

综 述

自杀的神经生物学研究进展

周 蝶 崔雪娇 王寅寅 毕 波

【关键词】 自杀; 神经生物学; 神经影像学

中图分类号: R749

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.03.030

应激-素质模型认为自杀行为与精神疾病不完全相关,而是不同环境因素应激源和个体素质(自杀倾向)相互作用的结果。对人脑的解剖及其相关基因组学研究和神经影像学研究的成果揭示了个体素质的生物学基础,并进一步指出神经生物学筛查和对个体认知及情绪干预的重要性。一系列人脑解剖研究和体内实验结果提示,五羟色胺神经递质系统异常与下丘脑-垂体-肾上腺轴的应激反应系统紊乱会导致个体情绪认知调节能力受损、悲观、问题解决能力受损、对负性生活事件过度反应、过度痛苦、产生自杀意念,最终导致自杀行为的发生。与上述紊乱相关的生物标志物可能有助于进一步提高预防自杀风险评估的准确性并提供一种新的预防自杀的治疗方法。本综述阐述了自杀的神经生物学基础,包括细胞学研究、神经生物化学研究、神经影像学以及分子遗传学研究。

1 自杀的细胞学研究

通过对自杀死亡患者的大脑解剖学研究发现,在大脑皮质和皮质下区域有几类细胞发生变化。与其他原因猝死(非自杀)且未患精神疾病的个体比较,自杀者的脑中五羟色胺神经元更多,神经元中色氨酸羟化酶 2 (TPH2,合成五羟色胺的限速酶)的基因和蛋白质表达都更多,且五羟色胺浓度可能也会增高^[1]。此外,与给予选择性五羟色胺再摄取抑制剂治疗的自杀抑郁症患者和其他原因猝死(非自杀)者相比,未经治疗的自杀抑郁症患者在海马区(特别是在海马齿状回)的成熟颗粒神经元更少,且齿状回的体积更小,血管生成也更少^[2]。在去甲肾上腺素能系统方面,与意外死亡个体相比,自杀个

体的蓝斑上去甲肾上腺素能神经元更少。在心境障碍方面,三种模式的细胞形态改变被发现,包括①细胞减少,如神经胶质细胞(位于膝下前额叶皮层)的减少;②细胞凋亡或神经元密度降低(背外侧前额叶和眶额叶皮质);③五羟色胺神经元的数目增加(中缝背核)^[3]。

2 自杀的神经生物化学研究

2.1 五羟色胺(5-HT)系统 大量研究提示,五羟色胺系统的异常,如 5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA,五羟色胺在大脑中的主要代谢产物)的低脑脊液浓度与重性抑郁障碍、双相情感障碍、精神分裂症和人格障碍个体的自杀企图有重要联系。此外,有研究提示,在脑脊液低 5-HIAA 浓度可预测抑郁症患者自杀风险($OR=4.6$)^[4]。自杀死亡个体脑中五羟色胺能神经元或五羟色胺的过量并不能反映在细胞体或五羟色胺神经元的终端 5-HIAA 浓度会增加。实际上,脑脊液中低 5-HIAA 浓度表明五羟色胺释放不足,并出现一些其他潜在的代偿性改变,如较多 TPH2、较多五羟色胺能神经元、较少的五羟色胺转运蛋白结合等。对自杀死亡个体的脑解剖学研究和对抑郁症患者的体内技术研究显示,5-HT_{1A}自身受体表达上调^[5]。这可能是由于基因变异致使五羟色胺能神经元传导阻滞,导致五羟色胺释放减少,并可能出现五羟色胺生物合成能力代偿性上调^[7]。另一种可能是童年期或成年期的负性应激事件上调五羟色胺系统,与成年大鼠研究中出现的结果一致,当它们在幼年时期遭遇刺激时发现更多的五羟色胺神经元,当它们在成年期遭遇刺激时在中缝核发现更多的 TPH2^[6]。

