

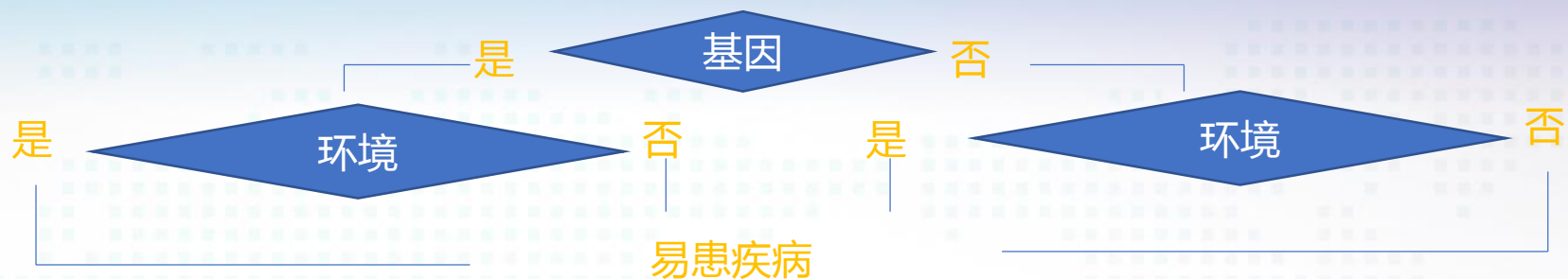


西部精神医学
四川省西部精神医学协会

精神分裂症： 早期发现和预防

威廉 T. 卡彭特, 医学博士.
精神病学和药理学教授
马里兰大学医学院精神科
马里兰精神病学研究中心

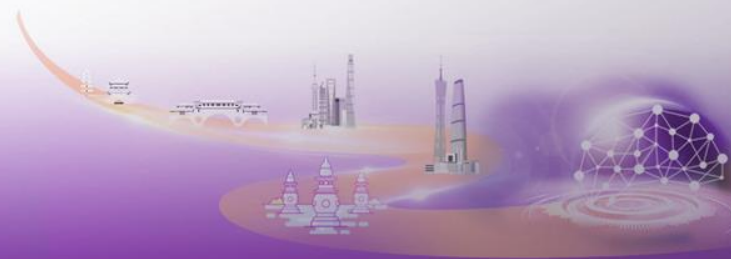




