

# 精神分裂症研究的进展

王传跃

**摘要** 精神分裂症是一种在遗传和神经发育缺陷基础上产生的慢性、致残性精神障碍。基因组学和神经环路分析两大技术的整合,将是揭示精神分裂症生物学病因的最佳策略。在疾病分型和诊断方面,本文重点介绍了修订中的 DSM-5 的相关观点,就紧张症的某些临床特征作了进一步探讨,并提出“不同的精神病是由脑功能缺陷或受损的程度与范围所决定”的理论假设。在治疗与预防方面,指出早识别、早诊断并尽早进行药物治疗或非药物干预是防止疾病发生发展的关键,甚至能够有效阻止脑萎缩和功能丧失。

**【关键词】** 精神分裂症 病因 诊断 治疗

## Recent progress in schizophrenia research

Chuan Yue WANG

Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

E-mail: [wang.cy@163.net](mailto:wang.cy@163.net)

**Abstract:** Schizophrenia is a chronic, disabling mental disorder that is the outcome of genetic and neurodevelopmental deficits so the integration of the two general approaches of genomics and neural circuit analysis is the most promising strategy for discovering the specific biological causes of the disorder. This article reviews the approaches to the diagnosis and subtyping of schizophrenia proposed in the draft revision of DSM-5 and discusses some of the clinical characteristics of catatonia. The author hypothesizes that different types of psychoses result from differences in the severity or location of the brain dysfunction or impairment. Early detection, diagnosis and treatment (both with and without medication) are essential to preventing the onset and development of schizophrenia, and can halt the cerebral atrophy and disability associated with the disorder.

**Key words:** Schizophrenia; Etiological factor; Diagnosis; Therapy

精神分裂症是一种慢性的、功能逐渐丧失的精神障碍,人群患病风险为 1%<sup>[1]</sup>。美国国立精神卫生研究院(National Institute of Mental Health, NIMH) 现任主席 Insel<sup>[2]</sup>指出:“经过一个世纪的研究后,精神分裂症仍然是病因未明的。治疗尤其是药物治疗近半个世纪以来已有广泛的应用,然而并没有多少证据表明这些治疗已经明显改善多数精神分裂症患者的结局。当我们把精神分裂症作为晚期出现精神病的神经发育性障碍,并立足于疾病潜在的可预防阶段时,目前这些不能令人满意的结局也许将会改变。”

### 1 病因和病理机制

病因的探讨不仅为疾病的治愈更是为疾病的预防提供了途径。基因组学和神经环路分析两大技术的整合,将是揭示精神疾病包括精神分裂症生物学病因的最佳策略<sup>[3]</sup>。精神分裂症和双相障碍的遗传度可以高达 85%,而孤独谱系障碍的遗传度则高达 90%<sup>[4]</sup>。精神分裂症易感基因的某些部分与双相障碍共享,也与发育性障碍如孤独症重叠。这些研究结果为遗传病因学探讨带来了困惑,也为疾病分类尤其是

doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2011.04.001

基金项目:北京市科技计划项目(D101107047810001);“十一五”国家科技支撑计划项目(2007BA117B04);国家高技术研究发展计划项目(2009AA022702);国家重点基础研究发展计划项目(2007CB512300);国家卫生行业科研专项项目(201002003)

作者单位:首都医科大学附属北京安定医院 100088, 电子信箱 [wang.cy@163.net](mailto:wang.cy@163.net)

克雷丕林关于早发性痴呆与躁狂抑郁性精神病的二分法带来了挑战<sup>[5-7]</sup>。一些较为确定的精神分裂症致病基因,最多只能解释不足 5% 的患者。精神分裂症是多个中效或微效基因变异构成的复杂性疾病,许多不同的基因变异可能引起共享的神经环路功能异常。各种神经环路分析新方法的进展,为正常实验动物、精神病动物模型以及人体研究提供了手段,如在动物模型选定环路上激活或关闭特定的神经元,采用弥散张量影像追踪人体的神经连接等等<sup>[3]</sup>。国内开展的有关大型研究主要包括:2007 年启动的国家“973”计划项目立足于探讨精神分裂症的基因与环境相互作用;2009 年立项的国家“863”计划则围绕精神分裂症的全基因组扫描和药物基因组学。

