

第一章

精神分裂症的历史与流行病学研究

精神分裂症是最常见和最严重的精神疾病之一，病因不明，多起病于青壮年。主要表现为感知、思维、情感、行为等多方面的障碍和精神活动与环境的不协调。病人通常意识清晰、智能完好。病程多迁延，缓慢进展，约占我国住院精神病人的 50% 左右，部分患者有发展为衰退的可能。

第一节 发展简史

法国医生 Morel(1856) 最早将在青年时发病，表现为退缩、怪异、最后衰退的疾病称为早发痴呆(*clemence precoce*)。德国 Kohlbaum(1874) 将一种具有特殊精神障碍并伴有全身肌肉紧张的精神障碍，称之为紧张症。Hecker(1871) 将发病于青春期而具有荒谬、愚蠢行为的病例，称之为青春痴呆。1896 年，德国克雷丕林在长期临床观察研究的基础上，认为上述不同描述并非独立的疾病，而是同一疾病的不同类型。这一疾病多发生在青年，最后发展成为衰退，故将上述类型合并命名为早发性痴呆

(*clementia praecox*)。20 世纪瑞士精神病学家布鲁勒 (E Bleuler, 1911) 对该病进行了细致的临床观察, 指出本病的临床特点是联想障碍 (association)、情感淡漠 (apathy)、意志缺乏 (abulia) 和内向性 (autism), 即“4A”症状, 提出了“精神分裂”的概念。加之此病的结局并非皆以衰退而告终, 因此建议将此病命名为精神分裂症。布鲁勒的精神分裂症概念的含义比克雷丕林的早发性痴呆更广。

此后北欧精神病学家 Langfeldt 建议把愈后不良者称为“真性精神分裂症”, 而把愈后良好者称为“精神分裂样反应”。目前, 由于病因不明, 精神分裂症究竟是一个疾病单元还是具有相同症状特点的一组疾病, 有待于遗传、生化、脑结构形态、临床和长期的追踪研究来进一步阐明。本病的病因和发病机理、治疗和预防, 一直是精神病学研究的中心课题。

第二节 精神分裂症的患病率

精神分裂症常因诊断标准和调查人群的不同, 统计患病率可有较大差别。精神分裂症是精神病中患病率最高的一种。我国于 1982 年进行了全国 12 个地区流行病学协作调查, 采用统一诊断标准、筛查工具和标准化的检查方法, 统一的调查程序和时点发现在 15 岁及以上人口中, 精神分裂症的总患病率为 5.69% (包含已愈者和现患者), 时点患病率为 4.75%。城市不论时点或总患病率均明显高于农村, 差别有显著性。工业化 10 年后 (1993 年) 用同样的调查程序、工具, 对其中七个地区进行调查, 发现城市患病率仍明显高于农村, 与 1982 年相比, 城乡患病率均有所上升, 但未达显著性。

由于各国在流行病学研究中所使用的诊断标准,调查工具、病例确定方法、危险人群的年龄范围、人口年龄结构和迁移率等因素的影响,故各国的患病率亦有所不同。Shinfuku(1992)研究发现,发展中国家的患病率比发达国家的低,其原因可能是发展中国家18岁以下人口占总人口的比例高,急性精神分裂症预后较好,以及精神分裂症死亡率高。

调查发现,精神分裂症患病率与种族、性别、年龄、社会经济地位、职业等有相关性。

种族与患病率: Keieh 等(1991)在美国5个流行病学责任区调查发现,黑人终身患病率21%及年患病率16%,高于白人。

性别、年龄和患病率: 在我国20世纪70年代大样本普查中,上海、四川南部和北京郊区资料显示,女性患病率均高于男性。我国12个地区精神疾病流行症学调查资料发现,女性总患病率7.07%,明显高于男性4.33%;女性时点患病率为5.91%,亦明显高于男性3.68%。现患病率和总患病率均以35岁及55岁这两组人群为最高,女性患病率在35岁以上各年龄组高于男性尤为明显。