易患精神分裂症

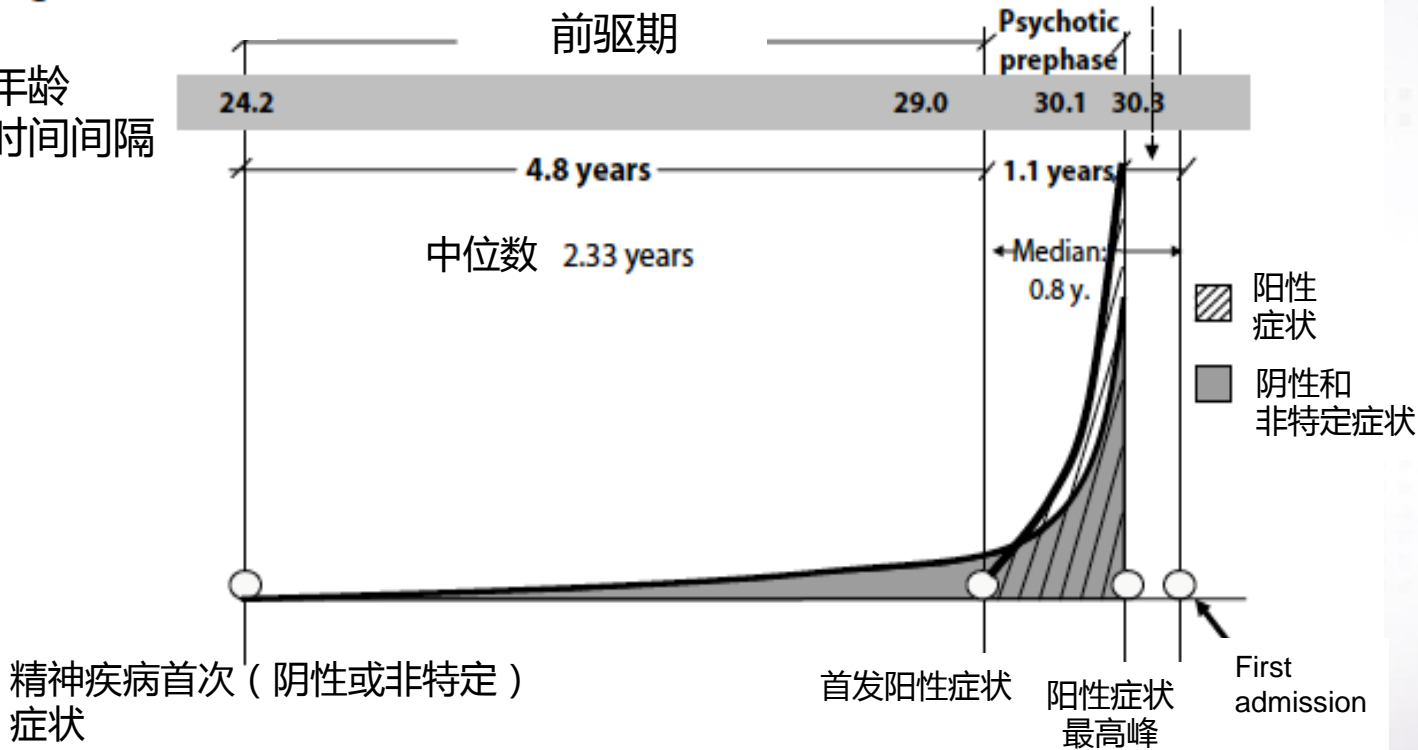


精神分裂症

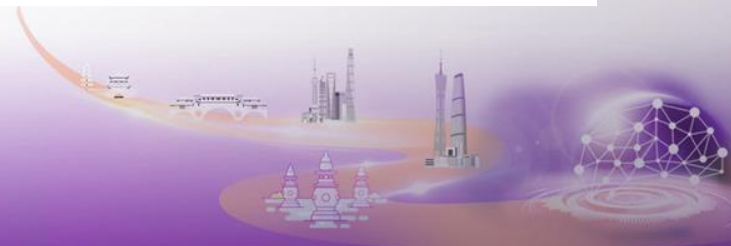
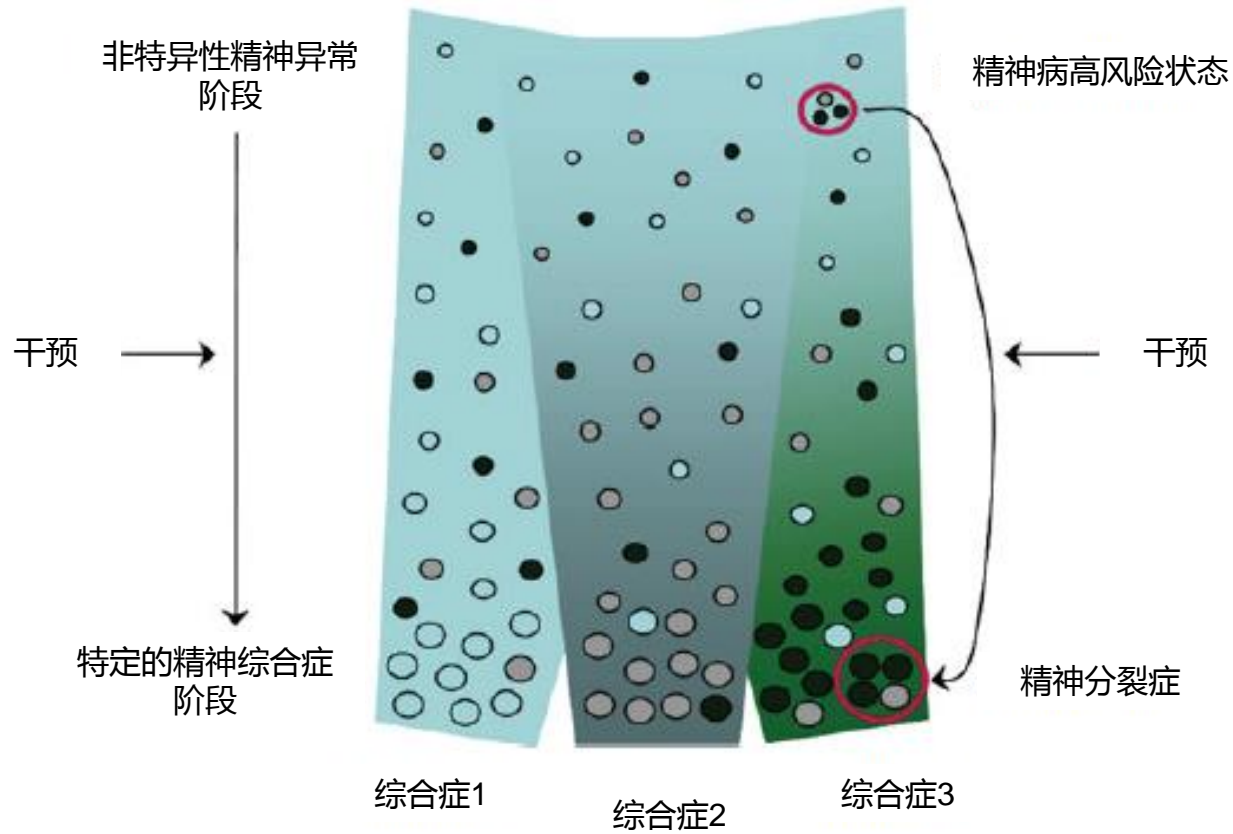


