

自杀风险生物标志物的研究现状

娄月 胡建

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心

通信作者: 胡建, Email: hujian0451@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.020

【摘要】 自杀是一种复杂的社会现象,受心理、生物、环境等多种因素的相互作用。到目前为止,临床医师评估患者自杀风险的最佳方法是筛查患者的自杀未遂史。然而,近期研究发现神经生物学可能对自杀风险具有预测价值。现对有关自杀风险生物标志物的国内外研究进行归纳性介绍。

【关键词】 自杀; 预测; 标志物; 综述

Research situation of suicide risk biomarkers Lou Yue, Hu Jian

Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Hu Jian, Email: hujian0451@163.com

【Abstract】 Suicide is a complex social phenomenon, which is affected by psychological, biological and environmental factors. To date, the best method for clinicians to assess a patient's suicide risk is to screen for a patient's history of attempted suicide. However, recent studies have found that neurobiology may have predictive value for suicide risk. This paper summarizes the research on suicide risk biomarkers in China and abroad.

【Key words】 Suicide; Predict; Biomarkers; Review

自杀是个体自愿采取各种手段结束自己生命的行为。目前公认的自杀表现主要有:自杀意念、自杀未遂(自杀企图/自杀行为)和自杀完成(自杀死亡)。过去几十年的研究揭示了自杀神经生物学机制的复杂性,并试图寻找能预测自杀风险的生物标志物,目前已经发现在5-羟色胺(5-HT)系统、应激系统、神经可塑性、脂质代谢、免疫炎症等方面可能存在较有意义的指标。笔者检索了近二十年来关于自杀神经生物学指标的相关文献,对这些潜在的自杀风险标志物进行综述,旨在提高自杀风险评估的准确性,从而预防自杀的发生。

一、神经递质

1. 5-HT系统: 5-HT系统一直以来都被认为在自杀的神经生物学中扮演着重要的角色。5-HT主要由脑干背侧核和中缝核的5-HT能神经元合成。早期研究发现,在自杀死亡者死后的脑干中,5-HT及其主要代谢产物5-羟基吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)的水平降低,提示其在脑干中的合成受损。而最近的一项研究则得出相反的结果:与对照组相比,自杀死亡者脑干中的5-HT和5-HIAA水平升高,研究者认为这种升高反映了自杀死亡者血清5-HT能神经传递的受损,而不是其合成受

损^[1]。另外,在有自杀企图者的脑脊液中也检测到5-HIAA浓度降低,且这种降低在多种精神疾病中的自杀未遂者中均有发现,如重度抑郁障碍、精神分裂症等,被认为可能是独立于精神疾病的一个自杀风险标志物^[2]。

这些发现使研究者们开始从5-HT的相关基因中寻找自杀的遗传标记。目前,色氨酸羟化酶(human tryptophan hydroxylase, TPH)基因最受关注。TPH1和TPH2是TPH的两种不同亚型,位于两种不同的染色体上,是5-HT生物合成中的限速酶。TPH1的多态性与自杀企图有关,但不参与自杀的完成^[3]。对TPH2的研究发现,自杀者腹侧前额叶皮层中的TPH2 mRNA水平增加,且TPH2启动子区域中的特异性单核苷酸多态性对TPH2 mRNA表达有显著影响^[4]。这些数据与先前的发现一致,说明TPH2基因可能是一个值得进一步研究的方向,以期更好地解释其在自杀中的作用。

2. 去甲肾上腺素系统: 去甲肾上腺素系统常被认为与自杀有关,脑干蓝斑是脑内去甲肾上腺素的主要来源,有研究表明,自杀死亡者脑干去甲肾上腺素水平降低,酪氨酸羟化酶活性及与 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体结合的数量高于健康人。自杀可视为脑干

蓝斑对应激所发生的过度反应,从而使蓝斑长期活化,导致去甲肾上腺素耗竭。另有一些对自杀死亡者脑组织的研究显示,自杀死亡者的豆状核中去甲肾上腺素浓度降低,额叶皮质 β -肾上腺素能受体数目明显增多^[5]。

