

精神分裂症患者自杀的生物学标志研究进展

高 贺, 李振阳*, 班 晨

重庆市长寿区精神卫生中心, 重庆

收稿日期: 2023年4月9日; 录用日期: 2023年5月3日; 发布日期: 2023年5月11日

摘 要

精神分裂症(Schizophrenia, SP)患者存在较高的自杀风险, 不仅影响患者自身安全, 还给家庭和社会带来严重的经济负担。目前对于SP患者自杀的发生发展机制尚未完全明确, 寻找其生物学标志可以更好地预防和治疗。本文综述SP患者自杀的生物学标志的相关研究, 为更好地理解SP自杀提供参考。

关键词

精神分裂症, 自杀, 生物学标志, 研究进展

Research Progress on Biological Markers of Suicide in Patients with Schizophrenia

He Gao, Zhenyang Li*, Chen Ban

The Mental Health Center of Changshou District, Chongqing

Received: Apr. 9th, 2023; accepted: May 3rd, 2023; published: May 11th, 2023

Abstract

Patients with schizophrenia (SP) have a high risk of suicide, which not only affects the patient's own safety, but also brings a serious economic burden to the family and society. At present, the mechanism of the occurrence and development of suicide in SP patients has not been fully clarified, and finding its biological markers can better prevent and treat it. This article reviews the relevant research on the biological markers of suicide in SP patients, and provides a reference for a better understanding of SP suicide.

*通讯作者。

Keywords

Schizophrenia, Suicide, Biological Markers, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

精神分裂症(Schizophrenia, SP)是一组以认知、思维、情感及行为等多方面精神活动异常为主要表现的重性精神障碍,我国患者已达 900 万[1]。研究发现,SP 患者与一般人群相比预期寿命将缩短 10~20 年,其中自杀是预期寿命缩短的最主要原因[2]。SP 的自杀行为与生物、心理及社会因素密切相关。在临床上,SP 患者的自杀意念通常不易暴露,难以通过直接报告发现,预防治疗都非常困难[3]。所以,寻找精神分裂症自杀的生物学标志物对自杀的预防尤为重要。越来越多的研究证实,可以用一些生物学指标来预测 SP 患者的自杀行为,本文就此做一总结。

2. 精神分裂症自杀的现状

自杀是指个体主动、自愿结束自己生命的不良社会行为,是近年来研究者日益关注的一项重要的公共卫生问题。据 WHO 统计,全世界每年有 80 万以上的人死于自杀,同时更多的人自杀未遂。研究发现,自杀身亡者中超过 90%均患有精神障碍,其中 SP 患者占所自杀者的 2%~12% [4]。由于 SP 的发病率高,病程长,其自杀的绝对数远远高于正常人群,是自杀的高危人群,需要重点关注 SP 患者的自杀问题[5]。流行病学调查显示,在印度尼西亚,大约 6.1%的 SP 患者有过自杀想法,加拿大一项前瞻的调查显示,SP 患者中最终死于自杀者占 1.71%,我国台湾的地区 SP 患者自杀死亡率为 1.74%。国内最新的一项 Meta 分析(n = 129,243)显示[6],我国 SP 患者自杀行为发生率为 14.19%,自杀意念发生率为 27.76%,自杀企图为 17.95%,自杀死亡发生率为 0.85%,需要足够重视。

3. 精神分裂症自杀的遗传学标志

3.1. 5-羟色胺 2A 受体基因

研究表明,遗传因素在自杀行为的发生中有重要的作用,估计在自杀的发生过程中遗传因素的作用为 45%~69% [7]。近年来研究证实,遗传学因素在 SP 自杀的发生发展中占有重要位置[8]。由于脑内 5-羟色胺 2A (5-hydroxytryptamine, 5-HT_{2A})主要分布在与执行功能、情感活动相关的额叶皮质,因此 5-HT_{2A} 相关的基因在自杀行为中的作用最早被证实。5-HT_{2A} 受体基因位于第 13 号染色体长臂(13q14-21),目前共发现有 6 种多态性,其中 T102C 和 A1438G 多态性的突变率均较高,可能与自杀相关。色氨酸羟化酶 2 (Tryptophan hydroxylase 2, TPH2)是大脑中 5-HT 合成的关键限速酶,腾丽娟的研究证实,TPH2 基因启动子去甲基化频率降低可能是 SP 自杀的一种发生机制。

