

# 精神分裂症暴力和攻击行为的生物学研究进展

潘忠德 鞠培俊 朱翠珍

200061 司法鉴定科学研究院 上海市法医学重点实验室 司法部司法鉴定重点实验室 上海市司法鉴定专业技术服务平台(潘忠德); 201100 上海市精神卫生中心 上海交通大学医学院 上海市重性精神病重点实验室(鞠培俊); 230022 安徽医科大学附属心理医院 合肥市第四人民医院 安徽省精神卫生防治中心(朱翠珍)

通信作者: 朱翠珍, Email: zhucuihenhi@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.12.001

**【摘要】** 精神分裂症暴力和攻击行为已经成为影响社会和公共卫生问题之一, 研究显示精神分裂症患者的暴力犯罪率高于一般人群的4~7倍。遗传、神经生化和代谢等生物学因素在精神分裂症患者的暴力和攻击行为中起到重要作用。因此, 针对精神分裂症暴力和攻击行为的生物学机制研究具有重要现实意义。现针对精神分裂症暴力和攻击行为的生物学研究进展进行综述。

**【关键词】** 精神分裂症; 暴力; 攻击性行为; 基因; 神经递质; 炎症因子

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金资助项目(81801881); 中央级科研院所科研专项资金资助项目(GY2020G-3); 上海市“科技创新行动计划”社会发展科技攻关项目(20dz1200300); 国家重点研发计划项目(2016YFC0800701); 合肥市第四人民医院内科研项目(HFSY2020YB21)

**Biological research progress on violence and aggressive behavior in schizophrenia** Pan Zhongde, Ju Peijun, Zhu Cuizhen

Academy of Forensic Science, Shanghai Key Lab of Forensic Medicine, Key Lab of Forensic Science, Ministry of Justice, Forensic Service Platform, Shanghai 200061, China (Pan ZD); Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201100, China (Ju PJ); Affiliated Psychological Hospital of Anhui Medical University, Hefei Fourth People's Hospital, Anhui Mental Health Center, Hefei 230022, China (Zhu CZ)

Corresponding author: Zhu Cuizhen, Email: zhucuihenhi@163.com

**【Abstract】** Violent and aggressive behaviors in schizophrenia has become one of the problems affecting society and public health. Studies have shown that the violent crime rate of schizophrenia patients is 4-7 times higher than that of the general population. Biological factors such as genetics, neurobiochemistry and metabolism play important roles in the violent and aggressive behaviors of patients with schizophrenia. Therefore, it is of great significance to study the biological mechanism of violence and aggressive behavior in schizophrenia. This review focuses on the biological research progress of violence and aggressive behavior in schizophrenia.

**【Key words】** Schizophrenia; Violence; Aggressive behavior; Genes; Neurotransmitters; Inflammatory factors

**Fund programs:** The Youth Fund of Natural Science Foundation of China (81801881); Special Funds of Central Scientific Research Institutes (GY2020G-3); "Technology Innovation Action Plan" of Social Development and Technology Tackling Project of Shanghai (20dz1200300); National Key Research and Development Project (2016YFC0800701); Hefei Fourth People's Hospital Scientific Research Program (HFSY2020YB21)

流行病学研究发现, 精神障碍患者的暴力犯罪行为比例高于一般人群<sup>[1-3]</sup>, 存在精神健康问题的囚犯常违反监狱规则, 参与监狱违法和暴力事件<sup>[4-7]</sup>, 且暴力犯罪行为与精神病性症状高度相关。目前,

就精神分裂症高暴力行为的相关性研究存在众多争议, 有研究数据显示, 精神分裂症患者的暴力犯罪率高于一般人群的4~7倍, 针对语言和身体的攻击行为达到4~6倍<sup>[8-9]</sup>。但也有数据提示精神分裂症

