 疗效可能因个体差异、刺激频率和位置等因素而有所不同. 因此, 进一步的研究将致力于优化TMS的治疗参数, 以最大限度地提高其在应激相关精神疾病中的疗效.

近年来, 非侵入性迷走神经刺激(nVNS)在应激相关精神疾病中的治疗研究取得了显著进展, 并展示出重要的临床应用潜力. 多项研究证明, nVNS通过调节自主神经系统功能、降低炎症反应和调控中枢神经系统中的情绪调节通路, 对PTSD和抑郁症患者产生了积极的治疗效果^[36,37]. 在PTSD的实验模型中, nVNS能够增强条件性恐惧的消退, 并减少PTSD样症状. 此外, nVNS还能改善自主神经功能失调, 降低交感神经活性, 增强副交感神经调节. 这种疗法还具有调控恐惧神经回路、促进神经可塑性、提升记忆和认知能力、增强中枢神经递质功能(如去甲肾上腺素)以及减轻炎症反应的作用. nVNS对于那些伴随中枢神经递质功能障碍、自主神经失调、炎症增强及学习记忆能力受损的应激相关精神疾病患者具有重要的治疗价值. 在经历创伤性事件的健康个体中, nVNS能够有效降低应激诱导的炎症标志物IL-6和IFN- γ 的水平, 并减少创伤性记忆的再体验. 研究中, nVNS在暴露于个性化创伤脚本的患者中显著抑制了内侧前额叶皮质、杏仁核和海马旁回的过度激活, 这些脑区与情绪调节和应激反应密切相关. 这表明nVNS不仅能改善心血管反应, 还能通过调节大脑功能区的活动, 促进情绪的恢复和恐惧记忆的消退. 此外, 有研究还进一步验证了nVNS在创伤后应激障碍合并心血管疾病患者中的效果, 发现nVNS能够显著减少因心理应激诱发的心肌缺血事件, 同时降低了相关患者的炎症反应水平, 显示出nVNS在应激相关心血管并发症中的潜在保护作用^[38]. 颈部经皮迷走神经刺激(tcVNS)已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗难治性丛集性头痛. 研究表明, tcVNS在应激相关精神疾病患者中的应用安全且可行, 尤其是在创伤性应激暴露史的健康个体中, tcVNS显示出显著减少心理应激反应和改善相关生理指标的效果. 通过与伪刺激对照组进行随机试验, tcVNS进一步证实了其对迷走神经的有效刺激^[39]. 可

见, nVNS通过多层面的机制在应激相关精神疾病的治疗中展现出重要的临床价值, 不仅为这些疾病的干预提供了新的方向, 也为未来大规模临床应用奠定了理论和实证基础.

3 人工智能应用

在当今精神健康研究领域, 人工智能(AI)应用的快速发展, 尤其是在机器学习(ML)和深度学习(DL)方面, 正深刻改变我们对心理压力及其相关精神疾病的理解与管理. 随着生理数据、行为数据和环境数据的收集技术不断进步, AI可以处理复杂的高维数据, 识别潜在的模式和关系, 显著提升对心理压力的检测、预测和监测能力. 例如, HRV和皮肤电反应等生理参数在多项研究中被证明是有效的心理状态预测指标^[15,40]. 研究发现, 支持向量机、神经网络和随机森林等机器学习模型在应激相关精神疾病的预测中表现出色. 具体而言, 有研究表明, 使用支持向量机处理生理数据时的准确率高达85%^[41], 而随机森林模型在多个研究中也显示出对压力状态的高敏感性^[42]. 这些模型能够有效利用生理指标, 提供对个体心理状态的实时评估, 且在许多情况下, AI方法的表现显著超越了传统的统计方法, 如线性回归和方差分析^[43].

数据预处理技术在模型训练中的重要性同样不容忽视. 降维技术、特征选择和噪声过滤等预处理手段不仅提高了模型的准确性和稳定性, 还改善了模型对复杂数据的适应能力. 例如, 通过应用合成少数类过采样技术(SMOTE), 研究者能够有效解决数据不平衡问题, 从而提升对压力状态的检测能力^[44]. 此外, 使用深度学习模型时, 特征提取过程可以自动化, 从而减少人为干预, 提高效率. 未来的研究应集中于增强模型的可解释性和个性化, 以便更好地适应个体差异并在自然环境中进行应用. 通过结合用户的生活方式、心理状态和生理数据, AI工具可以提供更加个性化的干预措施. 此外, 实时处理的提升将使得AI工具能够在日常生活中提供及时反馈, 帮助个体更有效地管理心理压力. 这种实时反馈机制不仅能够增强用户的自我意识, 还能促进他们采取积极的应对策略.