3.2. 肿瘤坏死因子- α 基因

肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)基因多态性已被证实在多种精神障碍中发挥致病作用,研究者开始关注其在 SP 患者自杀行为预测中的价值。土耳其的一项研究发现 TNF- α -238 G/A 多态性与土

耳其人群中 SP 患者的自杀企图有关[9]。另一项针对 1087 名慢性住院 SP 患者的研究发现, TNF- α -1031C/T 基因型与自杀企图的起始年龄有关[10]。虽然 TNF- α 基因多态性与 SP 患者自杀的关联性证据逐渐增多, 但其对 SP 患者自杀的预测准确性还有待进一步探讨。

3.3. 脑源性神经营养因子基因

Kim E J 等[11]的研究发现, 脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因的两个多态性(196G/A: rs6265 和 11757G/C: rs16917204)与 SP 患者临床特征存在相关性, 是自杀的候选标志基因, 前者的自杀企图更高。国内一项研究发现[12], BDNF Val66Met 基因型与 SP 患者的自杀未遂史有关。酪氨酸激酶 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB)基因是 BDNF 的一种高亲和力受体, 一项对照研究发现[13], TrkB 基因的 rs1565445 的 G 多态等位基因与 SP 患者的自杀风险有关。目前, BDNF 基因多态性逐渐成为 SP 自杀的最重要的备选生物学标志物之一。

3.4. 其他相关基因

有研究显示[14], 亚甲基四氢叶酸还原酶(Methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因 Ala222Val (C677T; rs1801133)多态性与 SP 的自杀企图有关。Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子 1 (Rap guanine nucleotide exchange factor1, RAPGEF1) 参与细胞粘附和神经元迁移, 一项尸检报告发现[15], 伴自杀的 SP 患者脑中布罗德曼分区 8 (Brodmann's area8, BA8)中的 RAPGEF1 水平更高, 其可能与 SP 自杀存在一定的联系。

4. 精神分裂症自杀的分子生物学标志

4.1. 5-羟色胺受体

5-HT 受体有 13 种亚型, 其中 5-HT_{2A} 和 5-HT_{1A} 亚型在自杀行为的研究中被广泛涉及。Pandey G N 等发现, 伴自杀的 SP 患者血小板 5-HT_{2A} 受体水平显著升高, 自杀死亡的患者的脑组织中 5-HT_{2A} 受体含量也明显增加[16]。Dracheva S 等发现, SP 自杀者 5-HT_{2C} 受体前体 RNA 编辑方式不尽相同。5-HT 代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)是可以反映大脑 5-HT 水平的一项指标, 研究证实, SP 自杀者脑脊液 5-HIAA 水平显著降低, 且自杀行为的严重程度与脑脊液中 5-HIAA 水平呈负相关。Jokinen J 等进一步证实, 脑脊液 5-HIAA 水平降低是精神障碍患者自杀的独立危险因素。一项 28 年的随访调查研究发现[17], 儿童时期脑脊液中低水平 5-HIAA 可以预测 SP 患者成年后的自杀行为。

4.2. 脑源性神经营养因子

BDNF 是脑组织中含量较多的一种营养物质, 主要参与促进神经元生长、发育, 增强其适应能力, 调节蛋白质合成、突触可塑性等过程。白战生等发现, SP 自杀未遂组 BDNF 水平显著低于无自杀行为组。Dwivedi Y 等证实, 自杀死亡者前额叶皮层及海马区 BDNF 含量以及 mRNA 表达水平显著低于正常对照组。BDNF 是通过与 TrkB 受体结合发挥生物学效应, 研究发现, 自杀死亡 SP 患者的前额叶皮层和海马杏仁核区该受体含量显著降低。上述研究证实, 脑组织结构中 BDNF 和 TrkB 受体含量降低对预测 SP 自杀具有重要价值。

4.3. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA)功能亢进是学者们比较公认的自杀学说之一。HPA 轴在 SP 患者认知功能、代谢和情绪变化中均扮演重要角色。SP 患者 HPA 轴过度激活导致患者皮质激素分泌增加、代谢综合征风险高、认知受损更严重[18], 高水平的皮质醇还可导致大脑海马的萎缩, 这种结构上的改变可引起患者记忆和执行功能障碍, 增加 SP 自杀风险。瑞典的一项研究还发现[19], HPA 轴功能亢进与女性自

