

童年逆境对应激反应的影响及其神经生理机制^{*}

罗禹，谢娇，谭江，张禹

(贵州师范大学心理学院；贵州师范大学心理学院应激与认知实验室)

摘要 童年逆境会显著增加个体罹患抑郁、焦虑等心理疾患的风险，而应激反应异常是引发这些心理疾患的重要因素之一。童年逆境会对HPA轴的激活造成影响，增强或减弱应激反应敏感性，严重的童年逆境会增加个体应激反应敏感性，但轻度和中度的童年逆境也可能产生保护性的“应激接种”效应。本文从脑功能、免疫系统和表观遗传学三个方面阐述了童年逆境对应激反应的影响机制。未来研究要注意控制无关变量，进一步探究不同童年逆境对于应激反应的影响。

关键词 童年逆境，应激反应，HPA轴，神经机制，炎症，DNA甲基化

1 引言

童年逆境，又叫儿童期不良经历（adverse childhood experiences, ACE）或者童年创伤（childhood trauma, CT），是指在儿童或青少年时期经历的偏离预期的、需要儿童进行重大的心理、社会或神经适应的不良环境（McLaughlin, 2016），主要有情感忽视、情感虐待、躯体忽视、躯体虐待、性虐待、家庭功能不良（例如家庭暴力、滥用酒精、父母分居或离异等情况），这些遭遇给个体的健康、生存带来了不良影响(Felitti, 1998)。对童年逆境进行量化的方法有两种：一种是累积风险法，这种方法计算了儿童经历过的不同形式逆境的数量，生成一个风险分数来评估童年逆境，不考虑儿童经历的逆境类型、时间或严重程度（Evans et al., 2013）。比如，经历过身体虐待、性虐待和家庭暴力三种逆境的儿童其风险分数为3；经历过贫穷、被忽视和母亲患有抑郁症的儿童其风险分数也为3。这种方法隐含地假设了不同的逆境类型通过相同的机制影响儿童发展。另外一种方法是McLaughlin、Sheridan 和 Lambert (2014) 提出的概念模型，该模型根据威胁暴露和剥夺暴露两个维度来对逆境进行分类，威胁暴露包括受到伤害或遭受伤害的威胁、目睹社区暴力和家庭暴力，或长期遭受身体虐待及性虐待；而剥夺暴露是指童年时期缺乏预期环境的输

* 通信作者：罗禹，E-mail: yuluo@gznu.edu.cn

入，包括儿童时期家庭贫困、被忽视、父母离异或是由福利院抚养长大。

童年逆境的发生率较高。调查表明，超过一半的个体曾经历过至少一种童年逆境，超过三分之一的个体报告经历过至少两种童年逆境（O'Connor, 2020）。其中，最常见的逆境类型为情感和躯体忽视，其次是躯体虐待（牛怡 等, 2014），这些生理或心理上的不良经历给他们的成长造成了一系列的影响。

大量研究表明，童年逆境是诸多心理、行为疾患的风险因素之一。童年期经历过虐待、忽视或贫穷等逆境的个体比没有遭遇逆境的个体更有可能出现身心健康问题，包括心血管疾病（Lim, 2020）和抑郁、焦虑等精神疾病（孔鑫媛 等, 2020; Aafjes-van Doorn et al., 2019; Simpson et al., 2020; van Draanen, 2020; McFarland et al., 2020; Henry, 2020）的风险加大，认知功能表现不佳（Kalia, 2019; Majer et al., 2010），社会关系方面存在困难（McLaughlin, 2016；金桂春，王有智, 2017; Jones et al., 2020）。

但是，童年逆境通过何种途径或机制对这些疾患的发病产生长期的影响，目前尚不清楚。应激敏感模型指出，在发育敏感期暴露于生活逆境在未来会增加对应激的敏感性，从而增加患病风险（Post, 2016）。童年逆境会对与应激反应相关的神经元造成影响，从而导致应激系统的持续高或低激活以及糖皮质激素分泌的改变。下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）、自主神经系统、免疫系统和炎症、氧化应激、心血管系统、肠道微生物群、睡眠和昼夜节律系统、遗传学、表观遗传学、脑的结构和功能的改变是童年逆境后稳态平衡长期受损的重要因素，神经生物学的改变增加了疾病风险，导致个体后期身体和精神发病率较高（Agorastos et al., 2019）。为了预防和治疗身心疾患，降低童年逆境的不良影响，本文从应激反应的角度出发，探讨童年逆境是如何对人类心理和生理功能产生长期影响。文章将从三个部分展开论述：第一部分总结了童年逆境会对应激反应产生怎样的影响；第二部分探讨了这些影响背后的神经生理机制；第三部分从逆境类型特征、时间和研究方法等方面对未来研究的方向进行了展望。

2 童年逆境对应激反应的影响

2.1 童年逆境和应激反应的测量和界定

童年逆境是个体在儿童或青少年时期所遭受的心理或生理上的伤害和威胁事件，由于这些伤害和威胁发生在过去，对它们的测量主要是基于个体的回忆。国内外最常用的工具包括儿童期创伤问卷（childhood trauma questionnaire, CTQ）和儿童期不良经历量表（Adverse childhood experiences, ACE）。CTQ 主要用于评估个体在童年期所经历情感忽视、情感虐待、

躯体忽视、躯体虐待、性虐待，其简化版为 CTQ-SF (Bernstein et al., 1994)。ACE 调查的逆境范围更广，包括三大类 14 种经历：忽视（躯体忽视、情感忽视）；虐待（躯体虐待、情感虐待、性虐待）；家庭功能不良（酗酒、吸毒、家庭暴力、父母分居或离异、家庭有精神异常者、家庭成员有自杀者、有犯罪记录者、父母早逝、同伴欺凌）(叶冬青 等 2004; Felitti, 1998)。这些问卷调查了童年逆境的多个方面，不仅可以评定出不良事件或环境的水平，还可以区分不同的童年逆境类型，如生理上的虐待和忽视，情感上的虐待和忽视，以及成长所需的物质及心理需求的匮乏，得到了此领域学者的广泛使用。

应激 (stress) 是机体内稳态(Homeostasis)受到威胁时，为了保持内稳态平衡而产生的一系列生理和心理上的反应 (甄珍 等, 2017)。应激的生理反应主要涉及快反应交感神经系统 (SNS) 和慢反应系统 HPA 轴，SNS 的激活导致心跳加快、呼吸急促、血压升高等非特异性反应；HPA 轴的激活引起皮质醇的分泌增多，这是机体对应激的最重要的适应性反应，有利于机体动员能量和保持内环境的稳定。应激引起的心理反应包括精神高度紧张、焦虑、烦躁等情绪体验 (李婉如, 库逸轩, 2020)。在人类研究中，大多采用物理诱发、认知诱发、情绪诱发和社会评价诱发等多种方式诱发轻微或急性的应激反应。社会评价是现实生活中经常会遇到的社会性威胁，是一个重要的应激源。当社会评价威胁和无法控制感同时存在时，能够引起最有效的应激反应，如特里尔社会应激测验 (Trier social stress test, TSST) (Dickerson & Kemeny, 2004)。长期以来，HPA 轴活性被认为是应激敏感化的一个重要因素 (Heim et al., 2008)。最常用的 HPA 轴指标包括皮质醇觉醒反应(Cortisol awakening response, CAR)、昼夜调节规律和皮质醇反应性 (Kuhlman et al., 2015)，这些指标代表了潜在的神经内分泌过程，具有不同的生物心理社会意义(Tsigos & Chrousos, 2002)。CAR 是指觉醒后皮质醇的激增，它反映了慢性、日常压力和生理系统受影响的情况 (Fries et al., 2009)。皮质醇遵循昼夜调节规律，表现为早上浓度最高，晚上最低，皮质醇从早到晚逐渐下降的节律是维持生理机能平衡的标志(Tsigos & Chrousos, 2002)，昼夜调节紊乱是健康状况不良的预测因素 (Sjögren et al., 2006)。

