



西部精神医学
四川省西部精神医学协会

推开难治性精神分裂症 治疗的大门

William T. Carpenter, M.D.

精神病学和药理学教授

马里兰大学医学院

精神科

马里兰精神病研究中心



难治性精神分裂症

- 维度，不是分类
- 精神病理学和功能
- 不仅涉及抗精神病药物治疗
- 需个性化地解决问题



推荐的缓解标准条目

	SAPS & SANS 条目	PANSS 条目	BPRS 条目
DSM-IV 标准	标准	标准	标准
妄想	妄想	妄想 不寻常的思维内容	夸大 多疑 不寻常的思维内容
幻觉	幻觉	幻觉行为	幻觉行为
言语紊乱	阳性思维 形式障碍	概念紊乱	概念紊乱
严重紊乱或 紧张行为	怪异行为	装相/作态	装相/作态
阴性症状	情感平淡	情感迟钝	情感迟钝
	意志缺乏-冷漠 兴趣缺乏-社交不良	社会退缩	不明确的相关症状
	失语症	缺乏自发性	不明确的相关症状



国际指南-治疗抵抗

指南名称	失败尝试数	非典型抗精神病药物	时间
APA	2	1	≥ 6 周
RANZCP	2	2	6-8 周
BAP	2	最好有1次	充分
IPAP	2	非典型	充分
Maudsley	2	抗精神病药物	2-3/6 周
MOHS	2	无	充分
NICE	2	1次非典型	未说明
WFSBP	2	1次非典型	6-8 周



TRS的专家共识定义

- 对任意两种抗精神病药物治疗反应不良
- 足剂量 (氯丙嗪 600 mg/d)
- 足疗程



相关维度

- 症状
- 功能
- 工作/社交
- 个人能力



病理学领域： Strauss, Carpenter and Bartko

- 思维内容及知觉障碍
- 情感障碍
- 人际关系障碍
- 言语及思维形式障碍
- 动作行为紊乱
- 自知力缺乏



精神病理学维度： 有哪些和有多少？

Peralta and Cuesta

八大维度

1. 精神病性
2. 紊乱
3. 阴性症状
4. 躁狂
5. 抑郁
6. 兴奋
7. 紧张
8. 自知力缺乏



模式转变

精神病性诊断	妄想
	幻觉
	思维紊乱
	精神运动性
	阴性症状
	抑郁
认知病理	躁狂



特定领域的治疗

- 自杀
- 攻击
- 应激
- 强迫
- 焦虑
- 睡眠障碍



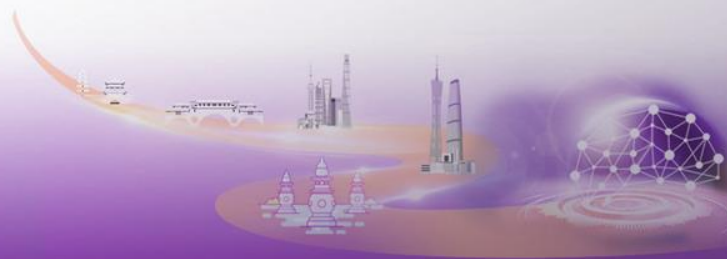
功能性目标

- 社会互动
- 社会退缩
- 主要角色功能
- 应激互动
- 性功能障碍



未满足的治疗需求

- 阴性症状
- 认知功能受损



阴性症状构成 五个方面

- 脱离现实的精神病理性扭曲，思维紊乱，
和抑郁/焦虑
- 五个方面，两个因素
 - 表情减少
 - 言语减少
 - 快感缺失
 - 兴趣减退
 - 社交活动减少