二、下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)是一个重要的应激反应系统,应激作用于HPA轴促进皮质醇的释放,皮质醇可作用于海马和其他边缘系统,引起细胞结构、代谢和突触传递的改变,导致心境改变和认知障碍。已经在抑郁和自杀的患者中观察到HPA轴的功能失调,而长期应用抗抑郁药则可逆转HPA轴的过度激活^[6]。地塞米松抑制试验可以用来检测HPA轴的活性,皮质醇的脱抑制表明HPA轴活动过度。有研究表明,在尝试自杀的个体中,血浆和脑脊液皮质醇水平高于健康对照组及非自杀未遂抑郁症患者^[7],且高皮质醇水平与皮质醇的脱抑制与自杀行为的致命程度和自杀完成密切相关^[8],另外,早期生活逆境(early-life adversity, ELA)会增加自杀行为的风险,在自杀中起着关键作用,有研究发现与无ELA自杀死亡者相比,ELA自杀死亡者海马区糖皮质激素受体mRNA的表达减少,说明ELA在自杀中的作用与HPA轴的失调有关^[9]。最近还有研究显示,糖皮质激素受体基因NR3C1的多态性及参与糖皮质激素受体作用的伴侣蛋白FKBP5的基因多态性,均与抑郁症的自杀企图有关^[10]。以上研究表明,HPA轴的活性变化可能对抑郁症患者的自杀风险有预测作用。

三、神经营养因子

神经营养因子是促进神经元存活、发育和功能分化的一组蛋白质。在各种神经营养因子中,脑源性神经营养因子(BDNF)在神经可塑性中的作用以及多种精神障碍的发病机制中备受关注。抑郁症患者外周血BDNF水平较低,而抗抑郁治疗可升高BDNF水平^[11]。在自杀死亡个体的死后大脑中检测到中枢BDNF及BDNF的mRNA水平降低。Karege等^[12]比较了抑郁症自杀患者与非抑郁自杀患者的海马和前额皮质的BDNF水平,发现二者无差异,表明与抑郁症相比,自杀和BDNF的潜在联系更为密切。国内外均有研究表明,相比于无自杀行为的抑郁症患者,有自杀行为的抑郁症患者血清BDNF水平显著下降^[13-14]。

四、血清脂质

许多研究已表明,脂质也可能在自杀的病理生

理过程中起作用。迄今为止,这一领域研究较多的标志物包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。流行病学研究报道了低血清TC和自杀之间的重要联系,研究发现,血清TC水平最低的四分位数人群自杀死亡的风险比TC水平最高四分位数人群高出6倍多^[15]。还有研究显示,自杀患者血清TC、TG、HDL-C及LDL-C水平均显著低于非自杀患者及健康对照组,但关于HDL-C的研究有些争议,有项早期的研究表明血清HDL-C水平的降低只在男性患者中出现,而近期的研究结果却恰恰相反,表明这种降低只在女性患者中出现,因此,其性别上的差异还需进一步研究证实^[16-17]。低血清胆固醇水平也与抑郁症有关,然而,大量关于精神障碍患者的研究支持其在自杀中的独立作用^[18]。另外,与使用非暴力方法的自杀患者相比,使用更致命或暴力方法的自杀患者血清胆固醇水平更低^[19]。这些证据表明低血清脂质水平在自杀行为中具有潜在的独立作用,尤其是在急性期和暴力形式中。且血清脂质水平的趋势在不同自杀表现的患者中是一致的,这意味着低血清脂质水平作为一个潜在的生物标志物不仅可用于预测自杀行为,还包括自杀意念、自杀死亡,甚至自杀倾向。

低血清脂质与自杀的相关性可能和中枢5-HT及BDNF水平有关。人类和动物研究都表明,冲动和暴力的攻击性可通过低血脂和低5-HT介导自杀行为^[20]。低胆固醇水平可触发膜失稳和5-HT转运蛋白的失活,从而导致中枢5-HT功能减退。BDNF能调节胆固醇代谢,促进突触发育。脂质筏由BDNF调节,其完整性对BDNF的信号转导至关重要,因此,有研究认为低血脂水平之所以与自杀有关,可能是通过其对BDNF的作用^[21]。应该进一步研究这些系统之间的复杂相互作用,以便更好地理解其与自杀之间的关系。

五、免疫炎症

鉴于免疫炎症与HPA轴和5-HT前体的联系,促炎性细胞因子和其他炎症标志物长期以来一直受到关注。自杀风险研究的主要炎症标志物有白细胞介素类(IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10)、C-反应蛋白、犬尿氨酸、喹啉酸、吡啶羧酸、肿瘤坏死因子 α 、干扰素 α 和干扰素 γ 。其中研究最多的细胞因子是IL-1 β 和IL-6。大量研究报道,与无自杀倾向患者和健康对照组相比,有自杀倾向患者的血清IL-1 β 和IL-6均显著升高,且在自杀死亡患者的前额皮质