患者暴力行为与一般人群并无区别<sup>[10]</sup>；有研究还显示，精神分裂症合并药物滥用患者的敌对行为是减少的<sup>[11]</sup>。流行病学调查发现，精神分裂症患者的暴力犯罪带来的经济损失占发达国家国民生产总值的5%，占不发达国家的国民生产总值的14%，这给社会带来了巨大的安全隐患，已经成为严重的社会问题和公共卫生问题之一<sup>[12]</sup>。

遗传因素、社会文化因素和精神疾病本身的特质等因素的交互作用成为精神分裂症暴力和攻击行为的主要原因。最新的研究显示，生物因素在精神分裂症患者的暴力和攻击行为中起到突出作用。因此，针对精神分裂症患者的暴力和攻击行为的生物学机制的研究，有助于深入揭示精神分裂症的病因，寻求有效的治疗靶标，对精神分裂症临床治疗具有重要意义。本综述主要阐述生物机制在精神分裂症暴力和攻击行为的最新研究进展。

#### 一、遗传因素与精神分裂症患者暴力及攻击行为

确定可信的生物标志物对预防暴力和攻击行为至关重要，基础研究显示暴力和攻击性行为具有50%~80%的遗传特质，环境因素只能解释20%的表型变异<sup>[13]</sup>。针对双生子全基因组复杂性状分析(genome-wide complex trait analyses, GCTA)的分子遗传数据发现，常见的遗传变异解释了儿童攻击行为中表型变异的10%~54%<sup>[14]</sup>。鉴于攻击行为的高遗传性，一系列全基因组关联分析(genome-wide association analysis, GWAS)也提示了遗传为攻击行为决定性的风险因素<sup>[14]</sup>。Mick等<sup>[15]</sup>发现，跨膜蛋白132D(transmembrane protein 132D, TMEM132D)、富含亮氨酸的重复序列7(leucine rich repeat containing 7, LRRC7)、信号蛋白3A(semaphorin 3A, SEMA3A)、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, ALK)和应激诱导蛋白1(stress-inducible protein 1, STIP1)为注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)患者攻击性行为的候选基因，同样该团队还发现非受体酪氨酸激酶Fyn基因的6q21染色体与高愤怒显著相关<sup>[16]</sup>。Merjonen等<sup>[17]</sup>发现了与愤怒、偏执及愤世嫉俗特质相关的基因组区域，特别是14号染色体99cM处近Enah/Vasp-like基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)位点rs3783337、rs7158754、rs3783332、rs2181102、rs7159195、rs11160570和rs941898与妄想特质显著相关，7号染色体86cM处近肉毒碱O-辛烷基转移酶(carnitine O-octanoyltransferase, CROT)基因的SNPs rs802047、

rs802028、rs802030、rs802026、rs802036、rs802025、rs802024、rs802032、rs802049、rs802051与愤世嫉俗特质密切相关。Pappa等<sup>[14]</sup>在1个18 988名儿童样本中发现，2号染色体距离富含亮氨酸重复序列跨膜神经元4基因(leucine rich repeat transmembrane neuronal 4, LRRTM4)与攻击性行为存在显著相关，MDS1和EVI1复合位点基因(MECOM)和加压素受体1A基因(vasopressin receptor 1A gene, AVPR1A)与攻击行为、脑内伏隔核的MECOM和杏仁核AVPR1A量相关。Gu等<sup>[18]</sup>检测252例有攻击行为的汉族精神分裂症患者的儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)基因的SNPs rs4680、rs737865、rs165599位点，并没有发现单个SNPs和暴力行为存在相关性，但发现病例组单倍型A-A-G的频率较高，对照组单倍型A-A-U的频率较高；研究还发现病例组单倍型A-A-G患者在用物体对身体攻击行为量表的得分高于单倍型A-A-U的患者，提示单倍型A-A-G和单倍型A-A-U可能是汉族精神分裂症暴力行为的预测因素。

