

文章编号: 1004-0374(2013)10-1027-09

## 五羟色胺和多巴胺与攻击行为的关联研究进展

段云峰, 吴晓丽, 王涛, 金锋\*

(中国科学院心理研究所心理健康重点实验室行为生物学室, 北京100101)

**摘要:** 五羟色胺 (5-HT) 和多巴胺 (DA) 是影响攻击行为的重要神经递质。参与这两种神经递质合成和分解、运输及信号转导等过程的物质均可能影响攻击行为, 如影响 5-HT 作用的色氨酸、色氨酸羟化酶、单胺氧化酶、5-羟吲哚乙酸及 5-HT 转运体和 5-HT 受体; 影响 DA 作用的多巴胺  $\beta$  羟化酶和儿茶酚胺邻位甲基转移酶以及 DA 转运体。未来攻击行为研究, 应考虑色氨酸自身代谢、受体亚型及其他单胺类和儿茶酚胺类神经递质的影响。将肠道微生物纳入攻击行为研究也是未来研究的新方向。

**关键词:** 五羟色胺; 多巴胺; 攻击行为; 肠道微生物; 肠道

**中图分类号:** Q422 **文献标志码:** A

## Research progress on the correlations of aggressive behavior with serotonin and dopamine

DUAN Yun-Feng, WU Xiao-Li, WANG Tao, JIN Feng\*

(Behavioral Biology Laboratory, Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

**Abstract:** Serotonin (5-HT) and dopamine (DA) are important neurotransmitters that affect aggressive behavior. The substances involved in their syntheses, degradation, transport and signal transduction processes may also affect aggressive behavior, such as tryptophan, tryptophan hydroxylase (TPH), monoamine oxidase (MAO), 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA), 5-HT transporter (5-HTT) and 5-HT receptors that have an influence on the function of 5-HT. Similarly, dopamine  $\beta$ -hydroxylase (DBH), catechol-O-methyltransferase (COMT) and DA transporter (DAT) can affect the function of DA. In the future, tryptophan metabolism, receptor subtypes and other monoamine or catecholamine neurotransmitters should be considered in aggression study. Furthermore, taking the gut microbes into the aggressive behavior study shows a new direction for future research.

**Key words:** serotonin; dopamine; aggressive behavior; gut microbes; gut

攻击行为是动物界广泛存在的一种行为, 是任何形式的直接伤害另一个体的行为<sup>[1-3]</sup>。攻击行为受遗传和非遗传因素共同影响, 如社会、心理、环境、生物等诸多因素。其中, 影响攻击行为的生物学因素主要有遗传、激素、神经递质、代谢、神经和大脑活动等<sup>[4-8]</sup>。攻击行为与一些神经递质的关系十分密切, 如  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA)、多巴胺 (dopamine, DA)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、五羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT 或 serotonin) 等<sup>[9-13]</sup>, 其中 5-HT 和 DA 是研究较多的与攻击行为关系最

为密切的递质。本文着重综述近几年 5-HT 和 DA 合成和分解、运输及信号转导等代谢过程与攻击行为的关系研究进展。图 1 总结了 5-HT 和 DA 两种神经递质合成和分解、运输及信号转导等过程中可能影响攻击行为的因素。

收稿日期: 2013-04-01; 修回日期: 2013-05-04

基金项目: 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室博士后基金

\*通信作者: E-mail: jinfeng@psych.ac.cn; Tel: 010-64880089

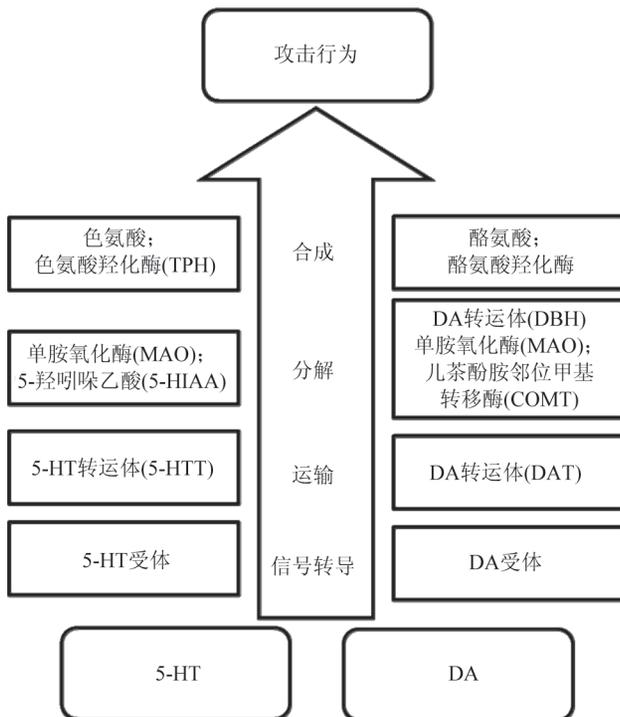


图1 5-HT和DA在合成和分解、运输及信号转导过程中的影响因素示意图

## 1 五羟色胺(5-HT)对攻击行为的影响

5-HT是影响攻击行为的最主要的神经递质<sup>[14-16]</sup>,其他的神经递质可能是先通过影响5-HT进而影响攻击行为<sup>[17]</sup>。5-HT参与多种行为,如睡眠、饮食、记忆和攻击性等;同时,还影响神经内分泌和多种精神障碍,如神经症、情感性精神障碍、自闭症、精神分裂症、酒精及药物依赖等<sup>[18-20]</sup>。5-HT不仅存在于大脑,在消化道中也有分布并发挥重要生理作用<sup>[18]</sup>。有95%的5-HT来源于肠黏膜的嗜铬细胞,并储存于血小板中。外周血中的5-HT能够影响脑中5-HT的含量和功能,虽然外周血中的5-HT不能通过血脑屏障,但血小板以及全血中5-HT的含量与脑中5-HT存在协同效应,并且其含量与攻击行为强度正相关<sup>[13]</sup>。因此,可以采用检测外周血中5-HT的水平来间接反映大脑中的5-HT浓度。肠道中的5-HT约有10%位于肠道神经元<sup>[21]</sup>,能够引起胃肠蠕动和分泌反射,调节内脏感受。临床研究发现,作用于5-HT的一些药物对治疗慢性便秘、慢性腹泻和肠易激综合征等肠道疾病十分有效,这表明5-HT可能在腹泻和便秘等胃肠道疾病中发挥着重要作用<sup>[22-24]</sup>。