社会经济地位、职业与患病率: 不论城乡,精神分裂症的患病率均与家庭经济水平呈负相关。12个地区协作调查资料发现,城乡经济状况为下等的人群中精神分裂症患病率明显高于家庭经济状况为上等人群,而且与职业呈高度相关性。无职业人群中患病率7.56%~25.14%,明显高于有职业人群2.90%~6.87%。

美国芝加哥与纽约调查材料(Redlich, 1959; Brenner, 1973)发现最低社会阶层人群中,精神病患率最高;功能性精神病中以精神分裂症最明显;首次入院率的统计资料显示,以经济低水平的阶层人群中精神病的入院率最高。

第三节 精神分裂症的发病率

发病率是指每年新发患者数,因为精神分裂症的前驱症状无特异性,且尚未发现可靠的早期诊断精神分裂症的症状,不易获得确定疾病发作的时间,所以确切的发病率很难获得。美国1986年以前的13篇报道以初次去各精神病院患者计算,估计年发病率为0.11%~0.70%(Marvink, 1995)。我国20世纪70年代回顾性调查资料,上海徐汇区精神分裂症年平均发病率为0.22%,四川南部地区年平均发病率为0.35%。北京郊区某乡1974年建立社区精神疾病防治网后,进行前瞻性的观察,1975~1981年精神分裂症年平均发病率为0.11%。

WHO组织的国际精神分裂症预后的调查,并在10个国家12个地区进行了新发病人的研究(Jablensky, 1992),如丹麦的Aarhus、印度的Agra和Chauddegach、哥伦比亚的Cali、美国的夏威夷和Rochester、尼日利亚的Ibadan、苏联的莫斯科、日本的长崎、英国的Nottingham和捷克的Prague,每个试点地区人口为10万~300万人,对每地区新出现的年龄在15~54岁的精神病人筛查,总共筛出有明确发病年龄的患者1218人。按照广义精神分裂症定义的诊断标准,发病率为1.5%(丹麦Aarhus)~4.2%(印度Chauddegach,农村)。某些地区特别高或低的原因是否与社会文化、经济水平及生活环境有关,这是一个很复杂的问题,在分析因果关系时必须慎重。

第二章

精神分裂症病因与发病机制

第一节 概 述

目前,关于精神分裂症的病因有以下共识:①精神分裂症的病因不是只有一个。②致病因素中没有任何一个因素可单独导致疾病的形成。③多种因素共同作用是显而易见的。

由此可见,至今还没有一个完美的精神分裂症形成的理论,我们虽然不能全面地掌握致病原因,但却可了解到一系列相关的疾病形成条件。总之,精神分裂症是一种多因素作用下形成的疾病过程。

当今人们对精神分裂症形成结构的推测为:染色体或酶的缺陷及先天性人格发育缺陷可能构成疾病的待发状态。除了遗传性因素外,早期获得性脏器质性障碍和儿童时期心理社会因素的影响也可促使待发状态的形成。这些因素以人们尚不清楚的方式相互作用,使不稳定性平衡状态对疾病的易感性增强,即较易受到外部条件影响(身体的和精神的)而发生障碍。如果引起障碍的因素超越了易感性的许可限度,则导致精神分裂症的发病。

因此,何时发病或复发不是只取决于先天性条件(很可能也不起主导作用),而是还依赖于病人的个人经历、处境及躯体因素的影响(如物质代谢)。关于精神病的种类,也即一个人在负担和冲突条件下导致精神分裂症还是其他精神疾病,并不能单用心理学去解释,或用精神动力学去推论,而是在很大程度上取决于遗传因素。遗传因素似乎是在众多病因条件中唯一具有特异性的因素。精神分裂症的各个症状不能被看作无意义的疾病过程的产物,而应看作是复杂的障碍过程的结果,以及防御与克服性尝试的结果。

