

药物诱发的精神分裂症和

精神分裂症：接触点

SUBSTANCE-INDUCED PSYCHOSIS AND SCHIZOPHRENIA: THE INTERACTION POINT

药物滥用的一个最严重的并发症是诱发性精神病。它们的发生频率从5.2%到100%不等，取决于药物的类型。本审查报告提供了关于诱导性精神病和精神分裂症的相似性和差异的相关数据和讨论。讨论了可能的共同致病途径、临床差异的可能性以及在这方面的主要困难。还讨论了将诱导精神分裂症转变为精神分裂症的问题以及区别对待治疗策略的重要性。

关键词：诱发性精神病；精神分裂症；吸毒成瘾。

One of the most severe complications of narcotic drugs misuse are induced psychotic disorders. Their frequency is varies from 5.2 to 100% and depends on the type of drug. This review provides current data and discussion on the similarities and differences between induced psychosis and schizophrenia. Possible interaction of pathogenic pathways, the possibility of differentiation at the clinical level and the main difficulties in clear diagnostic are discussed. The problem of transformation of induced psychoses into schizophrenia and the significance of differentiated treatment are also considered.

Keywords: substance induced psychoses; schizophrenia; substance-related disorders.

根据世界卫生组织的资料，世界上吸毒者的人数正在不断增加[1]。根据 *European Monitoring Center for Drugs and Drug Addictions* 的报告，我们地区毒品的使用结构提出了大麻素（约70%），可卡因（10%），海洛因（5%），苯丙胺（6%）和其他精神活性物质-

表面活性剂（9%）。此外，每年检测到约50种新的表面活性剂，其中最多的是合成的卡西酮和合成的大麻素[2]。俄罗斯的趋势重复了全球的趋势[3]。全球COVID-19大流行和

相关的限制性措施对脆弱的吸毒人群产生了负面影响，并增加了所使用的精神活性物质的数量和并发症的发生率[4]。

药物滥用最危险的并发症之一是诱导性精神病（IPD）。急诊科需要住院治疗的所有急性药物中毒中这种并发症的发生率为6.3%（5529人的样本，10个欧洲国家中有16个中心，*The European Drug Emergencies Network*研究小组）[5]。同时一般的吸毒人群中，某些物质的精神病并发症发生率可以达到100%（表1总结了使用各种精神活性物质而患上诱发性精神病的风险）[6]。

按临床表现精神活性物质诱发的精神病是最精神分裂的，最早是在20世纪中叶描述的[11, 12]。人们早就知道，使用麻醉剂会使精神分裂症的风险增加很多倍。这一临床特点一方面提出了诱导性失调症和精神分裂症发展的可能类似机制的问题，另一方面，它提出了一个关于微分诊断的可能性和可行性的讨论。目前正在积极讨论这一个问题 [13-15]。本条将继续进行这一讨论，并根据当代文献资料审查与疾病有关的数据的理论汇合点。

神经生物学接触点

精神分裂症样精神病只能引起那些表面活性剂，就增加纹状体中多巴胺的释放[16, 17]。因此可卡因减少了多巴胺的再摄取，苯丙胺和甲基苯丙胺直接增加了多巴胺的释放。其他物质间接影响：大麻素-通过内源性大麻素系统，致幻剂（MDMA）- 通过激动剂对血清素5-HT_{2A}和抑制血清素转运蛋白和解离性物质（氯胺酮，苯环利定）- 通过与NMDA受体拮抗，也会增加多巴胺的释放[18]（表2）。

此外，研究了由解离性物质引起的精神病以及与谷氨酸能传递的变化有关的精神病，开启了精神分裂症发病机理研究的新方向-谷氨酸理论[19]。

所有用于精神分裂症的动物模型，也用于新药的临床试验，这些是麻醉性表面活性剂诱发的状态。同时，苯丙胺的引入导致潜在抑制的缺陷，工作记忆量的减少，但不会引起社交互动或其他负面症状的干扰，以及苯环利定和氯胺酮的引入明显的精神运动性激动，也会引起亲社会活动的减少和其他负面症状[20]。这强调了多巴胺活性表面活性剂对阳性精神病性症状和谷氨酸盐活性表面活性剂（生产性症状，阴性症状和认知症状）的影响更大。

