

精神分裂症的 临床分期和干预策略

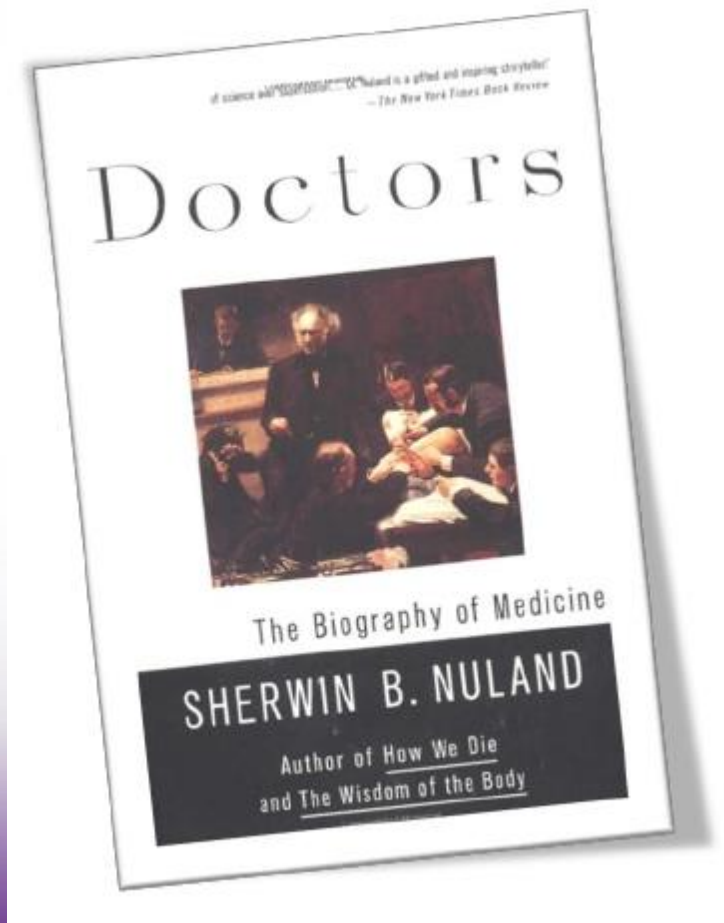
北京大学第六医院

司天梅



病程 — 治疗的基础

- 美国著名的外科医生、作家和教育家Sherwin B. Nuland在他的医学名著《医生们》中写到：



.....作为一名医生，要想有效地治疗一种疾病，我需要了解疾病发生在某个患者体内的原因，疾病起源的部位，它所产生的破坏，以及**疾病发展的进程**，这决定了它是否能够被治疗；基于这些了解，我才可以诊断病情、制订治疗方案以及评估治疗结果

从病程到临床分期



Disease Staging Clinical
And Coded Criteria

Version 5.26

Editor
Joseph S. Gonnella, MD

Associate Editors
Daniel Z. Louis, M.S.
Marvin Vincent E. Gozum, M.D.
Clara A. Callahan, M.D.
Cathleen A. Barnes, RHIA, CCS

Copyright © 1999-2009 Thomson Reuters. ALL RIGHTS RESERVED.

什么是临床分期？

临床分期作为一种分级系统，主要是按照诊断结果将需要相似治疗并且有相似预期结果的患者归为一类人群。它可以用来作为临床同类型患者的护理质量评定，临床结果分析，资源利用率的回顾，代替治疗的疗效评定，以及医院权限认证等的依据

临床分期具有重要的临床意义，在临床中应用广泛

- **肝癌**：通过分期对肝细胞外体积分数进行评估，有望提供一种检测肝磁场强度的无创方式¹
- **食道癌和胃癌**：对食道癌和胃癌进行具体的分期说明，能够精准有效地实施治疗²
- **炎性乳腺癌**：反映了转移性乳腺癌的多样性，并且比之前能够更有效，精准的治疗³
- **黑色素瘤**：针对不同阶段实施分别地治疗方案，达到更有效的治疗⁴
- **真菌疾病**：欧洲癌症研究组织建议对真菌疾病进行分期，能更从病理学的角度更好的实施治疗⁵

1..S.L. Guo, et al. Clinical Radiology 72 (2017) 242e246.

2. Thomas W. Rice, et al. Esophageal cancer staging recommendations: clinical 915.

3.. Tamer M Fouad, et al. www.thelancet.com/oncology Vol 18 April 2017.

4.. A. Testori et al. EJSO 43 (2017) 544e560.

