

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0977

文章编号 1671-8852(2026)01-0058-07

伴自杀行为的双相障碍患者血犬尿氨酸代谢通路 与眶额皮层浅层白质的关联性

孙晨寅¹ 张慧凤¹ 赵冬梅² 刘虹烨³ 殷 铭⁴ 吴百川¹ 陈嘉烨¹ 彭代辉¹

¹上海交通大学医学院附属精神卫生中心心境障碍科 上海 200030;

²华东师范大学附属精神卫生中心临床二科 上海 200335;

³同济大学附属同济医院精神医学中心 上海 200065;

⁴苏州市广济医院精神科 江苏 苏州 215137

摘要 目的:探讨外周血犬尿氨酸通路(KP)代谢和眶额皮层(OFC)微观结构改变的相关性,及其与双相障碍(BD)患者自杀行为(SB)的关系。方法:纳入门诊招募的66名伴SB的BD患者和29名不伴SB的BD患者,以及社区招募的30名健康对照(HC),检测外周血KP代谢物水平,并提取OFC浅层白质微观结构指标(包括各向异性分数、平均扩散率、轴向扩散率、细胞内体积分、方向分散度和各向同性体积分),分析两者与自杀严重程度的关联。结果:伴SB的BD患者的外周血犬尿喹啉酸、吡啶甲酸和犬尿喹啉酸/犬尿氨酸均显著低于不伴SB的BD患者和HC,右外侧OFC浅层白质方向分散度显著低于不伴SB的BD患者($P<0.05$)。在BD患者组中,外周血KP代谢与右外侧OFC浅层白质方向分散度改变存在显著相关,且两者均与自杀严重程度呈显著负相关($P<0.05$)。结论:伴SB的BD患者外周血KP代谢失调,且右外侧OFC浅层白质存在微观结构异常;外周血KP代谢与右外侧OFC浅层白质微观结构改变有关,两者可能参与了BD患者自杀行为的发生。

关键词 双相障碍;自杀行为;犬尿氨酸通路;弥散张量成像;神经突起;眶额皮层

中图分类号 R749

文献标志码 A

Association between peripheral blood kynurenine pathway metabolism and superficial white matter microstructure of the orbitofrontal cortex in patients with bipolar disorder and suicidal behavior

SUN Chenyin¹, ZHANG Huifeng¹, ZHAO Dongmei², LIU Hongye³, YIN Ming⁴, WU Baichuan¹,
CHEN Jiaye¹, PENG Daihui¹

¹Division of Mood Disorders, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Affiliated Mental Health Center, Shanghai 200030, China;

²Clinical Division II, Affiliated Mental Health Center of East China Normal University, Shanghai 200335, China;

³Psychiatric Center, Tongji University Affiliated Tongji Hospital, Shanghai 200065, China;

⁴Division of Psychiatry, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215137, Jiangsu, China

Abstract

Objective: To investigate the associations among peripheral blood kynurenine pathway (KP) metabolism, orbitofrontal cortex (OFC) microstructure, and suicidal behavior (SB) in patients with bipo-

课题来源:科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(编号:2021ZD0200600);上海市科学技术委员会(编号:YDZX20213100001003);上海市青年科技启明星计划(扬帆专项)(编号:22YF1439100)。

