

精神障碍冲动性攻击的相关机制研究进展

赵容 邵阳 谢斌

【关键词】 精神障碍； 冲动性攻击； 炎性因子； 心理社会因素； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.01.015

Research progress on relative mechanism of impulsive aggression in mental disorders ZHAO Rong, SHAO Yang, XIE Bin. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

【Key words】 Mental disorders; Impulsive aggression; Inflammatory factor; Psychosocial factor; Reviews

攻击是任何形式的有目的的伤害另一生物体而为该生物体所不愿接受的行为^[1], 是很多精神障碍的共同特征, 重性精神障碍攻击行为发生率为34%~70%。攻击行为有多种分类方法, 最常见的是将其分为“冲动性攻击”和“预谋性攻击”。冲动性攻击指无计划的、不可控的、非目标取向的爆发式攻击行为, 预谋性攻击则指有计划的、可控的、目标取向的攻击行为^[2]。冲动性攻击在间歇性爆发性障碍中尤为典型, 关于冲动性攻击的研究也多在相关领域开展。冲动性攻击的机制十分复杂, 目前的研究提示其发生可能受生物学因素、心理学因素、社会学因素以及它们之间相互作用的影响。本文围绕上述几个方面在精神障碍冲动性攻击行为的研究进展进行综述。

1 神经生化研究

1.1 神经递质 冲动性攻击行为神经递质的研究主要集中在5-羟色胺(5-HT)递质系统。大量的研究提示5-HT系统功能异常与冲动性攻击行为有着密切的联系^[3]。早期的研究表明, 5-HT系统活性降低是冲动性攻击行为的危险因素。但是, Coccaro和Lee^[4]通过对照研究发现, 在无严重暴力行为或自杀的人群中脑脊液5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole-acetic Acid, 5-HIAA)浓度与冲动性攻击呈正相关, 研究结果的不一致性可能是由于临床样本及脑脊液5-HIAA水平的异质性影响因素存在差异。5-HT转运体(Serotonin Transporter, 5-HTT)是一种对5-HT

具有高度亲和力的转运蛋白, 可以间接反映5-HT能神经纤维末梢的数量。Frankle等^[5]发现有冲动性攻击行为个体的前扣带回5-HTT可利用度下降, 提示前扣带回5-HT能神经纤维末梢分布异常, 这种异常可能导致情感和冲动调节障碍, 进而使得冲动性和攻击性增加。最近的一项PET研究结果与Frankle等的发现并不一致, 他们没有观察到间歇性爆发性障碍组前扣带回的5-HTT可利用度下降, 但发现间歇性爆发性障碍的无情特质与前扣带回的5-HTT可利用度呈正相关, 在控制无情特质和年龄后发现特质性攻击与前扣带回的5-HTT可利用度呈负偏相关, 研究者认为两项研究纳入被试的性别构成比及被试攻击行为严重程度不同可能导致研究结果的不一致, 并提出攻击行为至少存在反应性攻击和主动性攻击两类, 这两种形式并不是相互排斥的, 经常会同时存在, 并推测5-HT功能减低易于发生反应性攻击行为, 主动性攻击则与5-HT增加有关^[6]。Comai等^[7]也认为不同攻击类型与5-HT功能存在不同的关系, 5-HT假说只能解释冲动攻击行为, 预谋性攻击似乎与5-HT呈现正相关的关系。

色氨酸作为一种必需氨基酸是5-HT的前体物质, 色氨酸耗竭导致中枢5-HT浓度降低, 5-HT能系统功能减低。Lee等^[8]利用急性色氨酸耗竭方法探索5-HT调解攻击行为的机制, 研究发现, 男性间歇性爆发性障碍患者在色氨酸耗竭后其愤怒情绪水平有增加的趋势, 提示5-HT能系统功能紊乱导致男性患者认知和情感功能受损, 5-HT可利用度下降导致愤怒增加以及威胁感知偏差, 从而使个体有攻击性倾向。

