

能够从生物学水平解释复杂的精神障碍吗？

Mario Maj

世界精神病学协会主席

我们在本期和上期^[1-7]《世界精神病学》论坛栏目发表的文章，都是旨在帮助执业医师从过去几十年积累的大量关于精神分裂症和抑郁症这两个主要精神疾病的资料中找到自己所需。

这些年来，在这个领域少数的研究工作者和全球范围内广大的临床医师之间的鸿沟不断加深，这已成为一个事实。普通精神科医师不像其他医学专业的临床医师一样对生物学研究进展加以关注和信任，也不指望这些研究能为今后的日常工作带来什么实效。此外，他并不认为这些“证据”的逐渐积累是“知识”继续增加的象征，反而视为一种不确定和混乱的象征。

在有关精神分裂症和抑郁症大量的生物学研究数据中，有哪个确定会在预知的未来对日常临床工作有用？这是两次“论坛”期望解决的问题，读者也会看到参与者们的观点有着很大的不同。他们会概要地和大家讨论这两个主要观点。

第一个观点是我们研究的轨迹是错误的。这可能是因为精神疾病在当前的表型特征（如精神分裂症和抑郁症）还不充分，疾病的表现复杂，并且很大程度上相互重叠；或者因为我们现有研究的生物学水平（例如，神经电路、神经递质），很难对疾病给予令人信服的解释；或者是因为脑功能障碍只是在大脑与人际关系的世界之间的接口出现的漏洞，因此可以在精神分裂症或抑郁症患者发现许多不同的脑功能障碍，但这些障碍的本质不能在生物学水平加以解释。

第二种观点认为，我们可能在方向上是正确的，但有可能在生物层面对复杂的精神障碍做出解释吗？我们所探讨的主题是非常复杂的，远远比其他医学分支所研究的主题更复杂。精神分裂症和抑郁症患者的脑功能是人类最复杂的。他们中的大多数都有一个如此复杂的大脑，与一个我们都在其中的更复

杂的人际关系世界相互作用。因此，这就不奇怪，为什么研究进展缓慢，许多的不同角度的研究正在进行。我们目前的技术和模式可能不足以解决这种复杂性，但未来可能会在这方面出现非常重要的进步。此外，我们不能期望用一个单一模型来解释复杂的精神分裂症或抑郁症症状的所有构成：在多维模式下“分析”这些障碍可能是非常有益的。另一方面，目前提出了许多模型，不应被视为相互排斥的，这些可能解释的是不同层次的复杂性，结果可能是相互一致的。

时间会告诉我们，是否能够在生物层面来解释复杂的心理障碍，或者生物功能障碍是否只能够解释精神障碍不同的易感路径，而精神疾病的同一性会在一个高层次体现。同时，我们希望这些论坛能够就我们目前正在进行的研究和提出的假说，给读者呈现一个清晰和易于理解的图解。

翻译：赵志宇

参考文献

1. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World Psychiatry 2010; 9 : 155–61.
2. Drevets WC. Translating progress in depression research to the clinic: one step at a time on a very long road. World Psychiatry 2010; 9 : 162–3.
3. Angst J. Biological research into depression: a clinician's commentary. World Psychiatry 2010; 9 : 163–4.
4. van Praag HM. Biological psychiatry: still marching forward in a dead end. World Psychiatry 2010; 9 : 164–5.
5. Parker G. Major running on the spot. World Psychiatry 2010; 9 : 165–6.
6. Belmaker RH. A yes or no answer. World Psychiatry 2010; 9 : 166–7.
7. Mann JJ. Clinical pleomorphism of major depression as a challenge to the study of its pathophysiology. World Psychiatry 2010; 9 : 167–8.

世界精神病学会对移民精神卫生及精神卫生保健的指南

Dinesh Bhugra¹, Susham Gupta², Kamaldeep Bhui³, Tom Craig¹, Nisha Dogra⁴, J. David Ingleby⁵, James Kirkbride⁶, Driss Moussaoui⁷, James Nazroo⁸, Adil Qureshi⁹, Thomas Stompe¹⁰, Rachel Tribe¹¹

¹Institute of Psychiatry, King’s College London, De Crespigny Park, London SE5 8AF, UK; ²East London NHS Foundation Trust, London, UK; ³Queen Mary School of Medicine and Dentistry, London, UK; ⁴Greenwood Institute of Child Health, University of Leicester, UK; ⁵European Research Centre on Migration and Ethnic Relations, University of Utrecht, The Netherlands; ⁶University Department of Psychiatry, Addenbrooke’s Hospital, Cambridge, UK; ⁷Ibn Rushd University Psychiatric Centre, Casablanca, Morocco; ⁸University of Manchester, UK; ⁹Vall d’Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ¹⁰Psychiatric University Clinic, Vienna, Austria; ¹¹School of Psychology, University of East London, London, UK

本指南的目的是回顾当前对移民精神卫生问题的有用证据，以及对临床医生与决策者如何为移民提供适当的、可接受的精神卫生服务提出建议。文章大致描述了移民过程的三个阶段和精神卫生的相关含义，以及某些特定群体的具体问题，如妇女、儿童和青少年、老人、难民和寻求庇护者、同性恋、双性恋和变性人等；对文化剥夺、文化认同和文化一致性的概念进行了讨论；描述了移民精神障碍流行病学特点；对决策者、精神卫生保健人员和临床医师提出一系列旨在改善移民精神卫生保健的建议，涵盖了移民相关的药物和心理治疗的特殊需要。

关键词：移民，精神卫生，文化剥夺，文化认同，文化一致性，精神分裂症，常见的神经障碍，自杀，药物治疗，心理治疗，精神卫生服务
(世界精神病学 2011; 10 : 2–10)

世界精神病学协会致力于为不同年龄、性别、种族/民族、宗教和社会经济地位的人提供平等的精神卫生服务。作为这一承诺的一部分，学会决定将指南目标之一的移民精神卫生与精神卫生保健纳入其 2008 ~ 2011 年行动计划^[1,2]。一个专门小组为此目标负责，并撰写本文。

精神卫生工作者是在一个由许多有着不同文化、种族和民族背景的移民组成的文化日益多元化的世界里工作。移民的原因有很多，包括政治、社会经济、教育、文化、民族、种族和迁移等多种原因。对临床医生来说，理解与自己的背景有着显著差异的移民的患病体验极具挑战性。

文化在痛苦和疾病的表现中起着重要作用，由于语言、宗教和社会的变化，在临床医生提供保健服务的过程中，文化差异在一定程度上影响对移民人群的诊断和治疗。此外，由于生物、心理和社会因素的相互作用，文化背景不同的人群的精神障碍

发病率和患病率也不同。医疗保健的提供，也必然受到不同文化背景的人的不同需求所影响。所以，尊重和理解文化差异，得出正确的诊断印象和治疗计划是非常重要的。

移民与移民精神卫生

移民被定义为从一个国家、地区或居住地迁移到另一国家、地区或居住地定居的过程。在新的定居点的持续时间并不相同。根据本报告的目的，我们重点关注半永久或永久性地移居到另一个国家的移民。移民可群体或单独进行。例如，由于经济或教育方面的原因可能会单独移民，以后他们的家庭会加入。而由于政治原因，人们可能会以家庭或非家庭的方式群体移民^[3]。移民的比例增多到一定程度后，将成为国家的一个新的少数民族。

移民过程大致分为三个阶段。第一个阶段是预

移民阶段，包括决定并准备移民；第二阶段为迁移阶段，是从一个位置到另一个位置的物理搬迁；第三阶段为迁移后阶段，被定义为“在新的社会和文化的框架内移民的融汇”。在这个阶段，移民要学习社会和文化的新规则，扮演新的角色^[4,5]。移民在初始阶段，精神疾病和健康问题发病率比后续阶段相对较低，这是由于在初始阶段移民较年轻，且期望目标与实际成就之间的差异往往在后续阶段凸显^[6]。值得注意的是这些阶段往往并不是各自分立，而是相互融合的。

在移民的不同阶段，都有可能存在导致精神障碍的危险因素。预迁移阶段的危险因素包括个人的人格特质、被迫迁移、受迫害等等。迁移阶段的危险因素包括文化剥夺。文化休克，期望和成就之间的差距，是否被新的国家接受和认同也可能是迁移后阶段精神障碍的危险因素^[7,8]。表 1 提供了评估移民中上述危险因素的指导。

特殊人群

一些特殊人群可能存在另外的危险因素，在评估和管理过程中须加以考虑。

妇女

妇女可能是主要的移民或他们可能跟随主要移民而移民。她们的移民经历以及对应激的反应与男性不同。此外，移民之后性别角色期望和性别角色的变化会影响妇女对迁移阶段和迁移后阶段的应激反应与适应方式。随着女性移民在人口结构和全职工作比例上的增加，妇女移民受到的应激进一步增加。

儿童和青少年

儿童和青少年可能有着不同的移民原因，他们可能是伴随家庭迁移或自行迁移，尤其是难民或寻求庇护者。由于移民而造成父母一方或双方分离的儿童青少年，可能会在依恋和后续发展等方面产生问题。父母的季节性迁移或家庭成员的连续迁移将对儿童造成额外的应激。儿童可能在家庭和学校生活的适应过程中都存在困难，年龄较大的儿童可能会停止照顾年幼的儿童。

老年人

老年人与年轻人相比移民的原因可能会有所不同。老年人可能已在他们的职业和生活的早期阶段移居，可能已经感到在新的国家安顿下来了，也有可能在年龄较大的时候才移民到新的国家以便和他们的家人团聚。老龄移民产生精神障碍的几种主要

危险因素包括种族主义、年龄歧视、性别、服务渠道不畅等，这些都有可能成为老年移民保持精神健康和遇到问题时寻求帮助的障碍^[9]。不同移民状况的老人所患的痴呆、抑郁和焦虑的表现可能会有所不同，求助行为也可能有着相应的差异^[9,10]。

表 1 移民病史相关项目

-预移民阶段
移民原因（如学习、经济、政治）
移民准备
集体或单独移民
对移民过程的控制程度
-迁移阶段
多久以前？
为何？
到达移民地时的年龄？
可能返回原地还是永久居住？
是否处于避难状态？
以往经历？
-迁移后阶段
预期目标/成就
适应与调整
对新文化的态度
新文化对自己的态度
可获得/介入的社会支持网络
-面谈
自己的价值观和偏见
认识到自身文化的优势与劣势

难民和寻求庇护者

根据日内瓦公约，难民是指“有正当理由畏惧由于种族、宗教、国籍、属于某一社会团体或具有某种政治见解的原因遭受迫害，而留在其本国之外，并且由于此项畏惧不能或不愿受该国保护”的人。寻求庇护者是指已经离开其原籍国，并申请和等待新国家政府的视其为难民的决定。

所有的移民群体中，难民也许在精神和躯体健康状况方面最具易感性。不充分的移民准备，新国家的态度，恶劣的生活条件，就业情况糟糕甚至缺乏工作，以及不稳定的社会支持都增加了这种易感性。精神障碍的发生率在一些难民群体中可能会很高：难民发生常见精神障碍的几率通常是经济类移民的两倍^[11]。

发生创伤后应激障碍和常见精神障碍的风险可能会随着滞留时间的增加而增加^[12,13]，也可能与失

业、缺乏家庭支持和复杂的庇护程序相关^[11]。寻求庇护者不太可能接触到精神卫生服务^[14,15]，所以必须避免普通经历的病理化、医疗化。

女同性恋、男同性恋、双性恋和变性者

对于女同性恋、男同性恋、双性恋者和变性人(LGBT)，如果他们的原籍国认为这些行为是非法的，那么他们可能想逃离该国。他们可能有问题，把内在压力施加给自己和他人。他们可能选择逃离，但在新的国家的法律可能不允许这样，或公众对LGBT普遍的态度可能会粉饰社会反应。对于变性者，促使其移民的原因可能是为了寻求手术或医疗干预措施。家庭的态度、个人的自我排斥和在新社会中的同性恋恐惧症会对定居产生影响。

文化剥夺

一个人的社会结构和文化的丢失可能会导致痛苦的反应^[16]。移民会涉及一些原来所熟悉东西的损失，包括语言（尤其是口语和方言）、态度、价值观、社会结构和支持网络。诸如此类的损失造成的悲伤情绪可视为一种正常的反应和移民的自然结果。但是，如果这些症状导致显著的痛苦或损害，并且持续的时间较长，那么就有必要接受精神病学干预。Eisenbruch^[17]把文化丧失定义为由于社会结构、文化价值和自我认同的损失而导致的一种体验。文化丧失者总是活在过去，无论是睡着还是醒着，都能感受到来自过去的超自然力量，并体验着内疚感。由于过去的图片（包括创伤图像）总是闯入他/她的生活，他/她常被焦虑、病态想法和愤怒所困扰。文化丧失的症状可能由于语言和文化的问题，或将西方国家的诊断标准不恰当地应用于非西方人而导致误诊。

文化认同

移民所经历的社会心理学变化还包括文化适应，这个过程可能是主动的或被动的，其结果是被主流社会的文化价值观念、风俗习惯、信仰和语言所同化^[18]。在态度、家庭观念、生育状况和社会关系等方面的变化可能发生在主流与少数民族文化相互作用的过程中，然而，通常其中的一种会占据主导地位^[19]。

文化认同的变化过程充满应激，从而导致自尊及精神卫生方面的问题产生。移民与少数群体、主流文化社区，或新社区之间的联系，可能会导致同化、排斥、整合或去文化等结果^[4]。拒绝认同可导致个人或少数群体从主流群体中退出，甚至在极端

情况下发生种族隔离。在去文化的过程中个人或少数群体所经历的文化认同缺失、异化和文化适应应激，可导致种族文化灭绝^[4]。移民后应激，包括文化休克和冲突，两者都可能导致文化困惑、感情疏远和被隔离感，甚至产生抑郁^[7]。新社会的态度，包括种族主义，再加上就业压力、成就和期望之间的落差、经济困难、法律相关问题、居住条件差和在移居国缺乏发展机会，都可能导致易感个体出现精神卫生问题。

文化适应可使文化丧失的个体获得内心平和的表象。文化适应的益处就是，经历过文化丧失和对离开自己家园产生内疚感的移民可能会对新的国家产生归属感。如果个体在社交和语言方面游刃有余，主流文化似乎不再那么令人害怕，会变得更具有吸引力。随之而来的是友谊、就业机会、医疗保障等社会支持。融合和同化可以帮助减少移民在开始纳入主流文化时的失落和痛苦感。

在文化适应中，移民的文化与新国家主流文化的交流是一个动态和互惠的过程，可以在更广泛的文化群体中引起变化，可以促使主流文化群体更好地欣赏和理解移民民族文化的能力，并了解一些本地移民的需要。

文化一致性

种族密度，即在指定区域的总人口中，某一特定族群人口的比例，它可能是影响少数族裔精神障碍发生率的因素之一。此外，如果个体的文化和社会特征与周围人群不同，可能就会产生疏离感。反之，当个体与周围人群有相似的文化和社会特征时，则会产生归属感。

种族密度的增加，可能会提高社会支持且有利于一些已移居个体的调整和适应，但却会增加对他人的不愉快，特别是如果存在与原著文化之间的冲突的时候^[8]。这也许可以解释某些研究中种族密度和少数族群的精神疾病的发病率之间相矛盾的结果。例如，有研究显示非白人少数族裔在伦敦的精神分裂症的发病率与该民族在当地的人口比例呈负相关。可能的假说是，暴露增加或缺乏对应激的保护会增加非白人少数族裔精神分裂症的发生率^[20]。但一项以前的研究并不支持移民群体中精神分裂症发病率增加的种族密度假说^[21]。

个体能否在移民过程中顺利适应，重要的是要考虑的移民移入移出国的社会性质，以及移入国的社会特征。社会主义或集体主义强调社会凝聚力、

个体间的密切关系、团结一致、情感相互依存、传统主义和集体认同。而自我中心或个人主义社会强调独立性、个体间的松散关系、情感独立、自由主义、自给自足、个人主动性和自主精神。Bhugra^[22]的研究提示,来自社会主义或集体主义社会的个体移民到自我中心或个人主义的社会时,可能会在适应新文化的过程中出现问题,尤其是如果该个体信仰社会主义制度时。个体与周围人群的文化差异,可使其缺乏足够的社会支持、期望与成就不符,以及过低的自我评价等问题。

种族密度的增加可能有助于减少个体的困扰,特别是通过提供社会支持系统。例如,一个人从社会主义国家越南,移民到强调自我的国家美国,他可能会感到孤立和疏离,尤其是当社会主义在他的观念中根深蒂固的话。如果在他的定居点周围有很多来自越南,有着相同的社会主义观念的人,那么他的孤立疏离感将减轻,社会支持也会改善许多。然而,这些以社会为中心的个体可能会在新的国家被边缘化,因为语言和社会认同的障碍而不易被主流文化所接受。

如果移民能够保持与原有文化的联系,增加种族密度,改善社会支持,维护宗教信仰和实践,那么文化丧失的痛苦也可能降到最低。虽然从以社会为中心的国家移入到以自我为中心的国家,但如果本人的观念是信奉自我为中心的,那么他也许不会有什么问题,而更容易适应新的文化。在这种情况下,种族密度的增加可能是不利的,反而会加剧或导致文化冲突和精神痛苦。

移民精神障碍的流行病学

精神分裂症

Ödegaard^[23]首次报道,移民到美国的挪威人的精神分裂症发生率高于居住在挪威的挪威人。他指出,入院率的峰值是在移民后的10~12年,这可以认为是移民的结果。

随后,一些研究表明,移民(尤其是移入到英国和荷兰的非洲及加勒比人)的精神分裂症的发生率是当地白人的2.3~16倍^[24,25]。最近的一篇系统性综述报道移民患精神分裂症的风险是普通人群的3倍^[26]。

Cochrane和BAL^[27]的研究显示,精神分裂症患者

者的入院率以爱尔兰、巴基斯坦、加勒比海和印度出生的移民为高。他们提出了各种假说来解释这些差异,以下为简要介绍^[28]。

第一个假说是移出国存在较高的精神分裂症患病率。然而,4项来自加勒比地区(29~32)的研究报道说该地区的发病率并没有增加。在英国的非洲-加勒比裔二代移民的精神分裂症发病率较高,说明遗传因素可能没有发挥作用,而其他社会和环境因素可能是重要的(33,34)。

第二个假说是,移民对精神分裂症有易感性。患有精神分裂症的个体在这种潜在的跨界过程中感到不安。然而,不仅是没有数据支持这一点,而且,如果是这样的话,每个移民群体的患病率都会很高,而这种情况尚未报道过。

第三个假说是,移民的过程产生应激。移民过程和该过程中的相关损失是重大生活事件,可能会导致精神分裂症的发生。然而,正如Ödegaard^[23]所报道的,发病的高峰期是移民后的10~12年。与南亚裔移民及社区对照相比^[35],与父母分离的情况在非洲-加勒比裔移民中更为常见。这也可能表明,缺乏安全的依恋模式可能会导致自我意识的脱节感,从而影响文化认同。

第四个假说是由于对移民的文化规范缺乏认识而对精神分裂症产生误诊^[36,37]。Bhugra等的研究^[38]表明,在特立尼达岛人群中,迫害妄想相比于伦敦是罕见的,但幻视现象则较之常见。Stompe等^[39]也指出症状中的文化差异。

在一些移民群体中,种族密度已被证明是影响精神分裂症患病率的重要因素^[20,40]。Bhugra^[22]推测,具有相似文化价值观的人往往居住在一起,文化一致性可能会在这方面起重要作用。目前最迫切的工作是根据流行病学资料绘制文化一致性与种族密度的地图。

Parker和Kleiner^[41]的研究显示,成就与期望之间的差异可能导致精神病的高发生率。这一结果在伦敦的研究中得以重复,尤其是对居住条件的期望与实际情况之间的差异^[42,43],可能会影响个体的自尊。为何缺乏自尊会导致精神分裂症而非抑郁症,仍需要进一步探讨。种族歧视并不少见,可能会进一步影响个体的自尊^[44]。Veling等^[45]认为对移民歧视程度与其精神疾病的发病率相关。

常见精神障碍

在英国,已经有许多关于移民常见精神障碍患

病率的人口学研究，而研究结果并不完全一致。新移民往往是乐观和充满希望的，从而呈现低水平的抑郁和焦虑。当他们开始定居下来后情况可能改变，会对新的文化或他们自己的文化感到失望，并开始反复思考他们所面临的失落，从而导致抑郁症。有些研究表明，在移民中常见的精神障碍发病率高于所在国的其他成员，但也有研究表明二者没有区别，甚至移民的患病率更低^[46-48]。

英国的一项实验性研究显示^[48]，移民的巴基斯坦妇女患常见精神障碍的风险为 1.37 倍，而孟加拉国妇女仅为 0.65 倍。根据相同的资料，Weich 等^[47]发现印度和巴基斯坦裔的老年妇女（55 ~ 74 岁）常见的精神障碍发病率较高。这些数据可能说明移民的精神障碍与移民过程有关，值得进一步研究。一种可能是，移民产生被困和受挫感，容易导致抑郁。Gilbert 和 Allan^[49]将困顿与习得性无助关联起来。Nazroo 的研究^[46]显示，在 11 岁前移民或出生在英国的移民更容易被诊断为焦虑障碍（是加勒比和印度人群的 2.5 倍，是孟加拉国和巴基斯坦人群的 1.5 倍）。英语流利的移民尤其容易被诊断为焦虑症。

创伤后应激障碍

政治难民或逃避战争或自然灾害的难民对创伤有着不同的反应^[50]。Jenkins^[51]指出，北美的萨尔瓦多难民妇女的痛苦被解释为“应激性神经症”，这是一种文化范畴，包括烦躁不安、疼痛和主观感受的燥热。这些都是文化相关的异常应激反应。类似的体验在藏族^[52]和高棉难民^[53]中也被描述过。

自杀和自杀企图

有研究显示，散居于全球的南亚女性的自杀企图和自杀完成的比率升高^[54]。这种比率的升高可见于 18 ~ 25 岁之间的年轻妇女中，但未见于少年中^[55,56]。自杀率在 18 岁左右增加的情况提示，当女性开始试图用自己的方式接触社会的时候，她们与父母或家庭成员之间的文化冲突可能会起着一定的作用。比较青少年与其父母之间的文化认同差异，发现青少年接受的传统观念比他们的父母要少。McKenzie 等人^[57]的研究显示，亚洲老年女性的自杀率均高于预期水平。

移民到澳大利亚的英国、新西兰和爱尔兰人的自杀率均比其在原籍国高^[58]。南欧移民的自杀率较低被解释为移民前体检的结果。Morrell 等人^[59]对澳大利亚移民的研究显示，北欧人的自杀率较高，而中东妇女的自杀率非常低。男性的社会经济地

位^[60]，妇女面临的文化转变和压力^[61]，以及生活质量和情绪功能^[62]都可能是影响自杀率的因素。

移民的精神卫生保健

表 2 列出了一系列对政策制定者、保健服务提供者、临床医师的建议，旨在改善移民精神卫生。在下面的章节中会强调一些更具体的问题。

表 2 改善移民精神卫生保健的建议	
决策者	-应制定充分考虑移民、难民和寻求庇护者人权的开明政策。 -提供充足的资源以满足各种需要。 -提供充足资源用于包括文化能力培训在内的各种培训 -政府的不同部门（例如，卫生、教育、司法、家庭及对外事务等）均应参予进来。 -入院标准的改变，应在利益相关者参予讨论后进行，不得任意更改。 -开展针对难民、寻求庇护者和移民的公众卫生教育，了解公众精神卫生信息。
医疗服务提供者	-单独或联合服务都是可行的，但重要的是不应存在任何求助障碍。 -服务应该是文化敏感的、地点可接受的和情感适当的。 -必须提供文化能力培训，也可考虑强制措施来实现这一目标。 -在标明的位置应采用其他模式，如文化经纪或文化联络。 -应定期对流行病学因素进行定性研究，以对其进行病理学评估和监测。 -必须对治疗的可获得性、可接受性和使用情况定期审查。
临床医师	-临床医师必须有资源或途径来了解移民特有的文化问题。 -必须授权进行文化意识和能力的培训，并定期更新。 -临床医师必须为移民、难民和寻求庇护者在语言和其他需求方面提供适当的文化相关服务。对于儿童、老人等特殊群体，必须满足其需要。 -医师可能希望讨论和开展基于病情（如创伤）或性别的特殊服务。 -只要有可能，移民、难民和寻求庇护者的精神卫生问题应该是临床医师培训课程的一部分。 -文化培训是每个人的事，也必须成为其他卫生专业人员，包括初级保健专业人员培训的一部分。

躯体健康

移民的躯体健康需要通过各种检查手段来评估。精神障碍患者可能有潜在的传染性疾病，这可能会影响他们的精神状况。躯体状况也可能会受精神状况的影响。来自传统国家的个体可能不相信身心二

元论，可能会表现出一些医学无法解释的躯体症状，因此导致不必要的，甚至错误的检查从而增加应激。临床医师必须进行一次全面躯体检查和必要的调查，并对所做检查提供明确的解释。

药物治疗

由于对精神科药物有着不同的药代动力学和药效动力学，一些族裔群体表现出对药物副作用的易感性增加。对于固定剂量的氟哌啶醇，亚洲人比白人更易出现显著的锥体外系副作用^[63]。据报道，西班牙裔仅需半剂量的三环抗抑郁药，就可达到治疗效果，同时也更易出现副作用^[64]。非洲裔美国人发生锂中毒的风险更大，这是由于基因决定的锂钠逆转途径（细胞内锂和细胞外钠进行交换）的效率降低所致^[65]。因此，临床医生必须注意到这种差异，并确保病人从低剂量开始，然后逐步增量。

不同的文化对药物治疗有不同的态度和预期。有些个体可能会认为草药更自然也更易于接受。这些民族群体对传统草药的信赖强于对现代先进精神药理学成果的信赖。患者家庭可以制作这些草药，剂量固定，迅速缓解，副作用最小，更换新方也简单^[66]。如果某种药物治疗不能满足这些观点，它就会被终止，而且相应的疾病模型将被轻视。

文化态度也可影响个体对副作用的解读，可能与患者所持解释模式吻合。例如，锂盐的副作用被普通认同，但特定文化却对其有另外的解释^[67]。许多接受长期锂盐治疗的中国患者对多饮多尿的副作用泰然自若，因为他们认为这样可以清除体内多余的毒素，对此感觉良好可以接受，但不接受疲劳的感觉，因为它可能意味着体能损耗^[67]。

患者对医师的依从性极大地影响了医患关系的质量。一个在西方受到专业机构和患者群体青睐的、擅长协作管理慢性疾病的专家，在其他一些崇尚权威或指令式医疗风格的文化中，可能就不是“好”医生。当患者和医生各自所属的文化群体之间存在冲突，这种情况会在诊室发生，并将导致文化移情与反移情，影响患者对医师的依从性^[68]。事实上，非洲裔美国人对精神疾病治疗的依从性降低，被认为就是这种原因所致^[69]。

不同文化的饮食习惯也会直接影响药代动力学。葡萄柚汁抑制 CYP3A4，咖啡因抑制 CYP1A2，而后的诱导因素是十字花科蔬菜（白菜、西兰花和芽甘蓝）和吸烟。在香烟中发现的多环芳香烃碳氢化合物（PAH）可诱导 CYP1A2 产生，导致抗抑郁药

和抗精神病药物的血浆水平下降^[70]。吸烟受宗教价值观的影响，不同种族群体的吸烟率有显著不同。烤制干肉的过程也产生多环芳香烃，因此 CYP1A2 的诱导也普遍出现在许多地方，如土耳其和许多亚洲国家。

患者往往不告诉医生所使用的补充药品，也许是因为认为这些药物微不足道，或认为医生对其不了解。这样可能会导致药物产生相互作用。圣约翰草和甘草（传统中医常用药物）能加增三环类药物活性代谢产物的血浆水平，并可能会产生严重的副作用^[71]。其他传统药物可能含有大量的重金属，如金、银、锡、铜、钡、铅、汞、锌、镉、铁等，可引起毒性。饮食和液体摄入量的变化会影响药物的吸收和作用。一些宗教仪式要求完全或半空腹，同样可以影响药物的疗效和耐受性。

医生必须了解患者对药物治疗、药物作用预期、宗教信仰、饮食、烟草和酒精使用等方面的态度。始终要记住从低剂量开始，逐渐增加，并监测其副作用，尽可能详尽的告知患者的监护人。

心理治疗

移民在心理治疗机构寻求帮助时可能会有特殊的困难。他们也许会认为这些服务不适合他们，或对他们没用。

准确了解个体的文化背景对于建立有益的治疗关系是一个必不可少的先决条件。为使心理治疗能够起作用，尤其是解释性心理治疗，所用方法的哲学基础必须为患者所接受。治疗师必须将治疗技术按照患者的信仰体系作出调整（其家人或监护者可能对患者产生明显影响）。也许最有效的方法是把西方心理治疗中最相关的要素与患者自身的信仰系统综合考虑，确定个体化的治疗方法，以取得最佳治疗效果。

移民来到诊所时，往往会带有关于种族主义、创伤、战争、经济困难，或强迫搬迁等方面的体验。治疗师对此必须认真倾听和对待。Rathod 等^[72]指出在对非洲-加勒比裔患者进行治疗时，非常有必要在认知行为治疗时展开有关奴隶制度、种族主义和歧视等话题的讨论。

不可避免的是，患者的文化适应程度差异使其对治疗的接受也存在差异。尤其是老年亚洲患者可能会将专业人员看作是权威人物，并期望直接的治疗，而非平等合作关系。在早期阶段，说教式的治疗方式可能有助于吸引病人。治疗师必须意识到患

者原有文化的认知风格。在一些文化中羞耻的概念可能比有罪恶的概念更强，所以治疗的个体化是很重要的。

在以社会为中心的文化，可以应用集体心理治疗，但是这也可能引起涉及隐私性和文化价值观的问题。语言能力和文化适应水平的不同，也给治疗增加了难度。根据民族和种族派别与人种偏见所起的作用，一个种族多元化的人群可能会产生一些分裂。这个群体的成员可能会觉得他们自己就能“代表”该群体的文化，因此可能会产生额外的应激。多元文化群体是否比单一文化群体更利于心理健康，取决于群体的背景和目标。

尽管存在种种潜在困难，仍然有证据表明，集体心理治疗可以有效地帮助患有精神障碍的移民。Jenkins^[51]称“如果少数群体成员对他们的治疗师满意，治疗师对患者的社会文化和个人情况感觉敏锐，人种和/或民族混合群体治疗会是很有效的”。因此，在由不同种族的个体构成的治疗组中，治疗师的责任在于确保各种潜在困难不会影响到群体治疗的成功。

与其他患者一样，首次接受心理治疗的移民可能带着他们对治疗师的印象和期望。受文化的影响，这种观念可影响患者的治疗期望和医患和谐。有传统东方文化背景的患者可能会认为治疗师角色是领袖或“精神导师”，他以预言和指令的方式对患者进行解释。同样，正如 Bhugra 和 Tantam 的研究显示^[73]，在非洲传统文化特别是在尼日利亚的某些地区，人们“普遍认为最强大的治疗师在患者开口之前就知道他的问题。根据这种观点，询问病史是治疗师无能的表现”。一般情况下，治疗师在少数族裔中的工作经验会影响治疗的过程。

在很大程度上，治疗师凭借其在治疗中所处的地位比患者更容易对新的文化产生认同，从而有助于患者异化。

在夫妻治疗中，种族或文化背景不同的夫妻之间会面临一些特殊的问题，尤其是他们的家人或亲属对其婚姻的接受程度，可能会导致额外的应激。在某些情况下这可能是一个优势，因为他们不顾家人的反对走到一起，这是关系稳定的表现。性别角色期望在新的文化中可能会改变，并造成应激。显然，治疗师必须了解这对夫妻是否遇到由于两人之间的文化差异或其他原因造成的困难。

难民和寻求庇护者可能会把治疗师看作权威人

物，在他们看来，治疗师可以让他们留在这个国家，并帮助他们得到社会支持和其他一些非医疗方面的帮助。因此，治疗师要明确治疗目的，要对结果设定切合实际的预期。如果患者的难民申请不成功，他/她将被驱逐出境，治疗可能会被警告并终止。在初始阶段，治疗师可能只是倾听，让患者宣泄情感。有些患者在遭遇性或躯体暴力侵犯后，可能会非常警惕权威人物。治疗师和患者必须在早期就治疗要处理的优先事项和预期成果达成一致，这样就可以避免存在误解。心理治疗完全有可能吸引具有不同信仰和解释模式的患者，只要他们的观点不被诋毁。

结论

移民过程本身可能是一个充满应激的体验。然而，并非所有的移民都会有这种体验或以同样的方式面对应激。个体对移民过程中的应激的反应，会受到一系列个人、社会和文化因素的影响。其中有些因素可被社会支持和文化一致弱化。有许多证据表明，某些移民群体更易发生精神障碍。临床医师、政策制定者和医疗服务者需要了解移民的特殊需求，以及如何满足这些需求。移民对国家的文化发展做出积极贡献，所以当务之急是以适当文化的方式认同他们的精神卫生需求，并提供相应的服务。

致谢

非常感谢审稿人 A. Cheng（台湾）、M. Beiser（加拿大）和 H. Minas（澳大利亚）教授，感谢他们非常有益的建设性的意见。还要感谢 Mario Maj 教授对我们的约稿和他对本项目持续的支持，感谢他对本文提出意见，并帮助文章定稿。

翻译：赵志宇

参考文献

1. Maj M. The WPA Action Plan 2008 ~ 2011. *World Psychiatry* 2008; 7 : 129-30.
2. Maj M. The WPA Action Plan is in progress. *World Psychiatry* 2009; 8 : 65-6.
3. Bhugra D. Migration and mental health. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109 : 243-58.
4. Berry JW. Acculturation as varieties of adaptation. In: Padilla AM (ed). *Acculturation*. Boulder: Westview, 1980 : 9-26.
5. Berry JW. Acculturation and identity. In: Bhugra D, Bhui KS (eds). *Textbook of cultural psychiatry*. Cambridge: Cambridge U-

- iversity Press, 2007 : 169–78.
6. Bhugra D. Acculturation, cultural identity and mental health. In: Bhugra D, Cochrane R (eds). *Psychiatry in multicultural Britain*. London: Gaskell, 2001 : 112–36.
7. Bhugra D, Wojcik W, Gupta S. Cultural bereavement, culture shock and culture conflict: adjustments and reactions. In: Bhugra D, Gupta S (eds). *Migration and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press (in press).
8. Bhugra D, Becker M. Migration, cultural bereavement and cultural identity. *World Psychiatry* 2005; 4 : 18–24.
9. Boneham M. Ageing and ethnicity in Britain: the case of elderly Sikh women in a Midlands town. *New Community* 1989; 15 : 447–59.
10. Livingston G, Leavey G, Kitchen G et al. Mental health of migrant elders—the Islington study. *Br J Psychiatry* 2001; 179 : 361–6.
11. Lindert J, Ehrenstein S, Priebe S et al. Depression and anxiety in labor migrants and refugees—a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 2009; 69 : 246–57.
12. Laban CH, Gernaat HB, Komproe IH et al. Impact of a long asylum procedure on the prevalence of psychiatric disorders in Iraqi asylum seekers in The Netherlands. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192 : 843–51.
13. Hallas P, Hansen A, Staehr M et al. Length of stay in asylum centres and mental health in asylum seekers: a retrospective study from Denmark. *BMC Public Health* 2007; 7 : 288.
14. McCrone P, Bhui KS, Craig T et al. Mental health needs, service use and costs among Somali refugees in the UK. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111 : 351–7.
15. Laban CH, Gernaat HB, Komproe IH et al. Prevalence and predictors of health service use among Iraqi asylum seekers in The Netherlands. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42 : 837–44.
16. Eisenbruch M. The cultural bereavement interview: a new clinical and research approach with refugees. *Psychiatr Clin North Am* 1990; 13 : 673–735.
17. Eisenbruch M. From post-traumatic stress disorder to cultural bereavement: diagnosis of Southeast Asian refugees. *Soc Sci Med* 1991; 33 : 673–80.
18. Redfield R, Linton R, Heskovits M. Memorandum on the study of acculturation. *Am Anthropol* 1936; 38 : 148–52.
19. Linton R. *The cultural background of personality*. New York: Appleton Century Croft, 1945.
20. Boydell J, van Os J, McKenzie K et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ* 2001; 323 : 1336.
21. Krupinski J. Psychological maladaptations in ethnic concentrations in Victoria. In: Pilowsky I (ed). *Cultures in collision*. Adelaide: National Association for Mental Health, 1975 : 49–58.
22. Bhugra D. Cultural identities and cultural congruency: a new model for evaluating mental distress in immigrants. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111 : 84–93.
23. Ødegaard O. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1932; 4 (Suppl.) : 1–206.
24. Kirkbride J, Jones P. Epidemiological aspects of migration and mental illness. In: Bhugra D, Gupta S (eds). *Migration and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press (in press).
25. Fung WLA, Bhugra D, Jones P. Ethnicity and mental health: the example of schizophrenia and related psychoses in migrant populations in the Western world. *Psychiatry* 2009; 8 : 335–41.
26. Cantor-Grae E, Seltén JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005; 162 : 12–24.
27. Cochrane R, Bal SS. Mental hospital admission rates of migrants to England—a comparison of 1971 and 1981. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1989; 24 : 2–12.
28. Cochrane R, Bal SS. Migration and schizophrenia: an examination of five hypotheses. *Soc Psychiatry* 1987; 22 : 1981–91.
29. Hickling F, Rodgers-Johnson P. The incidence of first contact schizophrenia in Jamaica. *Br J Psychiatry* 1995; 167 : 193–6.
30. Bhugra D, Hilwig M, Hossein B et al. First-contact incidence rates of schizophrenia in Trinidad and one-year follow-up. *Br J Psychiatry* 1996; 169 : 587–92.
31. Mahy G, Mallett R, Leff J et al. First-contact incidence rate of schizophrenia in Barbados. *Br J Psychiatry* 1999; 175 : 28–33.
32. Hanoeman M, Seltén J-P, Kalm R. Incidence of schizophrenia in Surinam. *Schizophr Res* 2002; 54 : 219–21.
33. Hutchinson G, Takei N, Fahy T et al. Morbid risk of schizophrenia in first degree relatives of Whites and African Caribbean patients with psychosis. *Br J Psychiatry* 1996; 169 : 776–80.
34. Hutchinson G, Takei N, Bhugra D et al. Increased rates of psychosis among African Caribbeans in Britain is not due to an excess of pregnancy and birth complications. *Br J Psychiatry* 1997; 171 : 145–7.
35. Mallett R, Leff J, Bhugra D et al. Social environment, ethnicity and schizophrenia: a case control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37 : 329–35.
36. Littlewood R, Lipsedge M. Some social and phenomenological characteristics of psychotic immigrants. *Psychol Med* 1981; 11 : 289–92.
37. Littlewood R, Lipsedge M. Acute psychotic reactions in Caribbean-born patients. *Psychol Med* 1981; 11 : 303–18.
38. Bhugra D, Hilwig M, Mallett R et al. Factors in the onset of schizophrenia: a comparison between London and Trinidad samples. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101 : 135–41.
39. Stompe T, Friedmann A, Ortwein G et al. Comparison of delusions among schizophrenics in Austria and Pakistan. *Psychopathology* 1999; 32 : 225–34.
40. Faris R, Denham W. *Mental disorders in urban areas*. New York: Hafner, 1960.
41. Parker S, Kleiner R. *Mental illness in the urban Negro community*.

New York: Free Press, 1966.

42. Mallett R, Leff J, Bhugra D et al. Ethnicity, goal striving and schizophrenia; a case-control study of three ethnic groups in the United Kingdom. *Int J Soc Psychiatry* 2003; 50 : 331-4.
43. Reininghaus U, Morgan C, Dazzan P et al. Unemployment, social isolation, achievement-expectation mismatch and psychosis; findings from the ÆSOP Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008; 43 : 743-51.
44. Bhugra D, Ayonrinde O. Racism, racial life events and mental ill health. *Advances in Psychiatric Treatment* 2001; 7 : 343-9.
45. Velting W, Selten JP, Veen N et al. Incidence of schizophrenia among ethnic minorities in the Netherlands; a four-year first-contact study. *Schizophr Res* 2006; 86 : 189-93.
46. Nazroo J. Ethnicity and mental health. London: PSI, 1997.
47. Weich S, Nazroo J, Sproston K et al. Common mental disorders and ethnicity in England; the EMPIRIC study. *Psychol Med* 2004; 34 : 1543-51.
48. Sproston K, Nazroo J (eds). Ethnic minority psychiatric illness rates in the community. London: The Stationery Office, 2002.
49. Gilbert P, Allan S. The role of defeat and entrapment (arrested flight) in depression. *Psychol Med* 1998; 28 : 585-95.
50. Lipsedge M. Commentary. *Advances in Psychiatric Treatment* 2001; 7 : 222-3.
51. Jenkins J H. A state construction of affect: political ethos and mental health among Salvadoran refugees. *Cult Med Psychiatry* 1991; 15 : 139-65.
52. Holtz TH. Refugee trauma versus torture trauma; a retrospective controlled cohort study of Tibetan refugees. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186 : 24-34.
53. Jurh WM, Kim KC. Correlates of Korean immigrants' mental health. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178 : 703-11.
54. Bhugra D. Culture and self-harm; attempted suicide in South Asians in London. Maudsley Monographs 46. London: Psychology Press, 2004.
55. Bhugra D, Desai M, Baldwin DS. Attempted suicide in West London, I. Rates across ethnic communities. *Psychol Med* 1999; 29 : 1125-30.
56. Bhugra D, Thompson N, Singh J et al. Deliberate self-harm in adolescents in West London; socio-cultural factors. *Eur J Psychiatry* 2004; 18 : 91-8.
57. McKenzie K, Bhui K, Nanchahal K et al. Suicide rates in people of South Asian origin in England and Wales; 1993 ~ 2003. *Br J Psychiatry* 2008; 193 : 406-9.
58. Whitlock FA. Migration and suicide. *Med J Australia* 1971; 2 : 840-8.
59. Morrell S, Taylor R, Slaytor E et al. Urban and rural suicide differentials in migrants and the Australian-born New South Wales, Australia 1985 ~ 1994. *Soc Sci Med* 1999; 49 : 81-91.
60. Taylor R, Morrell S, Slaytor E et al. Suicide in urban New South Wales, Australia 1984 ~ 1994; socio-economic and migrant interactions. *Soc Sci Med* 1999; 47 : 1677-86.
61. Wassenaar DR, van der Veen MBW, Pillay AL. Women in cultural transition; suicidal behaviour in South African Indian Women. *Suicide Life Threat Behav* 1998; 28 : 82-93.
62. Dusevic N, Baume P, Malak A-E. Cross-cultural suicide prevention. Australia: Transcultural Mental Health Centre, 2002.
63. Lin KM, Poland RE, Nuccio I et al. A longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in Asian and Caucasian schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1989; 146 : 1307-11.
64. Marcos LR, Cancro RC. Pharmacotherapy of Hispanic depressed patients; clinical observations. *Am J Psychother* 1982; 36 : 505-13.
65. Strickland T, Lin K, Fu P et al. Comparison of lithium ratio between African-American and Caucasian bipolar patients. *Biol Psychiatry* 1995; 37 : 325-30.
66. Westermeyer J. Somatotherapies. In: Gold JH (ed). *Psychiatric care of migrants; a clinical guide*. Washington: American Psychiatric Press, 1989 : 139-68.
67. Lee S. Side effects of chronic lithium therapy in Hong Kong Chinese; an ethnopsychiatric perspective. *Cult Med Psychiatry* 1993; 17 : 301-20.
68. Comas-Díaz L, Jacobsen FM. Ethnocultural transference and countertransference in the therapeutic dyad. *Am J Orthopsychiatry* 1991; 61 : 392-402.
69. Herbeck DM, West JC, Ruditis I et al. Variations in use of second-generation antipsychotic medication by race among adult psychiatric patients. *Psychiatr Serv* 2004; 55 : 677-84.
70. Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry; are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull* 2008; 34 : 1130-44.
71. Ng CH, Lin K-M, Singh BS et al (eds). *Ethno-psychopharmacology; advances in current practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
72. Rathod S, Kingdon D, Phiri P et al. Developing culturally sensitive cognitive-behaviour therapy for psychosis for ethnic minority patients by exploration and incorporation of service users' and health professionals' views and opinions. Report to US Department of Health Delivering Race Equality Project Group, 2009.
73. Bhugra D, Tantam D. Psychotherapy, culture and ethnicity. In: Tantam D (ed). *Clinical topics in psychotherapy*. London: Gaskell, 1998 : 241-55.

