

· 精神分裂症专题 ·

童年创伤对精神分裂症影响的研究进展

武止戈 王惠玲

430061 武汉大学人民医院精神卫生中心

通信作者: 王惠玲, Email: hlwang@whu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.007

【摘要】 精神分裂症一种重大的致残性疾病,其发病通常与环境因素有一定关联,童年创伤作为常见的环境因素,其对精神分裂症的影响仍未完全阐明,现主要通过复习童年创伤对精神分裂症的有关研究进展,包括病因学、脑部结构及功能、症状学等方面,从不同方向解读童年创伤对精神分裂症的影响。

【关键词】 精神分裂症; 童年创伤; 早年应激; 压力; 综述

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2014CFB732)

Advances in the effect of childhood trauma on schizophrenia Wu Zhige, Wang Huiling

Mental Health Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430061, China

Corresponding author: Wang Huiling, Email: hlwang@whu.edu.cn

【Abstract】 Schizophrenia is a major crippling disease. Its incidence is usually related to environmental factors. As a common environmental factor, the impact of childhood trauma on schizophrenia has not yet been fully clarified. This paper mainly reviews the research progress of childhood trauma on schizophrenia, including etiology, brain structure and function, symptomatology, and so on. The impact of childhood trauma on schizophrenia was interpreted from different directions.

【Key words】 Schizophrenia; Childhood trauma; Stress; Review

Fund program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2014CFB732)

精神分裂症(schizophrenia)是一种重大致残性疾病^[1]。精神分裂症的可能致病因素很多,大致分为神经生物学因素^[2]及环境因素^[3]等,童年创伤或早年应激(childhood trauma, CT)是典型的环境因素之一。早期的研究及荟萃分析证实了童年创伤与精神分裂症的发病有关,有研究显示童年创伤使精神病发病风险升高3倍^[4]。然而目前童年创伤引起精神分裂症的病理机制尚不清楚。现主要综述近年该领域的研究进展。

一、童年创伤的界定与评价

童年创伤,指由儿童护理者直接或不作为导致儿童经历、目击的严重伤害或死亡威胁^[5]。目前童年创伤的界定与评价尚无统一的标准,近年的研究较多选择采用童年创伤问卷^[6](Childhood Trauma Questionnaire, CTQ)或其简化版(Childhood Trauma Questionnaire-Short Form, CTQ-SF),或早年创伤调查问卷-自我报告版^[7](Early Trauma Inventory-Self

Report, ETI-SR)等进行评估。这些量表评估5个主要维度:躯体虐待、性虐待、情感虐待、情感忽视及躯体忽视。在年龄方面,上述量表将16~18岁以前发生的创伤定义为童年创伤。另一方面,也有研究对遭受创伤事件的年龄进行了进一步研究,例如Alameda等^[8]将11岁以前遭受创伤事件进一步认定为早期创伤(early trauma, ET),并得出了遭受创伤事件较早的患者精神病症状更重的结果。此外,从人脑的发育过程来看,1~2岁是脑发育的重要阶段,因此也有学者定义3岁之前所遭受的创伤事件为早期创伤^[9]。不同年龄阶段遭受的童年创伤对精神分裂症的影响有待深入研究。

二、童年创伤与精神分裂症的病因学研究

近年的研究提示童年创伤可通过影响多种神经生物学系统的平衡,影响精神分裂症的发病,这些研究结果与精神分裂症病因的经典神经递质假说(多巴胺假说^[10]、谷氨酸假说^[11]等)相吻合,并且对经典假说进行补充与完善。

1. 多巴胺代谢方面的影响: 大量研究提示童年创伤可通过影响多巴胺代谢而对精神分裂症发病造成影响。首先, 童年创伤使下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)过度活化, 该系统是人体主要的应激反应系统之一。Walker和Diforion^[12]报道了个体持续受到压力应激导致HPA轴负反馈系统受损, 继而导致HPA轴的永久变化, 使个体更容易受后期应激源影响引发精神疾病。HPA轴的过度激活可导致糖皮质激素分泌增加, 从而增加多巴胺活性^[13], 使多巴胺系统代谢失调。其次, 童年创伤可能与多巴胺代谢相关的酶及受体(如单胺氧化酶A、多巴胺受体D4等)存在相互作用, 从而导致分裂型人格特征的发生风险^[14]。最后, 童年创伤和基因(如儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因Val158Met等)可能会对多巴胺传递产生协同效应, 进一步增加多巴胺系统对后期生活应激源的敏感性^[15]。综上所述, 童年创伤可能从多个方面影响多巴胺代谢, 多巴胺是精神分裂症发病假说中重要的一环, 在这个层面上, 童年创伤可能增加了精神分裂症等精神疾病的患病风险。

