

继续讨论：物质诱导还是物质相关原发性精神病？——对 I.A.Fedotov 等人的回应
SUBSTANCE-INDUCED OR SUBSTANCE-ASSOCIATED PRIMARY PSYCHOSES?
CONTINUING THE DISCUSSION. A RESPONSE TO I.A. Fedotov, et al.

本封致编辑的信将继续《物质诱发精神病和精神分裂症：相互作用点》（Fedotov I.A., Quattrone D., Shustov D.I. Substance-induced psychosis and schizophrenia: the interaction point. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):593-604. doi:10.23888/PAVLOVJ2020284593-604）一文的作者发起的讨论，探讨继发性精神病和精神分裂症之间的异同。

关键词：物质使用；精神病；精神分裂症；早期诊断

This letter to the editor continues the discussion about the similarities and differences between secondary psychosis and schizophrenia, which was initiated by the authors of the article «Substance-induced psychosis and schizophrenia: the interaction point» (Fedotov I.A., Quattrone D., Shustov D.I. Substance-induced psychosis and schizophrenia: the interaction point. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):593-604. doi:10.23888/PAVLOVJ2020284593-604).

Keywords: substance use; psychosis; schizophrenia; early diagnosis.

物质所致精神病性障碍（IPD）是指存在反映精神药物（滥用物质和/或药物）对大脑影响的妄想和/或幻觉，其定义基于临床访谈、体格检查和实验室发现的证据。它是一种严重且常见的药物使用并发症（1），可在中毒或停药期表现出来（2），并可由几种不同的物质引起，包括酒精、可卡因、大麻、安非他明和致幻剂（3）。

由于相对缺乏揭示诱发精神病性障碍自然史的科学证据以及能够将其与精神分裂症区分开来的明确标记，IPD 与“原发性精神病”（特别是精神分裂症）之间的关系长期以来一直是一个有趣并有争议的话题。事实上，目前的美国精神病协会诊断和统计手册（DSM-5）提出了一个区别标准，即只有在最后一次接触相关物质一个月后，精神病持续存在的情况下才会排除 IPD，从而认为是精神分裂症（4）。众所周知，某些物质，特别是大麻，是导致精神分裂症发病和并发症的危险因素，这使精神病和物质使用的概念、诊断和治疗方法更加复杂（5）。

正如最近在本期刊上发表的一篇文章所指出的，精神分裂症和 IPD 可能在多方面相互作用和分化（6）。I.A.Fedotov 等人强调了这两种疾病常见的神经生物学机制：大多数精神活性物质直接或间接导致多巴胺在纹状体中增加，激活负责“正性”精神病症状（幻觉和妄想）的神经回路，这两者都是 IPDs 和精神分裂症的特征（幻觉和妄想）。此外，有些物质可能诱发“负性”症状，尽管这些症状尚未被描述为 IPD 的特征：例如，通过促进谷氨酸的传播，PCP 和氯胺酮已被证明可减少亲社会活动并诱发其他负性症状（7）。所有这些因素使得临床医生在急性表现时更难区分 IPD 和精神分裂症发作。为了帮助临床决策，I.A. Fedotov 等人提供了两种疾病在患者社会人口特征方面的一系列典型差异。他们认为，IPD 患者往往表现为发病较晚和共病的反社会人格障碍，而精神分裂症患者更典型地表现为更加“充分的”正性和负性症状以及有精神分裂症家族史（6）。

在这封致编辑的信中，我们想进一步讨论这个话题，强调诊断时难以区分 IPD 和精神分裂症，这一问题也在其他多学科精神病和药物使用研究中出现，以及对使用药物的患者的精神病发作的早期管理的潜在影响。首先，有新的证据支持 IPD 和精神分裂症是两个有明确定义的独立实体。首先，在神经生物学上，2014 年发表的一项正电子发射断层扫描（PET）研究显示，诱导性精神病患者的后扣带回和楔前叶代谢亢进，而尽管服用了相同的物质，精神分裂症患者则没有代谢亢进；这似乎支持正性症状在 IPD 中占优势的已知信息（8）。其次，精神分裂症的易感性在很大程度上是由基因决定的，而患 IPD 的一个必要原因是使用物质（即，这是一个更加“由环境决定”的病症）。例如，精神分裂症在同双胞胎中有 50% 的一致性（9），约 40 个候选基因已被识别出来，这支持精神分裂症的神经发育假说（2）。这

些发现表明，虽然精神分裂症和 IPD 不能简单地通过观察症状和人口统计学特征来区分，但它们似乎在病因学方面有独特的表现（7）。

然而，这还不足以解释物质滥用和精神分裂症的高共发率。事实上，精神分裂症患者药物使用障碍的患病率明显高于普通人群（10）。泰国一家药物滥用机构发现，其 25% 的患者患有精神分裂症（11）。解释这种重叠的第一个理论涉及“两击”遗传-环境模型，该模型假设预先存在的神经生物学易感性会与诱发精神分裂症的物质等环境因素协同作用（12）。另一个理论认为，精神分裂症患者滥用物质的风险更高，因为他们的认知能力和社会功能较差，并且存在社会（贫困）和其他累积因素（13）。相反，1999 年提出的“奖赏缺陷综合征”认为奖赏回路中存在一种常见的功能障碍，导致患者以物质作为补偿手段进行“自我药物治疗”（14）。类似地，“自我药物治疗”模型认为精神病患者寻求特定物质的作用，以减轻疼痛症状或药物副作用（15）。最后，我们想强调由 Khokhar J.Y. 等人提出的统一假设：根据他们的观点，拥有患精神病风险的患者在物质滥用方面存在共同的易感性；遗传风险和早期环境损害的协同作用会产生功能失调的中脑皮质边缘大脑奖赏回路，这将使“精神病前期”（高风险）的青少年更倾向于使用物质；在最后一个例子中，使用这些药物将在有易感性的个体中引发精神分裂症发作（16）。

这些理论虽然需要更多的实证支持，但其显示有希望理解 IPD 和精神分裂症之间复杂的相互关系，并且可将精神病视为一个谱系而不是一个单一的实体（17）。事实上，IPD 转化为精神分裂症的比率很高。一项基于瑞典国家注册中心的研究显示，有 11% 的 IPD 患者随后被诊断为精神分裂症（18）。另一项以 6788 人为样本的研究显示，IPD 患者在 20 年内转化为精神分裂症或双相障碍的比率为 32.2%（19）。如此高的转换率使得在早期（若有可能，在第一次临床表现时）诊断鉴别精神分裂症和 IPD 的必要性更加迫切。

另一方面，在中国进行的一项研究对出现 IPD 的个体进行了追踪调查，结果发现，持续性精神病症状在那些有精神疾病家族史、较早开始使用非法药物和较长时间使用非法药物史的人中更为常见（20）。此外，滥用物质的性质和物质使用的严重程度都会影响精神分裂症的发展（18）。

然而，我们想强调的是，缺乏这些因素并不能排除患有原发性精神病。我们一定要依赖稀有的证据来进行准确的诊断和预后判断，以及预测向精神分裂症转变的风险。为什么做出这样的预测如此重要？精神分裂症是一种使人衰弱的诊断，严重影响着全世界数百万人的生活质量（21），并伴随着高发病率和早期死亡率（22）。延迟开始有效的治疗可能会产生不幸和不可逆转的后果，部分是因为会增加进行性脑损伤的风险，这可能会使预后无望（23）。

我们想提出一个问题作为最后的思考，并邀请同行们加入讨论：是否每一个与物质有关的首发精神病都应该被视为原发性精神病？