适应障碍研究现状

Patricia Casey¹, Susan Bailey²

¹Department of Psychiatry, Mater Misericordiae University Hospital, Eccles St., Dublin 7, Ireland

²University of Central Lancashire, Preston, UK

适应障碍是一种常见但是研究不足的精神障碍。现有分类标准未能提供具体的诊断标准并把它们归于亚综合征，没有给出适应障碍与正常的适应反应，或认知精神障碍如抑郁发作或创伤后应激障碍等疾病的鉴别指导。这些不足直接增加了将应激的正常情绪反应错误诊断为精神障碍的风险，另一方面也由此产生了对抑郁症的过度诊断，从而使用不必要的抗抑郁药。对于适应障碍的结构式访谈量表很少用于流行病学研究。虽然通常认为适应障碍的症状较轻，但它的诊断在自杀死亡的病例中占有较大比例，并且在青少年中预后较差。目前，几乎没有关于适应障碍的干预性研究。

关键词：适应障碍；阈下诊断；自杀；正常适应性应激反应；抑郁症；分类
(世界精神病学 2011, 10 : 11-18)

DSM-III-R 中介绍了适应障碍的分类诊断^[1]。在此之前，它被称为短暂情境障碍。DSM-IV^[2]和 ICD-10^[3]对适应障碍的描述大致相似，有以下主要特点：1) 症状出现于对应激事件的反应；2) 症状出现在应激暴露的 3 个月 (DSM-IV 的) 或 1 个月内 (ICD-10)，3) 症状必须有临床意义，即症状令人痛苦，超出应激暴露的预期反应，和/或有显著的社会功能或职业功能损害 (后者在 ICD-10 中是必要条件)，4) 症状不是由另一种轴 I 障碍所致 (或 DSM-IV 中的居丧)；5) 一旦应激源或其结果消除，症状在 6 个月内消退。根据焦虑、抑郁或行为等不同的核心症状，适应障碍可分为不同亚型。

适应障碍的分类诊断自从问世以来，已遭到三个方面的批评。首先是它导致生活中的问题的“医学化”，不符合具有特定症状要点的传统障碍诊断标准^[4]。第二，这是一个“废纸篓诊断”，为那些不符合诊断标准的其他疾病所使用^[5]。第三是诊断的不稳定性^[6]，以及其主要用途是为美国医疗保健系统基于诊断的赔偿运作提供一个“正当理由”。尽管这样，由于具有某些临床实用性，适应障碍的分类诊断仍然在分类系统中被保留。

适应障碍在各种临床机构中的检出率

适应障碍仍然在许多临床机构中被诊断，其中以会诊-联络精神病学做出的诊断最多。在美国的大学医院，大约 12%^[7] 的就诊者被做此诊断，在欧洲

的医院也有类似的数据^[8]。然而，目前适应障碍的诊断频率似乎在下降，与之相应的是抑郁症的诊断增加^[9]，可能是由于精神药物，特别是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs)，对患者的应用更加安全。因此，适应障碍患病率的变化可能反映了“处方文化”的变化，由此产生了“诊断文化”的变化^[10]。

有研究显示，适应障碍在急性发病住院的患者中的比例几乎是抑郁症的 3 倍 (13.7% vs. 5.1%)^[11]，而且在多达 1/3 的癌症复发患者中被诊断^[12]。在与妇产科的联络会诊中，适应障碍的诊断比例超过了其他情绪障碍^[13]。在急诊科对自伤患者进行评估后，有 31.8% 的患者被诊断为适应障碍，而有 19.5% 被诊断为抑郁症^[14]。

目前，基于社区的主要的流行病学研究，如流行病学区域研究^[15]，全国共病调查报告^[16]或全国精神疾病发病率调查^[17]，没有一项将适应障碍纳入筛查范围。一个例外是关于抑郁症结局的国际网络研究 (ODIN)^[18]，研究发现适应障碍在 5 个欧洲国家的患病率仅为 1%。这个结果的一个可能原因是轻微的抑郁被纳入抑郁发作的分类中，从而造成适应障碍分类诊断减少。与此相反，一项来自普通人口中老年人群的研究显示^[19]，适应障碍的患病率为 2.3%，与抑郁症类似。

适应障碍在初级保健机构中常被作出诊断，但在相关的流行病学研究中罕有报告，且在有精神问题的咨询者中的检出率从 1% 到 18% 不等^[20,21]。

对于精神专科机构，一项对精神科门诊患者的研究^[22]，使用结构式临床访谈（SCID）^[23]并结合临床评估，发现适应障碍是最常见的临床诊断，有36%的患者被诊断为适应障碍，而在单独使用 SCID 评估的患者中，有大约 11% 的患者被诊断。在精神科住院病人中，例如在一个公立急救机构中连续入院的患者中，有 9% 被诊断为适应障碍^[24]。

在儿童和青少年人群中将适应障碍的患病率量化是很困难的事情，因为随着时间的推移诊断标准也在变化^[25]。在低年龄组，与成人不同，适应障碍有着明显的病态和不良的预后，经常发展成严重精神疾病^[25,26]。一项对波多黎各一般人群的研究^[27]发现，适应障碍在 14~16 岁青少年的患病率为 4.2%，而总的精神疾病患病率为 17.8%。在芬兰^[28] 8~9 岁的儿童中适应障碍有类似的患病率。在门诊患者中，适应障碍的患病率为 5.9%~7%^[29,30]。在儿童联络精神科，被近期确诊糖尿病发作的患者中有超过 1/3 被诊断为适应障碍^[31]，使其成为这种确定性应激后最常见的精神障碍。

现有适应障碍分类标准中存在的问题

适应障碍的现有诊断标准假设存在起触发作用的应激源，且该病具有自限性。所以，正如 Kendell 所提出的^[32]，适应障碍接近独立疾病的定义，而不是大多数其他精神障碍，因为其病因和病程涵盖于诊断中，而许多其他精神障碍的定义是横断面的且只基于症状。然而，目前的分类强调层次模型，这种模型假设可以等价解释适应障碍与其他障碍的诊断。

按照目前的分类，适应障碍是一个阈下诊断，即一旦另一个诊断的症状符合诊断标准，这个诊断就不存在了。有一种固有观念，认为阈下疾病不如特征成熟的疾病如抑郁症严重，适应障碍的诊断最容易被其取代。然而，这种观点缺乏证据支持，有研究数据显示^[33]，在评估症状严重程度或社会功能的检查中，情绪障碍与适应障碍患者之间没有差异。

此外，有自杀行为的青少年中适应障碍的诊断高达 25%^[34]，而这一数字在成年人中为 60%^[35]。在死于自杀的青少年中，适应障碍的诊断多达 1/3^[36]，而在发展中国家所有自杀死亡的病例中，它也是最常见的诊断^[37]。这些数据表明，适应障碍远非一种轻微的疾病，它对行为有着显著影响。

另一方面，目前的分类诊断无法区分适应性与适应不良的应激反应。DSM-IV 试图通过强调适应障碍只在有临床痛苦时才做出诊断，来解决这个问题^[38]。这里有两个要点：一是痛苦必须超过正常预期，二是有社会或职业功能的损害。关于第一个要点，对 DSM-IV 最有见地的批评者之一，J. Wakefield^[39]指出，这将使呈正态分布的情绪反应的前三分之一被划分为有障碍，而没有考虑可能导致痛苦超出预期的背景因素。例如，失去工作对于某个人来说可能是容易应对的，而对于另一个人来说可能会导致家庭贫困，导致与境况不相称的痛苦。

情感表达中的文化差异也需要考虑。联络精神病学中，适应障碍的诊断是最常见，了解特定文化中“正常”应对疾病的知识很有必要，诊断过程要考虑个体的症状是否超过“正常”程度。有人可能会争辩说，就诊的事实已经表明了痛苦是不正常的，然而，就诊倾向也取决于疾病以外的其他因素，包括文化与个体对疾病的态度。因此，仅仅前来就诊的事实本身并不应该成为衡量痛苦是否超过正常的标准。受其他一些与症状严重程度并不总是相关的因素影响（例如遭受持续困扰的患者在压力之下希望“有所作为”），有些患者不应该被转诊到精神科。

由于适应障碍是在有应激源的背景下做出的诊断，就存在把任何此类事件之后的痛苦都贴上疾病标签的危险^[40]。因此，在当前诊断标准欠缺的情况下，临床判断在适应障碍的诊断决定中占有很大的成分。未来的分类标准在区分正常反应与病理性痛苦时，应充分考虑患者的文化、背景和个人情况。

第二个标准，要求存在功能损害，无可争议地成为一个更有力的疾病指标，因为它是导致患者求治的主要原因。例如，无法工作是一个存在显著损害的潜在指标。然而，在非病理性反应中也可能存在功能下降的表现。举例来说，如果遭受失去孩子之类的创伤，非病理性反应的患者所表现的功能受损的持续周期可能会更长。

对儿童功能的评估有着特殊的要求，因为必须考虑儿童在发育阶段的需求，考虑其在重要关系中的依赖性与自主性。在作出评估时，还必须考虑到既往存在的损害和现有缺陷，如学习障碍和发育障碍等。

ICD-10 与 DSM-IV 相反，对适应障碍的诊断需要同时满足症状和功能损害两个标准，因而缩窄了这一分类的应用。

由于 ICD-10 和 DSM-IV 的层次性，一旦症状符合另一个疾病的诊断标准，适应障碍就不能被诊断。最容易盖过适应障碍的疾病是抑郁症或抑郁发作，方法学与临床研究的比较为此提供了证据。例如，在一项对自伤行为的研究中，患者诊断适应障碍与抑郁症的比例分别为 31.8% 和 19.5%，但使用 SCID 后，两种疾病的诊断比例分别变更为 7.8% 和 36.4%^[14]。

然而，如果考虑到其他变量，这两种疾病之间还是存在鉴别点。与抑郁症相比，适应障碍病程中自杀行为的发生时间更早^[41]，流露自杀概念到自杀完成之间的时间间隔更短^[42]。两种疾病患者的社会人口学特征与童年期危险因素均存在差异^[41]。死于自杀的青少年当中，很少有证据显示先前存在情绪或行为问题^[42]。此外，适应障碍患者的再住院率明显低于抑郁症、广泛性焦虑症或心境恶劣的患者^[43]，住院时间也较短^[6]。这一结果提示，今后适应障碍的分类诊断需要有更清晰的可操作化标准。

创伤后应激障碍（PTSD）与适应障碍重叠较深但面积较小。这种重叠很少涉及疾病的症状，而是体现在应激源本身。正如先前所述，那些被视为创伤后应激障碍的“扳机”的应激源范围很广，从对生命造成潜在威胁的应激，到创伤性很小的事件，如财务问题或在电视上看到令人痛苦的图像。这种现象就是所谓的“标准延伸”^[44]。在临床实践中，一旦患者有这种应激事件，医师往往会本能地做出 PTSD 的诊断，尽管适应障碍可能是更加恰当的诊断^[45]。

总体而言，现有数据清楚地说明，适应障碍具有足够的严重性，而且不同于其他疾病尤其是抑郁症，应该从亚综合征升级为成熟独立的精神障碍。DSM-IV 相关标准的修订已被建议^[46]。

结构式访谈、筛查工具和适应障碍

临床访谈表（Clinical Interview Schedule, CIS）^[47]和复合性国际诊断访谈表（Composite International Diagnostic Interview, CIDI）^[48]都没有纳入适应障碍。

神经精神病学临床评定表（Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, SCAN）^[49]确实包含了适应障碍，但仅仅是在访谈的结尾，第 13 节，论述“推论和归属”时提到。在所有其他障碍的诊断标准都已介绍完之后才出现，而且并没有给访谈

人员提供帮助诊断适应障碍的具体问题，还是依靠其临床判断。SCID^[23]有一节涉及适应障碍，但明确指示访谈人员，如果符合其他任何精神障碍的诊断标准，就不做适应障碍的诊断，实际效果是把适应障碍降低到亚综合征的位置。鉴于诊断抑郁症的阈值很低，即使在使用 SCID 和看上去可以纳入适应障碍的研究中，适应障碍也常常被抑郁症取代，不论症状产生的背景如何。

简明国际神经精神访谈（Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI）^[50]也包含适应障碍的部分，但在 SCID 中，适应障碍的诊断可被任何其他一种疾病的诊断取代。

因此，虽然结构式访谈在极大地促进了精神病学流行病学研究，它们也可能过于僵化，是为方便外行访谈人员使用而设计。这一点对于适应障碍的诊断尤其重要，它的诊断主要依赖临床判断、背景和推定的纵向过程做出，而不只是症状。由于现有结构式诊断工具存在弊端，人们已经做了一些尝试来探索适用于适应障碍的筛查工具。

因为与抑郁症存在症状重叠，所以筛查抑郁症的工具有可能用于识别适应障碍患者。有些量表应用于此，例如 Zung 氏抑郁量表^[51]，已被证明适用于适应障碍合并抑郁症的筛查^[52]，但是与 SCID 相比，灵敏度和特异性尚显不足^[53]。一项对卫生保健工作者的研究显示，Zung 氏量表评分与“反应性抑郁”（一个老式诊断，但概念与适应障碍最为接近）几乎没有相关性^[54]。

使用应对量表探索适应障碍筛查工具的尝试也没有取得成功^[55]。医院焦虑抑郁量表（Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS）^[56]已被用于癌症患者的筛查中，但它不能区分抑郁症和适应障碍^[57]。类似的问题在测试 1-Question Interview 和 the Impact Thermometer^[58]对适应障碍的筛查能力时也出现。

抑郁症状问卷^[59]可能对适应障碍和抑郁症的鉴别有一定的作用，并已在了一项研究中使用。该研究结果显示，非环境因素所致障碍比环境因素诱发的障碍有更多的抑郁症状和不同质的心境改变^[59]。这一结果需要进一步研究。

临床实践中的适应障碍诊断

应激源

在没有应激源的情况下不能诊断适应障碍。应

激事件必须是外源性的，且发生时间与症状发作的时间接近。触发事件与症状发作之间的间隔时间越长，诊断适应障碍的可能性越小。鉴于这个原因，ICD-10 要求应激事件与症状发作的时间间隔在3个月以内，DSM-IV为1个月。必须注意，间隔时间如果较长，可能有两个问题：第一，抑郁的患者常常给本身没什么影响的特定事件赋予意义；第二，回忆偏倚可能导致患者所说的事件发生的日期不准确。3个月的上限被证明可能过长，且其依据的经验性数据难以证实。

至于应激事件的类型，对临床医师区分适应障碍和抑郁症并没有多少帮助。虽然100%的被诊断适应障碍的患者近期都有生活事件，但是83%的抑郁症患者也报告有此类事件，适应障碍患者更多地涉及婚姻问题，较少涉及来自职业或家庭的应激^[60]。这种具有统计学意义的差异，在患者个体上可能没有临床意义，因为不能在抑郁症或适应障碍中区分。事件在严重程度，可以小到与男友吵架这样普遍认为轻微的，也可以大到更严重的事件。这一点受个体易感性的影响。

易感性

ICD-10 在关于适应障碍部分的前言中提到，与其他障碍相比，如创伤后应激障碍或急性应激反应，个体易感性和风险在适应障碍中起着更大的作用。但是，对此还没有可证实的依据。相比之下，DSM-IV在这个问题上保持沉默。素质-应激模型的可能性值得考虑，人格无疑是最显著的易感因素。很少有研究直接比较适应障碍与其他障碍中人格所起的决定性作用，在当前知识背景下应该对此加以注意。相关研究可分为两大类：直接针对适应障碍的研究，和针对诊断与适应障碍近似的障碍的研究。

适应障碍患者中人格障碍的患病率与其他抑郁性障碍患者相比，似乎没有差异^[20]，虽然研究少、数字小。在各项人格维度中，神经质在军队样本中是适应障碍的一个易感因素^[61]。对依附风格也进行了研究，并发现母亲过度保护是以后发生适应障碍的危险因素^[62,63]，而父亲虐待与适应障碍的严重程度相关^[63]。

有关使用术语的研究提示，诸如反应性抑郁、非内源性抑郁，或情境性抑郁之类的名称，也可能有助于适应障碍的诊断。要注意，由于这些障碍在早期分类诊断中的定义存在差异，它们可能与适应障碍并不相同。一项此类研究^[64]发现，病前神经质、非内源性的症状模式和口腔依赖人格的证据之

间存在高度相关。其他一些以患者^[65]及其亲属^[66]为样本的研究中，也复制了神经质和非内源性症状模式存在相关的结果。

症状

适应障碍在DSM-IV或ICD-10中都缺乏明确的症状学标准，这使得诊断比其他大多数障碍更加依赖临床判断。情绪低落、悲伤、担心、焦虑、失眠、注意力不集中等症状，以及发作前有应激事件，都可能是适应障碍的诊断指标，虽然必须铭记抑郁症也可以出现同样症状。情绪障碍往往在个体从认知层面涉及应激事件（如谈及此事）时更加显著，而在其他时间时情绪正常或为反应性的。应激的消除也与症状的改善密切相关。在对严重疾病产生应激反应，继而发展为适应障碍的患者中，情绪的变化与严重疾病本身相关。

比较典型的“抑郁”症状，例如昼夜变化、清晨早醒、情绪反应缺失，不太可能是适应障碍的诊断。有抑郁症家族史也可能提示抑郁发作的诊断。

由于抑郁症的症状诊断阈较低，因此很容易做出抑郁症而非适应障碍的诊断。虽然英国国家临床技术研究院（NICE）对抑郁症的指南中建议保留一段时间的“观察等待”^[67]，来看看是否有自发缓解的可能性，但在患者和其家属的压力下，或在医生自己“有所作为”的愿望下，临床医师通常还是会做出抑郁症或广泛性焦虑的诊断，并开出抗抑郁药的处方。

如果应激源持续存在，症状也会持久且消除的可能性很小。开抗抑郁药的处方可能出于务实的考虑，因为没有方法判断症状是否会自发缓解，或者现有症状已独立于最初的触发事件之外成为抑郁症。对抗抑郁药缺乏反应会增加适应障碍诊断的可能性，因此适应障碍的治疗常采用心理治疗而不是漫长的药物治疗。

进一步需要考虑的是，单一应激源（如严重躯体疾病的诊断）可能与正在发作的症状有关，因为躯体疾病诊断的不同方面都会给患者的心理带来冲击（例如，开始了痛苦的治疗、治疗失败等）。如果认识不到接连出现的应激源会使症状持续存在，就有可能做出抑郁症的错误诊断。在DSM-IV对适应障碍的定义中，初始应激源导致症状持续时间延长的结果是公认的。

根据适应障碍的主要症状，DSM-IV和ICD-10将适应障碍分为几种亚型（表1）。

这些亚型在两个分类中大致相似，但除了有抑

郁情绪的适应障碍，它们很少受到关注。适应障碍的抑郁亚型在成年人中最常见，而以行为或情绪障碍为主的亚型诊断在儿童和青少年中较为普遍。

鉴别诊断

适应障碍和正常应激反应之间的区别是根据症状的严重程度和持续时间；要考虑到应激源的性质对功能的影响；适应障碍的发生有着个人的和人际关系的背景；文化规范与这种反应相关。

创伤后应激障碍和急性应激障碍要求存在具有一定强度的、可对几乎所有个体造成创伤的应激源，且有特定的症状群，尽管这些要求近来受到了挑战^[40]。此外，不是每个对此类创伤性事件有暴露史的个体都会发展为创伤后应激障碍，要考虑到其他障碍的可能性。对于那些不符合 PTSD 诊断标准，但具有显著症状和/或功能障碍这，应考虑适应障碍作为替代诊断。

如果症状处于诊断的阈下水平或缺少功能损害，表现出的适应障碍可能是某种处于演化中的轴 I 障碍，在一段时间的观察等待之后，仅仅成为一种可识别的综合征。因此，适应障碍诊断指标的修订是必要的，尤其是当应激源已经消除而症状仍然持续的情况下。

共病

很少有研究探讨适应障碍的共病，因为这种疾病的标准预先排除了轴 I 共病。然而，最近的一项研究^[19]发现，几乎一半的适应障碍患者与抑郁症或创伤后应激障碍共病。令人惊讶的是，适应障碍与复杂性悲伤没有显著共病。

物质滥用和适应障碍之间的关系也值得一提，因为它可以解释适应障碍诊断的不稳定性。首先，物质可能被患者滥用以缓解症状，如焦虑和抑郁，这点在适应障碍中很突出。酒精等物质使用本身是与抑郁在遗传上有一定同源性的，前者可表现出情绪的改变从而导致误诊。这也许可以解释为什么在一项研究中^[6]一些入院诊断为适应障碍的患者出院时首要诊断更改为物质滥用。

适应障碍的治疗

由于缺乏相关研究，适应障碍治疗的循证支持非常有限。另一个问题是，适应障碍属于自限性疾病，由于其存在自发缓解的可能，干预试验的有效性并不能够得到证实。

表 1 DSM-IV 和 ICD-10 中的适应障碍亚型

DSM-IV	ICD-10
抑郁情绪 (309.0)	短暂抑郁性反应 (F43.20)
焦虑 (309.24)	长期的抑郁性反应 (F43.21)
抑郁和焦虑 (309.28)	混合性焦虑和抑郁性反应 (F43.22)
品行障碍 (309.3)	以其他情绪紊乱为主 (F43.23)
情绪和品行障碍 (309.4)	以品行障碍为主 (F43.24)
非特定性障碍 (309.9)	混合性情绪和品行障碍 (F43.25)
	以其他特定症状为主 (F43.26)

一般情况下，简洁的治疗被视为最合适的，除非当应激源持续存在时，长期的支持治疗才可能是必要的。然而，对诊断适应障碍的儿童和青少年需要注意，有证据显示^[26]，大多数青少年患者最终发展为重性精神疾病。

切实可行的措施可能有助于缓解个体的应激状态。在工作中受到欺负的人可能会求助于内部申诉制度或寻求工会的支持。处于受虐待关系中的个体可能会寻求禁止命令的帮助。承担太多工作的易感个体可能会受益于简单的指令性建议。利用家庭成员的情感投入，求助社会服务等支持机构，参与支持或自助团体，这些措施都可以使适应障碍患者缓解痛苦。

个别或团体形式的心理治疗，涵盖了支持性、心理教育、认知和精神动力学方法。放松技术可以减少焦虑症状。促进恐惧和情感的语言表达，以及探索应激源对个体的意义可能也会改善症状。对有故意自伤行为的个体，帮助他们寻找可以替代自伤自杀行为的反应可能是有用的，辩证行为疗法 (DBT) 也有充分的循证支持^[68]。自我提高疗法被发现在老年患者的过渡时期中有用^[69]。“镜子治疗”，一种涵盖精神和物质、认知和神经语言学元素的心理治疗方法，对继发于心肌梗死的适应障碍患者有效^[70]。认知治疗对经历工作相关应激的适应障碍患者^[71]和应征入伍军人的适应障碍患者^[72]有用。一项对晚期癌症患者的研究^[73]发现，诊断适应障碍及其他精神疾病的患者也有类似的改善。

这些心理干预，有些已经在特定的躯体疾病（如癌症、心脏疾病或艾滋病）患者中测试。虽然在应对方式的改善已被证实，目前还不清楚研究对象是否存在适应障碍，如一项开放性研究^[74]，以及是否以生存和生活质量而不是症状作为结局衡量指标^[75]。

适应障碍基本的药物治疗包括对失眠、焦虑和惊恐发作的对症治疗。最常使用苯二氮卓类药物以缓解上述症状^[76]。虽然有人提倡使用抗抑郁药^[77]，特别是如果心理治疗无效时，但很少有确凿证据支持抗抑郁药的使用。不过，当苯二氮卓类药物被禁忌使用时，抗抑郁药中针对睡眠和焦虑的镇静特性可能有用武之地，如对有物质依赖史的患者^[78]。

有几项专门针对适应障碍的药物治疗的试验，主要以焦虑亚型患者^[79-85]为研究对象。一项比较苯二氮卓和非苯二氮卓类药物的研究^[79]发现，每种药物的抗焦虑作用是相似的，尽管非苯二氮卓类药物更容易起效。两项随机安慰剂对照试验检验了植物类药物的疗效，包括 kava-kava 提取物^[80]、缬草和其他植物的提取物^[81]，结果显示这些植物提取物对症状有改善作用。一项研究发现，噻奈普汀、阿普唑仑和米安舍林有同样的疗效^[82]，而一项对有焦虑和抑郁情绪的癌症患者的开放性研究显示，曲唑酮的疗效优于苯二氮卓类药物^[83]。一项来自初级保健机构的研究比较了抑郁症患者和适应障碍患者对抗抑郁药疗效反应^[84]，根据病例记录的信息评估功能障碍的变化。总体而言，适应障碍组对抗抑郁药的有效率是抑郁症组的两倍。然而，由于这是一项回顾性病例记录研究，研究结果的适宜性值得商榷。一项研究将适应障碍患者随机分到支持心理治疗组、抗抑郁药治疗组、苯二氮卓药物治疗组，以及安慰剂组，比较各组疗效的差异，结果发现所有治疗组症状均有显著改善^[85]。总的来说，这些研究并不支持抗抑郁药物和其他任何特定治疗对适应障碍的治疗具有显著优势，但还需要进一步研究证实。

结论

适应障碍是常见的精神障碍，尤其是在联络-会诊精神病学中。与成人相比，适应障碍在儿童和青少年中的患病率似乎更高，且有着更为显著的病态表现和更差的预后。适应障碍患者的自杀行为在青少年和成人中都很常见，死于自杀的年轻人中适应障碍的诊断比例高达三分之一。

ICD-10 和 DSM-IV 对适应障碍的诊断标准存在重要缺陷。其中最突出的是把这种疾病归于亚综合征，从而导致关于适应障碍的相关研究较少。此外，目前的分类没有提供区分适应障碍和正常的应激适应性反应的指南，并且鼓励将对应激源的自限性反应诊断为抑郁症。

适应障碍的治疗应该是循证的，虽然简洁的心理干预有可能成为首选方案。

翻译：赵志宇

参考文献

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed., revised. Washington; American Psychiatric Association, 1987.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington; American Psychiatric Association, 1994.
3. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva; World Health Organization, 1992.
4. Fabrega H, Mezzich J. Adjustment disorder and psychiatric practice: cultural and historical aspects. *Psychiatry* 1987; 50 : 31-49.
5. Fard F, Hudgens RW, Welner A. Undiagnosed psychiatric illness in adolescents: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 35 : 279-81.
6. Greenberg WM, Rosenfeld D, Ortega E. Adjustment disorder as an admission diagnosis. *Am J Psychiatry* 1995; 152 : 459-61.
7. Strain JJ, Smith GC, Hammer JS. Adjustment disorder: a multisite study of its utilisation and interventions in the consultation-liaison psychiatry setting. *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 20 : 139-49.
8. Huyse F, Herzog T, Lobo A et al. Consultation-liaison psychiatric service delivery: results from a European study. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23 : 124-32.
9. Diefenbacher A, Strain JJ. Consultation-liaison psychiatry: stability and change over a 10-year period. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24 : 249-56.
10. Strain J, Diefenbacher A. The adjustments disorders: the conundrums of the diagnoses. *Compr Psychiatry* 2008; 49 : 121-30.
11. Silverstone PH. Prevalence of psychiatric disorders in medical inpatients. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184 : 43-51.
12. Okamura H, Watanabe T, Narabayashi M et al. Psychological distress following first recurrence of disease in patients with breast cancer: prevalence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 61 : 131-7.
13. Rigatelli M, Galeazzi GM, Palmieri G. Consultation-liaison psychiatry in obstetrics and gynaecology. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002; 23 : 165-72.
14. Taggart C, O'Grady J, Stevenson M et al. Accuracy of diagnosis and routine psychiatric assessment in patients presenting to an accident and emergency department. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 8 : 330-5.
15. Myers JK, Weissman MM, Dischler GL et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 : 959-67.
16. Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 :

17. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P et al. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain—initial findings from the household survey. *Psychol Med* 1997; 27 : 775–89.
18. Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2001; 179 : 308–16.
19. Maercker A, Forstmeier S, Enzler A et al. Adjustment disorder, posttraumatic stress disorder, and depressive disorders in old age: findings from a community survey. *Compr Psychiatry* 2008; 49 : 113–20.
20. Casey PR, Dillon S, Tyrer P. The diagnostic status of patients with conspicuous psychiatric morbidity in primary care. *Psychol Med* 1984; 14 : 673–81.
21. Blacker CVR, Clare AW. The prevalence and treatment of depression in general practice. *Psychopharmacology* 1988; 95 : 14–7.
22. Shear KM, Greeno C, Kang J et al. Diagnosis of non-psychotic patients in community clinics. *Am J Psychiatry* 2000; 157 : 581–7.
23. First MB, Spitzer RL, Williams JW et al. Structured Clinical Interview for DSM–IV (SCID 1). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1995.
24. Koran LM, Sheline Y, Imai K et al. Medical disorders among patients admitted to a public sector psychiatric in-patient unit. *Psychiatr Serv* 2003; 53 : 1623–5.
25. Hill P. Adjustment disorder. In: Rutter M, Taylor EA (eds). *Child and adolescent psychiatry*. Oxford: Blackwell, 2002 : 510–9.
26. Andreasen NC, Hoenck PR. The predictive value of adjustment disorders: a follow-up study. *Am J Psychiatry* 1982; 139 : 584–90.
27. Bird HR, Gould MS, Yager T et al. Risk factors for maladjustment in Puerto Rican children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28 : 847–50.
28. Almquist F, Kumpulainen K, Ikaheimo K et al. Psychiatric disturbances among pre-pubertal children in southern Finland. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33 : 310–18.
29. Doran RJ, Petti TA. Clinical and demographic characteristics of child and adolescent partial hospital patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28 : 66–9.
30. Steinhausen HC, Erdin A. A comparison of ICD–9 and ICD–10 diagnoses of child and adolescent psychiatric disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 32 : 909–20.
31. Kovacs M, Ho V, Pollack MH. Criterion and predictive validity of diagnosis of adjustment disorder: a predictive study of children with new onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1995; 152 : 552–8.
32. Kendell RE. *The role of diagnosis in psychiatry*. Oxford: Blackwell, 1972.
33. Casey P, Maracy M, Kelly BD et al. Can adjustment disorder and depressive episode be distinguished? Results from ODIN. *J Affect Disord* 2006; 92 : 291–7.
34. Pelkonen M, Marttunen M, Henriksson M et al. Suicidality in adjustment disorder, clinical characteristics of adolescent outpatients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14 : 174–80.
35. Kryzhananovskaya L, Canterbury R. Suicidal behaviour in patients with adjustment disorders. *Crisis* 2001; 22 : 125–31.
36. Lonnqvist JK, Henriksson MM, Isometsa ET et al. Mental disorders and suicide prevention. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 49 : S111–6.
37. Manoranjitham SD, Rajkumar AP, Thangadurai P et al. Risk factors for suicide in rural south India. *Br J Psychiatry* 2010; 196 : 26–30.
38. Maj M. Are we able to differentiate between true mental disorders and homeostatic reactions to adverse life events? *Psychother Psychosom* 2007; 76 : 257–9.
39. Wakefield J. Diagnosing DSM–IV. Part 1: DSM–IV and the concept of disorder. *Behav Res Ther* 1997; 35 : 633–49.
40. Rosen GM, Spitzer RL, McHugh PR. Problems with the post traumatic stress disorder diagnosis and its future in DSM–V. *Br J Psychiatry* 2008; 192 : 3–4.
41. Polyakova I, Knobler HY, Ambrumova A et al. Characteristics of suicide attempts in major depression versus adjustment disorder. *J Affect Disord* 1998; 47 : 159–67.
42. Runeson BS, Beskow J, Waern M. The suicidal process in suicides among young people. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93 : 35–42.
43. Jones R, Yates WR, Zhou MH. Readmission rates for adjustment disorders: comparison with other mood disorders. *J Affect Disord* 2001; 71 : 199–203.
44. Rosen GM. Traumatic events, criterion creep, and the creation of pretraumatic stress disorder. *Sci Rev Ment Health Pract* 2004; 3 : 46–7.
45. McHugh PR, Treisman G. PTSD: a problematic diagnostic construct. *J Anxiety Disord* 2007; 21 : 211–22.
46. Baumeister H, Maercker A, Casey P. Adjustment disorders with depressed mood: a critique of its DSM–IV and ICD–10 conceptualization and recommendations for the future. *Psychopathology* 2009; 42 : 139–47.
47. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R et al. Measuring psychiatric disorders in the community: a standardised assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med* 1992; 22 : 465–86.
48. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative version of the World Health Organization Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; 13 : 93–121.
49. Wing JK, Babor T, Brugha T et al. SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47 : 589–93.
50. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM–IV and ICD–10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 20) : 22–33.
51. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12 : 63–70.
52. Passik SD, Kirsh KL, Donaghy K et al. An attempt to apply the Zung Self Rating Depression Scale as a “lab test” to trigger follow-up in ambulatory oncology clinics: criterion validity and detection. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21 : 273–81. 18 *World Psychiatry* 10 : 1–February 2011

53. Kirsh KL, McGrew JH, Dugan M et al. Difficulties in screening for adjustment disorder, Part 1: Use of existing screening instruments in cancer patients undergoing bone marrow transplantation. *Palliat Support Care* 2004; 2 : 23-31.
54. Gawronski I, Privette G. Empathy and reactive depression. *Psychol Rep* 1997; 80 : 1043-50.
55. Kirsh KL, McGrew JH, Passik SD. Difficulties in screening for adjustment disorder, Part 2: An attempt to develop a novel self-report screening instrument in cancer patients undergoing bone marrow transplantation. *Palliat Support Care* 2004; 2 : 33-4.
56. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67 : 361-70.
57. Akechi N, Okuyama T, Sugawara Y et al. Adjustment disorders and post traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1957-65.
58. Akizuki N, Akechi T, Nakanishi T et al. Developing a brief screening interview for adjustment disorder and major depression in patients with cancer. *Cancer* 2003; 97 : 2605-13.
59. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004; 34 : 73-82.
60. Despland JN, Monod L, Ferrero F. Clinical relevance of adjustment disorder in DSM - III - R and DSM - IV. *Compr Psychiatry* 1995; 36 : 454-60.
61. For-Wey L, Fin-Yen L, Bih-Ching S. The pre-morbid personality in military students with adjustment disorder. *Military Psychology* 2006; 18 : 77-88.
62. For-Wey L, Fin-Yen L, Bih-Ching S. The relationship between life adjustment and parental bonding in military personnel with adjustment disorder in Taiwan. *Military Medicine* 2002; 167 : 678-82.
63. Giotakos O, Konstantakopoulos G. Parenting received in childhood and early separation anxiety in male conscripts with adjustment disorder. *Military Medicine* 2002; 167 : 28-33.
64. Paykel ES, Klerman GL, Prusoff BA. Personality and symptom pattern in depression. *Br J Psychiatry* 1976; 129 : 327-34.
65. Benjaminsen S. Primary non-endogenous depression and features attributed to reactive depression. *J Affect Disord* 1981; 3 : 245-59.
66. Coryell W, Winokur G, Maser JD. Recurrently situational (reactive) depression: a study of course, phenomenology and familial psychopathology. *J Affect Disord* 1994; 31 : 203-10.
67. National Institute for Clinical Excellence. Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. www.nice.org.uk.
68. Linehan MM, Comtois MA, Murray AM et al. Two year randomised controlled trial and follow-up of dialectical behaviour therapy vs therapy by experts for suicidal behaviour and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 : 557-66.
69. Frankel M. Ego enhancing treatment of adjustment disorders of later life. *J Geriatr Psychiatry* 2001; 34 : 221-3.
70. Gonzalez-Jaimes EI, Tirnball-Plaza B. Selection of psychotherapeutic treatment for adjustment disorder with depressive mood due to acute myocardial infarction. *Arch Med Res* 2003; 34 : 298-304.
71. Van der Klink JJ, Blonk RW, Schene AH et al. Reducing long term sickness absence by an activating intervention in adjustment disorders: a cluster randomised design. *Occup Environ Med* 2003; 60 : 429-37.
72. Nardi C, Lichtenberg P, Kaplan Z. Adjustment disorder of conscripts as a military phobia. *Military Medicine* 1994; 159 : 612-6.
73. Akechi T, Okuyama T, Surawara Y et al. Major depression, adjustment disorders and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004; 15 : 1957-65.
74. Markowitz JC, Klerman GL, Perry SW. Interpersonal psychotherapy of depressed HIV-positive outpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1992; 43 : 885-90.
75. Fawzy FL, Canada AL, Fawzy NW. Malignant melanoma: effects of a brief structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10 year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 : 100-3.
76. Shaner R. Benzodiazepines in psychiatric emergency settings. *Psychiatr Ann* 2000; 30 : 268-75.
77. Stewart JW, Quitkin FM, Klein DF. The pharmacotherapy of minor depression. *Am J Psychother* 1992; 46 : 23-36.
78. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA et al. International study of expert judgement on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications. III: Clinical features affecting experts' therapeutic recommendations in anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31 : 289-96.
79. Nguyen N, Fakra E, Pradel V et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorder with anxiety: a double blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol* 2006; 2 : 139-49.
80. Voltz HP, Kieser M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders: a randomised placebo-controlled 25 week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 : 1-5.
81. Bourin M, Bougerol T, Guitton B et al. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder and anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundam Clin Pharmacol* 1994; 11 : 127-32.
82. Ansseau M, Bataille M, Briole G et al. Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Hum Psychopharmacol* 1996; 11 : 293-8.
83. Razavi D, Kormoss N, Collard A et al. Comparative study of the efficacy and safety of trazadone versus clorazepate in the treatment of adjustment disorders in cancer patients: a pilot study. *J Int Med Res* 1999; 27 : 264-72.
84. Hameed U, Schwartz TL, Malhotra K et al. Antidepressant treatment in the primary care office: outcomes for adjustment disorder versus major depression. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17 : 77-81.
85. De Leo D. Treatment of adjustment disorders: a comparative evaluation. *Psychol Rep* 1989; 64 : 51-4.