### 1.1 五羟色胺(5-HT)的合成和分解过程对攻击行为的影响

5-HT的合成是以色氨酸为前体,由色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)催化完成的。缺乏色氨酸的饮食会导致脑内色氨酸和5-HT水平急剧下降。目前,色氨酸缺乏饮食已经作为研究5-HT功能的重要试验工具<sup>[25]</sup>。大脑中的神经元不能合成色氨酸,必须通过血液系统将色氨酸转运入脑脊液中供大脑利用。饮食中的色氨酸和其他中性氨基酸的相对含量决定了神经元中5-HT的含量,与5-HT相关的行为也特别容易受到饮食中色氨酸的影响<sup>[21]</sup>。缺乏色氨酸的个体表现出较高的攻击性,色氨酸摄入量少的女性其攻击行为显著高于添加色氨酸组的女性<sup>[26]</sup>。

在5-HT合成过程中,TPH催化色氨酸时以 $Fe^{2+}$ 为辅因子,以氧和四氢生物蝶呤为底物羟化色氨酸合成五羟色氨酸,再通过脱羧反应最终生成5-HT。TPH是5-HT合成过程中的限速酶,脱羧反应依赖维生素 $B_6$ <sup>[21]</sup>。目前发现两种TPH:TPH1和TPH2。TPH1主要存在于肠道、松果体、脾脏和胸腺中。Walther和Bader<sup>[27]</sup>发现TPH2主要出现在脑干中,参与了脑中5-HT的合成。外周血5-HT不能透过血脑屏障,因此,中枢神经系统的5-HT与肠道中5-HT在产生方式和功能上有所不同。虽然它们之间有非常近似的代谢、降解、回收和贮藏等过程,但两者之间的相互作用关系尚不明晰<sup>[13]</sup>。在脊椎动物体内可能存在两个不同的、相互独立的5-HT系统<sup>[28]</sup>。

除了TPH本身的功能和存在位置不同之外,它们的基因多态性与攻击行为也存在联系。在德国人群中,TPH1基因A218C和A779C两个位点与攻击和冲动行为相关。具有高攻击性及相应特质的人群普遍携带A218C和A779C两个位点,并且他们的状态和特质生气以及生气特质质量表的得分明显高于对照组<sup>[29]</sup>。Li和He<sup>[30]</sup>分析的结果也表明,TPH1基因多态性与自杀行为联系紧密。Zaboli等<sup>[31]</sup>研究也表明,TPH1基因多态性与具有攻击和自杀行为的边缘型人格障碍女性显著相关。Perez-Rodriguez等<sup>[32]</sup>则发现,TPH2基因多态性与高攻击性、自杀行为以及边缘型人格障碍易感性显著相关。然而,在日本人群中开展的实验却发现TPH2基因多态性与自杀行为易感性之间没有联系<sup>[33]</sup>。

此外,5-HT的分解过程同样可能影响攻击行

为。5-HT 的终止途径有两个: 再回收抑制和酶解。在酶解过程中, 最重要的是单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO)。MAO 是一种黄素蛋白酶, 多存在于线粒体膜上, 能够催化单胺类神经递质, 如 5-HT、DA 和 NE 等氧化脱氨, 是中枢和周围神经系统中重要的代谢酶。哺乳动物体内主要产生两种 MAO: 单胺氧化酶 A(MAOA) 和单胺氧化酶 B(MAOB)。MAOA 主要氧化 5-HT、肾上腺素和 NE 脱氨基, 是 5-HT 降解的主要酶<sup>[34]</sup>。MAOA 产生的量不足或酶活性较低则不能及时有效地分解 5-HT, 导致 5-HT 浓度的升高进而可能影响攻击行为。MAOA 基因多态性可能与攻击行为相关<sup>[35]</sup>, MAOA 基因敲除的小鼠其攻击性显著提高<sup>[9]</sup>。MAOA 基因具有 4 个位点的多态性, 其中研究最多的是基因转录启动区 30 bp 的串联重复序列 (VNTR) 多态性。VNTR 重复序列的数量不同会影响 MAOA 的转录活性和起始效率。VNTR 区域的某些多态性与 MAOA 酶活性的降低有关, MAOA 酶的分解能力降低致使 5-HT 和 NE 等神经递质不能被降解, 导致它们浓度升高, 影响神经递质的正常作用, 进而使人行为错乱, 出现冲动、攻击以及反社会行为<sup>[36]</sup>。Kim-Cohen 等<sup>[37]</sup>研究发现, 具有 4 个 MAOA-VNTR 重复序列的男性, 其 MAOA 酶活性更高, 攻击性则更低。具有童年期受虐经历的青少年中, 携带 MAOA-VNTR 短等位基因的男孩和携带 1 个或 2 个对应长等位基因的女孩都具有更高的违法犯罪行为得分<sup>[38]</sup>。不同性别攻击性的差异可能是由体内相应酶的活性不同引起的, 但个体差异和性别差异相比, 哪种差异的影响更大还不清楚。另一项长达 26 年的追踪研究发现, 儿童期遭受过虐待的个体与 MAOA 基因的交互作用能够显著影响成年后的反社会行为, 而受虐经历和 MAOA 基因单独并未显著影响这种行为<sup>[39]</sup>, 这一结果提示基因的作用与环境 and 个体因素密切相关。