精神分裂症研究

年龄
时间间隔



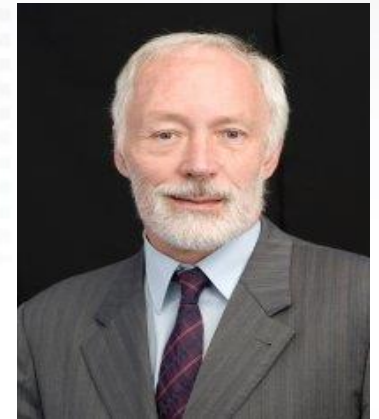
临床高风险



精神状态风险

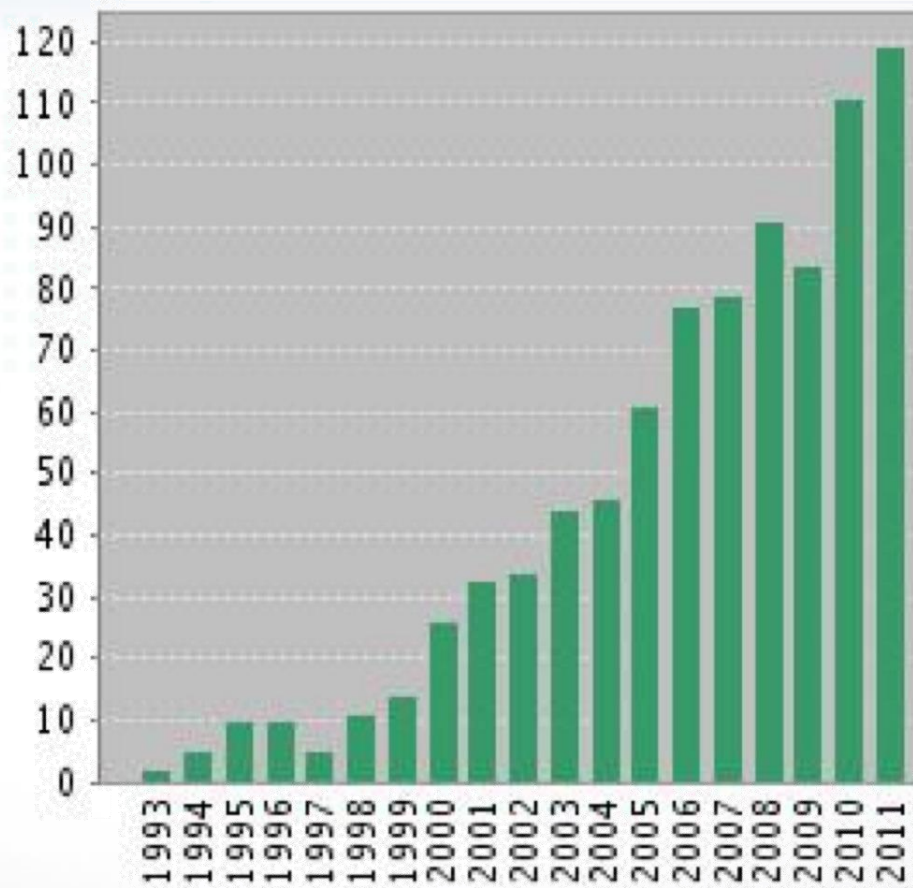


- 基本症状
- 精神分裂症前驱症状
- BLIPS-短暂性间歇性精神病
- UHR- 超高风险
- CHR-临床高风险
- APS-轻微精神病综合征



Ian Falloon







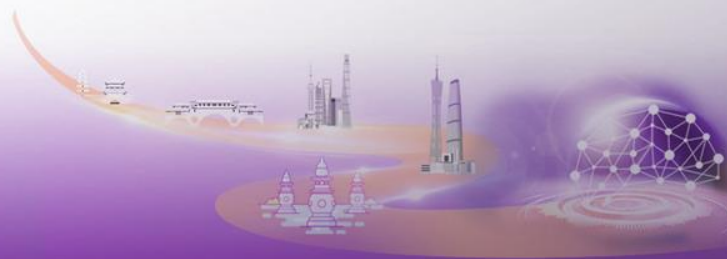
轻微精神病性症状综合征 (APS) 标准

A. 至少存在一项下列症状的轻微形式，伴有相对完整的现实检验能力，且具有一定的严重度或频率，需要引起临床重视：

- 1.妄想
- 2.幻觉
- 3.言语凌乱

B. 症状在过去的一个月中，至少每周1次。

C. 症状必须是在最近的一年内开始或恶化。



轻微精神病症状综合征（APS）标准

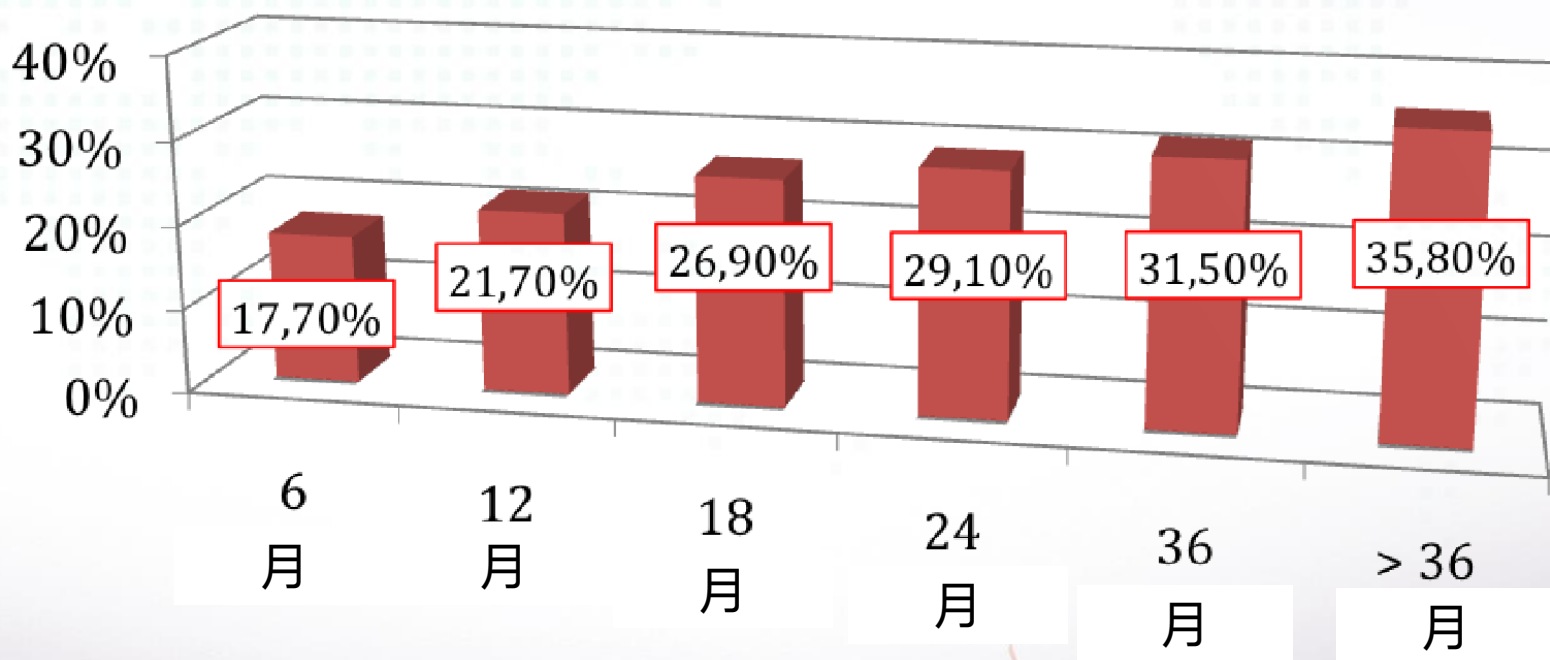
（续）

- D. 症状足以引起个体感到痛苦或导致功能损害，并引起临床注意。
- E. 症状不能由其它精神疾病更好的来解释，包括：伴精神病性症状的抑郁或双相障碍，也不能归咎于物质或其它疾病状态的生理效应。
- F. 不满足其他任何精神病性障碍的诊断标准。



