

# 精神分裂症患者心血管疾病风险因素的研究进展

赵帅<sup>1</sup>,周晓琴<sup>2</sup>

(1. 安徽医科大学医学心理学系,安徽 合肥 230032;  
2. 安徽医科大学附属巢湖医院精神科,安徽 巢湖 238000)

**摘要:**精神分裂症伴随的躯体疾病尤其是心血管疾病是近年来临床医生和研究人员逐渐关注的领域。了解精神分裂症与心血管疾病之间的关系,减轻精神分裂症患者的疾病负担,提高精神分裂症患者的生活质量,是精神科临床工作的重中之重。该综述的目的是概述精神分裂症患者心血管疾病的相关危险因素及潜在的早期诊断方法和预防措施,并讨论了早期发现和预防精神分裂症心血管疾病发生的潜在可行的方法。尽管精神分裂症患者是罹患心血管疾病的高危人群,但目前仍缺乏针对精神分裂症心血管疾病早期发现和预防的具有共识性的治疗指南。精神分裂症患者合并心血管疾病问题需要更多的临床医生和研究人员关注。

**关键词:**精神分裂症;心血管疾病;代谢综合征

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.003

## Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia

ZHAO Shuai<sup>1</sup>, ZHOU Xiaoqin<sup>2</sup>

(1. Department of Psychiatry, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China;  
2. Department of Psychiatry, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu, Anhui 238000, China)

**Abstract:** The presence of comorbid physical illnesses, especially cardiovascular diseases (CVD) in schizophrenia is a growing area of concern in recent years. In order to reduce disease burden, improve quality of life and provide holistic care, it is important to understand the relationship between schizophrenia and CVD. The objective of this review is to explore the extent of CVD problems, relevant risk factors and potential measures for early diagnosis and prevention of CVD among patients with schizophrenia. The potential methods for early detection and prevention of CVD in schizophrenia are also discussed. Though the patients with schizophrenia form a high risk group for CVD, consensus guidelines for early detection and prevention of CVD in schizophrenia are lacking. Comorbidity of CVD in schizophrenia needs more serious attention by clinicians and researchers.

**Keywords:** schizophrenia; cardiovascular disease; metabolic syndrome

精神分裂症是一种慢性精神疾病<sup>[1]</sup>,其死亡率高,除了非自然死亡(如事故或自杀)外,导致精神分裂症患者死亡率过高的主要原因是躯体疾病,包括肿瘤,呼吸系统疾病和心血管疾病。其中,精神分裂症合并心血管疾病是精神分裂症患者死亡率增加的主要原因<sup>[2]</sup>。在过去的十年里,许多学者研究了精神分裂症与心血管疾病的关系,结果显示,精神分裂症与心血管疾病之间存在许多危险因素,包括抗精神病药物的使用<sup>[3,4]</sup>,以及不健康的生活方式(如吸烟、不健康的饮食习惯和久坐行为等)。

### 1 精神分裂症的死亡率和预期寿命

精神分裂症的不良预后往往是导致精神分裂

症患者预期寿命缩短的主要原因。Saha 等<sup>[5]</sup>从 25 个国家中选取 37 项研究通过荟萃分析显示,精神分裂症患者死亡的风险是普通人群的 2.5 倍。Laursen 等<sup>[6]</sup>在北欧国家通过大样本的研究得出,精神分裂症人群的死亡率是正常人群死亡率的 2~3 倍,其预期寿命比普通人群短 15 年左右<sup>[7]</sup>。

**1.1 精神分裂症患者死亡的主要原因** 精神分裂症患者预期寿命缩短的原因可以归结为自然死亡和非自然死亡。精神分裂症患者自然死亡的原因主要包括合并心血管疾病、呼吸系统疾病、癌症和不明原因的疾病,还有患者依从性差、拒绝治疗、不良生活方式、药物滥用和抗精神病药物副作用等<sup>[8]</sup>。非自然死亡主要是由自杀和事故造成的。在精神分裂症的死亡原因中,自然和非自然因素分别占 60% 和 40%<sup>[9]</sup>。因癌症而死亡的精神分裂症患者约占总死亡人数的 7%~21%。其中,肺癌和乳腺癌是精神分