在 MAOA 的作用下, 5-HT 被降解为 5-羟吲哚乙酸 (5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA), 5-HIAA 的量反映了体内 5-HT 的量。脑中的 5-HIAA 与攻击行为呈负相关, 较低水平的 5-HIAA 往往预示个体具有较高的攻击性, 如冲动性犯罪组脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中 5-HIAA 的水平较对照组低。此外, 试验中还发现 TPH 基因多态性与 CSF 中 5-HIAA 的水平以及尝试自杀经历之间存在相关性<sup>[40]</sup>。Coccaro 和 Lee<sup>[41]</sup> 也发现, CSF 中较低水平的 5-HIAA 浓度与高攻击性有很强的相关性。

## 1.2 五羟色胺(5-HT)的运输过程对攻击行为的影响

5-HT 合成是在细胞中完成的, 合成后被释放至组织间隙并与靶细胞上的受体结合发挥生理作用。5-HT 完成其功能后必需重吸收至细胞内进行降解、灭活, 其神经递质信号活性才能终止。5-HT 需要与突触前膜、突触后膜的多种 5-HT 受体进行结合发挥作用。将 5-HT 运输进入细胞或神经元的是一种被称为 5-HT 转运体的蛋白 (5-HT transporter, 5-HTT)。5-HTT 对 5-HT 有高度亲和力, 广泛存在于大脑边缘系统、胃肠道嗜铬细胞膜、肥大细胞和 5-HT 能神经突触前膜上, 是神经末梢突触的组成成分, 也是选择性血清素再吸收抑制剂 (SSRIs) 的作用靶点<sup>[42-43]</sup>。5-HTT 能灭活脑内 5-HT 的活性, 调节突触间隙 5-HT 的浓度。5-HTT 通过从神经突触间隙中重新摄取 5-HT 进入突触前神经元, 影响突触间隙 5-HT 的浓度, 在数量、持续时间上对 5-HT 的神经传递作用进行精细调控<sup>[44]</sup>。

5-HTT 基因多态性可能与攻击性相关。5-HTT 的编码基因是 SLC6A4, 存在 3 个多态性位点, 其中研究较多的是位于第二内含子上的可变数目串联重复多态性 (5-HTT-VNTR) 以及 5' 端启动子区域上的 5-HTT 基因连锁启动区域多态性 (5-HTTLPR)<sup>[45]</sup>。一项针对灵长类动物的研究表明, 低水平的 5-HTT 基因表达会导致猴子攻击性增强和脾气更坏<sup>[46]</sup>。5-HTT 基因的 5-HTTLPR 启动子区存在 S 和 L 两种多态性, 其中携带 S 等位基因的人群与暴力犯罪、自杀行为以及精神疾病有关。通过对临床上表现较高攻击性的儿童的 5-HTT 基因多态性检测, 发现低水平表达的 5-HTTLPR 多态性 (S/S、L/S 和 L/L) 与儿童攻击性显著相关<sup>[47]</sup>。通过比较花样游泳的女性和对照组的非运动员女性发现, 两组女性中低水平的 5-HTT 基因多态性 (SS) 与 5-HTT 基因多态性 (LL) 相比在间接敌对量表的得分较高, 但在消极量表的得分较低。此外, 花样游泳组女性表现出较低的攻击性, 在消极、易怒和言语攻击性上也比对照组低<sup>[48]</sup>。另一项针对患有的人格障碍的患者的研究表明, 给患者服用抗抑郁药氟苯氧丙胺 (fluoxetine) 后, 发现携带 L/L 型 5-HTTLPR 基因多态性的患者对氟苯氧丙胺的反应要显著优于 S/S 型的患者, 其攻击性得到显著抑制<sup>[49]</sup>。

## 1.3 五羟色胺(5-HT)的信号转导过程对攻击行为的影响

5-HT 最终发挥作用需要被释放至组织间隙,

作用于靶细胞, 经过与突触前膜、突触后膜的 5-HT 受体进行结合后才能发挥生理作用。根据分子结构、作用机制及功能不同, 5-HT 受体家族分为 7 个成员 (5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub>), 有 15 个亚型, 是神经递质受体中最复杂的家族之一。5-HT 受体与攻击行为存在相关。5-HT<sub>1A</sub> 受体基因同样能够影响啮齿动物的社会行为与决斗行为<sup>[50]</sup>。5-HT<sub>1B</sub> 受体的激活将会抑制某些神经递质的释放<sup>[51]</sup>, 敲除了 5-HT<sub>1B</sub> 受体基因的小鼠的攻击行为、酒精和海洛因摄入均明显增加<sup>[52]</sup>。5-HT<sub>1D</sub> 受体属于自身受体, 可调节 5-HT 本身的功能。5-HT<sub>1D</sub> 受体基因 (5-HTR1D) 是注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 和分裂行为障碍 (disruptive behavior disorder, DBD) 分子遗传学研究中的主要候选基因, 患有 ADHD 和 DBD 的个体冲动性和攻击性水平均较高, 并且 ADHD 和 DBD 共患时, 其冲动性和攻击性等脱抑制行为特征更加明显<sup>[53]</sup>。Berggård 等<sup>[54]</sup>发现, 5-HT<sub>2A</sub> 受体基因多态性可能是暴力犯罪行为发生的一个重要因素。Nomura 等<sup>[55]</sup>发现, 5-HT<sub>2A</sub> 受体基因 A-1438A 多态性与冲动行为相关。其他一些 5-HT 受体与攻击行为同样存在相关性<sup>[56]</sup>。