通过整合多种数据源(如生理信号、行为数据和自我报告), AI技术将推动我们对心理压力与相关精神障碍之间复杂关系的更深入理解. 这种跨学科的研究

不仅为心理健康领域的发展提供了新的视角,还能为公共健康政策的制定提供科学依据,特别是在应对日益严重的心理健康危机时,AI技术的应用可能成为关键的干预手段。通过更好地理解心理压力的动态特征和影响因素,研究者能够开发出更具针对性的干预策略,从而改善心理健康服务的效果和覆盖面。总之,AI在心理健康领域的应用不仅限于疾病的检测和预测,更在于其潜力为个体提供个性化的健康管理方案。随着技术的不断进步,未来的研究将能够利用更丰富的数据和更复杂的算法,进一步推动心理健康领域的创新与发展,最终实现更全面的心理健康支持和干预^[45]。

4 小结

综上所述小结如表1,应激相关精神疾病的研究和临床实践正在快速发展,从诊断到治疗方法的创新都取得了显著进展。在诊断方面,遗传标记、分子标记、生理标记和脑影像标记的不断深入研究为早期识别和客观诊断提供了新的工具,特别是microRNA、DNA甲基化和脑结构功能的改变,揭示了这些疾病的潜在机制并为诊断提供了可靠的生物标志物。在治疗方面,致幻剂等药物虽仍有争议,但已初步看到有效性的希望。无创神经调控技术如TMS和nVNS显示了显著的治疗效果,为那些传统药物治疗效果有限的患者提供了新的选择。此外,人工智能技术的引入为个性化诊断和治疗方案的制定提供了更强大的支持,极大地提升了应激相关精神疾病管理的效率和准确性。随着这些领域的进一步发展,未来的研究有望在更早期的识别、更全面的诊断、更优化的治疗策略方面取得更大突破,最终改善患者生活质量。

表 1 不同诊断工具和治疗方法在应激相关精神疾病中的应用的特点

Table 1 Characteristics of the application of different diagnostic tools and treatment methods in stress-related mental disorders

类别	标记物/治疗方法	描述	不足
诊断标记	遗传标记(如microRNA)	通过基因表达变化识别疾病	新兴研究,潜力大,但应用仍初步
	分子标记(如GR敏感性)	评估HPA轴功能状态,帮助识别抑郁和PTSD	需要复杂测试,易受多种因素影响
	生理标记(如HRV)	反映自主神经系统动态平衡,识别应激相关疾病	受个体差异影响,需长期监测
	脑影像标记(如MRI)	评估大脑结构变化,提供客观诊断依据	成本较高,需专业设备
治疗方法	药物治疗(如致幻剂)	MDMA和psilocybin等药物在PTSD治疗中的应用	有效性初步显现,但仍需更多研究
	无创神经调控(如TMS)	通过刺激大脑特定区域改善情绪和行为反应	需多次治疗,个体反应差异
	人工智能应用	利用机器学习分析生理和行为数据,提供个性化干预	依赖数据质量和算法精度,仍在发展中

5 未来展望

随着研究的不断深入,应激相关精神疾病领域有望迎来更多突破。在诊断方面,尽管各类标记物已取得一定研究进展,但未来需进一步探索不同标记物之间的协同作用。例如,结合遗传标记、分子标记、生理标记和脑影像标记构建多维度诊断体系,有望提高早期诊断的准确性和敏感性,实现更精准的疾病分层与风险预测。此外,开发便捷、高效且可广泛应用于临床的检测技术,将有助于推动这些诊断标记从实验室走向临床实践,提高疾病的早期识别率。

治疗层面,新兴药物如致幻剂虽展现出一定潜力,但仍需大量临床试验来明确其长期安全性和最佳治疗方案。未来研究应聚焦于优化药物治疗策略,探索联合用药的可能性,以增强治疗效果并减少副作用。对于无创神经调控技术,需深入研究其作用机制,优化刺激参数和治疗模式,提高治疗的个体化水平,使其能更好地满足不同患者的需求。同时,结合药物治疗与神经调控技术的综合治疗方案可能成为未来的重要发展方向,为患者提供更全面、有效的治疗选择。

人工智能在应激相关精神疾病管理中的应用前景广阔,但目前仍面临数据质量、算法可解释性等挑战。未来,应致力于提高数据的标准化采集和处理能力,加强跨学科合作,开发更先进的算法,提升模型的可解释性和稳定性。通过整合更多元化的数据,如环境数据、生活方式数据等,构建更完善的个性化预测和干预模型,实现对患者的精准管理和实时监测,从而有效预防疾病的发生和复发,改善患者的生活质量。此外,人工智能与虚拟现实、可穿戴设备等技术的融合,有望为患者提供创新的治疗体验和康复支持,为精神疾病的治疗和管理开辟新的途径。