5. Franz Trautinger, et al. European Journal of Cancer 77 (2017) 57e74.





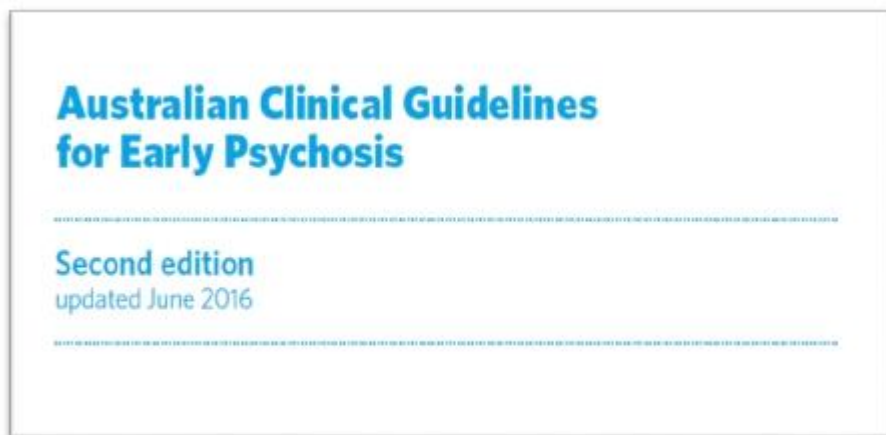
精神分裂症

最新临床分期是什么？

有何重要意义？



最新澳新指南提出新型精神分裂症分期理论

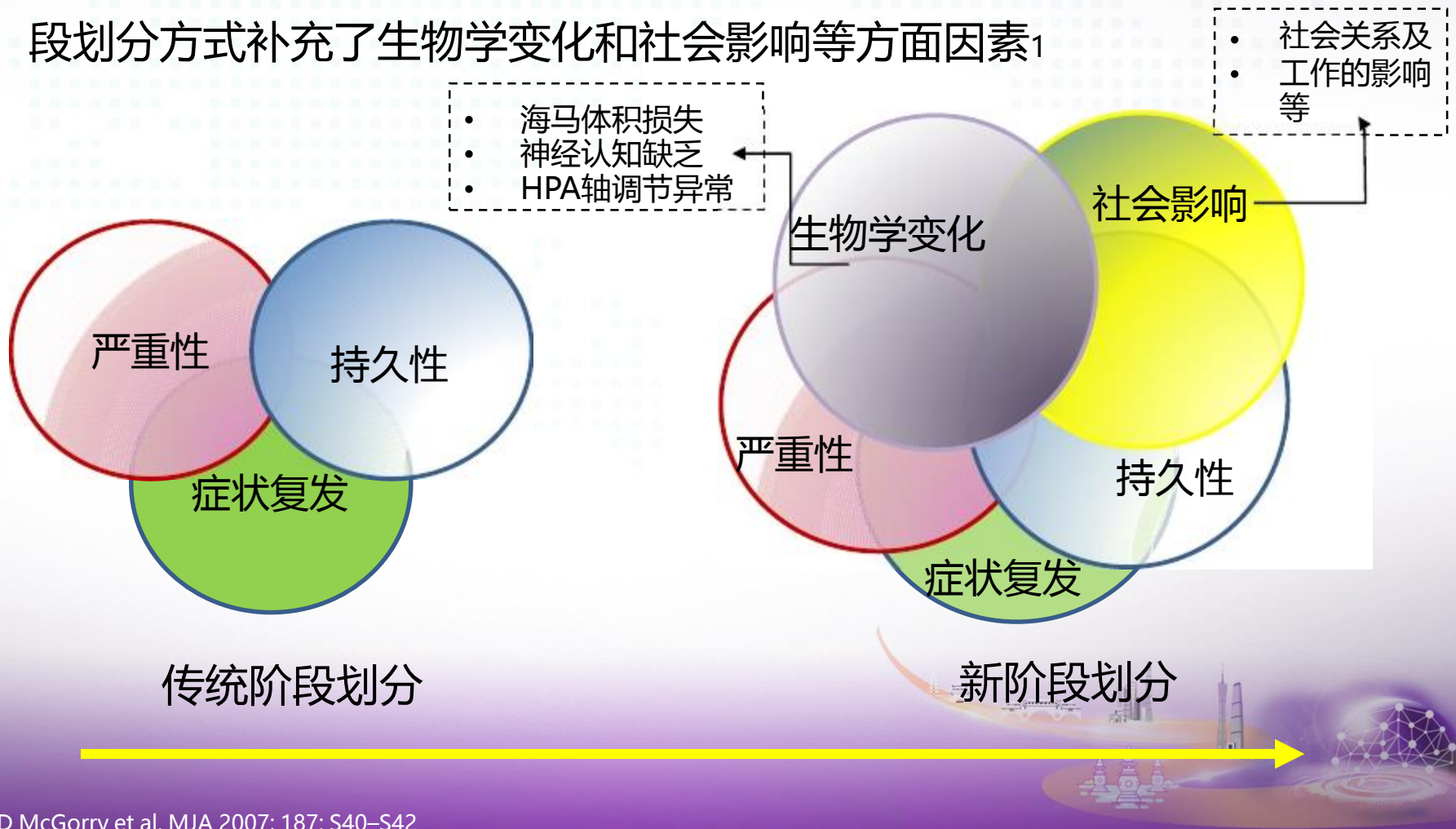


- 2016年，澳大利亚国家青少年心理健康中心发布了《澳大利亚早发性精神病临床指南（第二版）》。同年，皇家澳大利亚和新西兰精神病医师学院发布了《精神分裂症及相关疾病临床实践管理指南》。在这两部新发布的指南中，均将临床分期模式（The Clinical Staging Model）作为划分精神分裂症阶段新的依据^{1,2}

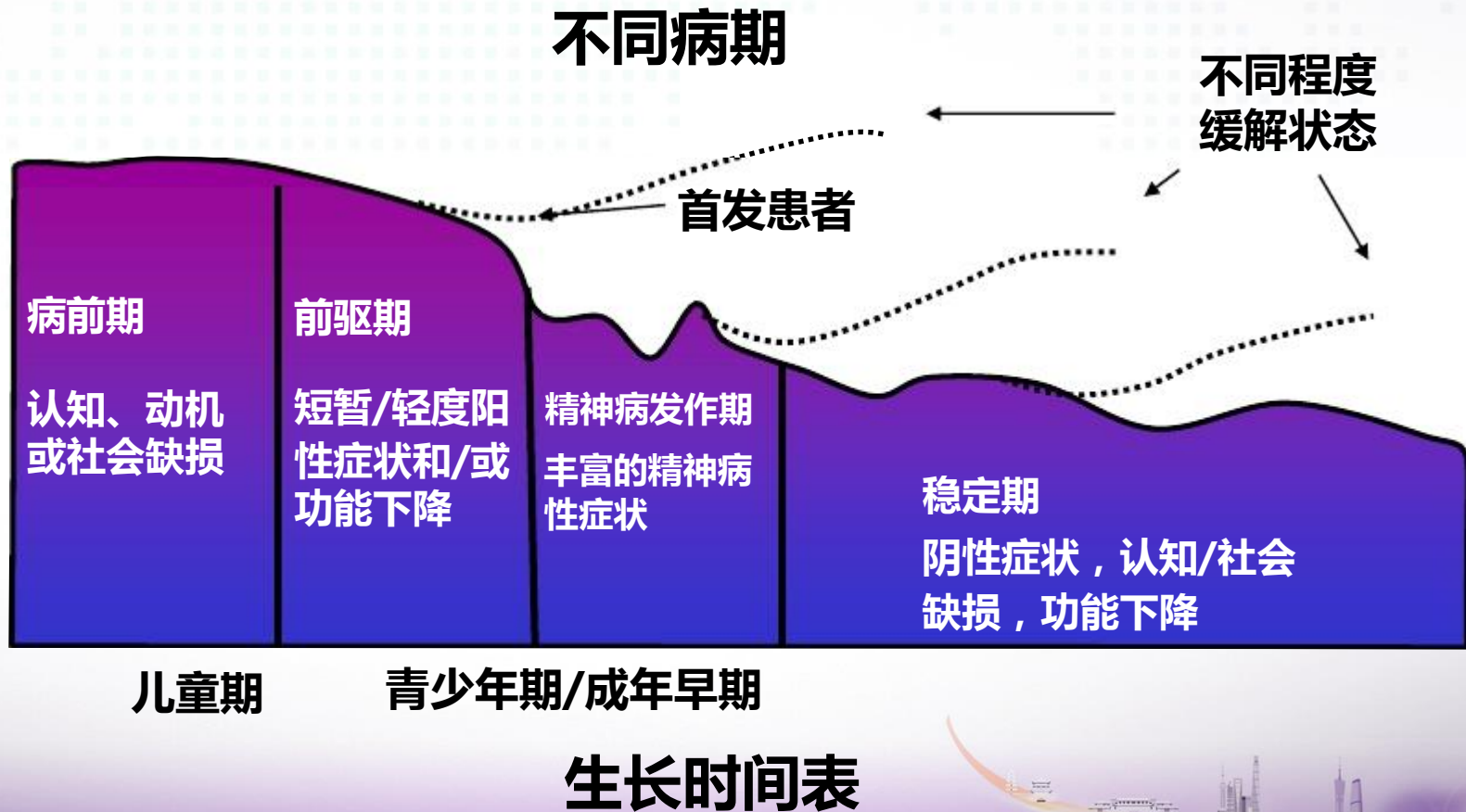


新的分期方式考量了更多的临床相关因素

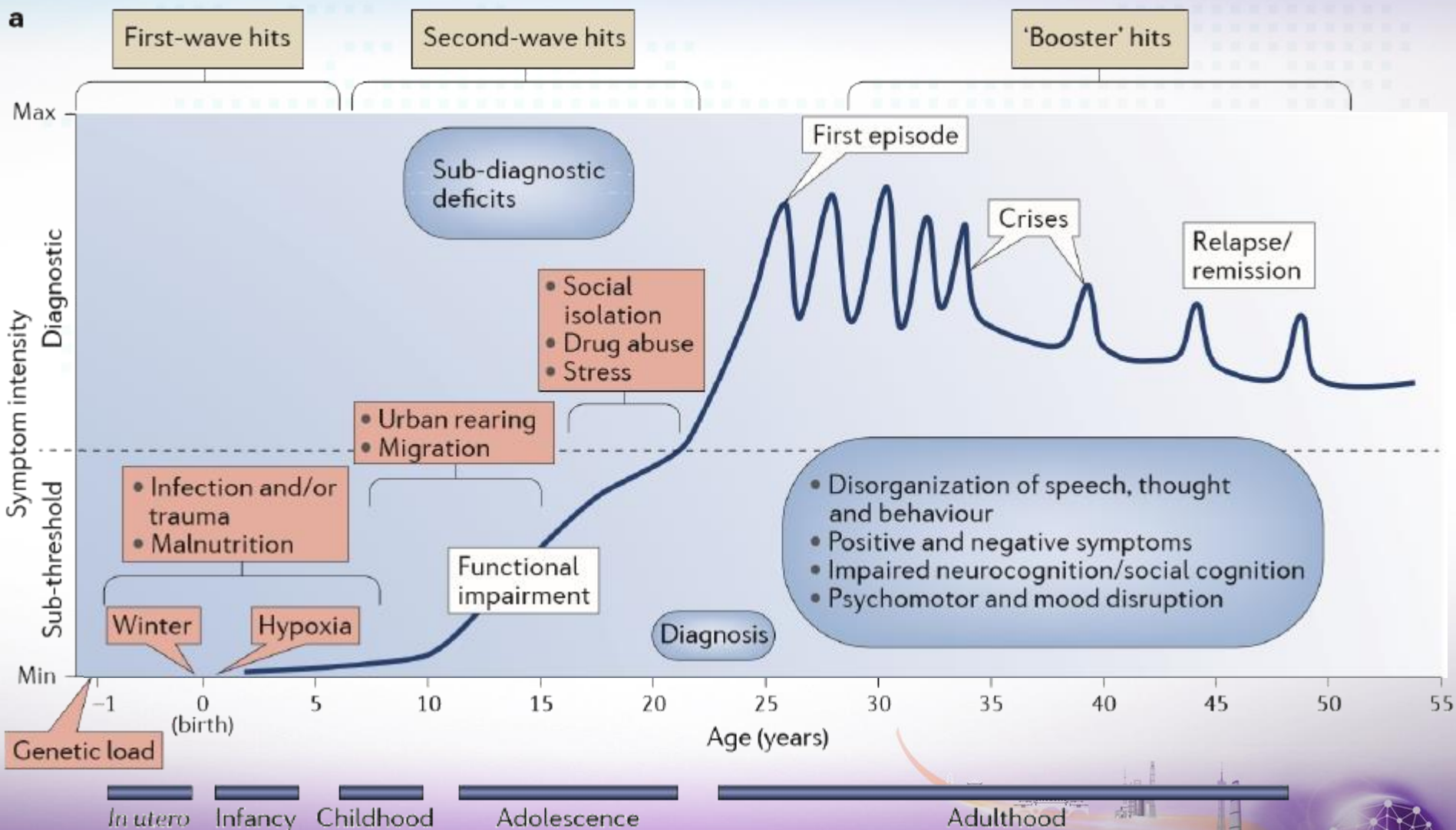
- 与传统的基于症状严重程度、持续性、复发的阶段划分方式相比，新的阶段划分方式补充了生物学变化和社会影响等方面因素¹