精神分裂症的病理生理机制是否有能用于临床的确切证据？

Stephen M. Lawrie, Bayanne Olabi, Jeremy Hall, Andrew M. McIntosh

Division of Psychiatry, School of Molecular and Clinical Medicine, Royal Edinburgh Hospital, Morningside, Edinburgh EH10 5HF, UK

在大多数精神科临床实践中，精神分裂症的诊断主要依据引出的症状，尽管有操作性的诊断标准，但诊断是主观的。诊断为疾病管理提供了一些基本原则。我们非常需要客观的诊断和治疗试验，只要这些试验能可靠测量并解释结果。近几十年来，我们对精神分裂症的了解已取得一定的进步，但一直没有考虑如何在临床实践中使用这些信息。本文综述了在临床、流行病学、认知、血液中的生物学标记物和神经影像学各领域潜在的精神分裂最有力 and 最具重复性的危险因素。我们特别强调病理学指征对精神分裂症诊断、早期诊断和预测治疗结局的灵敏度、特异度和预测能力。本综述的结论是：目前多种试验能够用于增加精神分裂症临床评估的严谨性。我们认为更充分地评估这些试验和其他重复性高的异常因素，作为客观诊断和预后指导，并在这个方向上引导今后临床、治疗和疾病分类学研究，这一时机已经到来。

关键词：精神分裂症；病因学；病理生理学；诊断；早期诊断；治疗反应；预测力度；似然比
(世界精神病学 2011；10：19-31)

在精神科日常实践中，诊断主要依据患者的症状群，很少参考观察到的体征（几乎没有任何相关研究）。这使得精神科相对于医学其他学科处在一个不寻常的境地（但不是唯一的）^[1,2]。诊断的准确性、预测、管理计划及治疗评价依赖于临床医师相对主观的评估，因此受到不适当的文化影响和价值评价的干扰^[3,4]。我们迫切需要建立客观的试验来提高精神障碍的分类，将患者分层为同质性更高的群体，并相应地规划治疗。当前的研究重点是遗传、蛋白质为基础的和影像相关的“生物学标志物”，可以帮助我们 从症状学诊断过渡到病因和/或病理生理学分类，同时有助于研究用于治疗目标的识别。

从精神分裂症首次被描述^[5]和命名^[6]以来，至今已有 100 年左右的历史。尽管诊断标准一直在细化，但日常实践过程基本上保持不变。精神科医生依据患者对症状的描述、精神状态检查和行为观察，参照 DSM-IV 和 ICD-10 中所列的类别进行诊断。在这两个手册中，存在一个 Schneider 一级症状（FRS）通常

足以诊断精神分裂症。这些诊断标准存进了精神分裂症的原因学研究，肯定有益于我们理解精神分裂症的起源和发展。虽然受到合理质疑，还是已经确定了一些精神分裂症发展中的危险因素^[7,8]，一系列令人瞩目的关于精神分裂症病理生理机制在遗传、解剖、功能、神经生理学和神经心理学的发现被很好的重复^[9,10]。然而，临床中的关键问题是：我们是否获知任何能用于临床实践的精神分裂症的本质。

本综述针对这一问题，从诊断或早期诊断和预测治疗反应几方面展开讨论。我们通过确定最具有说服力的研究发现，讨论其在临床实践中的可能应用，涉及临床特征、病史、认知测查、血清生物学标志物、结构和功能影像、电生理指标。

综述方法

除统计学意义之外我们更感兴趣于临床实用性，因此本文专注于能够提供特定数据的研究，即变量作为辅助诊断的灵敏度和特异度，试验结果的预测能力和/

或一项测查结果对于预测患者是否为精神分裂症的似然比。值得注意的是：灵敏度和特异度通常是一项测验恒定的特性，有助于总体的服务规划而不针对具体某个患者的管理。某项测试结果的阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）提供该患者的风险水平，这对临床有用，但 PPV 和 NPV 是依赖于患病率的指标，因此在不同的机构可能有显著差异^[11]。似然比是根据灵敏度和特异度的数据来计算某个特定患者的测试结果的意义^[12-14]。根据一个粗略的经验规则，阳性测试结果的似然比（LR +）超过 5 或 10，分别增加 30% 和 45% 的疾病风险。例如，似然比（LR +）超过 10 提示在测试前具有 50% 的发病概率（高度不确定）提高到测试后 95% 的发病概率（极有可能）。开始这可能是一种外来的做法，但是它支持了 CAGE 调查问卷在酒依赖问题诊断，以及 MINI 精神状态检查在老年痴呆诊断中的应用^[15,16]。

对诊断试验研究我们需要横断面研究，比较患者的代表性人

群和对照（控制诊断、鉴别诊断的其他诊断），这些人群已经由金标准进行评估并且试验是在盲法下进行。对于早期诊断和治疗反应的试验，我们需要一个纵向的，最好是前瞻性的队列研究，评价患者在发病之前和之后的状况，随访至诊断明确，失访率最好低于20%。

在本综述中，我们从系统综述中寻找关于精神分裂症诊断、早期诊断和治疗反应的可重复性的证据，关注检查可靠性，精神分裂症和对照的差异大小、与双相情感障碍的区分能力。在每个特定的领域，我们尤其关注测量可靠性、异质性和发表偏倚。我们倾向于报道了效应值的综述，如Cohen'd为1或以上，因为这类类似于70%非重叠数据分布和将近5的比值比(OR)^[17]。

诊断

在日常医疗实践中，病史采集确定诊断“假设”。支持和反对该做法的证据是寻找躯体检查和（理想的）确定诊断的试验。与其他医学学科不同，精神病学类似的初步做法是精神状态检查（包括对外表、行为和语言明确的评估），但也进一步收集病史和一些认知测试（通常有效性不明确）。我们精神科医生通常不愿意对患者进行躯体检查，出奇地乐于在医疗记录中记录“CNS检查正常”，这可能意味着并没有对患者进行神经系统查体。我们可能会考虑用“器质性”来解释“继发性精神分裂症”，在特殊情况下考虑脑影像检查，但这在日常工作中很少见。

为了提供一些临床的背景信息，并与实验室检查做比较，我们首先考虑临床检查在精神分裂症诊断中关键环节的证据。

临床病史和检查
精神病性症状

尽管违反直觉，有些赘述，但特定的精神病性症状类别本身并不与精神分裂症有很强的相关。例如，怪异的妄想引出的可靠性低（意味着研究中平均KAPPA值为0.5或“中度的”），与一般的妄想（0.7或“高度一致性”）相比^[18]，特异度低，尽管在214名连续入院的患者中PPV高达0.82^[19]。同样，Schneider的FRS作为疾病特异性指标有些强调过度，因为这些症状太少见，不能成为普通有效的辅助诊断（尤其是严格定义的情况下），而且常见于其他精神病性障碍^[20]。Peralta和Cuesta^[21]入组了660名精神分裂症“全谱系”的住院患者，发现任一FRS通常有1~2个精神分裂症的LR+，取决于特定的症状和采用的诊断标准，没有一个FRS有超过4的LR+。

危险因素和辅助诊断

明确的证据显示在具有统计学意义层面，一些变量增加精神分裂症的风险^[7,8,22]。表1列出了部分变量。事实上，许多危险因素（尤其是家族史和发育史），有时被用于精神分裂症诊断的支持性证据，以非正式和多样的方式。相对于基准人群近1%的风险而言，这些因素很少有升高5倍的

表 1 精神分裂症重复性最好的危险因素（摘自文献7，22）		
变量	危险水平	重要的参考文献
家族史	RR 高达 50	Gottesman ^[10]
移民状态	OR = 5	Cantor-Graae 和 Selten ^[27]
儿童期社交困难	OR 高达 5	Tarbox 和 Pogue-Geile ^[110]
产科并发症	OR = 2 ~ 3	Cannon 等 ^[26]
滥用大麻	OR = 2 ~ 3	Moore 等 ^[29]

RR-相对危险度；OR-比值比

风险。尽管一级家属家族史阳性的个体，风险提高至近10%^[10]，对诊断也没有很大的帮助，可靠地引出症状信息可能需要结构化评估^[23]。

这些危险因素的存在可能有助于鉴别诊断，（尤其是在医院里，精神疾病非常普遍，重性精神疾病可能部分同源^[24]），在城市出生和发育障碍更可能是精神分裂症的潜在风险，而不是双相情感障碍的潜在风险^[22]。

另一方面，虽然产科并发症(OCs)能明确增加精神分裂症的风险，但是某一并发症增加的风险非常小，OCs可能增加广泛性神经发育不良的风险^[25,26]。如果抛开异质性问题将移民和精神分裂症之间的关系用于临床^[27]，那么很快会被指责为种族主义。经常使用大麻也是精神分裂症的一个危险因素^[28,29]，但有时会受到质疑，因为尚无充分的证据，而且也可能不是一种因果关系，即精神分裂症前驱期的个体可能使用大麻用于自我治疗^[30]。然而，随机对照试验明确表明，处方大麻（例如作为癌症患者的止吐药）将幻觉风险增加了近6倍，妄想的风险超过8倍^[31]。因此，大麻可能只诱发精神病性症状，其他的一些因素或至少是慢性频繁使用大麻才可能导致精神分裂症的发展。因此，在标准的临床实践中，对于普通的药物使用者，确定是否是药物或大麻诱发精神疾病，需要观察等待精神分裂症的发展。然而，没有任何关于此方面的研究，或者是主观和客观评估大麻使用相对优劣性的研究。

需要明确的是，我们确实在精神分裂症诊断中使用危险因素，但目前实施的只是偶然事件。

体征

尽管我们不愿意对患者进行躯体检查，但一些躯体体征是显然精神分裂症的危险因素，具有

潜在的病理生理学意义。然而，轻微的躯体“异常”（如头围异常，眼距过宽和非右利手）没有特异性，而且增加精神分裂症的风险非常微小^[32,33]，而皮纹类型是难以辨别的^[34]。神经系统“软”体征（NSS）似乎更有希望，因为已有报道显示：50%~60%的精神分裂症患者在感觉统合和运动协调方面存在可观察到的缺陷，而正常对照只存在5%^[35]。最近一个全面的系统综述和 meta 分析中，Chan 等人^[36]发现总体效应值为

1.08，两组人群中存在 73% 的分离^[17]，尽管这种效应值可能被扩大，因为盲评这些患者和对照存在困难。然而，无法解释的很大的统计学异质性以及发表偏倚，可能导致可靠地引出这些恰当命名的现象存在困难。

对于大多数急性发作的精神病患者，严格评估 NSS 可能特别困难。此外，可以明确这些特征不能简单归因于抗精神病药物治疗，我们尚不清楚它们在何种程度上反映了精神分裂症潜在病理

生理学过程的本质，因为疾病特异性相关研究很少^[35]。然而，假设某些 NSS 可能遗传度更高^[37]，假设 NSS 已作为临床和功能结局的预测因素^[35]，那么这个领域对于以临床为导向的研究有广阔的前景（见表 2）。详细探索 NSS 主要领域内各个体征的可靠性和诊断特异性以及可能的解剖学基础——运动灵巧性（小脑）、原始反射（额叶）、运动程序（前额叶，PFC）和感觉统合（顶叶）——比 NSS 总体评分更有价值。

表 2 根据精神分裂症患者与对照比较的躯体和认知检查研究的 meta 分析中较一致的效应值

	效应值 vs. 对照	是否与亲属 不同	首次发病时 是否显著	特异性 vs. 双相障碍	其他问题
NSS	1.08，但存在异质性 (Chan 等，36)	是	是	需要更多研究	盲法的可靠性和实用性问题； 具体领域和条目可能有较强的 诊断属性
IQ	1.10，但存在异质性 (Heinrichs 和 Zakzanis，38)	是	是，至少部分如此， 但有些可能进展	病前 IQ 缺陷可能 不同	多种方法

NSS-神经系统软体征

认知测验

在精神科日常实践中，认知状态检查通常是几个简单快速的测验，大多数测验的可靠性和有效性未经证实。在研究之外，严格评估认知功能通常不是常规开展，但精神分裂症患者肯定存在一定范围的智力损伤^[38]，大多数患者在首次发病时就很明显^[39]。Meta 分析已经证实精神分裂症患者普通智能^[38-40]、加工速度^[41]、多种记忆^[38,39,42,43]、言语流畅性^[44]、社会认知^[45]和心智解读^[46]上存在较大的缺陷（d>1）。然而，鉴定患者在普通的缺陷之上和之外是否存在特异性缺陷仍存在困难。研究之间也存在显著的异质性，可能是因为受精神状态表现和合作程度的影响，事实上许多患者有时可以达到正常水平，而且研究人群和评估操作和评分方面也存在差异。从病理生

理的角度来看，还存在一些问题：许多认知缺陷在精神疾病发病前即已存在，在发病后进一步恶化（至少在部分病例中）；这些都可能受到其他危险因素、治疗效应和疾病其他方面的混合影响^[40,47]。在众多的文献中，只有极少数考虑了缺陷在诊断中可能的应用，尽管已有重复性证据表明 80% 的患者分数低于正常记忆阈值^[48,49]。

从临床角度来看，对于双相障碍和伴精神病性症状的抑郁症患者在大多数认知任务上存在缺陷，尽管程度轻微^[50-52]。然而，一般的智力缺陷更常见于精神分裂症（而不是双相障碍），尤其是诊断前智力^[38,51]。IQ 的水平，特别是病后的恶化，有助于诊断^[53,54]和鉴定预后差的风险和/或需要更积极治疗的判断。鉴于精神分裂症 IQ 评估的异质性，评估不同方面（如加工速度或言语流

畅性）可能有一定意义，作为简明评估的一部分（已被证实具有良好的心理测验属性），如简明精神分裂症认知评估测验^[55]。

血液检查中的“生物学标记物”基因

众所周知，精神分裂症具有很高的遗传度。遗传因素、基因和环境相互作用解释了 80% 的疾病易感性^[10,56]。由于临床表型复杂，病理生理机制可能是多基因起作用，已经很难寻找相关基因。近年来，连锁研究、关联研究和动物实验已经一致证实许多易感基因，其中一致性最高的是神经调节蛋白-1 基因的“冰岛人单倍型”^[58]。虽然总体 OR 值大约为 2，对于哪种特定的基因型牵涉其中仍不确定，意味着这依然还留在纯粹的研究兴趣水平上。最近人类基因组图的完成让一些研究者开展了精神分裂症的全基因组

关联研究，meta 分析显示整个基因组存在多种微小效应，最强的总体效应（OR 值 1.09）存在于 ZNF804A 基因，该基因编码一个锌指蛋白^[59]。

精神分裂症罕见的基因突变的危险因素也已经确定。最突出的例子是 DISC1 基因（精神分裂症断裂1）基因，在一个苏格兰大家庭中确定，该染色体易位与精神分裂症高发相关^[60]（虽然这种易位可能对于这个家庭是独特的）同时也升高了双相障碍和抑郁症的危险。较小的染色体异常，被称为拷贝数变异（CNVs），精神分裂症患者比对照更常见。一个比较常见的例子是 22q11 缺失，该缺失已知见于软腭-心-面综合征，与精神分裂症风险增加相关（RR ~ 30X）。值得注意的是，这个基因组区域包括儿茶酚邻位甲基转移酶（COMT）基因（参与多巴胺代谢），可能是精神分裂症的危险基因，尤其是在多发家系中。最初的 CNVs 全基因组研究提供了可重复性的证据，精神分裂症与罕见的 1q21.1，15q11.2 和

15q13.3 缺失关联。总的来说，一些罕见 CNVs 可能提高精神分裂症的风险（尤其是涉及发育模型），但大的 CNVs 不与双相障碍关联。包括 22q11.2 缺失在内，CNVs 可以解释高达 2% 的精神分裂症病因^[61]。然而，CNVs 用于患者的常规筛查还为时过早，因为两者之间的因果关系尚未建立，而且获得的信息对疾病治疗和管理可能没有影响。

蛋白质

脑脊液（CSF）和血清中蛋白质定量和定性测定可能作为精神分裂症和其他精神障碍诊断和预后的生物学标记物^[62-64]。许多研究关注精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子（BDNF）水平，因为 BDNF 在神经细胞增殖、分化和多巴胺神经传递中起作用，但报道的研究结果极其混杂。关于血清表皮生长因子水平的报道结果也不一致。精神分裂症和 S100B 的关联结果一致性较高，S100B 是一种主要由星形胶质细胞产生的钙结合蛋白，浓度升高可能源于星形胶质细胞的破坏。大多数研究报告精神分裂症患者血

清和脑脊液中 S100B 浓度升高^[65-68]。

精神分裂症中一些致炎细胞因子血清浓度的改变支持免疫机制在精神分裂症发病过程中的重要作用。Potvin 等^[69]回顾了 62 个研究数据，共涉及 2298 名精神分裂症患者和 1858 名健康对照，发现精神分裂症患者白细胞介素 6（IL-6）、可溶性 IL-2 受体和 IL-1 受体拮抗物升高，体外 IL-2 浓度下降。然而，抑郁症患者 IL-6 也有下降，应激和体重增加是潜在的混杂因素^[70]。这突出表明在解释结果时需分外小心，尤其是 20 世纪 60 年代臭名昭著的精神分裂症患者尿液中“红点”事件和 80 年代血小板单胺氧化酶（MAO）水平一致下降的发现（最后被发现与吸烟状态相关）^[71]。

脑影像检查

大量的证据一致发现：与健康对照相比，精神分裂症患者脑结构和功能和电生理方面存在多种异常^[72,73]（如表 3）。关于这些异常从何时发展，有类似的认知研究。然而影像学的文献显示：研究之间异质性的证据偏少，而双相情感障碍的特异性证据较多。

表 3 根据患者与对照比较的脑影像研究进行 meta 分析中较一致的效应值

	效应值 vs. 对照	是否与亲属 不同	首次发病时 是否显著	特异性 vs. 双相障碍	其他问题
sMRI 局部脑区	直到 0.86，有些异质性 (Wright 等，76)	是，至少在 海马和脑室	是，至少在海马和 脑室	杏仁核体积可能区分，但可能依赖于年龄 和治疗	模式化认知方法可能更有效度
额叶功能低下	静息时为 0.64；激活时为 1.13 (Zakzanis 和 Heinrichs，85)	是	是	DLPFC 活动可能	任务水平需要在允许范围内
误配负波	0.99 (Umbrecht 和 Krljes，98)	可能	可能，但可能进展	可能	-

sMRI-结构磁共振成像；DLPFC-背外侧前额叶

结构脑影像

结构磁共振成像（sMRI）是相对简单、价格便宜、容易获得的技术手段，是目前最可能成为精神分裂症客观诊断的技术。尽管效应值较小，但测量方式本质上是定量的。该方法效能的最大

单一证据来源于具有里程碑意义的发现，在 15 对以上即 80% 的双生子精神分裂症患者可以通过简单目测 sMRI 扫描结果与其同卵双生子的区分（特别是脑室和中间颞叶）^[74]。当然，在临床实践中，双胞胎比较少见。更实际的做法

是根据大量精神分裂症 sMRI 文献已提供的证据（有一致的报道的），如精神分裂症患者整个大脑、PFC 和颞叶体积相对较小的减少（d = 0.2 ~ 0.4），杏仁核体积下降（d = 0.7）^[75-77]。此外，精神分裂症 sMRI 改变在亲属和高危

人群中也有类似的较小变化，在发作期和首发患者结构变化的证据更多^[78]。精神分裂症的效应值高于双相情感障碍^[79,80]，双相情感障碍的患者杏仁核体积可能增大或正常^[79]，特别是对于年轻的患者。这作为一个可能的鉴别点值得深入研究，虽然在这么小的结构上可靠地提取体素存在技术上的困难。

许多自发的支持向量机 (SVM) 分析最近已被用于精神分裂症 sMRI 数据中^[81]。一般来说，80 ~ 90% 的精神分裂症患者能从他们之间的相似性鉴定出来^[82-84]，尽管这些研究确实倾向于循环地使用组间差异来进行组间分类，解剖学模式的差异没有获得一致认可。这些研究的挑战是区分精神分裂症和双相情感障碍，产生个体的扫描参数，在多种软件常规下通过多种测试模式，并与其他诊断技术比较，包括脑影像的其他方法。

功能脑影像和电生理

额叶功能低下

精神分裂症研究中最一致的发现之一是前额叶相对活化不足。Zakzanis 和 Heinrichs^[85] 发现在 21 个静息态正电子发射断层扫描 (PET) 研究中的总体效应值是 -0.64，存在 60% 数据分布重叠，在 9 个激活的 PET 研究中，效应值更大，为 -1.13，存在 40% 重叠，尽管该综述没有检测异质性 or 发表偏倚。如目前所报道，功能 MRI (fMRI) 研究并没有提供可计算的总体效应值，但在工作记忆的研究中，背外侧前额叶功能低下是非常显著的^[86]，如在言语记忆任务中（左侧）次级 PFC 功能低下^[87]。功能影像学研究表明，特别是 fMRI 倾向于分析相对的而不是绝对的条目，更倾向于诊断评估。虽然如此，一些分类研究已经发现多种任务下背外侧 PFC 激活可能区分精神分裂症和双相

障碍^[88,89]，而且在默认网络活动^[90]和静息态 fMRI^[91]已有类似诊断高准确率 (>80%) 的报道。然而，最近的研究发现疾病分辨能力较低，可能是因为任务不同^[92]。该方法如何应对最复杂的差异（即伴有精神病性症状的双相障碍和精神分裂症）仍有待观察。

正电子发射断层扫描术 (PET)

PET 被用来检测体内的神经递质受体，尤其是多巴胺 D2 受体。这一直是个有争议的领域，但研究普遍发现精神分裂症患者 D2 受体增加，在 17 个尸解和 PET 研究中效应值为 1.47^[93]，包括一些未用药的患者。此外，还有一致的证据表明精神分裂症患者纹状体突触前活动增加，因为苯丙胺促多巴胺释放增加和 F-DOPA 再摄取增加^[94]。尽管精神分裂症和伴精神病性症状的双相情感障碍之间做出明确的区分尚不可能，但初步的分类研究还是有希望的^[95]。

电生理学

少数研究提供了脑电图在精神分裂症鉴别诊断中的灵敏度和特异度的数据，结果非常复杂^[96]。与对照相比，对刺激的神经过度反应测量方法（尤其是 P300 和 P50）显示出很大的效应值，但研究之间存在大量不能解释的异质性^[97]。这些测量方法在亲属上也显示出很大的效应值，提示更可能是素质因素而不是状态因素，对诊断的有效性较小。然而，误配负波，可能具有特异性^[98]，在这些方面有些希望（见表 3）。最后，一个独立的，令人印象深刻的研究观察了 145 名精神分裂症患者（来自 7 个世界卫生组织合作中心）的眼动分析，发现区分抑郁症和健康对照的灵敏度和特异度超出 85%^[99]，尽管最近一个

日本多中心研究不太支持该结果^[100]。

早期诊断

诊断有助于沟通和预后预测，而对治疗规划制定尤其有帮助。实际上，早期诊断类似于准确地预测一组目标人群中谁会发展为精神障碍，而谁不会。

因此，早期诊断的研究需要长期随访，理论上任何预测因素都应明确定义和测量方法，在目前可以达到的基础上改进。因此，我们首先考虑精神病性症状在早期诊断中的潜在作用。

临床特征

精神病性症状作为预测因素

大量儿童精神病理学证据已证明预测精神分裂症是可能的。最强有力的证据包括：11 岁自报精神病症状，在 26 岁时精神分裂症的风险增加 16 倍^[101]；以色列军队男性义务兵中青少年中期为精神分裂症谱人格障碍 (PD) 者，精神分裂症风险增加 21.5 倍^[102]；瑞典军队义务兵中在 18 或 19 岁时有酒精滥用、任何 PD 或物质滥用者，精神分裂症发生风险增加 (OR 值分别为 5.5、8 和 14)^[103]。然而，这些统计结果不能够被重复，且在临床使用容易产生高的假阳性率。

当个体表现出前驱症状，早期诊断更有意义。Klosterkotter 等^[104]随访 160 名前驱患者超出十年，发现 10 个“基本症状”，包括如应激灵敏度的精神生活的细微扰动，有 70% 以上 PPVs。然而，该研究还没有被重复。最常用的方法是使用超高风险 (UHR) 标准，在墨尔本临床被服务者中用于预测精神疾病的方法^[105]。在第一个 12 个月内的访视期中，精神疾病（不只是精神分裂症）的发生率高达 54%，PPV/NPV 都超

过 80%^[106]，但这些数字一直随着时间的推移稳步下降（并应用在不同的机构中），因此，发生率在 12 个月后降低 14%，在 18 个月后会为 19%^[107]。

一些前瞻性队列研究随访高遗传风险的儿童或青少年，通常为精神分裂症患者的子女或其他亲属。在这些研究中，思维障碍和阴性症状，行为或神经运动功能障碍，注意力和记忆力损伤是较为一致的预测因素^[108]，但只有两个研究报告了临床预测数据。在纽约的高风险项目研究（NYHRP）中，成年分裂样精神病症状的预测能力不高^[107]。在爱丁堡高风险研究（EHRS）中，基线精神分裂症发展风险为 21/162^[13%]，访谈时精神病症状只有 25% 的 PPV，分裂型 PD 只有 29% 的 PPV，最强的行为预测因素为分裂型特质的自我完成问卷（罗斯特分裂型认知问卷，RISC，50% 的 PPV）。然而，上述所有 NPVs 达 90% 以上，并且 RISC 对应一个 >5 的 LR⁺^[109]。

危险因素预测

对高遗传风险的年轻人群开展的前瞻性队列研究也确定了儿童和青春期的许多行为异常（预测随后精神疾病），通常比家族史、迁移、OCs 和定期使用大麻更有力度^[108]。在 EHRS 中，上述危险因素对精神分裂症预测均没有统计学上的显著性，但一些儿童行为方面（采用母亲填写的 Achenbach 量表）存在显著性^[109]。Tarbox 和 Pogue-Geile^[110]最近总结文献并得出结论：在总人群中，7~8 岁儿童“不良的未分化的社会功能”是精神分裂症中度敏感的预测因素；而在高风险儿童中，早期 5~6 岁时不良的社会功能可能对精神分裂症相当敏感。然而，由于估计的效应值（D）约为 1，OR 值约为 5~6，在此基础上尝试预测精神病是错

误的。即使在 EHRS 有 13% 的基线风险升高，这种行为的灵敏度和特异度都太低^[109]。

体格检查和神经心理学测验预测因素

NYHRP 研究对精神分裂症患者的 7~12 岁的后代测量了神经行为相关实验，并在成年中期进行精神分裂症相关诊断的评估。在精神疾病儿童患者中，注意、言语记忆和粗大运动技能三方面缺陷分别为 83%、75% 和 58%；50% 患者存在三种缺陷。令人鼓舞的是，在另两个家长组的后代中，这三个变量的缺陷率较低，并没有与其他精神疾病关联，但假阳性率分别为 18~28%，作者认为是抗精神病药处方不足的证据^[111]。同样地，Michie 等人^[112]报道评估儿童持续注意缺陷存在 21% 的假阳性率（一个不能接受的高的假阳性率）。更糟糕的是，在 EHRS 中 NSS 不是精神分裂症或症状的预测因素^[113]，而认知测验是最微弱的预测因素^[114]。

事实上，Pukrop 等^[115]最近回顾了 32 个相关的认知研究，发现在高危人群神经认知基线评估中的缺陷报道不一致。纵向研究倾向于将处理速度、言语记忆和学习作为精神疾病的预测因素，但预测效果较弱。阴性结果的研究和认知表现的不稳定性不支持认知测查在早期诊断中的作用，至少不能单独使用。

多变量预测

目前世界各地的几个研究检测了症状和其他变量的综合预测能力，结果非常复杂。尽管某些特征如怪异思维和分裂样人格通常能够被复制，但仍倾向于作为多变量模型的组成部分^[104,105,107]。北美前驱期纵向研究（NAPLS）随访了 291 名符合前驱综合征标准并拟寻求治疗的患者，其中 35% 的个体患上了精神分裂症。在 77 个变量中，五个基线特征变

量对精神疾病预测有独特的贡献：精神分裂症遗传风险、近期功能恶化（UHR 标准之一）、高度异常的思想内容和猜疑/妄想、较大的社交功能损伤、物质滥用史^[116]。与单独的 UHR 前驱标准相比，结合 2 种或 3 种变量的预测算法导致阳性预测力度急剧增加（高达 80%）。同样令人印象深刻的是欧洲精神疾病预测研究（EPOS），建立了高度内部一致性，检测了 60 个以上条目，有 6 个变量作为最佳预测因素（阳性症状、怪异思维、睡眠障碍、分裂样 PD、过去一年中最佳的功能、受教育年限）。这种组合给出了 10 以上的阳性似然比^[107]。然而，结果仍需别的研究重复，且该研究没有重复 Bonn^[104]或 NALPS 标准^[116]的预测能力。

血液检查

从理论上讲，以上所述的遗传生物标志物可能预测处于早期发展阶段的精神分裂症（发病前很多年）。然而，只有两个研究在诊断前采取了血样，且都是成人而不是孩子，可能是出于实践和伦理的原因。在 EHRS，NRG1 与精神症状发生相关^[117]，而 COMT Val/Met 等位基因多态性是精神分裂症血液测查中的唯一预测因素（Val 等位基因有 39% 的 PPV，93% 的 NPV）^[118]。这些结果获得重复性工作的部分支持，显示 COMT-大麻之间存在相互作用^[119]，尽管在 EHRS 中没有发现这种相互作用。显然，需要进一步来澄清这些结果之后，基因分型才可作为诊断标志物用于高危人群。

神经影像学

已有许多研究对遗传高风险人群或前驱症状人群开展基线成像和疾病转换状态时成像研究，有些有随访的影像。眶额皮质^[120-122]和颞中叶^[120-122]灰质（GM）密度下降在精神分裂症前

驱期中已被清晰地重复出来，尽管重复研究较少。其中三项研究进一步分析了临床表现。Schobel 等发现^[124]，在海马 CA1 区脑血流增加预测后续发展精神疾病的 PPV 为 71%，NPV 为 82%。Koutsouleris 等^[125]在高危人群和健康对照之间整体的 SVM 分类精度在 90% 左右。在 EHRS 中，颞下回 GM 改变的接收器特性曲线分析表明，这些指标比该研究中任何其他变量具有更强的精神分裂症预测能力，似然比大于 10（PPV 60%，NPV 92%）^[126]。

当然，能够使用一个基线扫描预测精神分裂症是很简单和便宜的，一些研究提供了一些概念研究的证据，尽管结果比较混乱。Smieskova 等^[127]最近的系统综述显示：基于体素形态学的横断面研究已经重复发现精神病前期患者存在额叶和扣带回 GM 下降，但整脑体积和/或整体 GM 体积一致性增加。事实上，在 EHRS，首次扫描 PFC 增加有 67% 的 PPV，是最强的基线预测因素^[128]。这指出在发病期间存在一个急剧的体积下降，可以作为以后研究的重点，提示允许基线增加或降低以及变化的分析计算可能有最好的诊断性能。

对抗精神病药物治疗反应的预测

治疗反应与临床病理生理机制（针对基础疾病进程或过程）相关，而不是简单地以某种方式改善。我们确信抗精神病药物可以治疗多巴胺功能亢进（与阳性症状相关），尽管目前尚不清楚这是否是精神分裂症疾病的主要进程，有大量证据表明这是急性妄想和幻觉产生的一种常见途径。

临床预测因素

一些变量已多次被证实与抗

精神病药物反应良好相关（包括症状严重程度，早期的主观和客观认定的药物反应，和精神疾病未治疗期），但极少有研究人员检测其对诊断的预测能力^[129,130]。最近的例子包括利用阳性和阴性症状量表（PANSS）基线评分来预测第 2 周的反应，但预测值比较低^[131]。Leucht 等^[132]研究显示，预测第 4 周简明精神病量表（BPRS）无反应 > 80% 的 PPV 唯一可能性是，开始两周症状完全没有改善。第 4 周和第 6 周的评估能提高对症状缓解的预测，但预测准确度最多是中度的，不太可能用于临床^[133]。

药物态度量表是一个 30 个条目的自评问卷，具有良好的心理测验和诊断性能，也许是因为它囊括了对药物治疗的早期的主观反应和积极的态度（二者均与治疗依从性相关）^[134]。该量表和规范的症状严重程度和结局评定，可能整合至常规临床实践中，至少有助于明确患者对治疗的态度，以及他们在治疗中是否有足够的益处。

生物学预测因素

对治疗反应的生物标志物不会有激烈的挑战，但它们仍然有很长的路要走。抗精神病药物的血浆高水平，高香草酸（HVA）和血浆（和 CSF）其他外周标记物升高，已经被多次报道与治疗反应相关，但重复性、诊断能力和实用性仍不清楚^[135]。此外，血浆指标测定本身通常是皮质活动的最佳间接测定方法。抗精神病药物反应最有潜力的遗传药理学预测因素在重复性阶段也已下降。有趣的发现是 COMT Val 等位基因可能预测奥氮平的反应^[136]，102-T/ C 5-HT_{2A} 受体基因与氯氮平反应相关^[137]，和 DRD3 Ser 等位基因与氯氮平的反应差相关^[138]，这些研究都需要重复。只有 -141C INS/DEL DRD2 基因多态性 Del 等

位基因一致发现与抗精神病药物反应差相关，相对于 INS/INS 基因型，但这种影响太小不能在临床使用^[139]。因此，抗精神病药物反应的遗传学可能同精神分裂症的遗传学一样复杂，精神疾病的药物遗传学可能需要多基因检测。

影像学反应预测因素

与上述关于诊断和早期诊断的文献形成鲜明对比，结构影像学检查明确与治疗反应或治疗抵抗无关^[140,141]。然而，有相当多的研究显示计算机断层扫描/sMRI 异常与总体预后较差和结局差相关。功能影像检查显示出很大希望，包括基底节代谢降低和纹状体 D2 受体占据增加均与抗精神病药物治疗反应有关^[135,142]。

关于 EEG 和精神分裂症治疗反应的文献中（在我们已知的 6 篇文献中的 5 篇）有惊人的一致发现：治疗前和/或治疗后脑电图 α 波增加预测对抗精神病药物的反应^[143-148]。有足够多的重复性结果支持进一步开展抗精神病药物反应的 PET 和 EEG 研究，并评估其潜在的临床意义。PET 对预测第一代或第二代抗精神并药物的治疗抵抗可能是非常有用的，甚至更好的是对氯氮平的反应，对药物单一剂量反应的检测也可作为药物和剂量选择的一种方法。然而，这些问题需要进一步研究并仔细考虑。EEG 实用性和花费少的特点，使其成为最有前途的可用于临床实践的抗精神病药反应的预测生物学标记物。

总结和研究方向

我们考虑过症状和体征的预测能力，和潜在生物标志物的范围，在已建立的病例中客观诊断精神分裂症的方法，预测在临床或遗传方面处于高风险人群发展精神疾病的预测方法，以及预测

抗精神病药物的治疗反应。

我们已经确定了我们所认为的今后研究评估的最好方式，关于这些研究应如何开展和报道提供了一些建议（见表 4）。有人会

说，这些都是不成熟的。当然如果认为我们已经将这些方法用于临床实践是非常愚蠢的，但我们认为这是早就应该开始考虑的因

素和方法，这些方法指引我们走向精神病学的客观诊断试验，并报告预测值和似然比，或者至少是可以计算的方法。

表 4 研究发现总结

- 特定的精神病性症状与精神分裂症并没有很强的相关，对精神分裂症也没有很强的预测作用，因为相对少见，可靠地引出症状存在困难也缺乏特异性。
- 发育异常（社交、感觉运动、智力），无论是既往存在还是检查中发现，值得作为潜在的辅助诊断进行正式评估，但这些可能只是素质标记物。
- 许多精神分裂症的遗传标记物已经确定，但仍需确定这些测试对临床实践中的影响。
- 目前现有的技术方法，结构脑成像作为辅助诊断看起来最有前途，以及在精神疾病的早期检测中（至少在高危人群）。
- 功能成像应更加敏感，但更昂贵，技术要求高，可能在鉴别诊断和疗效预测上有特定的价值。
- 成像和其他方法应根据基因分型和/或其他生物标志物（因为已经可用）进一步改进，——尽管每个额外的试验假阴性率往往成为一个更大的问题。
- 理想的情况下，临床上有意义的测试结果，应在临床试验中进行检验，以确定付出时间和费用是否利于患者预后。

目前精神分裂症的诊断“金标准”允许我们做出可靠的诊断和沟通，并对大多数患者预示着其预后较差。这些标准缺乏生物学有效性，但毫无疑问已经允许我们对精神分裂症和其他精神疾病的病理生理方面进行阐述。精神分裂症和双相障碍的症状和生物学界限可能不是离散的形式^[149,150]，但已有直接比较让我们能够重视一些有效的信息。我们完全承认，实际也是写这篇文章的一个重要动力，我们的诊断金标准是缺乏“金色”光泽和应用是可变的。然而，更换另一套主观标准，这相当于在泰坦尼克号上重新排列躺椅。我们的目标应该更专业——客观的、病原学的和/或病理生理方法。精神病学作为医学学科，我们一直缩手缩脚地追求这个进程，也许部分由于宣传，部分因抑郁症地塞米松抑制试验的失败^[151]。

我们认为本文的诊断部分是最重要的部分，因为诊断明确的患者人群对所有临床医师的临床实践都有帮助，因此，客观方法是最具影响力的。需要正式评估

流行病学危险因素对增加诊断正确性的可能性，尤其与其他因素综合考虑，并作为潜在的精神疾病病因。我们还需要确定是否存在任何客观的，可靠的“软体征”。这些“软体征”和简洁的认知测验，病前功能智力下降可能体现在临床实践中，并在急性精神疾病患者的临床实践中应用。同时，遗传学家需要明确如何鉴定一个基因是致病基因，以及我们将如何管理携带该基因的患者。成像“生物标志物”也许是诊断最有前途的，但成像需要发展用于患者个体的定量技术，以及区分精神分裂症和伴有精神病性症状的双相障碍。杏仁核体积可能需要按年龄和药物使用进行标准化（如果是显著的特点），而背侧PFC激活模式将需要根据功能表现和IQ来标准化，虽然静息状功能成像研究可能绕过这个。

在疾病早期阶段做出诊断和治疗反应预测，不是次要的，但似乎是不太实用的。精神疾病的风险因素都太少，且预测力度不足，在本质上对健康人群缺乏诊断价值，更不用说内在的伦理问

题。在广大的人群中（可能有少数人会生病）进行基因检测和可能的未证实证据，也存在上述问题。在快发病前做早期诊断是更加实际和更符合伦理的，症状的严重程度、思维中断、精神分裂样人格、使用大麻史和大脑成像对诊断有些帮助。然而，至少值得商榷对精神分裂症或抗精神病药物反应的预测试验能达到何种程度，即使预测能力很强，给予早期干预服务也受限，因目前可用的治疗选择限制，而且即使在所谓的发达国家，大多数临床机构缺乏可用的成像和基因技术。

在这个阶段比特殊方法更重要的是一般的方法。诊断研究常常被遗忘的一个关键环节是：最好在两组同样大的人群中进行对提出的测验和金标准测验进行盲法检测。多个变量的拟合模型通常以“乐观的方式”或“超合适的方式”开展模式得出数据，独立样本的交叉验证需要控制精细模型。在真正独立的队列研究中，我们没法发现任何研究采用了这种方式。这就需要大规模的临床研究，可能采用多种信息收集方

法, 包括大脑/思维计算机模型, 对照和疾病数据库 (用于比较), 多变量预测算法等^[152, 153]。涉及神经生物学, 社会生物学, 环境变量的多层模型, 可能会增加预测的准确性, 但每一个增加的领域也带来了潜在的变化 (根据研究设计, 暴露和评估者间可靠性水平) 以及增加假阴性的风险。

临床研究人员在开展此类研究和改变精神病学的诊断实践中面临的巨大绊脚石可能是: 在考虑将一个病因学危险因素作为辅助诊断或测试之前, 如何确定其病理生理学机制或特殊性。当然, 这是一个合理的问题, 但却忽略了关键的一点——至少从临床角度讲——个体是否存在一个标记物超出阈值, 而可能有助于诊断或制定管理策略。建立必要的措施和划定阈值, 将需要正式的研究。医生需要参加大规模的简单研究, 以找出最有用的临床症状、体征、测试。这是医学如何在辅助研究下开展工作和进步。如果我们要开始使用客观指标, 进行精神疾病分类和实践, 这是精神病学必经的旅行。精神病学作为医学学科的未来可能依赖于此。

翻译: 张五芳

参考文献

- Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Oxford: Blackwell, 1975.
- Kendell RE, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003; 160 : 4-12.
- Alarcón RD. Culture, cultural factors and psychiatric diagnosis: review and projections. *World Psychiatry* 2009; 8 : 131-9.
- Fulford KW, Broome M, Stanghellini G et al. Looking with both eyes open: fact and value in psychiatric diagnosis? *World Psychiatry* 2005; 4 : 78-86.
- Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Barth, 1896.
- Bleuler E. Dementia praecox, or the group of schizophrenias. New York: International University Press, 1911.
- Cannon M, Jones P. Schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60 : 604-13.
- Murray RM, Jones PB, Susser E et al (eds). The epidemiology of schizophrenia. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
- Lawrie SM, Johnstone EC, Weinberger DR. Schizophrenia: from neuroimaging to neuroscience. Oxford: Oxford University Press, 2004.
- Gottesman II. Schizophrenia genesis: the origins of madness. New York: Freeman Press, 1991.
- Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. New York: Little Brown, 1987.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH et al. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine, 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991.
- Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
- Lawrie SM, McIntosh AM, Rao S. Critical appraisal for psychiatry. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
- Kitchens JM. Does this patient have an alcohol problem? *JAMA* 1994; 272 : 1782-7.
- Holsinger T, Deveau J, Boustani M et al. Does this patient have dementia? *JAMA* 2007; 297 : 2391-404.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd ed. New York: Academic Press, 1988.
- Bell V, Halligan PW, Ellis HD. Diagnosing delusions: a review of inter-rater reliability. *Schizophr Res* 2006; 86 : 76-9.
- Goldman D, Hien DA, Haas GL et al. Bizarre delusions and DSM-III-R schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149 : 494-9.
- Crichton P. First-rank symptoms or rank-and-file symptoms? *Br J Psychiatry* 1996; 169 : 537-40.
- Peralta V, Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. *Br J Psychiatry* 1999; 174 : 243-8.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia: "just the facts". What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008; 102 : 1-18.
- Fogelson DL, Nuechterlein KH, Asarnow RF et al. Validity of the family history method for diagnosing schizophrenia, schizophrenia-related psychoses, and schizophrenia-spectrum personality disorders in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Schizophr Res* 2004; 68 : 309-17.
- Goldstein JM, Buka SL, Seidman LJ et al. Specificity of familial transmission of schizophrenia psychosis spectrum and affective psychoses in the New England family study's high-risk design. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 : 458-67.
- Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a metaanalysis. *Br J Psychiatry* 1995; 167 : 786-93.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetrical complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 159 : 1080-92.
- Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005; 162 : 12-24.
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005; 19 : 187-94.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370 : 319-28.
- Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry* 2008; 7 : 68-71.
- Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323 : 16-21.
- Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML et al. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007; 89 : 72-85.
- Sommer I, Ramsey N, Kahn R et al. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2001; 178 : 344-51.