冲动性攻击神经生化研究指出, 多种中枢神经

基金项目: 上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划项目(GWIV-5); 国家“十二五”科技支撑计划项目(2012BAK16B04)

作者单位: 200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通讯作者: 谢斌 Email: xiebin@smhc.org.cn

递质对攻击起调节作用,5-HT可能起抑制作用,而谷氨酸则发挥易化作用。Coccaro等^[9]通过对28例人格障碍患者和10名健康志愿者的研究发现脑脊液谷氨酸水平与两组被试的冲动性攻击呈正相关,结果与临床前研究一致,为人类攻击行为谷氨酸能假说提供初步支持。

1.2 炎性因子 以往在动物学以及一般人群中的研究表明,敌意、愤怒、攻击与某些炎性因子有关^[10],近年来在精神疾病患者中的研究也有类似发现。Coccaro等^[11]的研究发现,间歇性爆发性障碍患者血浆C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)的浓度显著高于对照组,多元回归分析显示冲动性攻击个体和健康对照外周CRP、IL-6含量与攻击呈正相关,但与冲动无关。升高的外周炎性因子可能通过直接影响某些调节攻击的重要脑区影响攻击行为。在人格障碍中研究发现,脑脊液可溶性白细胞介素1受体II型(Soluble Interleukin-1 Receptor II, sIL-1R II)与攻击行为史及攻击性人格特质呈正相关,而脑脊液IL-6含量与攻击未发现相关性,脑脊液CRP水平越高其发生冲动性攻击的可能性越大,但是对血浆CRP和攻击相关性进行分析并没有类似发现,结果与间歇性爆发性障碍相关研究不一致。可能是因为选取的研究对象不同,也有可能与外周和脑脊液的炎性因子水平存在差异有关^[12-13]。

在重性精神障碍患者中的研究也发现炎性因子与攻击存在一定的相关性,但是尚未见有关冲动性攻击的研究。Barzilay等^[14]回顾了213例住院精神分裂症患者的病历资料发现,在控制年龄、性别、体质量指数及吸烟等因素后,CRP水平升高的患者其住院期间攻击行为的发生率更高,提示精神分裂症患者的攻击行为与炎症反应可能存在某种联系。Das等^[15]的研究也发现,炎性细胞因子与重性精神障碍患者攻击行为显著相关。李豪喆等^[16]的研究显示,Th17相关细胞因子IL-17、IL-23和TGF- β 1水平与精神分裂症患者攻击行为呈正相关,Th17相关细胞因子参与体内自身免疫反应,提示伴有攻击行为的精神分裂症患者可能存在自身免疫功能的紊乱,高水平的Th17相关细胞因子可能是攻击行为潜在的生物标志物。国内一项研究表明,双相躁狂患者的攻击破坏行为的严重程度与基线期IL-17水平相关,提示躁狂急性期的攻击破坏行为可能是由于机体免疫异常引起炎性因子异常分泌所造成的^[17]。

如果炎性因子水平升高是致攻击行为的原因,那么对攻击行为进行有效治疗后,外周炎性介质水平应该降低,为验证这一假设Coccaro^[18]的团队设计了一项双盲随机安慰剂对照试验,3组受试者分别服

用氟西汀、双丙戊酸、安慰剂12周,与对照组比较,氟西汀治疗组和双丙戊酸治疗组攻击性没有得到明显改善,炎性标记物水平治疗前后也没有变化。他们认为出现这一结果主要有以下几点原因,第一,只对1/3(30/90)完成试验的受试者的数据进行了分析。第二,受试者都是社区招募的,这可能会限制研究结果的普遍性。第三,本试验的样本量较小,较大的样本量可能会发现有统计学意义的差异。虽然炎性因子与冲动性攻击关联性研究结果存在差异,但是这些研究均提示炎症与攻击行为密切相关。此外,炎性因子影响精神障碍患者攻击行为的相关机制仍需做进一步研究。