作者简介:赵帅,男,硕士研究生

通信作者:周晓琴,女,主任医师,硕士生导师,研究方向:抑郁症, E-mail:zhouxqlulu@126.com

裂症中最常见的两种恶性肿瘤<sup>[10]</sup>。一项为期 11 年的前瞻性研究显示,在研究选取的 3 470 例精神分裂症患者中,肺癌占男性所有恶性肿瘤的 50%,乳腺癌占女性所有恶性肿瘤的 39%<sup>[11]</sup>。一项为期 7 年的研究报告显示,在选取的 17 600 例精神分裂症患者中,男性和女性精神分裂症患者心血管疾病的标准化死亡比分别为 2.07 和 1.72,男性和女性恶性肿瘤的标准化死亡比分别为 1.24 和 1.32<sup>[12]</sup>。

**1.2 精神分裂症与心血管疾病** 自杀和心血管疾病是精神分裂症患者死亡的两个主要原因。精神分裂症患者自杀和患心血管疾病的风险分别是普通人群 10 倍和 2 倍。有研究指出,50% 的精神分裂症患者曾试图自杀,但只有 10% 的人成功实施<sup>[13]</sup>。所以,我们可以推测,在精神分裂症死亡原因中,心血管疾病是精神分裂症死因中最突出的单个致死原因。

## 2 精神分裂症患者心血管疾病的危险因素

Vancampfort 等<sup>[14]</sup>通过荟萃分析将精神分裂症心血管疾病危险因素分为三组:(1)行为因素如药物滥用,吸烟,不健康的饮食习惯和久坐行为等;(2)不可控因素如抗精神病药物或其他药物的副作用,医疗质量的不平衡,身心健康的分离等;(3)低社会地位如贫穷、缺乏教育等。

**2.1 代谢综合征** 根据美国国家胆固醇教育计划的第三次报告,代谢综合征是心血管疾病多种危险因素中的一个,该报告确定了心血管疾病是代谢综合征的主要临床转归并将代谢征候群定义为心血管疾病的一组危险因素<sup>[15]</sup>。有研究报道<sup>[16]</sup>,代谢综合征的患病率在精神分裂症患者中显著升高,而且与一般人群相比,精神分裂症患者发生代谢综合征的风险也较高。Scigliano 等<sup>[17]</sup>研究表明,精神分裂症是代谢综合征的一个独立危险因素,精神疾病相关精神压力使交感神经过度兴奋进而引起代谢综合征的发生。

**2.2 久坐习惯** 有报道指出<sup>[18]</sup>,大多数精神分裂症患者习惯久坐,他们没有在闲暇时间从事太多的体力劳动或运动。研究发现<sup>[19]</sup>,精神分裂症患者的体力活动水平比普通人群要低。这种久坐的生活方式是精神分裂症患者发生心血管疾病的危险因素。已有报道<sup>[20]</sup>证实精神分裂症患者的久坐行为与心血管疾病的发生存在紧密联系。精神分裂症患者产生久坐行为的可能原因是由于精神分裂症的阴性症状,如缺乏动力或社会退缩、缺乏自省力和住院治疗对活动的监管等。

**2.3 吸烟** 吸烟对心血管系统的危害是显而易见的。

一项荟萃分析<sup>[21]</sup>显示,精神分裂症患者比普通人群更容易吸烟,且吸烟的概率是普通人的 5.3 倍。吸烟在精神分裂症人群中很常见,尤其是男性。一项大型的队列研究<sup>[22]</sup>表明,烟草相关疾病的死亡人数约占精神分裂症总死亡人数的 53%。有研究<sup>[23]</sup>把精神分裂症患者更易吸烟的原因归结为以下几种假说,包括遗传学假说、奖励缺陷综合征假说以及自我药疗假说。其中自我药疗假说指出,精神分裂症患者靠烟雾中的尼古丁作用来改善注意力、信息处理和认知功能的缺陷,并减少抗精神病药物的副作用。