34. Bramon E, Walshe M, McDonald C et al. Dermatoglyphics and schizophrenia: a meta-analysis and investigation of the impact of obstetric complications upon a-b ridge count. *Schizophr Res* 2005; 75 : 399-404.
35. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005; 31 : 962-77.
36. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
37. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34 : 889-96.
38. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12 : 426-45.
39. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009; 23 : 315-36.
40. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008; 165 : 579-87.
41. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 : 532-42.
42. Aleman A, Hijman R, de Haan EH et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156 : 1358-66.
43. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM et al. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39 : 889-905.
44. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry* 2005; 10 : 1-33.
45. Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M et al. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2007; 96 : 135-45.
46. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109 : 1-9.
47. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA et al. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 : 1297-304.
48. Kelly C, Sharkey V, Morrison G et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177 : 348-53.
49. Al-Uzri MM, Reveley MA, Owen L et al. Measuring memory impairment in community-based patients with schizophrenia. Case-control study. *Br J Psychiatry* 2006; 189 : 132-6.
50. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010; 36 : 36-42.
51. Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S et al. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21 : 336-56.
52. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009; 195 : 475-82.
53. Keefe RSE, Easley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2005; 57 : 688-91.
54. Keefe RS. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 2008; 7 : 22-8.
55. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004; 68 : 283-97.
56. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 : 1187-92.
57. Ng MY, Levinson DF, Faraone SV et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009; 14 : 774-85.
58. Munafo MR, Atwood AS, Flint J. Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34 : 9-12.
59. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008; 40 : 1053-5.
60. St. Clair D, Blackwood D, Muir W et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990; 336 : 13-9.
61. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry* (in press).
62. Laxhan SE, Kramer A. Schizophrenia genomics and proteomics: are we any closer to biomarker discovery? *Behav Brain Funct* 2009; 5 : 2.
63. Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10 : 127-55.
64. Taurines R, Dudley E, Grassl J et al. Proteomic research in psychiatry. *J Psychopharmacol* (in press).
65. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999; 45 : 1508-11.
66. Rothermundt M, Missler U, Arolt V et al. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Mol Psychiatry* 2001; 6 : 445-9.
67. Rothermundt M, Falkai P, Ponath G et al. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Mol Psychiatry* 2004; 9 : 897-9.
68. Tan Y, Luo X, Yang F et al. Elevated serum S100B protein in first-episode drug-naïve Chinese patients with schizophrenia. *Schizophr Res* (in press).
69. Potvin S, Stip E, Sepehry AA et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008; 63 : 801

- 8.
70. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67 : 446–57.
71. Zureick JL, Meltzer HY. Platelet MAO activity in hallucinating and paranoid schizophrenics: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1988; 24 : 63–78.
72. Heinrichs RW. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28 : 379–94.
73. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et al. Schizophrenia, “just the facts”: what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008; 106 : 89–107.
74. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990; 322 : 789–94.
75. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998; 172 : 110–20.
76. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157 : 16–25.
77. Davidson L, Heinrichs RW. Quantification of brain imaging findings on the frontal and temporal lobes in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003; 122 : 69–87.
78. Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J et al. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr Bull* 2008; 34 : 330–40.
79. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 195 : 194–201.
80. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 117 : 1–12.
81. Davatzikos C, Shen D, Gur RC et al. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 : 1218–27.
82. Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F et al. Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 2007; 34 : 235–42.
83. Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K et al. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34 : 10–7.
84. Pohl KM, Sabuncu MR. A unified framework for MR based disease classification. *Inf Process Med Imaging* 2009; 21 : 300–13.
85. Zakzanis KK, Heinrichs RW. Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5 : 556–66.
86. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005; 25 : 60–9.
87. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2005; 187 : 500–9.
88. McIntosh AM, Whalley HC, McKirdy J et al. Prefrontal function and activation in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165 : 378–84.
89. Hall J, Whalley HC, Marwick K et al. Hippocampal function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2010; 40 : 761–70.
90. Calhoun V, Maciejewski P, Pearlson G et al. Temporal lobe and “default” hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapp* 2008; 29 : 1265–75.
91. Shen H, Wang L, Liu Y et al. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage* 2010; 49 : 3110–21.
92. Yoon JH, Tamir D, Minzenberg MJ et al. Multivariate pattern analysis of functional magnetic resonance imaging data reveals deficits in distributed representations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64 : 1035–41.
93. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* 1998; 32 : 201–6.
94. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35 : 549–62.
95. Bose SK, Turkheimer FE, Howes OD et al. Classification of schizophrenic patients and healthy controls using [18F] fluorodopa PET imaging. *Schizophr Res* 2008; 106 : 148–55.
96. Boutros NN, Arfken C, Galderisi S et al. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 99 : 225–37.
97. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P et al. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 70 : 315–29.
98. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 76 : 1–23.
99. Kojima T, Matsushima E, Ohta K et al. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia: a WHO multicenter study. *Schizophr Res* 2001; 52 : 203–13.
100. Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E et al. Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259 : 186–94.
101. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE et al. Children’s self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 : 1053–8.
102. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Association between nonpsychotic psychiatric diagnoses in adolescent males and subsequent onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 959–64.
103. Lewis G, David AS, Malmberg A et al. Non-psychotic psychiatric disorder and subsequent risk of schizophrenia. Cohort study. *Br J Psychiatry* 2000; 177 : 416–20.
104. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 158–64.
105. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP et al. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004; 67 :

- 131–42.
106. Ott SL, Allen J, Erlenmeyer–Kimling L. The New York High–Risk Project: observations on the rating of early manifestations of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105 : 25–7.
107. Ruhrmann S, Schultze–Lutter F, Salokangas RK et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European Prediction Of Psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 : 241–51.
108. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio–Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high–risk studies. *Schizophr Res* 2003; 60 : 239–58.
109. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P et al. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh high–risk study. *Br J Psychiatry* 2005; 186 : 18–25.
110. Tarbox SI, Pogue–Geile MF. Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a systematic review. *Psychol Bull* 2008; 134 : 561–83.
111. Erlenmeyer–Kimling L, Rock D, Roberts SA et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia–related psychoses: the New York High–Risk Project. *Am J Psychiatry* 2000; 157 : 1416–22.
112. Michie PT, Kent A, Stienstra R et al. Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (Suppl.): S74–85.
113. Lawrie SM, Byrne M, Miller P et al. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 178 : 524–30.
114. Whyte MC, Brett C, Harrison LK et al. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol Psychiatry* 2006; 59 : 730–9.
115. Pukrop R, Klosterkötter J. Neurocognitive indicators of clinical high–risk states for psychosis: a critical review of the evidence. *Neurotox Res* (in press).
116. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 : 28–37.
117. Hall J, Whalley HC, Job DE et al. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nat Neurosci* 2006; 9 : 1477–8.
118. McIntosh AM, Baig BJ, Hall J et al. Relationship of catechol–O–methyl–transferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2007; 61 : 1127–34.
119. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol–O–methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57 : 1117–27.
120. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross–sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361 : 281–8.
121. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J et al. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2008; 106 : 108–14.
122. Sun D, Phillips L, Velakoulis D et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in ‘at risk’ individuals. *Schizophr Res* 2009; 108 : 85–92.
123. Job DE, Whalley HC, Johnstone EC et al. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *NeuroImage* 2005; 25 : 1023–30.
124. Schobel SA, Lewandowski NM, Corcoran CM et al. Differential targeting of the CA1 subfield of the hippocampal formation by schizophrenia and related psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66 : 938–46.
125. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at–risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66 : 700–12.
126. Job DE, Whalley HC, McIntosh AM et al. Grey matter changes can improve the prediction of schizophrenia in subjects at high risk. *BMC Medicine* 2006; 4 : 29.
127. Smieskova R, Fusar–Poli P, Allen P et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis – A systematic review and meta–analysis. *Neurosci Biobehav Rev* (in press).
128. Harris JM, Moorhead TW, Miller P et al. Increased prefrontal gyrification in a large high–risk cohort characterizes those who develop schizophrenia and reflects abnormal prefrontal development. *Biol Psychiatry* 2007; 62 : 722–9.
129. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156 : 544–9.
130. Perkins DO, Gu H, Boteva K et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia: a critical review and meta–analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162 : 1785–804.
131. Schennach–Wolff R, Seemüller FH, Mayr A et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010; 196 : 460–6.
132. Leucht S, Busch R, Kissling W et al. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 352–60.
133. Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H et al. Antipsychotic drug treatment in first episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30 : 176–80.
134. Gaebel W, Riesbeck M, von Wilmsdorff M et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first–episode schizophrenia: results of an open randomized trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20 : 310–6.
135. Stone JM, Raffin M, Morrison P et al. The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010; 24 : 953–64.
136. Bertolino A, Caforio G, Blasi G et al. Interaction of COMT (Val (108/158) Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161 : 1798–805.
137. Arranz MJ, Munro J, Sham P et al.

- Metaanalysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998; 32 : 93–9.
138. Hwang R, Zai C, Tiwari A et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response; exploratory analysis of nine polymorphisms and meta – analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J* 2010; 10 : 200–18.
 139. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment; a meta – analysis. *Am J Psychiatry* (in press).
 140. Friedman L, Lys C, Schulz SC. The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response; a review. *J Psychiatry Neurosci* 1992; 17 : 42–54.
 141. Lawrie SM, Ingle GT, Santosh CG et al. Magnetic resonance imaging and single photon emission tomography in treatment – responsive and treatment – resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995; 167 : 202–10.
 142. Kapur S, Zipursky R, Jones C et al. Relationship between dopamine D (2) occupancy, clinical response, and side effects; a double – blind PET study of first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157 : 514–20
 143. Itil TM, Shapiro D, Schneider SJ et al. Computerized EEG as a predictor of drug response in treatment resistant schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169 : 629–37.
 144. Galderisi S, Mucci A, Mignone ML et al. CEEG mapping in drug-free schizophrenics. Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophr Res* 1991; 6 : 15–23.
 145. Czobor P, Volavka J. Pretreatment EEG predicts short-term response to haloperidol treatment. *Biol Psychiatry* 1991; 30 : 927–42.
 146. Czobor P, Volavka J. Level of haloperidol in plasma is related to electroencephalographic findings in patients who improve. *Psychiatry Res* 1992; 42 : 129–44.
 147. Galderisi S, Maj M, Mucci A et al. QEEG alpha 1 changes after a single dose of high – potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994; 35 : 367–74.
 148. Moore NC, Tucker KA, Brin FB et al. Positive symptoms of schizophrenia; response to haloperidol and remoxipride is associated with increased alpha EEG activity. *Hum Psychopharmacol* 1997; 12 : 75–80.
 149. Kendell RE, Brockington IF. The identification of disease entities and the relationship between schizophrenic and affective psychoses. *Br J Psychiatry* 1980; 137 : 324–31.
 150. Kendell RE. Diagnosis and classification of functional psychoses. *Br Med Bull* 1987; 43 : 499–513.
 151. Nierenberg AA, Feinstein AR. How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *JAMA* 1988; 259 : 1699–702.
 152. Guo Y, DuBois Bowman F, Kilts C. Predicting the brain response to treatment using a Bayesian hierarchical model with application to a study of schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2008; 29 : 1092–109.
 153. Lin CC, Wang YC, Chen JY et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data. *Comput Methods Programs Biomed* 2008; 91 : 91–9.

寻找“精神分裂症”诊断的“生物学试验”：我们是否在寻找不相干的事实？

Shitij Kapur

King’s College London, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, London, SE5 8AF, UK

其他医学学科的发展提示我们，诊断对治疗和预后的预测能力通常是在可靠的生物学试验改进之后。当所有形式的心衰都采用同样的治疗时，“心力衰竭”的治疗一般是比较差的，而准确的诊断（瓣膜功能不全、心肌炎，缺血性心脏病）可以做出更精确的治疗，获得更佳预后和对预后更好的预测能力。这一直是生物精神病学界希望见到的，Lawrie 等人仔细系统地分析了我们在精神分裂症上实现它还有多远。

他们的文章详细综述了危险因素、临床体征和症状、遗传、血液标记物和影像方面“标记物”的数据，关注了敏感度、特异度和预测能力。该文实现了两个重要目标。该文从敏感度、特异度和似然比的角度提供了全面的证据。此外，请注意目前缺乏有用的临床生物学试验，提醒我们前面的旅程。虽然我赞扬作者的努力，但我怀疑在精神病学科（像在其他学科一样）寻找一个“试验”目前是否可行。

在其他学科“试验”的方式评估常与一个“金标准”比较进行。一个简单的血液测试通常用来代替一个明确的病理诊断。一个简单的心电图记录用来代替一个复杂的侵入性血管造影。因此，在医学中，评估一个新测验指标的敏感度、特异度、似然比等都是确定的“金标准”做对比为基础的。没有试验可以优于“金标准”。但是，目前精神分裂症诊断的“金标准”是什么？必须是 DSM（或 ICD）^[1]。没有其他选择。鉴于我们目前和可预见的 DSM/ ICD 的标签是临床症状的

经验性和实践性的集合，寻找一种生物学测验来预测这种异质症状收集是不可靠的。

目前第二个主要问题是从临床角度看当前的数据的“人造之物”。精神分裂症在遗传学、成像和生物标志物的现存数据是从充分明确满足经典的 DSM 标准的个体上收集而来，通常与健康对照比较，可以说是“超级健康”的正常志愿者^[2]。区分这两种人有什么问题吗？经典的精神分裂症很容易从完美的健康人群中区分开来，即使是未经训练的观察者。在临床上的真正的挑战是，区别于近于精神病性抑郁样个体和近于抑郁性精神病行为的个体，果断地将一个归类为抑郁症，另一个归为精神分裂症（如果这两者都有更深的含义——见上述金标准问题）。目前很少有针对此开展的研究。因此，从当前研究数据中推导出的预测能力（从完美的正常对照中分辨临床疾病）是被人为地抬高了。

所以，我们处在第二十二条军规中。在我们找到一个金标准之前，我们不可能找到有意义的生物学试验。在我们对疾病有一个更好地生物学理解之前，我们不能重新定义疾病使诊断更有效。有什么出路？

一个解决之道在于寻找生物学上定义的“亚型”。采用特殊的生物学试验（临床价值有限）替换在临床上已建立和相对标准的方法来诊断精神分裂症（已经花了 100 年）希望渺茫。这将是破坏性改变，也不会带来什么好处。因此，DSM-5 和 ICD-11 延续祖先的传统^[1]。与此

同时，生物精神病学应寻求既能提高治疗方法的选择又能预测不同的预后的生物学试验。这就要求我们在研究中做出改变。研究重点不再是寻找患者与超正常对照的生理差异。重点是对现象学定义诊断的预测能力。因此，我可以预见在访视一个新的病人时，诊断他/她符合 DSM-6/ICD-12 精神分裂症标准，然后告诉他/她“你患有‘额叶功能低下’亚型的精神分裂症，这意味着标准抗精神病药物的疗效不佳，因此，让我们以氯氮平开始治疗”，或者在遇到另一年轻男性时说“你患有‘保守的执行功能’精神分裂症；这一亚型我们发现可以在两年后停用抗精神病药，只要您积极参与认知行为治疗”。

钓上来什么鱼，在很大程度上取决于在哪里钓。与其关注精神分裂症和健康对照在生物学试验上的差别——存在一些分类（维度 VS 分类）和实践上的挑战——不如采用伞型诊断和“亚型”。让我们根据经验判断——让我们检测最佳的改善或最佳的预测现实生活中患者的结局。

翻译：张五芳

参考文献

1. Kupfer DJ, Regier DA, Kuhl EA. On the road to DSM-V and ICD-11. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (Suppl. 5) : 2-6.
2. Kruesi MJP, Lenane MC, Hibbs ED et al. Normal controls and biological reference values in child psychiatry: defining normal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29 : 449-52.

精神分裂症的诊断标记物：我们真的知道要寻找的是什么呢？

Stephen j. Wood^{1,2}, aliSon r. Yung³

¹ School of Psychology, University of Birmingham, Edgbaston, UK

² Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, University of Melbourne and Melbourne Health, Australia

³ Orygen Youth Health Research Centre, University of Melbourne, Australia

Lawrie 等人写了一个关于精神分裂症诊断标记物非常全面的综述，涵盖了流行病学危险因素、体征、神经认知、神经影像学特征、基因或蛋白为基础的生物学标记物。然而，在海量数据之后隐藏着四个未回答的问题，答案对于成功提高诊断是至关重要的。

我们正在试图诊断的是什么疾病？研究人员承认精神分裂症实际上并不是一个单一的障碍，更可能是共有症状特点的一组障碍，这一观点已广被认可。许多神经精神障碍的简明评估显示：根据症状不能与精神分裂症区别开来。例如，Niemann-Pick C 型病可能以精神症状作为唯一的起病表现^[1]，异染性脑白质营养不良也是如此^[2]。然而，遗传基础是完全不同的，将这些神经精神障碍汇集为“精神障碍”只会干扰我们搜索诊断标志物。这是老生常谈，但却是事实，我们尝试诊断时给予一个明确的定义至关重要。

精神分裂症的不同维度是否应该分别加以考虑？正如 Lawrie 等人注意到的，目前“精神分裂症”诊断金标准是“没有金色光泽的”。诊断“精神分裂症”的另一种方法是“解构”综合征^[3,4]。也就是说，要考虑“疾病”的各个层面，并探讨危险因素、标记、病程、结局和治疗。例如，在基

线水平，阳性精神病性症状和阴性症状可以分开检查。这可能是过于简单化的分类。不同的阳性症状可能在起源和结果上都具有异质性，大致可分为三种（离奇的体验、被害观念和异常思维）^[5]，或四种（前三种以及知觉异常），甚至五种因素（本质上是上述四种，但异常思维分为超价观念和夸大）。这些阳性症状可能与其他精神病理学维度有不同的关联。潜在病因不同，因此有不同的风险因素、标记物和病程。最近的社区研究发现阴性症状和概念紊乱共存现象为这一观点提供了证据。研究以既往的工作为基础，即以早发、男性和认知功能障碍为特征的“神经发育”或“核心综合征”^[6]，在功能恢复方面与不具备这些特征的“精神分裂症”相比，可能预后较差。Kirkpatrick 等都提到这一综合征，此外还有显著“淡漠”者，如缺陷综合征^[7]。正是基于这种思维和证据，DSM-5 精神病学工作组委员会计划检测一系列维度，包括幻觉、妄想、瓦解、情感受限、动力缺乏、认知损伤、焦虑、抑郁和躁狂^[8]。因此，这些维度可能成为研究和治疗开发的靶点^[8]。目前诊断为“精神分裂症”的患者根据每个维度相对突出的特征，可能需要彼此不同的治疗。理解病理学而不是简单的“精神分裂

症”的诊断，可能是更精确的指标。抗精神病药覆盖的范围，以及认知行为治疗可能并不适用于所有患者。例如，有些表现为“精神分裂症”的患者，没有神经发育的病理学证据，可能在停用抗精神病药物后康复^[9]。

我们试图在疾病的哪个阶段进行诊断？精神分裂症在不同的疾病阶段有不同的表现。Lawrie 等提供了一个早期诊断的综述，尽管许多他们引用的研究没有将精神分裂症作为最后结局。例如，许多高风险的临床研究（包括我们自己的）使用“精神病”过渡作为感兴趣的结局^[10]。

最后精神疾病在社区中一个普遍存在的重要问题是：精神分裂症的诊断有什么区别呢？这是否影响治疗或预后？阳性精神病性症状的患者在没有明显的诱发原因（如癫痫发作或近期使用毒品）时，可能需要以低剂量抗精神病药物开始治疗，提供心理学干预，如认知行为治疗。不论这个病人是否有精神分裂症的诊断，这种最初的治疗方案是不可能改变的。同样，精神分裂症的诊断（至少在短暂的疾病期后）没有提供预后指示。康复作为诊断修订是常见的。

Lawrie 等人的宗旨是值得称赞的——能够更精确地诊断精神分裂症，基于临床储备，从血液

检测和神经影像到病史采集和躯体检查。然而，这种做法没有首先确定疾病本质，考虑到诊断标记物随病程而变化，治疗和预后与诊断的相关性。

致谢

S. J. Wood 荣获全国卫生与医学研究委员会 (NHMRC) 临床职业发展奖。
A. R. Yung 荣获 NHMRC 高级研究奖。
翻译：张五芳

参考文献

1. Walterfang M, Fietz M, Fahey M et al. The neuropsychiatry of Niemann–Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18 : 158–70.
2. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger

DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992; 49 : 401–6.
3. Van Os J, Tamminga CA. Deconstructing psychosis. *Schizophr Bull* 2007; 33 : 861–2.
4. Allardyce J, Gaebel W, Zielasek J et al. Deconstructing Psychosis conference February 2006: the validity of schizophrenia and alternative approaches to the classification of psychosis. *Schizophr Bull* 2007; 33 : 863–7.
5. Yung AR, Nelson B, Baker K et al. Psychotic – like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43 : 118–28.
6. Murray RM, O’ Callaghan E, Castle DJ et al. A neurodevelopmental approach to

the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18 : 319–32.
7. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 165–71.
8. Carpenter WT. Conceptualizing schizophrenia through attenuated symptoms in the population. *Am J Psychiatry* 2010; 167 : 1013–6.
9. Francey S, Nelson B, Thompson A et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis: a reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010; 119 : 1–10.
10. Yung AR, Thompson A, Nelson B et al. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res* 2010; 120 : 1–6.

有精神分裂症这个诊断吗？

Michael j. oWen

MRC Centre in Neuropsychiatric Genetics and Genomics, and Neuroscience and Mental Health Research Institute, University of Cardiff, UK

Lawrie 等人给出了一个有用的综述，关于诊断过程和各种生物学参数在不同环境下的潜在应用：诊断、鉴别诊断、早期诊断和治疗反应预测。他们得出结论：许多试验方法有可能增加精神病学临床评估的严谨性，并提高诊断精度。虽然我同意他们编写的许多内容，共同关注精神病学的去医学化，但我有一个关注重点：我不相信，我们能肯定精神分裂症必然是一个有效的诊断实体。
由于对精神分裂症和其他重性精神疾病的潜在发病机制在很大程度上知之甚少，我们不得不依赖于诊断过程，主要是描述综合征，具有高度异质性和重叠的疾病种类。Lawrie 等对此的反应

提示我们需要寻找生物学标记，用于区分精神分裂症和其他障碍。但这是假设 Kraepelin 原始的功能性精神疾病的二分法概念是正确的。如果潜在结构是不同的呢？或许在维度条目下有很多种精神分裂症或功能精神病是更好的构想^[1-3]。
在过去三年中，新的基因组方法在精神障碍中的应用（如精神分裂症、双相障碍、孤独症和注意缺陷与多动障碍（ADHD））已经取得了一些重要的发现。主要包括：越来越多的证据表明精神分裂症和双相障碍享有常见的危险等位基因^[4]，特定的亚显微缺失和 DNA 片段重复（被称为拷贝数变异（CNVs）），都存在于精

神分裂症和其他神经发育障碍，如孤独症、ADHD、癫痫和智力残疾^[4,5]。这些发现不仅挑战了目前诊断分类的病因学基础，加上频繁的共病现象（被研究中的严格诊断分类所掩盖），提示我们应该将功能性精神病作为相关和重叠综合征组中的一员，遗传和环境对大脑发育综合作用的分离，可能与特定的普遍的认知损伤相关。这些研究结果还表明许多生物学和心理学与疾病的关联将不会整齐地反应到诊断分类上，因此诊断的有效性值得怀疑，至少对目前的诊断标准而言。此外，研究者们建议：采用一个简单的分类方法进行诊断可能把握精神障碍的复杂性，可能存在对研究和临

床实践更有用的其他模式^[3]。

在我看来，在目前和不久的将来寻找精神障碍的病理基础需要关注两个不同的领域。首先，应设法改进我们对主要的精神病理综合征/维度的理解，如精神疾病、阴性症状、情绪障碍和认知损伤，在诊断分类中存在不同的组合^[3]。这应包括详细的认知学和神经认知学研究，提供更好、更客观的精神病理学研究方法，使我们更好地开展针对性治疗和评估对治疗的反应，以及更深入地了解这些症状如何出现。第二，需要在细胞水平和神经功能水平来描述这些症状/维度，通过关注生物学系统，涉及遗传和其他生物学研究。这项工作将包括细胞和动物模型，以及内表型研究（与基本的神经元和系统功能相关）。

自上而下和自下而上相结合的方法，最终可能使我们能够跟踪潜在的生物学、环境因素和精神病理学临床表现之间的联系。在此期间，我认为，至少对研究而言，更应关注符合特定的假说的表型定义（我们正在测试），而不仅是考虑将病人如何归类在特定的诊断组。在临床诊所中也是如此，我们治疗的是综合征（如精神病、抑郁症、情绪不稳定）而不是诊断，将重点放在改善评估方法，而不是将病人分类的方式（这些分类很可能不是真正的潜在疾病实体）。

翻译：张五芳

参考文献

1. Craddock N, Owen MJ. The beginning of

the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005; 186 : 364–6.

2. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007; 6 : 84–91.

3. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010; 196 : 92–5.

4. Owen MJ, Craddock N, O’ Donovan MC. Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 : 667–73.

5. Williams NM, Zaharieva I, Martin A et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention – deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010; 376 : 1401–8.

精神分裂症的生物学标记物：我们需要重建泰坦尼克号

Matcheri S. KeShavan, RoScoe Brady

Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Massachusetts Mental Health Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Lawrie 等人作出了巨大努力，总结了目前许多临床和神经生物学方法，可能作为潜在的客观诊断和预后标记物，可能将精神分裂症未来的临床、治疗和病理生理学研究指引到一个充满希望的方向。他们提出用一系列客观的标准替代目前的疾病诊断标准，这堪比在泰坦尼克号上重新排列躺椅。我们非常同意，并认为应该先打捞“泰坦尼克号”看看其本身。

具有诊断价值的生物学标记物发展面临的主要挑战在于目前诊断和分类方法的局限性。虽然

在 DSM 经常修订的情况下，目前的诊断方法明显提高了诊断的可靠性，但某些障碍（如精神分裂症）的真实性仍然是有问题。

首先，精神分裂症结构的内容有效性严重受限于横断面——其本质的异质性，牵涉神经生物学特征以及病因学因素^[1]。精神分裂症文献中作者司空见惯地将异质性来解释结果的不一致性。异质性必须看做一个需要针对的问题，而不是一个解释或解决方案，这也是让我们重新审视疾病实体的长期被保护和概念化不足的原因^[2]。

精神分裂症作为一种构造的预测效度受限于高度可变的纵向病程^[3-5]，因对不同的治疗有着不同反应^[6]。此外，精神分裂症的分辨效度受限于与其他主要障碍（如双相障碍）的边界不清。这些障碍之间的重叠存在于神经生物学、遗传学、症状以及治疗反应，这对 Kraepelinian 百年观点，即认为这些是不同的疾病提出了重要挑战^[7]。这次辩论的核心是分裂情感障碍这一概念，它作为一个实体结合了两种疾病的特征。精神疾病一般不符合由来已久的规律，即症状群（综合征）应有特

定的病理基础导致的明确病因。在该背景下，Robins 和 Guze^[8]提出了精神疾病有效诊断的四项原则。这些原则包括在现象学、病程、家族史和生物学方面有疾病独特的特征。分裂情感障碍未能满足这些条件，在这些领域中均为精神分裂症和双相障碍的重叠特点^[6,9]。精神分裂症和“健康”谱系之间的分界也模糊，导致分裂型和短暂的精神障碍成为中间综合征。

一个备受关注的观点认为：精神分裂症的病理生理异质性可能通过阐明中间表型的独立家族来解决，包括结构、功能、神经生化 and 分子领域，精神病理学维度的描述，而不是诊断分类^[10]。正如实现这些目标的进展，目前精神分裂症的实体可能将被解构和重建表型成为在病因学上不同的组件实体。也许在不太遥远的将来，Lawrie 等人关于生物学标记物的优秀综述可能在鉴定和“诊断”这些实体上具有更高的价值。

Lawrie 等提出除诊断外目前的临床实践是在黑暗中操作：早期发现和预测对治疗的反应。在这些问题上，了解精神分裂症的病理生理机制可能对临床有重要影像。对很可能发展为疾病的人群的辨别能力，可以让临床及时

采取有效的预防与非药物干预措施，如认知行为疗法和认知矫正，药物干预如 Omega 3 脂肪酸和低剂量的非典型抗精神病药物。我们可以设想在不久的将来生物学标志物可以预测治疗反应和副作用，不论患者是何诊断。

总之，Lawrie 等的文章为我们提供精神分裂症现状的定量评价，我们对疾病了解多少以及对临床保健的影响。作者关于早期识别和结局预测概述了更多的预后问题，将极大地影响存进我们更好地理解这种疾病生物学问题。我们同意作者的结论：基于上述种种原因目前还没有可行的基于生物学标志物的诊断方法，这个特定问题可能不是对了解精神分裂症的生物学，而是最直接影响临床实践。这一状况可能会改善，因为当前泰坦尼克号般的精神分裂症构造方式（表型、基因、和内表型组分维度上）正在研究进展中^[11]。

翻译：张五芳

参考文献

1. Tsuang MT, Faraone SV. The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. Schizophr Res 1995; 17 : 161-75.
2. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et

al. Schizophrenia, 《just the facts》: what we know in 2008. Part 3: neurobiology. Schizophr Res 2008; 106 : 89-107.
3. Deister A, Marneros A. Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: a comparison of four diagnostic systems. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1993; 242 : 184-90.
4. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. Br J Psychiatry 2001; 178 : 506-17.
5. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Subtype stability in schizophrenia. Am J Psychiatry 1985; 142 : 827-32.
6. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, 《just the facts》: what we know in 2008. Part 1: overview. Schizophr Res 2008; 100 : 4-19.
7. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. World Psychiatry 2007; 6 : 84-91.
8. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. Am J Psychiatry 1970; 126 : 983-7.
9. Heckers S. Is schizoaffective disorder a useful diagnosis? Curr Psychiatry Rep 2009; 11 : 332-7.
10. Insel TR, Cuthbert BN. Endophenotypes: bridging genomic complexity and disorder heterogeneity. Biol Psychiatry 2009; 66 : 988-9.
11. Keshavan M, Tandon R, Nasrallah HA. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. Schizophr Res (in press).

精神分裂症客观试验：通向未来的窗口

Tyrone d. cannon

Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, CA, USA

Lawrie 等人综述了精神分裂症患者或者患有精神分裂症风险的个体相关现象学、流行病学、蛋白质组学、遗传和脑影像的研

究结果，针对这些发现论述了能否提供一个对预测、诊断和/或预后的客观标准。在过去 20 年中，该领域有着显著的进展，例如，

许多危险因素和标记物与精神分裂症的关系是“超越合理的怀疑范围”。然而，与此同时，将这些领域的研究结果转化为预测/诊断

/预后的客观指标，很可能只是一个美好的愿望，而不是可预见的现实。

首先，目前我们尚未发现明确的特定危险因素能足以导致这种障碍，对什么危险因素聚集足够导致起病仍不清楚。换句话说，有多少，或什么样的组合是足够的？鉴于精神分裂症和其他精神障碍的多重复杂病因，这很可能会有多种组合，使我们永远不会在诊所使用一个简单的启发式方法，或单一的诊断测试。然而，多元的算法可能最终被证明是可行的。最简约的算法可能包括病理生理标记物（如谷氨酸和/或多巴胺能信号），而不是病因学的危险因素，因为可能许多病因组分

或途径是最终的常见通路。

第二，如果所有的研究除了传统的分组比较方法外，开始考虑数据分类/预测（即灵敏度和特异性，阳性和阴性预测力度等），多变量分类算法将大大增强。目前，很少有研究考虑分类的问题，尽管事实上人们普遍感兴趣于“生物标志物”的调查，尽管有许多完美的数学和统计方法（例如，机器学习）可用。从这个意义上说，Lawrie 等人的工作是值得赞扬，也是及时的，可能代表“突然爆发”的开幕，在呼吁这样一个翻天覆地的变化。

第三，对于任何成功的预测/诊断/预后的算法，我们必须界定在何种情况下它将达到预期的最

好效果。在他们的综述中，Lawrie 等将精神分裂症和双相障碍的区分作为最终的试金石，大多数标记物已经产生。然而，在基因学方面，这两种综合征可能有更多的共同点，在这种情况下，生物学标记物水平的区分可能不一定能实现。至少，未来的分类方法应该模拟综合征结局，无论是在我们当前的诊断分类系统提供的镜头之内还是外。

当然还有许多其他有关精神分裂症客观试验的讨论兴趣点。上面提到的问题代表一个新兴的领域，肩负着数以百万计的患者及家属的希望和梦想。

翻译：张五芳

精神分裂症临床操作和理解应该基于病理生理学的发现和理论

Werner Strik

University Hospital of Psychiatry, University of Bern, Switzerland

Lawrie 等人的论文侧重于精神分裂症可靠的诊断工具，早期诊断和对药物治疗反应的预测，该文对现有的证据进行了非常有意义的综述。

然而，实现精神分裂症早期诊断的临床和生物学的方法非常重要，但不足够充分，特别是诊断本身。早期诊断留给临床医生许多悬而未决的问题（关于患者的预后和合适的个体化治疗）。此外，对药物治疗反应的预测所受限制可能会减少。最后，精神科医生在临床实践工作中几乎每天都要向病人、亲属或朋友解释精神分裂症。因此，即使临床医生不是一个科学家或哲学家，他也将非常有兴趣知道如何应对涉及病理生理学病因的这个问题。下

面，我将简单谈谈这些问题。

精神分裂症的诊断是多元化的。两个具有相同诊断的患者可能甚至没有一个相同的症状。此外，不同患者的病程、社交损害和治疗可能相差很大。关于这种异质性的知识仍非常有限，但却是临床医生最感兴趣之处，因此值得特别注意，即使实证研究很少并没有定论。例如，已有研究发现运动障碍里的紧张症和强迫症具有一些类似的临床和生物学特点，提示两者可能具有共同的病理生理机制^[1]。对于简单的循环精神障碍，已发现明确的病理生理机制^[2,3]。这些新的病理生理研究结果与诊断分类的定义相关，因此会直接引起临床工作者的兴趣。

在过去的十年中，已经开发了许多基于经验的与病理生理假说结合的非药物技术。举例来说，标准化的诊断组^[4]和详细的神经认知干预^[5,6]已随之相关的假说得到开发（受神经心理学研究结果启发）。另一个例子是基于生物学研究的病理生理机制产生的有效治疗方法：左侧半球语言系统的组成部分在言语性幻听产生作用的证据，导致 fMRI 引导下左颞叶区域经颅磁刺激治疗技术的发展^[7-9]。

精神分裂症的起源问题仍不清楚。在各个领域的调查结果几乎有无尽信息，从人文科学到经验心理学，系统生理学和分子生物学，但都不符合临床医生的需求（给他们的患者建立一个有用

的模型)。如果一个精神科医生解释该疾病是由于递质失调所致,而另一医生解释为基因缺陷,另一个解释为信息过载的后果,下一个医生解释为社会环境的产物,人们就会对我们的学科失去信心。我们迫切需要寻找和讨论出一个精神分裂症统一的病理生理机制理论,这可能会允许连接各种方法水平的结果,并有助于了解疾病的异质性。情况不像看上去那么绝望,因为最近的研究发展值得关注。例如,部分精神分裂症诊断的患者左侧半球语言系统模块存在结构和功能障碍,包括初级听觉皮层、后上颞叶和弓状束^[10-12]。把精神分裂症作为临床实体来理解,具有双重含义。首先,一些症状,如不连贯,缄默和幻听与大脑皮层的细微结构变化相关,慢性或发作性的语言产生和感知的功能失调相关。根据患者言语接受能力改编为标准化学体和认知治疗,对他们的治疗和临床处理具有简单但重要的意义。研究结果的第二层意思与结论相反,即并非所有的精神分裂症患者存在语言功能的缺陷。可能有其他的病理生理学机制,可能造成生存威胁的妄想或表现为紧张症的运动表现^[13,14]。

总之,除了 Lawrie 等人总结的重要问题外,我们强调了一些

病理生理学发现和假说的临床意义,对于开展有效的分类,非药物治疗干预措施以及精神分裂症综合模型的开发。

翻译: 张五芳

参考文献

1. Heckers S, Tandon R, Bustillo J. Catatonia in the DSM—shall we move or not? *Schizophr Bull* 2010; 36 : 205–7.
2. Strik WK, Fallgatter AJ, Stoeber G et al. Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94 : 471–6.
3. Marneros A, Roettig S, Roettig D et al. The longitudinal polymorphism of bipolar I disorders and its theoretical implications. *J Affect Disord* 2008; 107 : 117–26.
4. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS et al. Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia; results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Am J Psychiatry* 2008; 165 : 221–8.
5. Roder V, Müller D, Brenner HD et al. Integrated Psychological Therapy (IPT) for the treatment of neurocognition, social cognition and social competency in schizophrenia patients. Göttingen: Hogrefe & Huber, 2010.
6. Mueller DR, Roder V, Heuberger A. Efficacy of social cognitive remediation in schizophrenia patients; a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2009; 35 (Suppl.)

: 346–7.

7. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia; a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 416–21.
8. Strik W, Dierks T, Hubl D et al. Hallucinations, thought disorders, and the language domain in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci* 2008; 39 : 91–4.
9. Strik W, Dierks T. Neurophysiological mechanisms of psychotic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (Suppl.) : 66–70.
10. Dierks T, Linden DE, Jandl M et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999; 22 : 615–21.
11. Hubl D, Koenig T, Strik W et al. Pathways that make voices; white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61 : 658–68.
12. Horn H, Federspiel A, Wirth M et al. Structural and metabolic changes in language areas linked to formal thought disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 194 : 130–8.
13. Strik W, Wopfner A, Horn H et al. The Bern psychopathology scale for the assessment of system-specific psychotic symptoms. *Neuropsychobiology* 2010; 61 : 197–209.
14. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia; salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010; 36 : 472–85.

对精神分裂症生物学标记物的绝望搜寻。有什么问题？

Peter Falkai

Department of Psychiatry, University of Göttingen, Germany

在 Lawrie 等人出色的综述中,拟寻找合适的生物标志物,以期建立精神分裂症的诊断,并预测精神病转换和对治疗的反应。他

们的结论是,目前精神分裂症的临床标准诊断是可靠的,并认为以另一套主观标准来取代目前的标准无异于“重新安排泰坦尼克

号上的躺椅”。尽管他们做出了巨大努力从文献中寻找生物标志物,作者仍没有获得成功。背景是什么,可以做些什么来弥补？

关于生物标志物，我们似乎羡慕其他学科。例如心脏病学科有丰富的标记物（如 ECG 和血液参数）帮助确定诊断。甚至在神经内科（与我们工作在同一个器官的学科），中风、癫痫或多发性硬化症等疾病表型容易界定。这些疾病有一个明确的形态基础和确定的致病因素。精神分裂症是一种网络疾病，我们发现局部异常和断开综合征，但不能够发现一个共同的神经病理学基础或一套确定的危险基因。行为学的表型几乎包括人类行为的所有方面。因此，我们需要根据检查减少表型的复杂性。我们的任务包括设计简单的实验来回答几个问题，或只是一个问题。需要把重点放在一个“神经功能通路”，而不是让研究数据来解释“神经网络假说”。

我们可以依靠先进的研究工具，即分子遗传学和大脑成像，但精神分裂症中检测到的差异是稀少和异质的。我们仍然在寻找一个静态的解释，至少部分精神

分裂症的精神病理学病变。然而，在最近的一项随机试验中，我们可以证明海马体积减少（精神分裂症的特征结构之一）是可逆的，通过 3 个月以上的有氧运动^[1]。因此，关于精神分裂症神经发育损伤和/或大脑退行性进程这样一种静态的观念可能是错误的。我们必须认识到，任何对大脑的不利因素，如产科并发症、大麻滥用或慢性精神病性症状，这些会促进大脑去进行再生。因此，在研究中定义每位患者所处的疾病阶段非常重要。

有趣的是，对于精神分裂症的不同的结局有着一致的证据。大约 20 ~ 30% 的精神分裂症患者有较好的结局，20% 左右有一般的结局，而剩下的 50% 结局较差^[2]。尽管有这方面的证据，但没有研究尝试确定长期不同结局的神经生物学基础。这将是一个良好的开端，如果在研究中将神经生物学的研究结果作为解释长期结局的基础。

综上所述，Lawrie 等人的文章指出了精神分裂症研究已有了丰富的神经生物学数据，目前对确定诊断、预测转化和治疗反应的生物学标记物没有帮助。这强调需要减少观察表型的复杂性，并开展更集中的研究设计。此外，为了更好地理解精神分裂症的神经生物学基础，需要把重点放在疾病的不同阶段，区分前驱期、首发和多发的病例。最后，将纳入的患者根据长期结局进行分层，将有助于我们对精神分裂症的神经生物学数据进行更精细的解释。

翻译：张五芳

参考文献

1. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2010; 67 : 133–43.
2. Häfer H, an der Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds). Schizophrenia. Oxford; Blackwell 2003 : 101–39.