作者简介:孙晨寅,女,1998—,医学硕士,主要从事心境障碍的研究,E-mail:1185161632@qq.com。

通信作者:陈嘉烨,E-mail:momobean12@163.com;彭代辉,E-mail:pdhsh@126.com。

lar disorder (BD). **Methods:** A total of 66 patients with BD and SB, 29 patients with BD and without SB from the outpatient clinic, and 30 healthy controls (HC) from the community were recruited. The levels of peripheral blood of KP metabolites were measured, and superficial white matter microstructural indicators of the OFC (including fractional anisotropy, mean diffusivity, axial diffusivity, intracellular volume fraction, orientation dispersion, and isotropic volume fraction) were extracted. The associations between these factors and the severity of suicidal behavior were analyzed. **Results:** Peripheral blood levels of kynurenic acid, picolinic acid, and kynurenic acid/kynurenine in patients with BD and SB were significantly lower than those in patients with BD and without SB and HC. The orientation dispersion of the superficial white matter in the right lateral OFC was significantly lower in patients with BD and SB compared to those without SB ($P < 0.05$). Within the patient with BD group, significant correlations were observed between peripheral blood KP metabolism and the orientation dispersion of the superficial white matter in the right lateral OFC. Both showed significant negative correlations with the severity of suicidal behavior ($P < 0.05$). **Conclusion:** Patients with BD and SB exhibited dysregulation in peripheral blood KP metabolism and microstructural abnormalities in the superficial white matter of the right lateral OFC. Peripheral blood KP metabolism was associated with microstructural changes in the superficial white matter of the right lateral OFC, and both might contribute to the occurrence of suicidal behavior in patients with BD.

Key Words Bipolar Disorder; Suicidal Behavior; Kynurenine Pathway; Diffusion Tensor Imaging; Neurite; Orbitofrontal Cortex

双相障碍(bipolar disorder, BD)是一种以轻躁狂或躁狂发作与抑郁发作交替出现或混合出现为特征的慢性心境障碍,其患者的自杀风险高^[1-2]。自杀行为(suicidal behavior, SB)包括自杀意念(suicidal ideation/suicidal thought, SI)、自杀未遂(suicide attempt, SA)和自杀死亡(completed suicide, CS)^[3]。对BD患者自杀的机制及客观生物标志物研究有助于降低BD患者的自杀风险。

色氨酸(tryptophan, TRP)是人体必需氨基酸,其中95%的TRP通过犬尿氨酸通路(kynurenine pathway, KP)被代谢分解(详见补充图S1,手机扫描本文OSID二维码可见)。KP及其代谢产物与BD及SB密切相关,研究^[4]发现有SA的BD患者的外周血吡啶甲酸(picolinic acid, PIC)水平显著下降,脑脊液中TRP水平更高, PIC水平和犬尿氨酸(kynurenine, KYN)/TRP比值更低^[5-6]。

浅层白质同时具有灰质与白质的微观结构特性,包括神经元、轴突、树突及髓鞘等,在灰质神经元与深层白质信息沟通过程中发挥重要作用。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和神经突起方向离散度与密度成像(neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI)均可用于研究浅层白质微观结构,后者通过更真实地反映组织微环境中水分子的复杂扩散方式,可更精确

地评估神经轴突和树突微观结构^[7]。研究^[8-10]表明有SA的BD患者在多个脑区(如钩束、腹侧额叶、右侧小脑等)的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值降低,而目前尚未有使用NODDI技术评估伴SB的BD患者浅层白质微观结构的研究。眶额皮层(orbitofrontal cortex, OFC)与行为决策能力相关,多项研究^[11-14]报道了有SA的BD患者的决策能力缺陷,导致其更容易实施SB,因此本研究聚焦于OFC作为感兴趣区(region of interest, ROI)。

因此,本研究拟将外周血KP代谢物检测与脑影像技术相联合,假设伴SB的BD患者外周血KP代谢物存在失调, OFC浅层白质微观结构存在变化,且外周血KP代谢物可能与中枢OFC浅层白质微观结构存在一定的相关关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究采用横断面研究,于2018年6月至2022年2月期间在门诊招募BD患者,并于2021年7月至2022年8月期间在社区招募年龄、性别相匹配的健康对照(healthy control, HC)。BD患者均由2名主治医师及以上级别的医师进行诊断确认为BD,且目前处于抑郁发作。纳入标准:①年龄

18~60岁;②性别不限;③符合国际疾病分类第十版(International Classification Of Diseases, ICD-10)“双相情感障碍”诊断标准,且目前处于抑郁发作;④入组时汉密尔顿抑郁量表-24项(24-item Hamilton depression scale, HAMD-24)评分 ≥ 20 分;⑤右利手,有足够的视听水平和理解能力。排除标准:①现患严重躯体疾病;②曾有精神活性物质依赖史或器质性疾病所致精神障碍、精神发育迟滞、神经系统变性疾病、脑外伤、脑血管病;③目前服用抗炎药物、抗病毒药物或免疫调节药物;④怀孕或哺乳期女性,或计划妊娠者;⑤有MRI禁忌证者,或经MRI检查发现大脑结构存在异常者。为更好地探究自杀本身的特征改变,如简明国际神经精神访谈问卷(MINI-international neuropsychiatric interview, MINI)自杀模块至少一个条目回答“是”则被纳入伴SB组;如MINI自杀模块所有条目回答均“否”且入组时HAMD-24项目3自杀 ≤ 1 分则被纳入不伴SB组(non-suicidal behaviors, NSB)。