**2.4 抗精神病药物的影响** 抗精神病药物能以多种途径干扰精神分裂症患者的心血管功能。不同类型的抗精神病药物的作用机制不同,并且它们对心血管系统的影响还在研究当中。第二代抗精神病药物比第一代抗精神病药物更容易引起代谢综合征。在第二代抗精神病药物中,奥氮平和氯氮平最容易引起肥胖。如前所述,抗精神病药物可引起代谢综合征,而后者是心血管疾病的一个重要危险因素。已有很多假说阐述了抗精神病药物致代谢综合征和心血管疾病的机制。其中一种假说<sup>[24]</sup>认为,精神分裂症患者自主神经系统功能紊乱是引起心脑血管系统和代谢系统紊乱的主要原因。而服用抗精神病药物会加剧这种紊乱。其原因因为抗精神病药物阻断外周多巴胺和胆碱能受体,增加交感神经活性,并降低迷走神经副交感神经活性。因此,交感神经活动不能被副交感神经活动所抵消,导致脂质和糖代谢控制受损,进而引起血压升高和心律失常。

**2.5 长链 omega-3 脂肪酸的缺乏** 长链 omega-3 脂肪酸是一类长链多不饱和脂肪酸,主要包括  $\alpha$ -亚麻酸、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸,由于脂肪酸碳链远羧基端(即甲基端)第一个双键位于第三位碳原子上而得名。Namara 等<sup>[25]</sup>研究表明,大多数精神分裂症患者体内 omega-3 脂肪酸含量不足,这可能是他们心血管疾病发病率和死亡率增加的原因。其它研究<sup>[26]</sup>也证实了精神分裂症患者红细胞膜表面的多不饱和脂肪酸含量是缺乏的。体内缺乏 omega-3 脂肪酸会增加精神分裂症患者罹患急性冠脉综合征的危险性,同时也增加了第二代抗精神病药物引起高三酰甘油血症和肝脂肪变性的危险性。人体不能合成 omega-3 脂肪酸,只能从含 omega-3 较多的海洋生物(如海藻等)、深海鱼类(如三文鱼、金枪鱼、鳕鱼等)中摄取来补充。

**2.6 精神分裂症与心血管疾病危险因素的遗传因**

素 全基因组关联分析显示 160 个基因位点与心血管病危险因素相关。一项关于基因组学的研究<sup>[27]</sup>探测出 10 个基因位点与精神分裂症和心血管疾病危险因素有关,包括三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、体质量指数、腰臀比和收缩压等。这项研究证实了精神分裂症和心血管疾病危险因素有着共同的基因位点。因此,识别遗传学基础将有助于我们清楚地了解精神分裂症和心血管疾病之间的关联。

### 3 精神分裂症患者心血管疾病的早期监测

精神疾病人群的延迟就诊以及医护人员对精神分裂症患者心血管疾病危险因素的忽视,会延缓精神分裂症患者心血管疾病的早期发现。为了提高精神分裂症患者的生活质量以及减少精神分裂症患者的死亡率,早期诊断显得至关重要。指南<sup>[28]</sup>推荐在精神分裂症患者随访期间,通过监测一些指标来识别心血管代谢失调的危险因素。Unsal 等<sup>[29]</sup>通过实验研究提出三种用于早期发现精神分裂症患者的亚临床动脉粥样硬化性病变和心脏舒张功能障碍的检测方法,分别是:(1)颈动脉内膜中层厚度;(2)踝肱指数;(3)超声心动图。颈动脉内膜中层厚度和踝肱指数是已经确定的早期监测动脉粥样硬化的可靠指标<sup>[30]</sup>。而组织多普勒超声心动图可用于检测心脏舒张功能,对于精神分裂症患者心血管疾病的早期诊断同样起着重要作用<sup>[31]</sup>。

### 4 精神分裂症心血管疾病的预防方法

积极预防心血管疾病的发生可以减少精神分裂症患者的疾病负担并且延长寿命。对于精神分裂症患者来说,心血管疾病的危险因素,如吸烟、久坐不动、不健康的生活方式,肥胖和代谢综合征等,是可以预防的。下面我们讨论一些重要的预防措施。

**4.1 设定锻炼计划,提高身体素质** 适量的运动可以降低精神分裂症患者罹患心血管疾病的风险,并且可以提高精神分裂症患者的生活质量。Scheewe 等<sup>[32]</sup>研究表明,适量的运动可以改善精神分裂症患者的心肺功能,而心肺功能的改善可以降低心血管疾病发生的风险。Heggelund 等<sup>[33]</sup>研究得出,高氧体能训练可以有效地改善精神分裂症患者的体能,从而降低心血管疾病发生的风险。