1.3 氧化应激 氧化应激是炎症反应的固有部分,已有证据提示炎症反应与攻击行为相关,那么氧化应激是否也与攻击行为有相关性。Coccaro等^[19]在他的研究中发现,有冲动性攻击行为的精神疾病患者血浆DNA氧化损伤生物标志物8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)和脂质氧化损伤生物标志物8-异前列腺素(8-isoprostane)的水平升高,这两种氧化应激标志物水平与攻击性呈正相关。氧化应激可能通过氧化损伤核酸或脂质,降低大脑细胞基本功能(如细胞膜的流动性、受体和酶的功能)而与攻击行为有关。如果该研究结果可以被重复,检验抗氧化剂及抗炎药治疗攻击行为的效果可能被纳入检测和干预冲动性攻击行为的策略。

2 脑影像学发现

精神障碍冲动性攻击影像学研究包括功能磁共振影像学研究和结构磁共振影像学研究两部分。研究结果说明调控冲动性攻击行为的神经环路及其功能十分复杂,皮层下环路,包括促进攻击性冲动产生的脑干和杏仁核;皮层边缘环路,即与决策和社会—情绪加工有关的眶额叶皮层和前扣带回以及参与情绪管理和冲动动机产生的额顶区等脑区的结构或功能异常均可使冲动性攻击行为的易感性增加^[20-21]。

Coccaro等^[22]的研究结果显示,注视愤怒情绪面孔图片时,与健康对照者相比,冲动性攻击组表现出左侧杏仁核激活显著增强而眶额叶皮层激活降低的激活模式,且左侧杏仁核的激活程度与攻击行为史呈正相关,冲动攻击行为可能与杏仁核—眶额叶皮层功能紊乱有关。此外,功能连接分析显示,在面孔加工任务过程中,对照组杏仁核的活动与内侧眶额叶皮层呈负相关,而冲动性攻击组没有发现杏仁核与眶额叶皮层之间的存在功能连接,提示杏仁核—眶额叶皮层环路解耦连可能与攻击性障碍的神经病理生理有关。

结构磁共振结合形态测定分析发现,杏仁核和

海马局部的、向内的变形严重程度与患者的冲动、攻击有关, 杏仁核和海马的变形提示这些结构内的神经元受损, 杏仁核基底外侧核/中央核神经元异常可能导致情绪反应调节障碍, 海马的细胞受损可能与冲动性攻击个体的认知模式和情绪问题有关。考虑到病理性冲动性攻击行为在儿童早期就有可能出现且伴随患者一生, 本研究观察到的形态异常可能是由于基因和/或基因-环境交互作用影响大脑和额叶-边缘环路发育^[23]。最近Lee等^[24]通过弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)检测显示上纵束各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)值与冲动性攻击的严重程度呈负相关, 上纵束FA降低表明额叶与顶叶之间的连接性受损, 之前的研究表明上纵束FA有一定的遗传性, 提示遗传因素在冲动性攻击的神经病理机制中起作用。

3 分子遗传学研究

双生子研究和家系研究表明冲动性攻击有一定的遗传性, 遗传度为44%~72%^[25]。但是目前尚不清楚哪些基因对冲动性攻击和预谋性攻击进行调控, 值得注意的是, 许多具有基因重排的个体被报道有攻击、冲动和情感障碍。研究者在1例间歇性暴发性障碍患者中发现1q21.1区长度为1.35 Mbp的缺失, 这种缺失在有焦虑/抑郁、反社会行为、攻击行为症状的个体中也有报道。在另一例冲动性攻击患者基因组中发现16q22.3q23.1区的新发缺失, 包括3个RefSeq基因(MLKL, FA2H和WDR59)的全部缺失和2个基因(RFWD3和ZNRF1)的部分缺失。FA2H和ZNRF1基因与神经轴突的形成和绝缘有关, 据报道伴有严重攻击行为的精神分裂症和间歇性暴发性障碍患者脑白质的完整性降低, 提示FA2H和ZNRF1基因的破坏造成神经系统维护和修复功能缺陷, 导致个体更易患伴有攻击行为的神经精神疾病。基因重排可能与冲动性攻击行为有关, 但环境因素及生活经历对个体是否发病也起了至关重要的作用^[25]。

