【临床研究】 ·综 述·

精神分裂症与骨质疏松症

刘 燕[1]，邓红玉[2*]
（上海交通大学医学院附属精神卫生中心 1. 康复科；2. 综合治疗科，上海 201108）

摘要：精神分裂症患者经常伴有各种躯体疾病，其中骨质疏松正日益受到重视。精神分裂症患者的骨质疏松可能与精神分裂症本身相关，更可能与抗精神病药物的应用，尤其是升高催乳素的药物相关，之中也混杂精神分裂症患者的某些不良生活习惯。本文主要综述了精神分裂症患者发生骨质疏松风险及其相关影响因素。

关键词：精神分裂症；骨质疏松；抗精神病药物
中图分类号：R749.3；R681 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)07-0492-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.07.012

Schizophrenia and osteoporosis

LIU Yan[1], DENG Hong-yu[2*]
(*1. Department of Physiatry; 2. Department of Complex Treatment, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201108, China*)

Abstract: Schizophrenia is associated with a greater prevalence of health problems, including osteoporosis and bone fractures. Excessive bone mineral density (BMD) loss is related with schizophrenia itself, and may also with antipsychotic drugs and the drug that increases prolactin. It is also mixed with some bad habits. This review summarizes the risk of osteoporosis in schizophrenia patients and its related factors.

Key words: schizophrenia; osteoporosis; antipsychotic drug

精神分裂症是精神科一类常见而严重的疾病，一般认为其终生患病率约为1%。大部分精神分裂症患者的病程表现为慢性迁延性，在长期的治疗和康复过程中会合并有多种躯体疾病，如肥胖、糖尿病、心血管疾病以及骨质疏松等。临床上，一些比较显见的代谢综合征已受到应有的关注，而隐匿性发展的骨质疏松尚未得到足够重视。骨质疏松常可引起疼痛、造成创伤性或非创伤性骨折，以致发生残疾而严重影响患者的生活质量。医院内发生的骨折更可能成为医患纠纷的一个诱导因素。现知正常人在青壮年后骨质就趋向疏松，众多因素可加快骨质疏松的发展，包括遗传、钙和维生素D缺乏、雌激素不足、老年退行性改变以及甲状腺功能亢进症等疾病。此外诸多药物，如糖皮质激素、抗凝剂及抗精神病药物等也对之有很大影响。近年来针对须长期持续服药的精神分裂症患者与骨质疏松的关系，多项研究已展开。

骨强度由骨质量和骨密度（BMD）这两个重要因素组成。骨质量主要是指骨微结构，而BMD则是指单位体积内矿物质含量（钙、磷是其主要成分）。骨质疏松以BMD减少、骨微结构破坏为特征，而骨强度的70%由BMD决定，因此临床上将BMD测定用作骨强度的替代指标。

1 精神分裂症与骨质疏松

已有多项研究发现精神分裂症患者的骨质疏松发生率明显高于正常人群。Cui等[1]对我国199例

收稿日期：2018-04-13；**修回日期：**2018-06-01
作者简介：刘 燕，副主任医师，康复科主任，研究方向为精神障碍的治疗和康复。
通信作者：邓红玉，副主任医师，研究方向为精神障碍的治疗和康复。

精神分裂症住院患者［平均年龄为（54.5±11.1）岁］以及 107 例健康对照人群［平均年龄为（41.7±11.9）岁］进行跟骨超声波检查。结果发现，精神分裂症患者的骨质疏松及骨量减少的发生率明显高于健康对照组（$P < 0.001$）。精神分裂症患者发生骨质疏松与其年龄、性别及应用药物种类（氯氮平与非氯氮平）相关。事实上，从二十世纪八十年代开始就有学者注意到精神分裂症患者可能更容易发生骨质疏松。Baastrup 等[2]发现，服用抗精神病药物的精神分裂症患者，尽管血钙、镁、磷酸盐及碱性磷酸酶含量正常，但前臂的骨矿物质含量是正常人群的 86%（$P < 0.001$）。Kutsuma[3]对慢性精神分裂症患者进行髂骨穿刺，结果发现，有髂骨组织形态和钙化方面的改变。此外，其他一些对照研究发现，精神分裂症患者的 BMD 较年龄相似的健康对照组差[4-5]。