2.2 不同童年逆境对应激反应的影响

前人在探索童年逆境影响应激方面进行了不少研究，但结果并不一致。大部分研究表明童年逆境会诱发促肾上腺皮质激素释放系统的长期高活性以及其他神经递质系统的改变，从而导致应激反应敏感化 (Heim & Nemeroff, 2001)。在青少年中，童年逆境造成的应激敏感化在不同类型的逆境中得到了证实 (Harkness et al., 2006; La Rocque et al., 2014)，急性应激后童年逆境组皮质醇反应显著高于对照组 (Shalev et al., 2019)。此外，也有研究发现童

年逆境会减弱应激反应性。暴露于应激后，童年逆境引起HPA轴反应性降低(Carpenter et al., 2009; MacMillan et al., 2009; Lovallo, 2011)，有童年逆境的个体对社会应激的皮质醇反应钝化(Bunea et al., 2017; Bernard et al., 2017; Frach et al., 2020)。

童年逆境很少单独发生(Finkelhor et al., 2007)，但大多数已发表的研究要么局限于一种童年逆境，如父母去世(Kaplow et al., 2013)或家庭贫困(Fuller-Rowell et al., 2012)，要么将不同类型的童年逆境统合为一个整体类别（儿童期不良经历）(Gustafsson et al., 2010)。这两种方法无法区别不同类型的逆境如何影响应激反应。忽视、身体虐待或自然灾害等逆境经历可能会通过不同的生理反应用于个体的学习和生活产生影响(Miller et al., 2007)。有研究发现，早期创伤暴露与应激的高低反应性(Peckins et al., 2012; Trickett et al., 2014)以及傍晚的HPA轴的高低活性有关(Lupien et al., 2009)。暴露于任何一个童年逆境都有可能导致不同的应激反应，童年逆境导致不同的应激反应结果可能是由于童年逆境类型的异质性引起的。

2.2.1 威胁暴露对应激反应的影响

威胁暴露是指个体受到伤害或伤害威胁的经历。一年前遭受暴力的受害者或目睹了暴力的青少年在实验室应激下，皮质醇的反应性更强(Peckins et al., 2012)，身体虐待与急性应激反应更快有关(Kuhlmana et al., 2015)。大量的动物研究表明，HPA轴对厌恶事件的反应是敏感的(Pryce et al., 2002)，并且身体受到危害时能够强烈激活HPA轴(Miller et al., 2007)。另外一些研究发现，童年时期的身体虐待、性虐待和情感虐待经历与白天的高皮质醇水平有关(Cicchetti & Rogosch, 2001)，尤其是在下午(Bevans et al., 2008)。一项针对138名青年(9到16岁)社区样本早期创伤的研究中，被试完成了社会评价冷加压实验后，连续两天收集四个日间唾液皮质醇样本，结果发现，被试报告目睹事故发生或暴露于自然灾害的经历与皮质醇的昼夜调节有关，即睡觉时的皮质醇浓度较高(Kuhlmana et al., 2015)。童年时期暴露于创伤性事件可能导致HPA轴昼夜节律调节的生理改变，从而导致一天结束时皮质醇的下调受损(Buckley et al., 2005)。然而，一些受虐待的青少年群体在皮质醇的昼夜调节方面没有表现出异常(MacMillan et al., 2009; Ouellet-Morin et al., 2011)。另外，情感虐待与急性应激后皮质醇恢复延迟也有一定的关系(Kuhlmana et al., 2015)。有一些研究还发现长期遭受虐待的个体对实验室应激的反应迟钝(MacMillan et al., 2009; Ouellet-Morin et al., 2011; Trickett et al., 2014)，儿童期躯体虐待而非其他形式的创伤才是导致之后皮质醇出现钝性反应的原因(Carpenter et al., 2011)。

可见，威胁暴露类型与应激反应的相关表现为HPA轴反应异常。受到伤害或遭受伤害

的威胁、目睹社区暴力和家庭暴力，或长期遭受身体虐待及性虐待等与伤害有关的经历导致个体应激反应钝化或者敏感；大部分研究发现皮质醇昼夜节律受损，一天中的皮质醇水平处于高水平状态，少数研究没有发现皮质醇昼夜调节异常；应激反应恢复延迟也与威胁暴露有关。

2.2.2 剥夺暴露对应激反应的影响

剥夺暴露主要涉及预期认知成长环境输入的缺失。在贫困家庭的儿童中，发现昼夜皮质醇节律变得平缓(Fuller-Rowell et al., 2012)、皮质醇反应性较低(Sturge-Apple et al., 2012)且贫困与基线皮质醇呈正相关(Fernald et al., 2008)。在抚养机构中长大的儿童一天中的皮质醇没有下降(Linares et al., 2008)。除此之外，在其他剥夺逆境的研究中也观察到皮质醇反应钝化的情况，暴露于不可预测的自然灾害(Vigil et al., 2010)（钝化）、以及从原生家庭转到寄养家庭生活(Bruce et al., 2009) 的儿童皮质醇儿童早晨的皮质醇水平明显低于未受虐待的儿童。另外，Meinlschmidt 等人（2005）发现存在童年剥夺经历（如父母分离或离婚、亲近的朋友或亲戚死亡）的大学生晨起后皮质醇反应显著降低，这种效应在经历多种童年剥夺暴露的个体中更为显著，且不存在性别差异。一项对孕妇的研究也显示儿童期创伤能导致其早晨觉醒后的基础皮质醇水平显著下降，且皮质醇水平与儿童期创伤问卷（CTQ）的总分呈显著的负相关(Shea et al., 2007)。而 Engert 等人的研究发现，童年期父母照顾较少的儿童对应激表现出过度的生理反应，随着 HPA 轴激活增高，皮质醇分泌增加 (Engert et al., 2011)。且在父母分居、离婚或患有慢性疾病的青少年中，会增强对未来应激的反应敏感性 (Espejo et al., 2007; Starr et al., 2017)。因此，童年时期家庭贫困、父母离婚或是由寄养家庭抚养长大等剥夺暴露会导致个体未来应激反应敏感或钝化，一天中的皮质醇下调受损，皮质醇觉醒反应低及皮质醇反应钝化。

总之，对于童年逆境的程度或类型是否会导致皮质醇分泌增加或减弱及对应激的不同反应，目前还没有共识 (Krause et al., 2020)。造成这些不一致结果的原因可能是由逆境暴露的程度不同引起的。一些证据表明，暴露于轻度或中度的童年逆境可能会产生保护性的“应激接种”或“强化”效应，经历低或中等程度逆境比高水平的逆境更容易处理好各种挑战，从而促进了自我能力的发展，在应对随后的应激时负面反应更少，随着时间的推移，不管暴露于什么应激下，他们都会有更好的表现 (Seery et al., 2010)。相反，暴露在高逆境情况下，个体没有能力去进行很好的处理，可能会累积下来并长期激活 HPA 轴，导致应激反应异常。