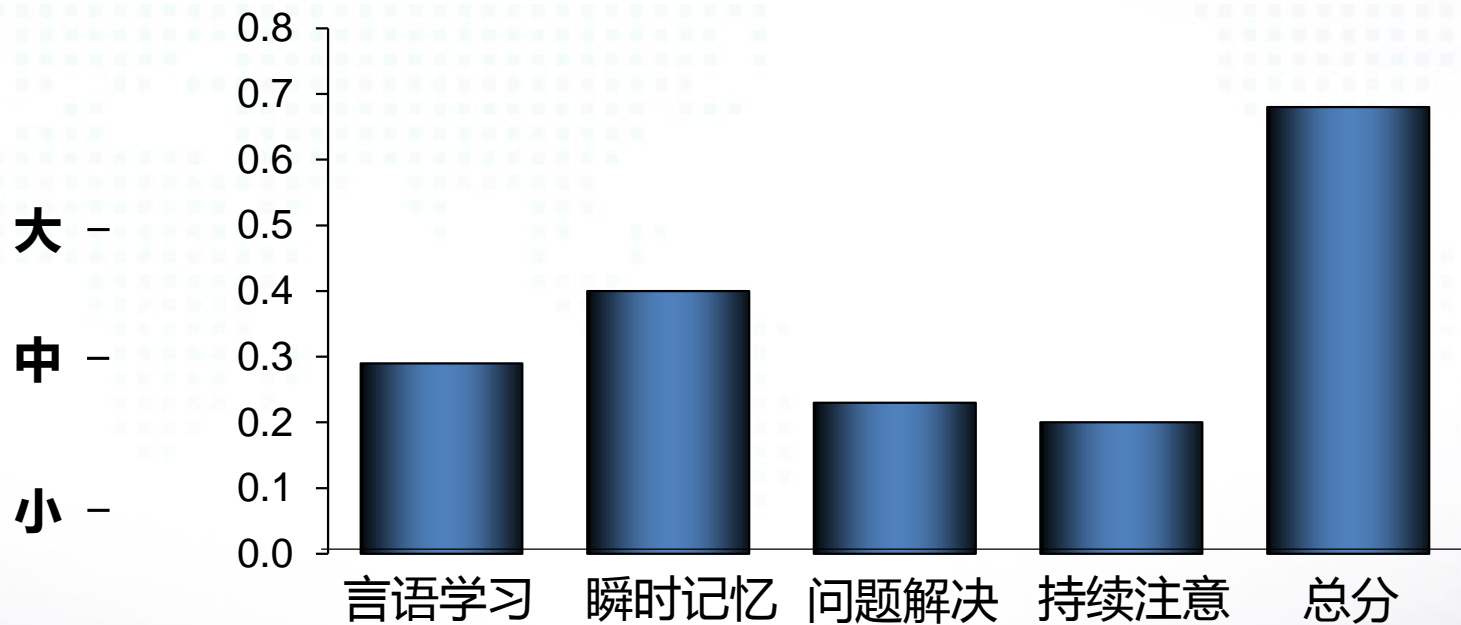
阴性症状治疗的Meta分析

Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, McGuire P.

Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. Schizophr Bull. 2015 Jul;41(4):892-9.

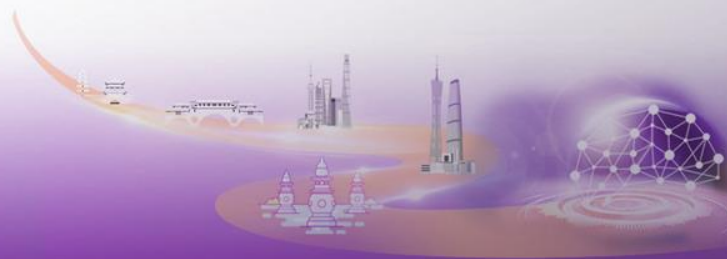


精神分裂症的认知与功能结果: 关系强度^a



治疗总结

- 药物和社会心理治疗有一定进展
- 强调整合治疗、多临床靶点和个体化治疗
- 早期干预以及首发精神分裂症治疗
- 跨越诊断屏障
- 新范式的探索



需要考虑的问题[药物治疗]

