

基于“肾藏精,在志应恐”理论的创伤后 应激障碍病机与防治研究思路探讨

严灿 吴丽丽

【摘要】 运用中医药理论和治法方药防治创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 的研究虽然刚刚起步,但已显示出良好的应用前景。本文立足于中医“肾藏精,在志应恐”的理论,剖析 PTSD 的中医病因病机,认为“肾精不足,封藏失职,志气衰败”是 PTSD 中医病机核心之所在。此外,本文对中医补肾治法方药防治 PTSD 的现状与药理学基础进行了分析和探讨;同时,从临床研究、动物模型以及药理学机制研究等方面提出了今后运用补肾治法方药防治 PTSD 的研究思路。

【关键词】 肾藏精; 在志应恐; 创伤后应激障碍

【中图分类号】 R277.7 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.05.014

Discussion on pathology and treatment of post-traumatic stress disorder base on the theory of “kidney stores essence and responses to fear” in traditional Chinese medicine YAN Can, WU Li-li.

Department of Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: YAN Can, E-mail: yancan999@sina.com

【Abstract】 Although researches on using traditional Chinese medicine theory and formulae in treating and preventing post-traumatic stress disorder (PTSD) has just started, but it has shown a good application prospect. Based on the theory of “kidney stores essence and responses to fear” in traditional Chinese medicine, in this paper, the pathology of post-traumatic stress disorder (PTSD) was analyzed, and showed that the core pathology was “the deficiency of kidney essence, dysfunction in essence storage, which leads to the decline of will”. In addition, the current situation and pharmacological mechanism of “invigorating the kidney” treatment for PTSD were discussed and analyzed, meanwhile, research ideas were proposed from the aspects of clinical research, animal models and pharmacological mechanism and so on.

【Key words】 Kidney storing essence; Kidney's response to fear; Post-traumatic stress disorder

近些年来随着“SARS”、汶川大地震、雅安大地震、海啸、飓风、恐怖袭击、地区战争、重大交通事故等突发性灾难事件的频发,创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 的发病率居高不下。PTSD 是指个体由于经历对生命具有威胁的事件或严重的创伤,导致系列精神症状长期持续的精神障碍。PTSD 具有发病率高、病程长、难

以治愈等特点,约 1/3 患者终生不愈,其自杀率是一般人群的 6 倍^[1],严重影响了人们的身心健康并给社会 and 患者家庭造成极大的负担。运用中医药理论和治法方药防治 PTSD 的研究虽然刚刚起步,但已显示出良好的应用前景。本文立足于“肾藏精,在志应恐”的理论,剖析 PTSD 的中医病因病机,并对今后运用补肾治法方药防治 PTSD 的研究思路进行探讨。

1 PTSD 发病机制研究概述

目前,关于 PTSD 准确的发病机制尚不完全清楚,研究主要涉及到下丘脑—垂体—肾上腺

基金项目:国家自然科学基金(30873207)

作者单位:510060 广州中医药大学中医基础理论教研室

作者简介:严灿(1970-),博士,教授,博士生导师。研究方向:情志致病机理与防治。E-mail:yancan999@sina.com

(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA) 轴、神经递质、神经肽以及神经营养因子等方面。

1.1 PTSD 与 HPA 轴

HPA 轴是参与应激反应并对应激进行有效调控的神经内分泌系统,糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是 HPA 轴分泌的主要应激激素。PTSD 患者血中 GC 浓度低下,HPA 轴调节紊乱;临床试验证实提高体内 GC 的水平能够抑制恐惧记忆的重现,从而减轻 PTSD 和恐惧症患者的症状^[2]。

GC 主要与盐皮质激素受体 (mineralcorticoid receptor, MR) 和糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合,杏仁核是 GC 的靶点。PTSD 大鼠杏仁中央核 (central amygdaloid nucleus, CeA) MR、GR 表达降低,MR/GR 值升高,提示 CeA MR、GR 的表达变化以及 MR/GR 值失衡可能是引发 PTSD 症状和 HPA 轴功能紊乱的重要因素之一^[3]。促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotrophin-releasing hormone, CRH) 是 HPA 激活的关键环节,CRH 和 CRH-R1 mRNA 水平在 PTSD 大鼠的海马 CA1 和 CA3 区显著增高,提示 CRH 系统失调可能导致各种涉及应激的精神疾病如 PTSD^[4]。临床检测到 PTSD 患者脑脊液 CRH 浓度显著且持续升高,CRH 反应超敏化,使得 GC 受体的敏感性增加进而导致 GC 对 HPA 轴的负反馈抑制增强,最终通过影响认知促进恐惧反应的发展和形成^[5]。

