



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

案例版TM

精神病学

主 编 许 毅



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版™

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

精神病学

主 编 许 毅

副主编 许秀峰 陆 峥 胡 建

编 委 (按姓氏笔画为序)

王小同 温州医科大学

刘铁桥 中南大学

许 毅 浙江大学

况伟宏 四川大学

陆 峥 上海精神卫生中心

胡少华 浙江大学

袁也丰 南昌大学

蒙华庆 重庆医科大学

王学义 河北医科大学

许秀峰 昆明医科大学

杨 丽 遵义医学院

张 宁 南京脑科医院

胡 建 哈尔滨医科大学

胡珍玉 宁波市康宁医院

曹茂红 南通大学

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型、实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

精神病学 / 许毅主编. —北京:科学出版社,2013. 6

中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材

ISBN 978-7-03-037921-4

I. 精… II. 许… III. 精神病学-医学院校-教材 IV. R749

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 134085 号

责任编辑:胡治国 / 责任校对:韩 杨

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

骏立印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 6 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2013 年 6 月第一次印刷 印张:17

字数:358 000

定价:39.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前言

在教育部“深化教育改革,大力推动培养模式、管理体制、课程体系、教学内容和方法的改革与创新”的背景下,根据教育部和卫生部《实施卓越医师教育培养计划》的意见,我们编写了《精神病学》(案例版)。

我国既往的医学教育基本上采用“结构式课堂教学”。具体讲,就是重概念定义,轻实践工作;重理论体系,轻方法策略;重教师传授,轻学生参与。随着时代的发展,这种医学教育显示出一些弊端和不足。案例教学是美国哈佛大学在20世纪20年代首创的一种培养高素质、创新型和实用型人才的重要教学方法。其特点是侧重实践、师生交互,可全面激发教师和学生的创造性思维,提高学生学习的主动性和积极性。

本教材编写不改变现有教学体制,在保留本学科教学大纲规定全部理论知识的基础上,增加真实案例或标准化案例。通过临床案例提出问题,这种以问题为基础的学习(PBL)模式强调发挥学生主动思考和批判性思维,开发学生的创造能力以及解决实际问题的能力,从而培养高素质、创新型和实用型医学人才。

本教材以生物-心理-社会医学模式为指导,强调从整体水平来看待精神障碍;强化基本理论、基本知识、基本技能的培养;结合案例教学,加强理论知识向临床实践过渡的内容。2012年10月26日,第十一届全国人民代表大会常务委员会表决通过了《中华人民共和国精神卫生法》,并于2013年5月1日起正式实施。因此,本教材及时更新了精神障碍和法律相关问题的内容,以适应新的精神卫生法实施与保护精神疾病患者的需要。

本书共21章,参加编写的人员均是活跃在精神医学临床、教学、科研第一线的专家学者。在编写过程中,各位编委竭尽全力、一丝不苟,精益求精,强调基本知识的掌握和理论和临床实践的结合。编者相信,本教材无论是对在读的医学本科生和研究生,还是在职的精神卫生工作者,以及需要参加本专业晋升考试的人员都是一本重要的教材和参考书。

在本教材的编写过程中,得到了各编写人员以及其所在单位领导的关心和支持;在出版过程中得到了科学出版社大力支持和帮助;在此一并表示诚挚的感谢!

出版《精神病学》(案例版),编者们深知责任重大,诚惶诚恐,认真编写,但由于参加编写的人员较多,各章体例不一定完全一致,某些观点不免有“见仁见智”之处,编写过程中也难免有不妥之处,恳请各位读者在使用过程中不吝赐教,提出自己宝贵的意见,使之日臻完善。

许毅

2013年5月12日

目 录

第一章 绪论	(1)	第八章 精神分裂症及其他精神病性障碍	(83)
第一节 精神病学的概念	(1)	第一节 精神分裂症	(83)
第二节 精神活动的生物学基础	(3)	第二节 妄想性精神障碍	(88)
第三节 精神病学的发展简史与展望	(6)	第三节 急性短暂性精神病性障碍	(89)
第二章 精神疾病的病因学	(8)	第四节 分裂情感性精神障碍	(89)
第一节 精神疾病的危险因素	(8)	第九章 心境障碍	(91)
第二节 精神疾病的病理机制	(9)	第一节 抑郁障碍	(91)
第三章 症状学	(17)	第二节 双相障碍	(97)
第一节 概述	(17)	第十章 神经症性障碍	(103)
第二节 常见的精神症状	(17)	第一节 概述	(103)
第三节 常见精神障碍综合征	(32)	第二节 恐怖性焦虑障碍	(105)
第四章 精神障碍的检查和诊断	(34)	第三节 惊恐障碍	(107)
第一节 医患关系	(34)	第四节 广泛性焦虑障碍	(108)
第二节 精神检查中的一般原则	(34)	第五节 强迫性障碍	(110)
第三节 病史采集	(36)	第六节 躯体形式障碍	(113)
第四节 精神状况检查	(38)	第七节 神经衰弱	(115)
第五节 躯体检查与特殊检查	(39)	第十一章 分离性障碍	(117)
第六节 精神科诊断过程	(39)	第一节 概述	(117)
第七节 心理测验及其临床应用	(40)	第二节 病因与发病机制	(118)
第八节 精神科病历书写	(40)	第三节 临床表现	(119)
第五章 精神障碍的分类和诊断标准	(44)	第四节 病程和预后	(121)
第一节 概述	(44)	第五节 诊断和鉴别诊断	(122)
第二节 国际疾病分类与诊断系统	(45)	第六节 治疗和预防	(123)
第三节 美国精神障碍诊断与统计手册	(46)	第十二章 应激相关障碍	(126)
第四节 中国精神障碍分类与诊断标准	(47)	第一节 概述	(126)
第六章 器质性精神障碍	(50)	第二节 应激相关障碍	(128)
第一节 概述	(50)	第十三章 心理因素相关生理障碍	(134)
第二节 脑器质性精神障碍	(53)	第一节 概述	(134)
第三节 躯体疾病所致精神障碍	(62)	第二节 进食障碍	(134)
第七章 精神活性物质所致精神障碍	(67)	第三节 睡眠障碍	(141)
第一节 概述	(67)	第四节 性功能障碍	(147)
第二节 阿片类物质所致精神障碍	(69)	第十四章 人格障碍	(156)
第三节 酒精所致精神障碍	(73)	第一节 概述	(156)
第四节 镇静催眠药所致精神障碍	(78)	第二节 病因及发病机制	(156)
第五节 兴奋剂所致精神障碍	(79)	第三节 人格障碍的常见类型	(157)

第十五章 性心理障碍	(167)	第四节 人本主义心理治疗	(230)
第十六章 精神科急诊和联络会诊	(172)	第五节 认知-行为治疗	(231)
第一节 精神科急诊	(172)	第六节 人际心理治疗	(236)
第二节 精神科联络会诊	(179)	第七节 家庭治疗	(238)
第十七章 儿童青少年期精神障碍	(185)	第八节 森田治疗	(240)
第一节 概述	(185)	第九节 生物反馈治疗	(241)
第二节 儿童青少年期心理发育障碍	(185)	第二十章 精神障碍的预防与康复	(245)
第三节 儿童青少年期行为和情绪障碍	(192)	第一节 精神障碍的预防	(245)
第十八章 躯体治疗	(206)	第二节 精神障碍的康复训练	(246)
第一节 抗精神病药	(206)	第三节 工娱治疗	(251)
第二节 抗抑郁药物	(212)	第四节 音乐疗法	(252)
第三节 心境稳定剂	(216)	第二十一章 精神障碍和法律相关问题	(255)
第四节 抗焦虑药物	(218)	第一节 刑事责任能力的评定	(255)
第五节 物理治疗	(220)	第二节 民事行为能力评定	(257)
第十九章 心理治疗	(222)	第三节 其他相关法律问题	(257)
第一节 概述	(222)	第四节 精神科临床中的伦理和法律 问题	(259)
第二节 精神分析	(225)		
第三节 行为治疗	(226)		
主要参考文献	(264)		

第一章 绪 论

精神病学是临床医学的一个分支。精神障碍是指在生物、心理及社会因素的影响下,大脑结构和功能发生紊乱,导致认知、情感、意志和行为等精神活动的异常。

第一节 精神病学的概念

一、精神病学及相关概念

1. 精神病学(psychiatry) 是研究精神障碍病因、发病机制、临床表现、疾病发展规律、治疗、预防和康复的一门学科。精神病学的生理基础是神经科学,心理基础则与心理学、社会学、人类学等密切相关。随着学科的发展,精神病学逐渐延伸出一些分支,如老年精神病学、儿童精神病学、司法精神病学、会诊-联络精神病学、社会精神病学等。