**4.2 长链 omega-3 脂肪酸的补充** Kris-Etherton 等<sup>[34]</sup>通过随机对照实验证实,补充长链 omega-3 脂肪酸可以减少心血管疾病的发生,并且延缓冠心病患者冠状动脉粥样硬化的进展。其作用机制<sup>[35]</sup>主要集中在以下几个方面:(1)预防室性心律失常;(2)抗凝血作用;(3)抗炎作用;(4)细胞因子和促

细胞分裂剂合成的抑制作用;(5)内皮源性一氧化氮的激活作用;(6)动脉粥样硬化形成的抑制;(7)缓慢降压作用。

由于精神分裂症患者体内普遍缺乏长链 omega-3 脂肪酸,因此通过食用含有 omega-3 脂肪酸丰富的食物如鱼油或它的补给物可以作为精神分裂症患者预防心血管疾病的措施。此外,Mellor 等<sup>[36]</sup>研究发现,精神分裂症患者补充长链 omega-3 脂肪酸后其精神症状和迟发性运动障碍均有所改善。因此,可以推测,长链 omega-3 脂肪酸有助于预防和改善心血管疾病危险因素,同时还可以改善精神症状以及锥体外系反应如迟发性运动障碍等。与此同时,我们也要注意,有报道称,含 omega-3 脂肪酸丰富的食物如油性鱼类或鱼油(通常是鱼肝),其体内含有高的有毒化合物存在,如汞、二噁英、多氯联苯(PCBs)等<sup>[37]</sup>。长期接触二噁英或多氯联苯可能增加人体罹患癌症的风险,同时汞污染可能会引起神经功能损害。另外,omega-3 脂肪酸还会促进血栓形成,增加脑卒中的风险。

**4.3 他汀类药物** 他汀类药物是目前应用最广泛的调节血脂的药物,其在冠心病二级预防中的作用已被肯定。有研究<sup>[38]</sup>表明,他汀类药物对心血管疾病的高风险因素(如高脂血症、高血压或糖尿病)的预防的也有一定益处。由于精神分裂症患者也是心血管疾病的高危人群,因此他汀类药物可作为精神分裂症患者心血管疾病的主要预防方法,尤其适用于服用第二代抗精神病药物的人群。有短期、小样本的研究<sup>[39]</sup>报道指出,他汀类药物对精神分裂症患者心血管疾病有着积极的预防作用。不过,他汀类药物的治疗也有它的局限性,例如,在治疗方案中增加他汀类药物会增加处方药的数量和治疗费用,最终可能会影响治疗的依从性。

### 5 总结

精神分裂症患者由于多方面原因患心血管疾病的风险大大增加。了解精神分裂症患者心血管疾病发生的原因和发病机制将有助于我们有效地减少其发病率。一些危险因素如,心血管疾病和精神分裂症之间的遗传关联性,长链脂肪酸的缺乏和抗精神病药物的作用机制还需要进一步的探索。医护人员应该注意到抗精神病药物的副作用,谨慎选择药物,应首选对患者心血管系统危害最小的药物。定期监测颈动脉内膜中层厚度、踝肱指数或采用多普勒超声心动图可以作为精神分裂症患者心血管疾病监测的早期方法。此外,在精神分裂症发生心血管疾病的风险因素中,体能训练应该比普通