2.2 去甲肾上腺素(NE)系统 脑干中的蓝斑是脑内去甲肾上腺素的主要来源,去甲肾上腺素在脑脊液中的主要代谢产物为 3-甲氧-4-羟苯乙醇(MHPG),自杀死亡个体在蓝斑有去甲肾上腺素能

项目基金: 国家自然科学基金资助项目(81301178)

作者单位: 110001 沈阳 中国医科大学附属一院心理科

通信作者: 毕 波, E-mail: skiffinbb@163.com

神经元的减少,以及脑脊液低 MHPG 的浓度,这一发现似乎可以预测重性抑郁障碍患者的自杀风险和自杀行为致死率^[7]。这种过度去甲肾上腺素释放现象和过少的去甲肾上腺素能神经元都可能是体内去甲肾上腺素耗竭的表现,这一观点可以通过在自杀未遂个体脑脊液中更低的 MHPG 浓度来说明。

2.3 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA) 皮质醇是 HPA 轴的最终产物,作用于边缘系统特别是海马,引起海马细胞改变,并诱使糖皮质激素反馈性损害,进而导致认知障碍和心境改变。幼鼠的母爱剥夺会引起糖皮质激素受体的 DNA 甲基化,进而导致受体表达减少,反馈抑制机制受损,最终导致成年小鼠面对应激时皮质醇释放紊乱^[8]。在自杀死亡的个体中,与未经历童年不幸的个体比较,经历童年不幸的个体具有更多的糖皮质激素受体启动子基因的 DNA 甲基化以及在海马区更少的糖皮质激素受体的基因表达^[9]。检测 HPA 活性的方法是地塞米松(糖皮质激素受体激动剂)抑制试验,有研究显示,皮质醇抑制就表明 HPA 轴活动过度,一项 Meta 分析显示,对地塞米松抑制试验皮质醇抑制反应可以预测自杀风险,也有研究发现,抑制反应者表现出更大的自杀性,抑郁程度更重^[10]。其他与自杀有关的 HPA 轴的异常,包括糖皮质激素受体的分子伴侣蛋白(FKBP5)的缺陷,导致糖皮质激素受体到细胞核的易位受损^[11]。

3 自杀的神经影像学研究

3.1 神经环路 神经影像学把大脑神经环路和神经化学的局部改变与易感性个体的情绪调节、过激行为及决策能力联系起来。大多数分子成像研究都集中在五羟色胺系统。有研究发现,两个大脑区域,一个为前扣带和内侧面额叶皮质,另一个是外侧面额叶皮质。在重性抑郁障碍伴有自杀行为的患者中,上述两个大脑区域的功能活动与致死性相关,临床上通过 PET 测量 18F-脱氧葡萄糖(FDG)的摄取进行量化。给予高致命性自杀未遂者和低致命性自杀未遂者芬氟拉明(一种促五羟色胺大量释放的药物),大脑活动的区域差异更为明显。进一步的研究表明,在自杀未遂个体的内侧面额叶皮质,摄取¹C-甲基色氨酸(用于合成五羟色胺的必需氨基酸色氨酸类似物)偏低^[12]。PET 研究提示,与抑郁症患者和健康人群相比,自杀未遂的抑郁症患者五羟色胺神经元的五羟色胺转运功能受损。这一发现与自杀死亡者大脑尸检研究结果类似,自杀死亡者大脑五羟色胺转运体的表达降低,且与五羟色胺

结合能力受损^[13]。与之相反,自杀未遂的抑郁症患者脑干 5-HT_{1A}受体结合能力增强,这种高结合能力在有强烈自杀意念和严重医疗伤害的人群中尤为突出。这些研究结果与自杀死亡者前额叶皮质和脑干的 5-HT_{1A}受体高结合能力和五羟色胺转运体低结合能力一致。进一步的分子成像研究揭示了重性抑郁障碍患者情绪上的痛苦与自杀行为的大脑活动变化有关。抑郁症个体强烈的情绪痛苦与自杀风险和多个脑区的活动改变有关,这些脑区包括背外侧前额叶皮质和额下回^[14]。