2. 精神医学(psychological medicine) 主要任务有两个。其一,研究各类精神障碍的病因、发病机制、临床表现、疾病发展规律、治疗、预防和康复;其二,研究社会心理因素对人体健康和疾病作用的影响。目前,精神病学服务对象与研究对象已发生了明显的变化,重点从传统的重性精神障碍(psychosis),如精神分裂症等,逐渐转向轻性精神障碍,如神经症性障碍、适应不良等。同时,服务模式也从封闭式管理转向开放式或半开放式管理,而且由于新的精神活性药物的出现、对康复及预防的重视,精神障碍患者的预后已大为改观。因此,当代精神医学的概念已远远超过传统的精神病学概念所覆盖的范围,多数学者建议将“精神病学”改称为“精神医学”,认为这种表达既能较好地涵盖主要内容,也减少了对精神障碍患者的误解与歧视。

3. 精神障碍(mental disorder) 在ICD-10中,精神障碍的定义为“是一种有临床意义的行为或症状群或类型,其发生与当事人目前的痛苦烦恼(如令人痛苦的症状或功能不良,与有一个或多个主要领域的功能损害相关)有关;或明显增加病死、引起痛苦、功能不良和丧失自由的风险。同时这种综合征或类型必须不仅是对于某一特殊事件的可预期反应(如心爱的人的死亡等)”。精神障碍是一类具有诊断意义的精神方面的问题,特征为认知、情绪、行为等方面的改变,可伴有痛苦体验和(或)功能损害。精神障碍除包括精神疾病外,还包括痴呆、精神活性物质所致精

神和行为障碍、心境障碍(又称情感性精神障碍)、神经症性障碍、应激相关障碍、躯体形式障碍、人格障碍等。

4. 精神卫生(mental health) 又称心理卫生,是20世纪70年代以来在国内外广泛流行的一个概念,可以分为狭义和广义。狭义精神卫生,是指研究精神疾病的预防、医疗和康复;即预防精神疾病的发生;早期发现、早期治疗;促使慢性精神病患者康复,重新回归社会。广义精神卫生,是指不仅研究精神疾病的发生、发展规律及其防治,而且还要探讨保障和促进人群心理健康,提高个体承受应激和适应社会的能力以减少心理和行为问题的发生。从广义的精神卫生定义和内容来看,精神卫生的对象、范围和任务,一方面是精神疾病的预防、医疗和康复;另一方面是提高和维护健康者的精神健康,并为其提供精神医学咨询。世界卫生组织管理精神疾病的部门称为精神卫生司。我国卫生部疾病预防控制局于2006年成立了精神卫生管理处,主要负责对精神卫生的管理及对精神疾病的预防和控制。

国外研究表明,25%~30%的急诊患者是由于精神方面的障碍而就诊。在美国,每10个人中就有1个人在其一生某个时段中住进精神病院,1/4~1/3的人群将因精神健康问题寻求专业人员的帮助。

应当指出,精神健康与精神障碍并非对立的两极,而是一个渐行渐近连续过程,构成一个移行谱(continuum)。精神健康与躯体健康同样重要,可以定义为成功履行精神功能的一种状态,这种状态能产生建设性活动,维持良好的人际关系、调整自己以适应环境。在这种状态中,每个人能认识到自己的潜力,能够应对正常的生活压力,能够有成效地从事工作,并能够对社会做贡献。

视窗 1-1 精神障碍与疾病负担

1993年,世界卫生组织(WHO)委托美国哈佛大学和世界银行编制《全球疾病负担》,采取了新的疾病负担计算方法,即以“生命伤残年(DALY)”作为疾病负担的指标。DALY指因死亡或残疾而丧失的健康生命年数。通过权重来表示不同疾病所致残疾的严重性。其意义就是:面对某一种疾病,不仅考虑这种疾病治疗本身所需要的医疗费用以及对医疗资源的消耗,而且还涉及这种疾病对整个社会资源的消耗,如疾病引

起的工作能力的下降、生活需要照顾的程度、对预期寿命的减少等。精神障碍患者因为患病不能正常工作、学习,行使自己的社会责任;也可能由于社会歧视而丧失工作、学习机会。精神障碍患者对家庭的影响不仅仅是治疗、照顾的负担,还包括诸如家庭成员的精神付出、重新适应、忍受社会歧视等。正是在这样的背景下,精神障碍的社会负担问题第一次引起了人们的重视。例如,重症抑郁所致的疾病负担与失明或截瘫所致的疾病负担相当,而重性精神障碍(如精神分裂症)发病期所导致的疾病负担等于全瘫所致的疾病负担。该报告指出,20世纪90年代的精神障碍问题和自杀问题(通常为精神疾病的结果)占全球疾病总负担的18%。预计到2020年,将达到20%。也就是说,全球为人类疾病所支出的费用中,20%是用于与精神障碍有关的疾病中的。当时研究预测,到2010年,抑郁症将在世界范围内成为致残的第二大疾病。事实上,该预测已经得到验证(表1-1)。

表1-1 主要精神障碍所致全球疾病负担的排位

	全球	高收入国家	中低收入国家
单相重性抑郁症	4	2	4
酒精依赖	17	4	20
双相情感障碍	18	14	19
精神分裂症及相关障碍	22	12	24
强迫症	28	18	27
痴呆症	33	9	41
药物依赖	41	17	45
惊恐障碍	44	29	48

二、精神病学的分支

1. 儿童精神病学(pediatric psychiatry) 是指专门探讨儿童期的精神障碍和有关心理卫生问题以及心理发育障碍问题,侧重于预防精神病学方面的工作。

2. 老年精神病学(geriatric psychiatry) 研究老年期的器质性与非器质性精神障碍的诊治、预防以及相关理论。

3. 司法精神病学(forensic psychiatry) 研究和解决有各种精神障碍的人在刑事诉讼和民事诉讼中的地位和法律责任的学科,是精神病学与法学之间的边缘学科。

4. 会诊-联络精神病学(liaison consultation psy-

chiatry) 是以精神病学为基础,研究躯体疾病患者的社会心理因素、生物学因素与精神障碍之间相互关系的一门学科。会诊精神病学是精神科医生应其他科医生的邀请,对该科患者提出精神病学诊断、治疗和处理建议,提供咨询服务;而联络精神病学则是精神病学与其他学科之间进行联合,共同协作研究和处理躯体疾病。

5. 社会精神病学(social psychiatry) 研究精神障碍与社会文化相关的病因分析,研究精神障碍的社会性病因,探讨社会因素对患病率或临床表现以及病程转归的影响,并且针对社会性病因提出防治措施。

6. 生物精神病学(biological psychiatry) 从生物学角度探讨精神疾病的病因、发病机制、治疗和预后的一门学科。

7. 社区精神病学(communitary psychiatry) 是在社会精神病学的理论指导下,对社区(院外)的精神障碍患者进行诊断、治疗以及预防和康复的工作与研究。

8. 成瘾精神病学(addiction psychiatry) 是研究药物或物质依赖的病因、形成机制、有效治疗方案、有效康复措施以及伴随药物依赖产生的各种精神障碍的规律。

三、其他相关学科

1. 医学心理学(medical psychology) 在传统医疗过程中,人们常常只看到所服务对象的生物性一面,而忽视了其心理活动和社会性一面,以致有“见病不见人”的现象。从目前的医学模式看,这种服务至少是不全面的。因此,医学心理学应运而生,它是以医学为对象形成的应用心理学分支,特别强调整体医学模式,即生物-心理-社会医学模式,主要任务是研究心理因素在各类疾病的发生、发展和变化过程中的作用,研究心理因素对身体各器官生理、生化功能影响及其在疾病康复中的作用等。

2. 行为医学(behavior medicine) 行为医学是一门将与健康和疾病有关的行为科学技术和生物医学技术整合起来,并将这些技术应用于疾病的诊断、治疗、预防和康复的边缘学科。行为医学是一个含义广泛的名称,其内容包括人类学、社会学、流行病学、心理学、临床医学、预防医学、健康教育、精神医学、神经生物学等。由此可见,虽然行为医学涵盖的范围较大,但它只是将上述学科的一部分整合起来而形成的一门新的学科,行为医学与上述学科不可互相替代。

3. 心身疾病与心身医学

(1) 心身疾病(psychosomatic diseases): 狭义的心身疾病是指社会心理因素在发病、发展过程中起重要作用的躯体器质性疾病。目前公认的主要心身疾病有:原发性高血压、冠心病、胃十二指肠溃疡、神经性

