



## 新冠肺炎所致精神病：青年精神科医生的新挑战

从各种意义上而言，新冠肺炎（COVID-19）大流行范围依然广泛，其对心理健康的影响依旧巨大，席卷全球。各类新冠肺炎所致精神障碍的新发和加重病例均有报道，从适应障碍到精神病，不一而足。

其中提及了系统性妄想、情感症状和自我伤害念头等多种临床症状，需延长住院时间，接受住院治疗。人们提出了很多致病模型，包括直接感染神经系统、细胞因子风暴或暴露潜在易感性，但需要进一步研究。现已证明传统的抗精神病药物疗效显著，但是应当特别注意药物之间的相互作用，谨慎观察是否有合并症和副作用。

我们与全球青年精神科医生特别工作组合作，在本文阐述了我们的观点。

**关键词：**新冠肺炎大流行，心理健康，精神病性障碍，神经生物学，抗精神病药

新冠肺炎（COVID-19）全球大流行始于 2019 年年末，不久便蔓延全球，对全人类的影响超过感染本身。令人忧心但至关重要的是，心理健康问题逐渐增多，其发病率逐步升高，这些负担已发展到不可思议的程度，引发全球关注。显而易见，这一涉及全球心理健康的公共健康问题已经吸引了众多临床医生和研究人员的目光；世界范围内已有诸多文献发表。有研究报道了神经性谱系障碍和精神病谱系障碍，本文探讨了新冠肺炎相关精神病和精神病反应/恶化的现有文献，其中包括神经生物学机制和相关治疗。本文的目的是回顾最初公布的新冠肺炎所致精神病数据，并探讨这些数据对理论和实践的影响。我们与全球青年精神科医生特别工作组合作，在本文中阐述了我们的观点。

### 新冠肺炎所致精神病的神经生物学特征机制

确定一种罕见转归的因果关系，困难重重，必须开展更加广泛的实验性研究。过去病毒大流行的历史研究和推断存在神经生物学表现的现有小型新冠肺炎研究表明，SARS-CoV-2 感染与精神病之间存在因果关系。然而，确定既往无症状者新发精神病是源自病毒的直接神经营养作用，还是由于精神病易感人群暴露，都需要进一步确认。过去，人们对精神病患者病毒与免疫失调之间的关系进行了充分的研究[1]，尤其在早期子宫内发育阶段。最近，一项新冠肺炎所致精神病报告病例的批判性评价，提出几个新冠肺炎患者罹患精神病的潜在机制假设[2]。难以区分这些精神状态改变是全身感染的后遗症、直接神经侵犯、遗传易感性人群应激诱发倾向，还是上述因素的共同作用，需进一步研究。本文探讨了以下潜在机制：

**A. 神经系统直接感染。**ACE-2 是 SARS-CoV-2 细胞内侵犯至关重要的关键受体，也在大脑神经细胞上表达。探索性报告显示，ACE2 转基因小鼠鼻内接种 SARS-CoV-1 后感染，出现神经元损失以及大脑胶质细胞和星形胶质细胞的促炎信号上调[3]。已有文献报道新冠肺炎患者脑脊液（CSF）出现 SARS-CoV-2 RNA 微小侵犯的可能性[4]，这种急性神经营养性侵犯可引发神经精神症状。

**B. 细胞因子风暴和促炎反应。**目前有些可以解释新冠肺炎患者罹患精神病、公认度较高的假说，其中一种是“细胞因子风暴”——某些重症患者可能发生的全身过度炎症。有研

究报道称，在新冠肺炎急性期，C-反应蛋白（CRP）、血清铁蛋白和白介素等炎症标志物升高，而这些标志物与疾病的严重程度相关[5]。过去，人们已对与原发性精神病性障碍及细胞因子失调相关的神经生物学机制展开了充分的荟萃分析。精神分裂症与包括细胞因子水平在内的免疫系统功能异常有关[6]。少量细胞因子水平升高也许是急性期的状态标志物（IL-6、IL-1 $\beta$ 和TGF- $\beta$ ），而IL-12、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 水平升高可能是炎症的特征标志物[5]。新冠肺炎研究显示，有大量证据表明，感染期间促炎细胞因子水平升高。此外，某些新冠肺炎患者可能出现细胞因子风暴[7]，引起免疫失调，易出现精神状态改变。

**C. 自身免疫和医源性因素。**另一种潜在机制是宿主自身抗原的分子模拟假说，也许能进一步促发神经精神后遗症。CoV感染可误导易感者的宿主免疫反应，使其促进自身免疫，可诱发中枢神经系统（CNS）神经元级联性死亡[8]。某些新冠治疗药物可诱发精神病发作。过去有大量文献报道皮质类固醇所致精神病[9]。在SARS CoV-1感染急性期期间，使用大剂量皮质类固醇或喹诺酮带来的潜在风险，证明了合理用药的必要性。