- 服药依从性不佳
- 药代动力学
- 未治疗共患病
- 生活环境



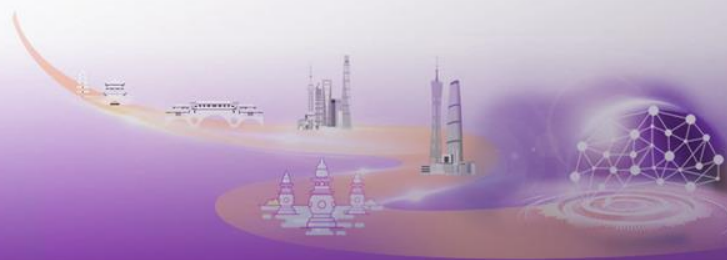
共患病

- 双相症状
 - 锂/丙戊酸
 - 生物节律稳定性



非精神病性症状

- 自杀
- 攻击性
- 应激
- 动机
- 抑郁
- 焦虑
- 睡眠障碍
- 动作
- 物质滥用
- 强迫



抗精神病药物治疗

- 确保依从性
- 更改剂量?
- 更换另一种抗精神病药物?
- 添加非抗精神病药物?
- 添加第二种抗精神病药物?
- 改用氯氮平



物理治疗

- 电休克治疗
- 经颅直接刺激或磁刺激治疗



社会心理治疗

- 特定行为的CBT治疗
- 认知矫正
- 支持性人际关系治疗
- 职业疗法
- 减压疗法
- 减少社会隔离
- 训练



展望

- 新作用机制药物

- 个体化用药

- 附加药物

- 目前候选

神经刺激/神经抑制

移动设备治疗

预测/预防



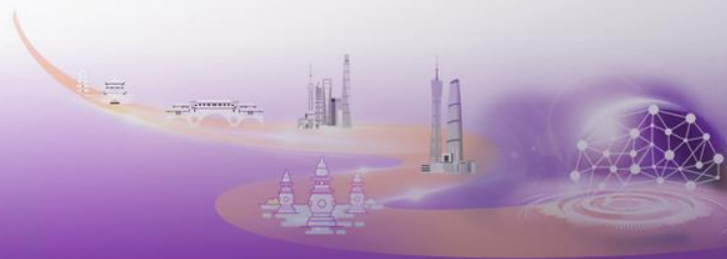
精神病症状定义的治疗抵抗

- 氯氮平（自杀和攻击）
- 电休克治疗
- 重复经颅磁刺激
- 社交/职业



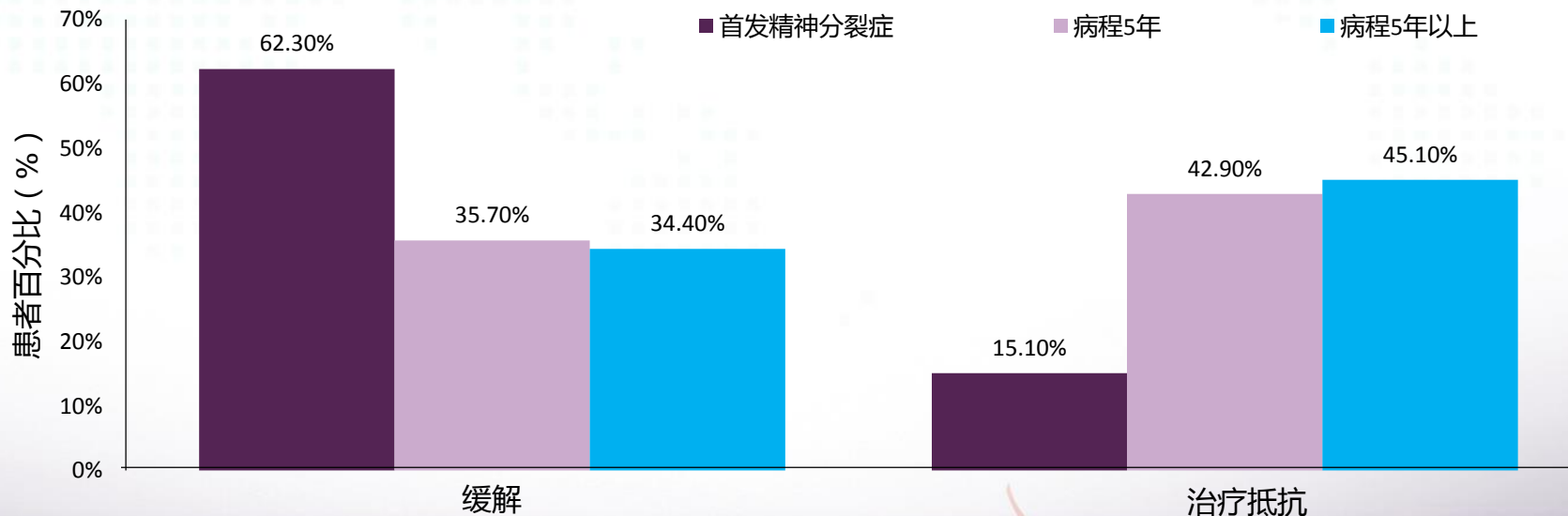
预防难治性的发生

- 早发现/早干预
