

· 综述 ·

创伤性脑损伤后精神分裂症发病风险的研究进展

李晓英 张心华 李红梅 邹旭明

261400 山东省烟台市莱州荣军医院精神科(李晓英、李红梅、邹旭明); 266021 青岛大学医学部精神病与精神卫生学教研室(张心华)

通信作者: 张心华, Email: xhzhang87@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.017

【摘要】 已知创伤性脑损伤会引起多种精神障碍的发生, 其中创伤性脑损伤与精神分裂症之间的关系仍不明确。现对创伤性脑损伤后精神分裂症发病的风险、影响因素及机制方面的研究进展进行系统综述, 进一步明确创伤性脑损伤与精神分裂症的关系, 对创伤性脑损伤后精神分裂症的预防、治疗、预后等具有重要意义。

【关键词】 精神分裂症; 创伤性脑损伤; 综述

Research progress on the risk of schizophrenia after traumatic brain injury Li Xiaoying, Zhang Xinhua, Li Hongmei, Zou Xuming

Yantai Laizhou Rongjun Hospital, Shandong Province, Yantai 261400, China(Li XY, Li HM, Zou XM); Department of Psychiatry and Mental Health, School of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266021, China(Zhang XH)

Corresponding author: Zhang Xinhua, Email: xhzhang87@126.com

【Abstract】 Traumatic brain injury is known to cause a variety of mental disorders, which are closely related to various mental disorders. However, the relationship between traumatic brain injury and schizophrenia remains unclear. This paper reviews the research progress on the risk, influencing factors and mechanisms of schizophrenia after traumatic brain injury, so as to further clarify the relationship between traumatic brain injury and schizophrenia, which is of great significance for prevention, treatment and prognosis of schizophrenia after traumatic brain injury.

【Key words】 Schizophrenia; Traumatic brain injury; Review

创伤性脑损伤是指后天意外形成的脑损伤, 它的特征是由外力引起的脑功能改变^[1]。创伤性脑损伤最常见的病因是跌倒、道路交通事故、暴力的身体攻击和与体育活动有关的伤害, 在男性的患病率中最高, 也是青年住院最常见原因, 它是 1~45 岁群体残疾和死亡的主要原因, 创伤性脑损伤是目前重大的公共卫生负担之一^[2]。创伤性脑损伤后可能会出现严重的神经系统并发症, 包括癫痫发作、痴呆、阿尔茨海默病和颅神经损伤等。此外, 创伤性脑损伤后人们可能患有各种精神疾病并发症, 有研究发现创伤性脑损伤与高达 1/3 的幸存者的显著不良心理健康结果相关^[3], 已经确定的是, 创伤性脑损伤增加了多种精神障碍, 例如情绪障碍、焦虑症、物质使用障碍、人格改变和认知障碍的风险^[4], 但是创伤性脑损伤与精神分裂症之间的关系目前仍不明确, 现对创伤性脑损伤后精神分裂症发病的风险、

影响因素及机制方面的研究进展进行系统综述。

一、创伤性脑损伤与精神分裂症的风险关系

1. 创伤性脑损伤后精神分裂症的发病风险增加: 目前的研究发现创伤性脑损伤后精神分裂症的发病风险增加, 认为创伤性脑损伤是精神分裂症的危险因素^[5-6]。除早期的两个研究没有发现创伤性脑损伤后精神分裂症总体增加的风险外^[7-8], 目前研究结果多与之相反。如 AbdelMalik 等^[9]对精神分裂症患者的回顾性研究发现, 与一般人群相比, 发病前有创伤性脑损伤的人群精神分裂症的发生率增加。Malaspina 等^[10]报告了创伤性脑损伤和随后精神分裂症风险增加之间的关联, 并且强调不仅创伤性脑损伤增加了精神分裂症的发病风险, 精神分裂症也可能增加创伤性脑损伤的发病风险。有研究还发现了创伤性脑损伤后精神分裂症症状发生的部分规律, 妄想障碍一般在创伤性脑损伤后 1 年内发生,

幻听在创伤性脑损伤后平均起病时间为3~4年^[11],有14%的创伤性脑损伤患者出现精神分裂症的阴性症状^[12]。

近年来最大的一项研究^[6]结果表明创伤性脑损伤后精神分裂症的发病风险增加65%,这项研究通过对113 906名丹麦人随访研究,观察了创伤性脑损伤后的精神分裂症谱系障碍、单相抑郁症、双相障碍和器质性精神障碍的发生率,此研究克服了以前研究的许多限制,如消除召回偏倚、头部损伤队列与背景人口的比较,以及各种混杂因素的调整,发现创伤性脑损伤后所有精神疾病的风险增加。此研究共纳入10 607例精神分裂症患者,其中有1 304人(12%)曾经历过创伤性脑损伤,创伤性脑损伤与精神分裂症的发病风险显著相关(IRR=1.65)。