1.2 PTSD 与单胺类神经递质

PTSD 患者的特征性症状均表现为突出的高肾上腺素能症状,去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 能/蓝斑 (locus coeruleus, LC) 系统作为 PTSD 特殊症状群中的神经生化病因学亦日益受到关注^[6], PTSD 模型大鼠 LC 中 NE 含量显著升高^[7]。急性应激过程中,GC 水平升高与 NE 能神经激活同时发生,而这两者水平的升高以及相互间的作用可以增强情感记忆的编码^[5]。

多巴胺 (dopamine, DA) 与条件性恐惧反应密切相关,多巴胺 D2 受体水平降低主要与恐惧、回避相关^[8]。DA 能神经元上有丰富的 GR 受体表达,GC 和多巴胺 D2 受体之间在记忆提取上存在交互作用^[9]。由于内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC) 多巴胺系统在信息加工中具有重要作用,且 mPFC 具有高浓度的 GR 表达,因此,mPFC 可能是 DA 与 GC 交互作用的重要脑区。

5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 可能通过

5-羟色胺转运体 (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT)、5-HT 受体 (主要包括 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体) 以及 DA、NE 等的相互作用参与 PTSD 的发生^[10]。PTSD 大鼠杏仁核内 5-HT 相关基因出现过度表达,5-HT_{1A} 受体具有抗焦虑效应,而 5-HT_{2C} 受体则可产生焦虑^[11]。

1.3 PTSD 与氨基酸类神经递质

谷氨酸 (glutamate, Glu) 作为脑内主要的兴奋性神经递质,其受体包括 α -氨基羟甲基恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA) 受体、N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体和代谢型谷氨酸受体 (mGluR)。应激使海马 Glu 超常释放使突触后膜上的 NMDA 受体增敏,最终形成病理性的突触传递的长时程增强 (long-term potentiation, LTP), 导致 PTSD 创伤性记忆的形成和巩固。NMDA 受体在恐惧记忆的获得、再巩固和消退过程中发挥重要作用^[12]。NMDA 受体亚型 NR2A 激活和相关的 LTP 可能涉及习得性恐惧反应的初始形成和/或稳定;而 NR2B 激活和相关 LTP 可能有利于在消退中抑制恐惧反应^[13]。有关 mGluR 亚型在恐惧消退中的作用研究发现,mGluR7 激活可以减弱恐惧消退^[14]; mGluR4 对恐惧学习和记忆也具有调节作用^[15]。

1.4 其他一些机制

有研究表明,暴露在应激条件下可导致大鼠海马 CA1 区脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 和蛋白水平显著下调,大鼠同时出现焦虑样行为和恐惧程度增加,说明 PTSD 与 BDNF 缺乏有关^[16]。内源性阿片类物质主要包括内啡肽、脑啡肽、强啡肽三大族,PTSD 中内源性阿片类物质的改变被认为可能与 PTSD 的情感麻木、应激所致痛觉缺失、情感分离等症状有关^[17]。此外,一些研究表明,神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 作为一种内源性的抗焦虑肽,在杏仁核通过 NPY-Y1 受体发挥效应。NPY-Y1 受体对恐惧记忆的获得、巩固以及消退都有重要的影响,可能是 PTSD 治疗的靶点^[18]。