Stubbs 等[6]进行的一项荟萃分析显示，在精神分裂症患者中低骨量的发生率为 51.7%[95% 可信区间（CI）：43.1% ～ 60.3%]，其中 40.0% 为轻度骨量减少（95%CI：34.7% ～ 45.4%），13.2% 为骨质疏松（95%CI：7.8% ～ 21.6%）；与对照组相比，精神分裂症患者低骨量［比值比（OR）＝ 1.9，95%CI：1.30 ～ 2.77，$P < 0.001$］及骨质疏松（OR ＝ 2.86，95%CI：1.27 ～ 6.42，$P = 0.01$）的发生率较高；年龄及性别与骨质疏松相关，北美地区较欧洲、亚洲地区骨质疏松发生率低，住院患者（60.3%，95%CI：49.6% ～ 70.1%）较住院 / 门诊混合的患者（32.9%，95%CI：21.6% ～ 46.7%）低骨量发生率高。另两项近年发表的荟萃分析均显示，与健康对照组相比，精神分裂症患者发生骨质疏松的情况较多[7-8]。

2　影响因素

2.1　抗精神病药物

动物试验发现，在应用奥氮平 3 ～ 4 周后，小鼠开始出现骨松质体积下降的趋势以及骨连接降低，但 BMD 未见明显改变，而给予利培酮的小鼠其骨松质体积、数量及连接均出现显著下降，BMD 明显较安慰剂对照组差。两组骨皮质均无明显变化[9]。

鉴于绝经期女性及泌乳素瘤患者骨质疏松明显增多，而精神分裂症患者服用抗精神病药物后，同样存在催乳素增高、性激素下降等状况，因此抗精神病药物、激素及骨质疏松之间的关系较早即引起研究者注意。一项对 18 例男性精神分裂症患者的催乳素、性激素及骨质疏松情况的测定分析研究发现，骨质疏松程度与催乳素增高的时间相关[10]。O'Keane 等[11]将 38 例绝经前期女性精神分裂症患者分为两组，分别为服用奥氮平组及其他可升高催乳素的抗精神病药物组，结果发现，催乳素升高与性腺激素的降低、BMD 的下降均相关。另有研究显示，服用经典和非经典抗精神病药物 12 个月后，首发精神分裂症患者较健康对照组骨质疏松的发生率明显增多，尤以服用经典抗精神病药物者为多[12]。于凤玲等[13]对 50 例住院精神分裂症患者进行了为期 2 年的观察，根据对催乳素影响的不同，分为催乳素升高药物组和催乳素抑制药物组，测定患者桡骨 BMD，结果发现，催乳素升高组与催乳素抑制组 BMD 分别改变（－ 0.95±0.88）和（0.27±1.47），两组组间比较差异具有统计学意义（$P = 0.048$），且在随访的 2 年中，2 例股骨颈骨折均发生在催乳素升高组。

另有多项研究围绕激素变化与骨代谢标记物展开。一项纳入 30 例精神分裂症患者的研究，测定了所有患者服用利培酮前及 4 周后的催乳素、性激素及Ⅰ型胶原氨基末端肽（NTX），其中 NTX 作为骨吸收指标[14]。结果显示，在利培酮治疗早期，随着催乳素升高，很多患者表现出骨吸收下降，但在催乳素升高幅度最大的患者中，其骨吸收水平有增加的趋势（$r = 0.33, P = 0.07$）。Chen 等[15]的研究显示，接受抗精神病药物治疗的患者血 β- 骨源交联较未用药组和健康对照组高；骨钙蛋白和 β- 骨源交联与抗精神病药物、精神分裂症、血脂、体质量、年龄、血糖及睾酮等相关，血胰岛素仅与骨钙蛋白呈正相关，雌激素与之呈负相关，因而推测抗精神病药物与骨代谢之间可能通过糖脂代谢异常及胰岛素抵抗作用。然而针对骨吸收标记物抗酒石酸碱性磷酸酶