2. 童年创伤对脑神经发育的影响: Bennett^[16]的报道发现, 大鼠进行持续3周, 每日3h的拘束应激可导致前额叶皮质神经元树突上的轴突突触减少约30%。谷氨酸受体之一N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的高活性是维持突触生长的重要因素。创伤应激事件通过上述HPA轴变化所致糖皮质激素增加可抑制NMDA的活性, 减少谷氨酸对其的激活, 而另一方面糖皮质激素亦可刺激神经末梢释放更多谷氨酸盐从而提高NMDA受体活性, 在双重控制下将导致突触生长的不稳定, 并可能导致神经网络失常进而产生精神病性症状, 补充了童年创伤在谷氨酸假说中的作用。另一方面, 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可促进神经元的生长及分化, 并影响突触的可塑性和神经连接。很多研究提示精神障碍与脑内的BDNF水平降低有关^[17]。同时, 童年创伤与BDNF-mRNA表达降低^[18], 血浆BDNF水平降低^[19]相关, BDNF的降低主要导致海马体神经元树突的减少, 导致海马体的萎缩, 与早期精神分裂症的脑部改变相同^[20]。故血浆BDNF水平有可能作为一种潜在的临床生物标志物, 部分反映童年创伤对中枢神经系统神经发育的影响。

3. 神经感染与精神分裂症的关系: 此方面是研究的一个重点方向。孕期母体感染^[21]、儿童期感染^[22]等均与精神分裂症的患病风险增加有关。而既往

荟萃分析报道精神分裂症患者的炎性标志物(IL-6、CRP等)增加^[23]。有学者推测神经感染导致的炎性细胞因子, 对大脑发育造成影响, 最终造成精神分裂症的发病^[24]。Baumerster等^[25]的研究显示童年创伤可使促炎细胞因子升高, 从而推测这一过程可能提高了精神分裂症患病风险。这可能与压力在神经系统发育敏感时期造成免疫系统功能异常有关。

4. 氧化还原系统的研究: 该系统是应激反应的一个重要组成部分。大脑发育的敏感阶段的社会心理损伤会导致氧化还原系统应激反应^[26], 在动物实验中发现童年创伤可使谷胱甘肽(glutathione, GSH)系统为代表的氧化应激标志物和抗氧化防御水平出现异常, GSH水平的降低与前额叶脑白质纤维完整性降低相关^[27]。另一项针对精神分裂症患者的临床研究表明, 高水平的氧化应激及童年创伤史均可能会导致海马体萎缩及更严重的阳性症状, 且二者存在叠加效应^[28]。提示童年创伤可能通过氧化应激反应影响了大脑发育, 影响精神分裂症的发病。另一方面, 氧化还原系统中的另一种酶——硫氧还蛋白(Trx), 对糖皮质激素受体功能恢复具有重要作用^[29]。当氧化还原系统失调, Trx平衡被破坏时很可能导致糖皮质激素受体负反馈失效, 造成糖皮质激素分泌增加, 影响精神分裂症的发病, 同时糖皮质激素的增多亦可引起应激反应加重, 造成二者间的恶性循环。