#### 二、神经生化因素与精神分裂症患者暴力及攻击行为

许多研究证实，中枢神经系统(CNS)的多个神经递质与暴力及攻击性行为密切相关，参与暴力及攻击行为的神经递质主要包括5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)、内源性大麻素系统(endocannabinoid system, ECS)、雄性激素、炎症因子等。

研究显示，外周血中的色氨酸浓度的增加/减少与大脑中合成的5-HT浓度相关，并且影响5-HT在中枢的主要代谢产物5-羟基吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)浓度。Brown等<sup>[19]</sup>的研究发现，攻击性得分与脑脊液5-HIAA浓度呈显著负相关，提示这种破坏性行为的严重程度与5-HT呈负相关。但是许多研究并未发现脑脊液中5-HIAA和人的攻击性行为相关<sup>[20]</sup>，甚至许多基础和临床的研究都发现脑脊液中5-HIAA浓度和攻击性行为呈正相关<sup>[21-22]</sup>。这些结果的不一致可能和不同的攻击行为相关，大多数研究都证实脑脊液中5-HIAA浓度的降低与更严重的冲动攻击行为有关，而不是与有预谋或“正常”水平的攻击行为有关<sup>[23]</sup>。这些结果都提示，外周和中枢的5-HT水平被认为是攻击行为的生物标志物<sup>[24]</sup>。研究还发现，NE系统涉及机体外部挑战的应对过程，可能参与允许发生

攻击行为的生化过程,因此,NE系统的过度活跃与攻击程度的增强相关<sup>[25]</sup>。降低NE系统活性的 $\alpha$ 2受体拮抗剂可乐定和 $\beta$ 受体阻滞剂普萘洛尔可用来治疗个体的攻击性行为<sup>[26-27]</sup>。

DA是一种单胺能神经递质,参与机体激励、动机和运动的功能调节,无论前临床和临床研究都显示DA系统可能参与了暴力及攻击行为。这一理论一方面基于药物滥用激活DA系统促进暴力及攻击性行为,另一方面基于典型和非典型抗精神分裂症药物作为DA系统的拮抗剂,是治疗个体暴力及攻击性行为最有效药物之一<sup>[28]</sup>。但是针对尿液、血液和脑脊液的DA及DA代谢物高香草酸(homovanillic acid, HVA)并未明确发现和攻击行为相关性。谷氨酸是CNS中主要的兴奋性神经递质,目前针对其对攻击性行为的研究甚少,多数的研究集中在N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)在遗传和药物调节对攻击性行为的研究,结果并未显示NMDAR1亚型小鼠表现出典型的物种攻击性。采用NMDA拮抗剂(如苯环利定)抑制小鼠的攻击性行为,但仅在产生共济失调的剂量下才起作用,似乎NMDA拮抗剂对攻击性行为没有选择性作用。有研究显示,在缺失GluR-A亚基的 $\alpha$ -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体能减少攻击行为,相反敲除GluA3-AMPA受体亚基攻击性行为明显增加<sup>[29-30]</sup>。GABA是脑内主要的抑制性神经递质,苯二氮草类的药物因为增强GABA-A受体的活性而用来治疗急性攻击性行为。苯二氮草对攻击行为的效应呈剂量依赖性,呈倒U形曲线,低剂量和高剂量分别增强攻击性,中剂量降低攻击性<sup>[30]</sup>。药理学和遗传学的基础研究清晰地解释了GABA系统对攻击性行为的神经生物学中的作用,但是未来仍需阐明GABA-a和GABA-b在攻击性行为中的相关性。

ECS在CNS发育中起着关键作用,ECS调节CNS中主要神经递质的活性,包括DA、NE、5-HT、谷氨酸能、GABA能和胆碱能系统,并通过调节彼此的相互作用而影响个体的行为。ECS在神经元激活后,在脂质前体按需合成后从突触后终末端释放,并通过逆行转运激活突触前1型大麻素受体(presynaptic type 1 cannabinoid receptors, CB1),与CB1受体结合的ECS可激活G蛋白依赖性细胞信号和钙通道的活性,进而负性调节神经递质的进一步释放。ECS中主要大麻素类物质四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol, THC)和一些合成大麻素通过

