

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.039

## 自杀行为内表型及研究进展\*

黄缤慧 综述,褚成静<sup>△</sup> 审校

(广东医科大学人文管理学院应用心理学教研室,广东东莞 523808)

[关键词] 自杀;心理学;社会;自杀行为;内表型;综述

[中图分类号] R749.99

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)02-0259-03

自杀(suicide)是指患者出现自愿、主动结束自己生命的行为。根据世界卫生组织的报道,全球估计每年有超过 80 万人自杀死亡,而且实际上这个数据很可能被低估<sup>[1]</sup>。我国自杀率约为 22.2/10 万,自杀未遂率约为自杀成功者的 10 倍以上<sup>[2]</sup>。因此,了解自杀行为的内表型,将对自杀行为基因的机制探讨和预防自杀至关重要。

## 1 内表型

内表型(Endophenotype)概念最早应用于昆虫学研究,此后,人们发现其似乎也适用于精神疾病基因学研究,并成为连接疾病基因与临床表现之间的一座桥梁。内表型系指相互独立的、有各自特定遗传基础的疾病内在特征<sup>[3]</sup>。

**1.1 内表型概念** 内表型不是很明显的、外在的而是微观的、内在的,是介于基因型和表现型之间的。所以在精神医学中,把复杂的行为还原为它的一些成分,如神经生理的、生物化学的、认知的等被叫做是内表型的方法。内表型提供了可以分辨临床表现型的“下游”性状和基因的“上游”结果,它有助于发现传递疾病易感性的、假定的多基因体系中的可能基因。内表型可以是神经生理的、生物化学的、神经解剖的、认知的、神经心理学的测量。另外一些术语如“中间表现型”“生物学标记”“亚临床特征”及“易感性标记”都和内表型具有相同的意义<sup>[4]</sup>。

**1.2 内表型标准** 为了使内表型发挥最大用处,需要满足一定的标准,现最常用的是 Gottesman 和 Gould 提出的标准<sup>[4]</sup>:(1)与疾病共同存在。(2)可遗传性(>20%)。(3)内表型是状态独立的(无论疾病是否处于活动状态都能表现出来);可用具较好心理测量学属性的工具进行测量,在一段时间内表现出相对的稳定性,更可能是一种特质而不是一种状态。(4)在家庭中,内表型和疾病共分离。(5)在受疾病影响的家庭成员中的内表型在未受疾病影响的家庭成员中比一般人群中的比率要高。其中最重要的特点是可遗传性和稳定性(和状态相独立)。在满足了上面这些标准后,一般就认为内表型和疾病与共同的基因相联系。

总结研究者们的相关文献,自杀行为候选内表型主要包括:人格特质(冲动/攻击特质)、早发性抑郁、神经认知功能(决策)、社会压力应激下的皮质醇反应及神经影像 5 个方面。

## 2 自杀行为候选内表型

**2.1 人格特质——冲动/攻击特质** (1)与疾病共同存在:事实上,关于冲动/攻击特质(impulsiveness-aggressiveness trait)与自杀行为的研究文献已不少<sup>[5]</sup>。心理解剖研究已经发现在重型抑郁患者和躁郁症患者中,有自杀行为患者与无自杀行为患者进行对照组分析,自杀行为者具有较高水平的冲动/攻

击特质<sup>[6]</sup>。(2)遗传性:攻击特质的遗传性已被证实,在双生子研究中,利用不同的测量方法,遗传可能性为 40%~47%。而至于冲动特质的遗传性则有双生子及家系研究证据支持,运用各种人格特质天平 and 实验室行为评估,遗传可能性约在 30%~45%之间<sup>[7]</sup>。(3)稳定性:冲动/攻击特质反射出潜在的 5-羟色胺的功能紊乱,它与五羟色胺的功能在时间上保持着稳定<sup>[8]</sup>。(4)在家族-遗传学上和疾病存在交叉:攻击特质在家系分析上与功能性多肽核苷酸 MIR124-1<sup>[9]</sup>相关;冲动特质与脑源性神经营养因子基因(rs2030324)具有相关性<sup>[10]</sup>。(5)在未患病家属中比普通人群比率要高:以与冲动/攻击特质相关的疾病——注意力缺陷多动症(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)研究为例。在未患病家属与普通人群对照组中,ADHD 的未患病家属在时间再现双重任务(time reproduction dual tasks)中比普通人群需要更长的时间间隔<sup>[11]</sup>。综上所述,冲动/攻击特质满足内表型全部的标准要求。当然,这还需要在自杀行为方面上及更多的样本量上进一步的研究。