5. 童年创伤与分裂型人格障碍: 分裂型人格障碍(schizotypal personality disorder, SPD)是一种特殊的人格障碍, 包括社会和人际关系缺陷、认知和感知的扭曲及反常行为等, 通常发生在精神分裂症的早期阶段^[30]。而研究多发现童年创伤与SPD相关。Quidé等^[31]采用分裂型人格问卷(Schizotypal Personality Questionnaire, SPQ)分析了伴童年创伤的精神分裂症患者及健康对照组, 两个组SPQ的9个分量表得分均较非童年创伤组高。Hock等^[32]的研究报道包括营养不良、虐待等类型的童年创伤更易导致SPD的发生。但目前在这方面的研究较少, 亦无系统性的假说, Quidé等^[31]推测童年创伤对SPD的影响可能是通过创伤性应激障碍的类似症状及心理作用介导的, 儿童可能无法有效心理恢复, 使应激状态长时间保持较高水平而产生SPD, 但也缺乏足够资料。此方面仍需进一步研究。

三、童年创伤与精神分裂症的脑磁共振成像研究
磁共振成像(MRI)研究可以用于了解童年创伤与精神分裂症患者大脑结构和功能的改变。既往

研究发现精神分裂症患者的脑灰质体积^[33]、脑白质完整性^[34]等会随着精神分裂症的病程进展而减少;部分脑区/默认网络激活异常等^[35](主要涉及海马及前额叶等脑区)。近年对童年创伤的研究发现其对大脑发育过程中的影响很可能推动及加速了精神分裂症的进展。

1. 结构MRI: 既往研究多发现童年创伤可对脑组织的发育产生影响,造成部分脑区灰质萎缩等后果。但近年相关研究结果的差异较大。例如杏仁核(amygdala)主要与记忆、决策和情绪有关。在既往的研究中是被关注较多的一个脑区。Aas等^[36]报道伴有童年创伤的精神分裂症患者杏仁核体积缩小与童年创伤相关。Ruby等^[37]的研究则显示精神分裂症患者杏仁核体积增大与童年创伤相关。前额叶皮质对协调神经反应及执行功能很重要,有研究发现精神分裂症患者存在童年创伤相关的大脑总灰质体积及前额叶灰质减少^[38],但并非所有的研究均支持前额叶灰质减少。这些研究结果存在差异的原因,可能与研究对象的年龄、病程、临床特点以及童年创伤的定义等方面的差异有关。也有学者推测在精神分裂症病程发展过程中脑部损害可能存在动态变化,但相关研究尚不充分。

2. 扩散张量成像技术(DTI): 可评估脑内白质纤维的方向和完整性,并以各向异性(fraction anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)等参数进行显示,FA值降低及MD值升高表示脑白质纤维连贯性及完整性被破坏。在针对伴童年创伤精神分裂症患者的研究中发现,童年创伤的严重程度与FA值呈负相关^[39],与MD值呈正相关^[40]。学者们在胼胝体、扣带回、上纵束和下纵束、丘脑等脑区发现这些异常,由此推测童年创伤可能会使脑白质发生弥漫性的损害,与精神分裂症的脑白质损害产生叠加效应。

3. 功能性磁共振成像(fMRI): Benedetti等^[41]的一项情感视觉任务研究表明,与对照组相比,伴童年创伤精神分裂症患者的海马激活增加,但严重童年创伤则激活降低。Quidé等^[42]采用工作记忆任务的研究显示,伴童年创伤精神分裂症患者的颞顶交界区、岛叶及右侧楔叶的激活增加。Quidé等^[43]的另一项心理理论(ToM)任务研究显示,伴童年创伤精神分裂症患者与右侧颞顶交界区的激活呈负相关;与前扣带回、后扣带回及背外侧前额叶的激活呈正相关。然而关于童年创伤与精神分裂症fMRI方面的研究较少,尚缺乏足够研究资料了解童年创

伤对精神分裂症患者脑功能的影响,无法说明目前发现的脑功能的改变是童年创伤的效应,还是与精神疾病对脑功能的损害有关。

四、童年创伤与精神分裂症的症状学研究

1. 童年创伤与精神分裂症症状关联研究: 许多研究支持童年创伤的严重程度与精神病阳性症状的程度呈正相关^[28];并有学者研究童年创伤的类型与精神分裂症的关系。Xie等^[44]比对了伴童年创伤的精神分裂症、抑郁症及双相情感障碍患者的CTQ-SF量表评分及社会支持评定量表(Social Support Rating Scale, SSRS)评分,精神分裂症患者的情感忽视和躯体忽视评分较高,躯体虐待、主观支持的利用度评分较低。Bruni等^[45]更细化了童年创伤的类型,提出在精神分裂症患者所受童年创伤类型中,大麻滥用、孤独、离家出走、精神虐待、躯体虐待与精神分裂症关联性更高。