第二节 精神分裂症的遗传因素

半个多世纪的研究证实,遗传因素在精神分裂症的发病中起重要作用。通过家谱调查发现,遗传因素是精神分裂症最可能的一种素质因素,而血缘关系越近,危险率越高。寄养子研究也支持遗传因素在发病中起作用的观点,同时它还提示不应忽视非遗传因素的作用。多方研究证实,遗传因素的影响较环境及其他因素大。

一、家谱调查

(一) 家系研究

国内外不同地区的家系调查,发现精神分裂症患者近亲中的患病率,比一般居民高数倍。与患者血缘关系越近,患病率愈高。最早的家系调查是由 Ernst Rubin(1916)在慕尼黑进行的,他发现病人的兄弟姐妹中,该病的患病率最高。Kallmann(1938)调查了1 087名精神分裂症先证者家属中的发病率,发现

不但是兄弟姐妹,而且子女父母的患病率也较高。各级亲属中发病概率为 4.3% ~16.4%,其中子女 16.4%,同胞 11.5% ~14.3%,父母 9.2% ~10.3%。上海(1958)对1 198例精神分裂症患者的54 576名家属成员进行调查,发现父母及同胞的精神分裂症患病率最高。患者亲属中精神病的患病率比一般人口高 6.2 倍。据 Schulz、Kallmann 等对 65 个家庭的调查,父母双方均为精神分裂症病人,子女的发病率为 35% ~68%。Gershon (1988) 使用 DSM—III 诊断标准对既往家系调查的结果进行回顾性研究,发现精神分裂症先证者一级亲属发病几率为 3.1% ~16.9%。此外,精神分裂症病人的亲属中,情感性精神障碍的患病率并不比正常人高。上述调查更支持遗传作为精神分裂症病因的可能性,但仍不排除家庭环境因素或由于家庭成员异常精神行为以及无法进行正常交流的影响,故仍需进行以下研究。

(二) 孪生子研究

在医学遗传学中,孪生子法是一种有效的方法。单卵孪生子(MZ)所获得的遗传信息几乎完全相同;而双卵孪生子(DZ)所获得的遗传信息并不完全相同,只是妊娠条件相同,宫内环境一致而已。因此,遗传疾病的 MZ 同病率应高于 DZ。最早的孪生子研究是 Luxenberger(1928)在慕尼黑进行的,他发现在 19 对 MZ 中,同病率为 58%;而在 13 对 DZ 中,竟无一对同病。Kallmann(1946)在纽约的孪生子调查中也有类似结论,该样本中 MZ 174 对,DZ 685 对,MZ 同病率为 69%,DZ 为 10%,经年龄校正,发病几率分别为 86% 和 14%。国内方惠泰(1982)报道 50 对精神分裂症孪生子研究结果,MZ 同病率为 46.4%,DZ 同病率为 18.2%。尽管上述资料的具体数字有差别,但均发现 MZ 同病率比 DZ 同病率高 3 ~6 倍。日本井上等研究表明,分开抚养的单卵孪生子精神分裂症病人同病率不低于同一家庭抚养的单卵孪生子的同病率,说明遗传因素是精神分裂症发病的

危险因素。但也有一些研究得出这样的结论,即若使单卵孪生儿分开成长,患病的一致性将有一定的降低,但这种观察进行的还较少。这种差别表明了环境因素的作用。尽管许多资料结论均为 MZ 同病率高于 DZ 同病率,但毕竟还有相当多 MZ 并不同病,这也提示很难完全排除环境因素的影响。因而疾病的形成既受内环境(基因条件)影响,又受外环境(周围条件)影响。

(三) 寄养子研究

寄养子研究是为了区别遗传因素与环境因素的作用。家系调查和孪生子研究支持遗传因素的作用。但环境因素的作用尚不能完全排除,发病率较高可能是由于家庭成员异常精神行为的影响。寄养子研究可进一步澄清。为排除本病的发生是受家庭环境的影响, Heston(1966) 将本病患者母亲的 47 名子女自幼寄养出去,由健康父母抚养,与 50 名双亲健康者的子女作对照。至成年后,实验组有 5 人患精神分裂症(患病率为 10.6%,校正年龄后为 16%),22 人有病态人格,对照组无精神分裂症病人,9 人有病态人格,差别有显著性。