此研究之前国内外研究观察了创伤性脑损伤增加精神分裂症发病的不同风险率。Malaspina^[10]发现创伤性脑损伤使之后的精神分裂症发病风险增加1倍,Batty等^[13]研究结果显示创伤性脑损伤后精神分裂症患者患病率与无创伤性脑损伤者相比增加了近3倍,在台湾随访研究^[14]中发现精神分裂症的风险在创伤性脑损伤后加倍,但作者不能排除受伤前的精神疾病。Molloy等^[5]的一项Meta分析报道创伤性脑损伤显著增加了精神分裂症后期发展的风险约60%,这与Orlovska等^[6]的结果一致。

2. 创伤性脑损伤严重程度与精神分裂症发病风险的关系:研究发现创伤性脑损伤严重程度增加不会导致随后的精神分裂症发病风险的增加,即创伤性脑损伤和精神分裂症之间没有剂量-反应关系的因果关联,并且认为创伤性脑损伤的某些其他方面,例如创伤的位置或与创伤相关的心理社会压力可能比增加精神分裂症风险严重性的剂量-反应关系更相关^[5]。在此之前,在比较具有创伤性脑损伤的精神分裂症病例与没有创伤性脑损伤的精神分裂症病例的对照的特征研究中,已经注意到了创伤性脑损伤的严重性对精神分裂症影响的缺乏^[11,15]。

二、创伤性脑损伤后精神分裂症发病的影响因素

1. 家族史:有精神分裂症家族史的人群与无精神分裂症家族史的人群相比,创伤性脑损伤之后精神分裂症的发病风险增加。研究发现在具有对精神分裂症遗传易感性的人群中,创伤性脑损伤的作用似乎更大^[5]。创伤性脑损伤的个体中预先存在精神分裂症家族史的精神分裂症发病率增加,因此推测创伤性脑损伤增加了精神分裂症的风险^[16]。精神分裂症家族史可能是功能失调的家庭动态的一个指

标,它使创伤性脑损伤后恢复复杂化并导致精神分裂症的发生^[11]。

目前研究者在家族遗传基因方面对创伤性脑损伤后精神分裂症的发病做了进一步研究,Deighton等^[17]采用聚类算法,探讨精神分裂症与创伤性脑损伤等变量相关的差异,研究表明创伤性脑损伤能影响弱势群体的基因表达,因此创伤性脑损伤在有精神分裂症家族史患者中的发病率更高。早期的研究指出精神分裂症患者亲属中的创伤性脑损伤比对照患者的亲属多,并且说明精神分裂症的基因可能影响创伤性脑损伤的暴露以及后果^[9]。并且发现创伤性脑损伤后患有精神分裂症的风险在具有家族史的个体中最高,认为创伤性脑损伤与精神分裂症的关系涉及精神病的遗传倾向和对大脑环境损害的组合^[18]。

2. 年龄:精神分裂症的发病风险先前已发现在头部损伤后的第1年^[19]和30年^[20]显著增加,没有发现儿童或青少年创伤性脑损伤与精神分裂症更相关^[3]。近年来研究发现创伤性脑损伤发生的年龄与精神分裂症的发病风险较高相关,发现11~15岁年龄段的创伤性脑损伤是精神分裂症发生的最强预测因子,这种年龄效应提示创伤性脑损伤影响了神经发育中特别敏感的时期,所以更容易导致精神分裂症的发展,并且发现精神分裂症的发生率在创伤性脑损伤后的第1年是最高的^[6]。

3. 性别:据统计男性较女性更易发生创伤性脑损伤^[21],但是性别与创伤性脑损伤后精神分裂症发病之间的无相关性^[22]。在Orlovska等^[6]的研究中也发现性别似乎没有与创伤性脑损伤后的精神疾病的风险相互作用,这与以前的几项研究结果一致^[7,23],而早期一项较小的丹麦研究^[8]发现男性创伤性脑损伤后精神分裂症的发病风险较女性有轻微增加,另外也有研究发现女性创伤性脑损伤后精神分裂症的发病风险较男性有轻微增加^[16,24]。

三、创伤性脑损伤增加精神分裂症风险的机制假说

1. 免疫假说:精神分裂症是一种病因学异质性疾病,涉及复杂的相关机制,包括氧化应激和神经炎症。创伤性脑损伤显著增加血脑屏障的渗透性^[25],并可能激活大脑内的小胶质细胞^[26]。这可能允许免疫组分从外周血进入大脑,可能导致神经精神障碍^[27]。此外,已经发现在创伤性脑损伤后,脑组织可以释放到外周血中中枢神经系统反应性抗体^[28]。这种抗体可能在随后的血脑屏障通透性增加期间到