精神分裂症的病程和临床分期



精神分裂症的发病和临床分期



影响精神分裂症分期的新型生物标记物



• 认知生物标记物¹

认知因素作为精神疾病中检测的一项重要指标，主要集中在神经认知



• 大脑结构生物标记物

越来越多的临床证据表明，脑结构的变化与精神病发作时的症状紧密关联



• 睡眠和生物钟标记物

绝大多数精神性疾病会破坏睡眠，影响到睡眠周期



• 神经内分泌生物标记物

在精神病中一项受损的能力，无论是在心理还是生物学水平，在神经疾病的发展和维持中起到关键性作用的一项指标



• 炎性和氧化应激生物标记物

从病理生理学的角度，炎症发展在主要的精神性疾病中作用愈发显著



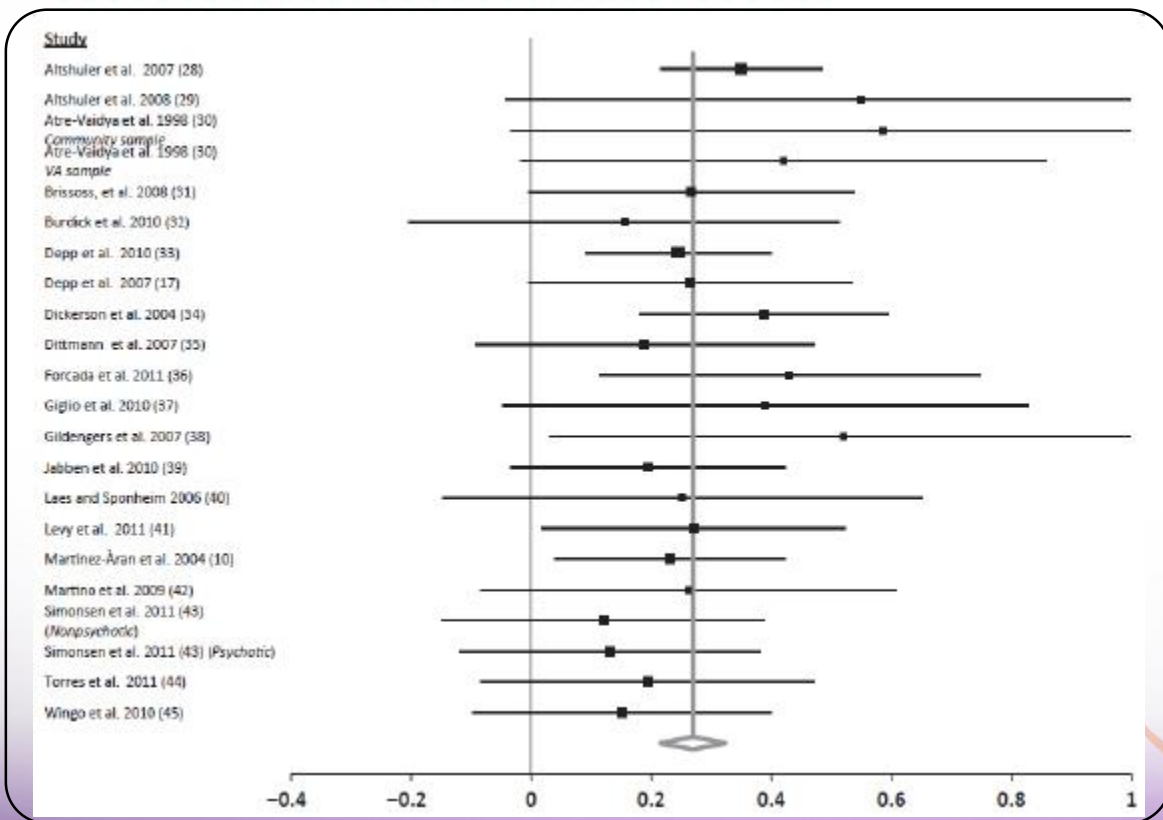
• 脂肪酸标志生物标记物

磷脂作为细胞膜主要的结构成分，并且大脑干重的60%都由磷脂组成，多不饱和脂肪酸（PUFAs）在生理功能上发挥主要作用



认知能力损害对精神病性特征的影响

- 一项基于双相障碍研究，对认知能力与日常机能关系的荟萃分析显示：
认知功能与精神性疾病关系紧密¹



研究方法：

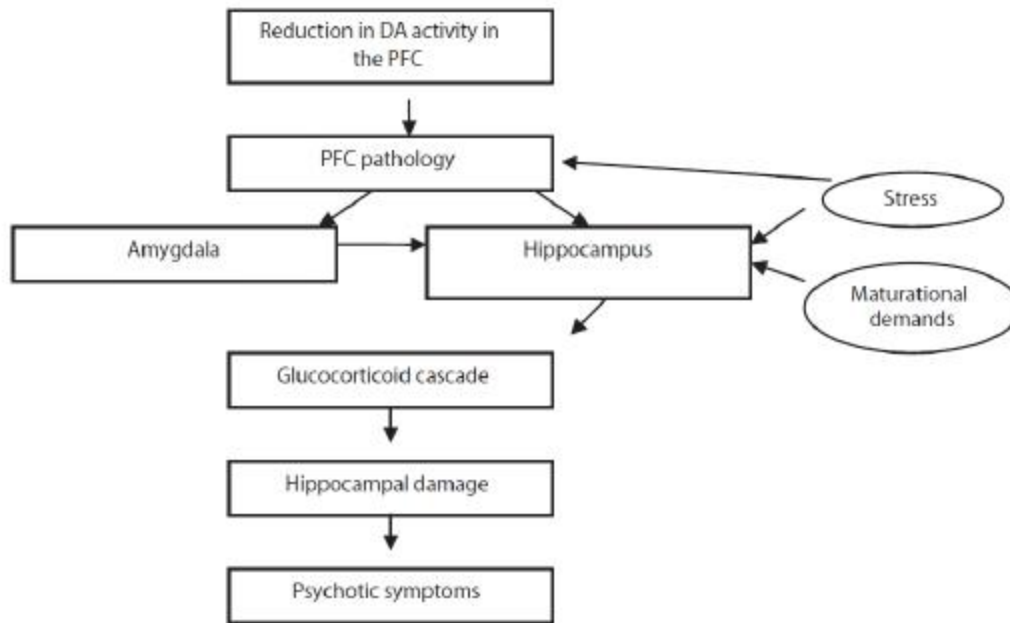
从最初的486篇文献中，筛选出22篇符合要求的文献进行研究，其中包含了1344名参与者，计算了11个认知领域和4种形式运动机能的关联系数，同时关注研究的样本人群，临床分期以及研究设计的类型。

1. Depp CA, et al. Bipolar Disorders 2012; 14: 217–226.



应激对精神分裂症发病及脑功能变化的影响

- 一项涉及到精神应激，海马体，HPA轴和精神分裂症之间关系的回顾性研究，特别是对HPA轴功能失调与精神分裂症之间的关系。研究显示：精神分裂症患者体内的HPA轴是普遍失调的，并且应激增加很有可能导致精神分裂症¹



研究结果：

在前额皮质异常所导致的精神病模型中，多巴胺活性下降或者外界应激影响，导致前额皮质异常，进而影响到大脑内海马体受损，最终导致精神病的发生。

DA：多巴胺 PFC：前额皮质

结论：精神病的发作很可能与精神应激以及大脑内海马体的改变有关，未来的研究可以更多的关注到大脑内结构的改变与精神病的关系，进而更好地预防和应对精神病的发作。

精神分裂症起病的环境和社会因素

Articles



Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep phenotyping-based study

Beata Stepniak, Sergi Papiol, Christian Hammer, Anna Ramin, Sarah Everts, Lena Hennig, Martin Begemann, Hannelore Ehrenreich