尽管 PTSD 的发病机制较为复杂,目前仍处于不断探索之中,但一些已经相对较为明确的机制对探讨 PTSD 的防治思路也有所启示。

2 立足于“肾藏精,在志应恐”理论的 PTSD 中医病机分析

肾对机体精神情志活动具有重要的调控作用,

其一,“脑为元神之府”,情志活动产生的中枢部位在脑,而肾中精气是脑的形成、发育和功能发挥以及维持整个人体精神活动与行为活动的物质基础,《素问·阴阳应象大论》曰:“肾主骨生髓。”《灵枢·海论》曰:“脑为髓之海。”《灵枢·经脉》曰:“人始生,先成精,精成而脑髓生。”其二,肾作为一身阴阳的根本,肾阴肾阳的平衡对维持机体正常的情志活动具有重要的意义,《素问·生气通天论》曰:“阴平阳秘,精神乃治。”肾中阴阳根于肾中精气,因此,肾是机体情志活动的储备之脏,而肾中精气则是情志活动的物质基础,肾中精气充足与否是机体情志活动能否正常发挥的根本保证。这与其他脏腑对情志的调控(如心主血脉、脾主运化以及肝肺对气机的调节等)是有所不同的。肾精及肾阴肾阳可通过调节五脏对五神、五志、七情等神志活动产生重要影响,肾精充沛,则脏腑功能正常,精神内守,志和无恐;肾精不足,则精亏神少,志乱恐生。

《素问·阴阳应象大论》提出“肾藏志应恐”。“志”有狭义和广义之分,广义是泛指各种神志活动;狭义则主要是指记忆和意志。“肾藏志应恐”理论的形成具有很强的临床实践性,主要包含两方面的含义:一是肾虚者多见恐惧畏惧,如“肾,足少阴也……气不足则善恐”(《灵枢·本神》);二是“恐伤肾”。这是基于临床对恐惧太过致病征象的观察和病机演变的总结,如“恐则气下”“恐惧不解则伤精,精伤则骨痠痿厥,精时自下”“恐则精却”(《素问·举痛论》)等。对于肾中精气,《素问·生气通天论》还有“阴者藏精而起亟也,阳者卫外而为固也”的论述,有学者认为“起亟”的作用类似于现代医学中的应激反应^[19],肾藏蓄调节一身之精,藏精治于里而主外,精盈神旺则能起亟应变,应付多变的内外环境,保持内外环境的协调统一,维持身心和谐的健康状态。因此,“起亟”“志”“恐”都是肾藏精功能的体现,即《医方集解》所云:“人之精神与志皆藏于肾,肾精不足则志气衰……”

立足于“肾藏精,在志应恐”理论,笔者认为,PTSD 的发生是内外因共同作用的结果,外因主要为来自外界的一些重大灾难性事件的强烈刺激,内因则主要是由于肾精不足(先天禀赋不足或久病耗伤),使机体应对外界刺激的能力下降。肾精不足,则脑髓失养,可引发恐惧、绝望、焦虑、抑郁等情志活动的异常。肾藏志应恐,惊恐首先伤肾,肾伤则精却气下,气机逆乱,志意失藏,进而使五脏整体功

能失调,表现出涉及心、肝、脾、肺、肾等多脏腑病变的复杂多样的临床症状。因此,“肾精不足,封藏失职,志气衰败”是 PTSD 中医病机核心之所在。

3 中医补肾治法方药防治 PTSD 药理学研究回顾

结合 PTSD 的发病机制,运用补肾法防治 PTSD 具有较为明确的药理学基础。总体而言,补肾中药(复方)通过调节神经递质、神经肽、激素、细胞因子等能明显改善神经内分泌免疫网络的紊乱^[20]。“补肾填精(髓)”的生物学基础包括促进神经元细胞能量代谢和利用,激活内源性神经营养因子和减少神经元死亡^[21]。