**2.2 早发性抑郁** (1)与疾病共同存在:自杀行为与早发性抑郁(early-onset major depression)的联系在临床和社区样本研究中已有阐述<sup>[12]</sup>。(2)遗传性:家系调查已经显示早发性抑郁具有遗传性,而且在患病男性双生子(<30 岁)研究中,早发性抑郁的遗传率约为 47%<sup>[7]</sup>。(3)稳定性:早发性抑郁一种是以更长期性、伴随精神疾病和更低下的社会心理功能为特征的漫长过程的抑郁症亚型<sup>[13]</sup>,因而具有稳定性。(4)在家族-遗传学上和疾病存在交叉:在患病家系和亲属的基因关联研究中,早发性抑郁被认为与 5-HT 基因的 L/L 基因型相关<sup>[14]</sup>。

关于早发性抑郁作为自杀行为的内表型,在未患病家属中的患病率与普通人群对比的高低的相关研究,暂时还没有文献报道。

**2.3 神经认知功能——决策** (1)与疾病共同存在:在评估决策(decision-making)过程的神经心理学测试中(爱荷华赌博任务测试),自杀未遂者与健康对照组相比,获得更差的结果,且在有躁郁症的自杀患者中尤为明显<sup>[15]</sup>。(2)在家族-遗传学上和疾病存在交叉及可遗传性:决策的过程与一些已知自杀行为相关的基因有关联,例如,5-羟色胺转运体启动子区(5-HTTLPR)<sup>[16]</sup>,单胺氧化酶 A(MAOA)<sup>[17]</sup>。(3)在未患病家属中比普通人群比率要高:Alexander 等<sup>[18]</sup>报道,在有自杀行为者的直系亲属与普通人群对照试验分析中,通过威斯康星卡片分类测试(the Wisconsin card sorting test),有自杀行为的未患病家属比健康对照组有更明显的持续语言错误及低水平的概念上的反应。

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81101021)。 作者简介:黄缤慧(1991—),在读硕士,主要从事心理疾病发病机制方面研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: chchj2004@163.com。

**2.4 社会压力应激下的皮质醇反应** (1)与疾病共同存在:下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA轴)的功能失调与自杀行为有关联<sup>[19]</sup>,在无地塞米松抑制下皮质醇升高而导致自杀的危险性是重型抑郁的4倍<sup>[20]</sup>。(2)稳定性:在自杀未遂者中,已经用各种不同的指标来测量HPA轴的功能失调,包括脑脊液、促肾上腺素释放激素、血液及尿液皮质醇<sup>[21-22]</sup>。说明HPA轴功能失调作为内表型具有稳定性。(3)可遗传性:在双生子研究中,血液、尿液和唾液皮质醇水平都表明有大约60%的遗传可能性。双生子在特里尔社会应激测试(TSST)中,压力下皮质醇表现出接近56%的遗传可能性<sup>[7]</sup>。(4)在家族-遗传学上和疾病存在交叉在各种社会压力应激下的皮质醇反应测试研究中(主要为TSST),盐/糖皮质激素受体<sup>[23]</sup>、5-HTTLPR<sup>[24]</sup>都与皮质醇水平具有相关性。此外,FK506结合蛋白5(FKBP5)基因,通过糖皮质激素受体影响HPA轴的功能,其位点rs3800373已经被证明与自杀行为具有相关性<sup>[25]</sup>。在未患病家属与普通人群的对比研究,对于皮质醇反应的数据仍需要更多的研究。

**2.5 神经影像** 现代的功能性神经影像(neuroimaging)技术已经在神经系统科学领域的研究建立了重要的进展,而且作为内表型,能提供大脑新陈代谢方面可量化的数据资源。尽管目前没有将神经影像学技术作为自杀行为的内表型论著发表,仍然有数据来说明其可以作为候选的内表型之一<sup>[26]</sup>。大脑杏仁核的代谢活动主要利用功能性磁共振成像测量,相关文献表明其与5-羟色胺转运体基因有关<sup>[27-28]</sup>,是一种在自杀行为中被研究的最多的基因。而另一方面,额叶前部的皮质则由正电子发射断层显像(Positron emission tomography, PET)工具测量。支持其作为内表型的数据来自Oquendo等<sup>[29]</sup>的研究,他们运用PET测量抑郁症患者的额叶前部皮质层区域(额上回、带状前回和扣带回),发现在有较大自杀意念和较大的致命性自杀企图者中,其区域的代谢活动较低。此外,在另一项研究中,大脑前额叶皮层的代谢活动与5-羟色胺转运体基因(5-HTTLPR等位基因S)相关<sup>[27]</sup>。