逆境发生的时间可能是造成这些矛盾结果的另一个原因。童年逆境会增加和降低 HPA 轴的活性，但在受到威胁的过程中，这种作用发生在不同的时间。在逆境开始后不久，HPA

轴会被激活，导致皮质醇分泌升高，随着时间的推移，身体可能会产生一种反调节反应，导致皮质醇水平降低到正常水平以下 (Miller et al., 2007)。从生物学上来解释是由于 HPA 轴由一个强大的负反馈回路调节，其中皮质醇水平的升高通过作用于海马、下丘脑和垂体中的糖皮质激素受体来抑制促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素的输出 (Fries et al., 2005)。因为大部分研究都是横向设计，每项研究都在不同的时间点评估被试的童年逆境，而 HPA 轴会随时间的进程而发生一定的改变，更早的创伤经历与低皮质醇相关，最近的创伤经历则相反 (Miller et al., 2007)。

3 童年逆境与心理疾患——应激反应的作用

童年逆境经历会永久地改变应激反应(Elwenspoek et al., 2020; Hengesch et al., 2018)。HPA 轴和交感-肾上腺髓质(SAM)轴的慢性激活导致应激激素的长期分泌，从而导致这些相互依赖的应激反应系统失调(Juster Robert-Paul et al., 2010)。应激反应的改变是解释童年逆境与后期抑郁和焦虑等精神症状关系的机制之一(van Nierop et al., 2018)

童年逆境使个体对应激事件敏感，在生活中发生紧张事件后，抑郁的风险随之增加 (Starr et al., 2020)。大量动物和人类的研究表明，HPA 轴的失调(特别是皮质醇激素)与重度抑郁症有关(Ehlert et al., 2001; De Vente et al., 2003)。几项关于 HPA 轴功能和抑郁症的前瞻性研究表明，早晨的皮质醇水平在皮质醇昼夜节律的峰值附近，并预测抑郁症或相关症状发作 (Halligan et al., 2007; Goodyer et al., 2010)。Vrshek-Schallhorn 等人的研究得到了类似的结果，皮质醇觉醒反应预测了个体 1 年后重度抑郁发作(Vrshek-Schallhorn et al., 2013)，白天的皮质醇斜率平缓是一天消极情绪水平的标志，如紧张和愤怒，从而导致夜晚皮质醇水平升高(Adam et al., 2006)。一项关于童年逆境、HPA 轴和疾病之间关系的综述表明，HPA 轴活性是由个体对逆境的反应塑造的，皮质醇的分泌随着主观痛苦程度的增加而增加，从而发展为创伤后应激障碍 (Miller et al., 2007)。了解童年逆境导致应激反应异常的生物学机制，对于治疗童年逆境造成的不良后果意义重大。

4 童年逆境影响应激反应的神经生理机制

4.1 童年逆境对应激反应相关脑区的影响

童年逆境是如何对应激反应产生影响的？在大脑层面上，杏仁核和海马在应激中扮演着重要的角色。暴露于逆境（尤其是暴力）的儿童和青少年的海马和杏仁核体积减小 (McLaughlin et al., 2019)。动物研究表明，童年生活压力对海马有长期的负面影响(Watanabe et al., 1992)。经历童年逆境后海马区促肾上腺皮质激素释放激素增

加，从而减少海马神经元的树突棘和分支，这种现象随着年龄的增长而持续存在(Ivy et al., 2010)。海马体积的减少会破坏海马对HPA轴的调节，而HPA轴调节对应激的生理反应(Frodl & O'Keane, 2013)。此外，儿童接触暴力事件与杏仁核体积减小和杏仁核反应性升高有关(McLaughlin et al., 2019)，杏仁核体积越小，对应激的生理反应性越强(McLaughlin et al., 2016; Trotman et al., 2018)。杏仁核结构和功能的这些变化可能会促进对环境中威胁的快速识别(McLaughlin & Lambert, 2017; McLaughlin et al., 2014)。在危险环境中这些变化是适应性的，但在安全的环境中或面对不太严重的应激源时，可能会导致应激易感性的增加。

海马和杏仁核体积减小可能是导致应激敏感化的一种机制，使暴露于童年逆境的个体更容易患病。经历童年逆境后海马和杏仁核结构的变化改变了个体对应激源的反应方式，从而增加个体患病的风险(Weissman et al., 2020)。有研究证明，海马体积较小与成人抑郁症相关(Schmaal et al., 2016)，但在儿童和青少年中的发现不太一致，一些研究发现海马体积与儿童和青少年抑郁症呈负相关(Caetano et al., 2007; MacMaster et al., 2004)，一些人没有发现它们之间的关系(Rosso et al., 2005)，有的人甚至得到正相关的结果(Ellis et al., 2019)。同样，儿童和青少年的杏仁核体积与抑郁的关系在不同的研究中也不一致(Caetano et al., 2007; Rosso et al., 2005)。Tottenham 等人(2010)发现相对于普通人，在福利院长大的个体杏仁核体积更大，并且其焦虑水平更高。一篇综述也指出，童年逆境对于杏仁核体积大小的影响尚没有得到一致的结论，这可能是由于不同研究中童年逆境类型、开始和持续时间等因素不同所造成的(Hart & Rubia, 2012)。可见，目前这些研究都倾向于认为童年逆境影响了杏仁核和海马的发育，但不同的逆境类型、时间可能影响海马和杏仁核的体积变化不同。

4.2 童年逆境对应激反应相关免疫系统的影响

炎症是对病原体和损伤的自然免疫反应，是应激反应的组成部分，对组织愈合、适应和存活至关重要(Glaser et al., 2005)。当机体免疫反应状态异常时，可引起不适当或过度的免疫反应，造成组织损伤，形成炎症。急性应激通过肾上腺素和促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的刺激，激活促炎细胞因子的分泌，有助于调节免疫反应(如刺激全身急性期蛋白，C反应蛋白(CRP)) (Steptoe et al., 2007)。促炎细胞刺激了糖皮质激素的分泌，而糖皮质激素反过来会终止炎症反应(Cain et al., 2017)。大量证据表明，免疫系统通过外周和中

枢免疫机制的作用，影响大脑与应激相关的活动，从而在应激、神经生物学和神经内分泌反应中发挥作用(Menard et al., 2017)。反之亦然，失调的应激反应系统可能导致炎症过程的去抑制或过度抑制，促进生物老化、炎症或抑制免疫的健康状况，损害个体健康(Gill et al., 2009)。

