

• 综 述 •

国外精神分裂症的流行病学研究进展

刘秀芬 黄悦勤 李立明

精神分裂症是一类以基本个性改变、思维、情感行为的分裂,精神活动与环境的不协调为主要特征的一类最常见的精神病,它的发病及一般临床症状与许多因素密切相关,要加深对该病本质的了解,仅限于对个体病人的临床学研究是远远不够的,必须扩大研究范畴,着眼于群体研究。因此,精神分裂症的流行病学研究已成为当代精神分裂症研究工作的一个新领域。作者总结了近几年来国外有关精神分裂症的流行病学研究资料,对精神分裂症的流行病学研究进展进行了综述。

一、研究情况进展:早期的精神分裂症流行病学的研究是粗略和不科学的,随着对精神分裂症的遗传学研究、诊断方法研究的不断发展,人们对这一领域的流行病学研究进入了一个较正确的轨道,尽管这期间还缺乏病因方面的重大突破。20世纪80年代和90年代早期的精神分裂症的流行病学在病例检出和确定方面遇到了严重的方法学问题,例如,①确诊精神分裂症主要依靠自我陈述而不进行现场研究;②人群筛查没有连续的尺度和特征性;③由于精神分裂症的患病率和发病率均较低,因此以人群为基础的研究花费大,而检出血例少;④精神分裂症这一概念是否精确等。这些问题的出现促使人们对研究方法不断修正、完善,近10年来的精神分裂症的研究重点主要为:比较不同人群不同时间发病率、患病率和结局;精神病前驱期的作用和性别的影响;共同发病率和死亡率;遗传危险因素和环境危险因素。

过去10年间发展了与新诊断标准有关的两种评估方法。即美国国立精神卫生研究所诊断询问表(DIS)及由世界卫生组织、美国酒精、药品滥用控制部门和精神卫生机构共同形成的国际诊断调查,它们均是完全的定式调查,用于与DSM-III-R和ICD-10标准相匹配并可被外行调查人员所使用,但是它们在社区应答者中检出精神障碍的正确性值得怀疑。半定式临床调查,例如精神现状检查第十

版,目前已被并入神经精神病学临床评估计划,包括了精神病理学中很大的一个领域,需要临床技能以获得能够被ICD-10,DSM-III-R和DSM-IV诊断规则处理的资料,神经精神病学临床评价计划和类似的调查适用于作为二阶段的诊断工具,但在现场调查中需要为精神分裂症的病例寻找制订一个相对简单的心理测量学筛查程序。

1. 患病率 患病率对估计疾病负荷是必不可少的,但由于人口学和临床变量的混杂影响使之不适于病因研究,然而,人群间或地区间现患率的重大差异可以了解发病变异和有关危险因素。美国精神卫生研究院支持的五城市流行病学管理区(ECA)课题^[1]报告了以人群为基础的现患率,即由外行调查员利用诊断调查计划(DIS)对五个研究地区的18572个社区样本进行评估,结果发现ECA研究比大多数先前的研究高估了精神分裂症的现患率(时点流行率:≥18岁的社区应答者7%,1年现患率:10%;终生患病率:10%~19%)。与之相比较,也用DIS对香港社区调查^[2]得到了比美国低10倍的精神分裂症流行率(18~64岁的应答者终生患病率1.2%~1.3%),两种结果都应当被认真解释,因为DIS诊断不能排除假阳性。因此研究必须谨慎严密。在这个地区精神病学家用一种经过修改的现状检测的描述方式审查了所有DIS阳性应答者中的75%及DIS阴性应答者分层样本中相同百分比的人数,结果表明:时点患病率为4.6%,终生患病率为6.4%^[3],在最近的发病率调查^[4]中,一个包括了8098名社区应答者的分层样本经国际诊断审查组织用一种经过修改的描述方式进行审查,得出1年的非情感性精神病(包括精神分裂症、精神分裂型障碍、情感分裂障碍、妄想症及不典型性精神病)的患病率估计为5%(15~54岁的应答者)。

Torrey^[5]总结了70多个发表的精神分裂症现患率调查结果,同时指出即使去除诊断与设计不符的影响,人群间该率也会至少相差10倍以上。对既往患病率资料进行Meta分析在方法学上可能靠不住,因此WHO在协调管理和进行国际资助时应认真考

