

综 述

自杀行为的生物学研究进展

徐玉林, 张 渊, 娄振山综述, 许 涛审校

【摘要】 自杀是世界范围内一项严峻的公共卫生问题,也是青少年死亡的第二位因素。近来研究发现,自杀行为的发生存在特定的神经生物学基础。文章主要从 5-羟色胺能系统、脑源性神经营养因子、下丘脑-垂体-肾上腺轴系统、受体耦联信号转导系统以及炎症细胞因子等的功能异常与自杀行为的相关性进行综述。

【关键词】 自杀;5-羟色胺;脑源性神经营养因子;蛋白激酶 A

【中图分类号】 R395.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)06-0636-07

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.06.018

Research progress in biological basis of suicidal behavior

XU Yu-lin, ZHANG Yuan, LOU Zhen-shan reviewing, XU Tao checking

(Department of Psychology, Air Force Health Care Center for Special Services Hangzhou, Hangzhou 310007, Zhejiang, China)

【Abstract】 Suicide is a major public health concern worldwide, which is the second leading cause of death in adolescents. Recent studies have concluded that there is a specific neurobiological basis for the occurrence of suicidal behavior. This paper reviews the relationship between dysfunction of serotonergic system, brain-derived neurotrophic factor, hypothalamic-pituitary-adrenal axis system, receptor-coupled signal transduction system, and inflammatory cytokines, and suicidal behavior. Hopefully, this article provides a reference for further understanding of suicidal behavior, as well as provides ideas for suicide risk assessment, suicide prevention and treatment.

【Key words】 suicide; 5-hydroxytryptamine; brain-derived neurotrophic factor; protein kinase A

0 引 言

自杀是世界范围内一项严峻的公共卫生问题。每年全球超 80 万人自杀死亡,同时更多的人自杀未遂。自杀发生在世界所有国家地区所有年龄段人群,值得指出的是,在一些国家,年轻人的自杀率居于首位,在全球范围内自杀更是 15~29 岁人群死亡的第二大原因。青年群体自杀率的高发同样是军队这一特殊集体所面临的严峻问题,而如何做好平时战时军人自杀的预防和干预工作正是目前亟待攻

克的难题^[1-2]。

自杀作为一种复杂的社会现象,不同领域学者对其的定义也莫衷一是。目前学界普遍观点认为自杀是一种故意伤害自己生命的行为,且参照上世纪八十年代美国国立精神卫生研究院自杀预防中心举行的一次会议,将自杀分为三大类,即自杀意念,指通过直接或间接方式表达的结束自己生命的意向,但并未付诸实施;自杀未遂,指各种有意威胁、残害自己生命并且已经实施的行为,包括自杀姿态与动作、自杀所致自伤、自残等,但未造成死亡;自杀已遂,指故意采取残害自己生命的手段并导致最终的死亡结局。自杀是社会、心理、文化等众多因素相互作用产生的结果。精神疾病包括物质滥用是自杀的首要危险因素,据统计 90% 的自杀

基金项目:全军军事医学创新工程(18CXZ012)

作者单位:310007 杭州,空军杭州特勤疗养中心心理科(徐玉林、张 渊、娄振山、许 涛)

通信作者:许 涛, E-mail:593083484@qq.com

人群存在某种精神障碍^[3];此外,冲动-攻击行为、应激和童年虐待等也是自杀相关的危险因素^[4]。研究证实 5-羟色胺能系统异常与冲动-攻击行为、神经内分泌异常及免疫失调、应激等均存在关联^[5],该研究揭示了自杀行为的神经生物学因素,为 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)参与自杀行为的发生提供了重要的理论依据。除 5-HT 之外,众多研究也集中在 5-HT 代谢产物、5-HT 受体及其再摄取系统等与自杀行为的关联;脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其下游信号通路,下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA axis)系统等在自杀行为的相关性研究中也占据重要地位^[6-7]。本文通过综述近年来自杀的生物学相关研究,为进一步深入理解自杀行为提供参考,同时也为自杀风险评估、自杀预防和治疗提供理论支撑。