的一项研究显示，高催乳素血症可抑制性激素从而引起较高的骨转化[16]。

一般认为抗精神病药物引起的催乳素升高可能是导致精神分裂症患者较易出现骨质疏松的原因。抗精神病药物阻断了结节漏斗通路，削弱了多巴胺对泌乳细胞的抑制，导致催乳素的升高，而催乳素的升高抑制下丘脑 - 垂体 - 性腺轴活性，通过反馈调节机制降低性激素（雌激素、睾酮）水平，使性激素对骨质的保护作用减弱，骨组织纤维结构受损，骨矿物质密度减少。

然而，一项涉及 15 431 例精神分裂症患者、3 807 597 例人群对照的研究发现，抗精神病药物的多药治疗是髋骨骨折的危险因素，对接受单药治疗的精神病患者进行分析发现，各药物之间并无差异，髋骨骨折与药物存在剂量相关，而与催乳素增加与否无关[17]。

2.2 精神分裂症

并非所有研究都支持抗精神病药物导致骨质疏松这一观点。Guo 等[18] 调查发现，骨质疏松与抗精神病药物无关，更可能与精神疾病本身有关。尽管已有研究发现即使在年轻的精神分裂症患者中骨质疏松也较健康人群多[19]，但其后对 93 例宽频段超声衰减（BUA）很低的精神分裂症患者与年龄性别配对的正常 BUA 患者进行的调查结果显示，骨质疏松与药物种类、催乳素、性激素、血钙、骨钙蛋白及 NTX 等均无关[20]。此外，有研究发现，在控制了骨质疏松的常见危险因素（包括维生素 D、抗精神病药物及情感稳定剂）后，精神分裂症仍是女性骨质较差的独立危险因素[21]。

有研究显示，精神分裂症中同型半胱氨酸（Hcy）升高与女性 BMD 下降相关，而与男性无关[22]。但另一项研究的结果不同，该研究认为男性 BMD 的下降与同型半胱氨酸相关[23]。有学者认为，精神分裂症致骨质疏松的机制可能与 Hcy 有关[24]。Hcy 可促进破骨细胞形成，抑制破骨细胞的程序性凋亡，同时又能抑制初级成骨细胞的形成，通过增加成骨细胞的氧化应激，诱导成骨细胞的程序性凋亡；并能减少赖氨酸介导的胶原链接，影响骨胶原网状结构的形成，使骨骼脆性增加。

精神分裂症患者中，调节细胞能量平衡的腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）水平下降，而 AMPK 在骨代谢中起重要作用，体外研究显示，AMPK 调节骨细胞功能[25]；动物试验则指出，AMPK α 和 β 亚基缺乏可导致小鼠骨质疏松[26]。

2.3 生活方式

精神分裂症患者较差的生活方式也可能导致骨质疏松。很多精神分裂症患者由于阴性症状的关系，不愿运动，整日呆在室内，且饮食不规律，饮食结构差。受制于我国当前的条件，很多住院的慢性精神分裂症患者基本上也是以接受严格管理的住院治疗为主，运动量少，接触大自然阳光的机会少。

吸烟是骨质疏松与骨折的危险因素之一，精神分裂症患者的吸烟率明显上升。吸烟影响成骨细胞的分裂、增殖及胶原合成，同时会促进皮质激素分泌增多，影响骨骼正常代谢。烟碱还可直接或间接刺激破骨细胞活性，使得血钙、尿钙浓度增加，骨生成减少而破坏增加。

除了吸烟，精神分裂症患者的嗜酒比例也较高。酒精对 BMD 的不良影响有直接和间接之分，通常与成骨细胞、钙调节激素及生长因子等有关。已有研究证实，精神分裂症患者骨质疏松发生率明显高于健康对照组，其中吸烟、嗜酒者骨质疏松及骨折发生率均更高[27]。