2. 童年创伤与精神分裂症关系的性别差异研究: Misiak等^[46]的研究提示性虐待经历可导致女性的幻觉行为明显增加,但在男性中无此现象。Ruby等^[37]的研究提示女性童年创伤精神分裂症患者认知功能较男性患者好。Kocsis-Bogár等^[47]的研究报道显示,有躯体虐待的精神分裂症女性患者发病年龄较早,在男性中则无此现象。Samplin等^[48]的研究则显示情感虐待仅会导致男性海马萎缩,对女性无影响。这些研究对精神分裂症的性别差异现象进行了阐述及补充,但原因方面尚缺乏系统性的假说。

3. 预后方面的研究: 研究提示童年创伤的患者不但症状更加突出,预后也较差,治疗难度更大,这包括了功能恢复及用药等多个方面。例如Aas等^[49]报道伴童年创伤精神分裂症患者临床症状更严重,且经治疗的改善率降低。Misiak和Frydecka^[50]的研究显示童年创伤是抗精神病药物治疗效果不佳的独立预测因素。Schneeberger等^[51]的研究提示伴童年创伤精神分裂症患者在治疗中需要使用更多种类及更大剂量的抗精神病药物及心境稳定剂。

综上,童年创伤可从多个方面,对大脑的发育产生不良影响,导致精神分裂症的发病风险提高,影响精神分裂症的临床症状和预后。近20年来,由于各项技术的发展,研究者可以从内分泌、神经递质、神经炎症、氧化应激、心理学、结构MRI、fMRI及DTI技术,研究童年创伤与精神分裂症的病因学联系及其可能的中介机制。然而,人脑是个复杂的器官,其奥秘至今仍未完全探明,症状学方面的研究虽获得一定的观察结果,却少有系统性的研究及

假说,仍需进一步研究。此外,遭受童年创伤而未发生精神疾病的人群,可能存在复原力(resilience)或有效的应对策略作为避免发生精神障碍的保护因子;而这些方面的研究尚缺乏。总之,关于童年创伤与精神分裂症之间的联系和病理机制,有必要进一步深入研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集、论文撰写为武止戈,选题设计、论文审核、修订为王惠玲