 - 临床高风险
 - 症状加重
- 缩短DUP[精神病未治疗期]
- 综合治疗
- 代偿性
- 复原力



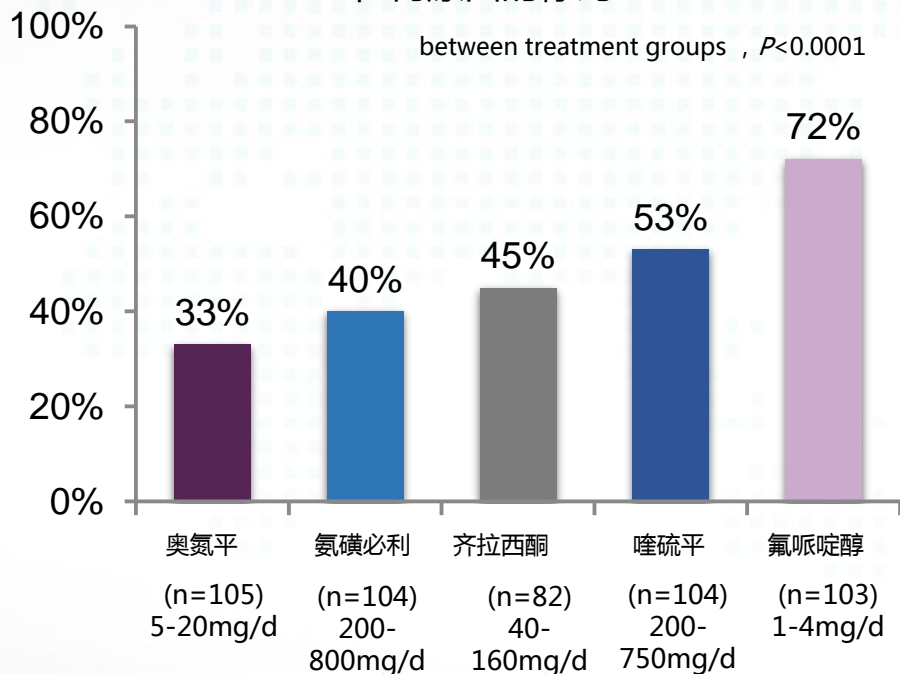
首发精神分裂症看似是改善结局的关键阶段, 应给予最适治疗

本研究纳入203名住院患者并进行5年随访, 探索在住院环境下首发精神分裂症(FES) 和多次发作的患者是否存在临床和精神病理差异。

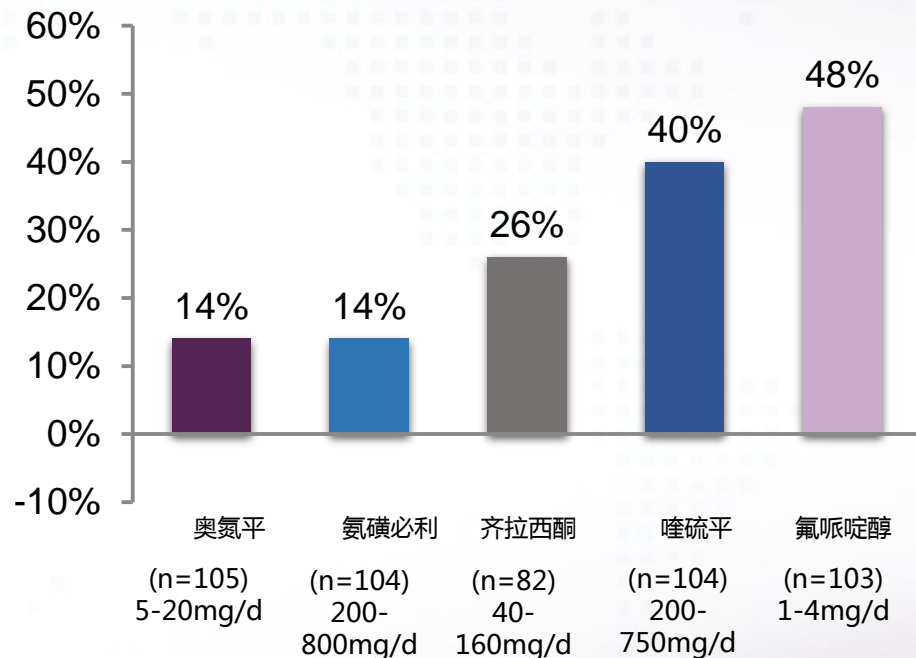


EUFEST 研究显示第二代抗精神病药物在首发精神分裂症和精神分裂症障碍的治疗停药率有差异

任何原因的停药



疗效不佳的停药



是一项在50个中心、14个国家开展的关于氟哌啶醇和第二代抗精神病药物比较的随机对照研究。入选标准是18~40岁、符合精神分裂症、精神分裂型障碍、或分裂情感障碍标准。498名患者被随机在线网络系统随机分配到氟哌啶醇(1-4 mg per day; n=103)、氨磺必利(200-800 mg per day; n=104)、奥氮平(5-20 mg per day; n=105)、喹硫平(200-750 mg per day; n=104)、或齐拉西酮(40-160 mg per day; n=82)治疗组。随访1年。主要结局指标为全因停药率。**研究结果显示随访时不同药物因不同原因的停药率有显著性差异。**