**D. 潜在易感性暴露。**新冠肺炎是一种已知的社会心理应激源，大流行期间，这种应激状态加剧，可诱发精神病，应激与精神病之间的关系早已得到确认。药物滥用增多、孤立、社会剥夺和社会经济困境会让精神病的其他病因暴露无遗[10]。

## 临床表现

各种报告声称，人们在大流行期间出现的精神病症状，可能是大流行带来的深重痛苦造成的[11-14]。此类精神病发作通常表现为幻觉和妄想，而幻觉和妄想主要与新冠有关。例如，Huarcaya-Victoria、Herrera和Castillo（2020）报告了一例病例听到一个声音持续命令她去接受新冠检测。Valdés-Flrido及其同事（2020）也报告了一系列由目前大流行病带来的痛苦所引发的四种短暂的反应性精神病，症状包括妄想自己的家人感染新冠病毒、十分担心自己是具有传染性的无症状携带者、情绪反应增加。Rentero及其同事（2020）认为，由大流行诱发的精神病的特征是精神病症状亚急性发作、使用低剂量抗精神病药后迅速康复。

Brown等人（2020）也探讨了新冠肺炎对精神病的影响，发病率为0.9%至4%。文中提到精神病与病毒感染治疗措施的关系，谈到在这层关系背后存在心理社会应激的潜在作用。

另一方面，与新冠肺炎感染相关的精神病发作似乎具有快速恢复的特点，使用低剂量抗精神病药物后好像能够缓解[16-19]。新冠肺炎相关精神病的其他症状还包括各种感官出现幻觉、妄想和言语混乱；然而，在这些病例中，行为异常和意识错乱特征似乎更为显著[20,21]。此外，也可能发生意识错乱症状，但可能与既往接受重症监护室（ICU）治疗和新冠肺炎感染临床表现的关系更密切[18]。尽管如此，应当强调的是，尚不明确新冠肺炎与精神病之间是否存在直接的生物学关系[19,22]。

**情感性精神病举例：**A.Correa-Palacio等人（2020）报告了1例43岁男性病例，有攻击性侮辱行为史（身体和语言上的侮辱，逮捕时甚至用两把剑抵抗），需要当地警察紧急干预，然后由精神科收治入院。入院后，精神状态检查（MSE）发现，他精神亢奋，配合检查，但有中度精神运动性不安。讲话声音大，重言倒语，喋喋不休，妄自认为能“与上帝直接交流”，产生被害妄想症，认为医务人员和警察会伤害自己。他开朗健谈，焦虑紧张，自我感觉精力充沛。患者认识到自己出现视觉幻觉和听觉幻觉，且整整失眠八天。此外，需要心境稳定剂、两种抗精神病药和苯二氮卓类对其进行治疗。

## 治疗

我们发现，对于新冠肺炎疫情下的精神病与更常见的精神病一样，需要低剂量抗精神病药[18]。现已发现，阿立哌唑适用于传染病直接引发的精神病或传染病相关心理社会应激导致的精神病[15]。该文献建议，在新冠肺炎大流行之前就有精神病危险因素的患者在大流行期间要警惕药物性精神病（潜在影响）。最后，作者还提到，在大流行前就罹患精神病的患者不太可能做好防护措施，临床医生应该积极建议患者保持社交距离、采取隔离措施[15]。对于使用氯氮平的患者，在药物治疗方面建议其在某些情况下进行中性粒细胞绝对计数检查，三个月一次[24]。此外，对于这些患者，作者还建议促进技术应用，弥合现存技术鸿沟[25]，因为这将为患者提供更多的远程医疗随访机会[26]。最后，值得一提的是，为探究心律失常、血液学副作用和对 CYP 系统的影响，应该从药效学和药代学的角度监测服药患者的药物相互作用[15]。

## 结论

新冠肺炎所致精神病引起了许多医生和研究人员的兴趣，过去病毒大流行的历史研究和推断存在神经生物学表现的现有小型新冠肺炎研究显示，SARS-CoV-2 感染与精神病有关。然而，欲确定既往无症状者新发精神病是由病毒直接神经营养作用引发，还是精神病易感人群病毒暴露造成，需要更多研究。确定这些精神状态改变是否是全身感染的结果、直接神经侵犯、遗传易感性人群应激诱发倾向，还是上述因素的共同作用，以及相关应对措施，也需要开展更多研究。此外，进行此类灾难管理时，各国应当重视公共心理健康措施，制定合理政策，提供心理健康急诊服务。