经济收入相关的不均衡性对抑郁症发病率和自杀行为发生率的影响：经济危机爆发后十年的变化趋势

JIHYUNG HONG¹, MARTIN KNAPP^{1,2}, ALISTAIR MCGUIRE¹

¹London School of Economics, Houghton Street, London, WC2A 2AE, UK

²King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK

在韩国，随着上世纪九十年代末期经济危机的爆发，人们的收入水平差距加大，社会两极分化加剧，与经济收入相关的健康不均衡性问题越来越受到关注。官方数据显示，精神卫生问题，尤其是自杀和抑郁症，整体上呈恶化趋势，但目前尚无研究明确阐述社会经济的不均衡性对韩国精神卫生问题影响的程度。本研究的目的探讨韩国经济收入相关的不均衡性对抑郁症患病率、自杀观念和自杀企图发生率的影响程度，并追踪近十年（1998~2007 年）来这种不均衡性的变化。本研究依据韩国国家健康和营养调查（KHANES）的四个阶段（1998 年、2001 年、2005 年和 2007 年）的研究资料，采用集中指数法量化经济收入相关不均衡性的程度。本研究发现，在过去十年间，抑郁症、自杀观念和自杀企图的发生一直存在经济收入相关的不均衡性（如高收入阶层患这些精神障碍的可能性要小一些），同时发现，十年间这种不均衡性的程度翻了一番。上述这些研究的结果提示，应该实施更多的社会保护性政策，同时减少特权阶级。

关键词：抑郁症；自杀观念；自杀企图；收入
（世界精神病学 2011；10：40-44）

在发达和发展中国家，一直都存在由社会经济不均衡造成的人们健康水平的不均衡性^[1]。近几年来，在全球范围内，消除这种不均衡性的努力已被提到非常重要的政治议事日程。世界卫生组织^[2,3]、世界银行^[4]和联合国开发计划署^[5]都强调消除健康不均衡性的重要性，并把它放在优先考虑的地位。在韩国也不例外，2005 年制订的 2010 年健康新计划中提出的目标是缩小健康不均衡性，最终改善全社会的整体生活质量^[6]。

在韩国，随着二十世纪九十年代末期经济危机的爆发，社会的两极分化和收入的不均衡性进一步加大，国民健康不均衡性日益获得关注^[7]。人们普遍认为^[7]，这些社会变化可能会进一步加剧社会不同经济阶层间的健康差距。最新研究^[7-9]的结果很大程度上和人们的担忧一致，即健康的不均衡性一直存在，且有差距进一步扩大的可能性。

尽管在 2010 年健康新计划明确提到要重视精神卫生问题，但至今尚未有研究较全面的探讨社会经济的不均衡性对韩国精神卫生问题的影响程度。官方数据^[10,11]提示，精神卫生问题，尤其是自杀和抑郁症，整体上呈恶化趋势。韩国 1997 年全国平均自杀率是 13.0/10 万，到了 2008 年，已达 26.0/10 万，在经济合作与发展组织（OECD）^[12]国家中最

高。抑郁症也存在类似的情况，其终身患病率在 2001 年为 3.1%^[13]，到了 2006 年，尽管抑郁症的患病率仍低于西方国家报道的数据^[14-17]，亦达到了 5.6%^[10]。

有许多因素可以影响精神健康，而其中的一些因素可能会受诸多个人或社会状况的影响，如经济收入、教育程度、住房问题、邻里关系、亲属关系和就业情况等。目前关于这些因素如何影响精神卫生问题的机制尚不清楚^[18-20]，但这些因素中的许多方面都直接或间接的与经济收入相关。

本研究的目的探讨韩国经济收入相关的不均衡性对抑郁症患病率、自杀观念、自杀企图发生率的影响程度，并追踪近十年来这种不均衡性的变化。

方法

本研究的数据来自韩国国家健康和营养调查（KHANES）的四个阶段（1998 年、2001 年、2005 年和 2007 年）。该研究由卫生与福利部组织进行，采用分层、多阶段、概率抽样法的设计，现况调查全国一般人群的家庭健康。

韩国国家健康和营养调查的对象年龄至少 19 岁，调查人数 1998 年为 27745 人，2001 年为 27413

人, 2005 年为 25487 人, 2007 年为 3335 人。本研究中关于自杀行为的数据来自该项研究中的健康意识和行为部分的调查, 其调查人数 1998 年为 8991 人, 2001 年为 8072 人, 2005 年为 7802 人, 2007 年为 3335 人。所有的数据度根据韩国的人口结构进行了加权处理。

本调查研究的形式是与受访者进行面对面的访谈, 调查内容包括社会经济地位、自我评估的健康状况、急性和慢性疾病、卫生保健相关行为 (如锻炼、吸烟、饮酒状况等)、卫生保健服务的利用、卫生保健相关的花费等。

关于抑郁症、自杀观念、自杀企图的资料通过受访者的自我报告获得: a) 在过去 12 个月中是否曾被医生诊断过抑郁症 (回答“是”或“否”)? 2) 在过去 12 个月中是否出现过想死的念头 (回答“是”或“否”)? 3) 在过去 12 个月中是否出现过自杀企图 (回答“是”或“否”)? 本调查研究中的经济收入是指每月的平均总收入。

采用集中指数 (CI) 法^[22,23]来评估收入的不均衡性对抑郁症、自杀观念、自杀企图发生的影响程度。集中曲线的纵坐标为抑郁症、自杀观念、自杀企图发生的累积百分数, 横坐标为收入分布的累积百分数。CI 是指集中曲线与 45° 直线间的两倍面积, 最小值为-1, 表示所有抑郁症、自杀观念、自杀企图都发生在最贫困人群; 最大值为+1, 表示所有抑郁症、自杀观念、自杀企图都发生在最富有人群; 数值 0 表示抑郁症、自杀观念、自杀企图的发生很均衡, 与经济收入水平无关。

抑郁症、自杀观念和自杀企图的发生与年龄、性别可能存在相关, 而不同经济收入水平的人群在年龄和性别上的分布可能是不均匀的。因此, 我们在分析数据时, 控制了人口统计学相关的混杂因素, 计算了标准化的性别 CI 和标准化的年龄 CI。另外, 采用间接标化的方法^[24]标化年龄和性别相关的抑郁症、自杀观念和自杀企图的发生率。间接标化是指在假定整个人群受年龄和性别影响的平均效应是相同的情况下, 观察不同经济收入人群可能的疾病发生率, 据此对实际观察到的抑郁症、自杀观念和自杀企图发生率进行校正。

此外, 性别和年龄与教育程度、就业状况等其他社会经济因素也可能存在相关, 由于经济收入水平已代表了个体总的社会经济地位, 所以在有些方面的数据分析中, 对这些因素没有进行标化; 在另一些方面的数据分析中, 为了探讨性别、年龄对抑郁症、自杀观念和自杀企图发生率独立的影响作用, 这些社会经济因素需要加以控制。在教育程度、就

业状况、居住地域、婚姻状况等非混杂因素相近的情况下, 根据性别和年龄的分布不同, 对抑郁症的发病率进行调整。

采用 Newey-West 回归^[25]计算抑郁症、自杀观念和自杀企图标化发生率的 CI。所有的统计分析采用 STATA SE/10^[26]软件完成。

结果

图 1-3 分别显示的是抑郁症、自杀观念、自杀企图的集中曲线, 数据来自韩国国家健康和营养调查 (KHANES) 的四个阶段 (1998 年、2001 年、2005 年和 2007 年)。集中曲线的纵坐标为抑郁症、自杀观念或自杀企图发生的累积百分数, 横坐标为不同经济收入人群的收入分布累积百分数, 最左端代表最贫穷人群, 最右端代表最富有人群。从这些曲线可以看出, 不同经济收入人群每种精神障碍 (郁症、自杀观念、自杀企图) 发生率的不均衡性。

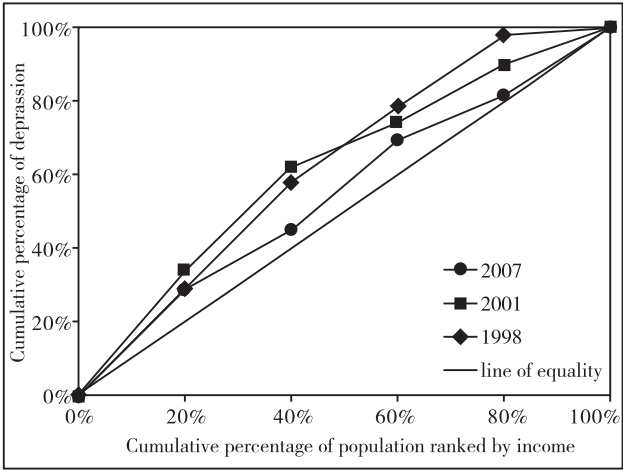


图 1 1998 年至 2007 年韩国抑郁症的集中曲线

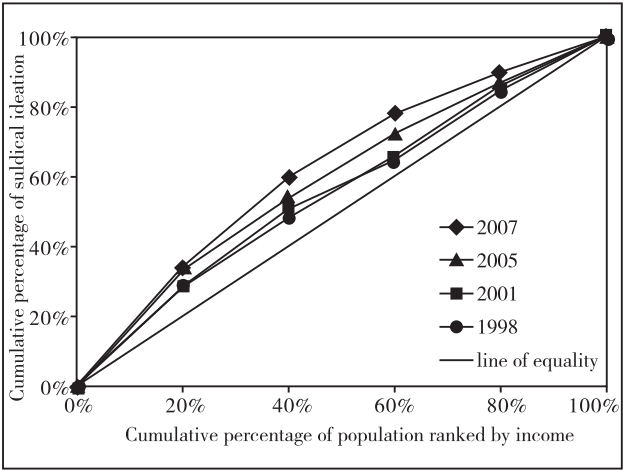


图 2 1998 年至 2007 年韩国自杀观念的集中曲线

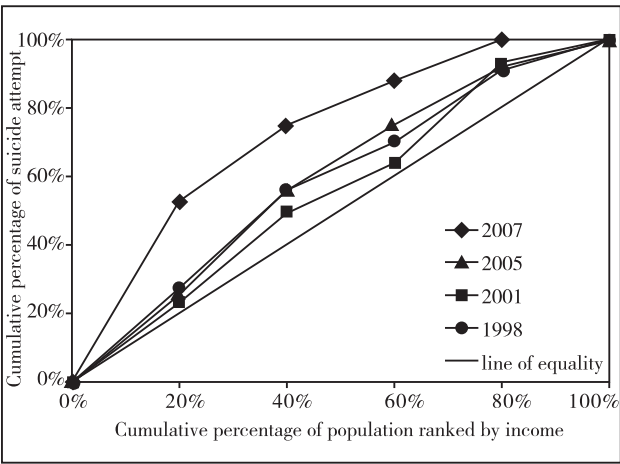


图3 1998年至2007年韩国自杀企图的集中曲线

所有的曲线都在均衡直线的上方，表明这三种精神障碍在不同年份都较集中在低收入阶层。从图中可以看出，近几年的曲线离均衡直线的距离越来越远，提示上述的这种趋势更加明显，尤其是自杀企图。从图中也可以看出，三种精神障碍对应的不同年份的集中曲线在最低收入阶层上的斜率都是最陡，而在其他收入阶层中，不同年份的集中曲线的斜率各不尽相同。这表明，不论在什么年份，最低

收入阶层的抑郁症、自杀观念、自杀企图的发生风险都是最大，而对于其他收入阶层，经济收入对抑郁症、自杀观念和自杀企图发生的影响，随着时间的变迁会有所不同，这在抑郁症上尤其突出。例如，在1998年，经济收入对抑郁症发病的影响除最低收入阶层外，对中等收入阶层的作用比较大，而到了2001年，变成对较低收入阶层的作用比较大，到了2007年则是较高收入阶层。对于自杀观念和自杀企图，近几年的收入梯度曲线更加清晰。

如表1所示，四个年份的所有的CIs都是负值，表明抑郁症、自杀观念和自杀企图的发生的确存在经济收入相关的不均衡性，如越是贫穷的阶层情况越糟糕。尽管三种精神障碍的经济收入对其发生率影响的不均衡性的趋势不尽相同，但它们的CIs数值从1998年到2007年都翻了一番。

抑郁症的CI在1998年为 -0.126 ± 0.068 ，到了2001年，快速的下降至 -0.278 ± 0.068 ，到了2007年相对比较平稳，为 -0.287 ± 0.114 。自杀观念的CI从1998年的 -0.138 ± 0.012 逐渐下降至2007年的 -0.250 ± 0.028 。而自杀企图的CI在1998年为 -0.221 ± 0.062 ，到2001年上升为 -0.175 ± 0.075 ，2005年为 -0.179 ± 0.089 ，到了2007年又迅速下降至 -0.400 ± 0.116 。

表1 1998年至2007年韩国抑郁症标化和未标化的集中指数（CI）

		未标化的 CI ($\bar{x}\pm s$)	标化的 CI ($\bar{x}\pm s$)	
			性别和年龄	性别、年龄和其他因素 *
抑郁症	1998	-0.126±0.068	-0.084±0.068	-0.093±0.068
	2001	-0.278±0.068	-0.211±0.068	-0.270±0.068
	2007	-0.287±0.114	-0.175±0.113	-0.266±0.117
自杀观念	1998	-0.138±0.012	-0.120±0.011	-0.145±0.012
	2001	-0.159±0.015	-0.123±0.015	-0.156±0.015
	2005	-0.200±0.015	-0.142±0.015	-0.184±0.015
	2007	-0.250±0.028	-0.166±0.027	-0.209±0.027
自杀企图	1998	-0.221±0.062	-0.259±0.062	-0.333±0.062
	2001	-0.175±0.076	-0.195±0.072	-0.232±0.072
	2005	-0.179±0.089	-0.227±0.089	-0.352±0.089
	2007	-0.400±0.116	-0.285±0.116	-0.390±0.114

* 其他因素包括教育程度、就业状况、居住区域和婚姻状况

从表1可以看出，对不同收入阶层的性别和年龄进行标化后，总体上三种精神障碍的CI都变小了。这提示就整个人群而言，若每个个体都存在相同的性别和年龄效应，不同收入阶层间这三种精神障碍的发生可能会更均衡。此外，CIs也提示存在经济收入相关的不均衡性，这表明即使控制了性别和

年龄因素对经济收入的影响，经济收入本身这个因素在抑郁症、自杀观念和自杀企图发生的影响上仍起非常重要的作用。实际上，即使控制了教育程度、就业状态等与经济收入相关的一般人口学因素，调整后的CIs与未调整前的CIs仍非常接近。这提示上述的这些一般人口学因素对经济收入相关的三种精

神障碍发生不均衡性的影响非常有限，不论是直接作用和还是通过影响其他社会经济学因素产生的间接作用，经济收入都是个非常重要的因素。

讨论

本研究是在韩国首次量化探讨经济收入相关的不均衡性对精神卫生的影响程度。本研究也分析了自上世纪九十年代末期爆发经济危机以来，十年间这种不均衡性的变化情况。研究结果显示，从1998年至2007年这十年间，抑郁症、自杀观念和自杀企图的发生一直存在经济收入相关的不均衡性。同时发现，这十年间，虽然抑郁症、自杀观念和自杀企图发生的趋势各不尽相同，但它们的这种不均衡性的程度翻了一番。对于抑郁症，这种不均衡性在1998年到2001年间迅速增大，之后趋于平缓。对于自杀观念的发生也存在类似的现象，但与抑郁症不同，它的不均衡性呈缓慢变化。而对于自杀企图，这种不均衡性在1998年到2001年间逐渐减少，2005年至2007年间迅速增大。

从本研究结果可以看出，抑郁症和自杀企图发生的不均衡性的发展趋势存在明显的差异，但造成这种现象的原因目前仍不清楚。其中的一种解释认为可能与1997年底开始出现1998年全面爆发的经济危机的作用相关。随着这场危机的爆发，韩国的失业率由1997年的3.0%迅速升至1998年的7.0%^[27]。基尼系数^[28]（用于定量评估居民收入分配差异程度）1999年首次超过0.3，到了2008年已达到0.325。这样的一场经济危机很可能会使人们的贫困化加剧，不安全感增加，引发担心社会排斥的应激等，这些都可能严重影响个体的精神健康，尤其对低收入阶层的影响可能更大。即使是在相同的环境下，这些因素对抑郁和自杀行为的发生的影响可能是不一样的。抑郁症达到临床诊断前一般都会有比较长的病程，而自杀行为的出现可能反映的是对经济危机的一个急性反应。例如，韩国的自杀率在1998年有个非常大的波动，1997年的自杀率为13.6/10万，第二年迅速增长至18.8/10万，之后趋于平稳^[12]。

本研究发现，这十年间，经济收入不均衡性引起的抑郁症、自杀观念和自杀企图发生的不均衡性的程度翻了一番，并且呈进一步扩大趋势，尤其在自杀企图上更明显。由于缺乏相关数据，本研究没有探讨经济收入不均衡性引起的自杀不均衡性的变化，但其趋势很可能和自杀企图类似。参考同时期的流行病学的自杀资料^[29]，结合本研究的结果，我

们强烈建议实施更多的社会保护性政策，减少特权阶级。

本研究中 CIs 数据提示，经济收入不均衡性对精神健康的影响要大于躯体健康。因为同样来自韩国国家健康和营养调查（KHANES）研究的资料，Shin 和 Kim^[30]报道，经济收入不均衡性对自我报告的躯体健康影响的 CIs 值在1998年为-0.0116，2001年为-0.0179，2005年为-0.0278，显著小于本研究的结果。同时，该研究指出，这种不均衡性对富裕阶层的躯体健康影响更明显。上述的结果与国际上其他的研究结果类似。如 Mangalore 等^[31]报道英国的神经症的 CI 为-0.10572，精神病的 CI 为-0.43936，而自我报告的躯体健康的 CI 为-0.0129^[22]。又如 Costa-Font 和 Gil^[18]报道西班牙的抑郁症的 CI 为-0.1551，自我报告的躯体健康的 CI 为-0.0066^[22]。这些都提示经济收入不均衡性对精神健康的影响要大于躯体健康。

经济收入可能只是代表了某个个体的一般社会经济状况，而它本身可能与抑郁症或自杀行为之间没有非常明确的联系。换言之，经济收入对抑郁症或自杀行为的影响可能只是众多社会经济因素（如失业等）中的一个反映。下一步的研究需要对经济收入相关的不均衡性进行更深入细致的探讨。

本研究也存在一些不足之处，在解释本研究结果时需慎重。首先，尽管本研究的资料来自全国性调查研究，这在公共卫生相关研究中，通常被认为样本最具代表性、资料最可靠的研究，但本研究中采用的心理测量工具不理想，其信度和效度不确定；本研究的资料基于现况调查研究，与其他绝大多数健康不均衡性研究一样，无法进行因果分析。但在韩国尚无更好的关于精神卫生的具有代表性的资料，这样的现况调查能为相关问题提供初步的证据；第三，本研究采用的自我报告的方式收集资料，受访者可能会存在回忆偏移和社会性愿望偏移。在收集信息进行抑郁症的诊断时，发生回忆偏移的可能性不大，但由于存在精神疾病相关的病耻感，受访者可能会隐瞒部分实际情况，产生社会性愿望偏移。此外，由于社会经济地位的不同，人们因病就诊的状况会有很大不同。KHANES 研究在调查过程中，采用的是询问受试者是否患有“医生诊断的抑郁症”，这样在低收入阶层中抑郁症的发病情况就可能因为经济困难等原因未能就诊而被低估。因此，实际的经济收入相关的不均衡性对抑郁症发病率的影响要比本研究的结果更大。

总之，本研究的结果显示，抑郁症、自杀观念和自杀企图的发生率的确存在经济收入相关的不均衡性。随着上世纪九十年代末经济危机的爆发，人

们的收入差距进一步拉大, 同时我们也看到, 上述三种精神障碍发生率的不均衡性程度在过去十年里增长了一倍。另外, 本研究结果也表明, 经济收入相关的不均衡性对精神健康的影响要大于对躯体健康的影响。上述的这些研究结果提示, 我们需要对弱势群体进一步扩大社会保障性政策, 强化精神卫生安全社会网络系统的建设。

翻译: 王志仁

参考文献

1. van Doorslaer E, Wagstaff A, Bleichrodt H et al. Income-related inequalities in health: some international comparisons. *J Health Econ* 1997; 16 : 93-112.
2. World Health Organization. The world health report 2000. Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization, 2000.
3. World Health Organization. Closing the gap in a generation. Geneva: World Health Organization, 2008.
4. World Bank. Health, nutrition and population sector strategy. Washington: World Bank, 1997.
5. United Nations Development Programme. Human development report 2007/2008. New York: United Nations, 2008.
6. Ministry of Health and Welfare, Korea Institute for Health and Social Affairs. Establish of New Health Plan 2010. Seoul: Ministry of Health and Welfare, 2005.
7. Kim YM, Kim MH. Health inequalities in Korea: current condition and implications. *Korean J Prev Med* 2007; 40 : 431-8.
8. Khang YH, Kim HR. Socioeconomic mortality inequality in Korea: mortality follow-up of the 1998 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data. *Korean J Prev Med* 2006; 39 : 115-22.
9. Khang YH, Yun SC, Hwang YA et al. Changes in mortality inequality in relation to the South Korean economic crisis: use of area-based socioeconomic position. *Korean J Prev Med* 2005; 38 : 359-65.
10. Cho MJ, Hahm BJ, Hong JP et al. The epidemiological survey of psychiatric illnesses in Korea 2006. Seoul: Ministry of Health and Welfare, 2007.
11. Korean Statistical Information Service. KOSIS data for causes of death (1983 ~ 2008). Seoul: Korean Statistical Information Service, 2009.
12. Organization for Economic Cooperation and Development. OECD health report. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development, 2007.
13. Cho MJ, Kim JK, Jeon HJ et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among Korean adults. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195 : 203-10.
14. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scand* 2004; 109 (Suppl. 420) : 21-7.
15. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33 : 587-95.
16. 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 : 8-19.
17. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289 : 3095-105.
18. Costa-Font J, Gill J. Would socio-economic inequalities in depression fade away with income transfers? *Journal of Happiness Studies* 2008; 9 : 539-58.
19. Andres AR. Determinants of self-reported mental health using the British household panel survey. *J Ment Health Policy Econ* 2004; 7 : 99-106.
20. Wildman J. Income related inequalities in mental health in Great Britain: analysing the causes of health inequality over time. *J Health Econ* 2003; 22 : 295-312.
21. Atkinson AB, Rainwater L, Smeeding TM. Income distribution in OECD countries: evidence from the Luxembourg income study. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development, 1995.
22. van Doorslaer E, Koolman X. Explaining the differences in income-related health inequalities across European countries. *Health Econ* 2004; 13 : 609-28.
23. van Doorslaer E, Koolman X, Masseria C. Equity in the delivery of inpatient care in the European Union: a pooled analysis. Rotterdam: Department of Health Policy and Management, Erasmus University, 2004.
24. van Doorslaer E, Koolman X, Jones AM. Explaining income-related inequalities in doctor utilisation in Europe. *Health Econ* 2004; 13 : 629-47.
25. Newey WK, West KD. Automatic lag selection in covariance matrix estimation. *Review of Economic Studies* 1994; 61 : 631-54.
26. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 10. College Station: StataCorp LP, 2007.
27. Korean Statistical Information Service. KOSIS data for unemployment rate (1990 ~ 2008). Seoul: Korean Statistical Information Service, 2009.
28. Korean Statistical Information Service. KOSIS data for Gini coefficient (1990 ~ 2008). <http://kostat.go.kr>.
29. Kim M-H, Jung-Choi K, Jun H-J et al. Socioeconomic inequalities in suicidal ideation, parasuicides, and completed suicides in South Korea. *Soc Sci Med* 2010; 70 : 1254-61.
30. Korean Institute for Health and Social Affairs. In-depth analyses of the Third National Health and Nutrition Examination Survey: the Health Interview and Health Behavior Survey Part. Seoul: Korean Institute for Health and Social Affairs, 2007.
31. Mangalore R, Knapp M, Jenkins R. Income-related inequality in mental health in Britain: the concentration index approach. *Psychol Med* 2007; 37 : 1037-45.

不典型抑郁、边缘性人格障碍和双相 II 型障碍是否共同存在环形心境特征？

GIULIO PERUGI¹, MICHELE FORNARO², HAGOP S. AKISKAL³

¹Department of Psychiatry, University of Pisa, via Roma 67, Pisa, Italy

²Department of Neuroscience, Section of Psychiatry, University of Genoa, Italy

³International Mood Center, Department of Psychiatry, University of California at San Diego, La Jolla, CA, USA

不典型抑郁、双相 II 型障碍和边缘性人格障碍（BPD）的疾病特征部分存在重合，本研究旨在探索上述疾病特征和情感基础之间的关系。研究共调查了 107 名患者，他们均符合 DSM-IV 重型抑郁障碍的诊断标准且具有不典型性特征，其中，同时也符合 DSM-IV 边缘性人格障碍诊断标准的患者（BPD+组）与其他不符合的患者（BPD-组）相比，躯体变形障碍、神经性贪食、人格障碍（包括自恋型、依恋型和回避型）以及环性心境障碍的发生率较高。BPD+组患者在不典型抑郁诊断量表（Atypical Depression Diagnostic Scale）的情绪反应、人际敏感性、功能损害、社交回避和其他拒绝性回避的因子得分上更高，差异有显著性，在霍普金斯症状自评量表（Hopkins Symptoms Check List）中强迫、人际敏感性、焦虑、敌对、偏执和精神病性的因子分较高。Logistic 回归结果显示环性心境障碍情绪波动性与不典型抑郁和边缘性人格障碍之间的关系密切相关，特别是跟后者关系更为密切，情绪不稳定性（在 BPD 患者中）和人际敏感性（在不典型性抑郁患者中）作为环性心境障碍情绪不稳定性矩阵中的一部分，很明显他们之间是具有相关性的。

关键词：不典型抑郁；边缘性人格障碍；双相 II 型障碍；环性心境障碍
（世界精神病学 2011；10：45-51）

有关不典型性抑郁、边缘性人格障碍和双相 II 型障碍之间的关系仍需不断的深入探讨。我们以前的研究^[1,2]和其他一些学者的研究（^[3-6]）均发现上述疾病在临床表现和长期特征方面存在着一定的重叠。

“不典型性抑郁”的抑郁状态^[7,8]涵盖范围较广，并以情绪反应，人际关系敏感性（受批评和拒绝后表现的夸张的受挫感）和负性植物神经症状（如食欲增加和睡眠过度）为特征。最初观念认为不典型抑郁总是与焦虑-恐惧综合征有关，并且对单胺氧化酶抑制剂有效^[9]。

“癔症样烦躁”曾被认为是抑郁症的一种类型，该病通常在女性中多见，特点是对拒绝极度不能容忍，因而人际关系紧张。此类患者提示为 BP-II 型，他们暴风雨般的生活模式可能与环性心境障碍和“软双相”有关（^[11-13]）。遗憾的是，大多数有关不典型抑郁的临床研究均把双相障碍排除在外^[9,10,14]，但这种排除与实际是相悖的，研究显示不典型特征在单相和双相 I 型患者中的发生率相似^[15]，而在双相 II 型患者中发生率较高^[16]。另外，还有多组数据均显示出不典型抑郁患者中经常会出现双相障碍的表现^[15,17]。

我们的一项关于 86 例 DSM-IV 不典型性重型抑郁障碍的研究发现，32.6% 的患者同时还符合 BP-

II 的诊断标准，72% 的患者同时符合双相谱系障碍的诊断标准（即重型躁郁症和/或环性心境障碍或躁狂症）^[2]。双相障碍的家族史研究也证实了这些临床发现。焦虑障碍（包括惊恐障碍、广场恐怖障碍、社交恐怖障碍和强迫障碍）合并 B 型（表演性、情感不稳定性）和 C 型（焦虑或恐惧）人格障碍的现象也非常常见。上述研究均提示，抑郁障碍的不典型性与情感的易波动性有关，这也提示了为何不典型抑郁经常会面临模棱两可的诊断^[18]。

在本研究中，我们增加了不典型抑郁患者的样本量，包括合并（BPD+）或不合并（BPD-）BPD 的患者，并且在研究目标中增加了既往病程、症状特征、家族史情况以及合并轴 I 和轴 II 诊断情况的比较。此外，为了能更好的描述不典型抑郁的人格特征，我们对其情绪易变性和其他相关人格障碍进行了研究。

方法

我们在比萨大学精神疾病研究所进行的调查历时 3 年，采用蓄灌法，共入组了 107 名符合 DSM-IV 不典型性重型抑郁患者（男性 14 名，女性 93 名，平均年龄 31.5±8.8，年龄范围在 16~55 岁之间）。

根据研究对象来源不同,分为自荐和推荐(由全科医师、内科医师和精神科医师)2类。均排除精神分裂症、其他精神病性障碍、器质性精神障碍和其他内科疾病。所有研究对象均签署研究知情同意书。

研究采用DSM-III-R结构式临床访谈表^[19]和半结构式抑郁障碍访谈表(SID)^[20]对患者进行轴I的诊断评估,SID源于比萨-圣地亚哥情感障碍协作研究,该访谈表已对2500患者进行了施测,有关可靠性报告已见发表^[21,22];采用家族史调查表收集家族史情况^[23];采用已发表的自制量表^[2,24]调查患者的气质类型,该量表包含了田纳西州立大学对^[25]Schneiderian描述进行的修订^[26];采用Akiskal评估环性心境障碍的气质特征^[27]。

我们综合考虑了BP-II诊断的2个方面:一是传统的DSM-IV标准,即需要满4天的躁狂发作;二是SID中躁狂发作满2天的时间标准,该标准已被大量临床观察和流行病学研究所证实。

有关不典型抑郁的诊断要求情绪存在反应性(如:对那些积极性事件的愉快性体验),另外至少还需具备以下2条标准:体重显著增加或食欲增强、睡眠过度、铅管样瘫痪、长期存在的拒绝敏感性人际关系模式(不局限于情绪干扰性事件)导致的社会功能明显受损、抑郁和紧张的不典型性。在不典型重型抑郁障碍的诊断方面,内部一致性较好($\kappa=0.94$)。

研究采用半结构化问卷对躯体感觉障碍(BDD)的现患和终身患病情况进行评定^[30];采用结构式临床访谈表DSM-IV轴II人格障碍部分,2.0版本(SCID-II,³¹)对边缘性、表演性、自恋性、回避性、依恋性和强迫性人格障碍进行评定。

由精神科医师采用不典型抑郁诊断量表(ADDS,³²)完成症状学的评估,该量表是一个半结构化临床访谈表,可用来评估不典型抑郁的症状表现及严重程度,采用1~6级评分;采用Hamilton抑郁自评量表(HRSD,³³)及其修订版评估负性植物神经症状^[34];此外,研究对象还完成了霍普金斯症状自评量表(HSCL-90,³⁵)的评定。

计量资料采用t检验(或U检验),计数资料采用 χ^2 检验(或Fisher检验),对研究对象的家庭情况,流行病学,临床特征和疾病亚类的病程特征进行分析比较。采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为显著性检验水平;以ADDS分、HRSD因子分和总分、HRSD负性植物神经症状得分和HSCL-90因子分作为自变量,BPD为因变量,采用多因素方差分析,评估BPD的临床症状特征;最后采用逐步后退法Logistic回归分析,进一步研究患者的情感气质特征

和人格障碍情况对BPD诊断的可预测性。

结果

在整个研究中双相障碍(包括双相I型和双相II型)占24.3%(共26例);如果加上药源性躁狂则占31.8%。广义的双相谱系障碍,包括情感高涨或环性心境相关的重型抑郁(DSM-IV中还包括了双相障碍,未定型),占到了77.6%(共83例)。

研究显示BPD+组和BPD-组的患者在性别分布,年龄指数,情感障碍发病年龄,首次治疗年龄,首次住院年龄,既往抑郁发作次数,住院次数,残余症状,既往或目前的自杀行为等方面差异无显著性意义。(详见表1)

家族史研究显示,两组中情感障碍,焦虑障碍,进食障碍以及酒精和物质滥用的发生率相似。而在本次病期(BPD+组较短)和自杀行为发生率(BPD+组较高)方面两组的差异具有显著性意义。

研究还显示,除了非双相重型抑郁障碍(在BPD-组较高)外,BPD+组和BPD-组在轴I的诊断分布上差异无显著性意义(详见表2)。不管从广义还是狭义上来讲,我们都应该看到,情感的两极性并不能作为BPD+组和BPD-组的区别标准。

共病方面,焦虑障碍、惊恐障碍和广场恐怖障碍在两组中均最常见,发生率相似;强迫障碍、社交恐怖障碍和广泛焦虑障碍较为少见。BPD+组中躯体变形障碍和神经性贪食发生率较高;物质和酒精滥用发生率两组相似;两组中焦虑性人格障碍和表演性人格障碍发生率较高;而BPD+组中自恋性人格障碍、依恋性人格障碍和回避性人格障碍的发生率高于BPD-组,且差异有显著性意义;BPD+组中情感高表达和环性心境分布高于BPD-组,且差异有显著性意义。

多因素方差分析结果显示,BPD+组和BPD-组中ADDS得分($F=2.23$, $df=12/94$, $p=0.016$)和HSCL-90因子分($F=2.51$, $df=9/97$, $p=0.013$)的差异具有显著性意义,而HRSD因子分和总分以及HRSD负性植物神经特征评分方面差异无显著性意义;单因素方差分析结果显示,ADDS条目中包括:情绪反应,人际敏感性,功能受损,社交回避和其他拒绝性回避方面,HSCL-90中包括:强迫、人际敏感性、焦虑、敌对、偏执观念和精神病性的因子分差异存在显著性意义(详见表3)。

逐步后退法Logistic回归分析显示,环性心境、

依恋性、回避性和自恋性人格障碍可以预测 BPD（详见表 4）。在 BPD+组中，环性心境对 DSM9 条标准的其中 6 条贡献显著，即：尽力回避真实或想象

中可能存在的被遗弃感，紧张和不稳定的人际关系，自我同一性的混乱，冲动性，自杀行为和自伤行为，情感的不稳定性，以及情感的高表达性。

表 1 不典型抑郁患者 BPD+组和 BPD-组的人口统计学和临床特征

	BDP+ (n=46)	BDP- (n=61)	t or β 2 (df=2)	P
性别（% 女性）	87.0	86.7	0	0.99
年龄（岁，均数±标准差）	30.0±7.7	32.7±9.4	-1.61	0.11
发病年龄（年，均数±标准差）	22.2±7.8	23.2±8.2	-0.6	0.54
首次治疗年龄（年，均数±标准差）	24.6±8.9	26.3±10	-1	0.3
首次住院年龄（年，均数±标准差）	18.2±15.0	18.3±17	0	0.98
本次病期（月，均数±标准差）	7.3±7.3	14.0±17.8	-2.41	0.02
总病程（年，均数±标准差）	7.7±6.0	9.5±7.6	-1.28	0.2
既往抑郁发作次数（均数±标准差）	3.3±2.8	4.0±4.0	-1.02	0.32
住院次数（均数±标准差）	1.1±1.8	1.5±2.8	-0.82	0.42
残余症状（%）	84.4	77.6	0.76	0.4
既往自杀企图次数（均数±标准差）	1.1±1.6	0.9±1.9	0.38	0.7
本次病期中自杀企图次数（%）	32.6	15±24.6	0.84	0.04
一级亲属家族史（%）				
重型抑郁障碍	52.2	10.9	8.7	4.3
双相障碍	4.3	4.3	2.2	4.3
惊恐障碍-广场恐怖症	50.8	9.9	16.4	5.0
强迫障碍	0	4.9	5.0	0
广泛焦虑障碍	0.06	0.22	1.37	0.55
进食障碍	2.7	0.08	0.55	2.70
酒精滥用	0.8	0.73	0.24	0.46
物质滥用	0.1	0.77	0.46	0.1

表 2 BPD+组和 BPD-组患者轴 I 和轴 II 的诊断分布

	BDP+ (n=46)	BDP- (n=61)	β 2 (df=2)	P
抑郁（%）				
双相 I	2.2	0	1.34	0.2
双相 II	26.1	21.3	0.33	0.6
双相 III（药源性躁狂）	6.2	8.2	0.15	0.7
双相 未定型（环性心境/情感高涨）	50	42.6	0.57	0.4
双相谱系（总数）	84.8	72.1	3.62	0.06
重型抑郁障碍，现患	8.7	24.6	4.54	0.03
重型抑郁障碍，单次发作	4.4	3.3	0.83	0.8
焦虑障碍（%）				
惊恐障碍	23.9	16.4	0.94	0.3
广场恐怖性障碍	50	42.6	0.58	0.4
强迫障碍	17.3	18	0.01	0.9
社交恐怖障碍	9（19.6）	18（29.5）	1.37	0.2
广泛焦虑障碍	4（8.7）	4（6.6）	0.17	0.7

续 表				
	BDP+ (n=46)	BDP- (n=61)	β2 (df=2)	P
其他轴 I 障碍 (%)				
躯体变形障碍	55.8	36.1	3.99	0.05
神经性厌食	0	1.7	0.76	0.3
神经性贪食	26.1	9.8	4.95	0.03
酒精相关障碍	13	4.9	2.25	0.1
成瘾物质相关障碍	15.2	13.1	0.1	0.8
轴 II 障碍 (%)				
表演性	33.3	19.7	2.55	0.1
自恋性	31.1	9.8	7.66	0.006
强迫性	34.8	29.5	1.29	0.6
依恋性	63	34.4	8.63	0.003
回避性	73.3	52.5	4.76	0.03
情感气质类型 (%)				
抑郁型	17.4	27.9	0.23	0.2
躁狂型	8.7	21.3	1.37	0.08
环性心境	58.7	27.9	11.72	0.001

表 3 BDP+组和 BDP-组患者的症状学特征

	BDP+ (n=46)	BDP- (n=61)	t 值	P
不典型抑郁诊断量表（均数±标准差）				
正常情绪反应	53.3±25.5	44.4±18.3	2.09	0.04
最高情绪反应	70.2±15.8)	65.1±12.1	1.9	0.06
人际关系敏感性	4.8±0.9	4.5±0.9	1.86	0.07
人际关系质量	4.3±1.0	3.5±0.8	2.05	0.04
功能损害	4.3±1.0	3.9±0.8	2.51	0.01
人际关系回避性	3.9±1.0	3.5±1.1	2.02	0.05
其他拒绝性回避	4.0±1.2	3.6±1.1	2.07	0.04
铅管样麻痹	4.6±1.2	4.2±1.3	1.72	0.09
食欲增强	3.2±1.8	3.5±1.6	-0.86	0.4
饮食增多	3.1±1.8	3.3±1.6	-0.84	0.4
体重增加	2.4±1.6	2.8±1.4	-1.51	0.1
食欲相关的体重增加	2.3±2.0	2.5±2.0	-0.82	0.4
睡眠过度	3.5±3.1	2.9±2.8	1.06	0.3
Hamilton 自评量表因子（均数±标准差）				
焦虑躯体化表现	0.9±0.3	0.9±0.4	-0.003	0.99
体重	0.2±0.5	0.1±0.3	1.48	0.1
认知受损	1.0±0.5	0.8±0.4	2.04	0.04
节律改变	1.2±0.7	1.0±0.7	1.63	0.1
迟滞	1.4±0.4	1.3±0.5	1.6	0.1
睡眠障碍	0.5±0.5	0.5±0.5	-0.02	0.98
总分	21.2±5.2	18.8±6.2	2.05	0.04
Hamilton 负性症状（均数±标准差）				
乏力	2.9±0.8	2.9±0.9	0.15	0.9
社会退缩	1.7±1.0	1.8±1.1	-0.67	0.5

	BDP+ (n=46)	BDP- (n=61)	t 值	P
食欲增强	1.4±1.2	1.5±1.1	-0.28	0.8
饮食增多	1.3±1.2	1.5±1.1	-0.55	0.6
对碳水化合物渴望	1.5±1.2	1.6±1.1	-0.42	0.7
体重增加	0.7±0.8	0.9±0.8	-1.6	0.1
睡眠过度	1.9±1.7	1.5±1.5	1.3	0.2
Hopkins 症状自评量表（均数±标准差）				
躯体化	1.7±0.9	1.4±0.8	1.5	0.15
强迫	2.1±0.9	1.9±1.0	1.9	0.1
人际敏感度	1.9±1.0	1.5±0.9	2.3	0.02
抑郁	2.4±0.9	2.1±0.9	1.2	0.25
焦虑	2.0±1.0	1.5±0.9	2.5	0.01
愤怒-敌对	1.7±1.0	0.9±0.7	4	0.0001
惊恐焦虑	1.3±1.0	1.0±0.7	1.7	0.09
偏执	1.9±1.0	1.4±0.9	2.9	0.005
精神病	1.4±0.8	1.0±0.7	2.5	0.01

表 4 DSM-IV 边缘性人格障碍诊断和标准的 OR 值及可信区间

	情感气质类型				人格障碍			
	情感高涨	抑郁	环性心境	依恋性	回避性	表演性	自恋性	强迫性
边缘性人格障碍 *****			2.02 (1.6 ~ 2.5)	1.50 (1.1 ~ 1.9)	1.62 (1.1 ~ 2.1)			1.81 (1.2 ~ 2.4)
尽力回避真实或想象中可能存在的被遗弃感 *****			1.64 (1.2 ~ 2.1)	2.17 (1.8 ~ 2.6)				
紧张和不稳定的人际关系关系 *****			2.66 (2.2 ~ 3.2)		1.94 (1.4 ~ 2.4)	3.83 (3.1 ~ 4.5)		
自我同一性的混乱 ***			1.74 (1.3 ~ 2.2)		1.66 (1.2 ~ 2.1)			
冲动性 *****			2.23 (1.8 ~ 2.6)				1.75 (1.2 ~ 2.3)	
自杀行为或自伤行为 *			1.67 (1.3 ~ 2.1)					
情感的不稳定性情感的高表达性 *****			1.67 (1.2 ~ 2.1)			2.06 (1.4 ~ 2.7)		
持久的空虚感 **								
不适宜的愤怒或冲动控制障碍								
短暂性应激相关性 偏执观念或分离障碍								

* P<0.01； **P<0.007； ***P<0.003； ****P<0.002； *****P<0.0001

在尽力回避真实或想象中可能存在的被遗弃感方面，依恋性人格障碍是一个非常重要的变量值；在紧张和不稳定的人际关系以及自我同一性的混乱方面，回避性人格障碍是一个非常重要的变量值；在紧张和不稳定的人际关系，情感的不稳定性和情感的高表达性方面，表演性人格障碍具是一个非常重要的变量值；在冲动性方面，自恋性人格障碍是

一个非常重要的变量值。

讨论

在以前的研究基础上，我们扩大了研究样本量，本研究结果显示，当采用狭义标准时，有 24% 的不典型抑郁可以被归为双相情感障碍，采用广义标准

时, 78%的不典型抑郁可以被认为属于”软”双相障碍谱系。双相障碍谱系包括在抑郁病程中出现少于4天的轻躁狂发作以及抗抑郁药引起的躁狂发作, 还有环性心境障碍和情感高涨中出现的抑郁发作, 抑郁期通常长于DSM-IV关于BP-II型障碍的标准。此外, 还有许多同类研究均报道了不典型抑郁障碍中软双相障碍的高发生率^[16,36,37]。

本研究中43%的不典型抑郁患者符合DSM-IVBPD的诊断标准, 这在轴II诊断中并不是最常见的, 而与人关系敏感和分离焦虑相关的回避和依恋性人格障碍才是轴II诊断中最常见的。

与BPD-组患者相比, BPD+组患者的轴II诊断中焦虑和表演性, 特别是自恋性, 回避性和依恋性人格障碍的发生率较高, 而相关性最高的是环性心境障碍。这些结果支持了BPD+组患者的边缘性特征与环性心境的情绪不稳定性相关的临床现象^[4,6,12]。

根据Logistic回归分析结果, 环性心境在解释不典型抑郁与BPD的关系方面贡献最大, 但不是全部, 还包括了: 回避抛弃, 不稳定的人际关系, 自我同一性混乱, 冲动, 自伤行为, 情感的冲动性和高反应性。而更多与惊恐焦虑有关的回避性和依恋性人格特征与BPD的诊断有关。还有一些可以预测BPD的标准, 如: 不稳定和紧张的人际关系, 自我同一性混乱和尽力回避真实或想象中可能存在的被遗弃感。自恋性人格障碍与冲动有关, 而表演性人格障碍与不稳定和紧张的人际关系以及情感的不稳定性和情感的高表达性有关。近来的研究显示, 轻躁狂预示着那些有自杀行为的患者可能更多的会出现自恋性和表演性人格障碍: 关于情感症状是否会影响人格特征或是人格特征是否会影响情感症状目前还不是很清楚^[38]。

根据Henry等^[39]的研究显示, BDP和BP-II型障碍的情感不稳定性具有不同特征: BDP表现为焦虑、生气与正常之间的快速转变; 而BP-II型障碍的患者表现为由正常情感向抑郁和兴奋的迅速转变, 反之亦然。本研究中, 环性心境矩阵中情感不稳定性, 敌对和焦虑回避敏感性相互关联。有些学者将这种超速循环的情感不稳定性解释为快速的情感转换^[40], 与环性心境障碍类似^[1]。

我们假设环性心境障碍或许是情感障碍, 焦虑障碍和冲动障碍情感模式中的核心特征, 那么焦虑敏感症状和敌对冲动成瘾行为或许是这种环性心境的核心特征^[41,42], 这在很大程度上已被家系所证实^[43,44]。Zanarini等^[45]的一项关于重型人格障碍住院患者的大规模人群随访研究揭示了情感障碍, 焦虑障碍和冲动障碍与BPD的共病关系。近来的研究

显示, 合并的轴I诊断中情感和焦虑障碍以及冲动障碍(酒精和物质以来和进食障碍)高度提示BPD的可能^[47]。不幸的是多数学者并没有采取特殊的方法评估环性心境障碍和其他双相谱系障碍, 有些可能还是基于DSM-IV联合会的研究, 按照指南, 他们将情感的不稳定性视为BPD和BP-II的鉴别要点, 然而, 这是很值得质疑的。一项大规模的有关重型抑郁的研究显示, 情感的不稳定性是预测BP-II型障碍的最有力证据, 该研究由国立精神卫生研究院发起, 研究对象是关于抑郁障碍的^[48]。

当然, 方法更为严谨的前瞻性研究需要明确公认的情感气质类型与复杂的情感模式之间的关系。而对于那些处于边缘的, 不典型的抑郁患者来说, 需要考虑到软双相障碍的可能^[49], 这对于避免此类患者出现药源性快速循环型心境障碍是十分重要的, 并且, 对随后可能出现的冲动、敌对和伤害行为能够得到及时正确的药物和心理治疗也是十分重要的。

翻译: 王志仁

参考文献

1. Akiskal HS. Subaffective disorders; dysthymic, cyclothymic andbipolar II disorders in the “borderline” realm. *Psychiatr Clin NorthAm* 1981; 4 : 25-46.
2. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L et al. The high prevalence of “soft” bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry*1998; 39 : 63-71.
3. Himmelhoch JM, Thase ME (eds). The vagaries of the concept ofatypical depression. New York; Plenum, 1989.
4. Levitt AJ, Joffe RT, Ennis J et al. The prevalence of cyclothymia in-borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 : 335-9.
5. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 : 62-5.
6. Deltito J, Martin L, Riefkohl J et al. Do patients with borderlineper-sonality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord*2001; 67 : 221-8.
7. West ED, Dally PJ. Effects of iproniazid in depressive syndromes. *BMJ* 1959; 1 : 1491-4.
8. Davidson JR, Miller RD, Turnbull CD et al. Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39 : 527-34.
9. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ et al. Phenelzine versus imipra-minein the treatment of probable atypical depression; defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry*1988; 145 : 306-11.
10. Liebowitz MR, Klein DF. Interrelationship of hysteroid dysphoriaand borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am*1981; 4 : 67-87.
11. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in theseverity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976; 11 : 31-42.
12. Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH et al. Cyclothymicdis-

- order; validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977; 134 : 1227–33.
13. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG et al. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148 : 910–6.
14. Posternak MA, Zimmerman M. Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 : 70–6.
15. Robertson HA, Lam RW, Stewart JN et al. Atypical depressive symptoms and clusters in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94 : 421–7.
16. Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry* 1999; 40 : 80–3.
17. Zubieta JK, Pande AC, Demitrack MA. Two year follow-up of atypical depression. *J Psychiatr Res* 1999; 33 : 23–9.
18. Akiskal HS, Chen SE, Davis GC et al. Borderline: an adjective in search of a noun. *J Clin Psychiatry* 1985; 46 : 41–8.
19. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M et al. The structured clinical interview for DSM–III–R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 : 624–9.
20. Cassano GB, Akiskal HS, Musetti L et al. Psychopathology, temperament, and past course in primary major depressions. 2. Toward a redefinition of bipolarity with a new semistructured interview for depression. *Psychopathology* 1989; 22 : 278–88.
21. Perugi G, Musetti L, Simonini E et al. Gender-mediated clinical features of depressive illness. The importance of temperamental differences. *Br J Psychiatry* 1990; 157 : 835–41.
22. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997; 43 : 169–80.
23. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL et al. The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34 : 1229–35.
24. Perugi G, Toni C, Traverso MC et al. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline–bipolar II connection. *J Affect Disord* 2003; 73 : 87–98.
25. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the “soft” bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23 : 68–73.
26. Schneider K. *Psychopathic personalities*. London: Cassell, 1958.
27. Akiskal HS. New insights into the nature and heterogeneity of mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (Suppl.) : 6–10.
28. Benazzi F. Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251 : 32–4.
29. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59 (Suppl. 1) : S5–30.
30. Perugi G, Giannotti D, Di Vaio S et al. Fluvoxamine in the treatment of body dysmorphic disorder (dysmorphophobia). *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 : 247–54.
31. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al (eds). *Structured Clinical Interview for DSM–IV Axis II Personality Disorders (SCID–II). Version 2.0*. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1994.
32. Stewart JW, McGrath PJ, Rabkin JG et al. Atypical depression. A valid clinical entity? *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16 : 479–95.
33. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6 : 278–96.
34. Wallach JD. A connection between bulimia and depression? *Am J Psychiatry* 1986; 143 : 390–1.
35. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL–90: an outpatient psychiatric rating scale—preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973; 9 : 13–28.
36. Ebert D, Barocka A. The early course of atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 241 : 131–2.
37. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. “Cade’s disease” and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002; 47 : 125–34.
38. Shahar G, Scotti MA, Rudd MD et al. Hypomanic symptoms predict an increase in narcissistic and histrionic personality disorder features in suicidal young adults. *Depress Anxiety* 2008; 25 : 892–8.
39. Henry C, Mitropoulou V, New AS et al. Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences. *J Psychiatr Res* 2001; 35 : 307–12.
40. Mackinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8 : 1–14.
41. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25 : 713–37.
42. McElroy SL, Kotwal R, Keck PE, Jr. et al. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord* 2005; 86 : 107–27.
43. Zanarini MC, Barison LK, Frankenburg FR et al. Family history study of the familial coaggregation of borderline personality disorder with axis I and nonborderline dramatic cluster axis II disorders. *J Pers Disord* 2009; 23 : 357–69.
44. Evans LM, Akiskal HS, Greenwood TA et al. Suggestive linkage of a chromosomal locus on 18p11 to cyclothymic temperament in bipolar disorder families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147 : 326–32.
45. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED et al. Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155 : 1733–9.
46. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J et al. Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *Am J Psychiatry* 2004; 161 : 2108–14.
47. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM–IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 : 533–45.
48. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ et al. Switching from ‘unipolar’ to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52 : 114–23.
49. Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110 : 401–7.