达大脑,这与自身免疫性疾病之前已被认为增加精神分裂症的发病风险的机制一致^[25, 27, 29]。虽然没有发现创伤性脑损伤与自身免疫疾病之间的重大相互作用,但它们仍然作为与精神分裂症相关的独立危险因素。

2. 非免疫假说:然而,创伤性脑损伤的可能有害作用的最突出的假说是非免疫的。研究发现创伤性脑损伤后的精神分裂症与损伤的解剖位置相关^[13, 30]。最一致的发现是外侧和第三脑室的扩大以及颞叶和前额叶中脑容量的普遍减小^[7, 31]。一项神经影像学研究的 Meta 分析发现创伤性脑损伤后背外侧前额叶皮质的和前扣带回激活减弱^[32],其他研究领域包括颞上回、丘脑背核和海马^[33]。此外,已经提出弥漫性轴索损伤破坏涉及精神疾病和情绪调节的神经递质系统^[34]。创伤性脑损伤后造成精神分裂症发病的结果还可能取决于脑组织通过神经可塑性过程恢复的能力,并且这种能力可能取决于损伤年龄^[35],如在 Orlovska 等^[6]的研究中观察到的年龄效应所反映的。创伤性脑损伤的之后精神分裂症的发生也可能是对事故创伤性质^[7]或一些人在创伤性脑损伤后经历的功能缺陷的心理反应^[16, 36]。最近 Ahmed 等^[37]的综述发现创伤性脑损伤造成神经血管内皮功能障碍和血脑屏障通透性过高,这些异常可能通过多种机制参与精神分裂症的认知和行为症状。

四、小结

经系统综述发现,创伤性脑损伤后精神分裂症的发病风险增加,增加的风险率约为 65%。在具有精神分裂症家族史的患者中,创伤性脑损伤后精神分裂症发病风险增高,提示创伤性脑损伤与精神分裂症相关的基因遗传研究可能是今后有效的探究路线。创伤性脑损伤发生在 11~15 岁群体是精神分裂症发病最强的预测因子,这种年龄效应表明创伤性脑损伤影响了神经发育中特别敏感的时期,可能导致精神分裂症的发展,今后的研究应该特别注意这个高危人群。性别与创伤性脑损伤后精神分裂症发病之间的无相关性。创伤性脑损伤后精神分裂症发病的机制假说对精神分裂症病因方面的探讨有一定帮助。未来对创伤性脑损伤后精神分裂症的症状、病程、社会功能等方面进一步研究,将对精神分裂症的预防、治疗、预后等具有更重要意义。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文设计为李晓英、张心华,资料收集为李红梅,论文撰写李晓英,论文修订为张心华,论文审校为邹旭明

参 考 文 献

- [1] Reis C, Wang Y, Akyol O, et al. What's New in Traumatic Brain Injury: Update on Tracking, Monitoring and Treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(6): 11903-11965. DOI: 10.3390/ijms160611903.
- [2] Lytton WW, Arle J, Bobashev G, et al. Multiscale modeling in the clinic: diseases of the brain and nervous system [J]. *Brain Inform*, 2017, 4(4): 219-230. DOI: 10.1007/s40708-017-0067-5.
- [3] Bryant RA, O'Donnell ML, Creamer M, et al. The psychiatric sequelae of traumatic injury [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(3): 312-320. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09050617.
- [4] David A, Fleminger S, Kopelman MD, et al. *Lishman's Organic Psychiatry: A Textbook of Neuropsychiatry* [M]. 4th ed. Chichester, UK: Blackwell Publishing, 2009: 167-279.
- [5] Molloy C, Conroy RM, Cotter DR, et al. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies [J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37(6): 1104-1110. DOI: 10.1093/schbul/sbr091.
- [6] Orlovska S, Pedersen MS, Benros ME, et al. Head injury as risk factor for psychiatric disorders: a nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury [J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(4): 463-469. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13020190.
- [7] Harrison G, Whitley E, Rasmussen F, et al. Risk of schizophrenia and other non-affective psychosis among individuals exposed to head injury: case control study [J]. *Schizophr Res*, 2006, 88(1/3): 119-126. DOI: 10.1016/j.schres.2006.07.001.
- [8] Nielsen AS, Mortensen PB, O'Callaghan E, et al. Is head injury a risk factor for schizophrenia? [J]. *Schizophr Res*, 2002, 55(1/2): 93-98.
- [9] AbdelMalik P, Husted J, Chow EW, et al. Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(3): 231-236.
- [10] Malaspina D, Goetz RR, Friedman JH, et al. Traumatic brain injury and schizophrenia in members of schizophrenia and bipolar disorder pedigrees [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(3): 440-446. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.3.440.
- [11] Fujii D, Ahmed I. Characteristics of psychotic disorder due to traumatic brain injury: an analysis of case studies in the literature [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002, 14(2): 130-140. DOI: 10.1176/jnp.14.2.130.
- [12] David AS, Prince M. Psychosis following head injury: a critical review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76 Suppl 1: i53-i60. DOI: 10.1136/jnnp.2004.060475.
- [13] Arciniegas DB, Harris SN, Brousseau KM. Psychosis following traumatic brain injury [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2003, 15(4): 328-340. DOI: 10.1080/09540260310001606719.
- [14] Zhang Q, Sachdev PS. Psychotic disorder and traumatic brain injury [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2003, 5(3): 197-201.
- [15] Chen YH, Chiu WT, Chu SF, et al. Increased risk of schizophrenia following traumatic brain injury: a 5-year follow-up study in Taiwan [J]. *Psychol Med*, 2011, 41(6): 1271-1277. DOI: 10.1017/S0033291710001819.
- [16] Fann JR, Burington B, Leonetti A, et al. Psychiatric illness following traumatic brain injury in an adult health maintenance organization population [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(1):