某些第二代抗精神病药物在FES患者中的停药率、症状改善和有效率优于第一代抗精神病药物

汇总治疗效应 (括号内为95%CI) 为对SGAs 和 FGAs短期主要结局指标的比较

SGA	FGA	研究数量	n	全因停药率 (RR)	症状改善 (Hedges'g)	应答率 (RR)
奥氮平	氟哌啶醇	5	689	0.53 (0.37~0.77)**	0.26 (0.05~0.47)*	1.29 (1.05~1.58)*
利培酮	氟哌啶醇	5	1146	0.79 (0.63~0.97)*	-0.04 (-0.19~0.11)	1.04 (0.90~1.20)
喹硫平	氟哌啶醇	1	207	0.81 (0.63~1.05)	0.26 (-0.02~0.53)	1.30 (0.92~1.84)
齐拉西酮	氟哌啶醇	1	185	0.89 (0.68~1.15)	0.22 (-0.07~0.51)	1.11 (0.76~1.64)
氨磺必利	氟哌啶醇	1	207	0.63 (0.47~0.85)**	0.40 (0.13~0.68)**	1.56 (1.13~2.15)**
总体SGAs	总体FGAs	12	1952	0.74 (0.62~0.87)**	0.11 (-0.02~0.24)	1.13 (0.99~1.27)