参考文献

- 1 Pietrzak R H, Goldstein R B, Southwick S M, et al. Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Anxiety Disord*, 2011, 25: 456–465
- 2 Wellington N J, Boucas A P, Lagopoulos J, et al. Clinical potential of epigenetic and microRNA biomarkers in PTSD. *J Neurogenet*, 2024, 38: 79–101
- 3 Alzuri S E, Rosas N M, Hlavacova N, et al. Role of miR-124-3p in regulatory mechanisms of Gpm6a expression in the hippocampus of chronically stressed rats. *J Neurochem*, 2023, 165: 603–621
- 4 Aten S, Page C E, Kalidindi A, et al. miR-132/212 is induced by stress and its dysregulation triggers anxiety-related behavior. *Neuropharmacology*, 2019, 144: 256–270
- 5 Li Y, Fan C, Gao R, et al. Hippocampal miR-211-5p regulates neurogenesis and depression-like behaviors in the rat. *Neuropharmacology*, 2021, 194: 108618
- 6 Musazzi L, Mingardi J, Ieraci A, et al. Stress, microRNAs, and stress-related psychiatric disorders: an overview. *Mol Psychiatry*, 2023, 28: 4977–4994
- 7 Xia M, Yan R, Kim M H, et al. Tet enzyme-mediated response in environmental stress and stress-related psychiatric diseases. *Mol Neurobiol*, 2023, 60: 1594–1608
- 8 Leistner C, Menke A. How to measure glucocorticoid receptor's sensitivity in patients with stress-related psychiatric disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 91: 235–260
- 9 Zannas A S, Wiechmann T, Gassen N C, et al. Gene-stress-epigenetic regulation of FKBP5: clinical and translational implications. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41: 261–274
- 10 Yehuda R, Hoge C W, McFarlane A C, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15057
- 11 Kalinichenko L S, Kornhuber J, Müller C P. Individual differences in inflammatory and oxidative mechanisms of stress-related mood disorders. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 55: 100783
- 12 Rupprecht R, Wetzel C H, Dorostkar M, et al. Translocator protein (18kDa) TSPO: a new diagnostic or therapeutic target for stress-related disorders? *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 2918–2926
- 13 Schiweck C, Piette D, Berckmans D, et al. Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. *Psychol Med*, 2019, 49: 200–211
- 14 Kim H G, Cheon E J, Bai D S, et al. Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig*, 2018, 15: 235–245
- 15 Zhang T H, Tang X C, Xu L H, et al. Imbalance model of heart rate variability and pulse wave velocity in psychotic and nonpsychotic disorders. *Schizophrenia Bull*, 2022, 48: 154–165
- 16 Chang H A, Chang C C, Tzeng N S, et al. Decreased cardiac vagal control in drug-naïve patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Investig*, 2013, 10: 121
- 17 Agorastos A, Mansueto A C, Hager T, et al. Heart rate variability as a translational dynamic biomarker of altered autonomic function in health and psychiatric disease. *Biomedicines*, 2023, 11: 1591
- 18 Henckens M J A G, van der Marel K, van der Toorn A, et al. Stress-induced alterations in large-scale functional networks of the rodent brain. *NeuroImage*, 2015, 105: 312–322
- 19 Anacker C, Scholz J, O'Donnell K J, et al. Neuroanatomic differences associated with stress susceptibility and resilience. *Biol Psychiatry*, 2016, 79: 840–849
- 20 Vythilingam M, Heim C, Newport J, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*, 2002, 159: 2072–2080
- 21 Rauch S L, Shin L M, Wright C I. Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 985: 389–410
- 22 Brandl F, Weise B, Mulej Bratec S, et al. Common and specific large-scale brain changes in major depressive disorder, anxiety disorders, and chronic pain: a transdiagnostic multimodal meta-analysis of structural and functional MRI studies. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47: 1071–1080