1 5-羟色胺能系统

1.1 5-HT 及其代谢产物 5-羟色胺能系统功能异常被认为与自杀行为密切相关,这一认识来源于对自杀者血液、脑脊液和脑组织中 5-HT 及其代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)的研究^[8]。血小板中的许多成分与中枢神经系统中神经递质存在很大相似,如生物胺、代谢酶和膜受体等,因此其被视为中枢神经系统的外周模型被广泛用于精神障碍等的研究^[9]。孙双涛等^[10]及 Tyano 等^[11]发现血小板 5-HT 水平与自杀行为的严重性呈负相关。Roggenbach 等^[12]的研究也发现与无自杀行为者相比较,自杀未遂者血小板 5-HT 呈现更低水平。Marcinko 等^[13]和 Kovacic 等^[14]发现存在自杀行为的首发精神病和创伤后应激障碍患者血小板 5-HT 浓度显著低于无自杀行为的患者和健康对照组。以上研究均提示血小板 5-HT 有望作为自杀风险评估的生物学标志物。脑脊液中 5-HIAA 作为反映大脑 5-HT 水平的一项指标,在早期 Asberg 等^[15]的研究中即被证实与自杀行为存在密切相关。随后的研究同样表明自杀者脑脊液 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 等^[16]也认为脑脊液 5-HIAA 水平降低是自杀的独立危险因素。

综上所述,外周血中血小板 5-HT 与脑脊液 5-

HIAA 作为间接反映大脑中 5-HT 水平的生物标记,在与自杀研究中显示出高度相关性。然而,关于尸检脑组织中 5-HT、5-HIAA 水平与自杀关系的研究报道有限,且彼此之间结论缺乏一致性,加之血小板 5-HT、5-HT 代谢产物 5-HIAA 均无法用于当前对自杀进行预测,因此以上指标作为潜在的生物学标志物的临床意义仍有待进一步验证。

1.2 5-HT 受体 5-HT 受体系统中已明确的有 13 种亚型,其中 5-HT_{2A} 和 5-HT_{1A} 两种受体亚型在自杀行为的研究中被广泛涉及。早期, Pandey 等^[17]的研究发现,与正常人群比较,抑郁症患者 5-HT_{2A} 受体水平显著升高;且在进一步的分组研究中证实相比于正常对照组和无自杀行为的患者,存在自杀行为的患者血小板 5-HT_{2A} 受体水平明显升高。此即提示 5-HT_{2A} 受体与自杀行为有关,血小板中高水平 5-HT_{2A} 受体是自杀行为的危险因素。在对自杀死亡者脑组织中 5-HT_{2A} 受体的研究发现,其脑组织中 5-HT_{2A} 受体增加,即与外周血小板中 5-HT_{2A} 受体改变一致。Pandey 等^[18]的另一项针对自杀死亡者前额皮质、海马和伏核区 5-HT_{2A} 受体蛋白和 mRNA 表达以及特殊标记受体亲和力和测定的研究发现相比于正常对照组,自杀死亡组中该受体水平显著升高。神经影像学功能成像(PET 或 SPECT)显示抑郁症和焦虑症患者中出现自杀行为者 5-HT_{2A} 受体结合指数降低,而在冲动性自杀未遂中该受体结合指数增高^[19]。后续研究如 Lauterbach 等^[20]却发现在抑郁症患者中,无论是否存在自杀行为,两者血小板 5-HT_{2A} 受体水平未见显著性差异。此外,从基因多态性角度对精神障碍患者的研究发现,5-HT_{2A} 受体以及色氨酸羟化酶等多基因风险评分增加了对自杀未遂风险的预测^[21],此研究为从基因层面探索 5-羟色胺能系统与自杀行为的相关性提供了良好的借鉴。除此之外,研究认为 5-羟色胺能系统,尤其是 5-HT_{1A} 受体功能与自杀者自我攻击行为相关。Stockmeier 等^[22]发现自杀死亡者中脑中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)中 5-HT_{1A} 受体及受体结合率较无自杀行为者显著降低;Boldrini 等^[23]发现与对照组比较,抑郁症自杀患者 DRN 中 5-HT_{1A} 受体结合率表现出分布差异,即呈现出喙部高,尾部低的特点,以上分布特点可能导致前额叶腹侧皮质神经元放电减少最终引起 5-HT 释放减少。5-HT 受体家族中的另一成员 5-HT_{2C} 受体不仅在调节情绪、食欲、性行为等方面作用