健康对照组纳入标准:①年龄18~60岁;②性别不限;③HAMD-24评分 < 8 分,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分 < 8 分,MINI筛查阴性;④右利手,有足够的视听水平和理解能力。排除标准:①当前或既往有精神疾病史或精神活性药物依赖史;②有精神疾病家族史;③余同BD患者的排除标准。

本研究实际入组66名伴SB的BD患者(SB组),29名不伴SB的BD患者(NSB组)和30名健康对照(HC组)。有16名SB组患者和10名NSB组患者在入组时已服药,治疗药物包括情绪稳定剂(如碳酸锂 $600\sim 900\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 、奥氮平 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 、丙戊酸钠 $1\,000\sim 2\,000\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)和抗抑郁药(如舍曲林 $50\sim 200\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 、草酸艾司西酞普兰 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)等。SB组根据是否有SA,进一步分为SI组(存在SI但无SA,38名)和SA组(有SA,28名)。其中,37名SB组患者、13名NSB组患者和23名HC组对照接受了磁共振扫描。所有受试者均充分知情同意并签署了书面知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 人口学信息及临床资料 对所有研究对象采集人口学信息,包括性别、年龄、受教育年限。收集患者组的临床资料,包括精神疾病家族史、首发或复发情况、用药情况、SA史。使用HAMD-24评估抑郁症状,HAMA评估焦虑症状,MINI自杀模块评估自杀风险。

1.2.2 外周血犬尿氨酸通路代谢物浓度测定 抽取空腹肘正中静脉血10 mL离心处理($3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,15 min),置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内冻存。后续统一将血浆样品解冻进行超高效液相色谱-质谱联用(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)分析。

1.2.3 脑影像数据

1.2.3.1 脑影像数据采集 脑影像数据由西门子Verio 3.0 T磁共振扫描仪和64通道头部线圈采集。研究对象仰卧平躺,头部固定,在扫描过程中保持静止。T1图像采用梯度回波(gradient recalled echo, GRE)序列采集,扫描参数如下:重复时间(repetition time, TR)=2 300 ms,回波时间(Echo Time, TE)=2.96 ms,扫描视野(Field of View, FOV)= $240\text{ mm}\times 240\text{ mm}$,体素(Voxel Size)= $1.0\text{ mm}\times 1.0\text{ mm}\times 1.0\text{ mm}$,层厚(Thickness)=1.0 mm,层数(Slice)=192。弥散MRI(diffusion MRI, dMRI)图像采用高角度分辨率弥散成像(high angular resolution diffusion imaging, HARDI)序列采集,扫描参数如下:TR=5 100 ms,TE=103 ms,FOV= $220\text{ mm}\times 220\text{ mm}$,体素= $2.0\text{ mm}\times 2.0\text{ mm}\times 2.0\text{ mm}$,层厚=2.0 mm,层数=54,沿64个非共线方向以3个b值($b=0\text{ s}\cdot\text{mm}^{-2}$, $1\,000\text{ s}\cdot\text{mm}^{-2}$, $2\,000\text{ s}\cdot\text{mm}^{-2}$)采集。

1.2.3.2 脑影像数据预处理 脑影像数据使用大脑功能磁共振成像工具(functional magnetic resonance imaging of the brain, FMRIB)、高级归一化工具(advanced normalization tools, ANTS)和MRtrix3软件进行预处理:①数据格式转换;②涡流校正;③头动校正;④前联合-后联合校正;⑤去除头皮、颅骨等非脑组织,提取脑组织;⑥提取DTI参数,包括FA、平均扩散率(mean diffusivity, MD)和轴向扩散率(axial diffusivity, AD)。NODDI的参数包括细胞内体积分数(intracellular volume fraction, ICVF)、方向分散度(orientation dispersion, OD)和各向同性体积分数(isotropic volume fraction, ISOVF),分别反映神经突密度、神经突分散和细胞外自由水[详见补充图S2(手机扫描本文OSID二维码可见)和表S1]。