4 社会心理学研究

个体生活的环境及经历对其冲动性攻击有重要的影响。家庭环境往往对个体的不良行为有重要影响。Lee等^[26]发现父母关爱与攻击和冲动呈负相关, 而父母控制与攻击和冲动呈正相关。Nickerson等^[27]的研究发现, 童年创伤暴露使个体成年后病理性冲动性攻击障碍易感性增加, 严重童年创伤经历可能妨碍情绪调节能力的发展, 情绪调节能力缺陷导致愤怒爆发和边缘型人格障碍症状。

冲动性攻击行为可能是情绪调节障碍的结果。Fettich等^[28]的研究结果显示, 间歇性暴发性障碍患者普遍存在情绪失调异常, 与其他精神病患者相

比, 间歇性暴发性障碍患者在缺乏明确负性情绪触发的情况下更可能出现负性情绪唤醒, 对明确存在的应激源有更强烈的负性情绪反应, 这种病态性情绪体验模式可能会导致更频繁或持久的负性情绪体验。鉴于负性情绪使人痛苦的性质, 伴有频繁和强烈的负性情绪的患者更容易发生冲动性攻击, 已识别的情绪加工和管理功能缺陷是否可以作为冲动性攻击的危险因素还需进一步研究进行阐明。有证据表明精神障碍患者的情商较低^[29], 研究发现, 与健康对照和精神病对照组相比, 间歇性暴发性障碍患者的策略情商(Strategic Emotional Intelligence)降低, 提示他们在理解情绪和管理情绪方面存在缺陷, 值得注意的是, 攻击和冲动与策略情商呈负相关, 说明个体策略情商越低其攻击(冲动)越高。此外, 有冲动性攻击行为的患者敌意认知明显高于对照组, 敌意认知与攻击呈正相关且与策略情商呈负相关。进一步分析显示策略情商与攻击行为的关系完全可以由敌意认知(敌意性归因和敌意思想)解释, 策略情商降低可能导致个体对威胁的感知和处理出现偏差, 敌意性归因偏差和敌意思想使患者对于即使是很小的威胁刺激也倾向于做出攻击反应, 因此提高策略情商和减少敌意认知的干预措施可能成为减少精神障碍患者攻击行为的关键^[30]。

综上所述, 目前对冲动性攻击的研究已获得一些重要发现, 但是许多发现还不明确。尽管研究提示某些因素与攻击行为有关, 但其作用机制尚不清楚, 将来仍需要对这些机制继续深入探讨。此外, 冲动性攻击是一种复杂的行为, 可能由多种因素相互作用导致, 因此, 仅针对某一个方面进行研究可能很难完全阐明冲动性攻击的病理生理机制, 未来综合考察神经生物学因素与心理社会学因素对冲动性攻击行为的影响, 探索因素间的相互作用, 将更有意义。

参 考 文 献

- [1] 王小平. 攻击行为的研究进展[J]. 国外医学:精神病学分册, 1995, 22(1):23-27.
- [2] 曹丛, 王美萍, 张文新, 等. 主动性攻击和反应性攻击的遗传基础研究述评[J]. 心理科学进展, 2012, 20(12):2 001-2 010.
- [3] Coccaro EF, Fanning JR, Phan KL, et al. Serotonin and impulsive aggression[J]. CNS Spectr, 2015, 20(3):295-302.
- [4] Coccaro EF, Lee R. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid: reciprocal relationships with impulsive aggression in human subjects[J]. J Neural Transm (Vienna), 2010, 117(2):241-248.
- [5] Frankle WG, Lombardo I, New AS, et al. Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [¹¹C]MeN 5652 [J]. Am J Psychiatry, 2005, 162(5):915-923.