Rosenthal 等(1971)在丹麦进行的寄养子研究,发现父母一方为精神分裂症的 69 名寄养子中,13 人(18.8%)为精神分裂症、边缘状态或分裂样人格;79 名健康父母的寄养子中,8 人(10.1%)为边缘性精神分裂症或人格障碍。

Wender(1974)进行了交叉寄养子研究,将 28 名亲生父母是正常的,但出生后被父母之一患有精神分裂症的家庭寄养,发现 10.7% 的寄养子患有边缘性精神分裂症或人格障碍。

Klety(1968, 1971, 1975)主要以不同寄养子为索引者,调查他们亲生父母和寄养父母,甚至包括这两类父母的家庭患病情况,最初在丹麦进行。结果为精神分裂症养子的亲生父母的同病率为 8.6%,寄养父母的同病率为 2.8%,而对照组养子的亲生父母同病率为 1.9%,寄养父母同病率为 3.6%。Klety 进一

步调查出生后一个月之内就与亲生父母分居的养子,发现精神分裂症养子的亲生父母和寄养父母的同病率分别为 9.7% 和 4.5%,对照组养子的同病率为 0 和 1.9%,在此后又对养子的亲生父母和寄养父母的家系中双亲、同胞、半同胞等亲属的同病率研究,结果均显示精神分裂症养子的亲属中患病人数或有病人的家系数均显著高于对照养子,支持遗传病因。Klety(1976)进行的寄养子家系研究,以及国内查富树(1984)、罗开林(1986)等研究的结果也支持遗传病因、环境因素对寄养子发病无根本性的影响,但也不完全否定特殊教养环境对精神分裂症的发生有一定作用。

综上所述,家系、孪生子、寄养子研究可证实一部分精神分裂症的遗传病因,同时也证实了其他病因的存在。然而具体的遗传内容尚未清楚,考虑可能与生物化学缺陷和倾向性的人格结构或人格发展的倾向性有关。

二、遗传方式

尽管证明遗传因素是精神分裂症的主要病因,但至今对本病的遗传方式却无定论。目前,提出三种有关遗传方式的假设,分述如下:

(一) 单基因遗传

认为精神分裂症是由常染色体上某座位的“精神分裂症基因”所致。首先, Kallmann(1953)提出“分裂症基因”是单个隐性基因,具体纯合隐性基因的个体将发病,而当基因表现受体质阻碍时,则表现为轻型、分裂性人格或临床无病态。后来, Slater(1965)提出精神分裂症是单基因显性遗传伴外显率低的假说。该假说认为精神分裂症基因 S 属显性基因,可组 3 种基因型: SS, Ss, ss。如果基因型为 SS 时, 100% 发病; 为杂合子 Ss 时, 个体不一定发病, 因为显性基因 S 有一定外显率; 基因型为 Ss 时,

为正常者。根据一般人群以先证者亲属发病数的统计,他认为精神分裂症患者中只有 3% 患者基因型属纯合子, 97% 是杂合子, 杂合子的外显率低, 为 0.26, 即只有 1/4 携带显性基因的人表现有病。不同病 MZ 研究证实了这一点, 即精神分裂症 MZ 不患病与患病成员的子女患同病的比率接近。说明精神分裂症 MZ 均已传递到疾病基因, 不患病的孪生成员是由于杂合子外显率低及其他一些因素作用, 使疾病基本未能表达, 却传给子女。Heston(1970) 则提出有些杂合子不表现本病, 却表现为内向性人格, 也即分裂性人格, 并把精神分裂症和分裂性人格归属于一个基因型。因此, 病人家属中的发病统计数则与显性遗传假说相接近。