中也检测到两者水平的升高^[22],而另有研究显示外周血IL-2水平显著下降,IL-10和C-反应蛋白水平显著增加,脑脊液IL-8水平降低^[23]。在很多不同疾病诊断的自杀风险患者中都报道了细胞因子的改变,包括重性抑郁障碍、精神分裂症和双相情感障碍,这说明细胞因子和自杀风险之间的相关性可能是独立于精神疾病诊断的^[24]。

除细胞因子外,近期犬尿氨酸通路相关的炎症标志物如犬尿氨酸、喹啉酸、吡啶羧酸、色氨酸等逐渐成为研究热点。越来越多的证据表明,自杀患者中的免疫炎症与犬尿氨酸通路失调有关,并可能通过谷氨酸能神经传递的改变而增加自杀风险。研究发现相比健康对照组,自杀未遂者脑脊液中喹啉酸水平较高,且喹啉酸水平与IL-6水平及自杀意念得分均呈正相关。这种差异在自杀行为刚发生过时最明显,尽管随着时间的推移差异逐渐减小,但仍有统计学意义^[25]。与健康对照组相比,自杀未遂组的脑脊液和血浆中吡啶羧酸水平较低。在自杀未遂组中,暴力尝试自杀者比非暴力尝试自杀者有更高的喹啉酸水平,但吡啶羧酸水平无差异^[26]。然而,这些研究缺乏以精神障碍患者为对照组,这使我们很难将这些标志物与精神障碍的相关性和与自杀的相关性分开来解释。而近期两项研究分别比较了青少年与成人伴自杀抑郁症患者(包括自杀未遂者和伴自杀意念者)、不伴自杀抑郁患者和健康对照者的血浆犬尿氨酸和色氨酸,结果一致表明,与健康对照组和不伴自杀患者组相比,伴自杀患者组血浆中的色氨酸水平和犬尿氨酸/色氨酸比值均较高^[27-28]。这些结果说明犬尿氨酸通路代谢物可能是值得进一步研究的自杀风险生物标志物。

六、小结与展望

综上所述,在自杀风险的生物标志物研究中,已经发现许多值得重视的指标,且这些指标大多相互关联,如5-HT系统中的代谢产物及相关基因、脑干去甲肾上腺素水平、HPA轴中皮质醇的脱抑制及相关基因、BDNF及其主要受体、血清脂质水平、免疫炎症细胞因子及其他炎症标志物。因此,可能需要一组生物标志物而非单一的生物标志物来识别处于自杀风险中的个体。未来进一步的研究可考虑涉及多个精神疾病诊断组,检测来自不同系统的多个生物标志物,以探索评估自杀风险的综合生物学模型。

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 资料收集与整理及论文撰写为姜月,选题设计及论文修改为胡建

参 考 文 献

- [1] Bach H, Huang YY, Underwood MD, et al. Elevated serotonin and 5-HIAA in the brainstem and lower serotonin turnover in the prefrontal cortex of suicides [J]. *Synapse*, 2014, 68(3): 127-130. DOI: 10.1002/syn.21695.
- [2] 翟书涛. 自杀原因的研究现状 [J]. *中华精神科杂志*, 2002, 35(2): 65-68. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7884.2002.02.001.
- [3] Leboyer M, Slama F, Siever L, et al. Suicidal disorders: a nosological entity perse [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2005, 133C(1): 3-7. DOI: 10.1002/ajmg.c.30040.
- [4] Perroud N, Neidhart E, Petit B, et al. Simultaneous analysis of serotonin transporter, tryptophan hydroxylase 1 and 2 gene expression in the ventral prefrontal cortex of suicide victims [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B(4): 909-918. DOI: 10.1002/ajmg.b.31059.
- [5] 赵汉清. 危机干预与自杀预防(三) 自杀的生物学标志研究现状(综述) [J]. *临床精神医学杂志*, 1997, 7(5): 279-281.
- [6] López JF, Vázquez DM, Chalmers DT, et al. Regulation of 5-HT receptors and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Implications for the neurobiology of suicide [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 836: 106-134. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb52357.x.
- [7] Chatzittofis A, Nordström P, Hellström C, et al. CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(10): 1280-1287. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.02.002.
- [8] Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(5): 748-753. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.5.748.
- [9] Labonte B, Yerko V, Gross J, et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(1): 41-48. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.01.034.
- [10] Yin H, Galfalvy H, Pantazatos SP, et al. Glucocorticoid Receptor-Related Genes: Genotype and Brain Gene Expression Relationships to Suicide and Major Depressive Disorder [J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33(6): 531-540. DOI: 10.1002/da.22499.
- [11] Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6): 527-532. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005.
- [12] Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 136(1-2): 29-37. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2004.12.020.
- [13] 谢林珠, 张晓斌, 张玉梅, 等. 抑郁症患者自杀行为与血清脑源性神经营养因子水平的关系 [J]. *临床精神医学杂志*, 2011, 21(5): 317-319.
- [13] Xie LZ, Zhang XB, Zhang YM, et al. A study of the suicidal behavior in depressive patients and the serum brain-derived neurotrophic factor levels [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2011, 21(5): 317-319.
- [14] Grah M, Mihanovic M, Ruljancic N, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a suicide factor in mental disorders [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2014, 26(6): 356-363. DOI: 10.1017/neu.2014.27.