童年逆境是导致成年期外周免疫失调和长期过度炎症的风险因素(Kuhlman et al., 2017; Danese et al., 2017a)。与非虐待个体相比，受虐待个体的炎症生物标志物普遍升高(Baumeister et al., 2016)。一项对在英格兰和威尔士出生的2232对双胞胎的追踪研究发现，与对照组相比，受虐待的儿童在12岁时其炎症水平较高(Danese et al., 2011)。后来的研究支持和扩展了这个结果，暴露于不良事件的儿童炎症水平较高(Slopen et al., 2013; Cicchetti et al., 2015)。有童年逆境的个体对实验室急性社会心理应激测试显示炎症反应增强(Carpenter et al., 2010)，此外，受虐待的人在面对之后生活中的压力时会有更多的炎症反应(Gouin et al., 2012)。HPA轴的激活释放糖皮质激素，扰乱神经免疫反应可能是其中的原因(Agorastos et al., 2019)。因此，童年逆境和应激反应以及炎症之间联系是非常密切的，童年逆境影响免疫系统对后续应激源的反应，并最终影响一系列精神障碍(Danese et al., 2017b; Misiak et al., 2019)。

4.3 童年逆境对应激反应相关表观遗传学的影响

近几年来，研究者们的兴趣开始转向特定候选基因与环境因素之间的关系。表观遗传通过调节DNA甲基化、染色质重塑、非编码RNA的异常表达的基因编辑，使特定的遗传多态性分布和应激轴的功能位点组合，从而增加或减少暴露于童年逆境后的精神生物学失调的风险(Skelton et al., 2012; Malan-Müller et al., 2014)。了解环境与基因及逆境后基因表达之间的相互作用，对于我们治疗童年逆境相关疾病是不可或缺的。

表观遗传学解释了环境对基因转录之间的关系，如母亲分离和儿童创伤对DNA甲基化和随后的基因表达产生影响(Franklin et al., 2010; Agorastos et al., 2019)。Beach等人在爱荷华州研究被收养群体的应激源和疾病发病机制之间的联系，发现血清素转运蛋白基因上游的CPG岛甲基化水平与男性和女性自我报告的童年创伤有关；与未受虐待的男性相比，受虐待男性启动子区的CPG岛甲基化水平明显增加(Beach et al., 2010)。此外，研究者们进一步验证童年逆境是否会影响候选基因和下游表观基因组及其功能。他们调查了儿童期遭受严重虐

待个体的海马体中全基因组启动子甲基化，与对照组相比，在受虐待个体中发现了 362 个甲基化启动子差异，其中，248 个是高甲基化的，114 个是低甲基化的，甲基化差异最显著的是涉及细胞或神经元可塑部分的基因 (Labonté et al., 2012)。这些结果证明了童年逆境如何在全基因组范围内影响 DNA 甲基化模式 (Labonté et al., 2012; Zannas et al., 2015)。

此外，越来越多的证据表明，童年逆境可能通过细胞、组织和器官的加速老化而在生物学上嵌入(Gassen et al., 2017; Zannas et al., 2015; Colich et al., 2019)。生物加速老化是指生理年龄超过实际年龄，是细胞和细胞相互作用的功能受损的有效指标(Teschendorff et al., 2013)，特定 CPG 位点的脱氧核糖核酸 (DNA) 甲基化模式被认为是一种有效的生物老化的测量方法 (Marini et al., 2020)。DNA 甲基化在整个生命过程中随着年龄的变化而平稳地变化，可作为“表观遗传时钟”来预测生理年龄的加速。生理年龄超过实际年龄时，死亡率会增加 (Jovanovic et al., 2017; Marini et al., 2020)。最近的一项研究对年龄加速进行了量化，表明暴露于任何童年创伤都与长达 6 个月的表观遗传“超前”有关 (Wolf et al., 2018)。在一项针对 6-13 岁儿童的研究中，发现表观遗传年龄比同龄人大至少一个标准差的儿童在生活中遭受暴力的得分是同龄人的两倍(Jovanovic et al., 2017)。对 8-16 岁青少年进行多年的追踪结果显示，每次童年威胁的经历 (如虐待、家庭暴力)都与大约一个月的表观遗传年龄加速有关(Sumner et al., 2019)。随着童年逆境的增加，个体编码糖皮质激素受体功能的基因发生了特异性甲基化，导致表观遗传年龄加速老化 (Jovanovic et al., 2017; Klengel et al., 2013)。

然而，有人得到了不一致的结果，在受到威胁的儿童中，他们观察到青春期发育加速以及细胞老化，但在受到剥夺的儿童中没有观察到(Sumner et al., 2019)。事实上，最近的一项研究发现，童年逆境对表观遗传学的影响主要是由逆境发生的时间决定的，在 0 到 3 岁的敏感时期，暴露于逆境会导致更多的表观遗传变化 (Dunn et al., 2019)。童年逆境的表观遗传学结果与时间的效应可能会被暴露与未暴露两个简单的划分方式所掩盖。可见，童年逆境可能以直接或间接干扰正常细胞衰老的方式改变基因甲基化过程，包括糖皮质激素受体功能的基因发生特异性甲基化变化，导致表观遗传年龄加速老化。一些研究发现了不一样的结果，需要更多的研究来确定不同类型和时间的童年逆境与表观遗传学的关系。

5 总结与展望

回顾这些研究成果，我们发现童年逆境对个体的应激反应存在影响，一些研究表明童年逆境会导致个体应激反应敏感或钝化，但也有研究发现，中等或低等程度的童年逆境使个体得到了锻炼，从而加强了应激免疫反应。童年逆境还能够通过应激反应性引发抑郁、焦虑、人格障碍等多种心理疾患。在神经层面上，童年逆境影响了脑的发育，从而对应激的神经基础，如杏仁核和海马等脑区的结构和功能产生了长期的影响，导致杏仁核和海马体积变大或变小，使得HPA轴调节异常。在免疫系统层面上，童年逆境影响免疫系统对后续应激源的反应，并最终影响一系列精神障碍。从表观遗传学的角度来看，童年逆境以直接或间接干扰正常细胞衰老的方式改变甲基化过程，包括糖皮质激素受体功能的基因发生了基因特异性甲基化变化，导致表观遗传衰老。但是应激的不同反应涉及很多不同的神经生物环路，童年逆境究竟如何影响这些神经生物环路，需要更多的研究来确定。

迄今为止，从应激角度来探讨童年逆境影响的研究还不充分，在国内更是鲜有研究。针对已有的研究成果，我们对未来的研究进行了几点展望。

首先，童年逆境的概念是比较广泛的。但童年逆境的影响与逆境的程度、持续时间、发生频率、发生的年龄段、是否可控等特征有很大的关系(Parihar et al., 2011; Parker & Maestripieri, 2011)。例如，常见的家庭矛盾给儿童带来的影响比较缓和，儿童具有一定的可控性，反而有可能锻炼了儿童的抗压能力；但是家庭贫困、父母离异、虐待等事件给儿童造成的影响是非常强烈的，超出了儿童的可控范围，他们无法通过自身的努力来改变现状，这就会给个体带来负面影响且长久的影响(张慧会 等, 2018)。另外，这些负面影响也因个体差异而有区别，不是所有暴露于严重童年逆境的个体都会一致出现情感、精神病和焦虑等症状(van Nierop et al., 2018)。由于目前的研究源于不同程度和、不同时间的童年逆境，因而给文献之间的对比造成了一定的困难。未来的研究应注重对童年逆境类型和个体差异的操纵和区分，加入一些其他控制变量，如心理弹性、社会支持等，进一步细化童年逆境的作用。