- [6] van de Giessen E, Rosell DR, Thompson JL, et al. Serotonin transporter availability in impulsive aggressive personality disordered patients: a PET study with [¹¹C]DASB[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 58:147-154.
- [7] Comai S, Bertazzo A, Vachon J, et al. Tryptophan via serotonin/kynurenine pathways abnormalities in a large cohort of aggressive inmates: markers for aggression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 70:8-16.
- [8] Lee RJ, Gill A, Chen B, et al. Modulation of central serotonin affects emotional information processing in impulsive aggressive personality disorder[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(3):329-335.
- [9] Coccaro EF, Lee R, Vezina P. Cerebrospinal fluid glutamate concentration correlates with impulsive aggression in human subjects[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(9):1 247-1 253.
- [10] Zalcman SS, Siegel A. The neurobiology of aggression and rage: role of cytokines[J]. *Brain Behav Immun*, 2006, 20(6):507-514.
- [11] Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Elevated plasma inflammatory markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(2):158-165.
- [12] Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokines and aggression in personality disordered subjects[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(7):pyv001.
- [13] Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Cerebrospinal fluid and plasma C-reactive protein and aggression in personality-disordered subjects: a pilot study[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(2):321-326.
- [14] Barzilay R, Lobel T, Krivoy A, et al. Elevated C-reactive protein levels in schizophrenia inpatients is associated with aggressive behavior[J]. *Eur Psychiatry*, 2016, 31:8-12.
- [15] Das S, Deuri SK, Sarmah A, et al. Aggression as an independent entity even in psychosis- the role of inflammatory cytokines[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 292:45-51.
- [16] Li H, Zhang Q, Li N, et al. Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 246:700-706.
- [17] 李豪喆, 洪武, 汪作为, 等. 外周血IL-17蛋白表达与双相躁狂破坏攻击行为的相关性[J]. *法医学杂志*, 2016, 32(1):40-44.
- [18] Coccaro EF, Lee R, Breen EC, et al. Inflammatory markers and chronic exposure to fluoxetine, divalproex, and placebo in intermittent explosive disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 229(3):844-849.
- [19] Coccaro EF, Lee R, Gozal D. Elevated Plasma Oxidative Stress Markers in Individuals With Intermittent Explosive Disorder and Correlation With Aggression in Humans[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(2):127-135.
- [20] Coccaro EF, Sripada CS, Yanowitch RN, et al. Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(12):1 153-1 159.
- [21] 刘凤菊, 谢斌, 李欣. 基于ReHo方法的精神分裂症患者攻击行为的静息态fMRI研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2014, 14(2):127-129;133.
- [22] Coccaro EF, McCloskey MS, Fitzgerald DA, et al. Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(2):168-178.
- [23] Coccaro EF, Lee R, McCloskey M, et al. Morphometric analysis of amygdala and hippocampus shape in impulsively aggressive and healthy control subjects[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 69:80-86.
- [24] Lee R, Arfanakis K, Evia AM, et al. White Matter Integrity Reductions in Intermittent Explosive Disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(11):2 697-2 703.
- [25] Vu TH, Coccaro EF, Eichler EE, et al. Genomic architecture of aggression: rare copy number variants in intermittent explosive disorder[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011, 156B(7):808-816.
- [26] Lee R, Meyerhoff J, Coccaro EF. Intermittent Explosive Disorder and aversive parental care[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 220(1/2):477-482.
- [27] Nickerson A, Aderka IM, Bryant RA, et al. The relationship between childhood exposure to trauma and intermittent explosive disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 197(1/2):128-134.
- [28] Fettich KC, McCloskey MS, Look AE, et al. Emotion regulation deficits in intermittent explosive disorder[J]. *Aggress Behav*, 2015, 41(1):25-33.
- [29] Ermer E, Kahn RE, Salovey P, et al. Emotional intelligence in incarcerated men with psychopathic traits[J]. *J Pers Soc Psychol*, 2012, 103(1):194-204.
- [30] Coccaro EF, Solis O, Fanning J, et al. Emotional intelligence and impulsive aggression in Intermittent Explosive Disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 61:135-140.

(收稿日期:2016-11-30)