目前,关于精神分裂症病因和病理机制的理论假说,主要有以下内容。①更新的多巴胺假说:从最初的多巴胺功能亢进、随后的皮质下多巴胺功能亢进和前额叶多巴胺功能低下,到目前的“最终的共同通路”。更新的假说阐述了多种环境和遗传危险因素与精神分裂症的关系,提出了环境与遗传相互作用汇集成突触前纹状体多巴胺功能亢进这一最终共同通路<sup>[8]</sup>。②失连接假说:近 20 年来,大量的神经生理学和神经影像学提供了失连接的体内研究证据,即脑活动过程的异常功能整合。该假说提出,精神分裂症的核心病理是介导突触可塑性的 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)的异常,该病理变化是由于神经调节递质如多巴胺、5-羟色胺或乙酰胆碱对 NMDAR 的异常调节<sup>[9]</sup>。③修订的神经发育障碍假说:细胞迁移、细胞增殖、轴突生长、髓鞘形成、突触发生和凋亡等发育相关基因及其调控的变异,前额叶、小脑、海马和杏仁核影像学的改变,孕期的病毒或细菌的感染以及神经软体征研究,共同构成了精神分裂症神经发育障碍假说的支持证据。同时,对神经退行性障碍假说的不足进行了剖析,如凋亡及凋亡相关基因表达缺乏相应改变,纵向的认知功能研究也不支持等<sup>[10]</sup>。

## 2 疾病分类与诊断

最新观点指出,基于病因学和病理生理学的进展,精神分裂症可能不是一种疾病而是几种疾病<sup>[11,12]</sup>。有关慢性精神分裂症患者 3 个相互重叠的临床综合征的描述,即现实歪曲(妄想和幻觉)综合征、瓦解(思维紊乱或思维形式障碍)综合征以及阴性或缺陷(精神运动贫乏)综合征<sup>[13]</sup>,也许是拆分精神分裂症这一临床综合征的有效途径。大量文献支持缺陷综合征作为精神分裂症的一个特殊亚型的结构效度<sup>[14]</sup>,该综合征与孤独谱系障碍更为接近,反映其具有较强的神经发育缺陷特征。

正在修订的美国 DSM-5 建议取消精神分裂症的分型,降低施耐德首级症状的诊断价值,并且倾向将紧张症综合征(紧张性兴奋或木僵)从精神分裂症中剥离出来<sup>[11,15]</sup>。精神病性症状包括瓦解、现实歪曲和紧张症,瓦解症状突出者精

神分裂症诊断往往无疑,荒谬持续的现实歪曲也是精神分裂症的特征,但片断多变的现实歪曲以及紧张症则更多见于双相障碍或心境障碍。DSM-IV 关于躁狂或抑郁发作的紧张症性特征的描述中,已经包含了既往青春性兴奋描述的特征,如过度的无目的活动、怪异姿势以及作态或鬼脸等。更进一步的变化是,DSM-5 关于精神分裂症特征性症状标准中,建议取消行为紊乱或瓦解行为(disorganized behavior)的描述,而以紧张症作为明显的异常精神运动行为的代表<sup>[15]</sup>。

紧张症是一种临床综合征,但是否存在慢性紧张症?首先,这类综合征可能是介于精神分裂症和心境障碍之间的一种疾病类型或过渡形式。第二,考虑到强迫症状具有刻板运动的特征,并且可以作为意志抉择异常的轻微形式(中重度是矛盾意向,严重则是意志缺乏),由此推断强迫症状也许是紧张症的一种特殊亚型。最后,临床某些具有紧张症性特征的患者,如迟缓、缄默、违拗等,常常有可能误认为是阴性症状,不恰当的治疗往往使病程迁延。从临床实践的个案角度发现,这类患者如能识别出来,并给予某些抗幻觉妄想作用并不是很强药物如阿立哌唑或联用抗强迫药物治疗,有可能获得戏剧性好转。某些药物对特定靶症状有效,除了临床应用的价值外,也可能为精神分裂症的病因假说和药物治疗找到新的突破。

DSM-5 在建议取消精神分裂症分型的同时,拟采取多维度症状评估来反映多种不同的精神病理现象及其严重程度<sup>[15]</sup>。DSM-5 关于精神分裂症的 9 维度描述可以归纳为 6 个精神病综合征:阴性症状(情绪表达受限、意志减退和认知受损)、瓦解症状、现实歪曲(幻觉、妄想)、紧张症以及躁狂和抑郁<sup>[16]</sup>,这样的重新排序可能有利于反映脑功能缺陷或受损的程度和范围。阴性和瓦解症状可能有更多的高级中枢如额叶受损,现实歪曲可能是皮质下伏隔核多巴胺功能的亢进为主,而紧张症以及躁狂和抑郁也可能更多反映低级中枢功能的异常。综上所述,甚至可以提出这样一种假设:不同的精神病是由脑功能缺陷或受损的程度与范围所决定。