厌食、神经性贪食、神经性呕吐、过敏性结肠炎、直肠刺激综合征、支气管哮喘、偏头痛、遗尿症、过敏性膀胱炎、原发性痛经、功能性子宫出血、功能性不孕症、性冷淡、月经紊乱、晕动症、神经性皮炎、痤疮、斑秃、荨麻疹、慢性湿疹等。至于社会心理因素在发病、发展过程中起重要作用的躯体功能性障碍,则被称为心身障碍(psychosomatic disorders)。例如,神经性呕吐、偏头痛等。广义的心身疾病包括了狭义的心身疾病和狭义的心身障碍,指社会心理因素在发病、发展过程中起重要作用的躯体器质性疾病和躯体功能性障碍。

(2) 心身医学(psychosomatic medicine):是一门研究心理因素和社会因素与人体健康和疾病之间相互关系的学科,这是一门跨学科的边缘科学。其主要研究范围为:①研究特殊的社会、心理因素与正常或异常生理功能之间的关系;②研究社会、心理和生物因素在疾病的病因、临床表现、病程与预后中的相互作用;③提倡医疗模式的整体观念,即生物-心理-社会医学模式。

4. 神经科学(neuroscience) 是有关人类神经系统、大脑和知觉、感觉、记忆、学习的生理基础的研究。神经科学主要包括神经解剖、神经生理、神经生化、神经药理、神经影像和神经心理等学科,是精神活动的基础学科。了解精神病学的本质,尤其是精神疾病的物质基础,与神经科学的发展水平密切相关。

5. 医学社会学(medical sociology) 是应用社会学的理论和方法(如流行病学),从群体的角度去研究与社会结构或社会过程有关的健康和疾病问题,研究与疾病有关的社会心理因素。

6. 医学人文学(medical humanities) 是一门新兴的医学与人文学(哲学、伦理学、美学、心理学、法学、文学、宗教等)的交叉应用人文学科,是以历史、哲学、文学、艺术等学科的观点来理解健康、疾病和医学。

第二节 精神活动的生物学基础

现代神经科学证明,人类所有的精神活动均由大脑调控。正常的大脑功能产生正常的精神活动,异常的大脑结构和(或)功能可能导致异常的精神活动与行为表现,因而大脑与精神不可分割。另外,精神活动还可通过各种机制影响躯体的功能状态。

一、脑结构和脑功能与精神活动

在目前科学的研究对象中,大脑的结构最为复杂,研究难度也最大,甚至超过对宇宙研究的难度。大脑是由上百亿个神经元组成的,而神经元又是由细胞体和神经纤维组成的,更为复杂的是神经元之间的

联系和神经元内部的信号传导。据研究,平均每个神经元与其他神经元能形成1000多个突触联系,而浦肯野(Purkinje)细胞能与其他细胞形成100 000~200 000个突触联系。这样算起来,我们人类脑内就有几万亿至10万亿个突触联系。这些联系,使我们大脑形成了各式各样、大大小小的环路,构成我们的行为和精神活动的结构基础。大脑从组织结构上分为灰质和白质。①大脑灰质:主要是由神经元胞体和树突组成,主要分布在脑皮质以及皮下神经核团。大脑灰质是信息处理和指挥控制中心,主要是将从外界获取的信息进行分析、整合、储存,最后产生指令。②大脑白质:主要是由神经纤维组成,神经纤维主要由神经元的轴突、髓鞘和神经膜组成。神经纤维的主要功能是对神经冲动以生物电的形式进行快速传导。因此,大脑白质是信息传导的载体,正是因为白质的信息传导作用,才使得脑灰质结构之间能够及时地进行信息交流,有条不紊地实现对外界信息的获取、识别、处理、加工和做出指令。大脑内这些错综复杂的神经纤维构成的庞大复杂网络是维持大脑正常工作的物质基础。如果该网络的某一部位或环路出现受损或者异常,信息传递出现延缓或者中断,则很有可能导致大脑某项功能的障碍或丧失。如大脑皮质的功能主要是管理感觉和运动功能,此外,还管理学习、记忆和意识。与记忆有关的脑部结构主要包括丘脑、额叶、颞叶内侧面和边缘系统,而思维、记忆和意识和学习又是密不可分的。例如,当额叶的认知能力遭到损害时,患者常常很难在时间和空间上完成复杂的行为,以适应当前和未来的需要。丘脑是接受信息并传至大脑其他部位的区域,酒精中毒所致B族维生素缺乏,使内侧丘脑和乳头体损伤,导致患者近记忆受损,并出现定向障碍。

精神分裂症与脑的关系较为密切,对此的研究主要集中在三种人群中。第一,首发精神分裂症患者的研究。患者大脑的结构改变在精神病初发或初发前后就可发现,因此这些异常不可能完全继发于病情进展或治疗。第二,在患者未患病的亲属中,也存在某些大脑结构异常,表明这类异常不是局限于精神疾病的病理过程,而是家系危险因素的表达,最有可能是影响神经发育的基因作用。第三,在成年精神分裂症患者中,还存在其他的形态学异常,包括不常见的发育性大脑损害,如导水管狭窄、蛛网膜和分隔囊肿以及胼胝体发育不全,精神分裂症患者发生这些异常脑结构的概率明显增加。虽然不同研究发现精神分裂症患者脑室增大的程度和位置不同,但是脑室增大是目前较为公认的结构改变,主要表现为侧脑室和第三脑室扩大。既往MRI体积研究证明精神分裂症海马的体积可能有不同程度的减小。一些研究认为海马前部区域更易感,与额叶功能失调有关;另一些研究则认为是后部区域更易感。一项包括慢性和首发精

精神分裂症患者、高遗传危险因素的非精神疾病患者以及有前驱症状患者的研究结果表明,内侧颞叶、特别是海马体积的改变,在精神分裂症患者中是最易感的部分。目前,已有相关证据表明,精神分裂症皮质网络功能异常。这包括神经元的密度增加、前额叶激活能力降低、在言语生成中前额叶-颞叶相互作用受损、内在言语监控受损、皮质和丘脑体积减小、颞叶激活降低以及多巴胺调节能力增强等。2003年,Rabe提出突触连接性障碍在精神分裂症的病理机制中有着重要的作用。

抑郁症与脑的关系也较为紧密。很多研究者认为,抑郁症可能存在与情感认知加工相关的神经环路的异常,主要包括边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑环路。在这个环路中,杏仁核、海马、岛叶和一部分前扣带,参与情绪的持续体验和表达。在这些结构中,杏仁核和腹侧前扣带最受关注。杏仁核参与了情绪介导的注意、对有意义刺激和事件进行情绪分配和情绪记忆等心理过程,而腹侧前扣带参与介导了个体的情绪体验、对刺激的情绪反应,特别是刺激相关的奖赏寻求反应,该两结构均直接参与情绪的体验与过程。背外侧前额叶也是情绪研究中最受关注部位之一,该部位参与抑郁症和认知控制的调节。

创伤后应激障碍(PTSD)患者的脑结构及功能方面的研究结果主要发现患者的海马与海马旁回、杏仁核、内侧前额叶有某些异常,有学者提出 PTSD 的前额叶-杏仁核-海马环路。前额叶功能减弱时,对杏仁核的调节和控制作用减弱,导致杏仁核对恐惧性反应的过度增强,而海马本身的损害以及与前额叶、杏仁核之间联系的失调主要参与了 PTSD 患者的陈述性记忆的损害过程。

对精神障碍的脑机制整体性研究,除了进一步改进和提高现有技术外,还需有机地综合应用脑功能成像技术、神经心理学、神经生理学、认知心理学、神经生物学等多学科研究方法,方可有望取得突破性的进展。

二、脑神经化学与精神活动

脑的神经化学非常复杂,神经元的电信号在突触处转化为化学信号,然后又转化为电信号。在这些转化中,神经递质起着关键的作用。脑内的神经递质有 100 多种,可以大致分为两大类:一类为小分子,如单胺类;另一类为大分子,如内源性阿片肽、P 物质等。

1. 单胺类神经递质 神经递质只有与相应受体结合,方能产生生物学效应。研究表明,几乎所有的递质均能与多种受体相结合,从而产生不同的生物学效应。例如,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)至少有 14 种受体。目前大致可以将受体分为两大类,即