参 考 文 献

- [1] Salomon JA, Vos T, Hogan DR, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2129-2143. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61680-8.
- [2] Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model[J]. *Lancet*, 2014, 383(9929): 1677-1687. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62036-X.
- [3] van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia[J]. *Nature*, 2010, 468(7321): 203-212. DOI: 10.1038/nature09563.
- [4] Varese F, Smeets F, Drukker M, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies[J]. *Schizophr Bull*, 2012, 38(4): 661-671. DOI: 10.1093/schbul/sbs050.
- [5] He J, Zhong X, Gao YD, et al. Psychometric properties of the Chinese version of the Childhood Trauma Questionnaire-Short Form (CTQ-SF) among undergraduates and depressive patients[J]. *Child Abuse Negl*, 2019, 91: 102-108. DOI: 10.1016/j.chiabu.2019.03.009.
- [6] Bernstein DP, Ahluvalia T, Pogge D, et al. Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997, 36(3): 340-348. DOI: 10.1097/00004583-199703000-00012.
- [7] Bremner JD, Bolus R, Mayer EA. Psychometric properties of the Early Trauma Inventory-Self Report[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2007, 195(3): 211-218. DOI: 10.1097/01.nmd.0000243824.84651.6c.
- [8] Alameda L, Ferrari C, Baumann PS, et al. Childhood sexual and physical abuse: age at exposure modulates impact on functional outcome in early psychosis patients[J]. *Psychol Med*, 2015, 45(13): 2727-2736. DOI: 10.1017/S0033291715000690.
- [9] Mongillo EA, Briggs-Gowan M, Ford JD, et al. Impact of traumatic life events in a community sample of toddlers[J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2009, 37(4): 455-468. DOI: 10.1007/s10802-008-9283-z.
- [10] Howes OD, Kambeitz J, Kim E, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(8): 776-786. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.169.
- [11] Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(5): 204-215. DOI: 10.1111/pcn.12823.
- [12] Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model[J]. *Psychol Rev*, 1997, 104(4): 667-685. DOI: 10.1037/0033-295x.104.4.667.
- [13] Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2008, 4: 189-216. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248.
- [14] Savitz J, van der Merwe L, Newman TK, et al. Catechol-o-methyltransferase genotype and childhood trauma may interact to impact schizotypal personality traits[J]. *Behav Genet*, 2010, 40(3): 415-423. DOI: 10.1007/s10519-009-9323-7.
- [15] Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2008, 34(2): 220-225. DOI: 10.1093/schbul/sbm163.
- [16] Bennett AOMR. Stress and anxiety in schizophrenia and depression: glucocorticoids, corticotropin-releasing hormone and synapse regression[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2008, 42(12): 995-1002. DOI: 10.1080/00048670802512073.
- [17] Peng SY, Li WQ, Lv LX, et al. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression[J]. *Discov Med*, 2018, 26(143): 127-136.
- [18] Aas M, Haukvik UK, Djurovic S, et al. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 59: 14-21. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.08.011.
- [19] Theleritis C, Fisher HL, Schäfer I, et al. Brain derived Neurotrophic Factor (BDNF) is associated with childhood abuse but not cognitive domains in first episode psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2014, 159(1): 56-61. DOI: 10.1016/j.schres.2014.07.013.
- [20] Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, et al. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 274. DOI: 10.3389/fnins.2019.00274.
- [21] Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies[J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(3): 261-280. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030361.
- [22] Dalman C, Allebeck P, Gunnell D, et al. Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects[J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(1): 59-65. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07050740.
- [23] Zammit S, Kounali D, Cannon M, et al. Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study[J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(7): 742-750. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12060768.
- [24] Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment[J]. *Lancet Psychiatry*, 2015, 2(3): 258-270. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9.
- [25] Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, et al. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(5): 642-649. DOI: 10.1038/mp.2015.67.
- [26] Steullet P, Cabungcal JH, Monin A, et al. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: A "central