### 3 小结与展望

自杀行为的候选内表型包括:冲动/攻击人格特质、早发性抑郁、决策、压力应激下HPA轴的皮质醇水平,以及新近提出的神经影像学技术。然而,只有冲动/攻击特质符合严格的内表型标准,因此,还需要更大量的调研工作。比如,早发性抑郁、压力应激下HPA轴的皮质醇水平都未满足最后一条标准:在未患病家属中比率比普通人群要高;后续研究可以在这两方面开展,以提供更多的数据支持。

此外,运用严谨的方法论和均一化的测量工具将更有利于对比及重复性的研究发展。

### 参考文献

- [1] Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behavior[J]. Lancet, 2016, 387(10024):1227-1239.
- [2] 李凌江, 陆林. 精神病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:119.
- [3] 李春秀, 刘涛, 徐晶, 等. 自杀的病因学研究进展[J]. 中国健康心理学杂志, 2012, 20(9):1439-1440, 封3.
- [4] 陈楚侨, 杨斌让, 王亚. 内表型方法在精神疾病研究中的应用[J]. 心理科学进展, 2008, 16(3):378-391.
- [5] Wang L, He CZ, Yu YM, et al. Associations between impulsivity, aggression, and suicide in Chinese college students[J]. BMC Public Health, 2014(14):551-558.
- [6] Perroud N, Baud P, Mouthon D, et al. Impulsivity, aggression and suicidal behavior in unipolar and bipolar disorders[J]. J Affect Disord, 2011, 134(1/3):112-118.
- [7] Mann JJ, Arango VA, Avenevoli S, et al. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(7):556-563.
- [8] Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(10):819-828.
- [9] González-Giraldo Y, Camargo A, López-León S, et al. A functional SNP in MIR124-1, a brain expressed miRNA gene, is associated with aggressiveness in a Colombian sample[J]. Eur Psychiatry, 2015, 30(4):499-503.
- [10] Su H, Tao JY, Zhang J, et al. The analysis of BDNF gene polymorphism haplotypes and impulsivity in methamphetamine abusers[J]. Compr Psychiatry, 2015(59):62-67.
- [11] Hwang-Gu SL, Gau SS. Interval timing deficits assessed by time reproduction dual tasks as cognitive endophenotypes for attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0127157.
- [12] Augustinavicius JL, Zanjani A, Zakzanis KK, et al. Polysomnographic features of early-onset depression: a meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2014(158):11-18.
- [13] Pettit JW, Lewinsohn PM, Roberts RE, et al. The long-term course of depression: development of an empirical index and identification of early adult outcomes[J]. Psychol Med, 2009, 39(3):403-412.
- [14] 郑莉明, 史亚飞, 吴皓萌, 等. 中枢5-HT能系统在早发性抑郁中的作用研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1):19-23.
- [15] Richard-Devantoy S, Olié E, Guillaume S, et al. Decision-making in unipolar or bipolar suicide attempters[J]. J Affect Disord, 2016, 15(190):128-136.
- [16] Tenconi E, Degortes D, Clementi M, et al. Clinical and genetic correlates of decision making in anorexia nervosa [J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2016, 38(3):327-337.
- [17] Frydman C, Camerer C, Bossaerts P, et al. MAOA-L carriers are better at making optimal financial decisions under risk[J]. Proc Biol Sci, 2011, 278(1714):2053-2059.
- [18] Alexander MG, Fabrice J, Gustavo T. Neurocognitive alterations in first degree relatives of suicide completers [J]. J Affect Disord, 2013, 145(2):264-269.
- [19] Lindqvist D, Träskman-Bendz L, Vang F. Suicidal intent and the HPA-axis characteristics of suicide attempters with major depressive disorder and adjustment disorders [J]. Arch Suicide Res, 2008, 12(3):197-207.
- [20] 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.
- [21] Lindqvist D, Isaksson A, Träskman-Bendz L, et al. Salivary cortisol and suicidal behavior: a follow-up study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2008, 33(8):1061-1068.
- [22] Keilp JG, Stanley BH, Beers SR, et al. Further evidence of low baseline cortisol levels in suicide attempters[J]. J Af-

fect Disord,2016(190):187-192.

[23] Taylor MK,Larson GE,Lauby MD. Genetic variants in serotonin and corticosteroid systems modulate neuroendocrine and cardiovascular responses to intense stress[J]. Behav Brain Res,2014(270):1-7.

[24] Yamakawa K,Matsunaga M,Isowa T, et al. Serotonin transporter gene polymorphism modulates inflammatory cytokine responses during acute stress[J]. Sci Rep,2015(5):13852.