配体门控通道(ligand-gated channel)和 G 蛋白偶联受体(G protein-linked receptor)。配体门控通道指当神经递质与受体结合后,离子通道开放,细胞膜通透性增加,正离子或负离子进入细胞;正离子进入后可激活其他离子通道,使更多的正离子进入细胞内,当达到阈值时,产生动作电位。使正离子进入细胞的受体称为兴奋性神经递质受体,如谷氨酸受体;相反,如果神经递质与受体结合后,负离子进入细胞,则跨膜电位增加,使产生动作电位更为困难,这种使负离子进入细胞的受体称为抑制性神经递质受体,如 GABA 受体。大多数神经递质,如多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、神经肽的受体均属于 G 蛋白偶联受体。作用于 G 蛋白偶联受体会产生更为复杂的生物学效应。例如,肾上腺素激活 β 受体后,通过兴奋性 G 蛋白(G_s)激活腺苷酸环化酶,使细胞内的 cAMP 含量升高,激活 cAMP 依赖的蛋白激酶,此激酶催化蛋白磷酸激酶发生磷酸化,并使其被激活,催化糖原分解。

一般认为,神经递质介导的突触反应快速而短暂,以毫秒计;如果经第二信使系统介导,则时程以秒或分计。最近又揭示了突触作用更长的时程效应,即有第二、第三信使的参与,并在转录水平的调节,其时程以天计。

DA 及其受体是精神医学研究最广泛的神经递质和受体之一。DA 神经元主要分布于中脑腹侧核,现今发现的 DA 受体至少有五种,即 D1、D2、D3、D4 和 D5,其中 D1、D5 为 D1 样受体,激活后升高细胞内腺苷酸环化酶(cAMP)水平,D2、D3、D4 为 D2 样受体,激活后降低细胞内 cAMP 水平。研究表明,DA 的黑质纹状体通路影响运动功能,旁边缘束与伏隔核一起影响动机和奖赏,旁皮质通路 with 注意和记忆相关。精神分裂症患者阳性症状(幻觉、妄想等)可能与皮质下边缘系统 DA 功能亢进有关,而阴性症状(情感淡漠、意志减退等)则可能为前额叶皮质 DA 功能相对低下所致。近年来,DA 在抑郁症等情感障碍中的作用也引起人们的重视,选择性 DA 再摄取抑制剂安非他酮对部分抑郁症患者有效,而一些具有去甲肾上腺素能或 5-HT 能作用的抗抑郁药也能调节中脑边缘系统的 DA 活性。由于 DA 是调节动机行为、介导奖赏机制的重要神经递质,因而 DA 功能的缺陷可能与抑郁症中动力缺乏、兴趣减退等症状有关。

研究发现,脑内 5-HT 只能在中缝核神经元内合成,其纤维广泛地投射到边缘系统、大脑皮质和小脑,同时向下投射到脊髓,提示该系统对感觉、思维、行为相关的神经系统可能具有系统的调控功能。在 5-HT 的 14 种受体亚型中,5-HT_{1A} 受体同时位于突触前和突触后并能调控 5-HT 的功能,因而在焦虑、抑郁的相关研究中受到广泛重视。5-HT_{2A} 受体主要分布在大脑皮质、腹侧纹状体、海马和杏仁核。这些区域及

其环路调整着生物体对新奇事物和威胁的行为反应。激动 5-HT_{2A} 受体导致焦虑,新型抗精神病药拮抗 5-HT_{2A} 受体剂可能同时有抗焦虑和抑郁的作用。5-HT 功能活动降低与抑郁症患者的抑郁心境、食欲减退、失眠、昼夜节律紊乱、内分泌功能紊乱、性功能障碍、焦虑不安、不能应付应激、活动减少等密切相关;而 5-HT 功能增高与躁狂症的发病有关。目前认为,抗抑郁药主要是通过阻滞 5-HT 的回收,产生抗抑郁作用。

NE 能神经元起自于脑干,主要位于蓝斑(LC),纤维弥散分布于整个大脑,对注意、无关刺激的过滤、应激反应、焦虑、记忆等心理活动有重要作用,参与调节情感、认知及行为等重要的生理功能。越来越多的研究显示,抑郁状态中可能存在复杂的 LC 放电异常和 NE 水平失调,导致 NE 水平的下降或升高并伴随着突触前或突触后受体敏感性的改变。

乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)参与大脑的学习和记忆功能,在阿尔茨海默病时中枢 ACh 神经元发生退行性改变,ACh 功能不足而发生认知损害。

2. 氨基酸类神经递质 谷氨酸(glutamate)和天门冬氨酸是中枢神经系统最常见的兴奋性神经递质,过度激活能产生神经毒性作用,并可引起兴奋性神经元持续去极化,导致钙离子内流,细胞内钙离子超载而引起细胞坏死。这可能是神经系统一些退行性疾病,包括阿尔茨海默病、精神分裂症、双相障碍等多种精神障碍的病理机制之一。此外,迟发型运动障碍也与兴奋性氨基酸的参与有关。使用放射配基结合法及磁共振波谱技术,发现与正常人群相比,精神分裂症患者大脑某些区域谷氨酸受体亚型的结合力有显著变化,谷氨酸 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDA)拮抗剂如苯环己哌啶(PCP)或氯胺酮(ketamine)可在受试者身上引起幻觉及妄想,同时也会导致情感淡漠、退缩等阴性症状。抗精神病药物的作用机制之一就是增加中枢谷氨酸功能。尸体解剖(简称尸检)研究发现,精神分裂症患者中存在显著的谷氨酸神经传递异常,尤其以颞叶、纹状体等区域明显,伴随有谷氨酸再摄取位点的减少和 NMDA 受体的增加,这些结果提示皮质-皮质下通路的异常与认知症状、阴性症状及神经元的缺损(如海马)有关,而颞叶与幻觉等阳性症状的病理有关。NMDA 受体功能障碍在精神分裂症的病理生理中起重要作用。

谷氨酸参与应激引起的神经毒性级联反应,应激可使大鼠海马谷氨酸水平显著增高,NMDA、AMPA 受体激活和表达,这种应激相关的谷氨酸能改变可以是长期的,并部分通过 HPA 轴。皮质下脑区的谷氨酸能刺激可以诱发强烈的负性情感增加。抑郁症患者血清中的谷氨酸水平增加,临床前研究发现阻断谷氨酸可产生抗抑郁效果,静脉使用氯胺酮可以产生快速抗抑郁疗效并持续数天至 1 周。

γ -氨基丁酸(GABA)和甘氨酸是主要的抑制性神经递质,当抑制性神经递质与受体相结合时,就开放离子通道,使氯离子进入神经元,使之超极化而产生强的对抗兴奋作用。GABA 受体的研究已经提示,GABA-A 受体包含的 $\alpha 1$ 亚单位就有调节苯二氮草类肌肉松弛和镇静作用,而 GABA-A 受体包含的 $\alpha 2$ 或 $\alpha 3$ 亚单位具有调节抗惊厥和抗焦虑作用。

3. 神经肽类神经递质 神经肽是生物体内主要起传递信息作用的生物活性多肽,主要分布在神经组织内,其主要功能是对脑和身体各系统功能起整合作用。研究表明,阿片肽参与应激反应,调节食欲、记忆、运动及免疫功能,介导镇痛作用和催眠作用。 β -内啡肽与精神分裂症有关。脑啡肽参与动物自我刺激和奖赏功能,并与学习、记忆行为有关。

三、神经内分泌与精神活动

神经内分泌与精神活动密切相关,许多精神疾病如抑郁障碍、精神分裂症等有内分泌异常。而临床上,许多内分泌疾病,如甲状腺功能亢进、Cushing 病等常伴有精神症状。各种内分泌的改变主要是涉及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA 轴)、下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT 轴)、下丘脑-垂体-生长激素轴(HPGH 轴)和下丘脑-垂体-性腺轴(HPG 轴)。HPA 轴是机体重要的控制和调节系统。HPA 轴功能的失调与心身疾病和精神病性障碍密切相关。例如,HPA 轴功能的亢进在重症抑郁时常会出现,同时似乎也与感染性疾病、心血管疾病和麻醉剂的自我给药及苯丙胺成瘾的易感性相关;HPA 轴功能亢进也可见慢性酒精中毒及酒和镇静剂成瘾过程中。而 HPA 轴的功能低下则与一些自身免疫性疾病相关。有 20%~40% 的抑郁障碍患者有促甲状腺激素释放激素(TRH)兴奋试验异常,即 TSH 对 TRH 的反应迟钝。在急性应激时,HPT 的功能受到抑制,以便保存能量资源求生和维持内环境的稳定。HPGH 是被激活还是受到抑制则主要取决于应激源的类型,如在身体锻炼、疼痛、手术和有时面对心理应激任务如演讲、考试或跳伞时,导致生长激素的释放;相反,当面对诸如寒冷、脱水时,血浆中的生长激素水平下降。能导致生长激素的释放的应激源也能激活下丘脑-垂体-催乳素轴释放催乳素。在应激时,HPG 功能受到抑制。