随着药理学技术的发展, 目前已经初步证明通过给脊椎动物补充 5-HT 或者与其相关的一些药物能够减少其攻击性<sup>[57-58]</sup>。提高 5-HT 的水平能够抑制动物的攻击行为, 如通过补充 5-HT 前体、添加 5-HT 再吸收阻断剂或者 5-HT<sub>1A</sub> 或 5-HT<sub>1B</sub> 受体激动剂等物质能够提高 5-HT 水平进而降低攻击性<sup>[57,59-60]</sup>, 比如作用于 5-HT<sub>1A</sub> 受体的阿奈螺酮 (alnespirone)、8-OH-DPAT、丁螺环酮 (buspirone) 等<sup>[10,15,61]</sup>。除此之外, 5-HT 的另一受体——5-HT<sub>1B</sub> 的激动剂 CP-94、253、安吡托林 (anpirtoline) 和佐米曲坦 (zolmitriptan) 同样能够降低啮齿动物的攻击性<sup>[10,15]</sup>。除了对受体的激活作用能够影响动物的攻击行为, 5-HT 信号转导过程中的某些阻断剂同样能够影响动物的攻击行为。使用选择性血清素再吸收抑制剂 (SSRIs) 后, 多个物种的攻击行为显著降低, 这可能是由于 SSRIs 能够提高胞外 5-HT 浓度进而影响攻击性<sup>[15,61]</sup>。

高攻击性的个体的脑内 5-HT 神经传递水平较低, 但是如果 5-HT 受体活性过高也可能导致攻击性升高。一项采用定居者—入侵者试验的研究发现, 高攻击性的小鼠其前额叶皮质内 5-HT 水平较低, 有 2/3 的小鼠其 5-HT<sub>1A</sub> 受体活性较高, 具有高攻击性的小鼠体内 5-HT 功能异常可能是由于 5-HT<sub>1A</sub> 受体持续过度活跃造成的<sup>[27,59]</sup>。

## 2 多巴胺(DA)对攻击行为的影响

DA 是中枢神经系统的一种重要神经递质, 能够调控运动、动机与奖赏、学习和记忆、情感、上瘾以及内分泌等。至今已发现至少 5 种 DA 受体亚型 (D1~D5)。DA 受体中研究最多的是 D2 家族, 包括 DRD2、DRD3 和 DRD4<sup>[62-63]</sup>。DRD4 受体蛋白基因中编码第三胞内环区域的基因多态性对 DA 的功能非常重要, 这一区域的多态性与许多脑功能异常有关, 如多动症、抑郁以及老年痴呆等<sup>[64]</sup>。Chen 等<sup>[65]</sup>猜测, DA 可能参与病理性的攻击行为及其他异常行为。DA 在奖赏通路中也发挥重要作用, DA 的合成、降解、受体以及转运等有关过程都可能影响个体的行为<sup>[66]</sup>。

### 2.1 多巴胺(DA)的合成与分解过程对攻击行为的影响

DA 与多巴、NE、肾上腺素等物质含有共同的儿茶酚核团, 统称为儿茶酚胺。DA 的合成过程是由酪氨酸经酪氨酸羟化酶先转变为多巴, 再由芳香族 L-脱羧酶转变为 DA。DA 再经多巴胺 β 羟化酶 (dopamine β-hydroxylase, DBH) 就能转变为 NE。DA 的分解则是由位于线粒体的单胺氧化酶 (MAO) 和位于细胞质的儿茶酚胺邻位甲基转移酶 (COMT) 作用被代谢或失活。此外, DA 的数量及活性也会受到其他种类的儿茶酚胺的影响<sup>[11]</sup>。

DBH 能够将 DA 转化为 NE, 可能通过这种方式来间接调节 DA 的水平。敲除 DBH 基因的小鼠会丧失社会记忆和攻击行为, 但未对焦虑产生较大影响<sup>[67]</sup>。DBH 基因多态性与攻击行为也可能有关。一项针对 ADHD 患者的试验表明, 具有 DBH 基因 TT 基因型的个体神经敏感症得分以及冲动和攻击行为要明显高于对照组<sup>[68]</sup>, 这就提示我们 DBH 可能对哺乳动物的特定行为具有决定性作用。

DA 的代谢或失活依赖于线粒体中的 MAO 和细胞质中的 COMT。COMT 是一种能够降解 DA、肾上腺素和 NE 等儿茶酚胺的酶。已有试验表明, COMT 基因多态性与冲动性、暴力倾向、精神分裂症以及抑郁症等相关<sup>[6]</sup>。COMT 基因在精神分裂症患者的攻击行为中发挥重要作用, COMT 基因 Val158Met 基因多态性中 Met 等位基因与精神分裂症患者的言语攻击性相关, 具有 Met 等位基因的患者与 Val/Val 纯合体的个体相比, 表现出更高的言语攻击性<sup>[69]</sup>。类似的结果也出现在具有杀人行为的精神分裂症患者中<sup>[70]</sup>。COMT 基因有缺陷的小鼠