骨骼在 20 岁前生长迅速，骨量显著增加，骨小梁与骨密质的 BMD 显著增加，30 岁左右到达顶峰，之后随年龄的增加，骨质流失。因此，青年时期的锻炼及营养至关重要，打好基础，能有效减少之后骨质疏松的发生。精神分裂症好发于青壮年。一项针对青少年精神分裂症患者的调查显示，即使在年轻的精神分裂症患者中，多数患者的血清 1, 25-$(OH)_2D_3$ 水平明显低于正常值[28]，而 1, 25-$(OH)_2D_3$ 为活性维生素 D 的代谢产物，是维持正常钙吸收的必须物

质。维生素 D 除了对钙、磷代谢及骨骼具有调节和维持作用外，目前还被认为与肌力、平衡功能、免疫系统及细胞的增殖与分化息息相关，维生素 D 缺乏可导致肌肉软弱，诱发骨质疏松性骨折。

3 结论

精神分裂症患者骨质疏松的发生率明显高于一般人群，其归因可能是多元的，既与精神分裂症疾病本身有关，也参杂有精神分裂症所致的一些不良生活方式，还可能与抗精神病药物的应用相关。骨质疏松及其后的骨折等并发症会明显影响患者的生活质量，甚至会增高死亡率。关注精神分裂症患者的骨质疏松，改善其生活方式，预防和及时发现骨质疏松症的发生，以期较早地给予干预，已是一门临床新课题。

参考文献：

[1] Cui JY, Liu HQ, Shao J, *et al*. Prevalence, risk factors and clinical characteristics of osteoporosis in Chinese inpatients with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2018, 195(5): 488-494.

[2] Baastrup PC, Christiansen C, Transbøl I. Calcium metabolism in schizophrenic patients on long-term neuroleptic therapy[J]. Neuropsychobiology, 1980, 6(1): 56-59.

[3] Kutsuma K. Bone histomorphometric study of the ilium in psychiatric patients with long term administration of anti-psychiatric drugs[J]. Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi, 1993, 67(7): 583-590.

[4] 侯敏, 唐茂芹, 米国琳, 等. 精神分裂症患者骨密度影响因素研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(12): 1073-1076.

[5] 田丽, 杨媛, 郭新宇, 等. 基于决策树方法分析住院精神分裂症患者骨密度异常的影响因素[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(5): 346-350.

[6] Stubbs B, Gaughran F, Mitchell AJ, *et al*. Schizophrenia and the risk of fractures: a systematic review and comparative meta-analysis[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2015, 37(2): 126-133.

[7] Tseng PT, Chen YW, Yeh PY, *et al*. Bone mineral density in schizophrenia: an update of current meta-analysis and literature review under guideline of PRISMA[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(47): e1967-e1967.

[8] Gomez L, Stubbs B, Shirazi A, *et al*. Lower bone mineral density at the hip and lumbar spine in people with psychosis versus controls: a comprehensive review and skeletal site-specific meta-analysis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2016, 14(6): 249-259.

[9] Li X, Nagy TR. Atypical antipsychotic drugs inhibit trabecular bone accrual in C57BL/6J mice[J]. Int J Body Compos Res, 2013, 28, 11(1): 21-24.

[10] Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, *et al*. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism[J]. Ann Intern Med, 1986, 104(6): 777-782.

[11] O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia?[J]. J Clin Psychopharmacol, 2005, 25(1): 26-31.

[12] Wang M, Hou R, Jian J, *et al*. Effects of antipsychotics on bone mineral density and prolactin levels in patients with schizophrenia: a 12-month prospective study[J]. Hum Psychopharmacol, 2014, 29(2): 183-189.

[13] 于凤玲, 梁英, 刘红燕, 等. 不同第二代抗精神病药对精神分裂症骨密度影响的 2 年随访研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(20): 52-54.

[14] Bishop JR, Rubin LH, Reilly JL, *et al*. Risperidone-associated prolactin elevation and markers of bone turnover during acute treatment[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2012, 2(3): 95-102.

[15] Chen CY, Lane HY, Lin CH. Effects of Antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia: gender differences[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2016, 14(3): 238-249.

[16] Okita K, Kanahara N, Nishimura M, *et al*. Second-generation antipsychotics and bone turnover in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2014, 157(1-3): 137-141.

[17] Sørensen HJ, Jensen SO, Nielsen J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2013, 23(8): 872-878.