3.2 脑结构性影像学改变 MRI 发现自杀未遂患者大脑结构存在不同程度的改变,自杀未遂的抑郁症患者大脑皮层下和基底节区域有明显的灰质高信号,以及脑室周围白质高信号,并认为灰质白质的异常信号与自杀行为显著相关^[15]。对伴有自杀未遂的抑郁症患者进行研究发现,背外侧前额叶皮质、眶额叶皮质、前扣带回皮质、颞上回皮质和基底节区域包括尾状核和苍白球灰质体积较小^[16-17]。对伴有自杀未遂的精神分裂症患者进行研究发现,右侧杏仁核体积较大^[18]。这表明大脑部分结构体积的异常会影响自杀者的决策能力而导致自杀行为。对伴有自杀未遂的抑郁症患者进行研究发现,胼胝体体积较无自杀患者和正常对照组小,大脑胼胝体内侧区越小,其冲动性越高,就越有可能导致冲动性自杀行为的发生^[19]。通过磁共振弥散张量成像(DTI)研究发现,有自杀未遂史的患者左侧眶额叶白质的各向异性值降低,这表明左侧眶额叶白质在介导冲动和自杀行为之间发挥着重要作用^[20]。也有研究表明,其左侧内囊前肢的各向异性值下降,可能与自杀行为有关^[21]。

3.3 脑功能性影像学改变 脑功能成像研究的任务主要是测定受试者在接受外界刺激时脑部神经功能活动水平,包括对应激的不同反应,如针对情绪面孔,自杀未遂的抑郁症患者在右眶额叶皮质、右背外侧前额叶皮质、右前扣带回皮质功能活动异常,并且前扣带回和后岛叶之间的功能连接减少^[22]。给予其他外界刺激,主要表现在右腹内侧面额叶皮质、右颞上回皮质、左外侧面额叶皮质和枕叶皮质区的功能活动异常,以及纹状体自动传感网络的连接增加^[23]。

尽管目前找到了一些与自杀行为相关的大脑结构和功能的改变,但这些结构和功能更多的是大脑神经环路的组成部分,主要参与评估事件、调节情绪和进行决策。一项神经精神学的 Meta 分析研究结果提示,自杀行为的易感性与认知功能及决策能力的障碍有关联。神经影像学和心理学的研究报

告提出,易感性个体对遭遇负性生活事件过度反应,从而产生过激行为。所涉及的大脑神经环路决定了个体对情绪的认知控制,并影响处理这些情绪的过程。易感性个体可能体验过难以自制的精神痛苦,而决策能力的不足可能会限制他们的选择,所以自杀可能成为他们认为终止痛苦的唯一方式^[24]。

4 自杀的分子遗传学研究

约 50% 自杀或自杀未遂与遗传有关,一个针对自杀未遂个体的全基因组研究并没有发现自杀行为与单核苷酸多态性之间的显著联系^[25]。近年的研究并没有发现任何单核苷酸多态性达到了 $P < 5 \times 10^{-8}$ 这一传统的阈值,但是通过对自杀死亡个体的基因表达研究,确定了一系列参与神经免疫功能的基因^[26]。

利用全基因组表达谱对自杀死亡个体和心境障碍个体进行分析,研究人员已经确定与谷氨酸和 γ -氨基丁酸神经递质、生长因子、多巴胺、突触小泡和神经胶质细胞的相关基因发生异常。一种可能解释自杀行为发生的假说由此产生:多胺介导的细胞凋亡导致神经灰质体积进行性减少与自杀行为的易感性有关^[27]。

自杀个体的大脑神经环路改变可能与遗传因素有关。其中额叶纹状体体积的改变与既往有致命或非致命性自杀史的一级亲属的额叶体积改变类似^[28]。在自杀死亡个体中已经揭示了等位基因五羟色胺转运体基因 5HTTLPR 的较低表达与较大的丘脑体积有关联^[29]。其他研究表明,同一个等位基因与前额叶皮质、杏仁核以及前扣带回之间的功能连接受损有关,其中包括在 5HTTLPR 上 S 等位基因携带者的杏仁核和前扣带回之间功能连接降低以及在杏仁核和前扣带回膝部之间功能连接的降低。但是与 LA 等位基因携带者相比较, S 或 LG 等位基因携带者内侧前额叶皮质与左钩束白质异常的功能连接更明显^[30]。这些发现可能指出,在低表达等位基因的携带者中杏仁核和前扣带回膝部之间功能连接失调。