CB1受体发挥精神活性作用。研究显示,THC剂量依赖性地降低啮齿动物对入侵者的攻击性,但似乎未改变入侵者对攻击性反应的行为<sup>[31-32]</sup>。高剂量的THC能增加电击大鼠的攻击性<sup>[31]</sup>。

睾酮是一种甾体激素,主要负责男性性器官和生殖器官的正常生长发育以及继发性男性特征的发育。动物实验证实,雄性激素和攻击性行为存在正相关。一些学者进一步研究发现,雄性激素的水平因在不同的年龄阶段以及一天中分布水平差异,其和攻击性行为关系的结果存在很多不一致。目前,无论基础研究还是临床研究都显示,雄性激素不仅是攻击性行为的简单调节因素,雄性激素还介导社会行为,特别是在面对社会挑战后获得和(或)捍卫社会地位的能力方面发挥着作用<sup>[33]</sup>。

细胞因子主要是由免疫系统细胞分泌的炎症介质,包括促炎因子白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和抗炎因子IL-4、IL-10和IL-13,通常这些促炎因子和抗炎因子处于诱导和抑制的动态平衡过程中,其平衡的紊乱可能是重度抑郁、精神分裂症等疾病的病理生理基础。细胞因子对改变人的动机、情绪和唤醒有关的大脑回路的确切机制仍待阐明,但是大量的研究证据都显示炎症因子可以调节5-HT、DA和谷氨酸等多种神经递质<sup>[34-36]</sup>,如可以激活犬尿氨酸途径,最终导致5-HT耗竭和神经活性化合物(神经毒性NMDA激动剂喹啉酸和神经保护性NMDA拮抗剂色氨酸)的形成失衡<sup>[37]</sup>。众多研究证据表明,C反应蛋白与促炎因子IL-1和IL-6与侵略性之间呈正相关,提示攻击性个体的炎症状态可能是增强的,而攻击性个体的犬尿氨酸途径激活增加也间接支持这些研究假设<sup>[38-40]</sup>。这些结果显示炎症因子可能是精神疾病发病的独立因素。

三、代谢因素与精神分裂症患者暴力及攻击行为基因表达、转录组或蛋白质水平变化在时间上具有稳定性,能够为精神分裂症攻击行为的潜在病理生理机制提供新的视角,并提示受干扰的生物途径与疾病表型之间存在直接相关性。但是要想准确地描述病理生理过程中发生的异常,机体内快速变化的因素也需要考虑,这些短暂的变化会加深对疾病生物特征的准确性认识。在这种情况下,代谢组学起着至关重要的作用<sup>[41]</sup>,其已成为生物标志物鉴定的工具,一旦被验证,就可以纳入疾病预测模型。Czys等<sup>[41]</sup>的研究发现,与传统的使用临床和社会人口统计学变量模型相比,包含基于代谢物的

数据模型在预测对抗抑郁药物的治疗反应方面存在明显优势。Chandrasekaran等<sup>[42]</sup>发现,在自然或信息素诱发高攻击性蜜蜂的脑内代谢发生了糖酵解的增加和氧化磷酸化的减少,提示糖酵解衍生的三磷酸腺苷(ATP)增加和氧化还原状态降低影响神经递质水平改变,可能导致大脑中神经元兴奋性改变和氧化应激的增加。在孤独症伴发攻击行为的系列研究中发现,该类患者的尿液中,色氨酸-烟酸代谢途径发生异常使得N-甲基-2-吡啶酮-5-甲酰胺、N-甲基烟酸和N-甲基烟酰胺水平发生了变化<sup>[43]</sup>。Emond等<sup>[44]</sup>发现,在孤独症伴攻击行为的患者和正常对照组比较尿液中的琥珀酸和乙醇酸水平升高,但马尿酸、3-羟基苯基乙酸盐、香草酸羟乙酯、3-羟基马尿酸盐、4-羟基苯基-2-羟基乙酸盐、1H-吡啶-3-乙酸盐、磷酸盐、棕榈酸酯、硬脂酸酯水平降低。Smith等<sup>[45]</sup>发现,该类患者中谷氨酰胺、甘氨酸和鸟氨酸氨基酸代谢类型的组合可检测到氨基酸代谢的异常特异性为96.3%。这些研究都提示,代谢因素成为精神分裂症暴力及攻击行为生物学机制今后研究的重点。