- 23 Mithoefer M C, Mithoefer A T, Feduccia A A, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5: 486–497
- 24 Carhart-Harris R L, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3: 619–627
- 25 Reiff C M, Richman E E, Nemeroff C B, et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatry*, 2020, 177: 391–410
- 26 Viero C, Shibuya I, Kitamura N, et al. REVIEW: oxytocin: crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy. *CNS Neurosci Ther*, 2010, 16: e138–56
- 27 Shi D D, Zhang Y D, Ren Y Y, et al. Predictable maternal separation confers adult stress resilience via the medial prefrontal cortex oxytocin signaling pathway in rats. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 7296–7307
- 28 Astill Wright L, Sijbrandij M, Sinnerton R, et al. Pharmacological prevention and early treatment of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*, 2019, 9: 334
- 29 Flanagan J C, Sippel L M, Wahlquist A, et al. Augmenting Prolonged Exposure therapy for PTSD with intranasal oxytocin: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *J Psychiatr Res*, 2018, 98: 64–69
- 30 Zhang S, Zhang Y D, Shi D D, et al. Therapeutic uses of oxytocin in stress-related neuropsychiatric disorders. *Cell Biosci*, 2023, 13: 216
- 31 Edinoff A N, Hegefeld T L, Petersen M, et al. Transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 701348
- 32 Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 515–524
- 33 Chang C H, Liu C Y, Chen S J, et al. Accelerated theta-burst transcranial magnetic stimulation of the bilateral dorsolateral prefrontal cortex in a patient with post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: case report. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1061088
- 34 Boggio P S, Rocha M, Oliveira M O, et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71: 992–999
- 35 Brown J C, Kweon J, Sharma P, et al. Critically assessing the unanswered questions of how, where, and when to induce plasticity in the posttraumatic stress disorder network with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry*, 2025, 97: 392–404
- 36 Bremner J D, Gurel N Z, Wittbrodt M T, et al. Application of noninvasive vagal nerve stimulation to stress-related psychiatric disorders. *J Pers Med*, 2020, 10: 119
- 37 Zhu S, Zhang X, Zhou M, et al. Therapeutic applications of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation with potential for application in neurodevelopmental or other pediatric disorders. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1000758
- 38 Lima B B, Hammadah M, Wilmot K, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with enhanced interleukin-6 response to mental stress in subjects with a recent myocardial infarction. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 26–33
- 39 Gurel N Z, Huang M, Wittbrodt M T, et al. Quantifying acute physiological biomarkers of transcutaneous cervical vagal nerve stimulation in the context of psychological stress. *Brain Stimul*, 2020, 13: 47–59
- 40 Zhang T H, Zhou L L, Wei Y Y, et al. Heart rate variability in patients with psychiatric disorders from adolescence to adulthood. *Gen Hosp Psychiatry*, 2023, 84: 179–187
- 41 Machado A V, Pereira M G, Souza G G L, et al. Association between distinct coping styles and heart rate variability changes to an acute psychosocial stress task. *Sci Rep*, 2021, 11: 24025
- 42 Adjei T, von Rosenberg W, Nakamura T, et al. The ClassA framework: HRV based assessment of SNS and PNS dynamics without LF-HF controversies. *Front Physiol*, 2019, 10: 505
- 43 Jordan M I, Mitchell T M. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*, 2015, 349: 255–260
- 44 Schultebrucks K, Sijbrandij M, Galatzer-Levy I, et al. Forecasting individual risk for long-term Posttraumatic Stress Disorder in emergency medical settings using biomedical data: a machine learning multicenter cohort study. *Neurobiol Stress*, 2021, 14: 100297
- 45 Razavi M, Ziyadidegan S, Mahmoudzadeh A, et al. Machine learning, deep learning, and data preprocessing techniques for detecting, predicting, and monitoring stress and stress-related mental disorders: scoping review. *JMIR Ment Health*, 2024, 11: e53714

Advances in the diagnosis and treatment of stress-related mental disorders

ZHANG TianHong¹, YUE WeiHua², WANG Fei³, MA XianCang⁴, WU RenRong⁵, ZHAO Min¹,
DUAN ShuMin⁶, WANG YiZheng^{7*} & Wang Zhen^{1*}

¹ Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

² Peking University Sixth Hospital, Beijing 100191, China

³ Nanjing Brain Hospital, Nanjing 210029, China

⁴ The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

⁵ The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

⁶ School of Brain Science and Brain Medicine, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310063, China.

⁷ Institute for Translational Brain Research, Fudan University, Shanghai 200032, China

* Corresponding authors, E-mail: yzwang@ion.ac.cn; wangzhen@smhc.org.cn

Stress-related mental disorders have become a significant public health issue globally. This article reviews the latest advances in the diagnosis and treatment of stress-related mental disorders, covering both diagnostic and therapeutic aspects. In terms of diagnosis, research indicates that genetic markers, molecular markers, physiological markers, and neuroimaging markers provide new tools for identifying and monitoring stress-related mental disorders. In treatment, emerging drugs such as psychedelics have shown promising efficacy, and non-invasive neuromodulation techniques offer new therapeutic options for patients. Furthermore, the application of artificial intelligence is enhancing personalized management and intervention for stress-related mental disorders.

stress, diagnosis, biomarkers, treatment, prevention

doi: [10.1360/SSV-2024-0348](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0348)