虑,对既往报告过高或过低的人群(如印度、南太平洋、瑞典北部)应采用精选的样本和诊断技术重新进行患病率调查,同时对一些特殊危险因素进行专门研究以增强结果的准确性。

2. 发病率 发病率对研究病因和危险因素可以提供十分有用的线索。时至今日,只有世界卫生组织严重精神障碍的结局及决定因素调查^[6]采用标准的病例发现和评估方法在8个集中地区获得了不同人群同时期可比较的发病率资料。发病率资料中,1 022例病人中86%的患者精神分裂症发于初次调查前一年,因此,初次调查的发病率可看作为“真实”发病率近似值。这个结果表明按照ICD-9及计算机规则系统(CATEGGO)诊断为精神分裂症者首次调查的发病率变化范围很窄,年龄别和性别年发病率变化从夏威夷火奴鲁鲁人群(15~54岁)的0.61‰到印度农村地区的0.42‰($P < 0.001$),但是严格定义的CATEGOS+病例亚组的发病率(具有精神分裂症第一级症状)范围从丹麦的0.07‰到英国诺丁安的0.14‰,差异不显著,在所有地区中,15~24岁的男性和35~54岁组女性均超过了描述的范围,15~54岁年龄组男性女性的预期发病几乎相等(致病危险性),结论表明不同人群样本精神分裂症综合征发病率有惊人的相似,这个结果就对公认的环境因素和遗传因素的影响提出质疑。

3. 移民流行病学资料 最近的报告指出出生在英国加勒比黑人尤其是第二代移民中首次入院和首次访视的精神分裂症发病率特别高(达10倍),在英国一个地区精神病院所有少数民族精神分裂症研究也表明,少数民族与白人发病率之比为3:6,类似的结果在对从南美北部苏利南和荷兰的安地列斯群岛遇到的荷兰移民的研究中也已有报道,迄今为止提出的唯一的解释主要针对英国的加勒比黑人,在加勒比黑人病人中许多都是1958年3月出生的,他们在胚胎时期恰逢1957年秋季的流感大流行,据测流感可能是病因之一。但这些假说均没有证实。然而一项最新的研究^[7]发现,在英国出生的证实有精神分裂症的加勒比的同胞中患精神分裂症的危险性非常大。但由于在英国的加勒比的真实人口数目和年龄结构分布不确定,所以,这一证据是不足以说明问题的。

4. 精神分裂症的发病趋势 1985年以来,一些已发表报道指出在英国、丹麦、新西兰过去30年中精神分裂症首次确诊的发病率有一个很大的下降。不久前,在加拿大及爱尔兰偏远地区类似的趋势也

被描述出来,报道的发病率下降的幅度居于20世纪60年代晚期与80年代中期之间($\geq 40\%$),但是在所有研究中这种趋势并不一致。Munk-jrgensen, Der等人的研究表明,女性发病较晚的或发病时间不确定这个趋势更明显,但按de Alarcon等人的研究,青年男子这个趋势更明显;或是不论男女及所有年龄组人群中这个趋势都是相同的。且这个趋势已被丹麦、苏格兰、英格兰、威尔士的国家统计局证实了,但在地方或地区病例登记资料中还未见重复答案,迄今为止五个人已出版的注册研究中,三个已报道有下降趋势,一个已证实发病率有上升趋势,一个表明发病率没有变化,一个病例总结研究表明发病率并没有下降。另外,除了精神分裂症的发病率下降以外,同时期同一地区还发生了许多其它的变化,精神病床位总数,首次入院总人数,情感精神病,神经症和人格障碍的首次入院人数发生了较大幅度的下降。但是也有人对这一结论有所怀疑,他们认为许多因素都能导致发病率下降这一假阳性结果。

二、危险因素:精神分裂症的家族聚集性已被承认为一个单一的精神障碍明确的危险因素。但是,证据表明,遗传易感性是必要的,但对精神分裂症病因来说这并不是很充分的,最近的研究已经开始关注起可能的环境因素的影响了,在过去的10年中危险因素研究主要关注于生命早期特别是产前和前辈发生的精神分裂症,“神经发育”研究由此构成了。

1. 产科并发症 有关产前、产中脑损伤(产科并发症或产科事件)的性质和影响的证据被McNeil进行总结,从发展中国家迁到世界上的发达地区的移民的后代中精神分裂症发病率增长这一事实可被Warur假说^[8]解释,即移民中育龄妇女营养状况改善使头盆不称造成产科并发症的危险性增加,进一步由于良好的产科和新生儿护理技术又使这些新生儿生存率提高,导致了日后精神分裂症的出现。这一事实如果被证实,将会为精神分裂症的流行病学研究提供一个重要的线索。

2. 出生季节和孕母流感 1929年Tramer首次描述精神分裂症患者出生的季节性,许多研究都报告说无论南半球还是北半球,精神分裂症患者都是冬天出生者多,认为季节因素与精神分裂症危险轻度增加有联系的证据虽不充分,但还没有被其它争论彻底击倒,这些争论认为季节性可能是所谓的“年龄别发病率与年龄别流行率效应”所导致的人为的结果^[9]。