针对 PTSD 的研究结果显示,补肾中药(金匮肾气丸)对孕期受恐母鼠及其子代的肾气损伤有一定的康复作用^[22-23];金匮肾气丸可以降低应激条件下小鼠醛固酮水平,具有良好的抗心理应激损伤作用^[24]。冯晓芬等^[25]应用猫吓鼠引起肾精不足的方法造模,结果显示,滋补肾精方能改善母子两代红细胞免疫功能。在同样的动物模型上,研究者还发现,滋补肾精方能提高“恐伤肾”雌性小鼠的雌二醇、促卵泡刺激素和黄体生成素水平以及体质量、子宫卵巢指数、垂体指数,从而证实滋补肾精方具有预防“恐伤肾”应激所致的神经内分泌系统紊乱的作用^[26]。袁世宏等^[27]探讨了金匮肾气丸对“恐伤肾”大鼠丘脑、海马部位 c-fos 基因表达的影响,发现惊恐刺激可引起大鼠丘脑、海马 c-fos 基因表达增高,而金匮肾气丸对这种高表达有控制或降低的作用趋势。金匮肾气丸可纠正地震恐惧导致的子鼠神经发育迟缓等,对恐惧大鼠血清皮质酮、神经递质(5-HT、DA)代谢紊乱具有调节作用^[28];此外,有研究发现,补肾中药能明显改善去卵巢大鼠的惊恐反应,增加海马雌激素受体 β 表达进而增强海马调节情感功能可能是其发挥作用的机制之一^[29];温补肾阳方能明显改善 PTSD 大鼠旷场实验评分、糖水摄取量、血浆 17- α -羟皮质类固醇及环磷酸腺苷^[30];本课题组采用淫羊藿总黄酮和龟鹿二仙膏补肾药干预恐惧动物模型,结果发现肾虚能够增强条件性恐惧记忆的形成,而补肾方药能够减轻肾虚大鼠的恐惧记忆^[31]。

虽有报道选用地黄饮子加减治疗地震后应激反应及应激障碍均收到满意疗效^[32],但总体而言,临床上根据中医“肾藏精”“肾在志为恐”理论论治 PTSD 的实践不多;而基础研究方面,虽有越来越多

的报道,但整体研究工作也只是刚起步。基于“肾精不足,封藏失职,志气衰败”这一 PTSD 的中医核心病机,应对今后开展的临床和基础研究进行思路方面的深入探讨。

4 研究思路探讨

PTSD 患者恐惧记忆难以消退是治疗中的关键问题,在对 PTSD 患者进行心理治疗的同时,完全有必要进行药物治疗以缓解患者生理、心理上的症状,但目前还缺乏针对 PTSD 治疗的特异性药物。一般情况下,抗抑郁药 5-羟色胺重摄取抑制剂是治疗 PTSD 的首选,但其临床应用价值还没有被完全肯定^[33]。中药复方具有相对安全、不良反应少、多靶点作用方式等特点,因而显示出良好的应用前景。

4.1 临床研究方面

目前 PTSD 的发病机制尚未完全清楚,有关 PTSD 有效、安全、持久的临床治疗模式目前仍在探索之中。PTSD 属于中医神志病的范畴,“肾精不足,封藏失职,志气衰败”是 PTSD 中医病机的核心之所在。因此,以中医治病求本的治疗学思想为指导,在今后的临床实践中应将补肾填精作为防治 PTSD 的基本治法进行客观规范的多中心、大样本的随机对照试验研究,既要重视对补肾填精治法临床近期疗效的系统观察,又要客观准确地评估其远期临床疗效。

4.2 动物模型的选择

目前开展中医药防治 PTSD 的基础研究所采用的动物模型主要有以下几种:(1)单一-延长应激(single-prolonged stress, SPS)模型,SPS 模型是目前国际通用、认可的 PTSD 模型。(2)“恐伤肾”模型,具体造模方法包括人工模拟地震的生物学实验^[34]、小站台水环境实验^[24]、猫吓鼠^[35]等。但依据中医“恐伤肾”的病机理论,现有的“恐伤肾”模型在相似性、重复性、可靠性以及可控性等方面都还有待进一步验证和评估。就开展补肾填精治法方药防治 PTSD 而言,笔者认为应采用多种动物模型联用的方法,既要采用国际通用的 SPS 模型和“恐伤肾”模型,又要结合中医“肾虚”动物模型进行研究。多种动物模型联合应用于药效药理学实验,不仅体现了立足于中医理论,能充分反映中医药特色,而且可以系统客观评价补肾填精治法方药的疗效,以及全面深入地揭示其作用机理。基于“肾藏精,在志应

恐”理论,笔者认为以下两种“肾虚”模型值得借鉴,一是自然衰老 24 月龄大鼠肾虚模型^[36];二是“房室不节”所致大鼠肾虚模型^[31]。

4.3 药理学机制探索

中药复方的整体治疗作用及其多组分、多靶点(包括靶过程)协同作用的特点,既具有中医药特色,而且在治疗药物研发中越来越被形成共识。对于中药复方而言,首先必须阐释清楚复方究竟作用于哪些靶点、环节或通路,这些靶点、环节和通路之间的关系以及对它们的作用关系,这也是复方体现治疗优势并作为新药开发的药理学基础。