显著,而且在转录后编辑中发挥重要作用。Gurevich 等^[24]发现自杀者中 5-HT_{2C} 受体的前体 RNA 在 C 位点的编辑显著增加,而 D 位点的编辑显著减少。在另一项研究中,Dracheva 等^[25]发现与正常对照组比较,双相情感障碍或精神分裂症自杀者 5-HT_{2C} 受体前体 RNA 编辑方式不尽相同。Pandey 等^[26]研究发现与正常对照组比较,自杀人群前额皮质区 5-HT_{2C} 受体蛋白及 mRNA 表达均显著提高,而脉络丛和海马区则未见差异性改变。

已知 5-HT 受体家族虽然与自杀行为存在一定的相关性,但是鉴于其分布的特殊性(除 5-HT_{2A} 受体外,其余受体主要存在于脑组织中)、研究结论的弱一致性等均限制了其作为潜在可靠的自杀生物标记,因此,有关 5-HT 受体与自杀关系的研究仍待深入。

包含 5-HT 和 5-HT 受体等的 5-羟色胺能系统功能繁复迥异。一项涉及自杀、重度抑郁症和酒精使用障碍的研究,通过采用放射自显影技术标记 5-羟色胺转运蛋白 (serotonin transporter, SERT) 与 5-HT_{1A} 及 5-HT_{2A} 受体以追踪显示其在大脑前额叶和扣带回中的结合,结果显示 SERT 在自杀者中结合程度较低且与重度抑郁诊断高度相关,而较高的 SERT 结合则存在于酒精中毒者中;5-HT_{1A} 受体结合程度在自杀者中更高,并且独立于抑郁症的诊断,酒精中毒同时存在自杀行为者与较高的 5-HT_{1A} 结合相关;自杀者同时诊断重度抑郁和酒精中毒时,其大脑中 5-HT_{2A} 结合程度更高^[27-28]。此研究表明不同的病理过程,5-羟色胺能系统可能发挥着完全不同的病理生理学功能,也即意味着自杀作为众多病理过程的一种伴随表现,其与 5-羟色胺能系统的关系将更加错综复杂。

2 脑源性神经营养因子

BDNF 是脑组织中含有最丰富的神经营养因子,主要存在于大脑额叶皮质和海马杏仁核等部位,其可通过血脑屏障进入外周血,在神经系统发育中参与促进未成熟神经元的生长、发育,增强其适应能力,以及调节特殊生理过程如蛋白质合成、突触可塑性等。