四、神经可塑性与精神活动

从脑的结构和神经化学活动上来看,脑是高度复杂的有机体。脑的复杂性还在于脑的结构与化学活动有可塑性(plasticity)。不论在发育阶段,还是在成年时期;不论是中枢神经系统,还是外周神经系统,从神经元到神经环路都存在可塑性变化。神经系统的

可塑性在宏观上表现为脑功能,如学习记忆功能、行为表现及减少活动等的改变;在微观上表现为神经元突触、神经环路的微细结构与功能的变化,包括神经化学物质、神经电生理活动以及突触形态亚微结构等方面的变化。

脑可塑性理论是当代神经康复学家 Bathe 1930 年提出的,他认为脑可通过学习和训练恢复因病损而丧失的功能,但脑必须具有重新获得的形态学基础。1938 年,(Kennard 等)进一步提出了脑的功能再组织论,成人脑损伤后,在结构和功能上重新组织能力担任以失去的功能。1949 年,(Hebb)通过动物实验率先证实从低等生物到人类,在大脑充分发育后相当长的一段时间内,脑结构和功能仍能发生改变。

研究表明,即使是成年人,大脑也有可能产生新的神经元,以适应处理和储存信息的需要。如果环境刺激合适、有足够的强度,就会产生新的突触联系。不管是躯体治疗,还是心理治疗,都能作用于大脑使之发生改变,达到治疗作用。

研究发现,急性应激对海马结构无明显影响,但慢性应激时,海马结构发生改变,包括神经细胞的变性和丢失,细胞萎缩,轴突末梢结构改变,细胞再生减少。慢性应激时,前额叶和前眶额叶皮质神经元的大小、数量及胶质细胞均减少等。研究认为,海马萎缩会对 HPA 轴失去控制性调节,导致机体对应激源抵御能力下降,再次遭遇应激时,容易出现应激性疾病。

有研究者认为,精神分裂症可能存在早期神经发育的异常。2010 年,Thomas 提出“精神分裂症是一种神经发育性疾病”,提出遗传因素以及一些早期的环境因素可能干扰了神经系统的正常发育,导致神经元增殖、分化异常,胞突过度修剪,突触异常联系。幼年期尚不出现精神症状,仅表现为记忆力下降等认知症状;青春期后内分泌和其他生理功能剧烈变化,神经发育系统发育缺陷开始显现,临床表现为分裂样症状。

最近的研究发现,抑郁症存在神经可塑性异常,主要包括:①抑郁症存在神经发生的减少,动物研究发现脑神经细胞增殖的不足,海马体积的减小;②神经细胞凋亡增加;③神经细胞的萎缩,树突数目及长度的减少,齿状回区域神经细胞增殖的减少。目前认为,抑郁症常常伴有神经系统突触性的破坏,但目前仍不清楚神经系统可塑性的破坏是抑郁症的原因还是结果。有研究发现,应用重复经颅磁刺激(rTMS)治疗抑郁症时,刺激前额叶背外侧区,可能通过额叶-扣带回-皮质下核团神经回路激活扣带回、壳核、海马和丘脑,通过胼胝体激活对侧相应区域,增强纹状体和中脑边缘系统区域的 DA 释放,提高患者血清中的脑源性神经营养因子(BDNF)水平。BDNF 属于神经营养因子,参与中枢神经系统特定区域的细胞存活及分化,并调节神经元连接及突触可塑性。此外,BDNF 能挽救兴奋性中毒、低血糖及缺血性损伤后的细胞凋

亡。研究发现,rTMS 能激活大鼠大脑,增加长时程增强效应及长时程抑制效应,能使海马对缺血损伤的耐受性增强,这表明前脑的短暂脑缺血后 BDNF 对突触传递的保护作用。慢性 rTMS 能增加海马锥体细胞层 CA3 区及齿状回颗粒细胞层 BDNF mRNA 及蛋白水平。

第三节 精神病学的发展 简史与展望

精神病学(psychiatric)一词源自希腊语,“psych”即精神、灵魂之意,“iatric”为治疗之意,即精神病学是治疗灵魂疾病的意思。在古代认为有不依赖躯体的灵魂存在,灵魂可以生病,也可以受治。

公元前 5~公元前 4 世纪,科学医学的奠基人、也被尊崇为精神病学之父的古希腊医学家希波克拉底(Hippocrates,公元前 460—公元前 377)认为,思维活动存在于脑,提出了精神病的体液病理学说。他认为人体存在四种基本体液:血液、黏液、黄胆汁和黑胆汁,四种体液如果正常地混合起来则健康。如果其中某一种过多、过少或他们之间的相互关系失常,人就生病。祖国医学对精神疾病也有丰富的论述。公元前 3~公元前 2 世纪战国时代的医学典籍《黄帝内经》(简称《内经》)把人的精神活动归之为“心神”,“心神”不仅主持人的精神活动,而且统管人的五脏六腑,并有“大怒伤肝,大喜伤心,思虑伤脾,悲忧伤肺,惊恐伤肾”的七情内伤论。中世纪医学为神学和宗教所掌握,精神病患者被视为神鬼附体,被送进寺院,用祈祷、符咒、驱鬼等方法进行“治疗”。18 世纪法国大革命后,皮尼尔(Pinel,1754—1826)是第一个被任命当“疯人院”院长的医生,提出解除患者的枷锁和以人道主义态度对待精神病患者,从而改善了对精神疾病的管理。随着基础医学,如大脑解剖学、生理和病理学的发展以及临床资料的积累,德国的 Griesinger(1817—1868)在 1845 年所发表的专著中,得出精神失常是一种脑病的结论。19 世纪末,克雷丕林(Kraepelin,1856—1926)以临床观察为基础,以病因学为根据,提出了临床疾病分类学原则,确定了早发性痴呆、躁狂抑郁症和脑器质性痴呆的区别,为以后的生物精神病学奠定基础。同期,弗洛伊德(Freud,1856—1939)创立了精神分析理论,从病理心理领域探讨某些精神障碍的病因,并寻求治疗的途径。瑞士的布鲁勒(Bleuler,1857—1939)于 1911 年提出了“精神分裂症”的病名,取代了克雷丕林的“早发痴呆”。此后,梅耶(Meyer,1866—1950)提出了精神生物学说,强调了形成个性或精神障碍的现实社会环境因素,从而促进了当时心理卫生工作的开展和社会精神病学的逐渐形成。20 世纪 50 年代以后,随着社会经济和科学的发展,分子生物学的巨大成就以及

新技术的应用,使得精神病学的神经生理、神经生化、神经免疫、精神药理等有了十分迅速的发展,促进了当代精神病学的发展。精神医学的理论研究已经沿着生物-心理-社会医学模式(biopsychosocial medical model)走向多学科综合探讨,临床实践趋向于探讨合适的治疗措施,实行病案管理,采取医院急性期的治疗和社区的后续康复医疗。

有人认为,21世纪是“脑”的世纪,世界卫生组织(WHO)也在积极倡导和推进全球性的“脑10年”研究计划,其中包括精神病学、神经病学及老年医学。我国在2002年颁布了《中国精神卫生工作规划》。此后,上海、宁波等地已经通过并实施了《精神卫生条例》。2012年10月26日,中华人民共和国第十一届全国人民代表大会常务委员会第29次会议表决通过了《中华人民共和国精神卫生法》,于2013年5月1日起实施。从1985年卫生部在四川、湖南选派专家起草《精神卫生法》算起,历经27年,中国终于有了自己的第一部《精神卫生法》。这部延宕27年,被寄予保护精神病患者权利、厘清精神科医生权力边界的法律的出台,背后既有世界卫生组织的推动,也曾有在医学界与法学界引起广泛的讨论。虽然仍有不足,但该法最终确立的“自愿性治疗”已经得到大多数人的认同,中国的精神卫生立法也终于迈出了第一步。可以预计,我国的精神卫生相关工作今后将会有大的发展。

随着科学技术的发展、方法学的创新,生物精神病学将会有重大突破。从分子生物学角度探索精神疾病的病因将是我们未来研究的重点。随着人类基因组-环境基因组计划的完成,精神疾病的相关基因可望被陆续克隆,从而完成精神医学发展史上一个质的飞跃。甄别与疾病有关或疾病的致病基因有助于我们了解导致精神疾病的脑部变化,以及改善疾病诊断和治疗。脑功能影像学将会是精神医学研究的热点,尤其是近年来将功能影像技术与神经生化、药理、遗传等研究相结合,进一步发展分子影像技术并应用到精神科研究领域,对精神疾病病理机制、诊断和鉴别诊断以及治疗将提供更有价值的依据。