1.2.4 统计学分析 本研究主要采用SPSS 26.0进行统计分析。所有统计分析均为双侧检验,显著性水平设置为5%。对年龄、受教育年限、HAMD评分和HAMA评分使用Kruskal-Wallis检验。对性别、精神疾病家族史、首发或复发情况和用药情

况使用卡方检验。对外周血 KP 代谢物水平和 OFC 浅层白质微观结构指标使用协方差分析,多重检验中错误发现率(false discovery rate,FDR)控制在 0.05,并对事后两两比较结果进行 Bonferroni 校正。外周血 KP 代谢物水平、OFC 浅层白质微观结构指标与临床资料的相关性使用 Spearman 相关性分析。

2 结果

2.1 人口学信息及临床资料 三组性别无显著的组间差异($P>0.05$),而在年龄($H=8.744,P=0.013$)、

受教育年限($H=34.754,P<0.001$)、HAMD 评分($H=74.941,P<0.001$)和 HAMA 评分($H=67.990,P<0.001$)方面存在显著组间差异。事后分析显示,SB 组的年龄小于 NSB 组($t=-20.807,P=0.059$),HC 组的受教育年限显著大于 SB 组($t=46.415,P<0.001$)和 NSB 组($t=29.710,P=0.009$)。SB 组和 NSB 组的 HAMD 评分($t_{SB}=68.947,P<0.001;t_{NSB}=47.828,P<0.001$)和 HAMA 评分($t_{SB}=64.450,P<0.001;t_{NSB}=56.410,P<0.001$)显著大于 HC 组。SB 组和 NSB 组在精神疾病家族史、首发或复发情况、用药情况方面未发现显著的组间差异(均 $P>0.05$),详见表 1。

表 1 三组间人口学信息及临床资料的比较结果

变量	SB 组($n=66$)	NSB 组($n=29$)	HC 组($n=30$)	H/χ^2	P	post-hoc
年龄/岁	22.00 (19.00, 27.00)	26.00 (21.50, 30.00)	24.00 (23.75, 25.00)	8.744	0.013*	SB<NSB
性别(男/女)	17/49	8/21	10/20	0.590	0.744	
受教育年限/年	14.00 (12.00, 16.00)	16.00 (13.50, 16.00)	17.00 (16.00, 18.00)	34.754	<0.001***	(SB=NSB)<HC
精神疾病家族史(有/无)	15/51	3/26	—	2.011	0.156	
首次发病(是/否)	20/46	7/22	—	0.376	0.540	
用药情况(是/否)	18/48	8/20	—	0.017	0.898	
自杀未遂(是/否)	28/38	—	—	—	—	
HAMD/分	28.00 (22.75, 33.25)	24.00 (21.00, 26.50)	1.50 (0.00, 4.00)	74.941	<0.001***	(SB=NSB)>HC
HAMA/分	14.00 (11.75, 20.00)	12.00 (8.50, 18.00)	1.00 (0.00, 2.00)	67.990	<0.001***	(SB=NSB)>HC

注:表中非正态分布数据采用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25},P_{75})$]表示;* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;post-hoc 为事后分析。

2.2 外周血犬尿氨酸通路代谢物水平 除 TRP 外,各项代谢物水平及比值均不符合正态分布,故通过自然对数运算将其转化为正态分布数据。以年龄、受教育年限作为协变量进行协方差分析,犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA)取自然对数($\ln$ KYNA) ($F=5.450,P_{FDR}=0.026$)、 $\ln$ PIC ($F=5.115,P_{FDR}=0.026$)和 $\ln$ (KYNA/KYN) ($F=5.240,P_{FDR}=$