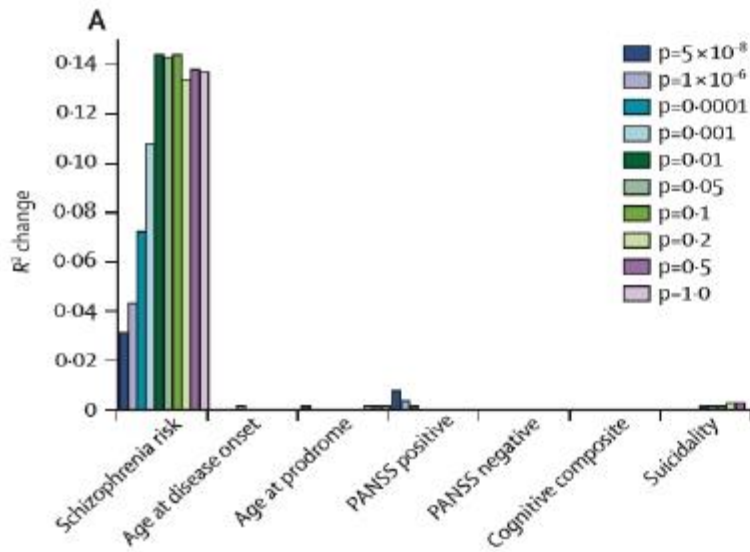
Summary

Background Schizophrenia is caused by a combination of genetic and environmental factors, as first evidenced by twin studies. Extensive efforts have been made to identify the genetic roots of schizophrenia, including large genome-wide association studies, but these yielded very small effect sizes for individual markers. In this study, we aimed to assess the relative contribution of genome-wide association study-derived genetic versus environmental risk factors to crucial determinants of schizophrenia severity: disease onset, disease severity, and socioeconomic measures.

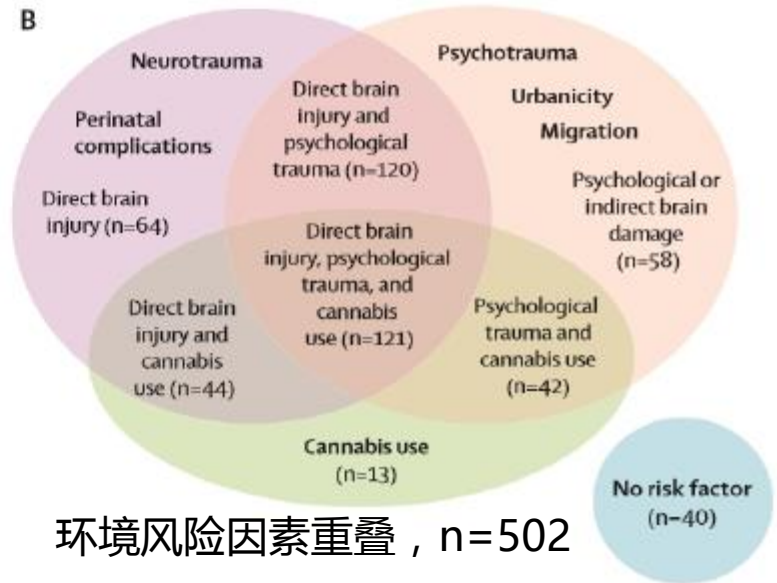
Lancet Psychiatry 2014;
1: 444-53

Published Online
October 22, 2014
[http://dx.doi.org/10.1016/
S2215-0366\(14\)70379-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70379-7)

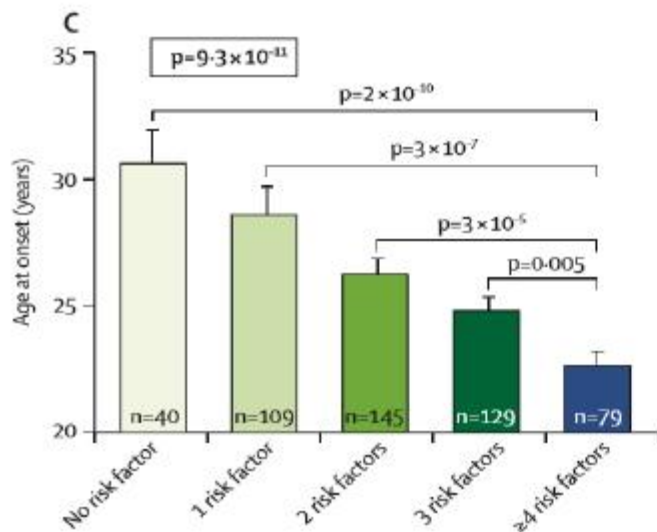




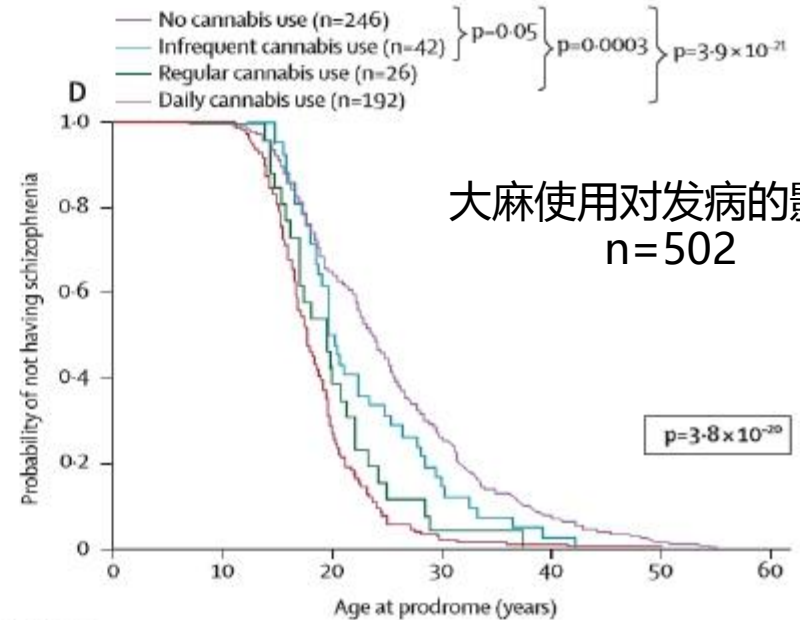
遗传因素的贡献，n=1067(1169)



环境风险因素重叠，n=502



环境风险因素对起病年龄的影响
n=502



大麻使用对发病的影响
n=502

Number of individuals per age group

	0	1	2	3	4	5	
No cannabis use	0	1	87	94	45	15	4
Infrequent cannabis use	0	0	21	15	5	1	0
Regular cannabis use	0	0	16	9	1	0	0
Daily cannabis use	0	1	137	50	2	1	1

环境和社会风险因素对精神分裂症的影响

	No risk factor (n=37-40)*	One risk factor (n=93-109)*	Two risk factors (n=132-145)*	Three risk factors (n=115-129)*	Four or more risk factors (n=70-79)*	p value (χ^2 , H, F)†	p value (χ^2 , J)‡
Disease variables							
Age at disease onset (years)	30.66 (7.68)	28.72 (9.34)	26.20 (7.42)	24.84 (5.64)	22.59 (5.21)	<u>p=9.3×10⁻²¹</u> (H=52.82)	<u>p=5.2×10⁻¹²</u> (J=36068.0)
Age at prodrome (years)	28.34 (7.97)	26.07 (9.32)	23.28 (7.82)	21.58 (6.15)	19.40 (5.26)	<u>p=2.9×10⁻¹⁰</u> (H=50.46)	<u>p=5.6×10⁻¹²</u> (J=28005.5)
Positive score on PANSS§	13.05 (6.32)	13.50 (6.50)	13.16 (5.61)	13.84 (6.24)	12.63 (5.94)	p=0.650 (H=2.47)	NA
Negative score on PANSS§	18.31 (7.37)	17.71 (7.87)	18.88 (7.58)	17.48 (6.66)	16.37 (7.29)	p=0.189 (H=6.13)	NA
Cognitive composite¶	-0.10 (0.85)	-0.02 (0.88)	-0.02 (0.85)	0.19 (0.77)	0.26 (0.74)	p=0.916 (F=0.24)	NA
Suicidality	8 (20.0%)	36 (33.6%)	50 (35.2%)	48 (37.5%)	32 (41.0%)	p=0.229 (χ^2 =5.63)	p=0.039 (χ^2 =4.27)
Sociodemographic variables							
Education (years)**	13.71 (3.03)	13.48 (3.38)	12.24 (3.11)	11.93 (2.67)	10.93 (2.56)	<u>p=2.3×10⁻⁸</u> (H=41.34)	<u>p=7.7×10⁻¹⁰</u> (J=34112.5)
Unemployment	7 (17.5%)	33 (30.8%)	60 (42.3%)	55 (43.0%)	45 (57.0%)	<u>p=0.0002</u> (χ^2 =22.34)	<u>p=6.8×10⁻⁶</u> (χ^2 =20.24)
Number of hospital admissions§	6.95 (9.80)	7.32 (7.77)	7.39 (7.38)	8.75 (12.05)	8.15 (7.94)	<u>p=0.001</u> (H=19.08)	<u>p=2.1×10⁻⁶</u> (J=56421.0)