· 综述 ·

线粒体动力学紊乱在精神分裂症中作用的研究进展

汪崇泽 费慧 孟美玲 谢帆

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(汪崇泽、费慧、谢帆); 201823 上海市嘉定区精神卫生中心(孟美玲)

通信作者: 孟美玲, Email: mengmeiling123@126.com; 谢帆, Email: wangchongze@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.021

【摘要】线粒体是细胞的能量加工厂,线粒体代谢与线粒体动力学密切相关。研究表明线粒体动力学障碍在神经发育中有重要的影响,与精神分裂症紧密相关。本文就动力学异常与神经发育及精神分裂症的相关性作一综述。

【关键词】精神分裂症; 线粒体动力学; 综述

Research progress of the role of mitochondrial dynamics disorders in schizophrenia Wang Chongze, Fei Hui, Meng Meiling, Xie Fan

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Wang CZ, Fei H, Xie F); Shanghai Jiading District Mental Health Center, Shanghai 201823, China (Meng ML)

Corresponding authors: Meng Meiling, Email: mengmeiling123@126.com; Xie Fan, Email: wangchongze@126.com

【Abstract】Mitochondria are energy processing plants for cells. Mitochondrial metabolism is closely related to mitochondrial dynamics which plays the key role in nervous system development. Recent studies show that mitochondrial dynamics disorders has been thought to contribute to the pathophysiology of schizophrenia.

- [15] Ellison LF, Morrison HI. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide [J]. Epidemiology, 2001, 12(2): 168-172. DOI: 10.2307/3703618.
- [16] Golier JA, Marzuk PM, Leon AC, et al. Low serum cholesterol level and attempted suicide [J]. Am J Psychiatry, 1995, 152(3): 419-423. DOI: 10.1176/ajp.152.3.419.
- [17] Bocchetta A, Chillotti C, Carboni G, et al. Association of personal and familial suicide risk with low serum cholesterol concentration in male lithium patients [J]. Acta Psychiatr Scand, 2001, 104(1): 37-41. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2001.00374.x.
- [18] 沈宗霖, 程宇琪, 叶靖, 等. 有无自杀意念抑郁症患者血脂水平与 P300 的相关性 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(7): 435-438. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2015.07.011.
- [19] Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Serum leptin and cholesterol values in violent and non-violent suicide attempters [J]. Psychiatry Res, 2008, 158(1): 87-91. DOI: 10.1016/j.psychres.2003.05.002.
- [20] Jokinen J, Nordström AL, Nordström P. Cholesterol, CSF 5-HIAA, violence and intent in suicidal men [J]. Psychiatry Res, 2010, 178(1): 217-219. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.07.020.
- [21] Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development [J]. J Neurosci, 2007, 27(24): 6417-6427. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0690-07.2007.
- [22] Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, et al. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior [J]. Psychoneuroendocrinology, 2016, 63: 296-310. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.008.
- [23] Ducasse D, Olié E, Guillaume S, et al. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior [J]. Brain Behav Immun, 2015, 46: 203-211. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.004.
- [24] Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, et al. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis [J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(9): 1119-1133. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.018.
- [25] Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality [J]. Brain Behav Immun, 2015, 43: 110-117. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.07.012.
- [26] Brundin L, Sellgren CM, Lim CK, et al. An enzyme in the kynurenine pathway that governs vulnerability to suicidal behavior by regulating excitotoxicity and neuroinflammation [J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(8): e865. DOI: 10.1038/tp.2016.133.
- [27] Bradley KA, Case JA, Khan O, et al. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder [J]. Psychiatry Res, 2015, 227(2/3): 206-212. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.031.
- [28] Messaoud A, Mensi R, Douki W, et al. Reduced peripheral availability of tryptophan and increased activation of the kynurenine pathway and cortisol correlate with major depression and suicide [J]. World J Biol Psychiatry, 2018, 23: 1-9. DOI: 10.1080/15622975.2018.1468031.

(收稿日期: 2018-10-12)

(本文编辑: 戚红丹)