另外，在产前损伤腹侧海马的实验中显示了诱发性精神病和精神分裂症的一般神经生物学机制[21]。然而，没有足够的工作来证明神经元微分诊断标记的存在。这些状态的诊断和区分只在临床层面进行。

临床水平的接触点

精神分裂症频谱疾病和IPD的常见症状是妄想，幻觉，躁动和其他阳性症状。现代诊断系统建议使用2个主要标准进行鉴别诊断（表2）：

- 1) 与使用具有潜在精神病潜力的精神活性物质存在因果关系，
- 2) 持续存在精神病症状。

ICD-10(国际疾病分类学-10)提供了两种描述IPD的主要类别- 这些是F1x.5精神病（应在2周内首次出现，并且持续时间不超过6个月），以及F1x.7残留的精神病或精神病（首次出现（延迟）出现）（它开始较晚，在认知和情感障碍中更明显，在建立因果关系时始终需要特别注意。ICD-10(国际疾病分类学)中的时间标准取自从人口数据中获得的大量样本。第二种诊断类别代表了各种各样的情况，边界各不相同，因此在实践中很少使用，并且未包含在新版ICD中。

ICD-11(国际疾病分类学-11)假定分配了一种诊断类别- 精神病，除了限制需要阐明的时间标准外，它还为精神分裂症和其他原发性精神病的鉴别诊断提供了明确的参数。CD-11背后的想法假定，毫无疑问，精神分裂症的诊断是可取的。该建议对应于精神病发作前首次入院之前频繁使用精神活性物质（根据Brunnete M. F. 等人（2018年）[22]，该数字达到50%）。

鉴于这些诊断困难，讨论了引入新的单独的疾病学单元- 与精神活性物质有关的外源性精神病的问题。它被理解为具有精神病理学特征的另一种精神病性疾病，可以清楚地将其与精神分裂症区分开。这种精神病的特征是意识状态改变，迫害妄想，视觉和运动觉幻觉，冲动和精神运动性躁动，情感和消极症状，无所不在的普遍感觉以及对一个人状况的持续批评态度。通常，妄是由世界特征性的“感觉化”导致的异常感知的继发因素[23]。

还进行了一些尝试来寻找其他心理病理和社会人口统计学差异，这些差异将有助于在初级保健就诊阶段区分IPD和精神分裂症谱系障碍（表3）。

通常，IPD患者的社会人口统计学“肖像”以男性为代表，精神病发作的发生相对较晚，病前教育水平较低，并伴有特征性行为的合并性反社会人格障碍的发生率更高回忆的模式（更多的是创伤和违法行为）。原发性精神病患者亚组的精神病理学特征包括对精神分裂症的遗传负担更大代表的背景，其对疾病的严重程度较低，精神病的正，负症状更为明显。

详细分析IPR Mendeleevich V. D.

（2014年）指出在20世纪初，知识产权与传统的天然表面活性剂（吗啡，可卡因，天然大麻素等）有关，从而确定了精神病的中度性质，使区分精神分裂症和知识产权成为可能（例如，基于 *«hexogen model of Karl Bonhoeffer»* [33]）。进入21世纪，由于高效新型合成表面活性剂的滥用，IPR的问题发生了变化，使IPR的临床更加尖锐，临床和精神病理诊断问题更加复杂[34]。

此外，临床上重要的是在DSM-V *Hallu-cinogen Persisting Perception Disorder* (HPPD)

，这是与致幻剂相关的另一种IPR类型。它的临床特征是存在心理感觉性视觉障碍（例如几何幻觉，对视野周围运动的错误认识，物体周围的“光晕”，宏观和显微活动，“视觉雪”等），它们有所不同幻觉的影响，并且在使用抗精神病药后并未减少[35]。这可能是由于HPPD是由于血清素能神经递质系统失调引起的[36]。同时，有研究表明，HPPD和精神分裂症的联合使用可降低精神分裂症阴性症状的严重程度[37]。