2年后有30% 转变风险

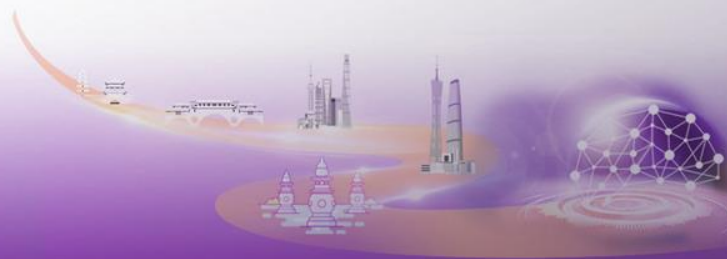
转变率结果来自于了一项有2500名高危受试者的meta分析



根据ICD/DSM诊断标准：转变结果(n=560)



- 其他精神病
- 精神分裂症谱系障碍
- 伴精神病性症状的心境障碍



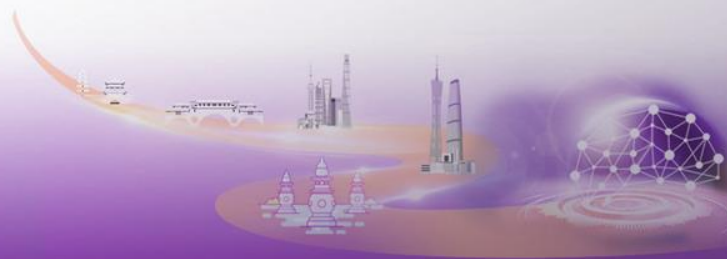
APS:一种确定的疾病

1. 痛苦
2. 功能紊乱
3. 灰质减少
4. 白质减少
5. 电生理学
6. 认知损害
7. 阴性症状
8. 转变为精神病
9. 精神分裂症谱系



转变的预测因子

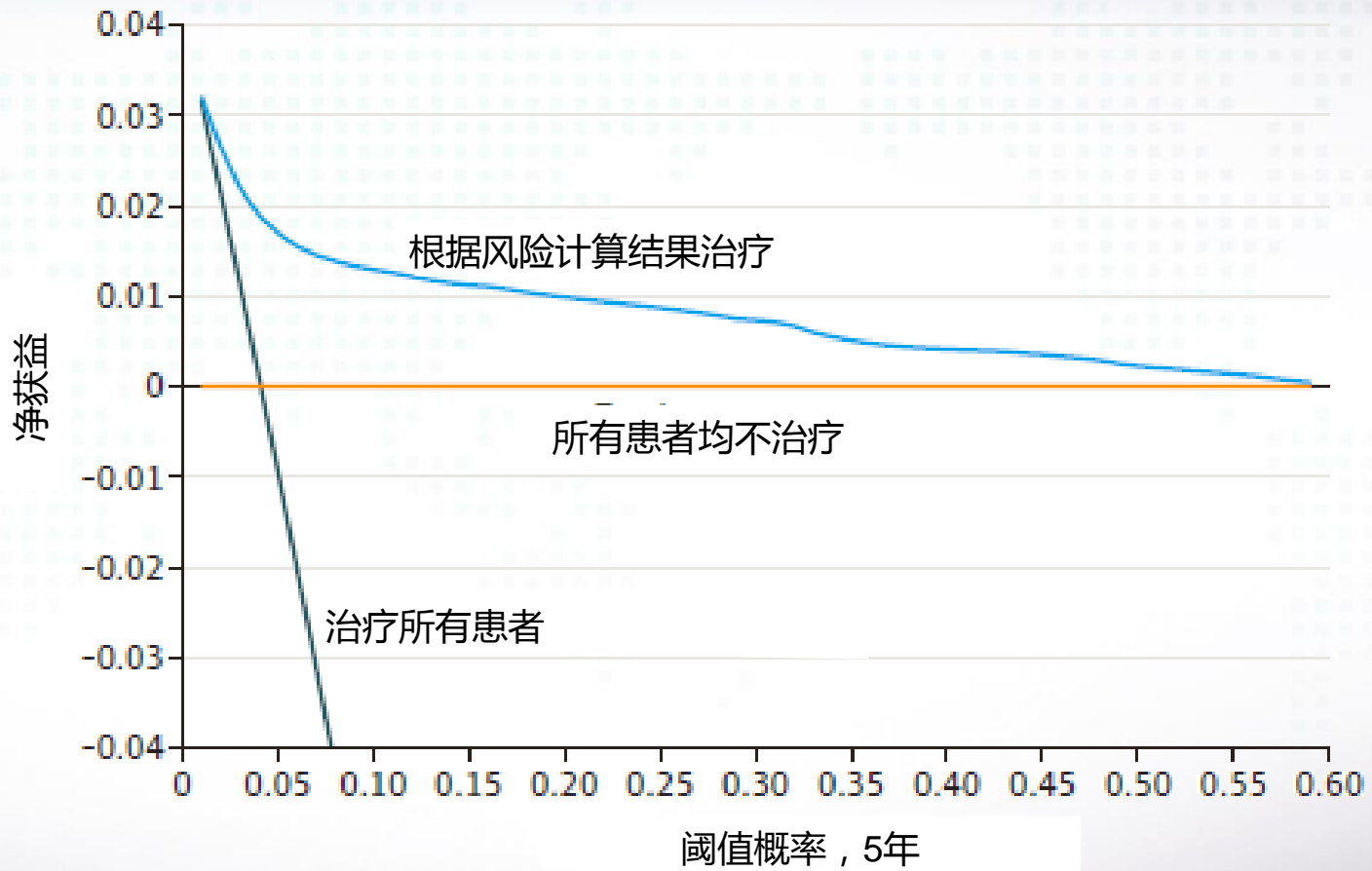
1. 基线症状的严重程度
2. 阴性症状突出
3. 基本症状
4. 不寻常的思维内容
5. 认知 (基线/纵向)
6. 社会功能损害
7. 神经影像
8. 电生理学
9. 精神分裂症家族史