0.026)三个指标通过 FDR 校正。事后分析显示,SB 组的 $\ln$ KYNA ($t_{NSB}=-0.249,P=0.025;t_{HC}=-0.241,P=0.026$)、 $\ln$ PIC ($t_{NSB}=-0.340,P=0.029;t_{HC}=-0.323,P=0.036$)和 $\ln$ (KYNA/KYN) ($t_{NSB}=-0.219,P=0.023;t_{HC}=-0.199,P=0.038$)均显著低于 NSB 组和 HC 组(均经 Bonferroni 校正),详见表 2。

表 2 三组间外周血犬尿氨酸通路代谢物水平及比值的比较结果

变量	SB 组($n=66$)	NSB 组($n=29$)	HC 组($n=30$)	F	P	P_{FDR}	post-hoc
TRP/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	6 572.74 $\pm$ 1 657.56	7 159.47 $\pm$ 1 619.34	7 077.27 $\pm$ 1 180.10	1.640	0.198	0.363	
$\ln$ KYN	5.30 $\pm$ 0.32	5.34 $\pm$ 0.31	5.35 $\pm$ 0.18	0.267	0.766	0.766	
$\ln$ KYNA	1.00 $\pm$ 0.44	1.28 $\pm$ 0.45	1.24 $\pm$ 0.33	5.450	0.005	0.026*	SB<(NSB=HC)
$\ln$ QUIN	3.10 $\pm$ 0.33	3.14 $\pm$ 0.27	3.17 $\pm$ 0.20	1.377	0.256	0.371	
$\ln$ 3-HK	-0.31 $\pm$ 0.60	-0.19 $\pm$ 0.49	-0.12 $\pm$ 0.38	1.323	0.270	0.371	
$\ln$ PIC	0.83 $\pm$ 0.65	1.19 $\pm$ 0.47	1.16 $\pm$ 0.47	5.115	0.007	0.026*	SB<(NSB=HC)
$\ln$ (KYN/TRP)	-3.46 $\pm$ 0.25	-3.49 $\pm$ 0.22	-3.50 $\pm$ 0.16	0.833	0.437	0.534	
$\ln$ (KYNA/QUIN)	-2.07 $\pm$ 0.42	-1.86 $\pm$ 0.40	-1.93 $\pm$ 0.36	2.720	0.070	0.154	
$\ln$ (KYNA/KYN)	-4.31 $\pm$ 0.38	-4.10 $\pm$ 0.34	-4.10 $\pm$ 0.31	5.240	0.007	0.026*	SB<(NSB=HC)
$\ln$ (KYNA/3-HK)	1.30 $\pm$ 0.51	1.46 $\pm$ 0.56	1.37 $\pm$ 0.44	0.780	0.461	0.766	
$\ln$ (PIC/QUIN)	-2.23 $\pm$ 0.60	-1.94 $\pm$ 0.51	-2.01 $\pm$ 0.52	2.830	0.063	0.154	

注:数据以均数 $\pm$ 标准差表示;TRP. 色氨酸(tryptophan);KYN. 犬尿氨酸(kynurenine);KYNA. 犬尿喹啉酸(kynurenic acid);QUIN. 喹啉酸(quinolinic acid);3-HK. 3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine);PIC. 吡啶甲酸(picolinic acid); $\ln$. 取自然对数运算;* $P<0.05$; P_{FDR} . 经 FDR 校正的 P 值;post-hoc. 事后分析。

2.3 脑影像数据 以年龄、受教育年限作为协变量进行协方差分析,三组的FA、MD、AD、ICVF、ISOVF值的组间差异均未通过FDR校正(均 $P>0.05$)。对于OD值,三组在右外侧OFC存在显著的组间差异($F=5.921, P_{FDR}=0.032$),详见图1。事后分析显示,NSB组的右外侧OFC的OD值显著高于SB组和HC组($P<0.05$, Bonferroni校正),详见表3。

2.4 相关分析 在BD患者组中,SI、SA和NSB作为自杀相关的等级变量,与lnKYNA($r=-0.308, P=0.002$)、lnPIC($r=-0.312, P=0.002$)、ln(KYNA/KYN)($r=-0.228, P=0.026$)和右外侧OFC的OD值($r=-0.286, P=0.044$)呈显著负相关。lnPIC与右外侧OFC的OD值呈显著正相关($r=0.290, P=0.041$)。