#### 四、暴力及攻击性行为的药物治疗进展

目前,针对暴力及攻击性行为的药物治疗多依赖于具有复杂机制的抗精神病药物,Goedhard等<sup>[46]</sup>在35项随机对照试验的系统综述中发现,非典型抗精神病药、抗抑郁药、抗惊厥药、情绪稳定剂和 $\beta$ -肾上腺素能阻滞药等药物缺乏抗攻击作用证据,这些研究大多样本量少、研究持续时间不定、对攻击性行为检测方法多种多样以及针对具体攻击行为的研究结果甚少,导致特定治疗攻击行为的药物治疗效果受阻<sup>[47]</sup>。此外,这些研究通常集中于疾病的初步诊断,攻击性行为多为伴发症状,并随着原发疾病的改善而缓解。针对攻击性行为机制的研究发现,在不同的精神疾病中具有相似的脑回路或神经元功能障碍<sup>[48-49]</sup>。最新临床证据表明,情绪稳定剂/抗惊厥药(锂、卡马西平、奥卡西平、丙戊酸钠和托吡酯)、非典型抗精神病药(氯氮平、奥氮平、喹硫平)、 $\beta$ 肾上腺素能阻断剂、5-HT<sub>1A</sub>受体部分激动剂丁螺环酮、欧米伽-3和抗雄激素药物能有效地减少成年人冲动和攻击性<sup>[50-52]</sup>。目前缺乏针对暴力和攻击性行为复杂神经回路的清楚了解,因此药物研发工作很难实现,而且导致可能的候选化合物进入临床试验阶段的可能性非常低。另一方面,由于暴力及攻击性行为动物模型缺乏,所以对这一领域的机制研究进展非常缓慢,且对攻击性行为临床表型评估

异质性,这为精准筛选针对暴力及攻击性行为的特异性有效药物增加难度,这也是未来研究的方向。

#### 五、暴力和攻击性行为预防策略和展望

整个医学领域正在将临床和药理学管理从基于疾病-人群的范式转变为个性化治疗的医学模式,在临床中要实施这种新型的医学模式的一个重要方面是生物标志的发现和验证,即可测量个体的健康状况标志(诊断性生物标志)、发生某种疾病/症状的风险标志(预后性生物标志)、疾病严重性标志(疾病分期生物标志)和有效的治疗药物标志(治疗反应生物标志)<sup>[53-54]</sup>。针对精神分裂症暴力及攻击性行为,我们的个性化治疗目标是对具有共同“生物学”特征的患者/个体进行分层,以便在风险评估和预防方面实现最佳结果。在过去几十年,研究发现的许多分子、生物化学、蛋白质组学和遗传学候选生物标志物构成了可以预测暴力和攻击性行为的预测因素,但是对暴力和攻击性行为进行精准预测及特异性治疗需要对个体的人口学资料、心理状态及生物因素进行综合检测。