(二) 多基因遗传

Falloner 提出多基因遗传的阈值模式(Threshold model), 认可多基因遗传疾病, 是基因和环境相互作用的结果, 其效应基因不是单个, 而是许多, 它们无显隐性关系, 是微效的累加作用, 当个体的患病易感性超过阈值时个体将发病。Gottesman 和 Shields(1967) 根据 Falconer 的阈值理论应用于精神分裂症的研究, 认为本症属多基因遗传, 是遗传的易感性和环境因素共同作用的结果。遗传因素对一种多基因遗传病的影响程度, 用遗传度来表示, 表示遗传基础在决定此病的发生中起重要作用。张玉河等(1985) 对山东省长山列岛和掖县的精神分裂症发病情况作了调查, 获得本症的遗传度为 74.2%, 群体患病率为 0.238%。一级亲属患病率为 4.64%, 二级亲属患病率为 1.27%。近年来, 有学者提出, 本症的遗传方式可能是单个主基因和多基因的混合模式, 该观点以 Matlhyse 和 Kidd(1976) 为主, 但还有待于进一步证实。

(三) 异质性遗传

此假设认为精神分裂症不是独立的一个疾病单元, 可能是

一种疾病组成的综合征。其中各类疾病均有自己的特殊致病基因,可能是一个或多个基因,通过不同遗传方式传递疾病基因,因而提出遗传异质性的观点。浦田(1963)将病人按临床表现的不同分为典型、中间型、非典型和妄想痴呆。在传递方式上分为显性、隐性、中间型和合并型(指父母均有精神分裂症遗传史),研究结果表明,不同临床类型的精神分裂症倾向于某种遗传方式。

总之,精神分裂症的遗传方式尚未搞清。Gottesman 与 Shields(1982)曾把精神分裂症的遗传相关因素总结成以下 18 点:①罹患精神分裂症的终生概率为 1%。到 55 岁为止;②概率随亲属血统关系的密切程度增加,与精神分裂症病人(索引病例)的血缘关系越近,其危险性越高;③先证者病情越重,亲属患病概率越高,与危险度成正比;④性别与患病及遗传无关,因而可排除伴性遗传;⑤MZ 的同病率为 DZ 的 3 倍,为一般人口的 35~60 倍;⑥至少有一半 MZ 不同病,说明与环境还有一定关系;⑦不同病的 MZ 照样以同样高的频率遗传疾病,其子女的患病率与精神分裂症病人的子女相同,说明有不完全外显可能;⑧分别抚养的 MZ 与一起抚养者的同病率相同,说明共同抚养者的同病率并非由于情感接触紧密所致;⑨精神分裂症病人的子女在出生后就寄养者与不寄养的患病率相同,说明精神分裂症患病的主要原因不是后天教养方式或其他疾病问题;⑩在精神分裂症病人的寄养家庭中,该病患病率并不高,尤其是养父母的患病率不高,说明精神分裂症不是由某种生物传染源或心理因素的感染所致;1 正常父母的子女寄养在别人家,后来寄养父母之一罹患精神分裂症,共计 21 例(Wender, 1974),这些子女的患病率并未增多,否定了精神分裂症是由于从小受父母病态的教养方式所引;2 在颅脑外伤或癫痫后发生的精神分裂样精神病人的家属中,精神分裂症患病率并不增高;3 与精神分裂

症病人并无血缘关系者,即使有充分的环境因素,也不会发病,也就是说没有精神分裂症的家族史,即使环境再恶劣,也不会患精神分裂症;4 精神分裂症的患病率在各社会经济阶层有所不同,但主要是具有患病素质者往往会遭到冷落之故,而不是因为贫困而患精神分裂症;5 双生子本身并不比一般人具有更高的精神分裂症患病率,从而否定了双生子易受精神刺激及围产期创伤,而易患精神分裂症的看法;6 儿童期精神病(包括幼儿孤独症)与精神分裂症不是一回事;7 多基因遗传方式的可能性大;8 病前难以推测某人是否会罹患精神分裂症。