3 讨论

本研究分别比较了伴SB、不伴SB的BD患者 and HC三组的外周血KP代谢物水平以及OFC浅层白质微观结构差异,并与自杀严重程度分别进行关联分析,最后进行外周血KP代谢物水平和OFC浅层白质微观结构间的关联分析。结果显示,伴SB的BD患者的外周血lnKYNA、lnPIC水平和ln(KYNA/KYN)显著低于不伴SB的BD患者和HC。不

伴SB的BD患者的右外侧OFC浅层白质的OD值显著高于伴SB的BD患者和HC。在BD患者组中,lnKYNA、lnPIC水平和ln(KYNA/KYN)与自杀严重程度呈负相关,右外侧OFC浅层白质的OD值也与自杀严重程度呈负相关,且与lnPIC呈正相关。

在外周血KP代谢物水平方面,本研究发现伴SB的BD患者的外周血KYNA和PIC水平显著低于不伴SB的BD患者和HC。KYNA和PIC具有神经保护性作用^[15-17]。一项研究^[18]发现抑郁症患者KYNA水平较HC下降了32%,其中近20%的患者有SA;另一项研究^[4]发现伴SA的BD患者的外周血PIC水平显著下降,均与本研究的结果一致。本研究还发现伴SB的BD患者的KYNA/KYN比值显著降低。外周血KYN转化效率的降低可能提高进入中枢的KYN浓度,进而产生神经毒性产物喹啉酸(quinolinic acid, QUIN),导致局部结构破坏和功能失调。研究^[19-20]报道有SA者脑脊液中的QUIN水平是HC的约2.3倍。伴SB的BD患者的外周血KP特征表现为神经保护性因子水平下降,生成KYNA的支路代谢水平下降,可能是导致SB发生发展的潜在机制。

在OFC浅层白质微观结构方面,本研究发现伴SB的BD患者的右外侧OFC浅层白质的OD值显著低于不伴SB的BD患者。OD降低是由于浅层白

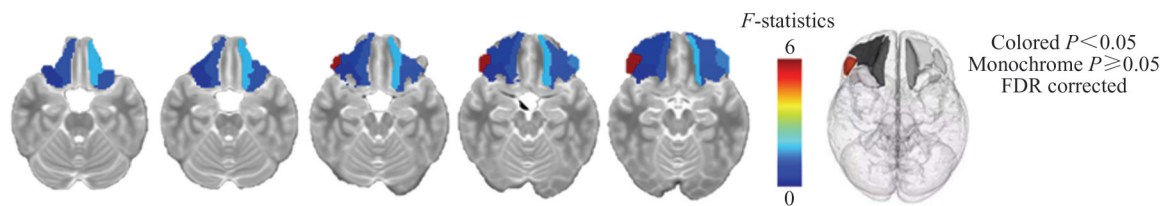


图1 三组间眶额亚区浅层白质OD值的组间比较

注:左图颜色表示眶额亚区浅层白质OD值的组间差异的F统计量;右图颜色表示该脑区的P值经FDR校正后是否显著,红色表示该脑区 $P<0.05$,黑白色表示该脑区 $P>0.05$ 。

表3 三组间眶额亚区浅层白质OD值的比较结果

变量		SB组($n=37$)	NSB组($n=13$)	HC组($n=23$)	F	P	P_{FDR}	post-hoc
OFCmed	L	0.45 ± 0.11	0.42 ± 0.10	0.49 ± 0.05	1.808	0.172	0.629	
	R	0.42 ± 0.09	0.42 ± 0.10	0.45 ± 0.08	0.597	0.553	0.737	
OFCant	L	0.41 ± 0.13	0.37 ± 0.13	0.38 ± 0.09	0.671	0.514	0.737	
	R	0.37 ± 0.14	0.33 ± 0.12	0.36 ± 0.11	0.353	0.704	0.785	
OFCpost	L	0.40 ± 0.10	0.37 ± 0.11	0.37 ± 0.08	0.620	0.541	0.737	
	R	0.31 ± 0.09	0.33 ± 0.11	0.32 ± 0.10	0.242	0.785	0.785	
OFClat	L	0.33 ± 0.16	0.33 ± 0.14	0.26 ± 0.09	1.474	0.236	0.629	
	R	0.32 ± 0.15	0.46 ± 0.13	0.30 ± 0.13	5.921	0.004	0.032*	NSB>(SB=HC)