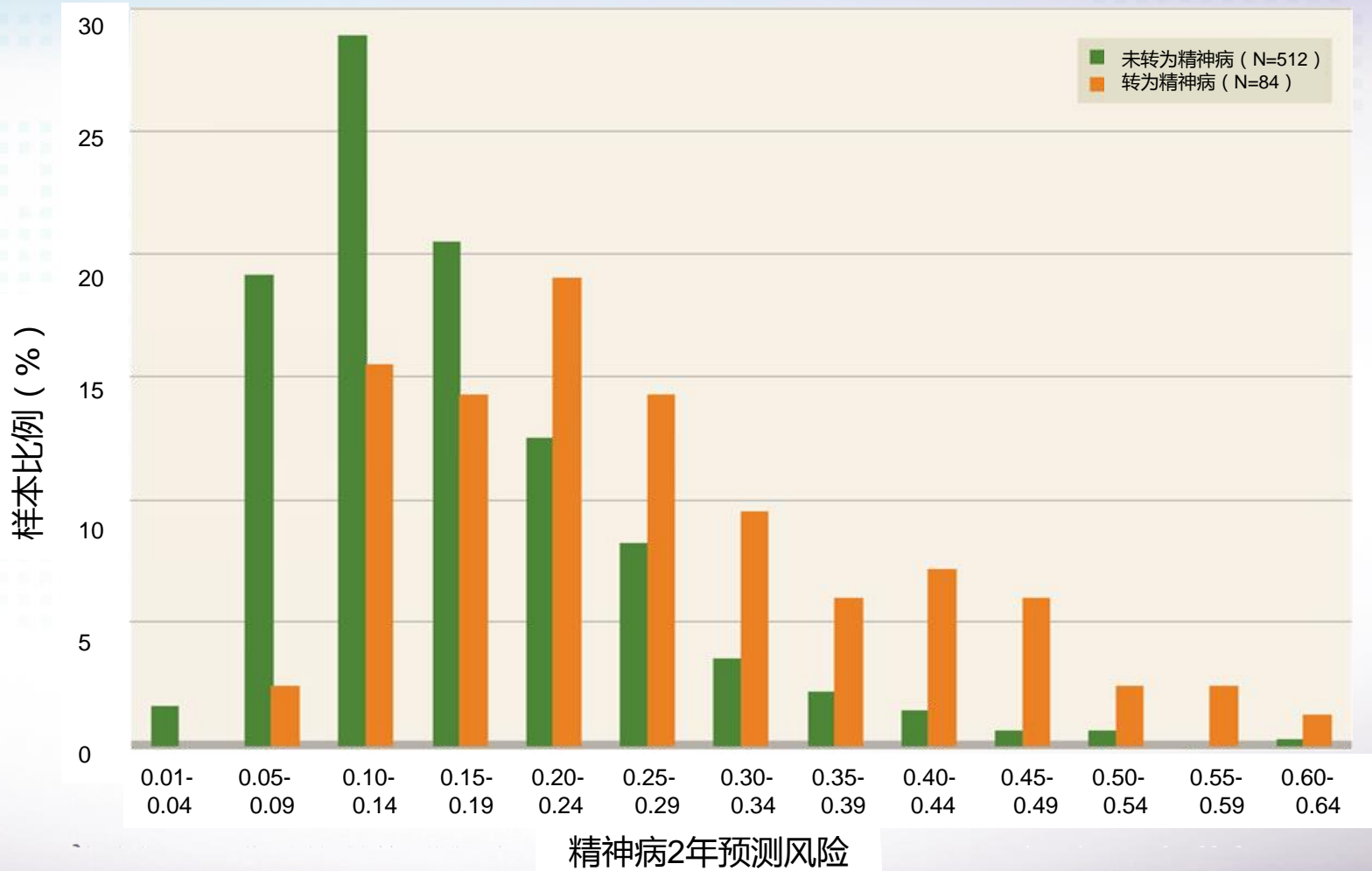


预测计算工具

- Cannon TD et al. 一个用于研究精神病前驱期的个性化预测计算工具. *Am J Psychiatry*. 2016 Oct 1;173(10):980-988
- Lee TY et al. 我们能否在临床高风险状态前预测精神病？一项在精神疾病中非精神病风险综合征的系统回顾。 *Schizophrenia Bulletin* 2018, 44(2):276-285.