三、连锁分析

20 世纪 80 年代以来分子遗传学的迅速发展,特别是限制性内切酶片断长度多态性(RFLP_s)的发现,提供了大的 DNA 遗传标记,使敏感基因的定位有了可能。

Bassett 等(1988)报道了加拿大一华裔精神分裂症家系,该家系中先证者及舅舅患本病,细胞遗传学检查发现两位患者均有 5 号染色体长臂近着丝粒区的部分三体性,即第 1 号染色长臂上有一额外染色体片断(5q11.2 ~13.3)来自第 5 号染色体。其母是该平衡易位异常基因的携带者而未患精神分裂症。家系中其他成员未发现类似染色体异常及该病患者。因此, Bassett 提出第 5 号染色体 5q11.3 ~13.3 的三体与精神分裂症的发生有关。这一线索导致 Sherrington 进行了相应染色体区域的连锁分析研究(Sherrington R, 1988)。最初研究提示该连锁存在,表明精神分裂症易患基因可能存在于 5 号染色体上的这个区域。其后,至少有 5 个正式的报道否定了这一发现。时隔一年, Sherrington 课题组在进行了大规模样本研究之后,撤销了当初的假说。

由此开始,在基因水平对精神分裂症进行了大量的研究。

在候选基因及基因扫描研究方面, 所得结果可能相互矛盾, 因此, 多数作者目前认为寻找控制精神分裂症发病的某一特定基因几乎不太可能。大量的研究结果提示: 精神分裂症可能是多基因遗传, 由若干基因的叠加作用所致。

根据抗精神病药物和拟精神病药物的药理作用提供的线索, 使人们在研究精神分裂症中最多关注的候选基因是多巴胺受体基因。现如今多巴胺受体共分 5 个亚型, 分别为 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 和 D_5 , 5 种多巴胺受体基因均已定位和克隆 (Civell O, 1991)。但这 5 种多巴胺受体基因与精神分裂症的关系, 至今尚无定论。针对每一种受体基因均有若干研究和报道, 无论是利用家系样本进行的连锁分析研究还是利用散发样本进行的相关分析研究, 阴性结果占绝大多数 (Coon H, 1993), 但也有一些值得关注的阳性报道。多巴胺 D_2 受体基因 (定位于 11q22 ~23), 日本的有波忠雄对多巴胺 D_2 基因第 311 位密码子缬氨酸到半胱氨酸的突变进行了较大样本的研究 (精神分裂症患者 291 名, 对照 579 名), 在没有阴性症状的患者中, 获得了较为明显的相关性 (Arinami T, 1996)。此结论从而否定小样本的报道 (Gejman PV, 1994; Hattori M, 1994)。继多巴胺 D_2 受体之后, 多巴胺 D_3 受体成为多巴胺领域的重点研究方向。有一重要发现是, 经典和非经典抗精神病药都可以提高多巴胺 D_3 受体表达水平 (Buckland PR, 1993)。英国和法国的研究小组各自独立地发现, 多巴胺 D_3 受体基因第一外显子中导致甘氨酸到丝氨酸改变的多态与精神分裂症相关 (英国样本: $P = 0.005$, 法国样本: $P = 0.008$) (Crocq MA, 1992)。近年研究认为多巴胺 D_4 受体基因可能与精神分裂症存在重要联系。临床研究发现典型抗精神病药物治疗无效的精神分裂症患者, 用氯氮平治疗可以改善。但是部分患者对氯氮平无反应, 这提示 D_4 受变异体的存在可以解释个体对氯氮平反应差异的原因, 而 D_4 受体变异体的产生则是由