随着人们对人类特有的高级神经活动及所依托的器官大脑的认识以及脑内化学信号的知识的深入了解,将功能性磁共振成像(fMRI)、正电子发射计算机断层扫描(PET)和脑磁图等多种方法结合,有望从神经化学、神经生理、神经解剖等角度理解大脑结构和功能的变化。众多的神经递质与受体的相互作用,后者又具备各种不同的亚型,其中不少受体已被克隆,也得到其选择性配体,人们对这些化学信号如何通过特定的脑区和神经环路间的相互作用的进一步深入研究将进一步促进精神药理学的发展。

此外,随着社会经济和社会文明程度的不断发展,人们对生活质量的要求也越来越高。与社会发展密切相关的精神障碍的发生及其解决方式、现代人精

神疾病的就诊途径、躯体疾病与精神障碍的共病问题、精神卫生服务和实际需求等问题,也越来越多地引起社会各界的关注。人们已经不再满足于发生精神病,特别是发生损害社会生活安定的精神病的时候,寻求精神病专科医院的帮助和支持。而是越来越希望在精神障碍发生的初期或者萌芽状态时,就获得精神卫生的服务与支持。因此,综合医院的精神卫生服务越来越引起医学界和社会其他各界的关注热点。另外,精神疾病的康复与社区服务也将得到充分的发展,以功能训练、全面康复、重返社会和提高生活质量为宗旨,逐步建立适合我国国情的社区康复模式。

精神卫生服务的对象、服务重点将从重性精神障碍逐步转移到轻型精神障碍、各种适应不良行为、药物酒精依赖、心身疾病等。随着各级政府的重视以及精神卫生的立法,精神卫生医务人员的工作环境、社会地位以及收入水平也将会明显改善。

随着医学教育的发展,精神医学的教育理念和教育模式也将逐步完善。人口结构和医疗卫生保健体系的变化,对医疗实践和医学教育产生重大影响,如慢性病患者增加,急性病患者住院时间的缩短,门诊和慢性病医疗机构正在提供以前由急性病医院负责的医疗服务,环境因素和生活方式也越来越成为影响健康和疾病的重要因素。对于急性病治疗和增加人群健康与疾病预防这两个方面都要给予同样的关注。另外,在教育理念中,教师应像强调获得知识一样,强调学生获得技能、价值观和态度。在教育模式中,以小组为单位的以问题为基础的学习(PBL)是一种以学生为中心的有效学习方法(Norman, et al, 2000)。它完全不同于基于教导式并辅以案例的教学(Boud, et al, 1998; Maudsley, 1999)。老师的角色是帮助者而不是专家。PBL在国外医学教育中实行较早,目前在全国高等院校的医学教育也已逐步开展,这其中包括了PBL的精神医学教育。PBL能有效地促进自学、批判性思维、团队工作、理解而非死记硬背和熟悉专业语言,老师激励小组成员搜寻基础科学和临床机制,以及社会、心理、伦理和职业问题,并对知识进行整合及应用。另外一些高等院校实行的模块教育,采取以人体系统为基础,以临床问题为驱动,整合医学、公共卫生、人文和社会科学等多学科的模块化课程形式也逐步实行,将精神病学与神经科学、行为医学、医学心理、医学伦理等学科交叉融合的模式教育,也获得学校师生和医学教育专家的高度评价。教育理念和教育模式的改变的根本目的是为社会提供优质的医药卫生人力资源。加强精神医学教育质量保障工作,是培养高质量人才、为人民提供更好的精神卫生保健服务和构建以人为本的和谐社会的需要。

(许毅 黄满丽)

第二章 精神疾病的病因学

引发精神疾病的原因非常复杂,并且因特定的疾病种类或个体而有明显的差异。多种因素,如遗传、早期发育(包括胎儿期发育)、创伤、药物、躯体疾病、生活经历、社会和文化均对精神疾病的发生和发展有贡献。迄今有一系列理论或模型试图阐释精神疾病的病因(etiology),但由于对精神疾病或综合征清晰界定的困难,在实际解释某种特定的疾病或症状群时,更常见的是采用混合的模式。最常见的观点认为,精神疾病源自遗传易感性和环境应激因素的共同作用所致的缺陷和功能障碍;较激进的观点认为这种共同作用直接可触发疾病(素质-应激模型,diathesis-stress model)。当代西方主流精神病学的基本模型是生物-心理-社会模型(biopsychosocial model,BPS),这种模型包含了生物学、心理学和社会学因素,但由于其涵盖较广和过于相对化,实际应用中易被忽略或错误应用。生物精神病学倾向于采用生物医学的模型,集中于探讨脑的器质性改变,即“硬件”的病理,许多精神疾病可被定义为“由遗传和环境混合作用下的发育障碍所导致的脑环路异常的疾病”。精神分析理论集中于探讨未解决的内在冲突,但现在的很多精神分析学家也接受生物-心理-社会模型并采用折中的精神分析方法;受进化论和遗传学影响所产生的进化心理学(evolutionary psychology)是一门新兴的心理学分支学科,关注那些在人类进化过程中因其功能和对环境的适应性而被遗传下来的行为,该理论认为很多精神疾病是人类继承了祖先在其生活环境适应过程中产生的精神活动模块,但这些精神活动模块对当今现代化生活不适应而产生的。

双生子研究证实了环境风险因子对精神疾病的重要作用,尽管同卵双生子有远高于异卵双生子的同病率,但仍远低于100%。同样,也无法全部采用环境风险因子来解释精神疾病的原因。例如,对于精神分裂症,环境因子仅有中等程度的表达效应,可能的非遗传因素包括了产科并发症和出生季节等,而这些因素有可能只是生命早期感染的间接表现;对于抑郁障碍、焦虑障碍、物质滥用等,环境风险因素显得更为重要。研究报道,高风险的负性环境,如儿童早期虐待、暴力、贫困和应激,与多种精神疾病相关,但也可能受样本选择性偏移(selection bias)的影响。通常而言,前瞻性的跨文化研究有利于描绘非遗传风险因素的效应。创伤后应激障碍(PTSD)中环境因素的触发作用是比较明确的,即使这样,个体间仍存在对应激的

敏感性阈值的变异,并且双生子研究同样发现了遗传因素对应激反应性的影响在触发PTSD中的作用。

精神障碍以认知、情感或行为整合性(如社会交往、对未来活动的计划)的异常为主要表现,这些功能均是由大脑介导完成的。现代科学理论认为,我们主观的精神活动反映了大脑整体的活动情况,因此与行为或精神活动有关的症状也反映了脑功能的异常或变异。

第一节 精神疾病的危险因素

一、遗传

家系连锁和双生子研究揭示了遗传因素在精神疾病发生发展中的重要作用,但由于基因、环境、早期发育之间的复杂相互作用,或受现有方法学限制,鉴定某种特定精神疾病的易感基因是非常困难的。尽管世界范围进行的鉴定精神疾病风险基因的工作仍旧是巨大的挑战,但初步结果令人鼓舞,甄别与疾病有关或疾病的致病基因有助于我们了解导致精神疾病的脑部变化,以及改善诊断和治疗。研究者近来关注基因与内表型而非疾病分类的关系,内表型通常代表了更为特异的特征,包括了神经生理、生物化学、神经解剖、代谢内分泌、认知或神经心理等层面的特征。精神疾病的病因包括了多种遗传与非遗传因素的复杂相互作用,疾病相关行为特征的遗传性可能在宽松的环境中比严厉的环境更容易显现出来。很多疾病还存在性别差异,男性有更高注意缺陷多动障碍、孤独症和物质相关障碍的发生率;而女性有较高抑郁、焦虑和进食障碍的发生率。

二、妊娠期和分娩

母亲妊娠期和分娩时的环境事件可增加子代精神疾病的发生率,包括母亲妊娠期的严重心理应激或创伤暴露、饥饿与贫困、产科并发症、感染、酒精和药物使用等。这些因素均可能影响正常神经发育过程中的特定区域发育并限制了神经可塑性的发展,伴随发育障碍的患者,如精神发育迟滞,更有可能出现精神障碍。许多精神疾病在出生前和婴儿早期已有痕迹,妊娠期的应激可增加精神分裂症的风险;妊娠期感染,如流感、风疹、脊髓灰质炎、单纯疱疹病毒等,可

增加后期精神分裂症的发病风险;同样,许多产科并发症也增加了精神疾病的风险。产科并发症可以归为三类:①妊娠期并发症,出血、糖尿病、Rh血型不相容、妊娠子痫;②胎儿生长发育异常,低体重、超重、先天性畸形、头围过小;③分娩期并发症,产程延缓、宫内窒息、紧急剖宫产等。需要注意的是,产科并发症并非特异性的,也可能成为其他慢性疾病的危险因素。但总的来说,作为环境因素的一环,产科并发症作为精神疾病的危险因素之一值得注意。