将 BDNF 作为潜在的自杀相关生物学标志物观点的提出可追溯于“神经营养及可塑性理论”,该理

论认为抑郁症的发生可归因于大脑中神经营养因子缺乏、神经元突触可塑性受损^[29],而抑郁自杀在自杀行为中又占据着极大比重。早期研究通过对大鼠施予抗抑郁药处理后发现其脑组织中 BDNF 水平明显升高,近来的研究也证实抑郁症患者外周血 BDNF 水平显著低于正常对照组,且经抗抑郁治疗后,患者外周血 BDNF 水平明显升高^[30-31]。一项对抑郁障碍患者的前瞻性研究显示,经诊断重度抑郁障碍者或伴随自杀未遂行为者外周血中 BDNF 含量显著低于轻度抑郁或不伴有自杀行为者;且在经选择性 5-HT 再摄取抑制剂治疗后,外周血中 BDNF 水平明显增高,由此揭示 BDNF 含量与自杀意念或自杀未遂等行为存在强烈相关性,且 BDNF 可作为评估抗抑郁症药物临床疗效的一项指标^[32]。鉴于抑郁症患者的高自杀倾向且 BDNF 与抑郁症发病的密切关系,Dwivedi 等^[33]研究发现自杀死亡者前额叶皮层和海马区 BDNF 含量以及 mRNA 表达水平均显著低于正常对照组。Banerjee 等^[34]和 Dwivedi 等^[35]的研究也证实抑郁症自杀未遂患者外周血 BDNF 水平明显低于无自杀行为者。

BDNF 通过结合酪氨酸激酶 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 受体发挥其生物学效应,因而有针对 TrkB 受体的研究发现自杀死亡者的前额叶皮层和海马杏仁核区该受体含量显著低于对照组。既往研究表明曾经抗抑郁药治疗的患者脑组织中 BDNF 含量升高^[36]。Pandey 等^[7]的一项关于青少年自杀死亡的研究发现,与对照组比较,自杀死亡组前额叶皮层 BDNF 和 TrkB 受体含量明显降低。综合以上结论,BDNF 和 TrkB 受体对大脑额叶皮质和海马杏仁核区结构和功能的影响有着重要意义,即 BDNF 和 TrkB 受体含量降低会造成抑郁症或自杀行为者脑组织结构异常。因此,BDNF 在自杀行为发生中可能扮演关键角色,并有望作为自杀风险评估,判断干预效果及预后的客观、可靠的生物学标志物。

BDNF 除参与 TrkB 受体后生物学效应外,在高自杀相关的精神障碍者的临床治疗过程中,BDNF 也同样扮演着重要角色。很多证据均表明小剂量氯胺酮能够产生快速有效的抗抑郁作用^[37],尤其对耐药性抑郁症 (treatment-resistant depression, TRD) 和有强烈自杀倾向者效果显著^[38-39]。一项针对台湾 TRD 人群的氯胺酮辅助临床治疗的研究发现小剂

量氯胺酮能够有效削弱抑郁症患者的自杀意念,其中 BDNF 等位基因 Val66Met 的多态性在此过程中发挥了关键作用^[40]。该研究间接佐证了 BDNF 与自杀的强烈相关性,且也为立足于 BDNF 的临床抗抑郁治疗和自杀预防研究提供理论支持。

3 下丘脑-垂体-肾上腺轴系统

前文所述,抑郁症和应激是自杀的主要危险因素,而抑郁症中 HPA 轴功能异常是其典型的生物学变化。目前,在众多抑郁症发病机制之中,HPA 轴功能亢进是学者们比较公认的学说之一^[41]。许多抑郁症患者血浆和脑脊液中皮质醇水平明显升高,而高水平的皮质醇直接导致 HPA 轴负反馈调节的损害。地塞米松抑制试验(dexamethasone suppression test, DST)被广泛用于评估 HPA 轴功能,Yerevanian 等^[42]的研究指出 HPA 轴功能异常与自杀行为密切相关,该研究发现 DST 脱抑制者更倾向于实施自杀;Coryell 等^[43]对 78 例重度抑郁症患者进行 DST,结果出现 32 例 DST 脱抑制,随访 3 年中发现,出现脱抑制现象的患者自杀风险显著高于 DST 正常组;其他类似研究也得到相同结果,推测 HPA 轴功能亢进可作为自杀倾向的预测指标。由此,更为深入的研究必然聚焦于 HPA 轴功能亢进通过怎样的病理生理过程参与自杀行为的发生,而此方面也正是学者关注的焦点。Lindqvist 等^[44]对自杀未遂者血浆样本进行检测后发现,其循环血游离线粒体 DNA (circulating cell-free mitochondrial DNA, ccf-mtDNA)含量明显升高,并发现该现象与 HPA 轴过度活跃即 HPA 轴负反馈功能受损有关,此结果提示 ccf-mtDNA 有望成为自杀风险评估的生物学指标,然而其特异性程度以及涉及 HPA 轴功能的深层次的病理生理学机制仍需进一步探索。除此之外,瑞典的一项研究发现 HPA 轴功能亢进与女性自杀未遂者外周血中 BDNF 的减少有关,此结论似在一定程度上建立了皮质醇与脑源性神经营养因子之间的联系,而两者在自杀行为发生中究竟表现为怎样的相关关系仍待深入研究^[45]。另一方面,赵汉清等^[46]的研究未发现抑郁症患者自杀与否在 DST 脱抑制率上表现出显著差异;同样的结论也见于 Pritchot 等^[47]的研究结果,该研究未发现 DST 脱抑制率与后续的自杀行为有关。以上似提示 DST 不宜作