## 3 治疗与预防

一个世纪前,我们为严重的精神疾病、结核病和麻风病提供了大量的公共卫生机构。对于这三种疾病,只有精神疾病尤其是精神分裂症在患病率和功能残疾方面仍无实质性改变<sup>[17]</sup>。2005 年,美国 NIMH 资助的临床抗精神病药干预效果试验(The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, CATIE)结果显示,第二代抗精神病药治疗效果与老一代抗精神病药奋乃静相比,几乎没有什么差别<sup>[18,19]</sup>。

现有抗精神病药物不是抗精神分裂症药物,它们的靶症状主要是幻觉和妄想,对瓦解、紧张症和躁狂也有一定疗效,但对阴性症状、认知缺陷尚缺乏肯定的疗效<sup>[12,19]</sup>。一些探索性研究,如精神分裂症认知和阴性症状的临床试验(The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial, CONSIST)

显示,加用谷氨酸能药物甘氨酸或 D-环丝氨酸均未能获得治疗效果<sup>[20]</sup>。其他针对 NMDA 受体的药物正在开发之中,但只是定位于稳定期慢性精神分裂症患者的加药治疗。

与冠心病、高血压病和糖尿病等慢性疾病一样,精神分裂症只能控制,还无法治愈。尽管早期药物治疗可以获得极大的成功,但防止病情的波动、恶化或复发仍然离不开长期的药物维持治疗。正如当今的治疗理念所强调,精神分裂症患者往往需要抗精神病药物无限期或终生治疗<sup>[21]</sup>,由此来继续控制患者的精神紊乱或弥补和调节患者的疾病易感性。药物维持治疗的剂量不能太低。有研究表明,每月 25 mg 的氟哌啶醇癸酸酯注射治疗,1 年随访的复发率为 60%,处于安慰剂效应或未用药治疗的复发率范围内<sup>[22]</sup>。美国精神分裂症结局研究组建议,第一代药物的维持治疗剂量是每日 300 mg ~ 600 mg 的氯丙嗪或等效剂量,第二代药物的维持治疗剂量应是急性期减轻阳性精神病性症状的有效剂量<sup>[23]</sup>。国内开展的多中心利培酮维持治疗研究为此提供了循证依据<sup>[24]</sup>。

越来越多的证据表明,精神分裂症是在遗传和神经发育缺陷基础上产生,疾病发展的最初几年往往是部分脑区萎缩最快的时期。因此,尽早识别和诊断、尽早进行药物治疗或非药物干预是防止疾病发生发展的关键,甚至能够有效阻止脑萎缩和功能丧失<sup>[25]</sup>。2008 年开始的国家“十一五”支撑计划项目包括了精神分裂症早期识别和早期干预的课题。2011 年启动的国家卫生部科技专项则希望在精神疾病包括精神分裂症的预警和防治上有所作为。目前,美国 NIMH 资助正在开展首发精神分裂症后的功能康复(Recovery After an Initial Schizophrenia Episode, RAISE)研究,分为两个模式,包括药物、心理社会治疗、家庭参与、康复服务和支持性雇佣<sup>[25,26]</sup>。

冠心病等慢性疾病早已开发出早期识别和早期干预的措施。针对冠心病高危人群或处于疾病前驱期患者,饮食控制、增加运动以及二级预防的 ABC 方案(阿司匹林、倍他洛克和控制血脂)有效降低了冠心病的发生与发展。精神分裂症是起病更早的慢性高致残性疾病,但迄今仍缺乏早期识别和早期干预的措施<sup>[27]</sup>。近 20 年来,欧美等发达国家开展了精神分裂症超高危人群的临床识别标准研究。有关随访结果表明,大约 25% ~ 50% 由这类工具检出的风险个体将在 1 ~ 2 年内发展为精神病性障碍,但其余的人没有发展为精神疾病或发展为某个其他类型的精神疾病<sup>[25,28]</sup>。有关领域的学者认为,针对风险人群,应积极处理已存在的问题,而不是用抗精神病药<sup>[25]</sup>。

精神分裂症研究的未来,正如 Insel<sup>[2]</sup>所指出:“精神分裂症作为神经发育性障碍的‘重新思考’,不同于过去一个世纪对该病的认识,在未来二十年将产生预防和治愈的新希望”。