重性精神障碍患者的躯体疾病状况

I. 患病率、药物影响和卫生服务的差距

Marc De Hert¹, Christoph U. Correll², Julio Bobes³, Marcelo Cetkovich-Bakmas⁴, Dan Cohen⁵, Itsuo Asai⁶, Johan Detraux¹, Shiv Gautam⁷, Hans-Jürgen Moller⁸, David M. Ndeti⁹, John W. Newcomer¹⁰, Richard Uwakwe¹¹, Stefan Leucht¹²

¹University Psychiatric Center, Catholic University Leuven, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, Belgium;

²Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; ³Department of Medicine-Psychiatry, University of Oviedo-CIBERSAM, Spain; ⁴Department of Psychiatry, Institute of Cognitive Neurology, and Department of Psychiatry, Institute of Neurosciences, Favaloro University Hospital, Buenos Aires, Argentina; ⁵Department of Epidemiology, University of Groningen, The Netherlands; ⁶Japanese Society of Transcultural Psychiatry; ⁷Psychiatric Centre, Medical College, Jaipur, India; ⁸Department of Psychiatry, University of Munich, Germany; ⁹University of Nairobi and Africa Mental Health Foundation, Nairobi, Kenya; ¹⁰Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA; ¹¹Faculty of Medicine, Nnamdi Azikiwe University, Nnewi Campus, Nigeria; ¹²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, Munich, Germany

重性精神疾病患者的寿命比一般人群短，导致高死亡率的主要原因是躯体疾病。我们报告了各类躯体疾病的患病率、重要个人生活方式的选择、精神治疗的副作用，以及重性精神疾病患者在卫生服务获取、利用和供应上的差异，由此而导致较差的躯体健康结局。我们检索了 MEDLINE (1966 年，2010 年 8 月)，结合精神分裂症、双相障碍、重度抑郁及各类一般躯体疾病的不同主题词检索，通过交叉参照法选择出切题的综述和其他相关研究，以确定患病率和导致高发病率、高死亡率的影响因素。与一般人群相比，重性精神疾病患者患营养与代谢疾病、心血管疾病、病毒性疾病、呼吸道疾病、肌肉骨骼疾病、性功能障碍、妊娠并发症、口腔颌面疾病和肥胖所致癌症的患病率更高。生活方式和治疗上的具体因素似乎是增加上述大多躯体疾病患病风险的主要原因。但除此以外，大量证据表明，重性精神疾病患者得到标准水平治疗与护理的可能性很小。相对容易测量的生活方式因素在筛查中很少被考虑；且缺少充足的重要物理参数的基线测试。对于重性精神疾病患者，除了可变的生活方式因素和精神药物的副作用，卫生服务的可及性和质量仍有待改善。

关键词：躯体疾病、重性精神疾病、双相障碍、抑郁症、精神分裂症、精神药物、健康差异

(世界精神病学 2011; 10 : 52–77)

大量综述和研究表明重性精神疾病 (SMI) 患者 (包括精神分裂症、双相障碍、分裂情感性精神障碍和重度抑郁症) 的死亡率较高，是一般人群的两至三倍^[1–21]。死亡率的差距意味着重性精神疾病患者的期望寿命会缩短 13 ~ 30 年^[4,5,22–27]，且这一差距在近几十年间逐渐加大^[11,28–30]，即使是公认的卫生服务质量好的国家也存在这一问题^[11]。超出的死亡病例的 60% 都由躯体疾病所致 (27, 31)。重性精神疾病患者易患多种不同躯体疾病 (详见表 1)。虽然这些疾病在一般人群中也普遍存在，但它们对于重性精神疾病患者的影响更为显著^[31,32]。虽然许多因素导致重性精神疾病患者的躯体健康水平较差^[33]，但是该人群发病率与死亡率的升高主要是由于普遍存在的可变更危险因素，且其中许多因素都与个人生活方式的选择相关^[31]。但是，这并非

全部。近几十年间，重性精神疾病患者的躯体健康似乎一直被人们忽视^[15]，直到今天也没有改观^[7,34–39,40,41]。越来越多的证据表明，重性精神疾病患者与一般人群不仅在卫生服务的获取和利用上存在差距，在卫生服务的供给上也存在差距，因而导致了躯体健康状况不佳的结局^[33–39]。患者、服务提供者 and 制度因素共同导致出这样一种境况，对于重性精神疾病患者来说，卫生服务的可及性和服务质量均存在问题^[31]。在今天的局面之下这一点不足为奇，因为当今国家内部和各国之间在服务可及性上存在的差距大于近代史上的任何一个时代^[42]。因此，重性精神疾病患者不断加剧的合并症及过早死亡的问题急需呼吁。

本文重点叙述了重性精神疾病患者躯体健康问题的患病率。此外，讨论了影响这一人群躯体健康

的成因，如精神药物（抗精神病药、抗抑郁剂和情绪稳定剂）、个人生活方式选择（例如，吸烟、饮食、运动）、精神症状，以及卫生服务方面的差异。这不是一个对重性精神疾病患者躯体健康问题临床资料的系统回顾，而是有选择性的回顾，文中并未包含所有的躯体疾病。我们检索了 MEDLINE（1996 年至 2010 年 8 月）数据库中有关躯体疾病与精神分裂症、双相情感障碍和重度抑郁症之间的关联的流行病学、发病率及死亡率的数据，并将这些精神障碍的主题词与各类一般躯体疾病的不同主题词相结合进行检索。我们纳入了相关切题的综述以确定患病率及导致高发病率和死亡率的影响因素。我们对综述的参考文献目录也进行了检索以便了解更多的相关研究。此外，对于某类一般躯体疾病（例如呼吸系统疾病），如果需要更为详尽的信息，我们也会采用具体的疾病名词作为检索词。

表 1 在重性精神疾病患者中发病率增高的躯体疾病（见 15）

疾病分类	患病率增加的躯体疾病
细菌和真菌感染疾病	肺气肿（+）
病毒性疾病	HIV（+），乙型/丙型肝炎（+）
肿瘤	肥胖相关的肿瘤（+）
骨骼肌肉系统疾病	骨质疏松/骨矿物质密度降低（+）
口腔颌面疾病	不良的口腔健康状况（+）
呼吸道疾病	肺功能损伤（+）
泌尿及男性生殖系统疾病	性功能障碍（+）
女性生殖系统疾病及孕期并发症	产科并发症（+）
心血管疾病	中风、室颤、高血压、其他心血管和脑血管疾病（++）
营养和代谢性疾病	肥胖（++）、糖尿病（+）、代谢性疾病（+）、高脂血症（++）

（++）表示风险升高的证据确凿，（+）表示风险升高的证据可靠

与 SMI 和/或精神治疗相关联的躯体疾病

肥胖

肥胖现已成为一个日益严峻的健康危机，不仅影响发达国家也影响着发展中国家^[43,44]。肥胖的人寿命较短，且患多种一般躯体疾病的风险不断升高，包括二型糖尿病（DM，相对危险度 > 3），心血管疾病（CVD，相对危险度 > 2 ~ 3），血

脂异常（相对危险度 > 3），高血压（相对危险度 > 2 ~ 3），呼吸困难（相对危险度 > 3），生殖激素异常（相对危险度 > 1 ~ 2）和某些癌症（如结肠癌）（相对危险度 > 1 ~ 2）^[22,45-49,50]。检测超重和肥胖的方法有很多。体重指数（BMI）是一种比较直接的计算方法，用体重除以身高的平方值即可得到。当 BMI 大于或等于 25 时为超重；BMI 大于或等于 30 时为肥胖^[31]，并将导致寿命缩短^[48,51]。然而，对于亚洲人群，BMI 小于 30 者也存在较高的发病率和死亡率。因此，对于亚洲人群相关定义的阈值被修正为：BMI ≥ 23 为超重，BMI ≥ 25 为肥胖。腰围（WC）可以评估腹部肥胖或中心性肥胖，用来预测冠心病、I 型糖尿病及其他代谢相关并发症的发病风险，目前被看作一种可能比 BMI 更有效、更可靠的预测指标^[31]。越来越多的证据表明，亚洲人群应采用更低的腰围标准，因为该人群与肥胖相关的发病率和死亡率较高^[52-56]。国际糖尿病联合会（IDF）在定义中心性肥胖人群时提供了不同性别和种族的腰围标准，因此该标准同样适用于非白种人的人群（表 2）。但是，长期的前瞻性研究表明，不同种族仍需要更为可靠的腰围界定标准，特别是女性^[57]。

表 2 不同种族间提示腹部肥胖的腰围标准（详见 57-62）

	欧洲、亚-撒哈拉非洲、地中海和中东人群	南非、中国、南美及中美洲人群	日本	北美
男性	≥94cm	≥90cm	≥90cm	≥102cm
女性	≥80cm	≥80cm	≥82 ~ 85cm	≥88cm

SMI 患者的肥胖问题

重性精神疾病和肥胖在临床上有显著的交叉^[45]。越来越多的证据表明，与一般人群相比，重性精神疾病患者体重超标（即 BMI = 25 ~ 29.9；亚洲：23 ~ 24.9）、肥胖（即 BMI ≥ 30；亚洲：25）、腹部肥胖（见表 2）^[63-75]的风险更高，即使是在患病早期接受或未接受精神药物治疗均如此^[76-78]。然而在重性精神疾病患者中，不同诊断类型的患者关于肥胖的发病风险存在差异。精神分裂症患者较正常人群的肥胖发病率高出 2.8 至 3.5 倍^[79]。几项来自加拿大和美国的研究报告显示，42 ~ 60% 的精神分裂症患者存在肥胖（BMI ≥ 30）^[63,79,80]。另一方面，重度抑郁和双相障碍患者与正常人群相比，患肥胖症（BMI ≥ 30）的风险高出 1.2 至 1.5 倍^[44,69,70,81,82]。临床研究显示，前来寻求治疗的双相

障碍患者中，68% 的人存在超重或肥胖问题^[83]；另一项研究表明，重度抑郁症患者中有 57.8% 的人存在肥胖问题^[84]。

如同一般人群，重性精神疾病患者的肥胖问题与生活方式等因素相关（例如，缺乏运动，不良饮食习惯），但同时也与疾病因素（消极、行为紊乱及抑郁症状）和治疗因素相关，如某些精神药物会引起体重增加。此外，药物副作用如镇静安眠等导致体重增加的潜在影响因素也应给予考虑。即使尚未被充分证明，药物导致的食欲和摄食改变也是一个潜在的影响因素^[45,73,50,85-87]。

肥胖与精神药物

精神分裂症患者在急性期和治疗期间的体重增长是抗精神病药物（AP）的常见副作用，约 15 ~ 72% 的患者都会出现^[26,50,77,88-98]。越来越多的证据表明，双相障碍患者也会出现同样的情况^[65,83,99]。多项研究及荟萃分析都已证明，抗精神病药物会在不同程度上导致体重增加^[88,89,100-106]。对体重影响最大的是氯氮平和奥氮平^[107,108]，喹硫平与利培酮对体重的影响相对较低，影响最小的是阿立哌唑、阿塞那平、氨磺必利和齐拉西酮。近期发表的一篇综述报告了新型抗精神病药对儿童及青少年（<18 岁）患者的作用的随机对照试验，结果显示，对于此类易感人群，不同药物引发体重增加的风险也存在程度上的差异，与成人研究结果一致。在传统抗精神病药中，所谓的低效价剂型（如氯丙嗪和甲硫哒嗪等）比高效价剂型（如氟哌啶醇）更容易引起体重增加^[110-112]，但没有一种药物对体重完全没有影响，因为与安慰剂组相比，服用非典型抗精神病药物组的患者均有 7% 以上的体重增加^[92]；且对于首次服用抗精神病药物或首次发病患者来说，所有抗精神病药物均会导致显著的体重增加^[113-115]。即使是氨磺必利、齐拉西酮和低效价的氟哌啶醇都被证明会引发明显的体重增加，在对首发病人为期 12 个月的治疗中，三种药物导致体重增加的数值分别为 9.7 公斤、4.8 公斤和 6.3 公斤^[102]。同样，抗抑郁剂如帕罗西汀和情绪稳定剂如碳酸锂和丙戊酸钠^[117-119]都与体重增加有关（表 3）。药物引发的体重增加表现出高度的个体差异性，这说明遗传学因素也是影响因素之一^[50,112]。

有关研究发现，抗精神病药物治疗期间体重增加的遗传学预测指标主要为 HTR2C^[132-135] 和 LEPR 多态性基因^[135,136]，但并不是仅有的预测指标^[131]。虽然上述结果尚待进一步证实，但遗传学因素在预测药物严重副反应方面仍将发挥重要作用。

表 3 抗精神病药物导致重性精神疾病患者体重增加（详见 45, 63-65, 87, 95, 99, 104, 120, 121-130）

药物分类	体重减少	基本对体重没有影响	体重增加
抗抑郁药	安非他酮	西酞普兰	重度影响
	氟西汀	度洛西汀	阿米替林
	艾司西酞普兰	丙咪嗪	
	奈法唑酮	米氮平	
	舍曲林		
	文拉法辛	中度影响	
	去甲替林		
抗癫痫药/ 情绪稳定剂	帕罗西汀		
	托吡酯	拉莫三嗪	重度影响
	奥卡西平	锂盐	
	丙戊酸钠		
	中度影响		
	卡马西平		
	卡巴番定		
抗精神病药	阿立哌唑	氨磺必利	重度影响
	莫林酮	阿立哌唑	氯丙嗪
	齐拉西酮	阿塞那平	氯氮平
	氟奋乃静	奥氮平	
	氟哌啶醇		
	奋乃静	中度影响	
	齐拉西酮	伊潘立酮	
	喹硫平		
	利培酮		
	硫利达嗪		
	佐替平		

代谢综合征

另一个与肥胖相关的问题是代谢综合征（MetS），它包含一系列异常表现，可导致 II 型糖尿病的发病风险升至 5 ~ 6 倍、冠心病引发死亡的风险升至 3 ~ 6 倍^[137-144]。还有证据支持以下假设，即代谢综合征或代谢综合征的一些要素是某些癌症的重要病因学因素（如结肠癌）^[145,146]。

关于代谢综合征是否是真正的综合征仍然存在争议^[57,147-149]，且不同定义的具体标准也有所不同（表 4），但是，就该综合征的主要特点已达成共识，其特点主要包括：中心性肥胖、高血压、高脂血、葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗^[45,137,150]。研究发现，不同国家与区域、不同性别、不同种族和年龄的人群之间代谢综合征的流行病学数据存在很大差

异^[137]。与其他国家或地区相比，北美和南美国 家^[151-154]代谢综合征的患病率相对较高^[137]。

表 4 代谢综合征的操作性定义（详见 57，185–194）

标准	WHO	EGIR	NCEP ATP III	AACE/ACE	IDF	IDF&AHA/NHLBI
	(1998,1999)	(1999)	(2001,2004)	(2005)	(2005)	(2009)
必要因素	IGT,IFG 或II型 DM, 胰岛素抵抗或胰岛β 细胞分泌不足和/或胰岛素抵抗	胰岛素抵抗或胰岛β 细胞分泌过多	无	至少有一种特殊风险因素(如肥胖,久坐的生活方式,年龄>40)	中心性肥胖	无
	并符合以下至少2项	并符合以下至少2项	符合以下至少3项	并符合以下至少2项	并符合以下至少2项	符合以下至少3项
可选因素						
肥胖	腰臀比>0.90(男性) 腰臀比>0.85(女性) 和/或BMI>30 kg/m ² (非白种人低10~15%)	腰围≥94cm(男性) 腰围≥80cm(女性)	腰围≥102cm(男性) 腰围≥88cm(女性)	BMI>25 kg/m ² 或 腰围>102cm(男性) 腰围>89cm(女性)		
甘油三酯	≥ 150 mg/dl (≥ 1.7mmol/L)	> 177 mg/dl (> 2.0mmol/L)	≥ 150 mg/dl (≥ 1.7 mmol/L)或正在服用降脂药物	>150 mg/dl	≥150 mg/dl (≥ 1.7 mmol/L)或正在服用调节血脂异常药物	≥ 150 mg/dl (≥ 1.7mmol/L) (或正在服用降脂药物)
HDL-胆固醇	and/or< 35 mg/dl (< 0.9 mmol/L) (男性) < 39 mg/dl (< 1.0 mmol/L) (女性)	< 40 mg/dl (< 1.0 mmol/L) (男性和女性)或正在服用调节血脂异常的药物	< 40 mg/dl (< 1.03mmol/L) (男性) < 50 mg/dl (< 1.29mmol/L (女性)或正在服用降低HDL-胆固醇的药物	<40 mg/dl(男性)<50 mg/dl(女性)	< 40 mg/dl (< 1.03mmol/L) (男性) < 50 mg/dl (< 1.29 mmol/L)(女性)or 或正在服用调节血脂异常的药物	< 40 mg/dl (< 1.0 mmol/L) (男性) < 50 mg/dl (< 1.3 mmol/L)(女性)(或正在服用降低HDL-胆固醇的药物)
血压	≥160/90 mm Hg (服药后 ≥ 140/90 mm Hg)	≥140/90 mm Hg 或正在服用降压药	≥130/85 mm Hg 或正在服用降压药	>130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg 或正在服用降压药	≥130/85 mm Hg 或曾经/正在服用降压药
血糖	IGT,IGF (≥110 mg/dl) (≥6.1mmol/L) , 或2型 DM	IGT or IFG (≥110 mg/dl) (≥6.1 mmol/L)(但不是 DM)	≥110 mg/dl (≥6.1 mmol/L) (包括 DM) (服药后 ≥100 mg/dl) (≥5.6 mmol/L) 或正在服用调节血糖的药物	110 ~125 mg/dl	≥100 mg/dl (≥5.6 mmol/L)或曾经过被诊断为2型 DM	≥100 mg/dl (≥5.6 mmol/L)或正在服用调节血糖的药物
其他	微蛋白尿(尿白蛋白排泄率 ≥20 mg/min 或尿白蛋白/肌酐比值 ≥20 mg/g) (服药后 ≥30 mg/g)					

WHO：世界卫生组织；EGIR：欧洲胰岛素抵抗研究小组；NCEP ATP III：国家胆固醇教育计划专家组，研究对成人高血胆固醇症的检测、评估与治疗（成人治疗组Ⅲ）；AACE/ACE：美国临床内分泌学家协会/美国内分泌学学院；IDF：国际糖尿病联合会；AHA/NHLBI：美国心脏协会/国家心脏、肺和血液研究所；IGT：糖耐量减低；IFG：空腹血糖减低；DM：糖尿病患者；BMI：体重指数；WC：腰围值；Rx：治疗；HDL：高密度脂蛋白。

SMI 患者的代谢综合征情况

代谢综合征在接受治疗的精神病患者中发病率很高。基于目前采用的代谢综合征的标准，不同性别、种族、国家、年龄、服用不同抗精神病药的患者，出现代谢综合征的几率相差很大（19.4%至68%）^[155-167]。然而，可以肯定的是，与同龄一般人群相比，精神分裂症患者的代谢综合征发病率更高，全世界皆如此^[168]。双

相情感障碍和精神分裂症患者中，代谢综合征的发病率分别为22%~30%^[143,169,170]和42%^[171]。

表5汇总了各种抗精神病药物治疗引发或加重代谢综合征的可能性。不过，生活方式和行为模式（吸烟，缺乏运动，不良饮食习惯）对代谢综合征也有很重要的影响，对于重性精神疾病患者来说同样如此^[118,168,176]。

表 5 抗精神病药物治疗与代谢异常之间可能存在的相关性 (172–175)	
药物	代谢综合征
氯丙嗪	高度 (? 数据不足)
氯氮平	高度
奥氮平	高度
喹硫平	中度
氨磺必利	轻度
lloperidone	轻度 (? 数据不足)
利培酮	轻度
舍吲哚	轻度
阿塞那平	低度 (? 数据不足)
阿立哌唑	低度
氟哌啶醇	低度
Lurasidone	低度 (? 数据不足)
奋乃静	低度
齐拉西酮	低度

医疗保健中存在的差距

相当一部分的重性精神疾病患者并未得到评估代谢性疾病风险的测试，即使是一些容易测评的因素，比如对肥胖和血压的监测^[141,177–181]。目前，无论是精神科医师还是提供初级卫生保健的医师都没有认真筛选和监测使用抗精神病药患者的代谢性疾病危险因子^[173]。即使在 FDA（美国食品药品监督管理局）、ADA（美国糖尿病联合会）和 APA（美国精神病学会）推荐使用新型抗精神病药后，对血糖、血脂基线值的检测频率仍然没有大的改观。一些针对初次服用新型抗精神病药的患者、大规模的药物流行病学调查显示，仅有约 8% 到 30% 患者得到了基线代谢情况的检测，所占比率非常低^[181–18]，而得到代谢情况后续监测的患者的比率更低，仅有 8.8%。同样的，大多数初次接受新型抗精神病药物治疗的儿童都没有被建议监测血糖和血脂。一项与服用抗精神病药物的儿童有关的研究也得到相似结果，对代谢情况的监测比率非常之低^[184]。因此，重性精神疾病患者患代谢综合征的实际比率可能更高，只是从未得到诊断和治疗。

糖尿病

世界上有 3% 到 4% 的人患有糖尿病，该病大大增加了失明、肾衰竭、肾切除、冠心病的患病风险，而且可能导致患者的生命年限缩短十年甚至更多。目前，70% 的糖尿病患者生活在发展中国家，虽然全世界的糖

尿病患者都在逐年增加，但发展中国家增长最快。据预测，2030 年发展中国家的糖尿病患者将占到全世界糖尿病患者人群的 80%^[195]。

Ⅱ型糖尿病的生物学和行为模式方面的危险因素目前已十分明确^[195]。其中最为重要的影响因素是体重超标和肥胖（RR：4.10 ~ 17.5）^[196]，尤其是腹部肥胖、缺少运动（RR：1.12 ~ 2.18）^[196–205]。其他行为模式方面的危险因素包括特定的饮食模式（任何可以加重肥胖的饮食），例如低谷物或低纤维饮食及吸烟^[206]。

识别糖尿病的高风险人群十分重要，因为对该人群进行重点预防可大大降低糖尿病的发病率。对高风险人群进行适度减肥、增加体育锻炼、给予饮食建议等综合干预，可以将糖尿病的发病率减少至 60%^[207,208]。

SMI 患者患糖尿病的情况

有证据显示，双相情感障碍及精神分裂症患者的糖尿病患病率较一般人群高出 2 至 3 倍^[103,209–216]。抑郁症和伴抑郁症状的人群患糖尿病的风险较未患抑郁症的人群高出 1.2 至 2.6 倍^[217–225]。

重性精神疾病患者患糖尿病的风险较高的原因十分多样，其中包括生活习惯、疾病和治疗的特定影响。他们罹患糖尿病的大部分原因与上述风险因素一致，但此外一些特殊原因（疾病、治疗）也起着重要作用，正如研究所示，与一般人群相比，各年龄组的精神分裂症患者比同龄一般人群的糖尿病患病率均高出 4 至 5 倍（15 ~ 25 岁：2% 和 0.4%；25 ~ 35 岁：3.2% 和 0.9%；35 ~ 45 岁：6.1% 和 1.1%；45 ~ 55 岁：12.7% 和 2.4%；44 ~ 65 岁：25% 和 5.8%）^[227]。

糖尿病与精神药物

非典型抗精神病药较传统抗精神病药更容易引发糖尿病^[96,228,229]，在精神分裂症患者中，服用非典型抗精神病药且患糖尿病的人数是服用传统抗精神病药的人数的 1.3 倍^[230]。但是，非典型抗精神病药物导致糖尿病发生的风险程度不同。就精神分裂症与双相情感障碍的患者来说^[238,239]，奥氮平^[231–234]和氯氮平^[232,234,235]引发糖尿病的风险最高^[80]，其次是喹硫平^[236]和利培酮^[237]。最近一项大规模药物流行病学调查发现（345,937 名服用抗精神病药物的患者及 1,426,488 名未服药的对照患者被纳入），服用氯氮平（RR = 1.45）、奥氮平（RR = 1.29）和利培酮（RR = 1.23）的患者较一般人群患糖尿病的风险显著增加。而服用齐拉西酮、舍吲哚、阿立哌唑、氨磺必利和喹硫平的患者患糖尿病比率也增加了 2 倍以上^[240]。

唯一一项针对首次发病患者进行的研究发现，精神分裂症患者罹患糖尿病的风险均有所增加，其中首次接受药物治疗时服用奥氮平的风险比为 1.41（HR = 1.41），服用中等效价传统抗精神病药的风险比为 1.60

(HR=1.60);而当前接受低效价传统抗精神病药治疗的患者患糖尿病的比值比为1.52 (OR=1.52),服用奥氮平的比值比为1.44 (OR=1.44),氯氮平为1.67 (OR=1.67)。目前,阿立哌唑治疗可以降低糖尿病的发病率 (OR=0.51)^[24]。一项对美国食品卫生监督局糖尿病相关不良事件(统计范围从新发的血糖升高到威胁生命的酮症酸中毒)数据库的回顾分析发现,以下几种药物均与糖尿病的发病率有关,校正后的报告率为:奥氮平9.6 (9.2~10.0),利培酮3.8 (3.5~4.1),喹硫平3.5 (3.2~3.9),氯氮平3.1 (2.9~3.3),齐拉西酮2.4 (2.0~2.9),阿立哌唑2.4 (1.9~2.9),氟哌啶醇2.0 (1.7~2.3)^[242]。不过,另一项对22个前瞻性、随机对照实验进行的系统综述发现,安慰剂组和抗精神病药治疗组之间的血糖异常发生率并没有显著性差异,各种抗精神病药与血糖异常之间的相关度也不存在显著性差异^[243]。两项研究的不同之处在于,系统综述纳入的研究大多数为短期实验。虽然如此,但两研究结果的不一致提示了药物影响与患者、病种、研究队列及研究特异性因素之间存在着交互影响。

抗抑郁剂也可能增加糖尿病的患病风险,其副作用可能是导致风险增加的部分原因,如镇静作用、食欲增加和体重增加^[244-248]。然而,虽然可能导致风险增加,但是说明抗抑郁剂的使用与糖尿病风险的相关性的具体数据却很少。由于现有研究均为小样本、且彼此之间存在异质性,所以抗抑郁剂本身是否会直接引发糖尿病并不明确。不过可以肯定的是,联合使用三环类抗抑郁剂和5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs) (OR=1.89)^[249],或长期使用中等以上剂量^[250]的三环类抗抑郁剂(发病率比IRR=1.77)、5-羟色胺再摄取抑制剂 (IRR=2.06),以及给予高风险病人抗抑郁剂均会增加患者罹患糖尿病的风险^[251]。

除此以外,某些情绪稳定剂尤其是丙戊酸钠,会提高胰岛素抵抗和糖尿病的发生风险^[252,253],尚待进一步研究;这可能与体重增加^[254]或肝脂肪性浸润^[255]有关,但丙戊酸钠本身也会起到一定作用^[256]。

医疗保健中存在的差距

有证据显示,患有精神障碍的糖尿病患者得到的糖尿病治疗低于标准水平^[35,257,258]。临床抗精神病药物干预效果试验(CATIE)中,没有得到糖尿病治疗的患者占45.3%^[35]。一项研究(n=76,799)调查了精神疾病对糖尿病管理的影响,发现未进行血红蛋白A浓度测量的比值比为1.24 (1.22~1.27),未进行低密度脂蛋白胆固醇浓度测量的比值比为1.25 (1.23~1.28),未进行眼科检查的比值比为1.05 (1.03~1.07),不良血糖控制的比值比为1.32 (1.30~1.35),不良血脂控制的比值比为1.17 (1.15~1.20)^[257]。尽管已有明确的

防治指南但糖尿病的漏诊十分普遍,对精神分裂症患者代谢异常的监测比率依然较低,由此可能导致不良血糖控制的病程迁延^[259-263]。延误诊断的结果是导致患者的血糖长时间处于较高水平,可能导致血管损伤、失明、肾损伤,甚至肾衰竭和神经损伤^[264]。

糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒(DKA)是潜在的致命状况,与感染、肿瘤、心肌梗塞或中风相关^[265],虽然常发生于I型糖尿病患者,但它可能是II型糖尿病的初始症状表现。其症状包括:多饮多尿、恶心呕吐、腹痛、食欲下降、无意识的体重下降,嗜睡、意识模糊和昏迷。

精神分裂症患者患糖尿病酮症酸中毒的几率约为一般人群的十倍^[266]甚至十倍以上^[267]。出现糖尿病酮症酸中毒的患者服用的非典型抗精神病药包括:氯氮平^[235,268]、奥氮平^[233,269]、喹硫平^[236]、利培酮^[237]、阿立哌唑^[270-272]及齐拉西酮^[242]。但是,不同种类的非典型抗精神病药引发该并发症的风险不同^[273]。不同非典型抗精神病药对应的糖尿病酮症酸中毒的发病率为:氯氮平2.2%,奥氮平8%,利培酮0.2%^[267]。不过,氯氮平与奥氮平对应的高发病率可能受到报告和检测偏差的影响(因为大多数医师在使用氯氮平和奥氮平时会更小心、注意监测血糖值,所以报告的酮症酸中毒的发生率会比其他药物高)。传统抗精神病药物中,据报告仅有氯丙嗪^[274,275]对糖尿病酮症酸中毒有影响,而其他传统抗精神病药物则没有相关报道。精神疾病患者死于糖尿病酮症酸中毒的比率在15.4%~48%之间^[233,235-237],比一般人群的死亡率(4%)高出十倍之多^[276]。

心血管疾病

心血管疾病(CVD)在此泛指所有影响心血管系统的疾病。冠心病和脑血管疾病都是心血管疾病的首要病种,也是全球疾病负担中比重最大的疾病^[277,278]。每年全世界有1.71千万人死于心血管疾病,占总死亡人数的29%。在大多数发达国家,基于成功的二级预防措施,心血管疾病致死率已有下降趋势,而发展中国家的心血管疾病致死率仍在逐年增加^[280]。令人震惊的是,世界上82%的心血管疾病所致死亡都发生在发展中国家^[279]。全球贸易与食品市场全球化导致了饮食结构的改变,变为高热量、低营养。这一结果导致肥胖问题日益突出、伴随着躯体运动减少。此外,发展中国家烟草消费量的增加也大的可怕^[281]。再者,发展中国家的人获得的有效公平的医疗保健服务比其实际需求要少^[279]。

心血管疾病的传统危险因素有:吸烟、肥胖、高血压、高血胆固醇和糖尿病。其他许多因素也可能增加心血管疾病的患病风险,包括:不健康的饮食结构、缺

少身体锻炼和较低的社会经济地位^[282,283]。表6 分别列举了发达国家与发展中国家心血管疾病危险因素的发生率，该结果来源于世界卫生组织（WHO）开展的心血管疾病危险因素比较调查。由于获取的医疗服务有限，处于较低社会经济阶层的群体罹患心血管疾病的风险更高，且后续健康问题的发生率也更高。这一差距无论是贫穷国家还是富裕国家都存在^[284,285]。

表6 WHO 亚区的经济发展与心血管疾病的危险因素（见 280，286）			
	非洲、东南亚、中东最贫穷的国家	美洲、欧洲、东南亚、中东、西太平洋经济条件较好的国家	欧洲、北美、西太平洋发达国家
平均体重指数	19.9 ~ 26.0	22.9 ~ 26.0	23.4 ~ 26.9
缺乏运动 （没有体力活动的%）	11 ~ 23	15 ~ 24	17 ~ 20
水果和蔬菜摄入量低（g）	240 ~ 360	190 ~ 350	290 ~ 450
血压 （平均收缩压 mmHg）	125 ~ 133	124 ~ 133	127 ~ 138
平均胆固醇（mmol/L）	4.8 ~ 5.1	4.6 ~ 5.8	5.1 ~ 6.0

SMI 患者患心血管疾病的情况

大量证据表明，重度抑郁、双相障碍和精神分裂症患者的心血管疾病的发病率与死亡率较一般人群显著增高^[2,9,11,23,28,29,287-295]。而且，在重性精神疾病患者中，心血管疾病是最常见的死亡原因^[2,25,33,218,289,290,296-300]。

心血管疾病在精神分裂症和双相障碍患者中的发病率接近普通人的 2 至 3 倍，尤其是年轻个体^[5,16,25,29,297,299,301,302]。近期一项对 1959 年至 2007 年间发表的大样本（样本量大于 100）研究进行的调查统计发现，双相障碍患者死于心血管疾病的风险较一般人群高出 35%~250%^[6]。抑郁症患者患心血管疾病的风险则较一般人群高出 50%^[22]。而且，抑郁症被证明是加剧冠心病发病和死亡的一项独立风险因素^[303]，抑郁症与冠心病事件间的主要连结因素是缺乏体力活动^[304]。

心血管疾病增加的病因学解释是多因素共同作用的结果，包括遗传学和生活方式的影响，还有某些特定疾病及药物治疗的影响^[16]。重性精神病患者较对照人群的患病风险显著升高，他们似乎更容易体重超标、罹患肥胖症、糖尿病、高血压、高血脂和中风^[25,95,229,178,305-308]。精神分裂症和双相障碍与心血管疾病死亡率的升高与有关，使该群体患者患心血管疾病的相对风险高出一般人群 1 到 5 倍（表 7）。

表7 与一般人群相比精神分裂症、双相障碍患者的心血管疾病危险因素患病率及相对风险				
可改变的危险因素	精神分裂症		双相障碍	
	患病率（%）	风险比（RR）	患病率（%）	风险比（RR）
肥胖	45 ~ 55	1.5 ~ 2	21 ~ 49	1 ~ 2
吸烟	50 ~ 80	2 ~ 3	54 ~ 68	2 ~ 3
糖尿病	10 ~ 15	2 ~ 3	8 ~ 17	1.5 ~ 3
高血压	19 ~ 58	2 ~ 3	35 ~ 61	2 ~ 3
血脂异常	25 ~ 69	<=5	23 ~ 38	<=3
代谢综合征	37 ~ 63	2 ~ 3	30 ~ 49	2 ~ 3

SMI 患者患冠心病的情况

冠心病是指冠状动脉供血不足而无法提供足够的循环血量到心肌组织及周围血管中去，这种现象会导致室颤的发生。21 世纪，冠心病依然是导致发达国家人群死亡的主要原因，并且将成为发展中国家人群死亡的主要原因，因此，冠心病将是全球死亡的最主要原因^[25]。精神分裂症患者患冠心病的风险较一般人群高出 2 到 3.6 倍^[25,299]。一项针对十年间冠心病发病风险的大规模研究发现，精神分裂症患者与正常人群相比，男性发病率分别为 9.4% 和 7.0%，女性发病率分别为 6.3% 和 4.2%（P=0.0001）。双相障碍患者的发病风险则比对照组高出 2.1 倍^[299]。对于重性情感性精神障碍的患者，其室颤的发生率是一般人群的 1.7 倍至 4.5 倍^[310-313]。对于已患有冠心病的人来说，抑郁是更为强有力的风险因素：多项前瞻性研究表明，抑郁可以增加冠心病患者的死亡风险、且增加非致命性心血管事件的发生概率，约为一般冠心病患者的 2.5 倍^[314]。

SMI 患者患脑血管疾病的情况

脑血管疾病是指一系列可引发脑血管供血不足而导致脑功能障碍、导致脑血管事件或中风的疾病。精神分裂症患者患脑血管疾病的风险较一般人群高出 1.5 至 2.9 倍^[40,41,299,302,315,316]，而双相障碍患者则较一般人群高出 2.1 至 3.3 倍^[299,317]。重性情感性精神障碍患者出现脑血管意外的风险比为 1.22 至 2.6^[318,319]。肥胖、糖尿病、心血管疾病以及抑郁症都被认为是脑血管意外的危险因素^[317,320]。

心血管疾病和精神药物

除了与体重增加及肥胖相关的作用机制以外，抗精神病药物还可以直接加剧心血管疾病的患病风险^[96,97,121,321]。最近发表的一项研究证实，非典型抗精神病药多巴胺 2 受体拮抗剂对胰岛素抵抗的发生与发展有直接作用^[322]。抗精神病药物的剂量越高，由冠心

病、脑血管事件引发的死亡的风险越高^[299]。

总的来说，5-羟色胺再摄取抑制剂对于心脏病患者是安全的，只有少量的心血管副作用^[287,311]，但是一些研究发现，使用三环类抗抑郁药会增加患者出现心血管事件的风险^[311,323,324]。三环类抗抑郁药一般可将心率提高10%，诱发直立性低血压、心肌传导阻滞，增加心律失常发生的风险。锂盐虽然会影响心肌传导，但一般来说对于心脏病患者还是比较安全的^[287]。

心源性猝死与精神药物

据报道，精神分裂症患者发生心源性猝死的可能是一般人群的3倍^[325,326]。在服用单一抗精神病药的患者中，我们发现药物剂量与心源性猝死风险之间存在近似正相关的关系，该关系同样适用于传统抗精神病药和非典型抗精神病药，校正后的风险比分别为1.31 vs. 1.59（低剂量，氯丙嗪等效剂量<100毫克），2.01 vs. 2.13（中等剂量，氯丙嗪等效剂量100~299毫克），以及2.42 vs. 2.86（高剂量，氯丙嗪等效剂量≥300毫克）^[327]。大型流行病学研究显示，在目前服用三环类抗抑郁药的患者中，药物剂量越高，发生心源性猝死的风险越大^[328]。

目前形成共识的是，当QT间期>500毫秒，或较治疗前的基线值增加60毫秒以上，患者罹患尖端扭转性室性心动过速、室颤、猝死的风险会显著提高^[94,329,330]。大多数抗精神病药和抗抑郁药都可引起QT间期延长^[331]。服用抗精神病药的患者发生心脏骤停、室性心律失常的风险是对照组的1.7倍到5.3倍^[332-335]。引发QT间期延长风险较高的抗精神病药包括：属传统抗精神病药的匹莫齐特、甲硫哒嗪、美索哒嗪^[94,335,336]；属非典型性抗精神病药的舍吡哌、齐拉西酮等^[94,337]。然而，至今为止样本最大的（n=18,154）随机研究没有在服用齐拉西酮和奥氮平的精神分裂症患者之间发现显著的猝死风险差异^[338,339]。另一项大样本（n=9,858）随机研究也得到相似的结论，即服用舍吡哌和利培酮的患者在心血管事件（包括心率失常与住院治疗）的概率上没有显著差异。但是，服用舍吡哌的患者存在较高的心血管疾病的致死率^[337]。这些大样本随机研究都重点关注发生率较低的严重副作用，因此很有可能存在一个问题，即样本量不足以用来统计心血管疾病风险。所以，研究得出的结论也可能缺乏说服力，无法概括。目前已报告的可引发尖端扭转性室性心动过速的药物有：甲硫哒嗪、氟哌啶醇、齐拉西酮、奥氮平和三环类抗抑郁药。虽然5-羟色胺再摄取抑制剂与QT间期延长之间存在联系，但是没有一例报告显示它会引发尖端扭转性室性心动过速。目前也没有关于锂盐诱导尖端扭转性室性心动过速的报告^[328]。