为预测自杀行为的标志。

综上所述,虽然 DST 脱抑制是否会增加自杀风险的研究缺乏一致性结论,但是鉴于 HPA 轴功能失调与自杀行为关系较为明确,在此基础上将患者的早期负性生活事件与现阶段面临的应激性事件纳入分析将有助于临床上进行自杀的预防与干预。

4 信号转导通路和细胞因子

受体的功能在于激活其下游的信号转导系统。因此,关于自杀行为的研究不仅限于受体水平,受体下游信号系统的研究同样关键。研究人员通过对信号通路中关键分子的研究以分析自杀行为中信号转导可能扮演的角色。在磷酸肌醇信号通路中,蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 作为关键酶广泛表达于机体组织中,参与众多神经元及细胞功能调节,包括神经递质的合成与释放、受体和离子通道的调节、神经元兴奋性、基因表达以及细胞增殖等。尽管 PKC 参与众多精神疾病的发生发展过程^[48],然而对于其在自杀行为中的作用却鲜有报道。Pandey 等^[49]研究发现在青少年自杀死亡者中,前额叶皮质中 PKC 活性显著降低;同时也证实了海马区和前额叶皮层中 PKC 蛋白及 mRNA 水平显著降低。腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC) 信号通路中,活化的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 激活转录因子如环腺苷酸反应元件结合蛋白,PKA 作为 AC 信号通路中的关键分子与心境障碍等的病理过程多有关联。Dwivedi 等^[50]的研究发现自杀死亡者前额叶皮层中 PKA 活性显著减低;同时也发现与对照组相比,自杀死亡组在前额叶皮层中 PKA 蛋白及 mRNA 含量均显著降低。

神经、免疫以及神经内分泌系统之间存在复杂的相互作用,近年来的研究已经表明抑郁症的发生与神经内分泌功能异常有关,这一复杂网络也提示抑郁症等精神疾病或许也涉及到免疫功能的异常^[51]。细胞因子是由多种细胞分泌的小分子物质,在细胞之间传递信息,同时对免疫反应进行调节。许多研究直接或间接提示了免疫功能异常与自杀行为之间存在密切联系。Steiner 等^[52]的研究发现自杀死亡者脑组织中小胶质细胞增生明显活跃;Goodwin 等^[53]发现在成年人中哮喘与自杀意念、自杀未遂显著相关。近来 Tonelli 等^[54]的一项研究同样

支持细胞因子异常与自杀相关,该研究发现在自杀者前额叶皮层中 IL-4、IL-3 和 IL-13 的 mRNA 表达量均较正常对照组显著升高。尽管在抑郁症患者中观测到血清细胞因子水平异常,然而不能明确脑组织中细胞因子水平是否同样存在异常。此外,自杀死亡者脑组织中的细胞因子仍缺乏系统性研究,而且关于自杀者脑组织中促炎细胞因子及其受体等的研究也有待于加强。另有研究发现青少年自杀死亡者前额叶皮层中促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 蛋白含量和 mRNA 表达量与对照组比较均明显升高^[55-56]。鉴于细胞因子、神经内分泌以及 5-羟色胺能系统之间的密切联系,在自杀行为中上述系统所表现出来的异常也极有可能互相关联。