对焦虑的情感反应表现异常, 并且 COMT 基因杂合缺陷的雄性小鼠表现出更高的攻击性<sup>[71]</sup>。这些研究表明, 在啮齿动物体内, COMT 可能参与了某些情感和社交行为。COMT 的 Met158 等位基因与很多精神疾病有关, 包括攻击行为<sup>[72]</sup>。一项针对 149 名 6~18 岁儿童的调查表明, COMT 基因 Met 纯合子的个体与攻击行为显著相关, 即使排除了人口统计学变量、父母社会经济地位及父母养育质量的影响, 这种相关性依然很明显<sup>[73]</sup>。另一项针对 10~14 岁儿童的研究也表明, COMT 的 Val158Met 基因多态性与父母社会经济地位一起能够预测儿童的挑衅和攻击行为倾向<sup>[74]</sup>, 可能原因是 COMT 的 Val158Met 基因的纯合子个体 COMT 酶活性较低, 降解儿茶酚胺的能力下降, 导致儿茶酚胺水平升高, 引起个体表现出较高的攻击性。此外, S 腺苷蛋氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM-e) 作为主要的甲基供体能够提高 COMT 酶活性。通过给精神分裂症患者补充 SAM-e, 发现 SAM-e 能够降低患者的攻击行为并能够提高其生活质量<sup>[75]</sup>。DA 除了受 COMT 控制之外, 还会受到 MAOA 的控制, 因此, 可能是这两种酶的基因多态性通过影响 DA, 从而间接对攻击行为产生影响<sup>[76]</sup>。

## 2.2 多巴胺(DA)的运输过程对攻击行为的影响

DA 的运输依赖于 DA 转运体 (dopamine transporter, DAT)。DA 转运体 1(DAT1) 是由 SLC6A 基因编码的一种膜蛋白, 负责将 DA 从突触转运回突触前神经元。人脑纹状体 (striatal) 中可利用的多巴胺 D2/D3 受体较少, 网状体突触中 DA 的可用性与 DAT1 的水平可能会影响攻击相关的特质, 甚至可能影响上瘾<sup>[77]</sup>。此外, 一项针对多基因与病态赌博行为关系的研究表明, DAT1 与其他几个基因都与病态赌博行为显著相关<sup>[78]</sup>。在美国进行的一项大样本的研究表明, DAT1 基因遗传多样性缺失能够影响青少年违法犯罪行为。研究者通过分析 DAT1 基因 40 bp 的 VNTR 基因多样性和 DRD2 受体基因的 TapI 基因多样性, 发现携带 10R/10R 和 10R/9R 的 DAT1 基因型的个体犯有严重违法行为的次数是 9R/9R 基因型的个体的两倍。而 DRD2 基因多态性杂合子 (A1/A2) 的个体犯有严重违法行为的次数要比 DRD2 基因多态性 (A2/A2) 的个体高 20%, 更是达到了 DRD2 基因多态性 (A1/A1) 个体违法行为次数的两倍。此外, 在暴力违法行为方面, 具有 10R/10R 和 10R/9R 基因型的个体仍是 9R/9R 基因型个体的两倍。DRD2 基因两个纯合体 (A1/A1 和

A2/A2) 个体要比杂合体的暴力违法行为要低。有趣的是, 这一结果仅在男性个体中出现, 不适用于女性个体<sup>[79]</sup>, 这可能是由于女性和男性不同的生理结构和内分泌差异引起的。

## 2.3 多巴胺(DA)的信号转导过程对攻击行为的影响

DA 的信号转导过程依赖于其受体。一项针对白种人群的研究表明, 具有 DRD2 基因 C957T 多态性的 TT 基因纯合体以及具有 VNTR 等位基因 7 次重复序列的 DRD4 基因型的个体都表现出异常的冲动性<sup>[80]</sup>。另有研究证实, 中脑内 D2/D3 自受体可用性的降低能够影响特质冲动, 并且这种影响部分是通过影响并刺激纹状体 DA 释放来调节的<sup>[81]</sup>。有研究发现, DRD2 和 DRD4 能够相互作用共同影响个体的行为失常以及反社会行为。虽然 DRD2 和 DRD4 单独都不会对个体的行为失常以及反社会行为造成影响, 但是 DRD2 和 DRD4 一起能够预测青少年的行为失常以及成年人的反社会行为, 只是这一结果仅出现在男性个体中<sup>[82]</sup>。遭遇过暴力伤害的罪犯与没有遭遇过的罪犯相比, DRD2(A1) 等位基因更多地出现在遭遇过暴力伤害的罪犯中<sup>[83]</sup>。此外, 具有攻击性的儿童更可能携带至少一个拷贝的 DRD2 A-241G 基因多态性的 G 等位基因。在具有攻击性的儿童中, 携带有 DRD2 rs1079598 CC 基因型的个体和携带 DRD2 TaqIA T 等位基因以及 TT 基因型的个体数量要显著多于对照组, 表明 DRD2 基因多样性与儿童攻击性显著相关<sup>[84]</sup>。除此之外, DRD2 基因与环境因素共同作用同样能够影响个体的攻击行为。Beaver 等<sup>[85]</sup>发现, DRD2(A1) 与虔诚 (religiosity) 相互作用能够预测青少年个体的行为不良。

## 3 小结与展望

通过以上综述可知, 5-HT 和 DA 能够影响攻击行为, 并且参与到这两种神经递质合成和分解、运输及信号转导等过程中的物质均可能通过对这两种物质的作用影响攻击行为。在合成和分解过程中, 影响 5-HT 作用的主要是色氨酸、TPH、MAOA、5-HIAA 以及 5-HTT 和 5-HT 受体。这些研究表明, 色氨酸自身代谢途径以及其他单胺类神经递质对攻击行为产生的影响仍需深入研究。此外, 众多 5-HT 受体亚型的分布位置、作用方式以及个体间差异存在不同, 它们之间的相互关系以及主效应因子等还没有完全阐明。而影响 DA 作用的主要是 DBH 和 COMT 以及 DA 转运体 DAT。DA 的合成和分解过