三、脑损伤、感染和躯体疾病

脑外伤后往往伴随较高的情绪障碍、精神病性症状和物质滥用发病率。尽管脑外伤的严重程度与随后精神障碍发病率的相关性研究结果不一致,但精神障碍的出现与受伤前的精神健康状况、对神经系统的损伤程度、受伤前的个性、受伤后的社会影响及患者的态度等因素均有关,如脑外伤的严重程度影响PTSD的发病率。

许多实验研究发现,精神障碍与病原微生物,特别是病毒有关。尽管有来自动物模型及一些来自人类疾病的证据表明精神障碍与感染和免疫机制有关,但感染疾病模型除了个别孤立的个体,并没有显示出对精神障碍的重大意义。感染与精神疾病可能有四种形式的关联:第一类是对产生精神症状有关系的感染,包括肺炎、泌尿道感染、败血症、疟疾、伤寒、梅毒、白喉、人类免疫缺陷病毒(HIV)、疱疹、风湿热等;第二类是寄生虫感染(如神经囊尾蚴病等),病原体通过确定的、可见(如脑扫描)的机制(囊肿、缺损、脑肿胀等)直接侵害大脑;第三类是寄生虫、细菌、病毒,如弓形虫、链球菌等,与精神疾病有紧密联系,但确切的病因学关联还没有确定;最后,还有很多感染原并不直接特异靶向大脑,但通过慢性感染的下游累积效应导致脑功能受累。

躯体疾病对中枢神经系统有明确的影响,特别是重要器官功能失代偿时常导致精神障碍,如肝性脑病、肺性脑病等;此外,长期的高血压、糖尿病、睡眠呼吸暂停综合征等导致中枢神经系统慢性缺血缺氧也常常导致中枢神经系统损害而继发精神障碍。

女性经前期情绪障碍、怀孕及产后发生的精神障碍、更年期精神障碍等可能与这些特殊时期的激素水平变化相关。

四、心理社会因素

心理社会因素对精神病理有重要影响,但其中的机制尚不明确。严重创伤的暴露,如经历汶川地震有时可导致精神疾病(如PTSD);但负性或应激性生活事件对情感和焦虑障碍的发生发展更为重要,而且长

时间负性体验的累积效应可能更为明显;心理社会因素对以生物学因素为主要病因的精神分裂症则影响较小。

目前,童年期遭受的应激与成年后精神障碍的关系受到关注。有研究表明,童年期遭受虐待、社会隔离、同伴压力或处于低社会经济状态与成年后罹患精神障碍相关。目前认为,这些生活事件会影响个体的相关基因的表达并持续作用,婴儿期喂养、断奶、生活训练等细节对精神病理的重要性则不那么突出。

五、个体心理特征

神经科学和心理学研究均表明,个体心理特征与精神障碍的发生发展有关,包括了心理认知和神经认知因素,比如个体对某些事物的感知、思考和感觉方式,个人整体的个性特征、气质、应对方式以及保护性因素如乐观、自控、寻求意义等。近期研究倾向于认为个性心理特征的两个核心层面:认知与情感过程的形成,虽受环境的影响,但均有其潜在的神经生物学基础。研究中发现,个性特征不同的正常人在面临同样的情绪刺激图片时产生的反应可能完全相反,而在人格障碍患者中已经发现有脑皮质的变薄、受体功能的改变等。因此,个体对应激性生活事件体验的耐受力差异较大,有些人可能对某种体验抵抗但对另一些易感。决定耐受力差异的因素包括遗传易感性、性格特点、认知评价、应对方式和其他体验等。

六、社会文化与生活环境

社会文化中的问题,包括贫困、失业、缺乏社会凝聚力、移民等可能与精神疾病发展有关。与社会经济地位相关的应激和紧张,由于常伴随不稳定的教育、职业、经济社会水平,更可能与精神疾病相联系。社区中的少数民族群体,如第一代、第二代移民发生精神疾病的风险较大,可能与要适应不同风格的生活、不安全感、可能存在的歧视等相关。

矛盾取向的教育及价值观常常给成长中的儿童青少年带来困惑,父母养育方式可能成为某种精神障碍的危险因素,尤其一方过于关注小孩而另一方忽视或教养过程中的不一致,教育与现实的差异也可能对儿童成长发育中的精神健康产生不利的影响。

第二节 精神疾病的病理机制

一、遗传

双生子和寄养子研究证实了几乎所有的精神疾病都具有遗传背景,一些精神疾病甚至具有高度遗传性,尤其是精神分裂症、双相障碍、孤独症等。精神分

裂症和孤独症的遗传度高达80%~90%,甚至高于乳腺癌(5%~60%)和帕金森病(13%~30%)。然而,鉴定疾病的遗传基础仍然是巨大的挑战。在很多方面,精神疾病与其他复杂遗传疾病的特征类似,研究因为受位点异质性、不完全外显率、与其他非遗传因素的交互作用等影响而变得非常复杂,通常单个风险等位基因的贡献较小。由于我们对精神疾病的病理机制仍知之甚少,风险基因的鉴定可以促进我们对精神疾病病因的了解,整合内表型和遗传风险基因的研究可能改变未来精神疾病的诊断框架。

1. 精神疾病的遗传学研究 大量精神分裂症的遗传学研究已经证实了基因在病因学中的重要作用,但迄今没有鉴定出所观察到的遗传风险与特异的DNA变异、蛋白质改变或生物学过程的关系。多年来,从家系、双生子、寄养子的大量研究中得到的数据持续支持遗传因素在精神分裂症谱系疾病中的重要贡献。对精神分裂症患病风险(morbid risks)的研究显示,其亲属的患病风险约4.8%,10倍于对照组亲属0.5%的平均患病风险。双生子研究一致发现了单卵双生子(MZ)精神分裂症的同病率约50%,明显高于异卵双生子(DZ)的17%,疾病的遗传度约80%。最近的研究提示,遗传与环境的交互作用是整体风险的成分之一。因此,精神分裂症是遗传介导而非遗传决定的疾病。目前尚不清楚疾病的遗传传递模式,决定论的单基因或单位点以及非决定论的多基因多因素模型都不足以完全解释所观察到的风险模式。因此,有可能许多不同类的影响(包括附加和上位基因效应、环境、基因与环境交互作用等)均参与了精神分裂症发病,而精确地反映个体或家庭发病风险的模型取决于作用于这些具体个体或家庭的特异风险因子。

精神分裂症的分子遗传学研究以连锁和关联研究最常用,并已经取得很多结果。染色体的几个区域被认为是与精神分裂症存在连锁,如22q12-q13、8p22-p21、6p24-p22、13q14-q32和6q21-q22等。由于连锁分析缺乏一致性结果,大量的关联研究集中于“功能候选基因”,如编码与疾病病理生理过程相关的神经递质及相关受体蛋白的基因,包括了单胺、谷氨酸和 γ -氨基丁酸(GABA)系统的一系列候选基因。最近的研究着重于探讨同时兼顾功能和位置的候选基因(即既位于连锁相关区域,又在疾病病理生理机制中起到作用),并通过扩大样本量得到了相对一致的结果,这些基因包括儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)、neuregulin 1(NRG1)基因、dysbindin 1(DTNBP1)基因、regulator of G-protein signaling 4(RGS4)基因和D-amino-acid oxidase(DAAO)基因等。还有一些基因也是近来的研究热点,如DISC1和DISC2基因,其表达产物与细胞骨架调节、神经元移行、神经突触增生有关。

一些新的技术应用于精神疾病的分子遗传学研

究。技术的发展使得全基因组范围的关联研究(genome wide association studies, GWAS)成为可能,这种方法不需要预先的假设,并可能发现新的易感基因与通路,且发现微小效应基因的效能较连锁分析要强许多。

抑郁障碍的终生患病率大约为10%,女性是男性的2倍。双生子研究证实遗传度约37%。寄养子研究同样证实了遗传因素对疾病的影响。抑郁障碍先证者一级亲属与普通人群的患病风险比率即相对危险度(relative risk, RR)在2~3,30岁以前发病或反复发作的病例可能有更多的遗传背景,复发或早发抑郁的RR接近4~5。抑郁障碍的遗传方式目前还不明确,多数研究支持该病属多基因遗传且受环境因素的影响。高发家系的研究已经鉴别出一些与疾病连锁的染色体区域,其中的部分位点在一个以上的研究中得到证实。Holmans等发现复发、早发抑郁与染色体15q25-q26的连锁,但人群对疾病风险的贡献较小。潜在的环境影响包括生活应激和早期负性生活事件,如儿童期的虐待和忽视等。人格特征的某些方面如伤害回避、焦虑素质和悲观主义也部分与遗传因素有关。但是,疾病也与其他独立于人格特征的遗传因素有关。