杀未遂者外周血中 BDNF 的减少有关, 此结论一定程度上建立了 HPA 轴与 BDNF 之间的联系, 而两者在自杀行为发生中究竟如何相互作用需深入探讨。

4.4. 细胞炎性因子

炎症反应被认为是 SP 发病重要的病理生理学机制。一项研究发现, 青少年自杀死亡者前额叶皮层 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 蛋白含量和 mRNA 表达量显著升高[20] [21], 说明炎性因子可能与自杀的发生存在关联。也有研究发现[22], C 反应蛋白(CRP)水平升高与伴抑郁 SP 患者抗抑郁药物治疗后抑郁症状未缓解有关, 说明, CRP 可能与 SP 患者自杀有一定的联系。Miola A [23]和 Osimo EF [24]等研究证实, 有自杀症状的 SP 患者 CRP 水平高于无自杀症状的患者, 提示可以用 CRP 预测 SP 患者自杀。一项大样本 Meta 分析证实 CRP 与 SP 自杀相关[25]。也有研究证实, CRP 是 SP 患者自杀的危险因素, 但 CRP 如何影响 SP 患者的自杀行为尚不清楚。因此, 该研究领域仍存在巨大的探索空间, 相信随着研究的不断深入, 有望从炎性因子中找到高敏感、高特异的自杀相关生物学标志物。

4.5. 寄生虫和病毒感染抗体

最新的研究表明, 弓形虫感染与中间宿主大脑杏仁核中某些基因启动子的去甲基化有关, 从而改变与恐惧相关的多巴胺能回路。有研究者探讨血清弓形虫抗体与 SP 自杀的关联。一项研究发现[26], 有自杀的 SP 患者血清弓形虫抗体阳性率高于无自杀未遂者, 说明, 血清弓形虫抗体与 SP 自杀有一定的联系, Sugden K 等的研究支持该观点。另一项前瞻性地评估了 733 名 SP 患者平均 8.15 年[27], 证实 SP 自杀与巨细胞病毒抗体水平升高有关。

4.6. 其他的分子标志物

一项研究显示[28], 较低的瘦素水平与精神分裂症患者自杀行为的严重程度有关。Fond G 等研究发现[29], 维生素 D 缺乏症与 SP 患者较高的自杀风险有关。Ayesa A 等证实[30], 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)和 SP 患者抑郁症状及自杀行为显着相关。Rym M 等发现[31], 总胆固醇(TC)显著降低是 SP 患者自杀风险的生物标志物之一。

5. 精神分裂症自杀的影像学标志

一项大脑功能磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究显示[32], 在处理愤怒等情绪的状态下, 伴自杀的 SP 患者的左侧扣带回、左侧额中回和左侧楔前叶的激活增加。另一项使用 fMRI 研究大脑奖赏活动与 SP 自杀企图的关系研究显示[33], 有自杀企图的 SP 患者内侧前额叶皮层的激活减少, 表明, 精神分裂症的自杀企图史与情绪决策过程中大脑奖励活动迟钝有关。有研究使用 52 通道近红外光谱的研究发现[34], 有自杀企图史的 SP 患者右侧背外侧前额叶皮层的激活减少, 说明, 右侧背外侧前额叶皮层激活降低与 SP 自杀企图有关。Huiran Z 等通过动态随机建模研究了精神分裂症前额叶 - 扣带回回路与自杀风险的相关性, 结果显示, 从左内侧前额叶皮层到左后扣带回皮层的低连接与 SP 自杀风险有关。从影像学方面对 SP 自杀的相关研究相对较少, 但也明确额叶皮层、左侧扣带回等区域的异常影像学及电生理学改变与 SP 自杀存在一定的联系, 有待进一步研究明确。

6. 小结

目前研究发现精神分裂症患者的自杀行为可能受到 5-HT_{2A}、TNF- α 、BDNF 等基因的影响, 在 5-HT 受体、BDNF、HPA 轴及炎性因子等分子水平发现了 SP 自杀的相关证据, 影像学也显示 SP 自杀有特异性的改变。但由于多数研究样本量较小, 混杂因素较多以及研究一致性不佳, 导致很多研究存在一定的