Data are uncorrected means (SD) or n (%). NA=not applicable (no trend in data). *Because of missing data, sample sizes vary. †For statistical analysis, the Kruskal-Wallis H test or χ^2 test was used, and for normally distributed data ANOVA was used. Significance values are displayed uncorrected, and p values withstanding Bonferroni correction are underlined. ‡To test for statistical trends, the Cochran-Armitage test (qualitative traits) or the Jonckheere-Terpstra test (quantitative traits) was used. Significance values are displayed uncorrected, and p values withstanding Bonferroni correction are underlined. §Corrected for duration of disease (standardised residuals after linear regression). ¶||Corrected for age, PANSS negative, and chlorpromazine equivalent (standardised residuals after linear regression). ||Suicidality=individuals who have attempted suicide in the past. **Education refers to the total number of years spent to achieve the highest individual qualification; people presently in education excluded.

Table 3: Effect of an accumulation of environmental risk factors on measures of disease severity and socioeconomic functioning in male patients with schizophrenia

- 环境风险因素越多，起病年龄越早，自杀风险越高，疾病预后越差，患者社会功能损害越严重。

对治疗的意义？



新的临床分期及新分期下的精分治疗策略

- 在新的划分标准下，精神分裂症被分为0-4共8个阶段。同时，基于不同的临床阶段，应采用不同的治疗策略¹

临床分期	定义
0	精神病风险增加，目前没有临床症状
1a	精神病方面微弱的或者不明确的症状表现，包括神经认知缺乏；微弱的功能变化或者衰退
1b	超高的精神病风险 变弱的或者域下的症状，弱化的神经认知变化或者运动功能下降或者慢性且糟糕的运动机能（来自SOFAS的数据分析，前12个月，运动机能下降30-50%）
2	首发精神障碍，由弱变强的症状以及神经认知缺乏和功能减退（据GAF量表约30-50%），完全达到阈值；包括急性发作和早期恢复期
3a	首发期后不完全的症状缓解
3b	精神障碍循环或者复发，靠治疗来稳定，从GAF量表级别看，首发期过后，低于GAF量表的最好级别
3c	受疾病影响，临床范围内多重症状复发和弱化
4	严重的，长久顽固的疾病，可以按照神经认知和残疾标准的症状判定

I- 前驱期相关治疗策略

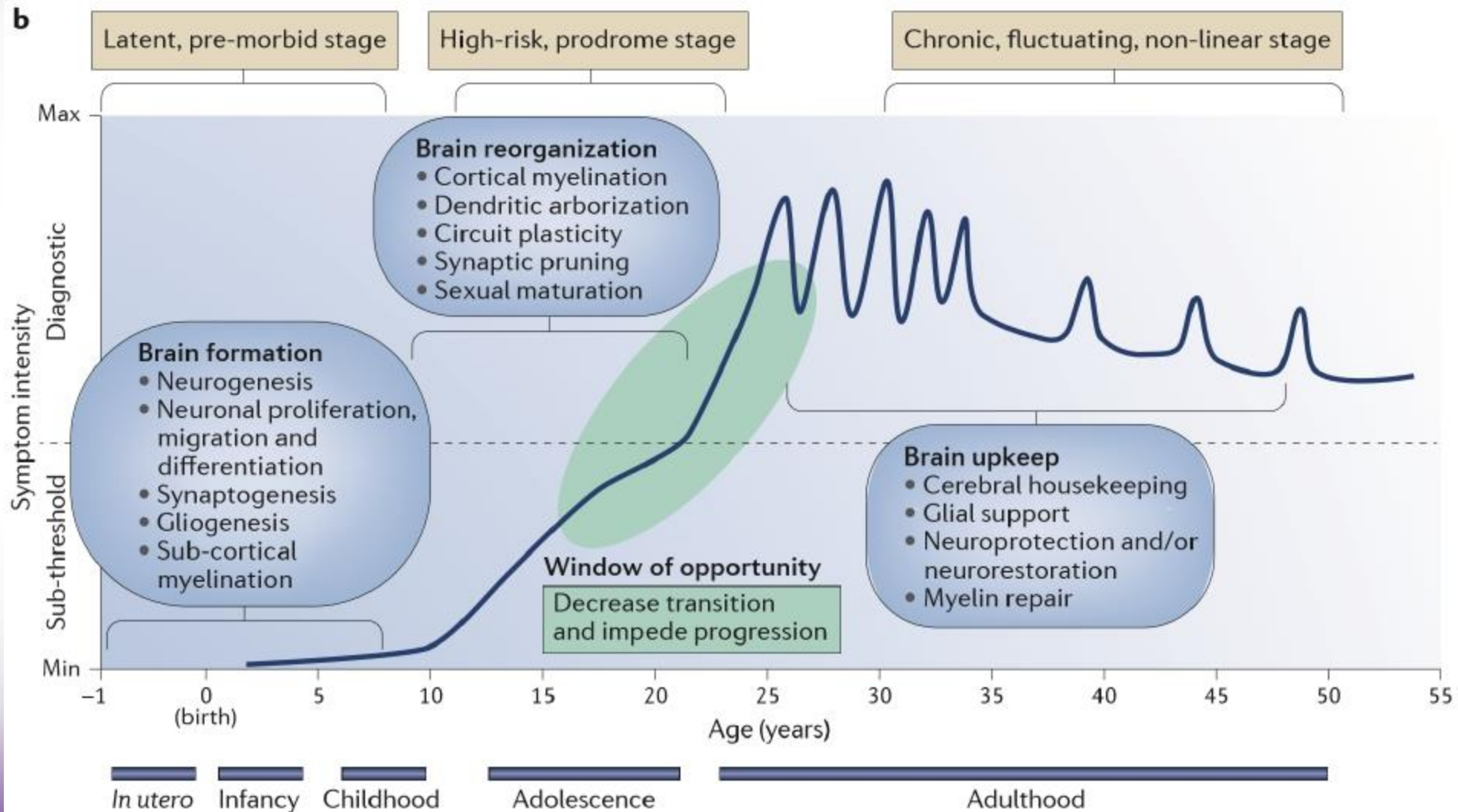
II- 首发至前3年的治疗策略

III- 慢性精神分裂症治疗策略


SOFAS: 社会和职业功能评估量表; GAF: 整体运动功能评估.

1.C Galletly et al. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2016, Vol. 50(5) 410-472.

精神分裂症患者的大脑病理病程



精神分裂症的预防性干预改变精神分裂症病程

- 预防性干预药物---临床研究：
 - omega-3多聚不饱和脂肪酸 (PUFAs)
 - 抗精神病药 +/-, 疗效/安全性
 - 抗精神病药联合认知行为治疗(CBT)
 - 预防性干预药物---临床前研究：
 - omega-3多聚不饱和脂肪酸 (PUFAs)+抗氧化剂/免疫调节剂
 - 抗抑郁药，抗焦虑药，神经递质调节剂；
 - 细胞间蛋白调节剂，改善神经环路的功能连接
 - 保护高危个体，减少环境危害及对高危个体的负性影响：
 - 提高个体对应激的复原力
 - 减少娱乐性药物滥用和减轻其后果
 - 心理社会干预，促进社会整合与社会认知
- 
- 延缓发病时间；
减少发作次数；