诱发性精神病向精神分裂症的转化

IPR诊断的临床结构是不稳定的，并且在对该类患者的长期前瞻性研究中，可以观察到IPR初始诊断向精神分裂症和其他慢性精神障碍的转化。反向转换是不可能的，因为精神分裂症主要被认为是一种慢性精神障碍，确诊为精神分裂症的患者中任何精神病症状的加重将被明确地解释为精神分裂症的加重，即使这是由使用精神活性物质引起的。

IPR转化为精神分裂症的统计学问题已经在许多研究中得到解决。因此在第一个P. L. M. Caton, et al. (2007) 研究中一项为期一年的前瞻性研究中，对319名接受IPR治疗的患者进行了抽样调查，结果发现1年后，25%的诊断结果转变为精神分裂症。大多数情况下，对于病前功能低下、精神分裂症遗传率高、病情严重程度低的患者，诊断需要改变。此外，在对一些斯堪的纳维亚国家（丹麦[38]、瑞典[39]和芬兰[40]）的国家队列进行分析后，得出了关于这一问题的重要结论。这些国家在其医疗网络中拥有所有患者的数字化数据库，并且可以对大量人口样本得出结论。例如，根据丹麦国家队列研究的结果（6788名患者，从1994年到2014年的观察），大麻素类药物5年内转化为精神分裂症的风险为30%，迷幻剂20%，安非他明15%[38]。

研究还表明，共存病毒性肝炎的存在既增加了IPR的风险，又增加了其转化为精神分裂症的风险[41]。

最近对该主题进行的荟萃分析发现，IPR向精神分裂症的平均转化率为25%（95%CI 18-35%）。转化为精神分裂症的最大风险在于IPR，与使用大麻素（34%），致幻剂（26%）和苯丙胺（22%）有关系。与阿片类药物（12%），乙醇（10%）和镇静剂（9%）相关的IPRs相关的转化风险相对较低，这显然与它们对多巴胺神经递质系统的影响程度较低有关[42]。

治疗方法的接触点

抗精神病药是治疗精神分裂症和精神分裂症最有效的药物。其减轻症状的作用与纹状体突触后D2受体的阻断有关。

IPR治疗以及精神分裂症治疗的现有研究和荟萃分析均未发现第二代抗精神病药物优于第一代抗精神病药物，尽管第二代抗精神病药物的耐受性更好[43-45]。IPR治疗建议中，与精神分裂症治疗建议相反，假设抗精神病药物治疗持续时间较短，在拒绝反复使用精神活性物质时，稳定病情的可能性较大[46]。二级预防应侧重于知识产权方面的减少伤害战略。例如，精神病发作后继续使用大麻与复发风险增加和预后较差有关[47]。

结论

因此，诱发性精神病性障碍与精神分裂症在发病机制和病理学临床表现上非常相似。现有的诊断技术只能部分地在两者之间划出一个界限，而诱发的精神病性障碍转化为精神分裂症是允许的。不幸的是，传统的精神病理学方法在使用新的精神活性物质方面正在失去其重要性，而新的精神活性物质往往会在精神分裂症门诊引起诱发性精神障碍。今后的研究还需要找到区分这些状况的明确方法。

表 1

使用各种表面活性剂开发IPR的风险

麻醉表面活性剂类型	源	分析类型	发展IPR风险
甲基苯丙胺	Lecomte T., et al. (2018)	荟萃分析 (包括17个研究)	36, 5%
安非他命	Smith M.J., et al. (2009)	前瞻性研究 (467人, 19年的随访)	偶尔使用5.2% 严重成瘾综合征的100%
阿片类	Smith M.J., et al. (2009)	前瞻性研究 (467人, 19年的随访)	偶尔使用6, 7% 严重成瘾综合征的58, 2%
合成大麻素	Hobbs M., et al. (2018)	系统评价;	40% (15%寻求帮助)
天然大麻素	Ragazzi T.C.C., et al. (2018)	系统评价;	0, 5-5%
可卡因	Roncero C., et al. (2017)	回顾性分析	48.4% (6.6%- 触觉幻觉)