局限性, 尚未发现公认的 SP 自杀的神经生物学标志。有待进一步研究。

基金项目

重庆市长寿区科技计划项目(编号: cskj2022037)。

参考文献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 503-504.
- [2] 刘莉, 张丹, 吕海龙, 李亚敏. 精神分裂症自杀危险因素研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(1): 59-61.
- [3] 汲鹏飞, 刘小恩, 冉东旺, 李凌. 长期住院的精神分裂症患者的自杀意念及影响因素分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(95): 204+210.
- [4] Rønnstad, A.T.M., Halling-Overgaard, A.S., Hamann, C.R., et al. (2018) Association of Atopic Dermatitis with Depression, Anxiety, and Suicidal Ideation in Children and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **79**, 448-456. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.017>
- [5] 李硕, 杨先梅, 王丹, 范箬馨, 田绍丽, 王荣科, 向虎, 张强, 刘元元, 刘祥. 基于队列数据探索精神分裂症患者自杀死亡的影响因素: 一项来自中国西部 170006 例样本的实证研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(1): 142-147.
- [6] 梁艺颖, 庄雪菲, 杨阳, 等. 中国精神分裂症患者自杀相关行为发生率的Meta分析[J]. 中国卫生事业管理, 2019, 36(9): 696-701.
- [7] 梁小锋, 雷续虎, 周龙虎. 自杀行为的生物遗传因素研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(4): 739-741.
- [8] 柴娜, 郎小娥. 精神分裂症患者的自杀危险因素研究进展[J]. 临床精神医学杂志, 2021, 31(6): 503-505.
- [9] Aytac, H.M., Ozdilli, K., Tuncel, F.C., Pehlivan, M. and Pehlivan, S. (2022) Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)-238 G/A Polymorphism Is Associated with the Treatment Resistance and Attempted Suicide in Schizophrenia. *Immunological Investigations*, **51**, 368-380. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1832115>
- [10] Lang, X., Trihn, T.H., Wu, H.E., et al. (2020) Association between TNF-Alpha Polymorphism and the Age of First Suicide Attempt in Chronic Patients with Schizophrenia. *Aging*, **12**, 1433-1445. <https://doi.org/10.18632/aging.102692>
- [11] Kim, E.-J. and Kim, Y.-K. (2018) 196G/A of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Polymorphisms Predicts Suicidal Behavior in Schizophrenia Patients. *Psychiatry Investigation*, **15**, 733-738. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.02.27>
- [12] Xia, H., Zhang, G., Du, X., et al. (2018) Suicide Attempt, Clinical Correlates, and BDNF Val66Met Polymorphism in Chronic Patients with Schizophrenia. *Neuropsychology*, **32**, 199-205. <https://doi.org/10.1037/neu0000383>
- [13] Suchanek-Raif, R., Raif, P., Kowalczyk, M., et al. (2020) An Analysis of Five TrkB Gene Polymorphisms in Schizophrenia and the Interaction of Its Haplotype with rs6265 BDNF Gene Polymorphism. *Disease Markers*, **2020**, Article ID: 4789806. <https://doi.org/10.1155/2020/4789806>
- [14] Liu, J.H., Zhu, C., Zheng, K., et al. (2020) MTHFR Ala222Val Polymorphism and Clinical Characteristics Confer Susceptibility to Suicide Attempt in Chronic Patients with Schizophrenia. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5008. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57411-1>
- [15] Gogos, A., Sun, J., Udawela, M., et al. (2021) Cortical Expression of the RAGEF1 Gene in Schizophrenia: Investigating Regional Differences and Suicide. *Psychiatry Research*, **298**, Article ID: 113818. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113818>
- [16] Pandey, G.N., Pandey, S.C., Janicak, P.G., Marks, R.C. and Davis, J.M. (1990) Platelet Serotonin-2 Receptor Binding Sites in Depression and Suicide. *Biological Psychiatry*, **28**, 215-222. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90576-N](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90576-N)
- [17] Neider, D., Lindstrom, L.H. and Boden, R. (2016) Risk Factors for Suicide among Patients with Schizophrenia: A Cohort Study Focused on Cerebrospinal Fluid Levels of Homovanillic Acid and 5-Hydroxyindoleacetic Acid. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **12**, 1711-1714. <https://doi.org/10.2147/NDT.S107178>
- [18] 张建标, 吕钦谕, 徐健, 易正辉. 精神分裂症患者自杀因素研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(1): 112-117.
- [19] Ambrus, L., Lindqvist, D., Träskman-Bendz, L. and Westrin, Å. (2016) Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Hyperactivity Is Associated with Decreased Brain-Derived Neurotrophic Factor in Female Suicide Attempters. *Nordic Journal of Psychiatry*, **70**, 575-581. <https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1184310>
- [20] Wang, Q., Roy, B., Turecki, G., Shelton, R.C. and Dwivedi, Y. (2018) Role of Complex Epigenetic Switching in Tumor Necrosis Factor- α Upregulation in the Prefrontal Cortex of Suicide Subjects. *American Journal of Psychiatry*, **175**,