前驱期阶段干预方式一览¹

前驱期	目标人群	潜在干预措施	生物学指标和内在的标志
0	原发病患的一级亲属（尤其年龄在12-25）	提高心理健康干预，家庭干预，药物干预和主要的认知能力训练	特征标志物和内在表型，如平稳追求眼球运动，烟酸灵敏度，双眼竞争，前脉冲抑制，失配消极性，嗅觉缺陷和HPA失调标记物
1a	在青少年和新兴成年人群中发现，初级保健医生，学校辅导员推荐，以及自我和家属转介	心理健康认知和急救；心理辅导支持解决问题；家庭心理教育；锻炼；减少物质滥用	根据样本量，可行的特征和待选声明
1b	教育转介机构，基层医疗，急救单位，福利机构，药物和酒精机构，警察和法医服务推荐，以及自我和家属转介	家庭心理教育；个人和组织CBT；认知修复和社会认知干预；活性物质滥用减少；神经保护（如 ω -3等候选药物）	烟酸敏感性，叶酸状态，氧化应激标记物，MRI和MRS变化，HPA轴失调

I-前驱期治疗原则

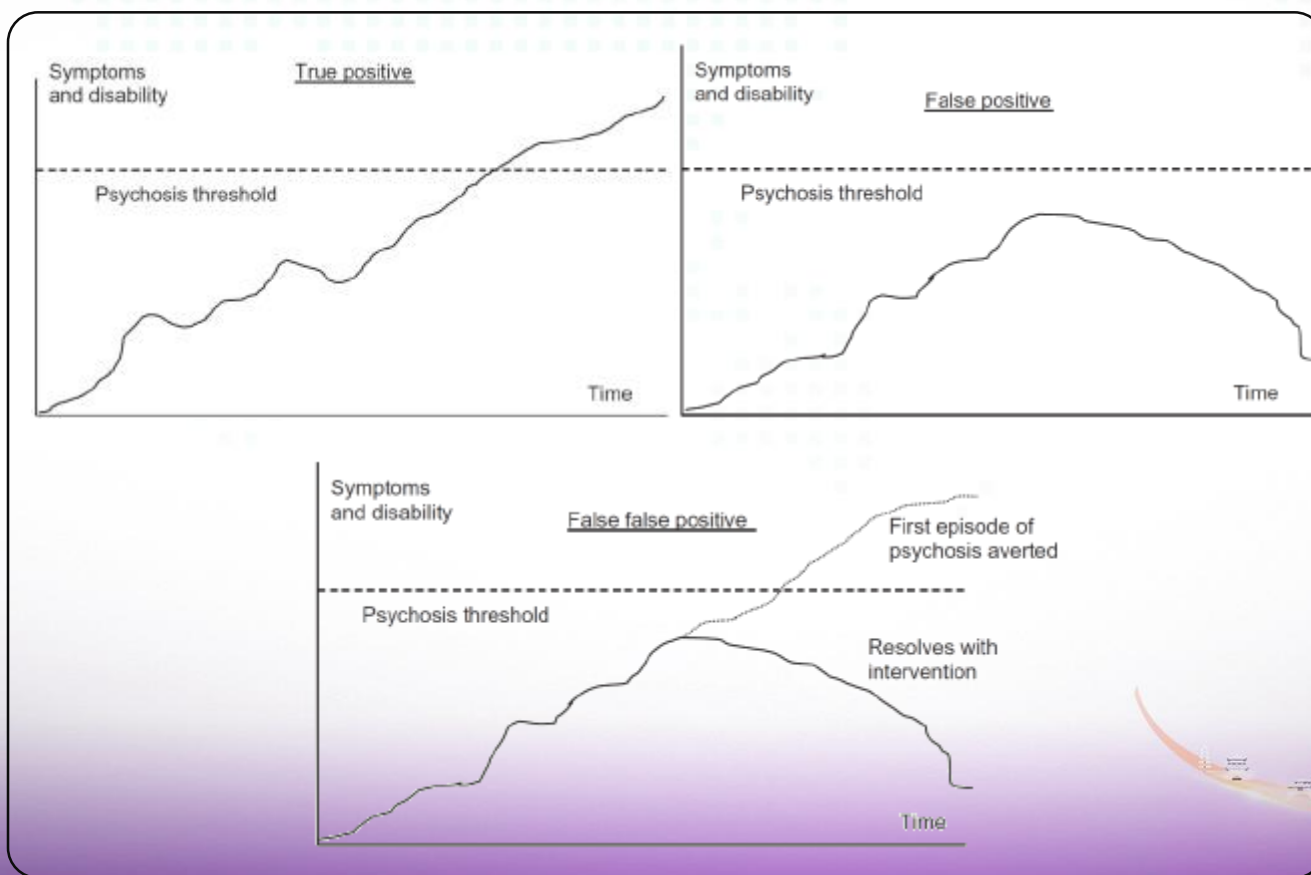


- 关键的生物学干预旨在调整可塑性和控制凋亡，以预防和减少转变成精神病的风险
- 可使用抗精神病药物和认知干预来预防精神病的发生
- 前驱期使用低剂量的抗精神病药或者安慰剂，能够取得更好的社会心理学效果
- 越来越多的证据表明，为了控制凋亡进程以及由氧化应激带来的损害，前驱期的治疗是必要的
- 早发现，早治疗，越早治疗疗效越佳



前驱期实施有效的干预，可有效避免疾病的转化

- 一项基于高精神疾病发病风险青少年的回顾性研究结果表明：对有可能发作的精神病患者前期实施有效的干预，能够有效避免精神疾病的发生¹



True positives: 表面上看具备精神病患的前驱症状，并且事实上也发展成了精神病患；
False positives: 表面上看具备精神病患的前驱症状，但是并没有真正发展成精神病患；
False false positives: 其实具备了精神病有关基因型和内在标志物，很有可能发展成为精神病患，但是在前驱期实施了有效的干预，实际上避免了发展成为精神病患

II-首发至前3年 — 优化治疗是核心

- **优化治疗是核心。** 目的是治疗急性症状，提高认知功能和尽可能地避免副作用
- 对认知功能的不断检测，可以借助基于计算机的神经认知测试
- 社会心理干预是必要的，包括：家庭干预，CBT，依从治疗，复发预防以及心理教育，旨在使患者能够控制自己的疾病
- 精神期的抑郁也需要认真对待
- 后期心理教育



以优化治疗为核心的精神分裂症阶梯治疗策略



1. En-Chi Yeh & Ming-Chyi Huang, et al. Psychiatry Research 230(2015)13-18.

2. L Hargartera, et al. EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, 2016 VOL. 17, NO. 8, 1043-1053.

3. Tiah-Mei-Si et al. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2012-Aug; 10(2):99-104.

疾病早期是最好的治疗机会

- 在疾病早期，患者对抗精神病药物的应答更佳
- 对于长期的恢复和治疗结果，确诊后的前2-5年是十分重要的关键期
 - 在此阶段患者放弃治疗、复发和自杀的风险最高
 - 同时，患者在这个阶段还面临着正视自己患者身份、与病友建立联系、职业训练以及强化人际关系的重要挑战
- 是建立医患联盟的最佳时机



首发精神分裂症康复计划 (RAISE)



- **RAISE** : Recovery After an Initial Schizophrenia Episode , 首发精神分裂症后康复项目
- RAISE研究由NIMH发起 , 包含RAISE-ETP和RAISE-IES两项研究