[25] Fudalej S,Kopera M,Wolynczyk-Gmaj DA, et al. Association between FKBP5 functional polymorphisms and completed suicide[J]. Neuropsychobiology,2015,72(2):126-131.

[26] Jimenez-Treviño L,Blasco-Fontecilla H,Braquehais MD, et al. Endophenotypes and suicide behaviour[J]. Actas Esp Psiquiatr,2011,39(1):61-69.

• 综 述 •      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.040

三阴乳腺癌临床靶向治疗进展\*

刘楚羽 综述,谢明均<sup>△</sup>审校  
(西南医科大学临床医学院,四川泸州 646000)

[关键词] 乳腺肿瘤;化学疗法,辅助;受体,雌激素;受体,孕酮;三阴乳腺癌;临床靶向治疗;综述  
[中图分类号] R737.9      [文献标识码] A      [文章编号] 1671-8348(2017)02-0261-03

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer,TNBC)是指在乳腺癌中表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2,HER2/neu)、雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)均未在肿瘤中表达的一种肿瘤亚型,但是在临床上这一类型的往往伴有乳腺癌易感基因BRCA、CK5/6、EGFR等基因位点的突变。现在临床上针对TNBC的全身治疗方式仍然主要为化疗,但是其患者结果往往易复发,预后差,生存率低。根据TNBC的特异性可以将其的所具有的靶点分类,并为患者提供特异性的靶点或者多靶点治疗。最新统计数据显示,2015年乳腺癌的新发病率占中国新发肿瘤15%<sup>[1]</sup>,全年乳腺癌的发病率、病死率在小于45岁女性原发性肿瘤中居第1位<sup>[2]</sup>。TNBC的发病率约占总体乳腺癌的15.0%~23.8%。新发病患以年轻患者居多,而大多患者往往诊断时肿瘤发展迅速且伴有局部淋巴结侵犯。国内的TNBC患者与非TNBC患者的5年无病生存率分别为73.7%与80.8%,而总生存率分别为88.5%与92.8%( $P=0.025$ , $P=0.010$ )。这些患者部分在诊断时就已发生了肝、肺、淋巴结转移,术后往往不能取得良好的结果。并且预后普遍较差,病死率高。因为TNBC在对比于非TNBC的异质性、生长周期不同等因素,一线治疗仍是细胞毒性疗法。目前认为,TNBC对化疗药物敏感性并不低于非TNBC,或者有的更高,其预后差的原因与其生物学特性和缺乏有效的治疗手段有关。现就TNBC临床靶向治疗进展治疗进展综述如下。

1 TNBC的靶向治疗基础

目前,绝大多数学者认为,乳腺癌细胞生长的环境主要由

内皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、免疫细胞和基质细胞,以及细胞外基质等因素共同供给。通过基因标记对乳腺癌进行分型,包括luminal型、HER-2/neu(+)型和basal-like型。在目前的治疗环境下,3种亚型的乳腺癌存在明显的预后差异<sup>[3]</sup>。TNBC约占basal-like型的78%,TNBC的5年生存率约为77%。现在诊断应用Nielsen等提出的在免疫组织化学中检测出HER2(-)、ER(-)、PR(-)、EGFR(+)和CK5/6(+),即为basal-like型乳腺癌的“五标志物法”<sup>[4]</sup>。该方法为TNBC提供了分子水平上的诊断基础,并为分子靶向治疗提供了依据。目前临床上对TNBC与basal-like型并不能良好鉴别。值得提出的是,在微阵列基因谱中分析基因突变位点所得到的是basal-like型,而通过免疫组织化学染色查看组织是否表达该蛋白着色可以区分是否为TNBC,在TNBC的前提下通过免疫组织化学方式表达EGFR与CK5/6的表型分为基底样的TNBC(BL-TNBC)和非基底样的TNBC(Non-BL-TNBC),而EGFR与CK5/6在BL-TNBC中均呈高表达。与basal-like型相比,TNBC是在生物学行为上直接导致了临床上患者的不良预后。

目前,TNBC治疗选择有限,预后较差。TNBC的基因组分析为靶点的筛选提供了机会,并且TNBC的基因解码为解决生物学靶点的相关亚型方面提供了可靠的保障<sup>[5]</sup>。而随着研究的深入,这些研究结果可以被转换成有效的靶向治疗选择。

1.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)在TNBC中的靶向治疗 EGFR是跨膜酪氨酸激酶生长因子受体,在正常组织中参与细胞的增殖和分化,并且参与

\* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16ZD048)。 作者简介:刘楚羽(1989—),住院医师,在读硕士,主要从事三阴性乳腺癌的靶向免疫治疗方面研究。 △ 通信作者,E-mail:xiege003@sina.com。