程与多巴, 肾上腺素和 NE 等其他儿茶酚胺有共用途径, 因此, 在将来的研究中仍需要系统性地考虑儿茶酚胺类物质之间的相互联系以及它们的综合影响。

通过综述发现, 5-HT 和 DA 对攻击行为的影响是多方面的, 出于对攻击行为的干预考虑, 在这些影响因素中, 能够进行人为调控的可能只有 5-HT 和 DA 的数量、相应的酶的活性以及它们相应的受体数量及活性。调控的方式则可能只能通过食物和一些药物, 比如对 5-HT 的调控可以通过补充富含色氨酸的食物, 或者补充 5-HT 的受体激动剂, 如阿奈螺酮、8-OH-DPAT 或佐米曲坦等。

除此之外, 本实验室的研究发现, 肠道菌群可能会通过 5-HT 或 DA 的神经递质影响攻击行为。在 5-HT 和 DA 的合成过程中, 其前体物质色氨酸和酪氨酸都可以从食物中获得, 其中色氨酸的吸收和代谢在 5-HT 功能系统中发挥重要作用。一项小鼠体内研究显示, 肠道菌群会影响色氨酸代谢, 进而影响 5-HT 的作用<sup>[86]</sup>。范东芬等<sup>[87]</sup>的综述文章表明, 5-HTT 的多态性与某些肠道疾病及心理疾病关系密切。此外, 益生菌也能影响 5-HT 的水平。一项大鼠体内实验表明, 给大鼠口服婴儿双歧杆菌 (*Bifidobacteria infantis*) 后, 检测血液中色氨酸和 5-HIAA, 发现外周血色氨酸含量显著升高, 而前额叶皮层中 5-HIAA 的量显著降低<sup>[88]</sup>。双歧杆菌并不能影响杏仁核状皮层基底 5-HT 的水平, 但是能够影响脑中基底 5-HT 的活性以及血液中其前体物质色氨酸的水平<sup>[89]</sup>。肠道细菌产生的某些物质也可能影响 5-HT 和 DA。食物中芳香族氨基酸——苯丙氨酸和酪氨酸, 经肠道细菌释放的脱羧酶的作用, 分别被分解为苯乙胺和酪胺。在脑干网状结构的神经细胞内, 苯乙胺和酪胺会生成苯乙醇胺和羟苯乙醇胺, 这两种物质在化学结构上与正常神经递质 NE 和 DA 相似, 因此, 当其增多时, 可取代 NE 和 DA 被肾上腺素能神经元所摄取, 进而影响其功能。肠道菌群还会产生一些 B 族微生物, 如维生素 B<sub>6</sub>, 而 5-HT 合成中最后一步的脱羧反应是依赖于维生素 B<sub>6</sub> 的。精神疾病, 特别是情感障碍和焦虑障碍常与功能性胃肠道疾病具有共病性<sup>[90]</sup>。5-HT 系统在肠道和大脑的分布也提示胃肠道和大脑的关系密不可分。肠道中存在“第二大脑”或称腹脑、肠脑<sup>[91]</sup>。常见的神经递质, 如 5-HT、DA、谷氨酸、NE 和一氧化氮等都在肠神经系统广泛分布, 肠脑可能影响大脑, 并且肠道共生微生物可能参与其

中<sup>[92]</sup>。一项小鼠体内的实验首次证明, 肠道菌群能够影响大脑中化学物质的含量以及行为<sup>[93]</sup>。

这些研究提示, 肠道共生微生物可能是重要的影响人类行为的因素。对攻击行为的干预除了可以通过食物和一些药物之外, 调控肠道微生物的组成和数量也可能是未来的发展方向。

### [参 考 文 献]

- [1] Berkowitz L. Aggression: its causes, consequences, and control [M]. New York: McGraw-Hill, 1993
- [2] Bushman BJ, Anderson CA. Is it time to pull the plug on the hostile versus instrumental aggression dichotomy? *Psychol Rev*, 2001, 108(1): 273-9
- [3] Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, et al. The world report on violence and health. *Lancet*, 2002, 360(9339): 1083-8
- [4] Bezdjian S, Tuvblad C, Raine A, et al. The genetic and environmental covariation among psychopathic personality traits, and reactive and proactive aggression in childhood. *Child Dev*, 2011, 82(4): 1267-81
- [5] Birger M, Swartz M, Cohen D, et al. Aggression: the testosterone-serotonin link. *Isr Med Assoc J*, 2003, 5(9): 653-8
- [6] Pavlov K, Chistiakov D, Chekhonin V. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet*, 2012, 53(1): 61-82
- [7] Smolka MN, Schumann G, Wrase J, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2005, 25(4): 836-42
- [8] Yu YZ, Shi JX. Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomed Environ Sci*, 2009, 22(1): 44-9
- [9] Cases O, Seif I, Grimsby J, et al. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 1995, 268(5218): 1763-6
- [10] de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, et al. Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol*, 2005, 526(1-3): 51-64
- [11] Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7): 536-46
- [12] 宋欣, 周欣, 洪云等. 北京未成年人暴力犯罪生物学及其他相关因素的研究. *中国行为医学科学*, 2003, 12(4): 428-30
- [13] 周朝昀, 张晓斌, 沙维伟. 攻击行为生物学基础研究现状. *中国行为医学科学*, 2005, 14(5): 475-6
- [14] Lesch KP, Merschdorf U. Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law*, 2000, 18(5): 581-604
- [15] Miczek KA, Fish EW. Monoamines, GABA, glutamate, and aggression. *Biol Aggre*, 2005, 114-49
- [16] Bortolato M, Pivac N, Muck SD, et al. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*, 2013, 236: 160-85
- [17] 孔雀, 邵发道. 攻击行为神经机制的研究进展. *现代生物医学进展*, 2006, 6(8): 55-8