- 53-61. DOI: 10.1001/archpsyc.61.1.53.
- [17] Deighton S, Buchy L, Cadenhead KS, et al. Traumatic brain injury in individuals at clinical high risk for psychosis [J]. *Schizophr Res*, 2016, 174(1/3): 77-81. DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.041.
- [18] Kim E. Does traumatic brain injury predispose individuals to develop schizophrenia? [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2008, 21(3): 286-289. DOI: 10.1097/YCO.0b013e3282fbcd21.
- [19] Rapoport MJ. Depression following traumatic brain injury: epidemiology, risk factors and management [J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(2): 111-121. DOI: 10.2165/11599560-000000000-00000.
- [20] Koponen S, Taiminen T, Portin R, et al. Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: a 30-year follow-up study [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(8): 1315-1321. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.8.1315.
- [21] Schmidt AT, Hanten GR, Li X, et al. Decision making after pediatric traumatic brain injury: trajectory of recovery and relationship to age and gender [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2012, 30(3): 225-230. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.11.003.
- [22] Cieslak K, Pato M, Buckley P, et al. Traumatic brain injury and bipolar psychosis in the Genomic Psychiatry Cohort [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171(4): 506-512. DOI: 10.1002/ajmg.b.32350.
- [23] Jorge RE, Robinson RG, Moser D, et al. Major depression following traumatic brain injury [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(1): 42-50. DOI: 10.1001/archpsyc.61.1.42.
- [24] Mortensen PB, Mors O, Frydenberg M, et al. Head injury as a risk factor for bipolar affective disorder [J]. *J Affect Disord*, 2003, 76(1/3): 79-83.
- [25] Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, et al. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(6): 449-456. DOI: 10.1038/nri2529.
- [26] Cederberg D, Siesjö P. What has inflammation to do with traumatic brain injury? [J]. *Childs Nerv Syst*, 2010, 26(2): 221-226. DOI: 10.1007/s00381-009-1029-x.
- [27] Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(12): 1303-1310. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516.
- [28] Zhang Y, Popovich P. Roles of autoantibodies in central nervous system injury [J]. *Discov Med*, 2011, 11(60): 395-402.
- [29] Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study [J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(8): 812-820. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1111.
- [30] Sachdev P, Smith JS, Cathcart S. Schizophrenia-like psychosis following traumatic brain injury: a chart-based descriptive and case-control study [J]. *Psychol Med*, 2001, 31(2): 231-239.
- [31] Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, et al. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study [J]. *Schizophr Res*, 2008, 104(1/3): 44-60. DOI: 10.1016/j.schres.2008.06.023.
- [32] Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia [J]. *Hum Brain Mapp*, 2005, 25(1): 60-69. DOI: 10.1002/hbm.20138.
- [33] Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(8): 811-822. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.91.
- [34] van Reekum R, Cohen T, Wong J. Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2000, 12(3): 316-327. DOI: 10.1176/jnp.12.3.316.
- [35] Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 8): 2197-2221. DOI: 10.1093/brain/awr103.
- [36] Malec JF, Brown AW, Moessner AM, et al. A preliminary model for posttraumatic brain injury depression [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(7): 1087-1097. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.04.002.
- [37] Ahmed S, Venigalla H, Mekala HM, et al. Traumatic Brain Injury and Neuropsychiatric Complications [J]. *Indian J Psychol Med*, 2017, 39(2): 114-121. DOI: 10.4103/0253-7176.203129.

(收稿日期: 2018-01-05)

(本文编辑: 赵静姝)