表 2

ICD-10, ICD-11和DSM-V中的IPR标准

变数	ICD-10 F1x. 5精神病	ICD-10 F1x. 7残留的精神 病或迟发的 (迟发 的) 精神病	ICD-11	DSM-V
首次亮相时间	使用表面活性剂后2 周内	两周后	使用表面活性剂期间或 之后*。此外, 使用表面 活性剂的强度和持续时 间应与引起精神病的可能 性相对应。	使用表面活性剂 后1个月内
症状持续时间	10天以上6个月以下	无限长	短时间 *	不超过1个月
主要症状	妄, 幻觉, 情感症状 , 精神运动性躁动	认知能力下降, 回 忆, 情感障碍, 人 格和行为障碍	谵妄、幻觉、思维混乱 、行为严重混乱	妄想和幻觉最为 明显。而且, 你 也没有意识到自 己的痛苦。
补充	-	必须证明精神活性 物质的使用与未来 疾病发展之间的因 果关系。	*目前只有初步版本的IC D- 11可用, 随着进一步发 展, 时间标准应予以澄 清	PAS在病因上应 与新出现的精神 病有关
精神分裂边缘	以下情况下, 从精神 分裂症组、精神分裂 症和妄想障碍中诊断 更为可取: - 精神病症状先于精神 活性物质的使用 - 精神病症状持续6个 月以上	-	下列情况下, 最好从精 神分裂症和其他原发性 精神病性疾病中作出诊 断: - 精神病症状先于精神活 性物质的实际使用 - 与精神活性物质无关的 精神病发作史 - 如果不反复使用表面活 性剂, 精神病的症状会 持续并增加	-

IPR与精神分裂症的社会人口学和心理病理学差异研究

源	研究参数	IPR诊断数据	精神分裂症诊断的证据
Caton P.L.M., et al. (2005)	对400名患者进行为期3年的纵向研究, 美国	1. 患者亲属是否存在成瘾 2. 患者有任何化学成瘾 3. 有视觉幻觉	1. 在负面和正面疾病方面得分高
Caton P.L.M., et al. (2007)	对319名患者进行的为期1年的前瞻性研究, 美国	-	1. 精神分裂症谱系的遗传负担增加 2. 对您的状况不太重要 3. 下病前功能
Mauri M., et al. (2017)	对48位患者的5年纵向研究, 意大利	-	1. 自命不凡的思维量表的更高指标 (BNPS)
Weibell M.A., et al. (2013)	同时研究141例患者, 挪威	1. 受教育程度较低的男人更多 2. PANNS量表更明显的阳性症状	1. 长期未治疗的精神病 2. 精神分裂症合并成瘾的患者症状严重程度更高
Crebbin K., et al. (2009)	人口研究 (1998年至2005年在英格兰北部所有患有原发性精神病发作的患者)	1. 这些患者更有可能在门诊基础上中断治疗。	-
Fraser S., et al. (2012)	一项横断面研究, 对澳大利亚的61名年轻患者 (16-24岁) 进行了原发性精神病发作	1. 对您的状况提出更多批评 2. 更多时候有受伤和法律问题的历史 3. 焦虑症状更明显	-
Pyataeva I.V., et al. (2015)	一项针对21名25岁以下男性精神病发作的男性进行的横断面研究, 俄罗斯	根据“有机”类型和“潜在”特征的实现减少泛化过程	-
Dubatova I., et al. (2018)	一项对158名精神病患者的一次性研究, 俄罗斯	45%的患者在外感器质性诊所 (谵妄、幻觉) 有IPR 55%-具有内源性临床表现	-
Quattrone D., et al (2020)	对905例原发性精神病患者和1235例对照组的回顾性研究	发现阳性症状与大麻使用时间之间存在线性关系, 对于每天服用大剂量高效大麻的使用者, 阳性症状量表得分最高。	与从未使用过大麻的人相比, 从未使用过大麻的人中阴性症状更为普遍