- [18] Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Ann Rev Med*, 2009, 60(1): 355-66
- [19] Khaliq S, Haider S, Ahmed SP, et al. Relationship of brain tryptophan and serotonin in improving cognitive performance in rats. *Pakistan J Pharm Sci*, 2006, 19(1): 11-5
- [20] Williams E, Stewart KB, Helander A, et al. Associations between whole-blood serotonin and subjective mood in healthy male volunteers. *Biol Psychol*, 2006, 71(2): 171-4
- [21] Le Floch N, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids*, 2011, 41(5): 1195-205
- [22] Camilleri M. Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(1): 53-9
- [23] Hasler W. Serotonin and the GI tract. *Curr Gastroenterol Rep*, 2009, 11(5): 383-91
- [24] Ormsbee HS 3rd, Fondacaro JD. Action of serotonin on the gastrointestinal tract. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1985, 178(3): 333-8
- [25] Fadda F. Tryptophan-free diets: a physiological tool to study brain serotonin function. *News Physiol Sci*, 2000, 15: 260-4
- [26] Marsh DM, Dougherty DM, Moeller FG, et al. Laboratory-measured aggressive behavior of women: acute tryptophan depletion and augmentation. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26(5): 660-71
- [27] Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(9): 1673-80
- [28] Gutknecht L, Kriegebaum C, Waider J, et al. Spatio-temporal expression of tryptophan hydroxylase isoforms in murine and human brain: convergent data from *Tph2* knockout mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(4): 266-82
- [29] Rujescu D, Giegling I, Bondy B, et al. Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Mol Psychiatr*, 2002, 7(9): 1023-9
- [30] Li D, He L. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Hum Genet*, 2006, 119(3): 233-40
- [31] Zabolni G, Gizatullin R, Nilsonne A, et al. Tryptophan hydroxylase-1 gene variants associate with a group of suicidal borderline women. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(9): 1982-90
- [32] Perez-Rodriguez M, Weinstein S, New A, et al. Tryptophan-hydroxylase 2 haplotype association with borderline personality disorder and aggression in a sample of patients with personality disorders and healthy controls. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(15): 1075-81
- [33] Mouri K, Hishimoto A, Fukutake M, et al. TPH2 is not a susceptibility gene for suicide in Japanese population. *Prog Neuro-Psychoph*, 2009, 33(8): 1546-50
- [34] 陈剑峰, 王恩多. 单胺氧化酶. *生物化学与生物物理进展*, 2000, 27(5): 504-8
- [35] 刘华锋, 刘丽丽, 于婷, 等. 单胺氧化酶A基因多态性与暴力行为的关联性分析. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18(11): 1001-3
- [36] Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, et al. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatr Res*, 2000, 95(1): 9-23
- [37] Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatr*, 2006, 11(10): 903-13
- [38] Aslund C, Nordquist N, Comasco E, et al. Maltreatment, MAOA, and delinquency: sex differences in gene-environment interaction in a large population-based cohort of adolescents. *Behav Genet*, 2011, 41(2): 262-72
- [39] Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 2002, 297(5582): 851-4
- [40] Virkkunen M, Goldman D, Nielsen DA, et al. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *J Psychiatr Neurosci*, 1995, 20(4): 271-5
- [41] Coccaro E, Lee R. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid: reciprocal relationships with impulsive aggression in human subjects. *J Neural Transm*, 2010, 117(2): 241-8
- [42] Serretti A, Calati R, Mandelli L, et al. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. *Curr Drug Targets*, 2006, 7(12): 1659-69
- [43] 柳文华, 张兰. 五羟色胺转运体基因多态性与情感障碍关联研究. *精神医学杂志*, 2010, 23(3): 224-7
- [44] Heiming RS, Mönning A, Jansen F, et al. To attack, or not to attack? The role of serotonin transporter genotype in the display of maternal aggression. *Behav Brain Res*, 2013, 242: 135-41
- [45] Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 1996, 66(6): 2621-4
- [46] Kinnally EL, Karere GM, Lyons LA, et al. Serotonin pathway gene-gene and gene-environment interactions influence behavioral stress response in infant rhesus macaques. *Dev Psychopathol*, 2010, 22(1): 35-44
- [47] Beitchman JH, Baldassarra L, Mik H, et al. Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *Am J Psychiatr*, 2006, 163(6): 1103-5
- [48] Sysoeva OV, Maluchenko NV, Timofeeva MA, et al. Aggression and 5HTT polymorphism in females: study of synchronized swimming and control groups. *Int J Psychophysiol*, 2009, 72(2): 173-8
- [49] Silva H, Iturra P, Solari A, et al. Fluoxetine response in impulsive-aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder. *Psychiatr Genet*, 2010, 20(1): 25-30
- [50] Naumenko VS, Kozhemyakina RV, Plyusnina IF, et al. Serotonin 5-HT1A receptor in infancy-onset aggression: comparison with genetically defined aggression in adult rats. *Behav Brain Res*, 2013, 243: 97-101
- [51] Olivier B, van Oorschot R. 5-HT1B receptors and