体育锻炼更应值得关注。对于精神分裂症患者心血管疾病的早期预防,他汀类药物和长链omega-3脂肪酸的作用还需要更多的试验数据来证实。

### 参考文献

- [1] FREEDMAN R. Schizophrenia[J]. *N Engl J Med*,2003,349(18):1738-1749.
- [2] CORRELL CU, ROBINSON DG, SCHOOLER NR, et al. Cardio-metabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders:baseline results from the RAISE-ETP study[J]. *JAMA Psychiatry*,2014,71(12):1350-1363.
- [3] BROWN S, KIM M, MITCHELL C, et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia[J]. *Br J Psychiatry*, 2010,196(2):116-121.
- [4] 蔡洪斌,张开武. 精神分裂症共患心血管疾病的研究进展[J]. *临床精神医学杂志*,2012,22(4):281-282.
- [5] SAHA S, CHANT D, MCGRATH J. A systematic review of mortality in schizophrenia:is the differential mortality gap worsening over time[J]. *Arch Gen Psychiatry*,2007,64(10):1123-1131.
- [6] LAURSEN TM, MUNK-OLSEN T, NORDENTOFT M, et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders:a registerbased study comparing mortality in unipolar depressive disorder,bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*,2007,68(6):899-907.
- [7] AZAD MC, SHOESMITH WD, AL MAMUN M, et al. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia[J]. *Asian J Psychiatry*,2016,19:28-36.
- [8] BUSHE CJ, TAYLOR M, HAUKKA J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint[J]. *J Psychopharmacol (Oxford)*, 2010,24(4 Suppl):17-25.
- [9] RINGEN PA, ENGH JA, BIRKENAES AB, et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease—a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions[J]. *Front Psychiatry*,2014,5:137.
- [10] DEAN CE, THURAS PD. Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US national death index[J]. *Br J Psychiatry*, 2009,194(4):360-364.
- [11] TRAN E, ROUILLON F, LOZE JY, et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia:an 11-year prospective cohort study[J]. *Cancer*,2009,115(15):3555-3562.
- [12] BRESEE LC, MAJUMDAR SR, PATTEN SB, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study[J]. *Schizophr Res*,2010,117(1):75-82.
- [13] HENNEKENS CH, HENNEKENS AR, HOLLAR D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease[J]. *Am Heart J*,2005,150(6):1115-1121.
- [14] VANCAMPFORT D, WAMPERS M, MITCHELL AJ, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls[J]. *World Psychiatry*,2013,12(3):240-250.
- [15] American Heart Association. Third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii) final report[EB/OL]. <http://circ.ahajournals.org/content/106/25/3143>.
- [16] ALLISON DB, NEWCOMER JW, DUNN AL, et al. Obesity among those with mental disorders: a national institute of mental health meeting report[J]. *Am J Prev Med*,2009,36(4):341-350.
- [17] SCIGLIANO G, RONCHETTI G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: A novel mechanistic hypothesis[J]. *CNS Drugs*,2013,27(4):249-257.
- [18] VANCAMPFORT D, PROBST M, SCHEEWE T, et al. Lack of physical activity during leisure time contributes to an impaired health related quality of life in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*,2011,129(2/3):122-127.
- [19] FAULKNER G, COHN T, REMINGTON G. Validation of a physical activity assessment tool for individuals with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*,2006,82(2/3):225-231.
- [20] RINGEN PA, ENGH JA, BIRKENAES AB, et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease—a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions[J]. *Front Psychiatry*,2014,5:137.
- [21] DE LEON J, DIAZ FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors[J]. *Schizophr Res*,2005,76(2/3):135-157.
- [22] CALLAGHAN RC, VELDTHUIZEN S, JEYSINGH T, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2014,48(1):102-110.
- [23] WANG J, LI MD. Common and unique biological pathways associated with smoking initiation/progression, nicotine dependence, and smoking cessation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010,35(3):702-719.
- [24] SCIGLIANO G, RONCHETTI G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis[J]. *CNS Drugs*,2013,27(4):249-257.
- [25] MC NAMARA RK, JANDACEK R, RIDER T, et al. Adult medication-free schizophrenic patients exhibit long-chain omega-3 Fatty Acid deficiency: implications for cardiovascular disease risk[J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*,2013,2013:796462.
- [26] DIPASQUALE S, PARIANTE CM, DAZZAN P, et al. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review[J]. *J Psychiatr Res*,2013,47(2):197-207.
- [27] ANDREASSEN O, DJUROVIC S, THOMPSON W, et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors[J]. *The American Journal of Human Genetics*,2013,92(2):197-209.
- [28] DE HERT M, VANCAMPFORT D, CORRELL CU, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation[J]. *Br J Psychiatry*, 2011,199(2):99-105.
- [29] UNSAL C, ALPSOY S, OKTAY TURELI H, et al. Detection of sub-clinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia[J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*,2013,9:1531-1537.
- [30] AGARWAL R, GOSAIN P, KIRKPATRICK J N, et al. Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovascular Ultrasound*, 2012,10(1):47-56.