出生季节性问题在1957年流感A2型大流行时

期得到了新的解释,其时,处于怀孕中期的女性,后代中精神分裂症发病过多。许多的研究也证实了自从二次世界大战以来发生的流感流行而带来的类似的影响,据估计:“流感因素”的“易感窗口”在妊娠第三个月到第七个月之间。两个试图为在妊娠中期真正感染了流感病毒的女性的后代中精神分裂症的超发病率提供直接证据的研究却产生了相反的或无说服力的结果,然而,既然孕中期对胚胎发育是个关键时期,那么可能会干扰脑发育和分化的外来因子就不大可能只限于流感病毒。同样孕中期神经发育受损的影响也不能只表现为成人精神分裂症。一项例外的研究报道到:在 1944~1945 年遭受了战时饥荒的荷兰妇女的女儿发生精神分裂症的相对危险性增加了 2.56(不包括男性后代)^[10],但实际上尚无证据表明胚胎脑发育过程中的损害或缺陷是可能病因和影响因素。对此还需进一步研究。

3. 童年及发病前的性格预测因素 前瞻性的收集英国 1946 年全国出生队列样本($n=5362$)所获资料相对无偏性地证实精神分裂症病人病前存在早期行为障碍^[11]。该研究显示成年期患精神分裂症的儿童($n=30$)与一般人群相比,生长发育有差别($OR=2.1\sim 5.8$),且有较多的语言和教育问题、社会性焦虑及离群索居的表现,他们的母亲在技能方面的得分也低于平均水平。

4. 性别的影响 在精神分裂症性别以及男女在发病年龄上的差异在过去十年间已得到了极大的关注,不同研究都得到了一致看法^[12],即男性发病平均比女性早 2~3 年,且有一些调查发现男性脑畸形而导致发病的机率增加^[13],另外一些调查依靠从动物研究所获得的实验数据而作出了女性雌激素有保护作用的假说^[14]。但这类研究忽略了婚姻状况、病前性格等因素与变量的交互作用,例如对 ECA 研究人群追踪一年发现,男性未婚者发展为精神分裂症者的相对危险性高出已婚者 50 倍,而女性只高出 15 倍^[15],婚姻状况作为一个危险因素或危险修饰的潜在作用值得进一步研究。

三、病程及结局:

1. 首次发作的精神病 对首次发作的精神病进行研究是基于早期干预可能改善部分病人的预后,一些正在进行的前瞻性研究(Mclean 研究、山村医院研究、苏格兰人研究及 Northwick 公园研究)提出大约有 20% 符合精神分裂症标准的初发病人(发病在任何年龄)在 6~12 个月内能够恢复健康,在接下来的 4~5 年间均未复发,在发病最初两年中,有 1/3

的病人病情有好转,但是如果在青少年就发病则可能慢性化。

2. 不同文化间的比较 至今没有哪一个人群或哪一种文化中已被证实不存在精神分裂症,尽管并没有证据表明文化能在精神分裂症病因学中起到什么作用,但是许多研究表明文化对疾病病程及结局有一定的影响。WHO 已经证实发展中国家精神分裂症的病程和结局好于发达国家,这个研究发现哥伦比亚、印度和尼日利亚病人痊愈或明显恢复的比例高于发达国家。因此,不同文化之间病程和结局的差异可能更普遍,一方面是由于精神社会因素(信仰及期望,社会支持系统在精神疾患早期的非诬蔑性混乱的作用)的系统影响,也可能是由于尚未辨明的病因影响中枢神经系统的功能所导致的。

四、小结:精神分裂症的流行病学的许多问题都是通过临床或生物学研究提出的,同时,流行病学调查结果如精神分裂症病人出生与流行性感冒流行的关系,又为生物学研究提供了新的课题。虽然流行病学与临床研究的相互作用不断增加,但仍有如下方法学方面的问题未被解决,这些问题包括:①精神分裂症及其亚型诊断的可操作标准。②寻找病例。③样本量和统计效力。④足够的对照及比较人群的可用性。⑤分母资料。⑥资料收集和评价方法,方法学障碍可能使许多研究得出不一致的结果,如不同人群、时间的发病率变异,环境危险因素的作用不同等。已有足够的流行病学证据表明精神分裂症的发生非常广泛,但遗传、神经发育及环境对病因所起的作用的程度和本质仍然是不清楚的,过去十年的流行病学研究已经探索出了研究该病的潜在线索,如出生的季节性、病毒或产伤的影响,第二代移民中的较高的发病率以及发病率有下降趋势等问题很明显,是未来研究优先考虑的问题,但长期的研究方向可能主要关注于由生物学、遗传学研究提出的潜在危险因素和标记物的人群分布和对行为的影响,而非仅靠有限的临床样本进行的研究。

参 考 文 献

- 1 Keith SJ, Regier DA, Rae DS. Schizophrenic disorders. In: Robins LN, Regier DA, eds. Psychiatric disorders in America: The epidemiologic catchment area study. New York, NY: The Free Press, 1991: 33-52.
- 2 Chen CN, Wong J, Lee N, et al. The Shatin Community Mental Health Survey in Hong Kong. II. Major findings. Arch Gen Psychiatry, 1993, 50: 125.