随机对照研究 (RCT) :

Stafford et al, BMJ; Jan. 2013

- 1246参与者
- 一年转变率大约为: 7% vs 20%
- 11项临床试验
- 所有对照组均接受治疗



精神病高危和极高危患者治疗的绝对疗效。 数值为每一千名参与者中转变为精神病的人数

人群	干预	对照
CBT (RR=0.54)		
极高风险	162	300
高风险	54	100
CBT和利培酮 (RR=0.63)		
极高风险	189	300
高风险	63	100
整合心理治疗 (RR=0.19)		
极高风险	57	300
高风险	19	100
鱼油/ ω -3脂肪酸 (RR=0.18)		
极高风险	54	300
高风险	18	100

临床高危的治疗

- 家庭/其它人参与
- 个体化评估
- 减少压力
- 减少社会隔离
- 保持社会角色
- 治疗具体问题（如：睡眠，焦虑）
- 分级模式



非病理性目标

- 代偿
- 恢复力
- 积极精神病学



为什么需要新的诊断等级？

- CHR/APS 是确定的
- 焦虑和心境障碍是不确定的
- 治疗探索的需要
- 阶段性临床治疗的需要
- 定义诊断概念的优点

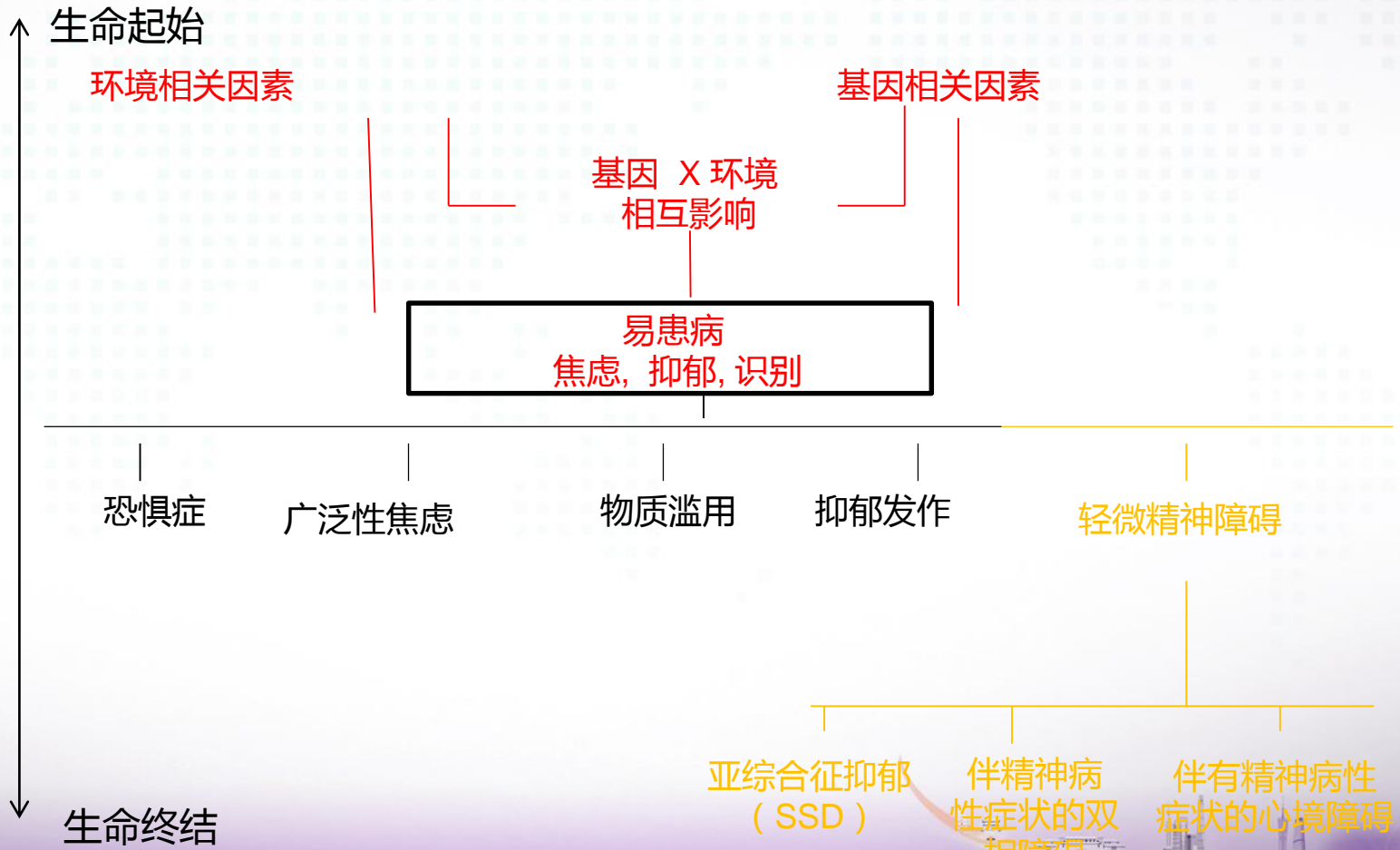


有争议的范例

1. 伴精神病性症状的其它疾病
2. 伴相关症状的APS
3. 扩展的精神病表型



疾病发展思路





一级预防

Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, Beuler J, Hutchison AK, Wagner BD, Leonard S, Stevens KE, Freedman R. 围生期使用胆碱对新生儿的病理生理作用与后期患精神分裂症风险的研究. *Am J Psychiatry*, 170(3):290-8, 2013.