[18] Guo P, Wang S, Zhu Y, *et al*. Prevalence of osteopenia and osteoporosis and factors associated with decreased bone mineral density in elderly inpatients with psychiatric disorders in Huzhou, China[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2012, 24(5): 262-270.

[19] Renn JH, Yang NP, Chueh CM, *et al*. Bone mass in schizophrenia and normal populations across different decades of life[J]. Bio Med Central Musculoskelet Disord, 2009, 1(10): 1-1.

（下转第 501 页）

cancer[J]. N Eng Med, 2006, 354(3): 270-282.
[19] Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, *et al*. Conjugate dequineoestrogen and breast cancer incidence and mortality inpostmenopausal women with hysterectomy: extended follow-upof the women's health initiative randomizedtrial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5): 476-486.
[20] Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the million women study[J]. Lancet, 2003, 362(9382): 419-427.
[21] Fournier A, Berrino F, Clavel- Chapelon F. Unequal risks forbreast cancer associated with different hormone replacementtherapies: results from the E3N cohort study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 107(1): 103-111.
[22] Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in post-menopausal women using estradiol-progestogen therapy[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(1): 65-73.
[23] de Villiers TJ, GassML, HainesCJ, *et al*. Global consensusstatement on menopausal hormone therapy[J]. Climacteric, 2013, 16(2): 203-204.
[24] 张树丽, 周吉海. 妇科恶性肿瘤术后的卵巢缺失综合征与激素替代治疗[J]. 日本医学介绍, 2003, 24(11): 513-514.
[25] Rosendaal FR，Vessey M，Rumley A，*et al*. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis[J]. Br J Haematol, 2002, 116(4): 851-854.
[26] 赵延华, 吴佳捷. 激素替代疗法与静脉血栓栓塞的研究现状[J]. 国外医学妇产科学分册, 2002, 29(4): 245-247.
[27] Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynecological cancer[J]. Maturitas, 2010, 65(3): 190-197.
[28] 胡小红, 兰鹰, 陈菊, 等. 上皮性卵巢癌术后激素替代治疗对肿瘤预后的影响[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2016, 3(10): 149-150.
[29] Hein A, Thiel FC, Bayer CM. Hormone replacement therapy andprognosis in ovarian cancer patients[J]. Eur J Cancer Prev, 2013, 22(1): 52-58.
[30] Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis[J]. Eur J Cance, 2014, 50(9): 1628-1637.
[31] Kokka F, Brockbank E, Oram D, *et al*. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (12): CD007926-CD007926.

（责任编辑：雷　玲）

（上接第 495 页）

[20] Renn JH, Yang NP, Chou P. Effects of plasma magnesium and prolactin on quantitative ultrasound measurements of heel bone among schizophrenic patients[J]. Bio Med Central Musculoskelet Disord, 2010, 17(11): 35-35.
[21] Partti K, Heliövaara M, Impivaara O, *et al*. Skeletal status in psychotic disorders: a population-based study[J]. Psychosom Med, 2010, 72(9): 933-940.
[22] Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, *et al*. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the hordaland homocysteine study[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(1): 88-94.
[23] Levine J, Belmaker RH. Osteoporosis and schizophrenia[J]. Am J Pchychiatry, 2006, 163(3): 549-550.
[24] 蒲嘉骐, 郝杰. 特殊人群骨质疏松症研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(6): 737-741.
[25] Radaei F, Darvishi A, Gharibzadeh S. The correlation between osteoporosis occurrences in both schizophrenia and Parkinson's disease[J]. Front Neurol, 2014, 5(6): 83-83.
[26] Jeyabalan J, Shah M, Viollet B, *et al*. AMP-activated protein kinase pathway and bone metabolism[J]. J Endocrinol, 2012, 212(3): 277-290.
[27] Jung DU, Kelly DL, Oh MK, *et al*. Bone mineral density and osteoporosis risk in older patients with schizophrenia[J]. J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(4): 406-410.
[28] Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viard M, *et al*. Children and adolescents with severe mental illness need vitamin D supplementation regardless of disease or treatment[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2011, 21(2): 157-161.

（责任编辑：王　佳）