**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** 资料收集与论文撰写为潘忠德,文献调研与整理为鞠培俊,选题设计及论文修订为朱翠珍

#### 参 考 文 献

- [1] Fazel S, Wolf A, Palm C, et al. Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden [J]. *Lancet Psychiatry*, 2014, 1(1): 44-54. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70223-8.
- [2] Walsh E, Buchanan A, Fahy T. Violence and schizophrenia examining the evidence [J]. *Br J Psychiatry*, 2002, 180: 490-495. DOI: 10.1192/bjp.180.6.490.
- [3] Fazel S, Hayes AJ, Bartellas K, et al. Mental health of prisoners: prevalence, adverse outcomes, and interventions [J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(9): 871-881. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30142-0.
- [4] Tiihonen J, Isohanni M, Räsänen P, et al. Specific major mental disorders and criminality: a 26-year prospective study of the 1966 northern Finland birth cohort [J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(6): 840-845. DOI: 10.1176/ajp.154.6.840.
- [5] Chopra AK, Doody GA. Crime rates and local newspaper coverage of schizophrenia [J]. *Psychiatr Bull*, 2007, 31(6): 206-208. DOI: 10.1192/pb.bp.106.011577.
- [6] Schenk AM, Fremouw WJ. Individual characteristics related to prison violence: a critical review of the literature [J]. *Aggress Violent Behav*, 2012, 17(5): 430-442. DOI: 10.1016/j.avb.2012.05.005.
- [7] Houser KA, Welsh W. Examining the association between co-occurring disorders and seriousness of misconduct by female prison inmates [J]. *Crim Justice Behav*, 2014, 41(5): 650-666. DOI: 10.1177/0093854814521195.