- hub" in schizophrenia pathophysiology[J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(1): 41-51. DOI: 10.1016/j.schres.2014.06.021.
- [27] Monin A, Baumann PS, Griffa A, et al. Glutathione deficit impairs myelin maturation: relevance for white matter integrity in schizophrenia patients[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(7): 827-838. DOI: 10.1038/mp.2014.88.
- [28] Alameda L, Fournier M, Khadimallah I, et al. Redox dysregulation as a link between childhood trauma and psychopathological and neurocognitive profile in patients with early psychosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(49): 12495-12500. DOI: 10.1073/pnas.1812821115.
- [29] Makino Y, Yoshikawa N, Okamoto K, et al. Direct association with thioredoxin allows redox regulation of glucocorticoid receptor function[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(5): 3182-3188. DOI: 10.1074/jbc.274.5.3182.
- [30] Velikonja T, Fisher HL, Mason O, et al. Childhood trauma and schizotypy: a systematic literature review[J]. *Psychol Med*, 2015, 45(5): 947-963. DOI: 10.1017/S0033291714002086.
- [31] Quidé Y, Cohen-Woods S, O'Reilly N, et al. Schizotypal personality traits and social cognition are associated with childhood trauma exposure[J]. *Br J Clin Psychol*, 2018, 57(4): 397-419. DOI: 10.1111/bjc.12187.
- [32] Hock RS, Bryce CP, Fischer L, et al. Childhood malnutrition and maltreatment are linked with personality disorder symptoms in adulthood: Results from a Barbados lifespan cohort[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269: 301-308. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.05.085.
- [33] Tohid H, Faizan M, Faizan U. Alterations of the occipital lobe in schizophrenia[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2015, 20(3): 213-224. DOI: 10.17712/nsj.2015.3.20140757.
- [34] Vijayakumar N, Bartholomeusz C, Whitford T, et al. White matter integrity in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review and discussion of the role of polyunsaturated fatty acids[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 287. DOI: 10.1186/s12888-016-0932-4.
- [35] Hu ML, Zong XF, Mann JJ, et al. A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(1): 73-84. DOI: 10.1007/s12264-016-0090-1.
- [36] Aas M, Navari S, Gibbs A, et al. Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2012, 137(1/3): 73-79. DOI: 10.1016/j.schres.2012.01.035.
- [37] Ruby E, Rothman K, Corcoran C, et al. Influence of early trauma on features of schizophrenia[J]. *Early Interv Psychiatry*, 2017, 11(4): 322-333. DOI: 10.1111/eip.12239.
- [38] Kumari V, Gudjonsson GH, Raghuvanshi S, et al. Reduced thalamic volume in men with antisocial personality disorder or schizophrenia and a history of serious violence and childhood abuse[J]. *Eur Psychiatry*, 2013, 28(4): 225-234. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2012.03.002.
- [39] Domen P, Michiels S, Peeters S, et al. Childhood trauma- and cannabis-associated microstructural white matter changes in patients with psychotic disorder: a longitudinal family-based diffusion imaging study[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(4): 628-638. DOI: 10.1017/S0033291718001320.
- [40] Poletti S, Mazza E, Bollettini I, et al. Adverse childhood experiences influence white matter microstructure in patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 234(1): 35-43. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.08.003.
- [41] Benedetti F, Radaelli D, Poletti S, et al. Emotional reactivity in chronic schizophrenia: structural and functional brain correlates and the influence of adverse childhood experiences[J]. *Psychol Med*, 2011, 41(3): 509-519. DOI: 10.1017/S0033291710001108.
- [42] Quidé Y, O'Reilly N, Rowland JE, et al. Effects of childhood trauma on working memory in affective and non-affective psychotic disorders[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(3): 722-735. DOI: 10.1007/s11682-016-9548-z.
- [43] Quidé Y, Ong XH, Mohnke S, et al. Childhood trauma-related alterations in brain function during a Theory-of-Mind task in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2017, 189: 162-168. DOI: 10.1016/j.schres.2017.02.012.
- [44] Xie P, Wu K, Zheng YJ, et al. Prevalence of childhood trauma and correlations between childhood trauma, suicidal ideation, and social support in patients with depression, bipolar disorder, and schizophrenia in southern China[J]. *J Affect Disord*, 2018, 228: 41-48. DOI: 10.1016/j.jad.2017.11.011.
- [45] Bruni A, Carbone EA, Pugliese V, et al. Childhood adversities are different in Schizophrenic Spectrum Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 391. DOI: 10.1186/s12888-018-1972-8.
- [46] Misiak B, Moustafa AA, Kiejna A, et al. Childhood traumatic events and types of auditory verbal hallucinations in first-episode schizophrenia patients[J]. *Compr Psychiatry*, 2016, 66: 17-22. DOI: 10.1016/j.comppsy.2015.12.003.
- [47] Kocsis-Bogár K, Mészáros V, Perczel-Forintos D. Gender differences in the relationship of childhood trauma and the course of illness in schizophrenia[J]. *Compr Psychiatry*, 2018, 82: 84-88. DOI: 10.1016/j.comppsy.2018.01.007.
- [48] Samplin E, Ikuta T, Malhotra AK, et al. Sex differences in resilience to childhood maltreatment: effects of trauma history on hippocampal volume, general cognition and subclinical psychosis in healthy adults[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(9): 1174-1179. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.008.
- [49] Aas M, Andreassen OA, Aminoff SR, et al. A history of childhood trauma is associated with slower improvement rates: Findings from a one-year follow-up study of patients with a first-episode psychosis[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16: 126. DOI: 10.1186/s12888-016-0827-4.
- [50] Misiak B, Frydecka D. A History of Childhood Trauma and Response to Treatment With Antipsychotics in First-Episode Schizophrenia Patients: Preliminary Results[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2016, 204(10): 787-792. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000567.
- [51] Schneeberger AR, Muenzenmaier K, Castille D, et al. Use of psychotropic medication groups in people with severe mental illness and stressful childhood experiences[J]. *J Trauma Dissociation*, 2014, 15(4): 494-511. DOI: 10.1080/15299732.2014.903550.

(收稿日期: 2020-04-06)

(本文编辑: 戚红丹)