## 参 考 文 献

1. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med*, 2003, 349 (18): 1738-1749.
2. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*, 2010, 468 (7321): 187-193.
3. Akil H, Brenner S, Kandel E, Kendler KS, King MC, Scolnick E, et al. Medicine. The future of psychiatric research: genomes and neural circuits. *Science*, 2010, 327 (5973): 1580-1581.
4. Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(7): 527-540.
5. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*, 2009, 374(9690): 635-645.
6. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 2009, 373(9659): 234-239.
7. Levitt P, Campbell DB. The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. *J Clin Invest*, 2009, 119(4): 747-754.
8. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III — the final common pathway. *Schizophr Bull*, 2009, 35(3): 549-562.
9. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull*, 2009, 35(3): 509-527.
10. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*, 2009, 35(3): 528-548.
11. Tandon R. DSM-5 关于精神分裂症诊断标准修改的建议. *上海精神医学*, 2011, 23(2): 102-105.
12. Carpenter WT, Koenig JL. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(9): 2061-2079.
13. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 1992, 160: 179-186.
14. 杨欣泽, 杜明哲, 刘慧婷, Opler M. 亚型分类在理解精神分裂症疾病进程中的作用: “缺陷综合征”举例. *上海精神医学*, 2011, 23(2): 109-111.
15. American Psychiatric Association, 2011. DSM-5 Progress. [www.DSM5.org](http://www.DSM5.org)
16. Cuesta MJ, Peralta V. Current psychopathological issues in psychosis: towards a phenome-wide scanning approach. *Schizophr Bull*, 2008, 34(4): 587-590.
17. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(10): 1409-1416.
18. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 2005, 353(12): 1209-1223.
19. Abbott A. Schizophrenia: the drug deadlock. *Nature*, 2010, 468 (7321): 158-159.

20. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP, et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(10): 1593-1602.
21. Kane JM, Marder SR. Schizophrenia: somatic treatment. In: Sadock BJ, Sadock VA eds. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, 8th ed. Philadelphia: William Wilkins, 2005: 1467-1476.
22. Kane JM, Davis JM, Schooler N, Marder S, Casey D, Brauzer B, et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(4): 554-560.
23. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*, 2010, 36(1): 94-103.
24. Wang CY, Xiang YT, Cai ZJ, Weng YZ, Bo QJ, Zhao JP, et al. Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia (RMTS) investigators. Risperidone maintenance treatment in schizophrenia: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(6): 676-685.
25. Kuehn BM. Early interventions for schizophrenia aim to improve treatment outcomes. *JAMA*. 2010, 304(2): 139-140, 145.
26. National Institute of Mental Health, 2010. RAISE. [www.NIMH.org](http://www.NIMH.org)
27. Insel TR. Disruptive insights in psychiatry: transforming a clinical discipline. *J Clin Invest.*, 2009, 119(4): 700-705.
28. 赵靖平, 国效峰. 精神分裂症超高危人群的早期临床识别. *上海精神医学* 2011, 23(2): 67-70.

## 第一届抑郁症规范诊治优秀病例征集大赛

由中华医学会精神病学分会继续教育研究协作组主办,《上海精神医学》协办的“瑞意进取,百家分享”第一届抑郁症规范诊治优秀病例征集大赛”第一轮半决赛已于 2011 年 7 月 15-16 日举行。8 位评委经过近 3 个小时的评选,从 70 份病例中选出 20 份病例,作为本轮半决赛的获胜病例,提供这些病例的 20 名医生将参加全国总决赛。

第二轮病例比赛已于 7 月 20 日开始,10 月将由专家评审团再次选出 20 份优胜病例,提供这些病例的医生亦同时获得决赛资格。

欢迎各位同道积极参加!

中华医学会精神病学分会继续教育研究协作组

第一轮的获奖名单如下(排名不分先后):

赵朋(宁波康宁医院);尚晓芳,王纯(南京脑科医院);谌红献(湘雅二医院);王立娜(天津市安定医院);冯飞(深圳康宁医院);陈美玲(成都军区昆明总医院);孙金荣(江苏省扬州五台山医院);靳胜春(安徽省精神卫生中心);禹华良(浙二医院);张骏(海宁市第四人民医院);刘浩(武汉大学人民医院);沈迪文(南京鼓楼医院);邵春红(复旦大学附属华山医院);崔克(北京中医药大学附属护国寺中医医院);韩顺昌(中国医科大学附属盛京医院);石捷(广西壮族自治区人民医院);刘杰(解放军第二六一医院);马惠姿(北京天坛医院);林弘(福建医大附属第一医院)

附:活动参与方法

默沙东制药有限公司代表会将病例征集卡发到您的手中,请按照病例征集卡的格式填写病例即可。病例填写完整后请直接病历卡交给相应的默沙东制药有限公司代表。