其次，虽然童年逆境是导致个体心理疾患的风险因素，但是也有研究表明个体不受这些逆境的影响，表现出与普通人一样的健康状况。应激反应的有效性可能发挥了一定的作用。有效的应激反应是指在真实的压力下表现出快速的反应，当应激源消失时迅速恢复(Roy, 2004)，这种反应模式对个体的生活具有适应意义(He et al., 2020)。恢复是另一个需要考虑的问题，在个体受到刺激后，如果未能及时关闭皮质醇系统，皮质醇分泌过多可能会损害个体的健康(Abercrombie et al., 2006)，反之。由于大部分研究采用的是横向设计，不能反

映童年逆境个体的应激反应随时间的变化上升或下降，或者反应的速度快慢等问题。未来的研究应该采用纵向设计的方法，探讨经历不同童年逆境的个体是否在应激反应的有效性方面表现出不同。

再次，虽然童年逆境对应激的影响可以通过多种机制发生作用，但是这些神经生物学机制之间的联系也不可忽略。有研究表明，儿童创伤与 FKBP5 基因功能性糖皮质激素反应元素中的等位基因特异性 DNA 去甲基化有关，这反过来又与外周血免疫细胞糖皮质激素受体对脂多糖（LPS）诱导的白介素 6（IL-6）产生抑制作用的较低敏感性有关(Klengel et al., 2013)。一项研究收集了来自精神病学基因组联盟 PTSD 表观遗传学工作组的 2000 多名被试的数据，结果表明，创伤经历与成年后表观遗传衰老加速有关，保护免疫系统和调节免疫反应性的细胞可能在表观遗传时钟的调整中起着重要作用(Wolf et al., 2018)。了解它们之间的联系将有助于我们更加有效地对童年逆境造成的疾病进行治疗。

最后，在理解了童年逆境影响机制的基础上，可以针对性地进行调控，以减少童年逆境的负面影响。例如通过雌二醇疗法降低皮质醇对急性应激反应的能力来防止 HPA 轴过度激活(Herrera et al., 2017)。无创经颅直流电刺激能够降低逆境后的皮质醇反应 (Antal et al., 2014)。Kotozaki 和他的同事测试了生物反馈技术 (Biofeedback, BFB) 作为逆境应对的干预方法，在实验中，他们测量了唾液皮质醇水平作为 BFB 跟踪压力应对技能训练的效果指标，经过 28 天（每天 5 分钟）的 BFB 训练，结果发现，与对照组相比，干预组的心理测试分数和唾液皮质醇水平有显著改善；此外，磁共振扫描显示，与对照组相比，干预组右侧眶额皮质的区域灰质体积显著增加，包括与应激反应性敏感有关的转基因区域（左侧海马和左侧膝下前扣带回皮质（left subgenual anterior cingulate cortex））(Kotozaki et al., 2014)。因此，可以使用雌激素、无创经颅直流电刺激和生物反馈技术等方法，分别从不同的路径对童年逆境引起的不良应激反应进行调整，这对于心理疾病的治疗有重要价值。

参考文献

- 金桂春, & 王有智. (2017). 童年期心理虐待对攻击行为的影响:领悟社会支持和人格特征的多重中介作用. *中国临床心理学杂志*(4).
- 孔鑫媛, 王湘, 方舒琳, 何嘉悦, 章盼雯, & 罗兴伟, et al. (2020). 大学生儿童期创伤与抑郁之间的关系:述情障碍的中介作用. *临床精神医学杂志* 2020 年 30 卷 4 期, 247-249 页, ISTIC.
- 李婉如 & 库逸轩.(2020).急性应激影响工作记忆的生理心理机制. *心理科学进展*(09),1508-1524.

- 牛怡, 薛云珍, 李文涛, & 曹艳梅. (2014). 大学生儿童期虐待经历及其与家庭因素的关系. *中国健康心理学杂志*, 000(012), 1900-1903.
- 叶冬青, 姚捷, & 董玛霞. (2004). 儿童期不良经历的研究现状. *中华疾病控制杂志*, 8(6), 483-485.
- 甄珍, 秦绍正, 朱睿达, 封春亮, & 刘超. (2017). 应激的脑机制及其对社会决策的影响探究. *北京师范大学学报(自然科学版)*, 53(003), 372-378.
- 张慧会, & 张亮. (2018). 早期应激对情绪调节的影响及其神经机制. *心理科学进展*, 26(7), 1193-1203.
- Aafjes-van Doorn, K., Kamsteeg, C., & Silberschatz, G. (2020). Cognitive mediators of the relationship between adverse childhood experiences and adult psychopathology: a systematic review. *Development and psychopathology*, 32(3), 1017-1029.
- Abercrombie, H. C., Speck, N. S., & Monticelli, R. M. (2006). Endogenous cortisol elevations are related to memory facilitation only in individuals who are emotionally aroused. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 187-196.
- Adam, E. K., Hawkley, L. C., Kudielka, B. M., & Cacioppo, J. T. (2006). Day-to-day dynamics of experience-cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(45), 17058-17063.
- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G. P., & Baker, D. G. (2019). Developmental trajectories of early life stress and trauma: a narrative review on neurobiological aspects beyond stress system dysregulation. *Frontiers in psychiatry*, 10, 118.
- Antal, A., Fischer, T., Saiote, C., Miller, R., Chaieb, L., Wang, D. J., ... & Kirschbaum, C. (2014). Transcranial electrical stimulation modifies the neuronal response to psychosocial stress exposure. *Human brain mapping*, 35(8), 3750-3759.
- Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Molecular psychiatry*, 21(5), 642-649.
- Beach, S. R., Brody, G. H., Todorov, A. A., Gunter, T. D., & Philibert, R. A. (2010). Methylation at SLC6A4 is linked to family history of child abuse: an examination of the Iowa Adoptee sample. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153(2), 710.
- Bernard, K., Frost, A., Bennett, C. B., & Lindhjem, O. (2017). Maltreatment and diurnal cortisol regulation: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 78, 57-67.
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., ... & Ruggiero, J. (1994). Initial

- reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *The American journal of psychiatry*.
- Bevans, K., Cerbone, A., & Overstreet, S. (2008). Relations between recurrent trauma exposure and recent life stress and salivary cortisol among children. *Development and psychopathology*, 20(1), 257-272.
- Buckley, T. M., & Schatzberg, A. F. (2005). On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), 3106-3114.
- Bunea, I. M., Szentágotai-Tătar, A., & Miu, A. C. (2017). Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. *Translational psychiatry*, 7(12), 1-8.
- Bruce, J., Fisher, P. A., Pears, K. C., & Levine, S. (2009). Morning cortisol levels in preschool-aged foster children: Differential effects of maltreatment type. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 51(1), 14-23.
- Caetano, S. C., Fonseca, M., Hatch, J. P., Olvera, R. L., Nicoletti, M., Hunter, K., ... & Soares, J. C. (2007). Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neuroscience letters*, 427(3), 142-147.
- Cain, D. W., & Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 233-247.
- Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., Ross, N. S., Khoury, L., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2009). Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biological psychiatry*, 66(1), 69-75.
- Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R., Lee, J. K., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2010). Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2617-2623.
- Carpenter, L. L., Shattuck, T. T., Tyrka, A. R., Geraciotti, T. D., & Price, L. H. (2011). Effect of childhood physical abuse on cortisol stress response. *Psychopharmacology*, 214(1), 367-375.
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001). Diverse patterns of neuroendocrine activity in maltreated children. *Development and psychopathology*, 13(3), 677-693.
- Cicchetti, D. , Handley, E. D. , & Rogosch, F. A. . (2015). Child maltreatment, inflammation, and internalizing symptoms: investigating the roles of c-reactive protein, gene variation, and neuroendocrine regulation. *Development & Psychopathology*, 27(02), 553-566.
- Colich, N. L., Platt, J. M., Keyes, K. M., Sumner, J. A., Allen, N. B., & McLaughlin, K. A. (2019). Earlier age at menarche as a transdiagnostic mechanism linking childhood trauma with multiple forms of psychopathology in adolescent girls. *Psychological medicine*, 50(7), 1090-1098.