医疗保健中存在的差距

重性精神疾病患者的心血管疾病死亡率最高，但他们得到的针对性干预或循环系统药物治疗最少。有证据显示，精神分裂症患者并没有得到足够的关于高血脂（高达88%的患者未得到治疗）和高血压（高达62%的患者未得到治疗）的监测与治疗^[35,306,340-343]。为这些患者提供的医疗服务中，缺少对胆固醇的监测和降血脂药物治疗^[25,35,40,344]；他们也很少得到外科治疗，如支架术、冠脉搭桥^[40,41,297,345]。医疗服务质量低下会导致老年精神病患者在发生心衰后死亡率增高^[346]。此外，另一项重要的制约因素是，重性精神病患者自身通常缺乏主动求医的意识，即使在急性心血管综合征的发病期^[25]。

病毒性疾病

重性精神病患者感染各种病毒的风险非常之高，其中最为严重的情况是感染人类免疫缺陷病毒（HIV）和丙肝病毒。

HIV 阳性

重性精神病患者中HIV阳性检出率较一般人群高，但差异很大（1.3~23.9%）^[347-370]。高频率的物质滥用、危险性行为（例如，不使用安全套，卖淫以换取钱财和毒品），以及缺乏有关HIV的知识，都是HIV阳性检出率高的原因^[362,371-376]。因此，对重性精神病患者进行HIV检测非常重要^[377]。然而，有关的调查研究显示，在过去一年中只有不到一半的重性精神病患者接受了HIV检测（17%到47%）^[378-394]。很多重性精神病患者都服用非典型抗精神病药物，这些药物与代谢异常的发生密切相关，同时，HIV感染和抗病毒治疗均可诱发患者的代谢异常，因此，该群体尤其容易出现代谢综合征，最终罹患心血管疾病^[395]。

肝炎

纵观世界各地的报道，重性精神病患者感染肝炎病毒的比率较一般人群显著增高^[364,396-403]。迄今为止一项样本量最大的研究发现，重性精神病患者的乙型肝炎病毒感染率（23.4%）为全人口感染率的5倍，而丙型肝炎病毒感染率（19.6%）为全人口感染率的11倍。总体估计，有20%至25%的重性精神病患者感染丙肝病毒^[360,404-407]。

重性精神病患者中最常见的丙肝感染途径是物质滥用行为及与物质滥用有关的性行为^[404-406]。因此，应该对重性精神病患者和存在物质滥用问题的患者（包括与其相关的问题）进行定期丙肝病毒检测和治疗，以防止丙肝发病率和相关致死率的提升^[400,407,408]。

目前已有专门设计的、在重性精神病患者精神卫生服务中可提供的、对各类传染性疾病预防有效的干预措施，而且该措施还可解决服务提供者与使用者层面的障

碍，与此同时还保持相对低廉、有的放矢的特点^[409]。近期一项研究显示，被分配到 STIRR 干预组（筛查、检测、免疫预防、降低风险咨询、医疗转诊）的重性精神病患者更愿意参与并接受核心服务（包括丙肝检测、抗肝炎免疫治疗和丙肝疾病知识教育）^[407]。

呼吸道疾病

追溯到 50 年前，呼吸道疾病如肺结核、肺炎是重性精神疾病住院患者的主要死因^[2]。如今，呼吸道疾病在该人群中的患病率仍然较高^[8,410-417]。

肺结核

所有研究都得到一致的结论，即重性精神病患者患肺结核的比率较一般人群高^[422-426]。在一些国家，肺结核在精神专科医院仍很常见，为此医院设立了一个专门的病区，收治患有肺结核的精神分裂症患者^[15]。如果不进行治疗，那么 65% 处于肺结核活跃期的患者将死于该疾病。不过，对于药物敏感型肺结核，如果治疗得当，大部分患者都可通过化疗有效治愈^[427]。

肺炎

一项基于全国人口的研究发现，精神分裂症患者发生急性呼吸衰竭的风险是一般人群 1.37 倍，需要机械通气的风险是一般人群的 1.34 倍^[428]。Filik 等人发现，重性精神病患者较一般人群更容易出现咽痛、呼吸道症状和肺功能损伤。目前仍存在的障碍是，无法有效地为精神分裂症患者提供及时、得当的医疗服务以治疗他们的肺炎^[428]。

慢性阻塞性肺炎

重性精神病患者患慢性阻塞性肺炎，即慢性支气管炎和肺气肿的概率，显著高于一般人群^[429-433]。在一项对美国 200 名门诊病人进行的研究中发现，15% 的精神分裂症患者和 25% 的双相障碍患者患有慢性支气管炎，而 16% 的精神分裂症患者和 19% 的双相障碍患者患有哮喘。该数据显著高于一般人群的发病率。研究者还发现，当控制了吸烟这一干扰因素之后，精神分裂症和双相障碍患者更容易罹患肺气肿^[430]。虽然两者之间的关系尚未明确，但是在过去的二十年中，吩噻嗪类抗精神病药物与慢性阻塞性肺炎的患病风险增高之间存在着一定的联系^[434]。

癌症

SMI 患者的癌症风险

肥胖和不健康的生活习惯行为可增加重性精神病患者患癌症的风险，这也是许多类型癌症共同的风险因素^[149,435-438]。有的人可能会认为重性精神病患者癌症患病率会比普通人高，但世界上，许多研究探讨了重性精神病与各类癌症之间的关系，可得到的结论却不尽相同^[30,439]。一些研究证明精神分裂症患者患癌症的可能性降低^[440-448]；另一方面，又有研究发现精神分裂症患

者较一般人群患癌症的概率高^[9,21,28,449-451]，或两者之间不存在差别^[292,419,452,453]。双相障碍患者的癌症风险因子数（如，肥胖）与一般人群相比更多，但死于癌症的比例并无升高^[8,288,416,454-456]，或略微升高^[417,418,456]。各项研究结果之间存在矛盾，可能是各种干扰因素而人为地降低了重性精神病患者的癌症诊断率和报告率。举例来说，重性精神病患者不太可能得到癌症监测^[457-460]。此外，重性精神病患者的寿命也较短，可能在早年就死于心血管疾病，而活不到癌症发病的年龄^[30]。还有另外一个假说认为，抗精神病药物具有抗肿瘤的功能^[448]，或者精神病本身具有一种可能的保护作用，包括肿瘤抑制基因或增强自然杀伤细胞的活性的作用^[461,462]。不过，目前大多数研究数据基础分析都存在一个缺陷，即把在病因学上发病机制相异的癌症都混在了一起。一项在一般人群中进行的关于体重过轻、超重、肥胖导致死亡增加的特异性因素分析显示，肥胖与肥胖相关性癌症致死率增高存在相关，但却不会引起非肥胖相关性癌症致死率的提高^[463]。

癌症风险与精神药物

虽然催乳素在乳腺癌中所起到的作用尚存在争议，但如果催乳素可以增加乳腺癌的发病率，那么服用可以导致催乳素增高的多巴胺拮抗剂也可以增加乳腺癌的发病风险。但目前有关抗精神病药物与乳腺癌患病风险之间的研究数据十分有限^[464]。大多数研究并非发现服用传统抗精神病药物患者的乳腺癌患病风险增加^[465-468]，只有一项由王等人所做的研究例外^[469]。

骨骼疾病

SMI 患者患骨质疏松的情况

精神分裂症、情感性精神障碍、重性抑郁和双相障碍与降低骨矿物质密度（BMD）有关，这一事实已为人所知^[470]。较一般人群，精神分裂症患者更患骨质疏松。另一方面，由于疾病本身的原因，存在一些与生活方式有关的风险因素（如，吸烟、缺乏身体锻炼、酒精滥用、维生素 D 和钙缺乏、烦渴）^[470-476]。虽然有关抑郁和骨矿物质流失之间的联系并不明确，但多数研究都发现，有抑郁症状的患者和重性抑郁症患者都存在低骨矿物质密度^[477-483]。最近有两项系统综述都证实，抑郁与骨密度降低之间存在联系，应该被视为骨质疏松的一项重要风险因素，当然抗抑郁药物也可能在其中起到调节作用^[484,485]。然而，抑郁如何直接影响骨矿物质密度，有假说认为生理上的改变和采取不良的健康行为是两个突出的影响途径^[486]。

骨质疏松和精神药物

虽然有研究提出抗精神病药物会引起催乳素水平增高，从而导致精神分裂症患者罹患骨质疏松的风险提高^[471,487]，临床数据显示，由抗精神病药物诱导的高催

乳素症作为骨质流失的一个可能的重要风险因素的有关研究数量十分有限,且结论存在争议^[488,489]。一些研究^[490-493]发现,在慢性精神分裂症中,提高催乳素水平的药物与低骨矿物质密度之间存在相关关系,而其他研究^[474,489,494-498]均为发现催乳素、抗精神病药和骨质疏松之间的联系。不过,有可靠的数据指明,高催乳素症与生殖腺功能亢进可能是一项风险因素,可以导致骨矿物质流失,该结论对男性女性均适用^[499]。

大多数研究直接检验了抗精神病药物和人类骨矿物质密度之间的关系,结果显示,这些药物的使用与低骨矿物质密度之间存在关联^[486]。然而,该结论似乎仅限于5-羟色胺再摄取抑制剂类的抗抑郁药^[500-502]。以重性精神病患者为研究对象,探讨精神药物与骨质疏松性骨折之间关系的流行病学资料十分有限,至于抗精神病药是否会诱发骨折,结论并不一致^[503]。一些研究报告慢性精神分裂症患者发生骨质疏松性骨折的概率较正常人高,很大程度上是由于抗精神病药物的使用^[504,505]。另一些研究^[506-510]发现抗精神病药物可以显著增加骨折的发生率(OR=1.2~2.6)。抗抑郁药物的剂量与骨折风险之间存在一个线性相关关系^[504,508]。5-羟色胺再摄取抑制剂导致的骨质疏松性骨折的发生率增高程度似乎最高^[504,505,508]。一项系统回顾结果显示,服用5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药的患者较未服用5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药的患者,其骨折发生风险率增高33%,其中抗抑郁药对应的骨折发生风险比率为1.60,抗精神病药物则为1.59^[511]。虽然锂盐对骨的新陈代谢也有潜在的负性作用^[470],不过结果显示服用锂盐的患者骨折的发生风险比正常人还低(OR=0.6)。可见,锂是骨折的保护性因素^[504,505]。

泌尿系统、男性、女性生殖系统疾病及孕期并发症

SMI 患者的性功能障碍

重性精神病患者的性功能障碍很少被临床医师关注^[512,513]。对这一问题的忽视,会降低患者对治疗的满意度、依从性,影响患者生活质量与配偶之间的关系^[450]。虽然将精神分裂症患者的性功能障碍作为研究主题而进行的系统分析只有几篇^[514],但是都得出同一结论,即精神分裂症患者较一般人群更容易发生性功能障碍^[515-519],其中女性患者出现性功能障碍的比例为30%到38%,男性患者则为45%到80%^[512,515,520-523]。功能障碍的出现可以继发于精神疾病本身,也可能合并有其他躯体疾病,或者由抗精神病药物的副作用引发^[520,524,525]。性功能障碍在抑郁症患者中也是一种常见的症状^[526-530]。

高达70%的抑郁症患者都可能存在性功能障碍^[466]。大于有25%的重度抑郁症患者都可能经历过勃

起障碍或润滑障碍^[531]。

重性精神病患者更容易出现高风险性行为,将他们自己置于性传染疾病的高风险中。然而,也有研究结果显示,对这些人群进行性健康教育可以降低危险性性行为的发生^[532]。

性功能障碍与精神药物

精神药物与性功能障碍密切相关^[514]。到目前为止,只有几例研究^[534-547]直接对性功能障碍和多种不同非典型抗精神病药物之间的相关关系进行了对照。按照药物对性功能的影响从大到小排列,这些研究得出以下结论:帕利哌酮=利培酮>氟哌啶醇>奥氮平>齐拉西酮>氯氮平>喹硫平>阿立哌唑^[503,520,536]。传统抗精神病药物对性功能障碍的影响较利培酮小,但比其他新型抗精神病药物的影响要大^[520-522]。

抗抑郁症药治疗(除了米氮平,奈法唑酮和安非他酮)经常会诱导或恶化性功能障碍,大约50%的患者都会出现性功能障碍^[548]。虽然有报告称所有类别的抗抑郁药均与性功能障碍有关^[549],但其中5-羟色胺再摄取抑制剂的影响最大^[550-552]。目前已发表的研究证据显示,30%到60%服用SSRI类药物的患者都可能经历某种形式的,由药物诱导产生的性功能障碍^[553,554]。

孕期并发症, SMI 和精神药物

大量文献报道,妇产科并发症的发病率在精神分裂症女性患者中较高^[15]。怀孕期间,评估精神药物的安全性是十分重要的。大多数女性精神分裂症患者在怀孕期间不能停药,否则会影响她们的日常生活^[555]。目前相关研究数据很少,缺乏大样本、设计良好的关于患者孕期情况的前瞻性研究,不过,至今尚未发现孕期服用抗精神病药物会加大出生缺陷及其他不良后果的风险的明确证据^[555,556]。目前已知抗抑郁药物、SSRI类药物以及5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI类药物)可能与新生儿早产、呼吸困难、5-羟色胺反跳综合征、肺动脉高压和摄食问题有关^[557-559]。此外,许多情绪稳定剂也可能导致胎儿畸形,包括卡马西平和丙戊酸钠^[560,561]。以现有证据来看,与一般人群相比锂盐并不会增加Fallot四联症的发病率^[560]。

口腔疾病

SMI 患者的口腔健康问题

重性精神病患者的口腔健康情况一直都不好^[562-573]。一项研究使用口腔总体状况快速评估表(DMF-T)对患有精神疾病(大多为精神分裂症)的长期住院病人进行了调查,结果得到平均分为26.74(存在32项口腔问题),是迄今为止所报告的最高分数^[571]。根据另一项研究发现,34.1%的重性精神病患者由于口腔健康问题而存在进食困难的情况^[572]。

影响口腔健康的因素有:精神疾病的种类、严重

性以及所处病程；情绪、动机和自尊；没有意识到口腔健康问题；生活习惯、生活方式（如，吸烟）、自理能力和是否去看口腔医生；社会经济因素；药物副作用（口干、对碳水化合物渴求）；对口腔健康的态度以及对精神疾病相关口腔健康问题的认识^[569,574]。

口腔健康和精神药物

抗精神病药、抗抑郁药和情绪稳定剂都可以导致口腔干燥^[575]。唾液分泌减少和口腔环境的改变会导致龋齿、牙龈炎、牙周疾病^[576]。

医疗保健中存在的差距

重性精神病患者的口腔健康状况常常被忽视^[498]，过去 12 个月的数据显示，对患者进行口腔检查的比例很低^[596,577-579]。一项研究调查了精神病患者的口腔健康状况发现，有 15% 的患者已经至少两年没有看过牙医了^[579]，另一项研究也发现在过去三年中，只有 31% 的精神分裂症患者看过牙医^[577]。在之后的一项研究也提出物质滥用的患者也没有口腔年检，他们并没有意识到法律赋予自己的权利，即在住院期间，他们至少每 30 天可以进行一次口腔检查。以下几项因素均与口腔健康护理不当的风险水平相关：男性、非氯氮平、新型抗精神病药物治疗、至少每月一次门诊复查，年龄大于 50 岁等，这些因素降低患病风险。

综合上述研究发现的结果，可以肯定急需出台一个干预计划来促进重性精神病患者的口腔健康，使获取口腔医疗服务的途径更简易，并致力于消除那些可以改变的风险因素，如改变吸烟的习惯，减少药物副作用^[571,572]；口腔疾病是可以通过预防而避免的，同时口腔健康中所存在的社会不平等是不可回避的问题，因此该干预计划尤为必要^[580]。此外，促进口腔健康状况与医疗服务是相关的，因为口腔健康不良是与心内膜炎和社交、工作机会减少有关的。

重性精神病患者的其他躯体健康情况

这篇回顾性文章并未穷尽所有情况。我们推测，之所以重性精神病患者在很多疾病的患病率上都较正常人高，也许是因为精神病患者本来就是易感人群^[587]。在文献中经常被提到的血液系统疾病，是重性精神病患者的常见问题，它是由于精神药物严重副作用所引起的疾病。抗精神病药物（如氯氮平、氟哌啶醇、吩噻嗪、喹硫平、利培酮、齐拉西酮）、抗抑郁药（如，阿米替林、氯米帕明、丙咪嗪）及锂盐都与血液疾病密切相关。氯氮平（大约 0.8%）和吩噻嗪类药物（氯丙嗪 0.13%）是药源性的中性粒细胞减少症、粒细胞缺乏症的最常见原因。抗抑郁药很少会引起粒细胞缺乏症。在西方国家，通过得当的管理，药源性粒细胞缺乏症导致的死亡率约为 5% 至 10%（未经对症治疗的死亡率则为 80%）^[582]。

一些躯体情况虽然很重要，但却很少有研究去关注、报告并进行系统性的评估。对于抗精神病药物来说，虽然便秘是一个很常见的副作用但却可能很严重，引发严重后果甚至死亡，可是便秘却很少被关注。

最常见的躯体并发症有震颤麻痹、粪块嵌塞、肠梗阻和肠穿孔。氯氮平是文献中普遍提到会引起便秘的药物，其他抗精神病药物也可以引起便秘。多项随机对照试验对抗精神病药物引发便秘的概率进行了排序，汇总结果如下：左替平 39.6%、氯氮平 21.3%、氟哌啶醇 14.6%、利培酮 12%^[583]。除药物副作用以外，生活方式及饮食等因素也可导致重性精神病患者便秘的发生率增高（久坐、缺乏身体锻炼、低纤维素饮食、有限的液体摄入）^[584]。临床医师应该积极、系统地对便秘的症状和可能的并发症进行检测与监控^[585-588]。

结论

总而言之，许多躯体疾病在重性精神病患者身上的发病率都比正常人高，这是一个已被证实的结论。除此之外，对于重性精神病患者来说，行为方式的纠正、精神药物治疗副作用、难以获得医疗服务及确保服务质量等问题都是需要花费精力来解决。这些躯体问题可以影响精神药物治疗的稳定性、治疗的依从性、患者的寿命及生活质量。如果在个体水平、系统水平上给予躯体问题更多关注将会促进这些在世界范围内都属弱势群体的人群的结局。

有关对重性精神病患者的躯体情况进行监测和干预中存在的困难，将在本教育模块的第二部分给予概述，与此同时，第二部分中还将提供相关检测和治疗指南，并分别在体系（市州和卫生服务机构）及个体水平上（临床医师、患者、家庭）给予建议。

致谢

本教育模块的部分内容来源于 WPA2008 ~ 2011 年行动计划，并得到了 Lugli 基金、意大利生物精神病学协会、辉瑞公司和施贵宝公司的支持与赞助。

翻译：陈经纬

参考文献

1. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry 1998; 173 : 11-53.
2. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997; 171 : 502-8.
3. Allebeck P. Schizophrenia; a life-shortening disease. Schizophr Bull 1989; 15 : 81-9.
4. Holt RIG, Peveler RC. Diabetes and cardiovascular risk in severe mental

- illness; a missed opportunity and challenge for the future. *Pract Diab Int* 2010; 27 : 79–84.
5. Rossler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 : 399–409.
6. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder; a review. *Psychiatr Serv* 2009; 60 : 147–56.
7. Tidemalm D, Waern M, Stefansson CG et al. Excess mortality in persons with severe mental disorder in Sweden; a cohort study of 12 103 individuals with and without contact with psychiatric services. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008; 4 : 23.
8. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders; a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 899–907.
9. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177 : 212–7.
10. Brown S, Kim M, Mitchell C et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010; 196 : 116–21.
11. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden; cohort study. *BMJ* 2000; 321 : 483–4.
12. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia; a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991; 36 : 239–45.
13. Casadebaig F, Philippe A. Mortality in schizophrenia patients. 3 years follow-up of a cohort. *Encephale* 1999; 25 : 329–37.
14. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K et al. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 : 401–4.
15. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia; a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116 : 317–33.
16. De Hert M, Dekker JM, Wood D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness. Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009; 24 : 412–24.
17. Widerlov B, Borga P, Cullberg J et al. Epidemiology of long-term functional psychosis in three different areas in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 : 40–6.
18. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006; 188 : 122–7.
19. Marder SR, Essock SM, Miller AL et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161 : 1334–49.
20. von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindstrom E, et al. Schizophrenia and physical health problems. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 (Suppl 438) : 15–21.
21. Tran E, Rouillon F, Loze JY et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia; an 11-year prospective cohort study. *Cancer* 2009; 115 : 3355–62.
22. Mental and Physical Health Platform. Mental and physical health charter. Bridging the gap between mental and physical health. Bruxelles: Mental and Physical Health Platform, 2008.
23. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 2006; 3 : A42.
24. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia; a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374 : 620–7.
25. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150 : 1115–21.
26. Newcomer JW. Antipsychotic medications; metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 8–13.
27. Vreeland B. Treatment decisions in major mental illness; weighing the outcomes. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 5–11.
28. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 : 1123–31.
29. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM et al. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder; an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950–2005. *Schizophr Res* 2008; 98 : 287–94.
30. Robson D, Gray R. Serious mental illness and physical health problems; a discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007; 44 : 457–66.
31. Parks J, Svendsen D, Singer P et al (eds). Morbidity and mortality in people with serious mental illness. Alexandria: National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Medical Directors Council, 2006.
32. Maj M. Physical health care in persons with severe mental illness; a public health and ethical priority. *World Psychiatry* 2009; 8 : 1–2.
33. Lawrence D, Stephen K. Inequalities in health care provision for people with severe mental illness. *J Psychopharmacol* (in press).
34. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL et al. Medical comorbidity in bipolar disorder; re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20 : 406–16.
35. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia; data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006; 86 : 15–22.
36. Roberts L, Roalfe A, Wilson S et al. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care; a comparative study. *Fam Practice* 2007; 24 : 34–40.
37. Osborn DP, King MB, Nazareth I. Participation in screening for cardiovascular risk by people with schizophrenia or similar mental illnesses; cross sectional study in general practice. *BMJ* 2003; 326 : 1122–3.
38. Fagioli A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 : 22–9.
39. Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse; systematic review of comparative studies. *Br J Psychiatry* 2009; 194 : 491–9.
40. Kisely S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal healthcare. *Br J Psychiatry* 2009; 195 : 545–50.
41. Kisely S, Smith M, Lawrence D et al. Inequitable access for mentally ill patients to some medically necessary procedures. *CMAJ* 2007; 176 : 779–84.
42. Chan M. Equity, social determinants and public health programmes. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). Equity, social determinants and public health programmes. Geneva: World Health Organization, 2010 : 1–2.
43. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366 : 1197–209.
44. Mather AA, Cox BJ, Enns MW et al. Associations of obesity with psy-

- chiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res* 2009; 66 : 277–85.
45. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 : 12–21.
46. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: World Health Organization, 2003.
47. Bray GA. Obesity: the disease. *J Med Chem* 2006; 49 : 4001–7.
48. Bray GA, Wilson JF. In the clinic. Obesity. *Ann Intern Med* 2008; 149 : ITC4–1–15.
49. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Bethesda: National Institutes of Health, 1998.
50. Holt R, Peveler R. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 : 665–79.
51. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999; 282 : 1530–8.
52. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991; 337 : 382–6.
53. Misra A, Vikram NK, Gupta R et al. Waist circumference cutoff points and action levels for Asian Indians for identification of abdominal obesity. *Int J Obes* 2006; 30 : 106–11.
54. Ko GT, Chan JC, Cockram CS et al. Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidaemia or albuminuria using simple anthropometric indexes in Hong Kong Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 : 1136–42.
55. Raji A, Seely EW, Arky RA et al. Body fat distribution and insulin resistance in healthy Asian Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol-Metab* 2001; 86 : 5366–71.
56. Deurenberg – Yap M, Chew SK, Lin VF et al. Relationships between indices of obesity and its co-morbidities in multi-ethnic Singapore. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 : 1554–62.
57. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120 : 1640–5.
58. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org.
59. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23 : 469–80.
60. Oka R, Kobayashi J, Yagi K et al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79 : 474–81.
61. Examination Committee of Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for ‘obesity disease’ in Japan. *Circ J* 2002; 66 : 987–92.
62. Zhou BF; Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults. Study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002; 15 : 83–96.
63. McElroy SL, Guerdjikova A, Kotwal R. Severe mental illness and obesity. In: Bermudes RA, Keck PE, McElroy SL (eds). *Managing metabolic abnormalities in the psychiatrically ill: a clinical guide for psychiatrists*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2006 : 55–119.
64. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 : 13–26.
65. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 : 1426–35.
66. Citrome L, Vreeland B. Schizophrenia, obesity, and antipsychotic medications; what can we do? *Postgrad Med* 2008; 120 : 18–33.
67. Saarni SE, Saarni SI, Fogelholm M et al. Body composition in psychotic disorders: a general population survey. *Psychol Med* 2009; 39 : 801–10.
68. McIntyre RS, McElroy SL, Konarski JZ et al. Substance use disorder and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 1352–7.
69. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH et al. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2008; 70 : 288–97.
70. Simon GE, Von Korff M, Saunders K et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 : 824–30.
71. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Management of schizophrenia with obesity, metabolic, and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2009; 32 : 775–94.
72. Pack S. Poor physical health and mortality in patients with schizophrenia. *Nurs Stand* 2009; 23 : 41–5.
73. Wildes JE, Marcus MD, Fagioli A. Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychosocial-behavioral model. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 : 904–15.
74. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67 : 1–8.
75. Gracious BL, Cook SR, Meyer AE et al. Prevalence of overweight and obesity in adolescents with severe mental illness: a cross-sectional chart review. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 : 949–54.
76. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U et al. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004; 74 : 1999–2008.
77. Maina G, Salvi V, Vitalucci A et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 110 : 149–55.
78. Citrome L, Blonde L, Damatarca C. Metabolic issues in patients with severe mental illness. *South Med J* 2005; 98 : 714–20.
79. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001; 46 : 549–55.
80. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62 : 73–6.
81. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K et al. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2006; 51 : 274–80.
82. Scott KM, McGee MA, Wells JE et al. Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res* 2008; 64 : 97–105.
83. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S et al. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 : 634–51.
84. Simon GE, Ludman EJ, Linde JA et al. Association between obesity and depression in middle-aged women. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30 : 32

85. Kluge M, Schuld A, Himmerich H et al. Clozapine and olanzapine associated with food craving and binge eating; results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 : 662-6.
86. Gebhardt S, Haberhausen M, Krieg JC et al. Clozapine/olanzapine-induced recurrence or deterioration of binge eating-related eating disorders. *J Neural Transm* 2007; 114 : 1091-5.
87. Vieweg WV, Levy JR, Fredrickson SK et al. Psychotropic drug considerations in depressed patients with metabolic disturbances. *Am J Med* 2008; 121 : 647-55.
88. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156 : 1686-96.
89. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009; 36 : 341-50.
90. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 : 596-601.
91. Bech P, Vendsborg PJ, Rafaelsen OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53 : 70-81.
92. Citrome L. Risk-benefit analysis of available treatments for schizophrenia. *Psychiatric Times* 2007; 1 : 27-30.
93. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al. Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6 : 132-91.
94. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007; 21 : 911-36.
95. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 : 1-93.
96. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007; 33 : 169-75.
97. Scheen A, van Winkel R, De Hert M. Traitement neuroleptique et troubles métaboliques. *Med Mal Metabol* 2008; 2 : 593-9.
98. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 : 171-9.
99. Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118 : 4-18.
100. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008; 105 : 175-87.
101. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80 : 45-53.
102. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniaiform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371 : 1085-97.
103. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 : 31-41.
104. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 : 1209-23.
105. Parsons B, Allison DB, Loebel A et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009; 110 : 103-10.
106. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther* 2010; 127 : 210-51.
107. Leucht S, Burkard T, Henderson JH et al. Physical illness and schizophrenia. A review of the evidence. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
108. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the Eire Study. *Schizophr Res* 2003; 62 : 77-88.
109. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* (in press).
110. Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 : 30-6.
111. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 : 25-30.
112. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 : 267-72.
113. Alvarez-Jimenez M, Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008; 22 : 547-62.
114. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302 : 1765-73.
115. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res* 2007; 95 : 247.
116. Fava M, Judge R, Hoog SL et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 : 863-7.
117. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K et al. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002; 53 : 842-7.
118. Fagioli A, Chengappa KN, Soreca I et al. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs* 2008; 22 : 655-69.
119. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 : 481-9.
120. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 2007; 59 : 151-84.
121. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13 : 27-35.
122. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment - pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010; 125 : 169

123. Stein K. When essential medications provoke new health problems; the metabolic effects of second-generation antipsychotics. *J Am Diet Assoc* 2010; 110 : 992-1001.
124. Bostwick JM. A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 : 538-50.
125. Papakostas GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 : e03.
126. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia; a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* 2009; 63 : 1237-48.
127. Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I et al. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia; a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 2002; 159 : 1058-60.
128. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 : 1079-88.
129. Barak Y, Aizenberg D. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction; a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes* (in press).
130. Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD et al. Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 : 985-94.
131. Vehof J, Al Hadithy AFY, Burger H et al. BMI and rs1455832 SNP of the ROBO1 gene; association analysis in patients using antipsychotics. *Schizophr Res* 2010; 117 : 552-3.
132. Mulder H, Franke B, van der Beek AA et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 : 338-43.
133. Mulder H, Cohen D, Scheffer H et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia; a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29 : 16-20.
134. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics; a replication study. *Pharmacogenomics* (in press).
135. Opgen-Rhein C, Brandl EJ, Muller DJ et al. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. *Pharmacogenomics* 2010; 11 : 773-80.
136. Gregoor JG, van der Weide J, Mulder W et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 26 : 21-5.
137. Li C, Ford ES. Definition of the metabolic syndrome; what's new and what predicts risk? *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4 : 237-51.
138. Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr* 2003; 1 : 3.
139. Grundy SM. Metabolic syndrome; connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 : 1093-100.
140. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 : 2595-600.
141. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH et al. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51 : 3120-7.
142. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus; application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156 : 1070-7.
143. Fagioli A, Frank E, Scott JA et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder; findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005; 7 : 424-30.
144. Katon W, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and diabetes*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
145. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7 : 279-88.
146. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer; a review. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 : s836-42.
147. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48 : 1679-83.
148. Moebus S, Stang A. The metabolic syndrome—a controversial diagnostic concept. *Herz* 2007; 32 : 529-40.
149. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. The metabolic syndrome. Part I: definitions and diagnostic criteria for its identification. Epidemiology and relationship with cardiovascular and type 2 diabetes risk. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62 : 530-42.
150. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome; an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 : 2735-52.
151. Pollex RL, Hanley AJ, Zinman B et al. Metabolic syndrome in aboriginal Canadians; prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis* 2006; 184 : 121-9.
152. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005; 28 : 2745-9.
153. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ et al. Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med* 2002; 113 : 569-74.
154. Florez H, Silva E, Fernandez V et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69 : 63-77.
155. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83 : 87-93.
156. Saari KM, Lindeman SM, Vilho KM et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia; the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 : 559-60.
157. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia; high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49 : 753-60.
158. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia; baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80 : 19-32.
159. Meyer J, Loh C, Leckband SG et al. Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2006; 12 : 5-10.
160. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 : 575-83.

161. Hagg S, Lindblom Y, Mjorndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 : 93–8.
162. Lambert JS, Olson D, Crilly JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163 : 1273–6.
163. Mackin P, Bishop D, Watkinson H et al. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry* 2007; 191 : 23–9.
164. Tirupati S, Chua LE. Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41 : 606–10.
165. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V et al. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007; 7 : 14.
166. Rejas J, Bobes J, Arango C et al. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008; 99 : 23–8.
167. Arango C, Bobes J, Aranda P et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008; 104 : 1–12.
168. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 : 4–14.
169. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 106 : 197–201.
170. Bobes J, Arango C, Aranda P et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: results from the CLAMORS study. *Eur Psychiatry* (in press).
171. Basu R, Brar JS, Chengappa KN et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder–bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004; 6 : 314–8.
172. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* (in press).
173. Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV et al. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010; 10 : 209–16.
174. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (in press).
175. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. A head-to-head comparison of sertindole and risperidone on metabolic parameters. *Schizophr Res* 2010; 123 : 276–7.
176. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 177 : 271–9.
177. Buckley PF, Miller DD, Singer B et al. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2005; 79 : 281–8.
178. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 : S1–6.
179. Cavanagh MR, Hancock E, Taylor DM et al. A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients. *Schizophr Bull* 2007; 33 : 1397–403.
180. Lambert TJ, Newcomer JW. Are the cardiometabolic complications of schizophrenia still neglected? Barriers to care. *Med J Aust* 2009; 190 : S39–42.
181. Morrato EH, Druss B, Hartung DM et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 : 17–24.
182. Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S et al. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 : 1037–42.
183. Morrato EH, Cuffel B, Newcomer JW et al. Metabolic risk status and second-generation antipsychotic drug selection: a retrospective study of commercially insured patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29 : 26–32.
184. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164 : 344–51.
185. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15 : 539–53.
186. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
187. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16 : 442–3.
188. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 : 2486–97.
189. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27 : 2444–9.
190. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 : e13–8.
191. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109 : 551–6.
192. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9 : 237–52.
193. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27 : 824–30.
194. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366 : 1059–62.
195. Whiting D, Unwin N, Roglic G. Diabetes: equity and social determinant. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). Equity, social determinant and public health programmes. Geneva: World Health Organization, 2010 : 77–94.

196. Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E et al. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol* 2010; 25 : 5–12.
197. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB et al. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30 : 744–52.
198. Rana JS, Li TY, Manson JE et al. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007; 30 : 53–8.
199. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004; 292 : 1188–94.
200. Siegel LC, Sesso HD, Bowman TS et al. Physical activity, body mass index, and diabetes risk in men: a prospective study. *Am J Med* 2009; 122 : 1115–21.
201. Hu G, Lindstrom J, Valle TT et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004; 164 : 892–6.
202. Hartemink N, Boshuizen HC, Nagelkerke NJ et al. Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am J Epidemiol* 2006; 163 : 1042–52.
203. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007; 24 : 451–63.
204. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ et al. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001; 161 : 1542–8.
205. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999; 282 : 1433–9.
206. Patja K, Jousilahti P, Hu G et al. Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *J Intern Med* 2005; 258 : 356–62.
207. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 : 393–403.
208. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344 : 1343–50.
209. Holt RI, Peveler RC. Association between antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8 : 125–35.
210. Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 185 : S67–S71.
211. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL et al. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17 : 83–93.
212. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D et al. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 : 1493–500.
213. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007; 21 : 357–73.
214. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10 : 342–8.
215. Regenold WT, Thapar RK, Marano C et al. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002; 70 : 19–26.
216. De Hert M, Mauri M, Shaw K et al. The METEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. *Int J Methods Psychiatr Res* (in press).
217. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27 : 129–33.
218. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC et al. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005; 28 : 1063–7.
219. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM et al. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. *Am J Epidemiol* 2003; 158 : 416–23.
220. Eaton WW, Armenian H, Gallo J et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996; 19 : 1097–102.
221. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004; 27 : 2856–62.
222. Golden SH, Williams JE, Ford DE et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2004; 27 : 429–35.
223. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H et al. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999; 22 : 1071–6.
224. Palinkas LA, Lee PP, Barrett-Connor E. A prospective study of type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *Diabet Med* 2004; 21 : 1185–91.
225. van den Akker M, Schuurman A, Metsemakers J et al. Is depression related to subsequent diabetes mellitus? *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110 : 178–83.
226. Gough S, Peveler R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 185 : S106–11.
227. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2 : 14.
228. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M et al. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res* 2010; 119 : 145–52.
229. Citrome LL, Holt RI, Zachry WM et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007; 41 : 1593–603.
230. Smith M, Hokins D, Peveler R et al. First versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008; 192 : 406–11.
231. Ramaswamy K, Masand PS, Nasrallah HA. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoeconomic studies. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18 : 183–94.
232. Yood MU, DeLorenzo G, Quesenberry CP Jr et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent—results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18 : 791–9.

233. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine – associated diabetesmellitus. *Pharmacotherapy* 2002; 22 : 841–52.
234. Starrenburg FC, Bogers JP. How can antipsychotics cause diabetesmellitus? Insights based on receptor – binding profiles, humorfactors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 2009; 24 : 164–70.
235. Koller E, Schneider B, Bennett K et al. Clozapine – associateddiabetes. *Am J Med* 2001; 111 : 716–23.
236. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM et al. A survey of reports ofquetiapine – associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 : 857–63.
237. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM et al. Risperidone – associateddiabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003; 23 : 735–44.
238. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey – Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitusassociated with atypical antipsychotic use among Medicaid patientswith bipolar disorder; a nested case – control study. *Pharmacotherapy* 2007; 27 : 27–35.
239. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey – Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitusassociated with atypical antipsychotic use among patients withbipolar disorder; a retrospective, population – based, case – controlstudy. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 : 1055–61.
240. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB et al. Treatment withantipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010; 197 : 266–71.
241. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated withthe development of type 2 diabetes in antipsychotic – naive schizophreniapatients. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35 : 1997 ~2004.
242. Baker RA, Pikalov A, Tran QV et al. Atypical antipsychoticdrugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug AdministrationAdverse Event Database; a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42 : 11–31.
243. Bushe C, Leonard B. Association between atypical antipsychoticagents and type 2 diabetes; review of prospective clinical data. *Br J Psychiatry* 2004; 47: S87–93.
244. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone onbody weight; a pooled analysis of selective serotonin reuptakeinhibitor – and imipramine – controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 : 256–60.
245. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropicmedications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 : 16–9.
246. Frank E, Kupfer DJ, Buhari A et al. Imipramine and weight gainduring the long – term treatment of recurrent depression. *J AffectDisord* 1992; 26 : 65–72.
247. Fernstrom MH, Kupfer DJ. Antidepressant – induced weight gain; a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 1988; 26 : 265–71.
248. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressantsand lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8 : 323–30.
249. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressanttherapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79 : 61–7.
250. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long – term use of antidepressantsfor depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166 : 591–8.
251. Rubin RR, Ma Y, Marrero DC et al. Diabetes Prevention ProgramResearch Group. Elevated depression symptoms, antidepressantmedicines use, and risk of developing diabetes duringthe diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008; 31 : 420–6.
252. Verrotti A, la Torre R, Trotta D et al. Valproate – induced insulinresistance and obesity in children. *Horm Res* 2009; 71 : 125–31.
253. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M et al. Insulin – related metabolicchanges during treatment with valproate in patients withepilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8 : 643–8.
254. Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V et al. Weight gain and insulinresistance in children treated with valproate; the influence oftime. *J Child Neurol* 2010; 25 : 941–7.
255. Luef GJ, Waldmann M, Sturm W et al. Valproate therapy andnonalcoholic fatty liver disease. *Ann Neurol* 2004; 55 : 729–32.
256. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A et al. Serum insulin and leptinlevels in valproate – associated obesity. *Epilepsia* 2002; 43 : 514–7.
257. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR et al. Disparities in diabetescare; impact of mental illness. *Arch Intern Med* 2005; 165 : 2631–8.
258. Desai MM, Rosenheck RA, Druss BG et al. Mental disorders andquality of diabetes care in the veterans health administration. *Am J Psychiatry* 2002; 159 : 1584–90.
259. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impairedglucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003; 48 : 345–7.
260. Taylor D, Young C, Mohamed R et al. Undiagnosed impairedfasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receivingantipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 2005; 19 : 182–6.
261. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE et al. Hyperglycemia and diabetesin patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006; 29 : 786–91.
262. Voruganti LP, Punthakee Z, Van Lieshout RJ et al. Dysglycemia in a community sample of people treated for schizophrenia; theDiabetes in Schizophrenia in Central – South Ontario (DiSCO) study. *Schizophr Res* 2007; 96 : 215–22.
263. Holt RI, Abdelrahman T, Hirsch M et al. The prevalence of undiagnosedmetabolic abnormalities in people with serious mentalillness. *J Psychopharmacol* 2010; 24 : 867–73.
264. Department of Health. Diabetes national service framework. London: Department of Health, 2001.
265. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucosedysregulation; a systematic review. *Schizophr Res* 2004; 71 : 195–212.
266. Cohen D, Correll CU. Second – generation antipsychotic – associateddiabetes mellitus and diabetic ketoacidosis; mechanisms, predictors, and screening need. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 : 765–6.
267. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM et al. Elevated hemoglobinA1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypicalantipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 533–41.
268. Nihalani ND, Tu X, Lamberti JS et al. Diabetic ketoacidosisamong patients receiving clozapine; a case series and review of socio – demographic risk factors. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19 : 105–12.
269. Wong JO, Fu JC, Hung GB. Olanzapine – induced diabetic ketoacidosis in a Chinese man. *Hong Kong Med J* 2007; 13 : 73–4.
270. Reddymasu S, Bahta E, Levine S et al. Elevated lipase and diabeticketoacidosis associated with aripiprazole. *JOP* 2006; 7 : 303–5.
271. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH et al. Diabetic ketoacidosisassociated with aripiprazole. *Pharmacotherapy* 2008; 28 : 1198–202.
272. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med* 2005; 22 : 1440–3.
273. Ramaswamy K, Kozma CM, Nasrallah H. Risk of diabetic ketoacidosisafter exposure to risperidone or olanzapine. *Drug Saf* 2007; 30 : 589–99.