综上所述,涉及信号转导通路中关键分子和众多细胞因子在自杀行为发生中所扮演角色的研究仍显单薄,此外,关于上述生物分子参与自杀的可能机制的解释也过于简单。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、丰富,有望寻找到高敏感、特异的自杀相关生物学标志物。

5 结 语

自杀是一种复杂的社会现象,任何单一因素都不足以对其概括解释。通过研究自杀行为在生物学层面上的可能机制,极大程度地拓展了惯有的偏重于社会、心理层面的研究,使对自杀的认识更为完全彻底;此外,自杀行为的生物学研究提供了客观、量化且具可操作性的生物指标,一方面增加了自杀风险评估阶段的科学性,另一方面则揭示了自杀干预的可实施性。尽管目前关于自杀的研究深度有限,但为探索自杀行为发生的神经生物学机制提供了重要参考。前文所述,5-HT 能系统异常与自杀相关已经 5-HT 受体、5-HT 转运体等的研究得以证实;信号转导系统中 PKA、PKC 等的异常也被证实与自杀行为高度相关;DST 脱抑制与自杀密切相关也提示了其或可作为预测自杀行为的重要标志;近期的一项研究揭示血脂水平与精神分裂症患者自杀行为有关,也为临床实践中预测自杀风险提供重要思路^[57]。应激,作为自杀的一大危险因素,参与 HPA 轴的异常调节,为联合生物学指标对自杀风险进行评估提供了理论支持。此外,炎症因子异常

与自杀之间的关系也值得深入探索。虽然有关自杀行为的生物学研究所涉甚繁、仍待深入,但是探索其内在机制对发现最佳标志物以及有效治疗药物,同时对自杀行为的早期发现、有效管理及预防都会产生巨大裨益。

[参考文献]

- [1] 赵汉清,施建安,汪卫华. 美军在伊拉克战争中自杀的预防及对我军的启示[J]. 东南国防医药, 2010, 12(1): 91-93.
- [2] 张理义,唐开宏,魏红辉,等. 国防生有自杀意念者身心健康状况及其危险因素的研究[J]. 东南国防医药, 2012, 14(6): 487-490.
- [3] Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis [J]. Br J Psychiatry, 1997, 170: 205-228.
- [4] Joiner TE Jr, Brown JS, Wingate LR. The psychology and neurobiology of suicidal behavior [J]. Annu Rev Psychol, 2005, 56: 287-314.
- [5] van Heeringen C, Audenaert K, Van Laere K, et al. Prefrontal 5-HT_{2a} receptor binding index, hopelessness and personality characteristics in attempted suicide [J]. J Affect Disord, 2003, 74: 149-158.
- [6] Lee BH, Kim YK. Potential peripheral biological predictors of suicidal behavior in major depressive disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35: 842-847.
- [7] Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, et al. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 11: 1047-1061.
- [8] Pandey GN, Dwivedi Y. What can post-mortem studies tell us about the pathoetiology of suicide? [J] Future Neurol, 2010, 5: 701-720.
- [9] Plein H, Berk M. The platelet as a peripheral marker in psychiatric illness [J]. Hum Psychopharmacol, 2001, 16: 229-236.
- [10] 孙双涛,牛 威,沈佳懿,等. 5-羟色胺和胆固醇水平对抑郁症患者再次自杀风险评估的研究[J]. 精神医学杂志, 2014, 27(5): 337-339.
- [11] Tyano S, Zalsman G, Ofek H, et al. Plasma serotonin levels and suicidal behavior in adolescents [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2006, 16: 49-57.
- [12] Roggenbach J, Muller-Oerlinghausen B, Franke L, et al. Peripheral serotonergic markers in acutely suicidal patients. 1. Comparison of serotonergic platelet measures between suicidal individuals, nonsuicidal patients with major depression and healthy subjects [J]. J Neural Transm, 2007, 114: 479-487.
- [13] Marcinko D, Pivac N, Martinac M, et al. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal

- male patients with a first- episode of psychosis [J]. *Psychiatry Res*, 2007, 150: 105-108.
- [14] Kovacic Z, Henigsberg N. Platelet serotonin concentration and suicidal behavior in combat related post-traumatic stress disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32: 544-551.
- [15] Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor [J]? *Arch Gen Psychiatry*, 1976, 33: 1193-1197.
- [16] Jokinen J, Nordstrom AL, Nordstrom P. CSF 5-HIAA and DST non-suppression orthogonal biologic risk factors for suicide in male mood disorder inpatients [J]. *Psychiatry Res*, 2009, 165: 96-102.
- [17] Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, *et al*. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide [J]. *Biol Psychiatry*, 1990, 28: 215-222.
- [18] Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, *et al*. Higher expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159: 419-429.
- [19] Audenaert K, Peeremans K, Goethals, *et al*. Functional imaging, serotonin and the suicidal brain [J]. *Acta Neurol Belg*, 2006, 106: 125-131.
- [20] Lauterbach E, Brunner J, Hawellek B, *et al*. Platelet 5-HT_{2A} receptor binding and tryptophan availability in depression are not associated with recent history of suicide attempts but with personality traits characteristic for suicidal behavior [J]. *J Affect Disord*, 2006, 91: 57-62.
- [21] Pompili M, Gentile G, Scassellati C, *et al*. Genetic association analysis of serotonin and signal transduction pathways in suicide attempters from an Italian sample of psychiatric patients [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 656: 94-102.
- [22] Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, *et al*. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity [J]. *J Neurosci*, 1998, 18: 7394-7401.
- [23] Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, *et al*. Serotonin-1A autoreceptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides [J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 42: 433-442.
- [24] Gurevich I, Tamir H, Arango V, *et al*. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims [J]. *Neuron*, 2002, 34: 349-356.
- [25] Dracheva S, Chin B, Haroutunian V. Altered serotonin 2C receptor RNA splicing in suicide: association with editing [J]. *Neuroreport*, 2008, 19: 379-382.
- [26] Pandey GN, Dwivedi Y, Ren X, *et al*. Regional distribution and relative abundance of serotonin (2c) receptors in human brain: effect of suicide [J]. *Neurochem Res*, 2006, 31: 167-176.
- [27] Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, *et al*. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8 (1): 279.
- [28] Balcioglu YH, Kose S. Neural substrates of suicide and suicidal behaviour: from a neuroimaging perspective [J]. *Psychiatry Clin. Psychopharmacol*, 2018, 28(3): 314-328.
- [29] 王 睿, 黄树明. 抑郁症发病机制研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(12): 1333-1336.
- [30] Jiang C, Salton SR. The role of neurotrophins in major depressive disorder [J]. *Transl Neurosci*, 2013, 4(1): 46-58.
- [31] Cattaneo A, Bocchio-Chiavetto L. Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13 (1): 103-108.
- [32] Ai M, Wang J, Chen J, *et al*. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and the BDNF Val66Met polymorphism in suicide: a prospective study in patients with depressive disorder [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2019, 12: 97-106.
- [33] Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, *et al*. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60: 804-815.
- [34] Banerjee R, Ghosh AK, Ghosh B, *et al*. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain [J]. *Clin Med Insights Pathol*, 2013, 6(2): 1-11.
- [35] Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis [J]. *Ann Med*, 2010, 42(2): 87-96.
- [36] Chen B, Dowlathshahi D, MacQueen GM, *et al*. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50: 260-265.
- [37] 王 菁, 张广芬, 杨建军, 等. 脑源性神经营养因子在氯胺酮抗抑郁中的作用 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(5): 538-541.
- [38] Yang Y, Cui Y, Sang K, *et al*. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. [J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 317-322.
- [39] Duman RS. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide [J]. *F1000Res*, 2018. pii: F1000 Faculty Rev-659.
- [40] Chen MH, Lin WC, Wu HJ, *et al*. Antisuicidal effect, BDNF Val66Met polymorphism, and low-dose ketamine infusion: Reanalysis of adjunctive ketamine study of Taiwanese patients with treatment-resistant depression (AKSTP-TRD) [J]. *J Affect Disord*, 2019, 251: 162-169.
- [41] Morris MC, Rao U, Garber J. Cortisol Responses to Psychosocial Stress Predict Depression Trajectories: Social-Evaluative Threat and Prior Depressive Episodes as Moderators [J]. *J Affect Disord*, 2012, 143(1-3): 223-230.
- [42] Yerevanian BI, Feusner JD, Koek RJ, *et al*. The dexametha-