- Danese, A., Caspi, A., Williams, B., Ambler, A., Sugden, K., Mika, J., ... & Arseneault, L. (2011). Biological embedding of stress through inflammation processes in childhood. *Molecular psychiatry*, 16(3), 244-246.
- Danese, A., & Lewis, S. J. (2017a). Psychoneuroimmunology of early-life stress: the hidden wounds of childhood trauma?. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 99-114.
- Danese, A., & Baldwin, J. R. (2017b). Hidden wounds? Inflammatory links between childhood trauma and psychopathology. *Annual review of psychology*, 68, 517-544.
- De Vente, W., Olff, M., Van Amsterdam, J. G. C., Kamphuis, J. H., & Emmelkamp, P. M. G. (2003). Physiological differences between burnout patients and healthy controls: blood pressure, heart rate, and cortisol responses. *Occupational and environmental medicine*, 60(suppl 1), i54-i61.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological bulletin*, 130(3), 355.
- Dunn, E. C., Soare, T. W., Zhu, Y., Simpkin, A. J., Suderman, M. J., Klengel, T., ... & Relton, C. L. (2019). Sensitive periods for the effect of childhood adversity on DNA methylation: results from a prospective, longitudinal study. *Biological psychiatry*, 85(10), 838-849.
- Ehlert, U., Gaab, J., & Heinrichs, M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Biological psychology*, 57(1-3), 141-152.
- Ellis, R., Fernandes, A., Simmons, J. G., Mundy, L., Patton, G., Allen, N. B., & Whittle, S. (2019). Relationships between adrenarcheal hormones, hippocampal volumes and depressive symptoms in children. *Psychoneuroendocrinology*, 104, 55-63.
- Elwenspoek, M. M., Hengesch, X., Leenen, F. A., Sias, K., Fernandes, S. B., Schaan, V. K., ... & Vögele, C. (2020). Glucocorticoid receptor signaling in leukocytes after early life adversity. *Development and psychopathology*, 32(3), 853-863.
- Engert, V., Efanov, S. I., Dedovic, K., Dagher, A., & Pruessner, J. C. (2011). Increased cortisol awakening response and afternoon/evening cortisol output in healthy young adults with low early life parental care. *Psychopharmacology*, 214(1), 261-268.
- Espejo, E. P., Hammen, C. L., Connolly, N. P., Brennan, P. A., Najman, J. M., & Bor, W. (2007). Stress sensitization and adolescent depressive severity as a function of childhood adversity: a link to anxiety disorders. *Journal of abnormal child psychology*, 35(2), 287-299.
- Evans, G. W., Li, D., & Whipple, S. S. (2013). Cumulative risk and child development. *Psychological*

- bulletin*, 139(6), 1342.
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American journal of preventive medicine*, 14(4), 245-258.
- Fernald, L. C., Burke, H. M., & Gunnar, M. R. (2008). Salivary cortisol levels in children of low-income women with high depressive symptomatology. *Development and Psychopathology*, 20(2), 423-436.
- Finkelhor, D., Ormrod, R. K., & Turner, H. A. (2007). Poly-victimization: A neglected component in child victimization. *Child abuse & neglect*, 31(1), 7-26.
- Frach, L., Tierling, S., Schwaiger, M., Moser, D., Heinrichs, M., Hengstler, J. G., ... & Kumsta, R. (2020). The mediating role of KITLG DNA methylation in the association between childhood adversity and cortisol stress reactivity does not replicate in monocytes. *Psychoneuroendocrinology*, 116, 104653.
- Franklin, T. B., Russig, H., Weiss, I. C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A., ... & Mansuy, I. M. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological psychiatry*, 68(5), 408-415.
- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010-1016.
- Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *International journal of Psychophysiology*, 72(1), 67-73.
- Frodl, T., & O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of disease*, 52, 24-37.
- Fuller-Rowell, T. E., Doan, S. N., & Eccles, J. S. (2012). Differential effects of perceived discrimination on the diurnal cortisol rhythm of African Americans and Whites. *Psychoneuroendocrinology*, 37(1), 107-118.
- Gassen, N. C., Chrousos, G. P., Binder, E. B., & Zannas, A. S. (2017). Life stress, glucocorticoid signaling, and the aging epigenome: implications for aging-related diseases. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 74, 356-365.
- Gill, J. M., Saligan, L., Woods, S., & Page, G. (2009). PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities. *Perspectives in psychiatric care*, 45(4), 262-277.
- Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 243-251.
- Goodyer, I. M., Croudace, T., Dudbridge, F., Ban, M., & Herbert, J. (2010). Polymorphisms in BDNF (Val66Met) and 5-HTTLPR, morning cortisol and subsequent depression in at-risk adolescents. *The British journal of psychiatry*, 197(5), 365-371.

- Gouin, J. P., Glaser, R., Malarkey, W. B., Beversdorf, D., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2012). Childhood abuse and inflammatory responses to daily stressors. *Annals of Behavioral Medicine*, 44(2), 287-292.
- Gustafsson, P. E., Anckarsäter, H., Lichtenstein, P., Nelson, N., & Gustafsson, P. A. (2010). Does quantity have a quality all its own? Cumulative adversity and up-and down-regulation of circadian salivary cortisol levels in healthy children. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1410-1415.
- Halligan, S. L., Herbert, J., Goodyer, I., & Murray, L. (2007). Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. *Biological psychiatry*, 62(1), 40-46.
- Harkness, K. L., Bruce, A. E., & Lumley, M. N. (2006). The role of childhood abuse and neglect in the sensitization to stressful life events in adolescent depression. *Journal of abnormal psychology*, 115(4), 730.
- Hart, H., & Rubia, K. (2012). Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Frontiers in human neuroscience*, 6, 52.
- He, Y., Fan, J., & Yang, J. (2020). An efficient acute stress response in Chinese individuals with high interdependent self-construal. *Anxiety, Stress, & Coping*, 1-14.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological psychiatry*, 49(12), 1023-1039.
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 693-710.
- Hengesch, X., Elwenspoek, M. M., Schaan, V. K., Larra, M. F., Finke, J. B., Zhang, X., ... & Schächinger, H. (2018). Blunted endocrine response to a combined physical-cognitive stressor in adults with early life adversity. *Child Abuse & Neglect*, 85, 137-144.
- Henry, B. F. (2020). Typologies of adversity in childhood & adulthood as determinants of mental health & substance use disorders of adults incarcerated in US prisons. *Child abuse & neglect*, 99, 104251.
- Herrera, A. Y., Hodis, H. N., Mack, W. J., & Mather, M. (2017). Estradiol therapy after menopause mitigates effects of stress on cortisol and working memory. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(12), 4457-4466.
- Ivy, A. S., Rex, C. S., Chen, Y., Dubé, C., Maras, P. M., Grigoriadis, D. E., ... & Baram, T. Z. (2010). Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *Journal of Neuroscience*, 30(39), 13005-13015.
- Jones, M. S., Burge, S. W., Sharp, S. F., & McLeod, D. A. (2020). Childhood adversity, mental health, and the

perpetration of physical violence in the adult intimate relationships of women prisoners: a life course approach. *Child Abuse & Neglect*, 101, 104237.