- [ 8 ] Arnal R, Spodenkiewicz M, Lacoste J, et al. Mental health of jail inmates within the prison of Ducos, Martinique - a cross-sectional descriptive study[ J ]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2018, 66(3): 201-207. DOI: 10.1016/j.respe.2018.03.134.
- [ 9 ] Ryan E, Lawrence SAR, Diane V, et al. Physical assault in the psychiatry emergency room[ J ]. *J Am Acad Psychiatry Law*, 2020. DOI: 10.29158/jaapl.200022-20.
- [ 10 ] Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, et al. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods[ J ]. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55(5): 393-401. DOI: 10.1001/archpsyc.55.5.393.
- [ 11 ] Fazel S, Långström N, Hjern A, et al. Schizophrenia, substance abuse, and violent crime[ J ]. *JAMA*, 2009, 301(19): 2016-2023. DOI: 10.1001/jama.2009.675.
- [ 12 ] Concha-Eastman A. Violence: a challenge for public health and for all[ J ]. *J Epidemiol Community Health*, 2001, 55(8): 597-599. DOI: 10.1136/jech.55.8.597.
- [ 13 ] Porsch RM, Middeldorp CM, Cherny SS, et al. Longitudinal heritability of childhood aggression[ J ]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171(5): 697-707. DOI: 10.1002/ajmg.b.32420.
- [ 14 ] Pappa I, St Pourcain B, Benke K, et al. A genome-wide approach to children's aggressive behavior: the EAGLE consortium[ J ]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171(5): 562-572. DOI: 10.1002/ajmg.b.32333.
- [ 15 ] Mick E, McGough J, Loo S, et al. Genome-wide association study of the child behavior checklist dysregulation profile[ J ]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50(8): 807-817. DOI: 10.1016/j.jaac.2011.05.001.
- [ 16 ] Reif A, Mick E, McGough J, et al. Genome-wide association study of proneness to anger[ J ]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87257. DOI: 10.1371/journal.pone.0087257.
- [ 17 ] Merjonen P, Keltikangas-Järvinen L, Jokela M, et al. Hostility in adolescents and adults: a genome-wide association study of the Young Finns[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2011, 1(6): e11. DOI: 10.1038/tp.2011.13.
- [ 18 ] Gu Y, Yun LB, Tian YY, et al. Association between COMT gene and Chinese male schizophrenic patients with violent behavior[ J ]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(9): 484-489. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.03.017.
- [ 19 ] Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, et al. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites[ J ]. *Am J Psychiatry*, 1982, 139(6): 741-746. DOI: 10.1176/ajp.139.6.741.
- [ 20 ] Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, et al. Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects[ J ]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(10): 1430-1435. DOI: 10.1176/ajp.139.6.741.
- [ 21 ] Van der Vegt BJ, Lieuwes N, Cremers TIFH, et al. Cerebrospinal fluid monoamine and metabolite concentrations and aggression in rats[ J ]. *Horm Behav*, 2003, 44(3): 199-208. DOI: 10.1016/s0018-506x(03)00132-6.
- [ 22 ] Prochazka H, Agren H. Self-rated aggression and cerebral monoaminergic turnover. Sex differences in patients with persistent depressive disorder[ J ]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2003, 253(4): 185-192. DOI: 10.1007/s00406-003-0423-8.
- [ 23 ] 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. DOI: 10.1007/s00702-009-0359-x.
- [ 24 ] Manchia M, Carpiniello B, Valtorta F, et al. Serotonin dysfunction, aggressive behavior, and mental illness: exploring the link using a dimensional approach[ J ]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(5): 961-972. DOI: 10.1021/acscchemneuro.6b00427.
- [ 25 ] Kolla NJ, Houle S. Single-photon emission computed tomography and positron emission tomography studies of antisocial personality disorder and aggression: a targeted review[ J ]. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(4): 24. DOI: 10.1007/s11920-019-1011-6.
- [ 26 ] Fujiwara Y, Takeda T, Kazahaya Y, et al. Inhibitory effects of carbamazepine on clonidine-induced aggressive behavior in mice[ J ]. *Int J Neurosci*, 1988, 42(1/2): 77-84. DOI: 10.3109/00207458808985762.
- [ 27 ] Sagar-Ouriaghli I, Lievesley K, Santosh PJ. Propranolol for treating emotional, behavioural, autonomic dysregulation in children and adolescents with autism spectrum disorders[ J ]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(6): 641-653. DOI: 10.1177/0269881118756245.
- [ 28 ] Comai S, Tau M, Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior[ J ]. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(1): 83-94. DOI: 10.1097/jcp.0b013e31823f8770.
- [ 29 ] Adamczyk A, Mejias R, Takamiya K, et al. GluA3-deficiency in mice is associated with increased social and aggressive behavior and elevated dopamine in striatum[ J ]. *Behav Brain Res*, 2012, 229(1): 265-272. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.01.007.
- [ 30 ] Vekovischeva OY, Aitta-Aho T, Echenko O, et al. Reduced aggression in AMPA-type glutamate receptor GluR-A subunit-deficient mice[ J ]. *Genes Brain Behav*, 2004(5): 253-265. DOI: 10.1111/j.1601-1848.2004.00075.x.
- [ 31 ] Kolla NJ, Mishra A. The endocannabinoid system, aggression, and the violence of synthetic cannabinoid use, borderline personality disorder, antisocial personality disorder, and other psychiatric disorders[ J ]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 41. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00041.
- [ 32 ] Zhu Y, Zhong N, Su H, et al. Strengths, weaknesses, opportunities and threats (SWOT) analysis of reinitiation into methamphetamine abusers: qualitative findings from an exploration of methamphetamine abusers in Shanghai, China[ J ]. *Gen Psychiatr*, 2019, 32(3): e100062. DOI: 10.1136/gpsych-2019-100062.
- [ 33 ] Eisenegger C, Haushofer J, Fehr E. The role of testosterone in social interaction[ J ]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(6): 263-271. DOI: 10.1016/j.tics.2011.04.008.
- [ 34 ] Miller AH, Haroon E, Raison CL, et al. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits[ J ]. *Depress Anxiety*, 2013, 30(4): 297-306. DOI: 10.1002/da.22084.
- [ 35 ] Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review[ J ]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 892. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00892.
- [ 36 ] Kindler J, Lim CK, Weickert CS, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2019, 25(11): 2860-2872. DOI: 10.1038/s41380-019-0401-9.