5 展 望

由于自杀风险的临床预测有效性不佳,基因组研究和神经影像学研究成为检测高危自杀倾向个体最有希望的新方向。五羟色胺神经系统的异常可以利用体内技术检测,而脑成像检查则有助于识别个体的自杀意念和自杀风险,从而预防自杀。由于有三分之一的自杀死亡个体死于他们的第一次尝试,所以防止自杀的目标是在有任何尝试之前识别

出这些患者。神经影像学检查可以显示参与自杀的特定大脑区域和神经环路,并可能是追踪干预效果的一个方法。成像遗传学方法,结合基因组研究(如五羟色胺能,谷氨酸能,GABA 能神经营养和细胞凋亡系统)和神经影像学,可能有助于阐明与大脑神经环路相关的变化以及基因表达与自杀行为之间的关联。基因标记和神经影像学检查可以识别高自杀风险的个体,并有助于确定个性化的干预措施以预防自杀行为。

参 考 文 献

- [1] Mann JJ. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behavior [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 368 (1615).
- [2] Boldrini M, Santiago AN, Hen R, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38 (6): 1068-1077.
- [3] Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells [J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 766-777.
- [4] Mann JJ, Currier D, Stanley B, et al. Can biological tests assist prediction of suicide in mood disorders? [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9(4): 465-474.
- [5] Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, et al. Serotonin-1A auto-receptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides [J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 42(6): 433-442.
- [6] Chamas FM, Underwood MD, Arango V, et al. Immobilization stress elevates tryptophan hydroxylase mRNA and protein in the rat raphe nuclei [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(3): 278-283.
- [7] Galfalvy H, Currier D, Oquendo MA, et al. Lower CSF MHPG predicts short-term risk for suicide attempt [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(10): 1327-1335.
- [8] Ladd CO, Thirivikraman KV, Huot RL, et al. Differential neuroendocrine responses to chronic variable stress in adult Long Evans rats exposed to handling-maternal separation as neonates [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(6): 520-533.
- [9] Turecki G, Ernst C, Jollant F, et al. The neurodevelopmental origins of suicidal behavior [J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(1): 14-23.
- [10] Westrin A, Nimeus A. The dexamethasone suppression test and CSF-5HIAA in relation to suicidality and depression in suicide attempters [J]. *Eur Psychiatry*, 2003, 18(4): 166-171.
- [11] Guidotti G, Calabrese F, Anacker C, et al. Glucocorticoid receptor and FKBP5 expression is altered following exposure to chronic stress: modulation by antidepressant treatment [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(4): 616-627.
- [12] Leyton M, Paquette V, Gravel P, et al. Alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping in the orbital and ventral medial prefrontal cortex of suicide attempters [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16(3): 220-223.

(下转附 8 页)