- aggression: a review. *Eur J Pharmacol*, 2005, 526(1-3): 207-17
- [52] Saudou F, Amara D, Dierich A, et al. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science*, 1994, 265(5180): 1875-8
- [53] 李君, 王玉凤, 周儒伦, 等. 5-HT1D基因多态与共患破坏性行为障碍的儿童注意缺陷多动障碍的相关性. *北京大学学报: 医学版*, 2006, 38(5): 492-5
- [54] Berggård C, Damberg M, Longato-Stadler E, et al. The serotonin 2A -1438 G/A receptor polymorphism in a group of Swedish male criminals. *Neurosci Lett*, 2003, 347(3): 196-8
- [55] Nomura M, Kusumi I, Kaneko M, et al. Involvement of a polymorphism in the 5-HT2A receptor gene in impulsive behavior. *Psychopharmacology*, 2006, 187(1): 30-5
- [56] Bortolato M, Pivac N, Muck Seler D, et al. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*, 2013, 236: 160-85
- [57] Ferrari PF, Palanza P, Parmigiani S, et al. Serotonin and aggressive behavior in rodents and nonhuman primates: Predispositions and plasticity. *Eur J Pharmacol*, 2005, 526(1-3): 259-73
- [58] Summers CH, Winberg S. Interactions between the neural regulation of stress and aggression. *J Exp Biol*, 2006, 209(23): 4581-9
- [59] Caramaschi D, de Boer SF, Koolhaas JM. Differential role of the 5-HT1A receptor in aggressive and non-aggressive mice: An across-strain comparison. *Physiol Behav*, 2007, 90(4): 590-601
- [60] Nelson RJ, Chiavegatto S. Molecular basis of aggression. *Trends Neurosci*, 2001, 24(12): 713-9
- [61] Chichinadze K, Chichinadze N, Lazarashvili A. Hormonal and neurochemical mechanisms of aggression and a new classification of aggressive behavior. *Aggre Vio Behav*, 2011, 16: 461-71
- [62] Missale S, Nash SR, Robinson SW, et al. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 1998, 78(1): 189-225
- [63] Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H. Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res*, 2004, 24(3): 165-205
- [64] Rondou P, Haegeman G, Van Craenenbroeck K. The dopamine D4 receptor: biochemical and signalling properties. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(12): 1971-86
- [65] Chen TJ, Blum K, Mathews D, et al. Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of "super normal controls" in psychiatric genetic research of complex behavioral disorders. *Med Hypotheses*, 2005, 65(4): 703-7
- [66] Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*. 2000, 126: 325-41
- [67] Marino MD, Bourdélát-Parks BN, Cameron Liles L, et al. Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice. *Behav Brain Res*, 2005, 161(2): 197-203
- [68] Hess C, Reif A, Strobel A, et al. A functional dopamine- $\beta$ -hydroxylase gene promoter polymorphism is associated with impulsive personality styles, but not with affective disorders. *J Neural Transm*, 2009, 116(2): 121-30
- [69] Kim YR, Kim JH, Kim SJ, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in relation to aggressive schizophrenia in a Korean population. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18(11): 820-5
- [70] Kotler M, Barak P, Cohen H, et al. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet*, 1999, 88(6): 628-33
- [71] Gogos JA, Morgan M, Luine V, et al. Catechol-O-methyltransferase deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(17): 9991-6
- [72] Brennan P, Hammen C, Sylvers P, et al. Interactions between the COMT Val108/158Met polymorphism and maternal prenatal smoking predict aggressive behavior outcomes. *Biol Psychiat*, 2011, 87(1): 99-105
- [73] Albaugh MD, Harder VS, Althoff RR, et al. COMT Val158Met genotype as a risk factor for problem behaviors in youth. *J Am Acad Child Psy*, 2010, 49(8): 841-9
- [74] Nobile M, Rusconi M, Bellina M, et al. COMT Val158Met polymorphism and socioeconomic status interact to predict attention deficit/hyperactivity problems in children aged 10-14. *Eur Child Psy*, 2010, 19(7): 549-57
- [75] Strous RD, Ritsner MS, Adler S, et al. Improvement of aggressive behavior and quality of life impairment following S-adenosyl-methionine (SAM-e) augmentation in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(1): 14-22
- [76] Volavka J, Bilder R, Nolan K. Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms. *Ann NY Acad Sci*, 2004, 1036(1): 393-8
- [77] Lee B, London ED, Poldrack RA, et al. Striatal dopamine D2/D3 receptor availability is reduced in methamphetamine dependence and is linked to impulsivity. *J Neurosci*, 2009, 29(47): 14734-40
- [78] Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, et al. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet*, 2001, 60(2): 107-16
- [79] Guo G, Roettger M, Shih J. Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults. *Hum Genet*, 2007, 121(1): 125-36
- [80] Colzato LS, van den Wildenberg WP, Van der Does AJ, et al. Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience*, 2010, 170(3): 782-8
- [81] Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, et al. Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science*, 2010, 329(5991): 532
- [82] Beaver K, Wright J, DeLisi M, et al. A gene x gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behav Brain Func*, 2007, 3(1): 30

- [83] Vaske J, Wright JP, Beaver KM. A dopamine gene (DRD2) distinguishes between offenders who have and have not been violently victimized. *International J Off Ther Comp Crim*, 2011, 55(2): 251-67
- [84] Zai CC, Ehtesham S, Choi E, et al. Dopaminergic system genes in childhood aggression: possible role for DRD2. *World J Biol Psychia*, 2012, 13(1): 65-74
- [85] Beaver KM, Gibson CL, Jennings WG, et al. A gene X environment interaction between DRD2 and religiosity in the prediction of adolescent delinquent involvement in a sample of males. *Biodem Soc Biol*, 2009, 55(1): 71-81
- [86] Bercik P, Verdu EF, Foster JA, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 2102-12.e1
- [87] 范东芬, 奚耕思, 梁开丹, 等. 五羟色胺转运体的研究进展. *生命科学*, 2011, 23(1): 385-9
- [88] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiat Res*, 2008, 43(2): 164-74
- [89] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 2010, 170(4): 1179-88
- [90] Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Demyttenaere K, et al. Psychosocial factors, psychiatric illness and functional gastrointestinal disorders: a historical perspective. *Digestion*, 2010, 82(4): 201-10
- [91] Gershon M. *The second brain: a groundbreaking new understanding of nervous disorders of the stomach and intestine* [M]. New York: HarperCollins Publishers Inc, 1999
- [92] 梁姗, 王涛, 胡旭, 等. 微生物与行为和精神疾病. *心理学进展*, 2012, 20(1): 75-97
- [93] Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, 141(2): 599-609.e1-3