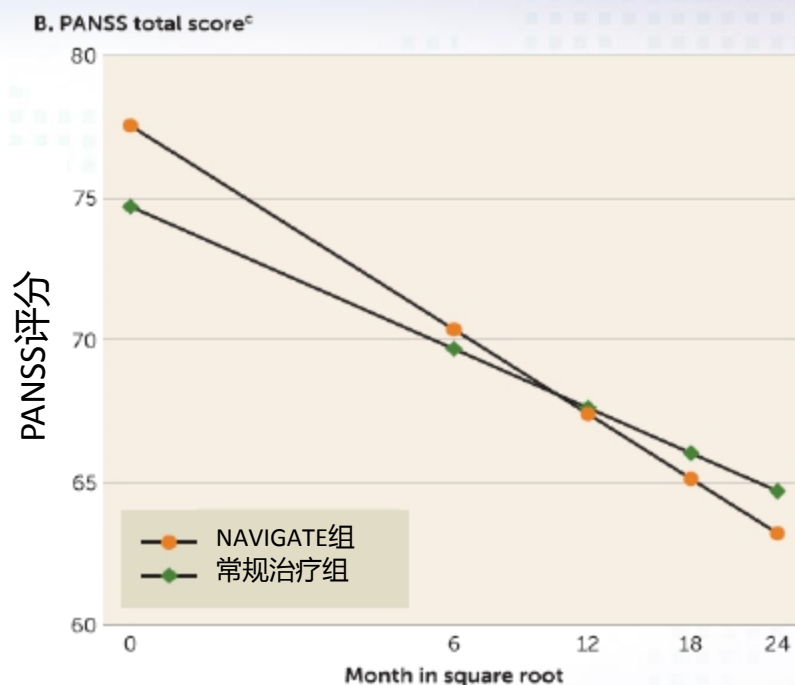
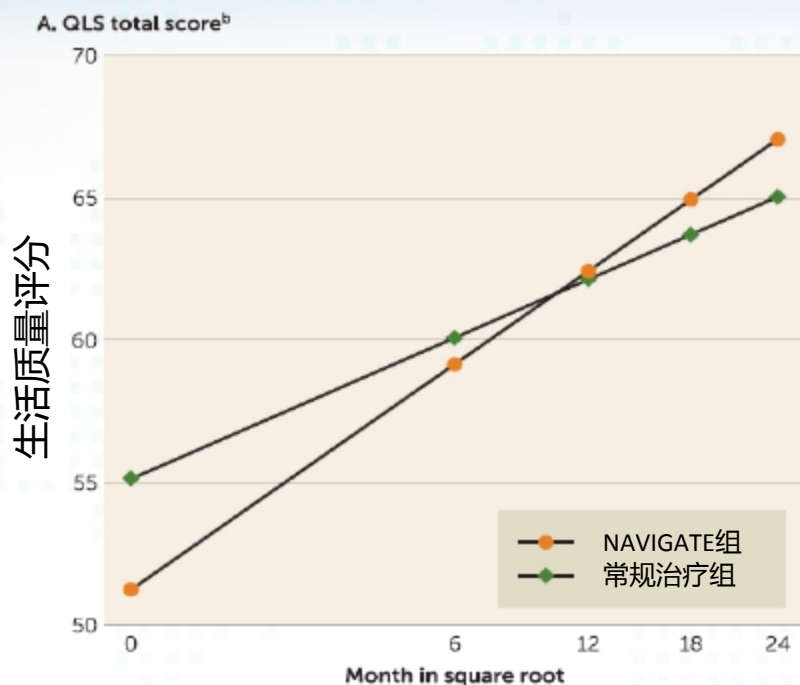
RAISE-ETP

- **RAISE Early Treatment Program** , 首发精神分裂症后康复 — **早期治疗项目**
- RAISE-ETP目的 : 明确NAVIGATE项目中患者的治疗结局是否优于常规治疗的患者

RAISE-IES

- **RAISE Implementation and Evaluation Study** , 首发精神分裂症后康复 — **实施和评估项目**
- RAISE-IES目的 : 通过connection项目探索如何实施专业的CSC干预模式

早期综合治疗可显著改善患者症状和功能



^a PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale.

^b Treatment by square root of time interaction, $p=0.015$.

^c Treatment by square root of time interaction, $p=0.016$.

- NAVIGATE组(n=223)患者与常规治疗组(n=181)相比，生活质量及PANSS评分的改善更优
- NAVIGATE组患者坚持治疗的时间更长，在工作和学习上改善更多

III-慢性精神分裂症患者的治疗原则

- 优化治疗，包括氯氮平的合理使用，还有其他新型抗精神病药物的使用以及联合用药等，目的是能够提升患者认知，起到很好的抗精神病的效果且能够预防复发等
 - 预防复发是必要的优化手段，包括先进的技术以及患者家人的督促干预等
 - 社会心理干预，包括CBT，家庭干预，心理教育以及所有能让患者重返工作和教育的所有社会干预



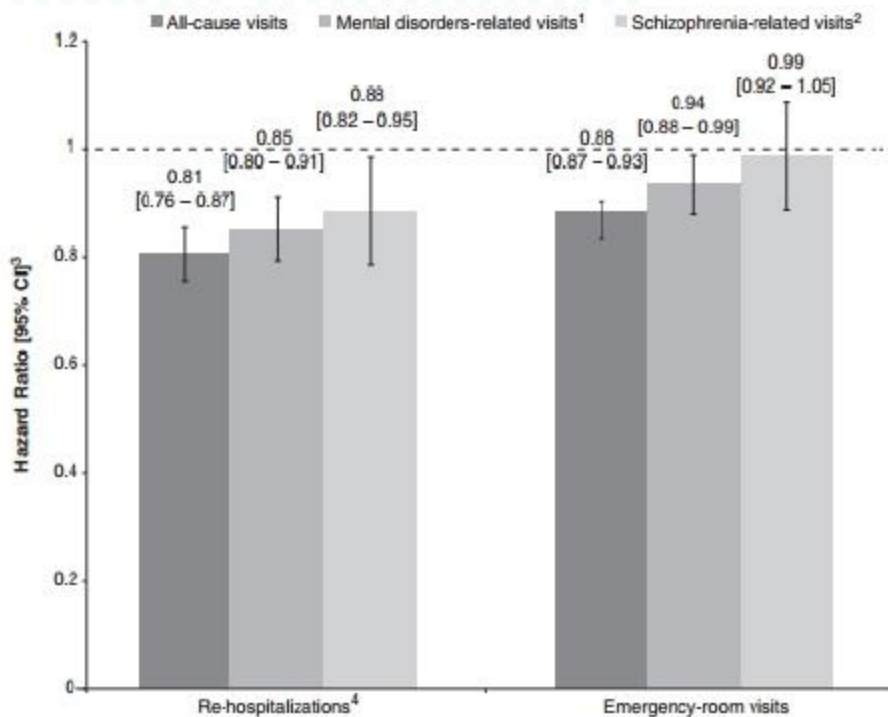
慢性精神分裂症患者的治疗选择

慢性阶段	目标人群	干预方式	生物学指标和内在标志物
4	特别护理服务	家庭心理教育，CBT，减少药物滥用，抗抑郁药和心境稳定剂，专业的康复疗法；非典型抗精神病药治疗与心理策略相结合，达到全面缓解症状的目的；注意复发预防和早期警告策略；注重长效针剂的使用，同时强调氯氮平的使用治疗，增加策略和针对性较强的社区疗法	烟酸敏感度，叶酸状态，氧化应激标志物，核磁共振波谱的改变，HPA轴的调节异常

维持治疗可有效降低复发风险（1）

- 一项基于医院电子病历的研究结果显示：与使用口服抗精神病药物的患者相比，使用长效针剂的患者发生再住院以及访问急诊的风险显著降低¹

长效针剂/口服抗精神病药物 再住院和访问急诊风险的比例



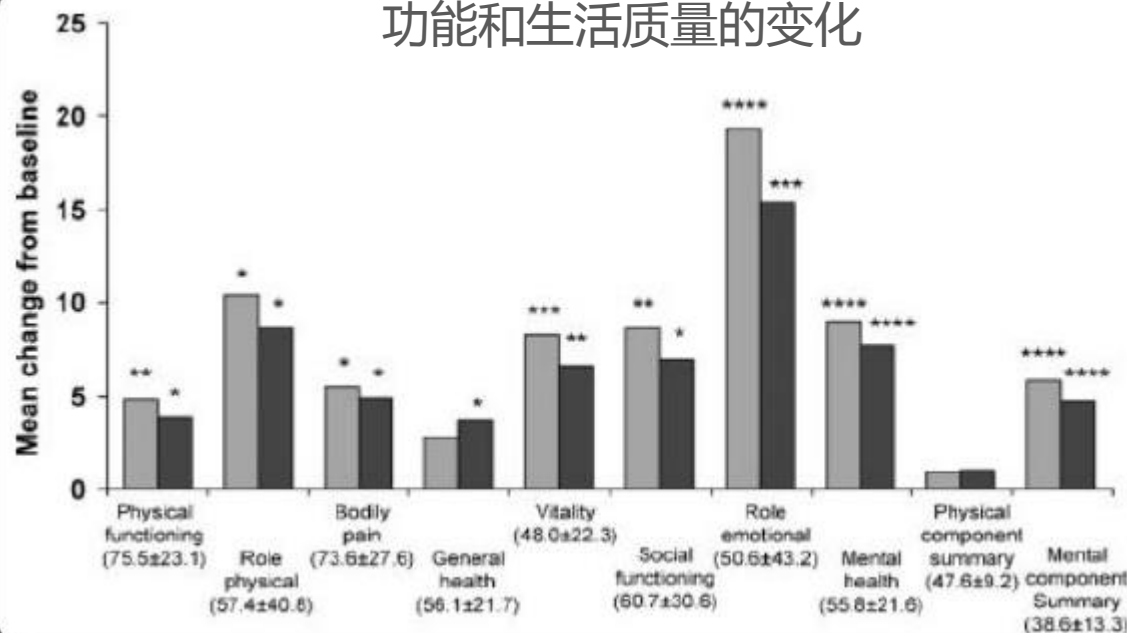
研究设计：

研究为一项纳入了122,129名患者电子病历的回顾性队列研究，研究数据库为美国第一医院数据库，研究时间为2006-2010年，将接受≥1年口服抗精神病药物的患者分为2组：长效针剂组和口服抗精神病药物组，评估方式为Andersen-Gill Cox比例风险模型。