- 423 - 427.
- [11] Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, et al. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and non-psychiatric controls [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33 (3): 480 - 490.
- [12] Dépatie L, O'Driscoll GA, Holahan AL, et al. Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(6): 1056 - 1070.
- [13] 李彩霞, 王强, 邓伟, 等. 男性精神分裂症患者吸烟行为与认知功能的关系 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2010, 24(11): 828 - 829.
- [14] Mancuso F. Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome [J]. *Schizophr Res*, 2011, 125(2-3): 143 - 151.
- [15] Baker A, Richmond R, Haile M, et al. Characteristics of smokers with a psychotic disorder and implications for smoking interventions [J]. *Psychiatry Res*, 2007, 150(2): 141 - 152.
- [16] Fidler JA, West R. Self-perceived smoking motives and their correlates in a general population sample [J]. *Nicotine Tob Res*, 2009, 11(10): 1182 - 1188.
- [17] Petrovsky N, Ettinger U, Quednow BB, et al. Nicotine enhances antisaccade performance in schizophrenia patients and healthy controls [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(7): 1473 - 1481.
- [18] Rycroft N, Hutton SB, Clowry O, et al. Non-cholinergic modulation of antisaccade performance: a modafinil-nicotine comparison [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 195(2): 245 - 253.
- [19] Ettinger U, Williams SC, Patel D, et al. Effects of acute nicotine on brain function in healthy smokers and non-smokers: estimation of inter-individual response heterogeneity [J]. *Neuroimage*, 2009, 45(2): 549 - 561.
- [20] Potter AS, Newhouse PA. Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 88(4): 407 - 417.
- [21] Fan J, Fossella J, Sommer T, et al. Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4(1): 36 - 46.
- (收稿日期: 2015 - 03 - 18)
-
- (上接第 288 页)
- [13] Miller JM, Hesselgrave N, Ogden RT, et al. Positron emission tomography quantification of serotonin transporter in suicide attempters with major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(4): 287 - 295.
- [14] van Heeringen K, Van den Abbeele D, Vervaeke M, et al. The functional neuroanatomy of mental pain in depression [J]. *Psychiatry Res*, 2010, 181(2): 141 - 144.
- [15] Pompili M, Innammati M, Mann JJ, et al. Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(6): 1501 - 1507.
- [16] Benedetti F, Radaelli D, Poletti S, et al. Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression [J]. *J Affect Disord*, 2011, 135(1-3): 139 - 147.
- [17] Vang FJ, Ryding E, Traskman-Bendz L, et al. Size of basal ganglia in suicide attempters, and its association with temperament and serotonin transporter density [J]. *Psychiatry Res*, 2010, 183(2): 177 - 179.
- [18] Spoletini I, Piras F, Fagioli S, et al. Suicidal attempts and increased right amygdala volume in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2011, 125(1): 30 - 40.
- [19] Cyprien F, Courtet P, Malafosse A, et al. Suicidal behavior is associated with reduced corpus callosum area [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(4): 320 - 326.
- [20] Mahon K, Burdick KE, Wu J, et al. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study [J]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(1): 80 - 89.
- [21] Jia Z, Huang X, Wu Q, et al. High-field magnetic resonance imaging of suicidality in patients with major depressive disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(11): 1381 - 1390.
- [22] Pan LA, Hassel S, Segreti AM, et al. Differential patterns of activity and functional connectivity in emotion processing neural circuitry to angry and happy faces in adolescents with and without suicide attempt [J]. *Psychol Med*, 2013, 43(10): 2129 - 2142.
- [23] Fan T, Wu X, Yao L, et al. Abnormal baseline brain activity in suicidal and non-suicidal patients with major depressive disorder [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 534: 35 - 40.
- [24] Richard-Devantoy S, Berlim MT, Jollant F. A meta-analysis of neuropsychological markers of vulnerability to suicidal behavior in mood disorders [J]. *Psychol Med*, 2014, 44(8): 1663 - 1673.
- [25] Schosser A, Butler AW, Ising M, et al. Genomewide association scan of suicidal thoughts and behaviour in major depression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e20690.
- [26] Galvaly H, Zalsman G, Huang YY, et al. A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(8): 574 - 582.
- [27] Le-Niculescu H, Levey DF, Ayalew M, et al. Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(12): 1249 - 1264.
- [28] Wagner G, Schultz CC, Koch K, et al. Prefrontal cortical thickness in depressed patients with high-risk for suicidal behavior [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(11): 1449 - 1455.
- [29] Young KA, Bonkale WL, Holcomb LA, et al. Major depression, 5HTTLPR genotype, suicide and antidepressant influences on thalamic volume [J]. *Br J Psychiatry*, 2008, 192(4): 285 - 289.
- [30] Costafreda SG, McCann P, Saker P, et al. Modulation of amygdala response and connectivity in depression by serotonin transporter polymorphism and diagnosis [J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(1): 96 - 103.
- (收稿日期: 2015 - 03 - 03)