PTSD 的发病呈现出多种机制,结合目前的有关研究进展,笔者认为今后应着重在以下几方面进行深入研究,从而为今后有关补肾填精方药治疗 PTSD 的转化医学研究奠定基础:(1)对 PTSD 神经内分泌系统紊乱的调节。具体靶点或靶过程涉及 HPA 轴、儿茶酚胺系统、5-HT 系统、谷氨酸通路、神经肽、内啡肽等。(2)对 PTSD 的杏仁核-海马-mPFC 神经环路可塑性的调节。(3)对 PTSD 的“脑记忆痕迹”-海马与杏仁核间神经联系突触效能的 LTP 的调节作用。(4)对一些潜在的具有治疗前景的靶点的作用,如神经营养因子、P11 蛋白、一氧化氮合成酶、细胞因子、Ca²⁺等。(5)对骨髓基质干细胞向神经元样细胞分化的促进作用,增加新生神经细胞的数量抗应激损伤。(6)立足于中医“肾为先天之本”理论,结合表观遗传学与传统遗传学两种研究方法,从 PTSD 的遗传易感性与环境的相互作用方面探讨补肾填精治法方药的效应与机理。

近年来,随着世界范围内灾难性事件的频发,PTSD 日益受到医学研究的高度关注。开展中医药防治 PTSD 的研究,不仅是对现代医学防治 PTSD 的有益补充和促进,而且对今后建立起新的安全有效的 PTSD 治疗模式和方法具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Jordan NN, Hoge CW, Tobler SK, et al. Mental health impact of 9/11 Pentagon attack: Validation of a rapid assessment tool [J]. *Am J Prey Med*, 2004, 26(4): 284-293.
- [2] de Quervain D J, Margraf J. Glucocorticoids for the treatment of posttraumatic stress disorder and phobias: A novel therapeutic approach [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583(2-3): 365-371.
- [3] 安献丽, 郑希耕. 创伤后应激障碍的动物模型及其神经生物学机制[J]. *心理科学进展*, 2008, 16(3): 371-377.
- [4] Kozlovsky N, Zohar J, Kaplan Z, et al. Microinfusion of a corticotrophin-releasing hormone receptor 1 antisense oligodeoxynu-