- sone suppression test as a predictor of suicidal behavior in unipolar depression [J]. *J Affect Disord*, 2004, 83: 103-108.
- [43] Coryell W, Schlessner M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(5): 748-753.
- [44] Lindqvist D, Fernström J, Grudet C, *et al*. Increased plasma levels of circulating cell-free mitochondrial DNA in suicide attempters: associations with HPA-axis hyperactivity [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(12): e971.
- [45] Ambrus L, Lindqvist D, Träskman-Bendz L, *et al*. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity is associated with decreased brain-derived neurotrophic factor in female suicide attempters [J]. *Nord J Psychiatry*, 2016, 70(8): 575-581.
- [46] 赵汉清, 施建安, 端义扬, 等. 抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能与自杀行为 [J]. *临床精神医学杂志*, 2000, 10(3): 132-134.
- [47] Pitchot W, Reggers J, Pinto E, *et al*. Catecholamine and HPA is dysfunction in depression: relationship with suicidal behavior [J]. *Neuropsychobiology*, 2003, 47(3): 152-157.
- [48] Pandey GN, Dwivedi Y, Sridhara Rao J, *et al*. Protein kinase C and phospholipase C activity and expression of their specific isozymes is decreased and expression of MARCKS is increased in platelets of bipolar but not in unipolar patients [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26: 216-228.
- [49] Pandey GN, Dwivedi Y, Pandey SC, *et al*. Protein kinase C in the postmortem brain of teenage suicide victims [J]. *Neurosci Lett*, 1997, 228: 111-114.
- [50] Dwivedi Y, Rizavi HS, Shukla PK, *et al*. Protein kinase A in postmortem brain of depressed suicide victims: altered expression of specific regulatory and catalytic subunits [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55: 234-243.
- [51] Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z. Further evidence for the depressive effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes [J]. *Brain Behav Immun*, 2002, 16: 544-556.
- [52] Steiner J, Bielau H, Brisch R, *et al*. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide [J]. *J Psychiatric Res*, 2008, 42: 151-157.
- [53] Goodwin RD, Eaton WW. Asthma, suicidal ideation, and suicide attempts: findings from the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up [J]. *Am J Public Health*, 2005, 95: 717-722.
- [54] Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D, *et al*. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide [J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2008, 117: 198-206.
- [55] Pandey GN, Rizavi HS, Ren X, *et al*. Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46: 57-63.
- [56] Wang Q, Roy B, Turecki G, *et al*. Role of Complex Epigenetic Switching in Tumor Necrosis Factor- α Upregulation in the Prefrontal Cortex of Suicide Subjects [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(3): 262-274.
- [57] Mensi R, Messaoud A, Mhalla A, *et al*. The association between altered lipid profile and suicide attempt among Tunisian patients with schizophrenia [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2016, 15: 36.

(收稿日期: 2019-05-19; 修回日期: 2019-08-21)

(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 吕锋)