D₄受体基因多态性所决定的。由于研究样本较小,尚未得出阳性结论。

5 - 羟色胺是另一个研究较多的候选基因。研究发现,精神分裂症患者脑内 5 - 羟色胺的代谢和受体密度有改变;此外,与 5 - 羟色胺结构类似的麦角酰二乙胺可以在正常人中诱发精神症状。由此,人们对 5 - 羟色胺受体因进行了系列的分子遗传学研究。Arranz 等人(1995)发现非经典抗精神病药氯氮平的药效与 5 - 羟色胺 2A 受体的基因多态相关。但这一发现未获得在该基因附近区域连锁分析的支持。来自于较大规模欧洲样本(精神分裂症患者 571 名对照 639 名)中的相关分析,提供了较有力的支持。Williams 等(1996)发现:5 - 羟色胺 2A 受体 T102c 多态的杂合型(TC)和纯合型(CC)可以增加精神分裂症的患病风险。这一结果有若干否定的报道,也有个别支持的报道。分析认为,5 - 羟色胺 T102C 多态可能影响与 5 - 羟色胺受体基因 mRNA 的转录或稳定性从而影响 5 - 羟色胺 2A 受体的丰度。

此外,儿茶酚胺氧化甲基转移酶(COMT)因催化儿茶酚胺(多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素)的氧位甲基而受到关注。以及 β -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸、神经营养因子 3(NT-3)等的基因也被怀疑为与精神分裂症相关的候选基因。但这些都须进一步的研究和证实。

候选基因研究中,只有当已经有一些证据说明某一选定的基因可能与所研究的疾病相关时才会被选择为候选基因。该法有严重缺陷:若所研究疾病的致病基因是一未知基因,则会在寻找时漏掉致病基因。为此,在医学分子遗传学研究中,大量采用了所谓基因扫描方法。该方法是在染色体上每隔一段采用一个标记基因,如果连锁,则说明致病或致病因在该标记附近。用该法对精神分裂症进行数次扫描,相对比较集中的阳性发现在 2、

4、5、6、8、10、22 号染色体。以上结果提示,精神分裂症可能是一种多基因遗传,由若干基因的叠加作用所致。

总之,目前对精神分裂症的基因定位研究,尚无定论。随着分子遗传学的不断发展,期望在本世纪能有所突破。

第三节 精神分裂症的神经生化研究

关于精神分裂症的生化假说种类很多,大多数的研究旨在寻找精神分裂症和脑部单胺类递质、氨基酸类神经递质以及神经肽等的关系,有以下几个方面:

一、阴性、阳性症状与多巴胺(DA)假说的发展

自 20 世纪 50 年代初,Charpantier 等首次合成氯丙嗪之后,精神生化及精神药理学研究大大地促进了对精神分裂症的进一步认识。特别是 1975 年应用放射受体异位点相结合,使神经介质分受体交互作用的直接测试定量分析成为现实。正是在这样的基础上,经典的精神分裂症多巴胺假说受到挑战。

(一) 经典的精神分裂症多巴胺假说

这种假说认为精神分裂症与中枢神经系统多巴胺功能亢进有关。这一观点已持续多年,主要依据有:①苯丙胺和其他多巴胺释放药能使正常人产生类似精神分裂症的症状,而苯丙胺的药理作用主要是抑制 DA 的再摄取,从而使突触部位的 DA 含量增高,功能亢进,由此可见,精神分裂症的发生可能与 DA 功能亢进有关。②不同化学类型的神经阻滞剂均能抑制体外 DA 所致的腺苷酸环化酶的激活,并能取代高度亲和力的配体与 DA 受体结合。有数个研究资料发现血浆 HVA 水平与症状呈

正相关, 精神症状较重者, 血浆 HVA 水平亦高(Pickar, 1986)。

但在近些年, 在众多的实践观察及研究中, DA 功能亢进假说尚不能对精神分裂症的精神病理学作出令人满意的解释。不少观察及研究提出了与 DA 功能亢进假说完全相反的观点:

①以情感平淡、病前适应差、分裂人格、预后不良为特征的精神分裂症, 其脑脊液中 DA 主要代谢产物 HVA 水平偏低, 且脑内 DA 受体正常或低下。脑脊液中 HVA 作为反映中枢 DA 代谢率的重要指标是被关注的一个方面。Browers(1974) 研究发现有些精神分裂症脑脊液中 HVA 下降, 这种下降的程度与疾病严重程度呈正相关, 而且预后也较差。不久 POST 进行了动态观察, 他们研究了从急性转为慢性精神分裂症过程中脑脊液中 HVA 的变化呈下降形式, 处于缓慢期 HVA 也最低, 特别是一些慢性精神分裂症患者 HVA 明显降低, 这些结果与传统的 DA 功能亢进假说相悖。Bowers(1991) 对这类精神病人进行了高 HVA 和低 HVA 分组, 结果提示 HVA 浓度高的病人主要临床特征是与早期疗效有关, 高 HVA 受试者表现出更好的预后, 低 HVA 组的女性病人精神运动迟滞明显, 而低 HVA 组的男性明显地表现出有长期依赖精神病药物的可能。

②以 DA 功能低下为病理生化特征的巴金森病患者的精神症状或多巴胺受体阻滞剂导致的药源性巴金森综合征患者的精神症状与阴性症状相似。

③可使阳性症状复发或加重的苯丙胺、左旋多巴则可使阴性症状, 特别是情感交流障碍、情感平淡明显改善。

④动物实验发现破坏脑内儿茶酚胺系统或用 DA 自身受体激动剂 3 - 丙基羟苯哌啶(3—PPP) 可成功地模拟“精神分裂症”阴性症状。

⑤可以降低 DA 代谢的胆囊收缩素(CCK) 在以阴性症状为多表现的 II 型分裂症患者颞叶内浓度明显高于以阳性症状为表现的 I 型精神分裂症。

(二) DA 受体的研究是另一条途径

Bowers(1974)和 Crovo(1976)曾提出精神分裂症中枢 DA 功能的亢进,可能并非是由于其代谢增加,而是由于 DA 受体的敏感性增加。以后研究发现 D_2 受体数目增加和患者生前阳性症状的评分呈正相关($r=0.70$),而阴性症状则否。

1. 多巴胺受体:随着分子生物学技术的应用,人们对 DA 受体亚型的认识有了进一步深化,目前已有 5 种 DA 受体亚型($D_1 \sim D_5$)被克隆和排序, D_1 和 D_5 属 D_1 类受体, D_2 、 D_3 、 D_4 属 D_2 类受体, D_3 和 D_4 受体是目前研究的焦点。

有研究发现精神分裂症患者 D_1 受体比正常人低 43%,而 D_2 受体比正常人高 56%,这说明 D_1 受体的降低和 D_2 受体的增加都可能参与了精神分裂症精神病理现象的形成,特别是 D_1 受体和 D_2 受体之间的相互平衡与精神分裂症类型有关。动物研究发现 D_1 和 D_2 受体对动物的动作和行为都有影响。作为人类,一般认为中脑——边缘与中脑系统皮质 DA 系统 D_1 受体活动亢进可能与阴性症状有关,而此处 D_2 受体活动亢进则与阳性症状有关。 D_3 受体较多分布于基底节腹侧靠近边缘系统,这一部位被认为与思维功能关系密切。一种高度选择性 D_3 拮抗剂 U99194A 被证实在体内外都具有多巴胺能特性的行为激活作用,但并未增加 DA 的释放,故可能作用于突触后膜。据此认为 D_3 与 D_2 相反,具有抑制行为作用。试验证明选择性 D_3 激动剂不增加 DA 释放,且具有抑制行为作用。研究者们推测精神分裂症的阴性和阳性症状分别与 D_3 介导的 DA 能不足有关。Seeman 采用放射受体结分析法研究发现,生前未用过抗精神病药物的精神分裂症患者尸体脑壳组织中 D_4 受体密度是正常人的 6 倍,而 D_2 、 D_3 受体密度仅比正常人高 10%。Seeman(1992)采用 PET 技术,研究未服用过抗精神病药物的精神分裂症患者,发现其脑内 D_4 受体密度增高,但也有几项研究未发现精神分裂症患者