Jovanovic, T., Vance, L. A., Cross, D., Knight, A. K., Kilaru, V., Michopoulos, V., ... & Smith, A. K. (2017). Exposure to violence accelerates epigenetic aging in children. *Scientific reports*, 7(1), 1-7.

Juster, R. P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 2-16.

Kalia, V., & Knauf, K. (2020). Emotion regulation strategies modulate the effect of adverse childhood experiences on perceived chronic stress with implications for cognitive flexibility. *Plos one*, 15(6), e0235412.

Kaplow, J. B., Shapiro, D. N., Wardecker, B. M., Howell, K. H., Abelson, J. L., Worthman, C. M., & Prossin, A. R. (2013). Psychological and environmental correlates of HPA axis functioning in parentally bereaved children: Preliminary findings. *Journal of traumatic stress*, 26(2), 233-240.

Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., ... & Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. *Nature neuroscience*, 16(1), 33-41.

Kotozaki, Y., Takeuchi, H., Sekiguchi, A., Yamamoto, Y., Shinada, T., Araki, T., ... & Kawashima, R. (2014). Biofeedback-based training for stress management in daily hassles: an intervention study. *Brain and behavior*, 4(4), 566-579.

Krause, B. J., Artigas, R., Sciolla, A. F., & Hamilton, J. (2020). Epigenetic mechanisms activated by childhood adversity. *Epigenomics*, 12(14), 1239-1255.

Kuhlman, K. R., Geiss, E. G., Vargas, I., & Lopez-Duran, N. L. (2015). Differential associations between childhood trauma subtypes and adolescent HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology*, 54, 103-114.

Kuhlman, K. R., Chiang, J. J., Horn, S., & Bower, J. E. (2017). Developmental psychoneuroendocrine and psychoneuroimmune pathways from childhood adversity to disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 166-184.

La Rocque, C. L., Harkness, K. L., & Bagby, R. M. (2014). The differential relation of childhood maltreatment to stress sensitization in adolescent and young adult depression. *Journal of adolescence*, 37(6), 871-882.

Lim, G. B. (2020). Childhood adversity is associated with cardiovascular disease in later life. *Nature Reviews Cardiology*, 17(7), 384-384.

Linares, L. O., Stovall-McClough, K. C., Li, M., Morin, N., Silva, R., Albert, A., & Cloitre, M. (2008). Salivary cortisol in foster children: a pilot study. *Child abuse & neglect*.

- Lovallo, W. R. (2011). Do low levels of stress reactivity signal poor states of health?. *Biological psychology*, 86(2), 121-128.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews neuroscience*, 10(6), 434-445.
- MacMaster, F. P., & Kusumakar, V. (2004). Hippocampal volume in early onset depression. *BMC medicine*, 2(1), 2.
- MacMillan, H. L., Georgiades, K., Duku, E. K., Shea, A., Steiner, M., Niec, A., ... & Walsh, C. A. (2009). Cortisol response to stress in female youths exposed to childhood maltreatment: results of the youth mood project. *Biological psychiatry*, 66(1), 62-68.
- Majer, M., Nater, U. M., Lin, J. M. S., Capuron, L., & Reeves, W. C. (2010). Association of childhood trauma with cognitive function in healthy adults: a pilot study. *BMC neurology*, 10(1), 61.
- McFarland, D. C., Nelson, C., & Miller, A. H. (2020). Early childhood adversity in adult patients with metastatic lung cancer: Cross-sectional analysis of symptom burden and inflammation. *Brain, behavior, and immunity*, 90, 167-173.
- Malan-Müller, S., Seedat, S., & Hemmings, S. M. J. (2014). Understanding posttraumatic stress disorder: insights from the methylome. *Genes, Brain and Behavior*, 13(1), 52-68.
- Marini, S., Davis, K. A., Soare, T. W., Zhu, Y., Suderman, M. J., Simpkin, A. J., ... & Dunn, E. C. (2020). Adversity exposure during sensitive periods predicts accelerated epigenetic aging in children. *Psychoneuroendocrinology*, 113, 104484.
- McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., & Lambert, H. K. (2014). Childhood adversity and neural development: deprivation and threat as distinct dimensions of early experience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 578-591.
- McLaughlin, K. A., & Sheridan, M. A. (2016). Beyond cumulative risk: A dimensional approach to childhood adversity. *Current directions in psychological science*, 25(4), 239-245.
- McLaughlin, K. A., & Lambert, H. K. (2017). Child trauma exposure and psychopathology: mechanisms of risk and resilience. *Current opinion in psychology*, 14, 29-34.
- McLaughlin, K. A., Weissman, D., & Bitrán, D. (2019). Childhood adversity and neural development: a systematic review. *Annual review of developmental psychology*, 1, 277-312.
- Meinlschmidt, G., & Heim, C. (2005). Decreased cortisol awakening response after early loss experience. *Psychoneuroendocrinology*, 30(6), 568-576.
- Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-

- pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological bulletin*, 133(1), 25.
- Misiak, B., Frydecka, D., Stanczykiewicz, B., & Samochowiec, J. (2019). Peripheral Markers of Immune Response in Major Psychiatric Disorders: Where Are We Now and Where Do We Want to Be?. *Frontiers in psychiatry*, 10, 5.
- O'Connor, M., Slopen, N., Becares, L., Burgner, D., Williams, D. R., & Priest, N. (2020). Inequalities in the distribution of childhood adversity from birth to 11 years. *Academic pediatrics*, 20(5), 609-618.
- Ouellet-Morin, I., Odgers, C. L., Danese, A., Bowes, L., Shakoor, S., Papadopoulos, A. S., ... & Arseneault, L. (2011). Blunted cortisol responses to stress signal social and behavioral problems among maltreated/bullied 12-year-old children. *Biological psychiatry*, 70(11), 1016-1023.
- Parihar, V. K., Hattiangady, B., Kuruba, R., Shuai, B., & Shetty, A. K. (2011). Predictable chronic mild stress improves mood, hippocampal neurogenesis and memory. *Molecular psychiatry*, 16(2), 171-183.
- Parker, K. J., & Maestripieri, D. (2011). Identifying key features of early stressful experiences that produce stress vulnerability and resilience in primates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(7), 1466-1483.
- Post, R. M. (2016). Epigenetic basis of sensitization to stress, affective episodes, and stimulants: implications for illness progression and prevention. *Bipolar disorders*, 18(4), 315-324.
- Peckins, M. K., Dockray, S., Eckenrode, J. L., Heaton, J., & Susman, E. J. (2012). The longitudinal impact of exposure to violence on cortisol reactivity in adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 51(4), 366-372.
- Pryce, C. R., Ruedi-Bettschen, D., Dettling, A. C., & Feldon, J. (2002). Early life stress: long-term physiological impact in rodents and primates. *Physiology*, 17(4), 150-155.
- Rosso, I. M., Cintron, C. M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Young, A. D., & Yurgelun-Todd, D. A. (2005). Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biological psychiatry*, 57(1), 21-26.
- Roy, M. P. (2004). Patterns of cortisol reactivity to laboratory stress. *Hormones and Behavior*, 46(5), 618-627.
- Schmaal, L., Veltman, D. J., van Erp, T. G., Sämann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N., ... & Vernooij, M. W. (2016). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular psychiatry*, 21(6), 806-812.
- Seery, M. D., Holman, E. A., & Silver, R. C. (2010). Whatever does not kill us: cumulative lifetime adversity, vulnerability, and resilience. *Journal of personality and social psychology*, 99(6), 1025.
- Shalev, I., Hastings, W. J., Etzel, L., Israel, S., Russell, M. A., Hendrick, K. A., ... & Siegel, S. R. (2019). Early-life adversity is associated with differential gene expression in response to acute psychological stress: preliminary findings. *bioRxiv*, 727180.
- Shea, A. K., Streiner, D. L., Fleming, A., Kamath, M. V., Broad, K., & Steiner, M. (2007). The effect of depression,