3 VonKorff M, Nestadt G, Romanoski A, et al. Prevalence of treated and untreated DSM- III schizophrenia: results of a two- stage community survey. J Nerv Ment Dis, 1985, 173: 577.

4 Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12- month prevalence of DSM - III- R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry, 1994, 51: 8.

5 Torrey EF. Prevalence studies in schizophrenia. Br J Psychiatry, 1987, 150: 598.

6 Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence, and course in different cultures. A World Health Organization ten- country study. Psychol Med Monogr Suppl, 1992, 20: 1.

7 Sugarman PA, Craufurd D. Schizophrenia in the Afro- Caribbean community. Br J Psychiatry, 1994, 164: 474.

8 Warner R. Time trends in schizophrenia: cephalo- pelvic disproportion as a risk factor. Schizophr Bull (in press).

9 Lewis MS. Age incidence and schizophrenia. Part I : The season of birth controversy, Part II : Beyond age incidence. Schizophr Bull, 1989, 15: 59.

10 Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the dutch hunger winter of 1944- 1945. Arch Gen Psychiatry, 1992, 49: 983.

11 Jones P, Rodgers B, Murray R, et al. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet, 1994, 344: 1398.

12 Murray RM, O' Callaghan E, Castle DJ, et al. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. Schizophr Bull, 1992, 18: 319.

13 Hambrecht M, Maurer K, Hifner H, et al. Transnational stability of gender differences in schizophrenia? An analysis based on the WHO study on determinants of outcome of severe mental disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1992, 242: 6.

14 Hifner H, Riecher- Rissler A, an der Heiden W, et al. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. Psychol Med, 1993, 23: 925.

15 Tien AY, Eaton WW. Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. Arch Gen Psychiatry, 1992, 49: 37.

(收稿: 1998- 06- 10 修回: 1998- 07- 28)

普乐林致一过性血红蛋白尿一例

常景梅

患者, 男性, 75岁, 离休干部, 因反复发作性心悸、胸闷7年, 头昏一月余, 于1996年7月8日入院。住院诊断: ①冠心病, 阵发性心房纤颤; ②高血压病; ③颈椎病。患者于1997年3月24日因胸闷、心绞痛, 给予5%G·S 250ml+ 普乐林 200mg, 静脉滴注, 每日一次, 同时口服地奥心血康, 心律平, 西比灵, 鲁南安康和舒脑宁。4月4日上午10时许在输普乐林过程中, 患者自觉头昏, 腰部明显胀痛, 伴全身乏力, 小便呈淡酱油色, 无尿频、尿急和尿痛现象, 亦无畏寒、发热。体检: T 36. 4℃, P 76次/分, BP 140/90mmHg, 精神欠佳, 神清, 皮肤、巩膜未见黄染。心、肺、腹部均(-)。腰肌压痛(-), 双肾区叩击痛(-)。化验检查: 尿10项结果: 潜血 $\#$, 尿糖+, 红

血球(-), 白血球0~1, 尿胆红素+, 尿胆元 \pm 。尿三杯试验结果: 第一杯白血球1~2, 第二杯白血球2~4, 第三杯白血球0~1, 即刻停用普乐林, 其他治疗不变, 未作特殊处理。患者否认用过诸如奎宁、磺胺类、呋喃妥因及各种解热镇痛药。亦未进食蚕豆。以往无类似情况发生, 停用普乐林后经观察32小时, 患者自觉症状消失, 尿10项化验结果阴性。

讨论: 普乐林(批号970317)具有血管扩张作用, 由于对冠状动脉的扩张作用, 而使心肌耗氧量降低, 并具有活血化瘀作用, 改善循环, 因副作用少而广泛用于心、脑血管疾病。该患者在应用普乐林过程中出现一过性血红蛋白尿而停药后自觉症状逐渐消失, 尿化验检查正常, 故考虑患者发生一过性血红蛋白尿与普乐林有关。其机理尚不清楚, 有待进一步研究。

作者单位: 广西壮族自治区江滨医院 南宁 530021

(收稿: 1998- 08- 24)