注:数据以均数±标准差表示;OFCmed. 内侧眶额皮层;OFCant. 前部眶额皮层;OFCpost. 后部眶额皮层;OFClat. 外侧眶额皮层;* $P<0.05$; P_{FDR} . 经FDR校正的P值;post-hoc. 事后分析。

质的局部轴突分布一致性升高所致^[21]。然而MAHON等^[22]发现有SA的BD患者的OFC的FA值较无SA者显著降低,表明有SA的BD患者的OFC的局部轴突分布一致性下降。矛盾的原因可能是MAHON等^[23]的研究对象是深层白质,而浅层白质具有较高的可塑性,对损伤的敏感性更高。此外,本研究纳入了具有SI的患者,而MAHON等的研究则以有无SA进行分组。伴SB的BD患者的OFC浅层白质微观结构改变仍需结合动物实验和尸脑研究等进一步明确。

本研究在BD患者组中发现lnKYNA、lnPIC水平和ln(KYNA/KYN)与自杀严重程度呈负相关,即外周血神经保护性因子水平越低,神经保护因子与神经毒性因子的比值越低,自杀严重程度越高。此外,右外侧OFC浅层白质的OD值与自杀严重程度呈负相关,即该脑区的OD值越小,轴突分布一致性越高,自杀情况越严重。在BD患者组中,外周血lnPIC水平与右外侧OFC浅层白质的OD值呈正相关。ISUNG等^[24]发现HC的中枢和外周血的PIC水平高度相关,因此本研究中伴SB的BD患者的外周血lnPIC水平降低,可能提示其中枢PIC水平同样出现降低。该推测与BRUNDIN等^[4]研究关于有SA者中枢PIC浓度下降的结果一致。中枢神经系统局部神经保护性因子浓度的下降可能导致原有连接丢失,进而使组织变得更有序,表现为轴突分布一致性增加,反映为OD值下降。由于外周血PIC水平随着自杀严重程度的增加而递减,本研究推测外周血KP代谢物通过影响中枢OFC微观结构参与了自杀的发生发展。

综上所述,本研究系统性探讨了伴SB与不伴SB的BD患者在外周血KP代谢方面的差异。结果显示,伴SB的BD患者存在显著的外周血KP代谢失调,具体表现为神经保护性因子水平的下降,且外周血KP代谢失调的程度与自杀严重程度呈显著相关。考虑到外周血KP代谢失调可能会对中枢代谢物水平产生影响,进而改变大脑的微观结构,本研究进一步采用DTI和NODDI模型进行深入分析,发现伴SB的BD患者的右外侧OFC浅层白质的OD值与不伴SB的BD患者存在显著差异,且该区域的OD值与自杀严重程度和外周血PIC水平均存在显著的相关性。本研究通过揭示BD患者自杀的神经生物学机制,为临床早期识别和干预自杀风险提供了理论基础,并为未来开发针对性的生物标志物和干预策略奠定了科学依据。

本研究存在一定的局限性:①较小的样本量在一定程度上影响了统计检验效能;②横断面设计无法得出因果关系;③未对BD患者的用药情况进行严格限制;④同时纳入了具有SI和不同类型(急性、非急性)SA的BD患者,可能涉及不同的神经机制。未来的研究若能在弥补上述局限性的基础上,同时采集BD患者的脑脊液样本,将为阐明KP通路的外周血与中枢关联提供更为直接和全面的科学证据。此外,影像学研究可进一步结合认知试验与功能磁共振成像,全面评估OFC在自杀发生机制中的作用,从而实现更精确的神经病理学定位。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] HUANG Y Q, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] MILLER J N, BLACK D W. Bipolar disorder and suicide: A review[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2020, 22(2): 6.
- [3] World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative[R/OL]. (2014-08-17) [2024-11-14]. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/131056/9789241564779_eng.pdf?sequence=1.
- [4] BRUNDIN L, SELLGREN C M, LIM C K, et al. An enzyme in the kynurenine pathway that governs vulnerability to suicidal behavior by regulating excitotoxicity and neuroinflammation[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(8): e865.
- [5] SELLGREN C M, GRACIAS J, JUNGHELM O, et al. Peripheral and central levels of kynurenic acid in bipolar disorder subjects and healthy controls[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 37.
- [6] TREPCI A, SELLGREN C M, PÅLSSON E, et al. Central levels of tryptophan metabolites in subjects with bipolar disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021, 43: 52-62.
- [7] ZHANG H, SCHNEIDER T, WHEELER-KING-SHOTT C A, et al. NODDI: Practical *in vivo* neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain[J]. *Neuroimage*, 2012, 61(4): 1000-1016.
- [8] FAN S Y, LIPPARD E T C, SANKAR A, et al. Gray and white matter differences in adolescents and young adults with prior suicide attempts across bipolar and major depressive disorders[J]. *J Affect Disord*,