- cleotide into the dorsal hippocampus attenuates stress responses at specific times after stress exposure [J]. *Neuroendocrinol*, 2012, 24(3):489-503.
- [5] 张黎明,张有志,李云峰. 创伤后应激障碍的神经生物学研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(6):704-707.
- [6] 张萍,王岚,王学义. 创伤后应激障碍生物学机制研究进展[J]. *中国健康心理学杂志*, 2010, 18(6):748-750.
- [7] 张黎明,陈红霞,张有志,等. 5-羟色胺与创伤后应激障碍的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(10):1261-1263.
- [8] Pakdel R, Rashidy-Pour A. Glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats: an interaction with dopamine D2 receptors [J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2006, 85(3):300-306.
- [9] Berna Terzioglu, Melisa Kaleli, Banu Aydin. Increased Noradrenaline Levels in the Rostral Pons can be Reversed by M1 Antagonist in a Rat Model of Post-traumatic Stress Disorder [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(8):1726-1733.
- [10] James W. Murrrough, Yiyun Huang, Jian Hu, et al. Reduced Amygdala Serotonin Transporter Binding in Posttraumatic Stress Disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(11):1033-1038.
- [11] Qian Li, Tian Luo, Xue Jiang, et al. Anxiolytic effects of 5-HT1A receptors and anxiogenic effects of 5-HT2C receptors in the amygdala of mice [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1):474-484.
- [12] Kaplan GB, Moore KA. The use of cognitive enhancers in animal models of fear extinction [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 99(2):217-228.
- [13] Gemma L. Dalton, Dong Chuan Wu, Yu Tian Wang, et al. NMDA GluN2A and GluN2B receptors play separate roles in the induction of LTP and LTD in the amygdala and in the acquisition and extinction of conditioned fear [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2):797-806.
- [14] Iulia Toth, Monika Dietz, Daniel Peterlik, et al. Pharmacological interference with metabotropic glutamate receptor subtype 7 but not subtype 5 differentially affects within- and between-session extinction of Pavlovian conditioned fear [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(4):1619-1626.
- [15] Matthew J. Davis, Ovidiu D. Iancu, Francine C. Acher, et al. Role of mGluR4 in acquisition of fear learning and memory [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 66:365-372.
- [16] Bazak N, Kozlovsky N, Kaplan Z, et al. Pre-pubertal stress exposure affects adult behavioral response in association with changes in circulating corticosterone and brain-derived neurotrophic factor [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(6):844-858.
- [17] 苏珊珊,王振,肖泽萍. 创伤后应激障碍相关神经递质和神经肽的研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2010, 10(5):512-515.
- [18] Gilliard Lach, Thereza Christina Monteiro de Lima. Role of NPY Y1 receptor on acquisition, consolidation and extinction on contextual fear conditioning: Dissociation between anxiety, locomotion and non-emotional memory behavior [J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2013, 103:26-33.
- [19] 李奕祺. 论肾藏精起亟[J]. *福建中医学院学报*, 2006, 16(2):53-54.
- [20] 朱伟,黄兆胜. 补肾药改善神经内分泌免疫网络老化的研究摘要[J]. *中医药学刊*, 2002, 20(1):65-66.
- [21] 李林,魏海峰,张兰,等. 中医“肾生髓,脑为髓海”现代生物学基础探讨[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(17):1397-1400.
- [22] 王米渠,段光周. “恐伤肾”对小鼠“作强”行为的遗传学研究[J]. *上海中医药杂志*, 1997, (7):42-44.
- [23] 吴斌,王米渠,王刚. 从先天补肾实验谈中医遗传药理研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2004, 13(10):1259-1260.
- [24] 叶菁,邱丽瑛. 金匮肾气丸对“恐伤肾”模型小鼠固酮水平的调节作用[J]. *实用中西医结合临床*, 2010, 10(6):1-3.
- [25] 冯晓芬,王玉萍,沈世林. 滋补肾精方对“恐伤孕鼠”孕仔数及红细胞免疫功能影响的研究[J]. *中国中医药科技*, 2011, 18(2):106-107.
- [26] 冯晓芬,王玉萍. 滋补肾精方对雌性肾虚小鼠内分泌调节功能影响的实验研究[J]. *中医研究*, 2010, 23(3):14-17.
- [27] 袁世宏,王米渠. 金匮肾气丸对“恐伤肾”大鼠丘脑、海马c-fos基因表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2001, 24(6):34-36, 57.
- [28] 张辉,张先庚,高静,等. 创伤后压力心理障碍中医治疗研究进展[J]. *吉林中医药*, 2015, 35(10):1077-1079.
- [29] 黎霄羽,姜迎,王小云. 补肾法对去卵巢大鼠惊恐反应及海马雌激素受体 β 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(5):1552-1555.
- [30] 张鹏,谢磊,罗瑞,等. 温补肾阳方对创伤后应激障碍大鼠行为学及血浆 17-OHCS、cAMP 影响的研究[J]. *四川中医*, 2011, 29(9):19-21.
- [31] 吴丽丽,严灿,刘书考. 肾虚对恐惧记忆形成的影响及补肾方药调节作用的初步研究[J]. *安徽中医学院学报*, 2012, 31(3):48-52.
- [32] 石志霄,石恒录. 运用“恐伤肾”理论辨治创伤后应激障碍[J]. *甘肃中医*, 2009, 22(11):30-31.
- [33] 吴韦玮,李凌江. 恐惧记忆的再巩固及其干预措施分析[J]. *中国临床心理学杂志*, 2012, 20(5):649-651.
- [34] 张先庚,王红艳. 金匮肾气丸对“恐伤肾”模型仔鼠 5-羟色胺水平的调节作用[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2):608-610.
- [35] 沈雁,匡调元,张伟荣,等. “恐伤肾”的实验研究[J]. *中国医药学报*, 1991, 6(1):13-15.
- [36] 沈自尹,陈瑜,黄建华,等. 以药测证绘制肾虚证两大基因网络调控路线图[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(6):521-525.

(收稿日期: 2015-11-20)

(本文编辑: 董历华)