- [ 37 ] Chen YQ, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy states[ J ]. *Int J Tryptophan Res*, 2009, 2: 21-19. DOI: 10.4137/ijtr.s2097.
- [ 38 ] 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. DOI: 10.1093/ijnp/pyv001.
- [ 39 ] 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. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.01.014.
- [ 40 ] 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. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.012.
- [ 41 ] Czysz AH, South C, Gadad BS, et al. Can targeted metabolomics predict depression recovery? Results from the CO-MED trial[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 11. DOI: 10.1038/s41398-018-0349-6.
- [ 42 ] Chandrasekaran S, Rittschof CC, Djukovic D, et al. Aggression is associated with aerobic glycolysis in the honey bee brain(1) [ J ]. *Genes Brain Behav*, 2015, 14(2): 158-166. DOI: 10.1111/gbb.12201.
- [ 43 ] Ming X, Stein TP, Barnes V, et al. Metabolic perturbation in autism spectrum disorders: a metabolomics study[ J ]. *J Proteome Res*, 2012, 11(12): 5856-5862. DOI: 10.1021/pr300910n.
- [ 44 ] Emond P, Mavel S, Aïdoud N, et al. GC-MS-based urine metabolic profiling of autism spectrum disorders[ J ]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(15): 5291-5300. DOI: 10.1007/s00216-013-6934-x.
- [ 45 ] Smith AM, King JJ, West PR, et al. Amino acid dysregulation metabolotypes: potential biomarkers for diagnosis and individualized treatment for subtypes of autism spectrum disorder[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(4): 345-354. DOI: 10.1016/j.biopsych.
- [ 46 ] Goedhard LE, Stolker JJ, Heerdink ER, et al. Pharmacotherapy for the maintenance treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: a systematic review[ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(7): 1013. DOI: 10.4088/jcp.v67n0702.
- [ 47 ] Jones MT, Harvey PD. Neurocognition and social cognition training as treatments for violence and aggression in people with severe mental illness[ J ]. *CNS Spectr*, 2020, 25(2): 145-153. DOI: 10.1017/S1092852919001214.
- [ 48 ] Prado-Lima PA. Pharmacological treatment of impulsivity and aggressive behavior[ J ]. *Braz J Psychiatry*, 2009, 31 Suppl 2: S58-S65. DOI: 10.1590/s1516-44462009000600004.
- [ 49 ] Liu F, Shao Y, Li X, et al. Volumetric abnormalities in violent schizophrenia patients on the general psychiatric ward[ J ]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 788. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00788.
- [ 50 ] Yu X, Correll CU, Xiang YT, et al. Efficacy of atypical antipsychotics in the management of acute agitation and aggression in hospitalized patients with schizophrenia or bipolar disorder: results from a systematic review[ J ]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2016, 28(5): 241-252. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.216072.
- [ 51 ] Bak M, Weltens I, Bervoets C, et al. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Eur Psychiatry*, 2019, 57: 78-100. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.014.
- [ 52 ] Su L, Lu Z, Shi S, et al. Ziprasidone, haloperidol and clonazepam intramuscular administration in the treatment of agitation symptoms in Chinese patients with schizophrenia: a network meta-analysis[ J ]. *Gen Psychiatr*, 2018, 31(2): e000016. DOI: 10.1136/gpsych-2018-000016.
- [ 53 ] Bonnefoy JY. The biomarker revolution a step toward personalized medicine[ J ]. *Pers Med*, 2008, 5(6): 553-556. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.014.
- [ 54 ] Que J, Lu L, Shi L. Development and challenges of mental health in China [ J ]. *Gen Psychiatr*, 2019, 32(1): e100053. DOI: 10.1136/gpsych-2019-100053.

(收稿日期: 2020-11-04)

(本文编辑: 祁海文)