- anxiety and early life trauma on the cortisol awakening response during pregnancy: preliminary results. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 1013-1020.
- Simpson, J., Helliwell, B., Varese, F., & Powell, P. (2020). Self-disgust mediates the relationship between childhood adversities and psychosis. *British Journal of Clinical Psychology*, 59(2), 260-275.
- Sjögren, E., Leanderson, P., & Kristenson, M. (2006). Diurnal saliva cortisol levels and relations to psychosocial factors in a population sample of middle-aged Swedish men and women. *International Journal of Behavioral Medicine*, 13(3), 193-200.
- Skelton, K., Ressler, K. J., Norrholm, S. D., Jovanovic, T., & Bradley-Davino, B. (2012). PTSD and gene variants: new pathways and new thinking. *Neuropharmacology*, 62(2), 628-637.
- Slopen, N., Kubzansky, L. D., McLaughlin, K. A., & Koenen, K. C. (2013). Childhood adversity and inflammatory processes in youth: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology*, 38(2), 188-200.
- Starr, L. R. , Dienes, K. , Stroud, C. B. , Shaw, Z. A. , Li, Y. I. , & Mlawer, F. , et al. (2017). Childhood adversity moderates the influence of proximal episodic stress on the cortisol awakening response and depressive symptoms in adolescents. *Development and Psychopathology*, 29(05), 1877-1893.
- Starr, L. R., Stroud, C. B., Shaw, Z. A., & Vrshek-Schallhorn, S. (2020). Stress sensitization to depression following childhood adversity: Moderation by HPA axis and serotonergic multilocus profile scores. *Development and Psychopathology*, 1-15.
- Steptoe, A., Hamer, M., & Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*, 21(7), 901-912.
- Sturge-Apple, M. L., Davies, P. T., Cicchetti, D., & Manning, L. G. (2012). Interparental violence, maternal emotional unavailability and children's cortisol functioning in family contexts. *Developmental psychology*, 48(1), 237.
- Sumner, J. A., Colich, N. L., Uddin, M., Armstrong, D., & McLaughlin, K. A. (2019). Early experiences of threat, but not deprivation, are associated with accelerated biological aging in children and adolescents. *Biological psychiatry*, 85(3), 268-278.
- Teschendorff, A. E., West, J., & Beck, S. (2013). Age-associated epigenetic drift: implications, and a case of epigenetic thrift?. *Human molecular genetics*, 22(R1), R7-R15.
- Trickett, P. K., Gordis, E., Peckins, M. K., & Susman, E. J. (2014). Stress reactivity in maltreated and comparison male and female young adolescents. *Child Maltreatment*, 19(1), 27-37.
- Tottenham, N., Hare, T. A., Quinn, B. T., McCarry, T. W., Nurse, M., Gilhooly, T., ... & Thomas, K. M. (2010).

Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental science*, 13(1), 46-61.

Trotman, G. P., Gianaros, P. J., Veldhuijzen van Zanten, J. J., Williams, S. E., & Ginty, A. T. (2019). Increased stressor-evoked cardiovascular reactivity is associated with reduced amygdala and hippocampus volume. *Psychophysiology*, 56(1), e13277.

Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*, 53(4), 865-871.

van Draanen, J. (2020). Unique roles of childhood poverty and adversity in the development of lifetime co-occurring disorder. *SSM-population health*, 10, 100540.

van Nierop, M., Lecci, A., Myin-Germeys, I., Collip, D., Viechtbauer, W., Jacobs, N., ... & van Winkel, R. (2018). Stress reactivity links childhood trauma exposure to an admixture of depressive, anxiety, and psychosis symptoms. *Psychiatry Research*, 260, 451-457.

Vigil, J. M., Geary, D. C., Granger, D. A., & Flinn, M. V. (2010). Sex differences in salivary cortisol, alpha-amylase, and psychological functioning following Hurricane Katrina. *Child Development*, 81(4), 1228-1240.

Vrshek-Schallhorn, S., Doane, L. D., Mineka, S., Zinbarg, R. E., Craske, M. G., & Adam, E. K. (2013). The cortisol awakening response predicts major depression: predictive stability over a 4-year follow-up and effect of depression history. *Psychological medicine*, 43(3), 483.

Watanabe, Y., Gould, E., & McEwen, B. S. (1992). Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain research*, 588(2), 341-345.

Weissman, D. G., Lambert, H. K., Rodman, A. M., Peverill, M., Sheridan, M. A., & McLaughlin, K. A. (2020). Reduced hippocampal and amygdala volume as a mechanism underlying stress sensitization to depression following childhood trauma. *Depression and anxiety*, 37(9), 916-925.

Wolf, E. J., Maniates, H., Nugent, N., Maihofer, A. X., Armstrong, D., Ratanatharathorn, A., ... & Logue, M. W. (2018). Traumatic stress and accelerated DNA methylation age: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 92, 123-134.

Zannas, A. S., Arloth, J., Carrillo-Roa, T., Iurato, S., Röh, S., Ressler, K. J., ... & Mehta, D. (2015). Lifetime stress accelerates epigenetic aging in an urban, African American cohort: relevance of glucocorticoid signaling. *Genome biology*, 16(1), 1-12.

Influence of childhood adversity on stress response and its neurophysiological mechanism

Abstract: Childhood adversity can significantly increase the risk of depression, anxiety and other psychological disorders. An abnormal stress response is one of the important factors causing these psychological disorders. Childhood adversity may affect the activation of the HPA axis and enhance or decrease the sensitivity of stress response. Severe childhood adversity may increase the sensitivity of individual stress response, but mild and moderate childhood adversity may also produce protective "stress inoculation" effect. This paper expounds the influence mechanism of childhood adversity on stress response from three aspects: brain function, immune system and epigenetics. Future research should pay attention to controlling irrelevant variables and further explore the influence of different childhood adversities on stress response.

Key words: childhood adversity, stress response, HPA axis, neural mechanism, inflammation, DNA methylation