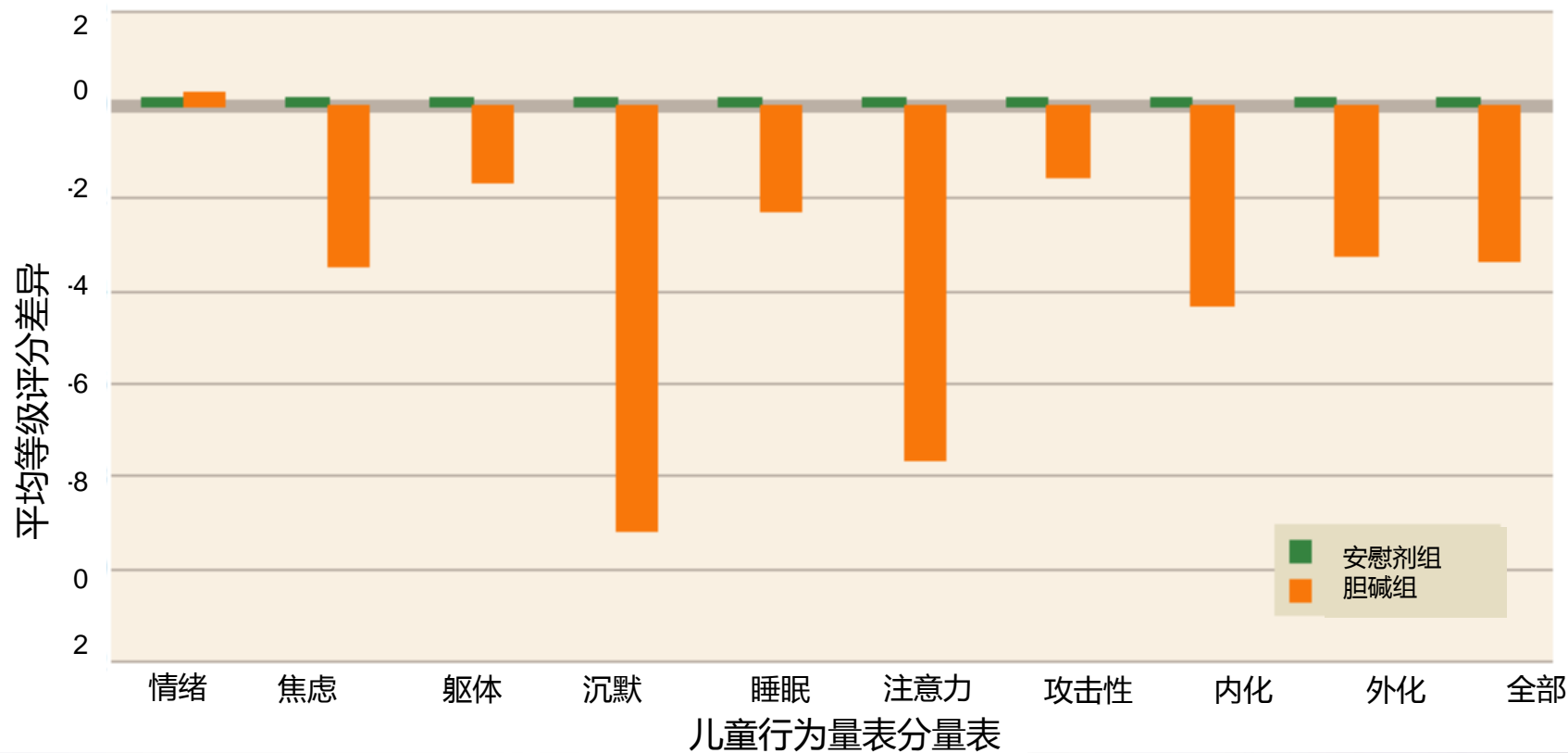
结论:

新生儿的（大脑）抑制发育延迟与随着孩子发育成熟而发生的注意力问题有关。即使存在延迟大脑抑制发育的基因变异，围产期补充胆碱也能激活大脑抑制的及时发育。

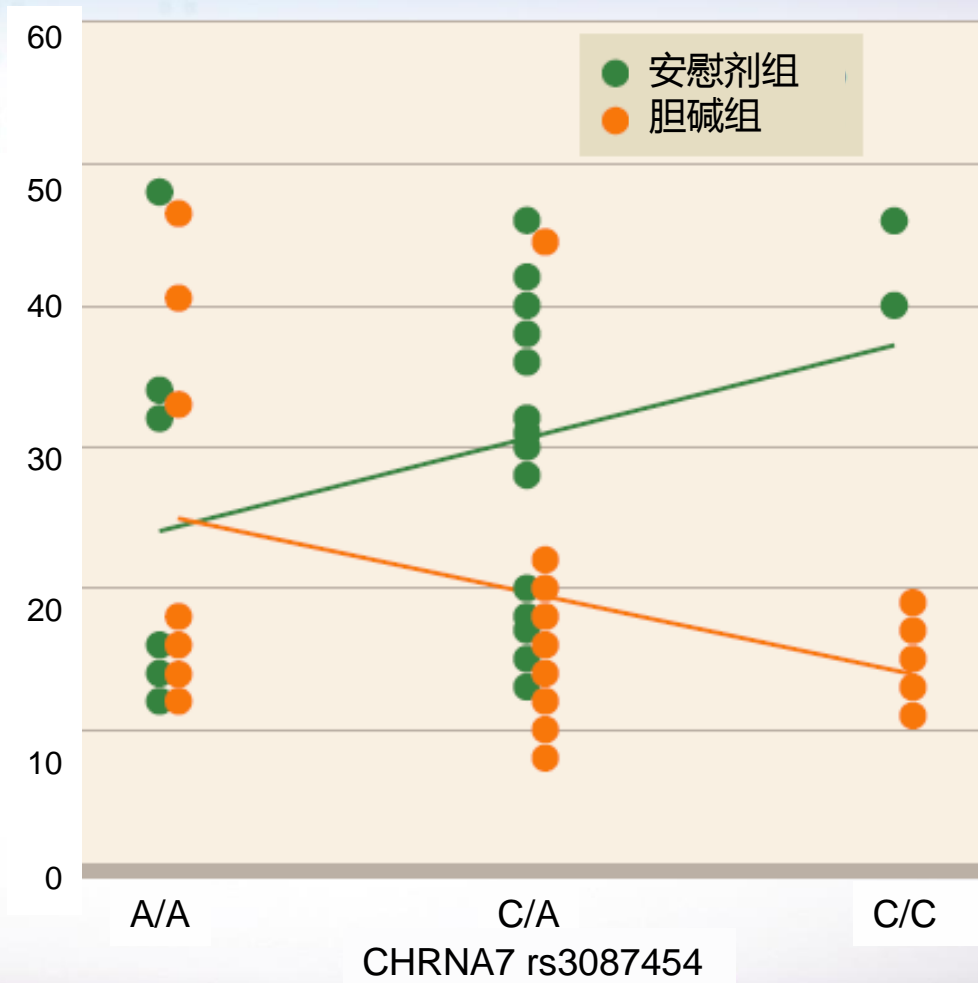
评论： Rapoport JL. 精神分裂症的预防：一个不可能的梦？ *Am J Psychiatry* 170(3):245-7, 2013.