- 262-274. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16070759>
- [21] Pandey, G.N., Rizavi, H.S., Ren, X., *et al.* (2012) Proinflammatory Cytokines in the Prefrontal Cortex of Teenage Suicide Victims. *Journal of Psychiatric Research*, **46**, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.08.006>
- [22] Fond, G., Micoulaud-Franchi, J.A., Faugere, M., *et al.* (2020) Abnormal C-Reactive Protein Blood Levels as a Specific Biomarker of Major Depression and Non-Remission under Antidepressants in Schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **97**, Article ID: 109800. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109800>
- [23] Miola, A., Dal Porto, V., Tadmor, T., *et al.* (2021) Increased C-Reactive Protein Concentration and Suicidal Behavior in People with Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **144**, 537-552. <https://doi.org/10.1111/acps.13351>
- [24] Osimo, E.F., Baxter, L.J., Lewis, G., Jones, P.B. and Khandaker, G.M. (2019) Prevalence of Low-Grade Inflammation in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of CRP Levels. *Psychological Medicine*, **49**, 1958-1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
- [25] Pandurangi, A.K. and Buckley, P.F. (2019) Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-inflammatory Agents in Schizophrenia. In: Khandaker, G., Meyer, U. and Jones, P., Eds., *Neuroinflammation and Schizophrenia. Current Topics in Behavioral Neurosciences*, Vol. 44, Springer, Cham, 227-244. https://doi.org/10.1007/7854_2019_91
- [26] Özer, A., Ömer, F.D., Cana, A.P., *et al.* (2021) Toxoplasma Gondii Infection by Serological and Molecular Methods in Schizophrenia Patients with and Without Suicide Attempts: An Age-Sex-Matched Case-Control Study. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e14449.
- [27] Dickerson, F., Origoni, A., Schweinfurth, L., *et al.* (2018) Clinical and Serological Predictors of Suicide in Schizophrenia and Major Mood Disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, **206**, 173-178. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000772>
- [28] Gohar, S.M., Dieset, I., Steen, N.E., *et al.* (2019) Association between Leptin Levels and Severity of Suicidal Behaviour in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **139**, 464-471. <https://doi.org/10.1111/acps.13019>
- [29] Fond, G., Faugere, M., Faget-Agius, C., *et al.* (2019) Hypovitaminosis D Is Associated with Negative Symptoms, Suicide Risk, Agoraphobia, Impaired Functional Remission, and Antidepressant Consumption in Schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **269**, 879-886. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0932-0>
- [30] Ayesa-Arriola, R., Canal Rivero, M., Delgado-Alvarado, M., Setién-Suero, E., González-Gómez, J., Labad, J., David, A.S. and Crespo-Facorro, B. (2018) Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Suicidal Behaviour in a Large Sample of First-Episode Psychosis Patients. *The World Journal of Biological Psychiatry*, **19**, S158-S161. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1414305>
- [31] Mensi, R., Messaoud, A., Mhallah, A., Azizi, I., Salah, W.H., Douki, W., Najjar, M.F. and Gaha, L. (2016) The Association between Altered Lipid Profile and Suicide Attempt among Tunisian Patients with Schizophrenia. *Annals of General Psychiatry*, **15**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12991-016-0123-1>
- [32] Athanassiou, M., Dumais, A., Iammatteo, V., De Benedictis, L., Dubreucq, J.-L. and Potvin, S. (2021) The Processing of Angry Faces in Schizophrenia Patients with a History of Suicide: An fMRI Study Examining Brain Activity and Connectivity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **107**, Article ID: 110253. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110253>
- [33] Potvin, S., Tikász, A., Richard-Devantoy, S., Lungu, O. and Dumais, A. (2018) History of Suicide Attempt Is Associated with Reduced Medial Prefrontal Cortex Activity during Emotional Decision-Making among Men with Schizophrenia: An Exploratory fMRI Study. *Schizophrenia Research and Treatment*, **2018**, Article ID: 9898654. <https://doi.org/10.1155/2018/9898654>
- [34] Matsuoka, J., Koike, S., Satomura, Y., Okada, N., Nishimura, Y., Sakakibara, E., Sakurada, H., Yamagishi, M., Takahashi, K., Takayanagi, Y. and Kasai, K. (2020) Prefrontal Dysfunction Associated with a History of Suicide Attempts among Patients with Recent Onset Schizophrenia. *NPJ Schizophrenia*, **6**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-00118-z>