维持治疗可有效改善患者生活质量，促进患者康复

- 一项纳入了182名患者的多中心、非随机、单臂、非盲试验的研究结果显示：由口服抗精神病药换为长效针剂后，患者的功能和健康相关的生活质量得到持久显著的改善¹

功能和生活的变化



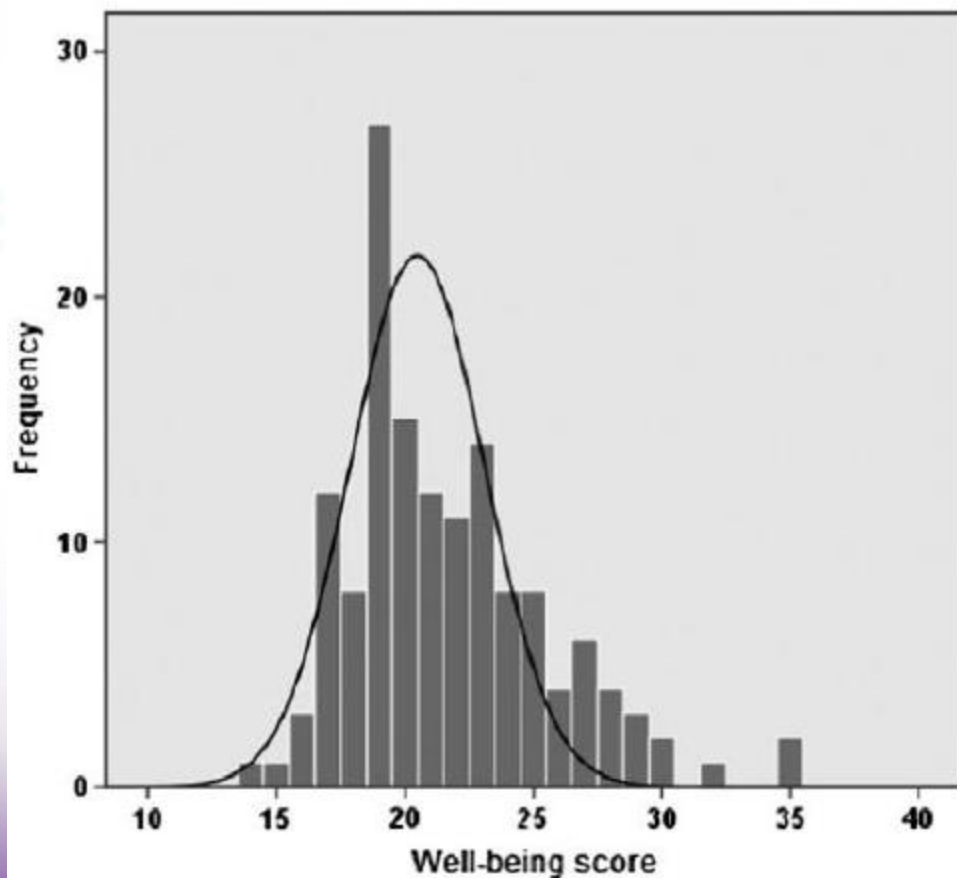
研究结果：

从身体功能、疼痛、活力、社会功能和心理健康等方面来看，与基线相比较，治疗6个月和治疗结束时患者的功能和睡眠质量都得到了持久显著的改善

研究为一项纳入了182名患者的多中心、非随机、单臂、非盲试验，研究时间为2001-2004年，患者由口服抗精神病药换为长效针剂后每2周接受治疗，持续6个月，评估方式为阳性和阴性综合征量表（PANSS）和SF-36健康相关生活质量（HRQoL）的调查问卷

慢性精神分裂症患者的综合治疗策略---增效治疗（1）

- 一项纳入了142名慢性精神病患者的横断面研究结果显示：对其进行幸福指数进行评定，抗精神病药物对慢性精神病患者治疗效果良好¹

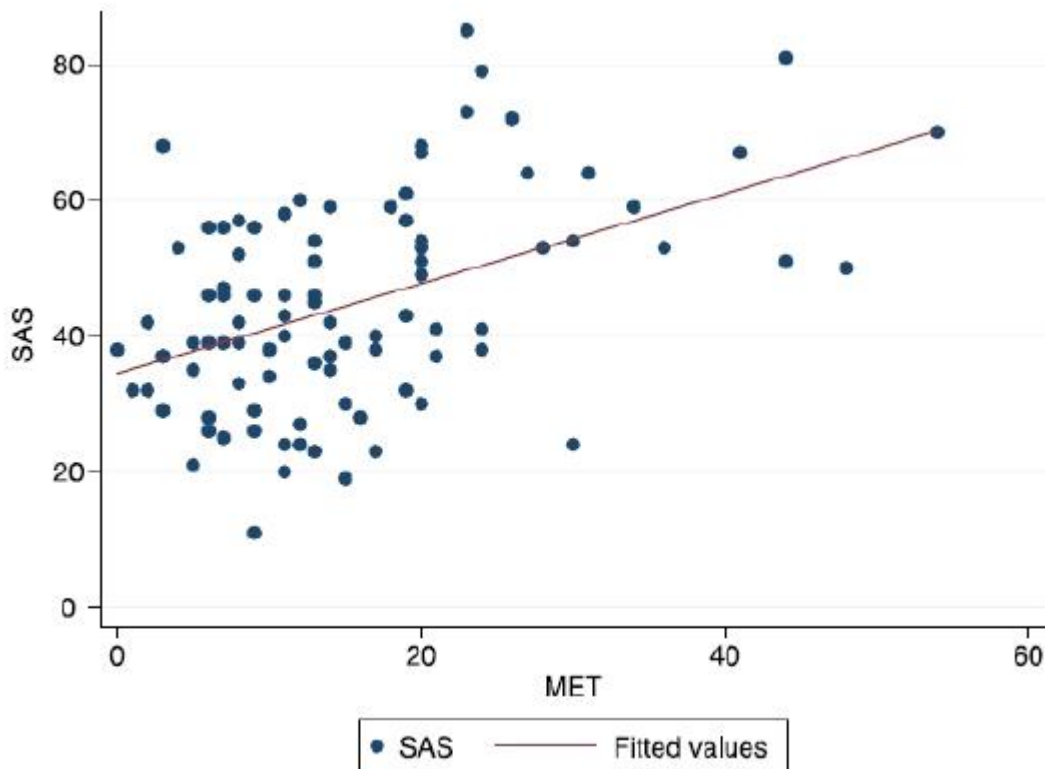


评定方法：使用短威爱丁堡心理量表（SWEMWBS）来衡量幸福感。涉及到SWEMWBS得分和27个临床认可因素，涵盖社会人口统计学、症状严重程度评分等。

研究结果：抗精神病药物对慢性精神分裂症患者治疗效果较好，可以作为慢性精神分裂症患者治疗过程中的增效策略。

慢性精神分裂症患者的综合治疗策略（2）

- 对100名慢性精神病患者进行临床研究中，经过多项测试（MET）后发现：包括增加关爱以及提供特殊关照等在内的社会干预能够帮助改善患者的综合症状¹



研究结果：

社会干预在很大程度上能够辅助慢性精神病人的治疗，作为一种重要的辅助疗法，建议被广泛关注并应用到实际生活中，来尽可能地帮助到精神分裂症患者。

SAS：社会适应量表

总结

- 临床分期是临床治疗的重要基础，目前已在各类疾病的诊疗中广泛应用，临床分期对于临床治疗结局的改善具有重要意义
- 在精神分裂症领域，2016年皇家澳大利亚和新西兰精神病医师学院发布了《精神分裂症及相关疾病临床实践管理指南》，新的指南提出了全新的精神分裂症分期概念，以及与之相对应的阶梯性治疗策略
- 实现优化治疗是精神分裂症首发至前3年阶段的核心目标。基于阶梯性的治疗方式，即通过口服、长效乃至更长效的抗精神病药物的组合使用，实现患者症状的长久治愈和功能的完全恢复
- 对于慢性精神分裂症患者，可通过使用长效针剂、增效及辅助疗法等多种方式提升临床疗效