40个月时胆碱组与安慰剂组的差异



沉默分量表的平均等级分数



精神病的一级预防

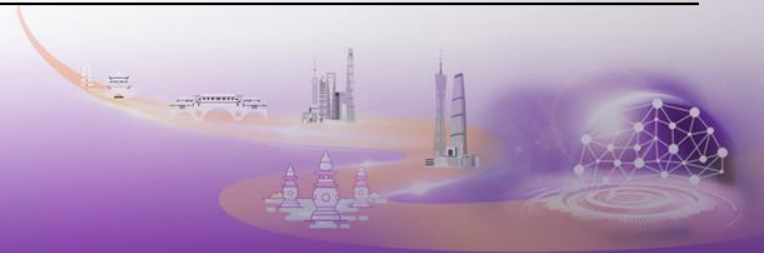
环境风险因素类型	有关精神病的META分析	关联强度 类型：平均值
父母遗传风险因素	亲代（父母）精神病 ²⁹	RR:7.87(4.14-14.94)
	亲代（父母）情感障碍 ²⁹	RR:6.42(2.20-18.78)
	父亲年龄大 ³⁰	RR:2.22(1.46-3.37) ^a
围产期风险因素	妊娠并发症 ²¹⁻³³	OR:2.44(1.13-5.26) ^b
	胎儿异常生长和发育 ^{31,32}	OR:3.89(1.40-10.84) ^c
	分娩并发症 ^{31,32}	OR:2.21(1.38-3.54) ^d
	怀孕期流感 ³³	RR:1.56(1.05-2.32)
	出生季节 ³⁴	OR:1.07(1.05,1.08)
社会风险因素	少数名族 ³⁵⁻³⁷	RR:4.7(3.3-6.8) ^e
	一和二代移民 ³⁸	IRR:2.3(2.0-2.7) ^f
	城市化 ³⁹	OR:2.37(2.01-2.81)
其它风险因素	感染 ⁴⁰⁻⁴²	OR:2.70(1.34-4.42) ^g
	创伤性颅脑损伤 ⁴³	OR:1.65(1.17-2.32)
	维生素D 缺乏 ⁴⁴	OR2.16(1.32-3.56)
	每天使用烟草 ⁴⁵	OR:2.18(1.23-3.85)
	严重滥用大麻 ⁴⁶	OR:3.90(2.84-5.34)
	童年创伤和不幸 ⁴⁷	OR:2.75(2.17-3.47)
	成年生活事件 ⁴⁸	OR:3.19(2.15-4.75)
	病前IQ ^{49,50}	OR:4.78(3.19-7.13) ^h

RR - risk ratio, OR - odds ratio, IRR - incidence rate ratio

^aage >55, ^bgestational age <37 weeks, ^cbirth weight <2000g, ^dincubator or resuscitator, ^eBlack African vs, White British, ^ffirst generation migrants, ^gToxoplasma gondii, ^hIQ<70. Some of these risk factors may also include a genetic component.

精神病的一级预防

干预	支持证据	目标
围产期使用磷脂酰胆碱	随机对照试验 ¹³	新生儿期电生理标记的改善
基于学校的干预	随机对照试验 ^{14,15}	暴力，受害者，反对暴力的态度，反对受害的态度，对受害者的同情
胎儿和新生儿期N-乙酰半胱氨酸	随机对照试验 ¹⁶	神经炎症标志物和神经保护
N-3多不饱和脂肪酸	综述 ¹⁷	神经炎症标志物
维生素A D，B组 叶酸	原创研究，META分析 ^{18,19}	神经炎症标志物
莱菔硫烷	综述 ²⁰	氧化应激标志物
益生元	综述 ²¹	菌群失调
基于学校的干预	随机对照试验，综述 ^{22,23}	物质滥用
运动训练	原创研究 ²⁴⁻²⁷	大脑可塑性，结构，连接性，认知功能



预防靶标

- 妊娠期应激源
- 围产期并发症
- 城市
- 童年期忽视/虐待
- 发展期虐待（身体, 性, 情绪）
- 甘迪地区弓形虫病
- 醇溶蛋白阳性抗体
- 多基因遗传风险评估（适应力训练）



总结

- 对易患人群的一级预防
- 在易患病阶段治疗疾病
- 精神病的二级预防
- 功能减退的三级预防
- 缩短未治疗病理状态的时间



展望未来

- 预测人类治疗疗效的动物模型
- 预测治疗疗效的生物行为类型
- 从临床高风险人群中筛选精神病的预测工具
- 将临床高风险（CHR）作为一种疾病来监管
- 健康探索的药物相关兴趣



参考文献

- Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW, McGlashan, TH. Attenuated Psychosis Syndrome: Ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol* 2014 Mar 28;10:155-92
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan;70(1):107-20.
- Cannon T. , Changhong Y, Addington A. et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 2016; 173(10):980-988.
- Fusar-Poli P. Extending the benefits of indicated prevention to improve outcomes of first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(7):667-668.
- Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. [published online March 29, 2017] *JAMA Psychiatry* 2017.