- 2019, 245: 1089-1097.
- [9] JOHNSTON J A Y, WANG F, LIU J, et al. Multi-modal neuroimaging of frontolimbic structure and function associated with suicide attempts in adolescents and young adults with bipolar disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(7): 667-675.
- [10] WEI S N, WOMER F Y, EDMISTON E K, et al. Structural alterations associated with suicide attempts in major depressive disorder and bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 98: 109827.
- [11] RICHARD-DEVANTOY S, OLIÉ E, GUILLAU-ME S, et al. Decision-making in unipolar or bipolar suicide attempters[J]. *J Affect Disord*, 2016, 190: 128-136.
- [12] MARTINO D J, STREJILEVICH S A, TORRALVA T, et al. Decision making in euthymic bipolar I and bipolar II disorders[J]. *Psychol Med*, 2011, 41(6): 1319-1327.
- [13] MALLOY-DINIZ L F, NEVES F S, ABRANTES S S C, et al. Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients[J]. *J Affect Disord*, 2009, 112(1/2/3): 231-236.
- [14] ZHANG K, SZANTO K, CLARK L, et al. Behavioral empathy failures and suicidal behavior[J]. *Behav Res Ther*, 2019, 120: 103329.
- [15] CROITORU - LAMOURY J, GUILLEMIN G J, DORMONT D, et al. Quinolinic acid up-regulates chemokine production and chemokine receptor expression in astrocytes[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 527: 37-45.
- [16] TAVARES R G, TASCA C I, SANTOS C E S, et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes[J]. *Neurochem Int*, 2002, 40(7): 621-627.
- [17] MITHAIWALA M N, SANTANA - COELHO D, PORTER G A, et al. Neuroinflammation and the kyn-
urenine pathway in CNS disease: Molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1548.
- [18] MYINT A M, KIM Y K, VERKERK R, et al. Kyn-
urenine pathway in major depression: Evidence of im-
paired neuroprotection[J]. *J Affect Disord*, 2007, 98(1/
2): 143-151.
- [19] ERHARDT S, LIM C K, LINDERHOLM K R, et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(5): 743-752.
- [20] BAY-RICHTER C, LINDERHOLM K R, LIM C K, et al. A role for inflammatory metabolites as modula-
tors of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in
depression and suicidality[J]. *Brain Behav Immun*,
2015, 43: 110-117.
- [21] TIMMERS I, ROEBROECK A, BASTIANI M, et al. Assessing microstructural substrates of white matter abnormalities: A comparative study using DTI and NODDI[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167884.
- [22] MAHON K, BURDICK K E, WU J H, et al. Rela-
tionship between suicidality and impulsivity in bipolar
I disorder: A diffusion tensor imaging study[J]. *Bipo-
lar Disord*, 2012, 14(1): 80-89.
- [23] DENG F, ZHAO L, LIU C L, et al. Plasticity in
deep and superficial white matter: A DTI study in world
class gymnasts[J]. *Brain Struct Funct*, 2018, 223(4):
1849-1862.
- [24] ISUNG J, GRANQVIST M, TREPCI A, et al. Dif-
ferential effects on blood and cerebrospinal fluid im-
mune protein markers and kynurenine pathway metabo-
lites from aerobic physical exercise in healthy subjects
[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1669.

(2024-12-17 收稿)
编辑 张 峻