对较大样本的抑郁障碍患者进行的全基因组关联分析(GWAS)和相关的荟萃分析均没有发现影响抑郁障碍的主要基因位点。对成年和老年人群的队列研究提示焦虑和抑郁可能是多个基因的微小贡献所导致的。一个常见的基因多态性变异是5-羟色胺转运体连锁多态性(5-HT TLPR),该多态性通过影响5-羟色胺转运体基因的启动子区,减少脑内突触前神经元对5-羟色胺神经递质的摄取,有研究表明该多态性对抑郁障碍的易患素质有影响。

总而言之,目前认为此类遗传度相对较小的疾病的遗传学研究需要关注基因与环境的交互作用。多数研究者支持该病属多基因遗传且受环境因素的影响,潜在的环境影响包括应激和早期负性生活事件如虐待等。

2. 表观遗传学研究 表观遗传学(epigenetics)是与遗传学(genetics)相对应的概念。遗传学是指基于基因序列改变所致基因表达水平变化,如基因突变、基因杂合丢失和微卫星不稳定等;而表观遗传学则是指基于非基因序列改变所致基因表达水平的变化,是不基于DNA差异的核酸遗传,如DNA甲基化和染色质构象变化等;表观遗传能在细胞或个体世代间遗传,并可逆性的调节基因表达,这种表观遗传过程通过对基因组短期动态的微调增加了基因组反应的复杂性,并且提供了与环境暴露交互作用的信息结果并长期保留的可能机制。越来越多的研究表明复杂性疾病,如精神疾病可能是由异常的表现遗传学效应介导的。目前,研究人员逐渐开始关注表观遗传在

精神疾病中的作用。如精神分裂症和情绪障碍与 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT) 基因相关, DNMT1 基因在精神分裂症患者脑组织 GABA 能中间神经元中过表达, 基因的高甲基化抑制脑组织中 Reelin 蛋白的表达, Reelin 蛋白是维持正常神经传递、大脑信息存储和突触可塑性所必需的蛋白, 在精神分裂症患者脑组织中, Reelin 蛋白表达水平异常偏低。丙戊酸盐能够纠正由启动子区高甲基化所导致的精神分裂症易感基因 Reelin 的表达下调, 这可以很好地解释临床上使用丙戊酸盐作为抗精神病药的增效剂的作用机制。对精神分裂症和双相障碍的研究发现, 患者存在 COMT 的低甲基化及因此引起膜偶联 COMT 的过表达与患者的症状有关。某些环境因素对抑郁障碍的易感性产生影响是通过基因组的表观遗传学调控的, 如母亲照料增加可以改变糖皮质激素受体启动子区的表观遗传学改变。

二、精神疾病的神经生化

早期对体液和脑组织的化学检测代表了对精神疾病病理生理机制探索的最早研究。近年来, 随着磁共振波谱 (MRS)、PET、单电子发射计算机断层成像 (SPECT) 等新方法的发展, 人们已经可以在体观察精神疾病中出现的生化异常。对神经递质、受体亚型的分子生物学研究已经革新了整个精神疾病的药物治疗, 而且将进一步促进对精神疾病发病机制、诊断工具和个体化治疗的发展。如何将海量的神经科学基础研究成果与临床实际应用相结合是一巨大挑战。医生必须熟悉最基本的神经生化知识, 以理解和评价最新的文献并合理选择对患者的最新治疗。

神经递质可以分为三类: 单胺类、氨基酸类和肽类。单胺类包括多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、5-羟色胺、乙酰胆碱、组胺; 氨基酸类包括 GABA、甘氨酸、谷氨酸; 肽类包括内啡肽、缩胆囊素 (CCK)、促肾上腺皮质激素释放因素 (CRH) 等。在精神病学中涉及最广的是单胺和氨基酸类。

1. 5-羟色胺及其受体 在机体内, 有 99% 的 5-HT 存在于外周, 只有 1% 左右存在于中枢神经系统内。由于血-脑屏障对 5-HT 基本没有通透性, 中枢和外周的 5-HT 基本上分属于两个独立的系统。脑内 5-HT 只能在中缝核神经元内合成, 其纤维广泛地投射到边缘系统、大脑皮质和小脑, 同时向下投射到脊髓, 提示该系统对感觉、思维、行为相关的神经系统可能具有系统的调控功能。抑郁障碍的主要病理机制假说就是 5-HT 功能低下。据此, 抗抑郁药物的研发大部分与增加 5-HT 功能有关。单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)、三环类抗抑郁药 (TCAs)、选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs) 和 NA 双重再摄取抑制剂 (SNRIs) 均有增加 5-HT 的功能, 尤其后三类药物是

通过直接抑制 5-HT 转运体而增加突触间隙 5-HT 浓度而达到抗抑郁的作用, 5-HT 转运体是大多数抗抑郁药的作用靶点。

在 5-HT 的 14 种受体亚型中, 5-HT_{1A} 受体同时位于突触前和突触后并能调控 5-HT 的功能, 因此在焦虑、抑郁相关研究中受到广泛重视。5-HT_{1A} 自受体主要位于脑中缝核的 5-HT 能神经元细胞体和树突, 它的激动抑制了 5-HT 能神经元的电活动, 负反馈降低 5-HT 功能。5-HT_{1A} 异受体则广泛分布于前额叶、颞叶及边缘系统, 在视觉和运动皮质分布较少, 对谷氨酸、GABA、DA 和 NE 系统均有调节作用, 在焦虑、抑郁的发生发展中扮演了重要的角色。多数抗抑郁药的作用机制之一就是通过增加突触间隙的 5-HT 来激动 5-HT_{1A} 受体, SSRIs 的早期主要作用位于中缝核 5-HT_{1A} 自受体, 增加了中缝核的 5-HT, 负反馈抑制 5-HT 神经元的放电, 降低皮质 5-HT 浓度。丁螺环酮、坦度螺酮作为 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂, 临床上有抗焦虑的作用。

5-HT_{2A} 受体主要分布在大脑皮质、腹侧纹状体、海马和杏仁核。这些区域及其环路调整着生物体对新奇事物和威胁的行为反应。激动 5-HT_{2A} 受体导致焦虑, 致幻剂主要通过激动 5-HT_{2A} 受体而产生幻觉。故 5-HT_{2A} 受体拮抗剂作为新型抗精神病药主要药理作用, 并可能同时有抗焦虑和抑郁的作用。

5-HT_{2C} 受体广泛分布在大脑皮质和脉络膜, 在前额叶腹侧和杏仁核上表达, 敲除 5-HT_{2C} 受体基因的小鼠焦虑样行为减少, 同时可有下丘脑-垂体-肾上腺轴活动的下调; 在视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 也分布 5-HT_{2C} 受体, 可改变神经元对光的反应, 其纤维投射到腹侧被盖核, 这里也是皮质激素和多巴胺的起始通道。这种分布使 5-HT_{2C} 受体的功能间接影响多巴胺 (DA) 的上行功能。在上述这些神经核和前额叶, 激动 5-HT_{2C} 受体可作用于 GABA 神经元, 进而抑制了 DA 和 NE 的功能, 拮抗 5-HT_{2C} 受体则减少了 GABA 神经元对前额叶 DA 和 NE 的抑制。5-HT_{2C} 受体的激活还可能导致抑郁, 氯米帕明、米氮平、氟西汀、阿戈美拉丁等对 5-HT_{2C} 受体的拮抗作用是其抗抑郁的主要机制之一, 利坦色林是 5-HT_{2A/2C} 受体拮抗剂, 也有抗抑郁作用。在啮齿类动物研究中发现选择性 5-HT_{2C} 受体拮抗剂有抗焦虑和抗抑郁作用, 并能降低对应激的反应性, 促进 NREM 睡眠和性欲望。

5-HT 神经传递异常假说同样是精神分裂症的病理生理机制之一。Wolley 等早在 1954 年就提出了精神分裂症可能与 5-HT 代谢障碍有关的假说。经典的致幻剂麦角二乙酰胺 (LSD) 是 5-HT 的激动剂; 尸检发现精神分裂症患者皮质 5-HT_{2A/C} 受体密度下降而 1A 受体密度增加; 还有患者有出现 5-HT 转运体的改变的报道。最近 10 余年来, 第二代抗精神病药在