274. Aruna PAP. Chlorpromazine induced diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 1995; 43 : 146.
275. de Boer C, Gaete HP. Neuroleptic malignant syndrome and diabeticketo-acidosis. *Br J Psychiatry* 1992; 161 : 856-8.
276. Henriksen OM, Roder ME, Prah J et al. Diabetic ketoacidosis in Denmark. Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76 : 51-6.
277. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. Geneva; World Health Organization, 2003.
278. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23 : 3-14.
279. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva; World Health Organization, 2009.
280. Mendis S, Banerjee A. Cardiovascular disease: equity and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). Equity, social determinants and public health programmes. Geneva; World Health Organization, 2010 : 31-48.
281. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 4-7.
282. Smith SC Jr, Amsterdam E, Balady GJ et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 2000; 101 : E12-6.
283. Lindholm LH, Mendis S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *Lancet* 2007; 370 : 720-2.
284. Walker RW, McLarty DG, Kitange HM et al. Stroke mortality in urban and rural Tanzania. Adult Morbidity and Mortality Project. *Lancet* 2000; 355 : 1684-7.
285. Hetemaa T, Manderbacka K, Reunanen A et al. Socioeconomic inequalities in invasive cardiac procedures among patients with incident angina pectoris or myocardial infarction. *Scand J Public Health* 2006; 34 : 116-23.
286. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva; World Health Organization, 2002.
287. Sowden GL, Huffnagel JC. The impact of mental illness on cardiac outcomes: a review for the cardiologist. *Int J Cardiol* 2009; 132 : 30-37.
288. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68 : 167-81.
289. Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009; 23 : 583-602.
290. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 : 4-18.
291. Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV et al. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry* 2003; 182 : 31-6.
292. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000; 45 : 21-8.
293. Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN et al. Depression and ischaemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2008; 165 : 515-23.
294. Glassman A, Maj M, Sartorius N (eds). Depression and heart disease. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
295. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009; 115 : 302-8.
296. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167 : 801-8.
297. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66 : 713-20.
298. Nicol G, Haupt D, Flavin K et al. Preliminary results of the MEAC study: metabolic effects of antipsychotics in children. *Schizophr Bull* 2009; 35 (Suppl. 1) : 32.
299. Osborn DP, Levy G, Nazareth I et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 : 242-9.
300. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Amate JM. Hospital admissions due to physical disease in people with schizophrenia: a national population-based study. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32 : 156-63.
301. Kilbourne AM, Brar JS, Drayer RA et al. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics* 2007; 48 : 412-7.
302. Bressee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010; 117 : 75-82.
303. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA et al. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 2003; 290 : 215-21.
304. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008; 300 : 2379-88.
305. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008; 10 : 788-97.
306. De Hert M, Falissard B, Mauri M et al. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18 : S444.
307. De Hert M, Schreurs V, Sweers K et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008; 101 : 295-303.
308. Meyer JM, Davis VG, Goff DC et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008; 101 : 273-86.
309. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8 : 15-22.
310. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23 : 51-61.
311. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P et al. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry* 2009; 6 : 38-51.
312. Pratt LA, Ford DE, Crum RM et al. Depression, psychotropic medica-

- tion, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; 94 : 3123-9.
313. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93 : 1976-80.
314. Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 : S48-53.
315. Lin HC, Hsiao FH, Pfeiffer S et al. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008; 101 : 234-41.
316. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 : 715-20.
317. Lin HC, Tsai SY, Lee HC. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: a six-year follow-up study. *J Affect Disord* 2007; 100 : 49-54.
318. Nilsson FM, Kessing LV. Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder—a registry study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254 : 387-91.
319. Larson SL, Owens PL, Ford D et al. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001; 32 : 1979-83.
320. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE et al. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998; 158 : 1133-8.
321. Tschoner A, Engl J, Laimer M et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007; 61 : 1356-70.
322. Garcia-Tomadu I, Ornstei A, Chamson-Reig A et al. Disruption of the dopamine D2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. *Endocrinology* 2010; 151 : 1441-50.
323. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 : 58-77.
324. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications; association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000; 108 : 2-8.
325. Appleby L, Thomas S, Ferrier N et al. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2000; 176 : 405-6.
326. Ruschena D, Mullen PE, Burgess P et al. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998; 172 : 331-6.
327. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360 : 225-235.
328. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010; 5 : 97-104.
329. Pies RW. Antipsychotics: the heart of the problem. *Psychiatric Times* 2001; 18 : 26-8.
330. Elbe D, Savage R. How does this happen? Part I: mechanisms of adverse drug reactions associated with psychotropic medications. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19 : 40-5.
331. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158 : 1774-82.
332. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L et al. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84 : 58-64.
333. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 1161-7.
334. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002; 325 : 1070.
335. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002; 180 : 515-22.
336. Ames D, Camm J, Cook P et al. Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l' intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie. Recommandations consensuelles du Cardiac Safety in Schizophrenia Group (CSISG). *Encephale* 2002; 28 : 552-62.
337. Thomas SH, Drici MD, Hall GC et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia; principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122 : 345-55.
338. Strom BL, Faich GA, Reynolds RF et al. The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC): design and baseline subject characteristics. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 : 114-21.
339. Strom BL, Eng SM, Faich G et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18, 154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry* (in press).
340. Kilbourne AM, Welsh D, McCarthy JF et al. Quality of care for cardiovascular disease-related conditions in patients with and without mental disorders. *J Gen Intern Med* 2008; 23 : 1628-33.
341. Weiss AP, Henderson DC, Weilburg JB et al. Treatment of cardiac risk factors among patients with schizophrenia and diabetes. *World Psychiatry* 10 : 1-February 2011. *Psychiatr Serv* 2006; 57 : 1145-52.
342. Morrato EH, Newcomer JW, Allen RR et al. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 : 316-22.
343. Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23 : 574-81.
344. Hippisley-Cox J, Parker C, Coupland C et al. Inequalities in the primary care of patients with coronary heart disease and serious mental health problems; a cross-sectional study. *Heart* 2007; 93 : 1256-62.
345. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA et al. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283 : 506-11.
346. Rathore SS, Wang Y, Druss BG et al. Mental disorders, quality of care, and outcomes among older patients hospitalized with heart failure: an analysis of the national heart failure project. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 : 1402-8.
347. Sacks M, Dermatis H, Looser-Ott S et al. Undetected HIV infection among acutely ill psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1992; 149 : 544-5.
348. Volavka J, Convit A, Czobor P et al. HIV seroprevalence and risk behaviors in psychiatric inpatients. *Psychiatry Res* 1991; 39 : 109-14.
349. Lee HK, Travin S, Bluestone H. HIV-1 in inpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1992; 43 : 181-2.
350. Empfield M, Cournos F, Meyer I et al. HIV seroprevalence among homeless patients admitted to a psychiatric inpatient unit. *Am J Psychiatry* 1993; 150 : 47-52.
351. Meyer I, McKinnon K, Cournos F et al. HIV seroprevalence among long-stay patients in a state psychiatric hospital. *Hosp Commun Psychiatry* 1993; 44 : 282-4.
352. Susser E, Valencia E, Conover S. Prevalence of HIV infection among psychiatric patients in a New York City men's shelter. *Am J Public*

- Health 1993; 83 : 568-70.
353. Stewart DL, Zuckerman CJ, Ingle JM. HIV seroprevalence in chronically mentally ill population. *J Natl Med Assoc* 1994; 86 : 519-23.
354. Coumos F, Horwath E, Guido JR et al. HIV-1 infection at two public psychiatric hospitals in New York City. *AIDS Care* 1994; 6 : 443-52.
355. Naber D, Pajonk FG, Perro C et al. Human immunodeficiency virus antibody test and seroprevalence in psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 : 358-61.
356. Dasanajali T. The prevalence of HIV infection among mentally ill offenders in Thailand. *J Med Assoc Thai* 1994; 77 : 257-60.
357. Chen CH. Seroprevalence of human immunodeficiency virus infection among Chinese psychiatric patients in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 : 441-2.
358. Schwartz-Watts D, Montgomery LD, Morgan DW. Seroprevalence of human immunodeficiency virus among inpatient pretrial detainees. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995; 23 : 285-8.
359. Ayuso-Mateos JL, Montanes F, Lastra I et al. HIV infection in psychiatric patients: an unlinked anonymous study. *Br J Psychiatry* 1997; 170 : 181-5.
360. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Publ Health* 2001; 91 : 31-7.
361. Blank MB, Mandell DS, Aiken L et al. Co-occurrence of HIV and serious mental illness among Medicaid recipients. *Psychiatr Serv* 2002; 53 : 868-73.
362. Baillargeon J, Ducate S, Pulvino J et al. The association of psychiatric disorders and HIV infection in the correctional setting. *Ann Epidemiol* 2003; 13 : 606-12.
363. Chafetz L, White MC, Collins-Bride G et al. The poor general health of the severely mentally ill: impact of schizophrenic diagnosis. *Commun Ment Health J* 2005; 41 : 169-84.
364. Coumos F, McKinnon K, Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 : 27-33.
365. Sewell DD. Schizophrenia and HIV. *Schizophr Bull* 1996; 22 : 465-73.
366. Carey MP, Carey KB, Kalichman SC. Risk for human immunodeficiency virus (HIV) infection among persons with severe mental illnesses. *Clin Psychol Rev* 1997; 17 : 271-91.
367. Carey M, Weinhardt L, Carey K. Prevalence of infection with HIV among the seriously mentally ill: review of the research and implications for practice. *Prof Psychol Res Pr* 1995; 26 : 262-8.
368. Coumos F, McKinnon K. HIV seroprevalence among people with severe mental illness in the United States: a critical review. *Clin Psychol Rev* 1997; 17 : 259-69.
369. McKinnon K, Coumos F. HIV infection linked to substance use among hospitalized patients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 1998; 49 : 1269.
370. De Hert M, Trappeniers L, Wampers M et al. Knowledge about HIV in people with schizophrenia. A general population comparison. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* (in press).
371. Dixon L, Haas G, Weiden PJ et al. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991; 148 : 224-30.
372. Drake RE, Wallach MA. Substance abuse among the chronically mentally ill. *Hosp Commun Psychiatry* 1989; 40 : 1041-6.
373. Coverdale JH, Turbott SH. Risk behaviors for sexually transmitted infections among men with mental disorders. *Psychiatr Serv* 2000; 51 : 234-8.
374. Goldberg RW, Tapscott SL, Calmes CA et al. HIV and hepatitis C knowledge among individuals with serious mental illness. *Psychiatr Rehabil J* 2009; 33 : 47-9.
375. Aruffo JF, Coverdale JH, Chacko RC et al. Knowledge about AIDS among women psychiatric outpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1990; 41 : 326-8.
376. Kalichman SC, Kelly JA, Johnson JR, et al. Factors associated with risk for HIV infection among chronic mentally ill adults. *Am J Psychiatry* 1994; 151 : 221-7.
377. Senn TE, Carey MP. HIV testing among individuals with a severe mental illness: review, suggestions for research, and clinical implications. *Psychol Med* 2009; 39 : 355-63.
378. Blumberg SJ, Dickey WC. Prevalence of HIV risk behaviors, risk perceptions, and testing among US adults with mental disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32 : 77-9.
379. Desai MM, Rosenheck RA. HIV testing and receipt of test results among homeless persons with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004; 161 : 2287-94.
380. Desai MM, Rosenheck RA, Desai RA. Prevalence and correlates of human immunodeficiency virus testing and posttest counseling among outpatients with serious mental illness. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195 : 776-80.
381. Goldberg RW, Himelhoch S, Kreyenbuhl J et al. Predictors of HIV and hepatitis testing and related service utilization among individuals with serious mental illness. *Psychosomatics* 2005; 46 : 573-7.
382. Goldberg RW. Hepatitis and HIV screening, education, and treatment for adults with serious mental illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26 : 167-8.
383. Grassi L, Pavanati M, Cardelli R et al. HIV-risk behaviour and knowledge about HIV/AIDS among patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1999; 29 : 171-9.
384. Katz RC, Watts C, Santman J. AIDS knowledge and high risk behaviors in the chronic mentally ill. *Commun Ment Health J* 1994; 30 : 395-402.
385. Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR et al. AIDS/HIV risk behavior among the chronic mentally ill. *Am J Psychiatry* 1992; 149 : 886-9.
386. Knox MD, Boaz TL, Friedrich MA et al. HIV risk factors for persons with serious mental illness. *Commun Ment Health J* 1994; 30 : 551-63.
387. Levounis P, Galanter M, Dermatis H et al. Correlates of HIV transmission risk factors and considerations for interventions in homeless, chemically addicted and mentally ill patients. *J Addict Dis* 2002; 21 : 61-72.
388. Meade CS, Sikkema KJ. Voluntary HIV testing among adults with severe mental illness: frequency and associated factors. *AIDS Behav* 2005; 9 : 465-73.
389. Miller LJ, Finnerty M. Sexuality, pregnancy, and child rearing among women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatr Serv* 1996; 47 : 502-6.
390. Pirl WF, Greer JA, Weissgarber C et al. Screening for infectious diseases among patients in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2005; 56 : 1614-6.
391. Thompson SC, Checkley GE, Hocking JS et al. HIV risk behaviour and HIV testing of psychiatric patients in Melbourne. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31 : 566-76.
392. Walkup J, McAlpine DD, Olsson M et al. Recent HIV testing among general hospital inpatients with schizophrenia: findings from four New York City sites. *Psychiatr Q* 2000; 71 : 177-93.
393. Weinhardt LS, Carey MP, Carey KB. HIV-risk behavior and the public health context of HIV/AIDS among women living with a severe and per-

- sistent mental illness. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186 : 276–82.
394. Hughes E, Gray R. HIV prevention for people with serious mental illness: a survey of mental health workers' attitudes, knowledge and practice. *J Clin Nurs* 2009; 18 : 591–600.
395. Vergara-Rodriguez P, Vibhakkar S, Watts J. Metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors in the treatment of persons with human immunodeficiency virus and severe mental illness. *Pharmacol Ther* 2009; 124 : 269–78.
396. Mistler LA, Brunette MF, Marsh BJ et al. Hepatitis C treatment for people with severe mental illness. *Psychosomatics* 2006; 47 : 93–107.
397. Said WM, Saleh R, Jumaian N. Prevalence of hepatitis B virus among chronic schizophrenia patients. *East Mediterr Health J* 2001; 7 : 526–30.
398. Chaudhury S, Chandra S, Augustine M. Prevalence of Australia antigen (HBsAg) in institutionalised patients with psychosis. *Br J Psychiatry* 1994; 164 : 542–3.
399. Cividini A, Pistorio A, Regazzetti A et al. Hepatitis C virus infection among institutionalised psychiatric patients: a regression analysis of indicators of risk. *J Hepatol* 1997; 27 : 455–63.
400. Matthews AM, Huckans MS, Blackwell AD et al. Hepatitis C testing and infection rates in bipolar patients with and without comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2008; 10 : 266–70.
401. Kalkan A, Ozdarendeli A, Bulut Y et al. Prevalence and genotypic distribution of hepatitis GB–C/HG and TT viruses in blood donors, mentally retarded children and four groups of patients in eastern Anatolia, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58 : 222–7.
402. Kilbourne AM. The burden of general medical conditions in patients with bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7 : 471–7.
403. Nakamura Y, Koh M, Miyoshi E et al. High prevalence of the hepatitis C virus infection among the inpatients of schizophrenia and psychoactive substance abuse in Japan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28 : 591–7.
404. Loftis JM, Matthews AM, Hauser P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. *Drugs* 2006; 66 : 155–74.
405. Meyer JM. Prevalence of hepatitis A, hepatitis B, and HIV among hepatitis C–seropositive state hospital patients: results from Oregon State Hospital. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 : 540–5.
406. Klinkenberg WD, Caslyn RJ, Morse GA et al. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B, and hepatitis C among homeless persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorders. *Compr Psychiatry* 2003; 44 : 293–302.
407. Rosenberg SD, Goldberg RW, Dixon LB et al. Assessing the STIRR model of best practices for blood-borne infections of clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2010; 61 : 885–91.
408. Essock SM, Dowden S, Constantine NT et al. Risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2003; 54 : 836–41.
409. Osher FC, Goldberg R, Goodman LA et al. Hepatitis C and individuals with serious mental illness. *Psychiatr Ann* 2003; 33 : 394–400.
410. Rosenberg SD, Swanson JW, Wolford GL et al. Blood-borne infection and persons with mental illness: the five-site health and risk study of blood-borne infections among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2003; 54 : 827–35.
411. Freedman K, Nathanson J. Interferon-based hepatitis C treatment in patients with pre-existing severe mental illness and substance use disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7 : 363–76.
412. Huckans M, Mitchell A, Pavawalla S et al. The influence of antiviral therapy on psychiatric symptoms among patients with hepatitis C and schizophrenia. *Antivir Ther* 2010; 15 : 111–9.
413. Rosenberg S, Brunette M, Oxman T et al. The STIRR model of best practices for blood-borne diseases among clients with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004; 55 : 660–4.
414. Filik R, Sipos A, Kehoe PG et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113 : 298–305.
415. Kendrick T. Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness. *Br J Psychiatry* 1996; 169 : 733–9.
416. Kisely S, Smith M, Lawrence D et al. Mortality in individuals who have had psychiatric treatment: population-based study in Nova Scotia. *Br J Psychiatry* 2005; 187 : 552–8.
417. Osby U, Brandt L, Correia N et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 844–50.
418. Hoyer EH, Mortensen PB, Olesen AV. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry* 2000; 176 : 76–82.
419. Saku M, Tokudome S, Ikeda M et al. Mortality in psychiatric patients, with a specific focus on cancer mortality associated with schizophrenia. *Int J Epidemiol* 1995; 24 : 366–72.
420. Nilsson A. Mortality in recurrent mood disorders during period on and off lithium. A complete population study in 362 patients. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28 : 8–13.
421. Bobes J, Saiz J, Montes JM et al. Consenso español de salud física del paciente con trastorno bipolar. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 2008; 1 : 26–37.
422. Ohta Y, Nakane Y, Mine M et al. The epidemiological study of physical morbidity in schizophrenics – 2. Association between schizophrenia and incidence of tuberculosis. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988; 42 : 41–7.
423. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease. *Psychol Med* 1979; 9 : 611–8.
424. Zeenreich A, Gochstein B, Grinshpoon A et al. Recurrent tuberculosis in a psychiatric hospital, recurrent outbreaks during 1987–1996. *Harefuah* 1998; 134 : 168–72.
425. Fisher II, Bienskii AV, Fedorova IV. Experience in using serological tests in detecting tuberculosis in patients with severe mental pathology. *Probl Tuberk* 1996; 1 : 19–20.
426. Mishin Vlu, Shevchuk Elu, Tsygankov BD et al. New-onset pulmonary tuberculosis patients with schizophrenia: course and efficiency of treatment. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2008; 6 : 6–10.
427. Lonnroth K, Jaramillo E, Williams B et al. Tuberculosis: the role of risk factors and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010 : 219–41.
428. Chen YH, Lin HC, Lin HC. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* (in press).
429. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J et al. Prevalence of 74 World Psychiatry 10 : 1–February 2011 chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004; 161 : 2317–9.
430. Sokal J, Messias E, Dickerson FB et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192 : 421–7.
431. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and

- men with schizophrenia; a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006; 21 : 1133-7.
432. Batki SL, Meszaros ZS, Strutynski K et al. Medical comorbidity in patients with schizophrenia and alcohol dependence. *Schizophr Res* 2009; 107 : 139-46.
 433. Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE et al. Pulmonary disease among inpatient decedents; impact of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 : 720-6.
 434. Volkov VP. Respiratory diseases as a cause of death in schizophrenia. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2009; 6 : 24-7.
 435. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Tercyak KP. Weight, dietary behavior, and physical activity in childhood and adolescence: implications for adult cancer risk. *Obes Facts* 2009; 2 : 179-86.
 436. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009; 472 : 57-88.
 437. Pan SY, DesMeules M. Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol* 2009; 472 : 191-215.
 438. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 : 809-18.
 439. Kisely S, Sadek J, MacKenzie A et al. Excess cancer mortality in psychiatric patients. *Can J Psychiatry* 2008; 53 : 753-61.
 440. Mortensen PB. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Commun Health* 1989; 43 : 43-7.
 441. Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A et al. Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries. *Br J Psychiatry* 1992; 18 : 75-83.
 442. Dupont A, Jensen OM, Stromgren E et al. Incidence of cancer in patients diagnosed as schizophrenic in Denmark. In: Ten Horn GHMM, Giel R, Gulbinat W et al (eds). *Psychiatric case registries in public health*. Amsterdam: Elsevier, 1986 : 229-39.
 443. Mortensen PB. The occurrence of cancer in first admitted schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994; 12 : 185-94.
 444. Lawrence D, Holman CD, Jablensky AV et al. Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101 : 382-8.
 445. Dalton SO, Møller M, Thomsen L et al. Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969-1993. *Schizophr Res* 2005; 75 : 315-24.
 446. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A et al. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophr Res* 2005; 73 : 333-41.
 447. Barak Y, Achiron A, Mandel M et al. Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. *Cancer* 2005; 104 : 2817-21.
 448. Cohen M, Dembling B, Schorling J. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophr Res* 2002; 57 : 139-46.
 449. Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E et al. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 573-8.
 450. Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C et al. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 : 1368-76.
 451. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81 : 372-7.
 452. Goldacre MJ, Kurina LM, Wotton CJ et al. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. *Br J Psychiatry* 2005; 187 : 334-8.
 453. Catts VS, Catts SV, O' Toole BI et al. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives—a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117 : 323-36.
 454. Dutta R, Boydell J, Kennedy N et al. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol Med* 2007; 37 : 839-47.
 455. Zilber N, Schufman N, Lerner Y. Mortality among psychiatric patients—the groups at risk. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79 : 248-56.
 456. Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1986; 11 : 227-34.
 457. Xiong GL, Bermudes RA, Torres SN et al. Use of cancer-screening services among persons with serious mental illness in Sacramento County. *Psychiatr Serv* 2008; 59 : 929-32.
 458. Carney CP, Jones LE. The influence of type and severity of mental illness on receipt of screening mammography. *J Gen Intern Med* 2006; 21 : 1097-104.
 459. Martens PJ, Chochinov HM, Prior HJ et al. Are cervical cancer screening rates different for women with schizophrenia? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 2009; 113 : 101-6.
 460. Chochinov HM, Martens PJ, Prior HJ et al. Does a diagnosis of schizophrenia reduce rates of mammography screening? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 2009; 113 : 95-100.
 461. Catts VS, Catts SV. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr Res* 2000; 41 : 405-15.
 462. Yovel G, Sirota P, Mazeh D et al. Higher natural killer cell activity in schizophrenic patients: the impact of serum factors, medication, and smoking. *Brain Behav Immun* 2000; 14 : 153-69.
 463. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007; 298 : 2028-37.
 464. Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. Adverse effects of prolactin rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol* 2008; 22 : 20-7.
 465. Wagner S, Mantel N. Breast cancer at a psychiatric hospital before and after the introduction of neuroleptic agents. *Cancer Res* 1978; 38 : 2703-8.
 466. Kanhouwa S, Gowdy JM, Solomon JD. Phenothiazines and breast cancer. *J Natl Med Assoc* 1984; 76 : 785-8.
 467. Kelly JP, Rosenberg L, Palmer JR et al. Risk of breast cancer according to use of antidepressants, phenothiazines, and antihistamines. *Am J Epidemiol* 1999; 150 : 861-8.
 468. Dalton SO, Johansen C, Poulsen AH et al. Cancer risk among users of neuroleptic medication: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2006; 95 : 934-9.
 469. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 : 1147-54.
 470. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorder and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 : 1607-18.
 471. Lean M, de Smedt G. Schizophrenia and osteoporosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19 : 31-5.
 472. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 : 97-108.
 473. Abraham G, Friedman RH, Verghese C et al. Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? *Biol Psychiatry* 1995; 38 : 131

474. Malik P. Cross-sectional study of bone density in patients with schizophrenic or schizophreniform disease. Dissertation, Leopold-Franzens University, Innsbruck, 2001.
475. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia; mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64 : 2291-314.
476. Javaid MK, Holt RL. Understanding osteoporosis. *J Psychopharmacol* 2008; 22 : 38-45.
477. Michelson D, Stratakis C, Hill L et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1996; 335 : 1176-81.
478. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S et al. Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression (POWER) Study-Group. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007; 167 : 2329-36.
479. Schweiger U, Deuschle M, Komer A et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1994; 151 : 1691-3.
480. Kahl KG, Rudolf S, Dibbelt L et al. Decreased osteoprotegerin and increased bone turnover in young female patients with major depressive disorder and a lifetime history of anorexia nervosa. *Osteoporos Int* 2005; 16 : 424-9.
481. Schweiger U, Weber B, Deuschle M et al. Lumbar bone mineral density in patients with major depression; evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157 : 118-20.
482. Yazici KM, Akinci A, Sutcu A et al. Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003; 117 : 271-5.
483. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R et al. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 : 732-6.
484. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008; 19 : 1-12.
485. Wu Q, Magnus JH, Liu J et al. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporos Int* 2009; 20 : 1309-20.
486. Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF et al. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2010; 21 : 1627-35.
487. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients; possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull* 1996; 22 : 447-54.
488. Byerly M, Suppes T, Tran QV et al. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 : 639-61.
489. Bergemann N, Parzer P, Mundt C et al. High bone turnover but normal bone mineral density in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2008; 38 : 1195-201.
490. Meaney AM, Smith S, Howes OD et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184 : 503-8.
491. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 : 26-31.
492. Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007; 93 : 136-43.
493. Bilici M, Cakirbay H, Guler M et al. Classic and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002; 112 : 817-28.
494. Abraham G, Paing WW, Kaminski J et al. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2003; 160 : 1618-20.
495. Becker D, Liver O, Mester R et al. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 : 761-6.
496. Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM et al. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 : 259-61.
497. Keely E, Reiss JP, Drinkwater DT et al. Bone mineral density, sex hormones, and long-term use of neuroleptic agents in men. *Endocr Pract* 1997; 3 : 209-13.
498. Hummer M, Malik P, Gasser RW et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162 : 162-7.
499. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008; 22 : 70-5.
500. Cauley JA, Fullman RL, Stone KL et al. Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 2005; 16 : 1525-37.
501. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007; 167 : 1240-5.
502. Haney EM, Chan BK, Diem SJ et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007; 167 : 1246-51.
503. Peuskens J, Pani L, de Hert M et al. Antipsychotics and hyperprolactinemia. Unpublished paper.
504. Bolton JM, Metge C, Lix L et al. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 : 384-91.
505. Vestergaard P. Varying effects of psychotropic medications on fracture risk in older people. *Evid Based Ment Health* 2009; 12 : 25.
506. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007; 190 : 129-34.
507. Hugenholtz GW, Heerdink ER, van Staa TP et al. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone* 2005; 37 : 864-70.
508. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17 : 807-16.
509. Jacqmin-Gadda H, Fourrier A, Commenges D et al. Risk factors for fractures in the elderly. *Epidemiology* 1998; 9 : 417-23.
510. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009; 169 : 1952-60.
511. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS et al. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007; 30 : 171-84.
512. Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2004; 30 : 767-79.
513. Schottle D, Kammerahl D, Huber J et al. Sexual problems in patients

- with schizophrenia. *Psychiatr Prax* 2009; 36 : 160–8.
514. Kasperek-Zimowska B, Brodniak WA, Sarol-Kulka A. Sexual disorders in schizophrenia—overview of research literature. *Psychiatr Pol* 2008; 42 : 97–104.
 515. Macdonald S, Halliday J, MacEwan T et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction. Case – control study. *Br J Psychiatry* 2003; 182 : 50–6.
 516. Smith SM, O’ Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002; 181 : 49–55.
 517. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman–Etrog P et al. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 : 137–411.
 518. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 1998; 13 : 23s–30s.
 519. Harley EW, Boardman J, Craig T. Sexual problems in schizophrenia: prevalence and characteristics. A cross sectional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010; 45 : 759–66.
 520. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23 : 201–9.
 521. Dossenbach M, Hodge A, Anders M et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8 : 195–201.
 522. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 : 69–82.
 523. Olsson M, Uttaro T, Carson WH et al. Male sexual dysfunction 76 World Psychiatry 10 : 1–February 2011 and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 : 331–8.
 524. Malik P. Sexual dysfunction in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20 : 138–42.
 525. Gabay PM, Fernandez Bruno M, Roldan E. Sexual behavior in patients with schizophrenia: a review of the literature and survey in patients attending a rehabilitation program. *Vertex* 2006; 17 : 136–44.
 526. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clin Psychol Rev* 2009; 29 : 573–85.
 527. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29 : 157–64.
 528. Zemishlany Z, Weizman A. The impact of mental illness on sexual dysfunction. *Adv Psychosom Med* 2008; 29 : 89–106.
 529. Kinz JF. Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction. *Neuropsychiatry* 2009; 23 : 134–8.
 530. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114 : 384–97.
 531. Williams K, Reynolds MF. Sexual dysfunction in major depression. *CNS Spectr* 2006; 11 : 19–23.
 532. Higgins A, Barker P, Begley CM. Sexual health education for people with mental health problems: what can we learn from the literature? *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006; 13 : 687–97.
 533. Berner MM, Hagen M, Kriston L. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD003546.
 534. Konarzewska B, Wolczyński S, Szulc A et al. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 : 129–39.
 535. van Bruggen M, van Amelsvoort T, Wouters L et al. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 : 989–95.
 536. Hanssens L, L’ Italien G, Loze JY et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMCPsychiatry* 2008; 8 : 95.
 537. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33 : 711–7.
 538. Knegtering H, Boks M, Blijd C et al. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 2006; 32 : 315–26.
 539. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 2006; 21 : 251–8.
 540. Byerly MJ, Nakonezny PA, Bettcher BM et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophr Res* 2006; 86 : 244–50.
 541. Kelly D., Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31 : 340–6.
 542. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 : 761–7.
 543. Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M et al. IC-SOHO Study Group. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 : 312–21.
 544. Knegtering R, Castelein S, Bous H et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 : 56–61.
 545. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Rojas J et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003; 29 : 125–47.
 546. Kim KS, Pae CU, Chae JH et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 : 408–13.
 547. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 : 765–74.
 548. Lee KU, Lee YM, Nam JM et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction among newer antidepressants in a naturalistic setting. *Psychiatry Investig* 2010; 7 : 55–9.
 549. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002; 69 : 119–40.
 550. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 : 357–66.
 551. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 : 10–21.

552. Ginsberg LD. Impact of drug tolerability on the selection of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder. *CNS Spectr* 2009; 14 : 8–14.
553. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 : 13–6.
554. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002; 36 : 1577–89.
555. Einarsen A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009; 15 : 183–92.
556. Trixler M, Gati A, Fekete S et al. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005; 65 : 1193–206.
557. Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163 : 949–54.
558. Tuccori M, Testi A, Antonoli L et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther* 2009; 31 : 1426–53.
559. Oberlander TF, Warburton W, Misri S et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 : 898–906.
560. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161 : 608–20.
561. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety* 2010; 27 : 675–86.
562. Kenkre AM, Spadigam AE. Oral health and treatment needs in institutionalized psychiatric patients in India. *Indian J Dent Res* 2000; 11 : 5–11.
563. Thomas A, Lavrentzou E, Karouzou C et al. Factors which influence the oral condition of chronic schizophrenia patients. *Spec Care Dentist* 1996; 16 : 84–6.
564. Velasco E, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A et al. Dental health among institutionalized psychiatric patients in Spain. *Spec Care Dentist* 1997; 17 : 203–6.
565. Velasco-Ortega E, Monsalve-Guil L, Velasco-Ponferrada C et al. Temporomandibular disorders among schizophrenic patients. A case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10 : 315–22.
566. Lewis S, Jagger RG, Treasure E. The oral health of psychiatric inpatients in South Wales. *Spec Care Dentist* 2001; 21 : 182–6.
567. Clark DB. Dental care for the patient with bipolar disorder. *J Can Dent Assoc* 2003; 69 : 20–4.
568. Friedlander AH, Birch NJ. Dental conditions in patients with bipolar disorder on long-term lithium maintenance therapy. *Spec Care Dentist* 1990; 10 : 148–51.
569. McCreadie RG, Stevens H, Henderson J et al. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110 : 306–10.
570. Tang WK, Sun FC, Ungvari GS et al. Oral health of psychiatric inpatients in Hong Kong. *Int J Soc Psychiatry* 2004; 50 : 186–91.
571. Ramon T, Grinshpoon A, Zusman SP et al. Oral health and treatment needs of institutionalized chronic psychiatric patients in Israel. *Eur Psychiatry* 2003; 18 : 101–5.
572. Kilbourne AM, Horvitz-Lennon M, Post EP et al. Oral health in Veterans Affairs patients diagnosed with serious mental illness. *J Public Health Dent* 2007; 67 : 42–8.
573. Hede B. Dental health behavior and self-reported dental health problems among hospitalized psychiatric patients in Denmark. *Acta Odontol Scand* 1995; 53 : 35–40.
574. British Society for Disability and Oral Health. Oral health care for people with mental health problems—guidelines and recommendations. www.bsdlh.org.uk.
575. Friedlander AH, Friedlander IK, Marder SR. Bipolar I disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2002; 133 : 1209–17.
576. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc* 2002; 133 : 603–10.
577. Nielsen J, Munk-Jorgensen P, Skadhede S et al. Determinants of poor dental care in patients with schizophrenia: a historical, prospective database study. *J Clin Psychiatry* (in press).
578. Mackell JA, Harrison DJ, McDonnell DD. Relationship between preventive physical health care and mental health in individuals with schizophrenia: a survey of caregivers. *Ment Health Serv Res* 2005; 7 : 225–8.
579. Persson K, Axtelius B, Soderfeldt B et al. Monitoring oral health and dental attendance in an outpatient psychiatric population. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009; 16 : 263–71.
580. Kwan S, Petersen PE. Oral health: equity and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010 : 159–76.
581. Adamis D, Ball C. Physical morbidity in elderly psychiatric inpatients: prevalence and possible relations between the major mental disorders and physical illness. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15 : 248–53.
582. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23 : 27–41.
583. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29 : 141–6.
584. De Hert M, Hudyana H, Dockx L et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* (in press).
585. Buscema CA, Abbasi QA, Barry DJ et al. An algorithm for the treatment of schizophrenia in the correctional setting: the Forensic Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 : 767–83.
586. Dennison C, Prasad M, Lloyd A et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 : 461–76.
587. Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry* 1995; 152 : 298.
588. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 : 759–68.

精神科医师、全科医生及外科医师的职业倦怠问题

职业倦怠是长期暴露于和工作相关的压力源的严重后果。这种反应主要包含三个关键维度，情感耗竭、消极怠慢与脱离感，以及缺乏个人成就感和无效感。研究报告表明，40%~60%的全科医生^[1]和46%~93%的急诊医师存在职业倦怠^[2]。有人认为某些卫生工作者比其他人更容易出现职业倦怠综合征。特别是已有报告显示，精神科医师可能比其他内科及外科医师更容易出现倦怠^[3]。

我们对照了160名医师（包括就职于社区卫生服务中心的70名全科医生，就职于高校门诊的50名精神科医师和40名外科医师）的职业倦怠程度，采用Maslach倦怠问卷（MBI）进行评估。

三组医师的职业倦怠总分均为中度。然而，三组医师在职业倦怠的不同维度上有显著性差异。全科医生在情感耗竭方面的得分明显高于其他两组（ $F=5.546$ ， $df=156$ ， $P<0.01$ ）。外科医生在人格解体方面得分最高（ $F=15.314$ ， $df=156$ ， $P<0.01$ ）且个人成就感得分最低（ $F=16.079$ ， $df=156$ ， $P<0.01$ ）。三组相较精神科医师职业倦怠的总分最低而外科医师的总分最高。

日门诊量更多的医生更易产生情感耗竭，但是个人成就感更高；从业年限更长、日门诊量更多的老医生不太容易出现人格解体。不同性别在职业倦怠总分上无显著统计学差异，但是女性的情感耗竭程度高于男性（ $t=-3.460$ ， $P<0.01$ ）且男性更加缺乏个人成就感（ $t=-2.132$ ， $P<0.05$ ）。

以上结果和以往关于不同医疗行业与职业倦怠相关性的报告结果大致相同，未证实精神科医师比其他医师出现职业倦怠的风险更高。虽然本研究的样本量较小且为横断面调查，但是研究结果很有意思，报告显示精神病学乃压力较小的医疗行业，这一认知可能有助于缓解目前难以招聘青年精神科医师的困境^[4-7]。

勘误

我们注意到“精神分裂症患者的代谢综合征：文献综述”一文（作者：de Hert等，2009年2月发表于《世界精神病学》）的表4中存在一处事实错误：表中所列的Saddichha等人的研究中，患者人数为99人而非433人，且代谢综合征的患病率为18.2%而非34.0%。

与以前有关医学界倦怠的报告不同，不确认精神科医生倦怠的风险比其他医生高。虽然样本规模小，横断面设计，这项研究可能会感兴趣的。因为人们一般认为精神病学是一个特别令人不安的医疗专业，可能会导致专业招聘年轻医生困难^[4-7]。

Bojana Pejuskovic¹, Dusica Lecic-Tosevski²,
Stefan Priebe³

¹Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

²School of Medicine, Belgrade University,
Belgrade, Serbia

³Unit for Social and Community Psychiatry, Barts,
and the London School of Medicine and Dentistry,
Queen Mary University of London, UK

翻译：陈经纬

参考文献

1. Shanafelt TD, Bradley KA, Wipj JE et al. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med* 2002; 136 : 358-67.
2. Le Blanc C, Heyworth J. Emergency physicians: “burned out” or “fired up”? *Can J Emerg Med* 2007; 2 : 121-3.
3. Kumar S. Burnout in psychiatrists. *World Psychiatry* 2007; 6 : 186-9.
4. Maj M. Are psychiatrists an endangered species? *World Psychiatry* 2010; 9 : 1-2.
5. Katschnig H. Are psychiatrists an endangered species? Observation-son internal and external challenges to the profession. *World Psychiatry* 2010; 9 : 21-8.
6. Sartorius N, Gaebel W, Cleveland H-R et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. *World Psychiatry* 2010; 9 : 131-44.
7. Maj M. The WPA Action Plan is in progress. *World Psychiatry* 2009; 8 : 65-6.

第十五届世界精神病学大会

(布宜诺斯艾利斯, 2011 年 9 月 18 ~22 日)

世界精神病学大会的组织筹备工作正在积极进行中。其中颇具特色且科学的会议方案正在设计当中, 现已安排好 24 个大会发言和 18 场核心专题讨论会 (表 1 列出了大会发言的主题)。对于常规专题讨论会、工作坊、世界精神病学协会主委会和区域性专题讨论会, 以及收到的数千发言及

壁报交流的投稿的甄选工作正在进行中。有关会议安排的进展请访问以下网站 wpa-argentina2011.com.ar。

会议官方语言为英语。届时将于大会发言、核心专题讨论会和选定的常规专题讨论会时段提供西班牙语与葡萄牙语的同声传译。在一般专题讨论会或发言交

流中将有西班牙语或葡萄牙语的特殊声道。

此外, 大会还为参会人员及陪同人员安排了极具吸引力的旅游计划。详细内容请垂询会议网站。

这将是一次令人难忘的学术活动, 诚挚邀请世界各国精神科医师的参与。

表 1 第十五届世界精神病学大会——大会发言

-精神病学的分类和诊断系统: 传承与未来 (N. Sartorius)
-精神障碍遗传学研究的过去、现在和未来 (P. McGuffin)
-社区精神卫生服务: 近期发展与新趋势 (G. Thornicroft)
-重性精神疾病患者的支持性就业 (R. E. Drake)
-精神动力学疗法的证据基础 (P. Fonagy)
认知行为心理治疗: 他们的传承和未来 (K. Shear)
-精神分裂症基因的中间表型 (D. R. Weinberger)
-精神性病性障碍的神经影像学: 我们的传承与未来 (P. McGuire)
-精神障碍的流行病学研究: 传承与未来 (R. C. Kessler)
-自杀: 在不断变化的世界中 (M. Phillips)
-人格障碍: 过去, 现在和未来 (A. E. Skodol)
-进食障碍的溯源研究 (J. Treasure)
-精神分裂症: 起始、变化及未来 (W. T. Carpenter Jr.)
-双相障碍的临床治疗探讨 (E. Vieta)
-重度抑郁的临床治疗探讨 (M. E. Thase)
-焦虑障碍: 综合治疗方法初探 (D. J. Stein)
-成瘾性疾病理解与治疗的新进展 (C. P. O’ Brien)
-关于创伤的不可磨灭的教训: 记住还是忘却 (A. C. McFarlane)
-健康儿童、多动症和精神病儿童的脑可塑性 (J. Rapoport)
-女性心理健康的传承与未来 (D. Stewart)
-精神病学和一般医学: 从理论到实践 (T. N. Wise)
-成功的认知与情感老化 (D. Jeste)
-文化与精神健康: 现实和承诺 (R. D. Alarcón)
-精神病学的伦理和人权: 运动轨迹框架 (F. Lolas)

2009 ~ 2010 年 WPA 论文及文件

2009 和 2010 年世界精神病学协会编写了多篇论文与文件, 作为对大会批准的行动计划的一项实践^[1-3]。

国际工作组现已制定了四篇指导文件。其中三篇已发表于《世界精神病学》且第四篇指导文件正在出版中。这些文件用以指

导如何避免社区精神卫生服务中的障碍和错误^[4]、如何消除精神病学和精神科医师的耻感^[5]、促进移民的心理健康和精神卫生服

务^[6]，以及重性精神障碍患者子女的心理健康保护与促进。世界精神病学协会的网站上已有这些指导文件其他语言的译本（www.wpanet.org），更多的翻译版本也即将发布。

按照世界精神病学协会的工作计划，现已就躯体疾病患者的抑郁问题编写了三本著作，分别讨论抑郁症与糖尿病^[7]，抑郁症和心脏病^[8]，以及抑郁症与癌症^[9]。同时，世界精神病学协会的网站上提供相应的幻灯片，并有多语言的译本（其中抑郁症与糖尿病一套幻灯有15种语言的译本）。

世界精神病学协会的成员学会完成了两项调查。关于缩小精神障碍的治疗缺口的调查结果已经公布^[10]。另一项是关于世界各国精神科医师对精神障碍的诊断与分类的看法和态度的调查，该调查作为编制ICD-11的部分工作，与世界卫生组织合作开展，其结果将发表在下一期《世界精神病学》中。

WPA的伦理常委会发布了关于精神科医师及精神病学协会与医药公司间关系的系列建议，可在WPA网站上获取。

某国际工作组开展了有关重性精神疾病患者的躯体疾病的研究^[11]。研究结果的第一部分发表在本期《世界精神病学》的教育

模块中^[12]，第二部分将刊登在下一期中。与此同时，在WPA网站上可找到以上论文的两套相应幻灯片。

此外，某国际工作组就与服务使用者及家庭照料者协同工作的最佳实践提出了系列建议^[13]文件终版可在WPA网站上获取。一篇关于这些建议的评述将刊登在下一期《世界精神病学》中。

某国际工作组开发出一个有关本科生及研究生精神病学与精神卫生教育的模板^[14]，相关内容可在WPA网站上找到。

欢迎WPA成员学会和世界各国的精神科医师出于临床、教育及研究目的使用上述材料，并促进上述材料的推广及其他语言版本的翻译。

翻译：陈经纬

参考文献

1. Maj M. The WPA Action Plan 2008 ~ 2011. World Psychiatry 2008; 7 : 129-30.
2. Maj M. The WPA Action Plan is in progress. World Psychiatry 2009; 8 : 65-6.
3. Maj M. WPA - WHO collaborative activities 2009 ~ 2011. World Psychiatry 2009; 8 : 129-30.
4. Thornicroft G, Alem A, Dos Santos RA et al. WPA guidance on steps, obstacles and mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. World Psychiatry 2010; 9 : 67-77.

5. Sartorius N, Gaebel W, Cleveland HR et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. World Psychiatry 2010; 9 : 131-44.
6. Bhugra D, Gupta S, Bhui K et al. WPA guidance on mental health and mental health care in migrants. World Psychiatry 2011; 10 : 2-10.
7. Katon W, Maj M, Sartorius N (eds). Depression and diabetes. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
8. Glassman A, Maj M, Sartorius N (eds). Depression and heart disease. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
9. Kissane D, Maj M, Sartorius N (eds). Depression and cancer. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
10. Patel V, Maj M, Flisher AJ et al. Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. World Psychiatry 2010; 9 : 169-76.
11. Maj M. Physical health in persons with severe mental illness: a public health and ethical priority. World Psychiatry 2009; 8 : 1-2.
12. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. World Psychiatry 2011; 10 : 52-77.
13. Herrman H. WPA Project on Partnerships for Best Practices in Working with Service Users and Carers. World Psychiatry 2010; 9 : 127-8.
14. Tasman A. Update on WPA Education Programs, 2009. World Psychiatry 2009; 8 : 190-1.