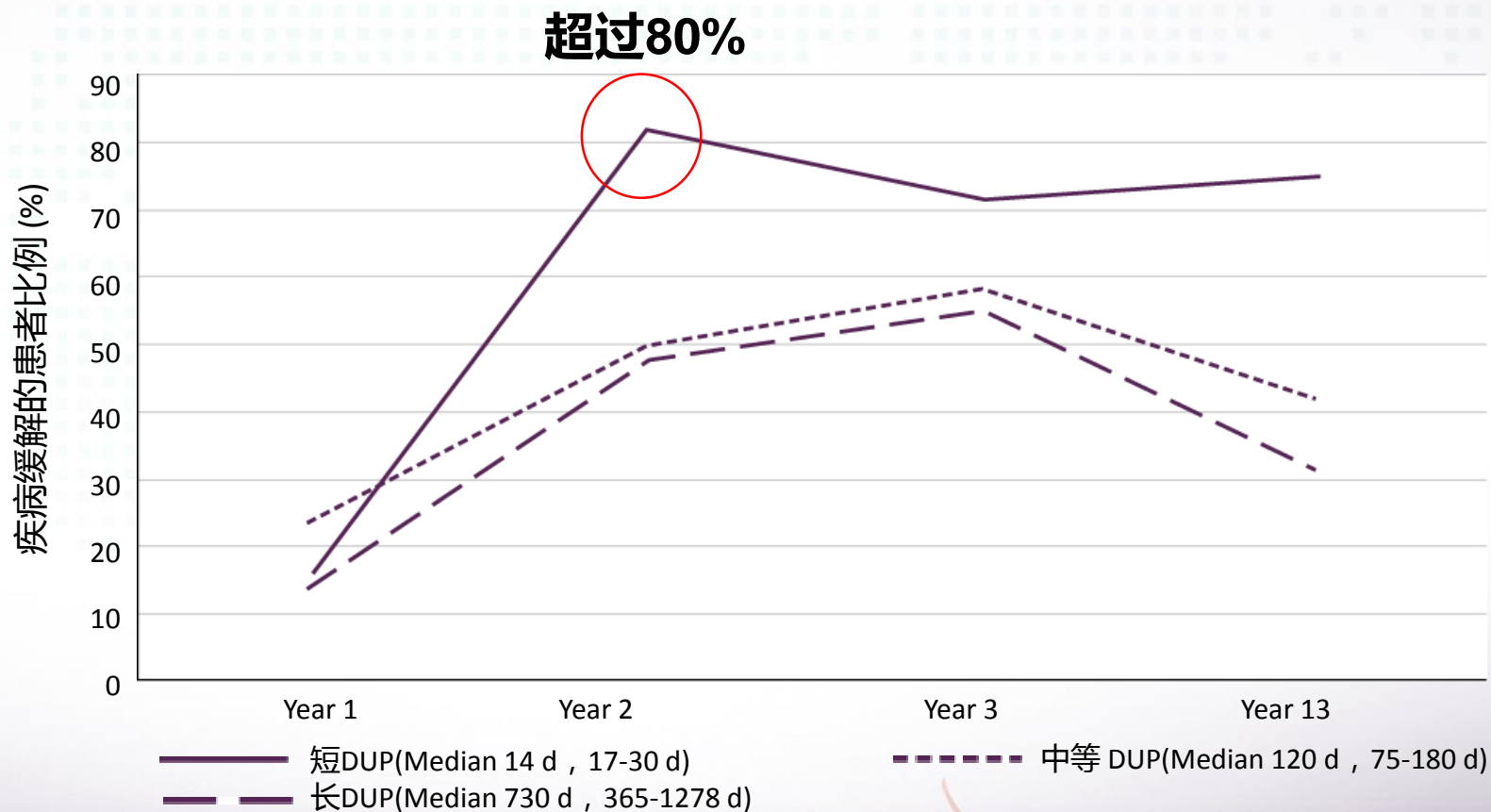
*P < 0.05, **P < 0.01

本meta分析纳入13项研究(n=2509), 在FEP患者中比较单个SGAs和FGAs的疗效和副反应差异。

首发精神分裂症的RCT研究

研究	干预	对照	干预组 (例数)	对照组 (例数)	随访 (月)	结局
Craig et al ⁹⁸	专业早期干预组合（抗精神病药物，认知行为治疗，家庭咨询，职业帮助）	社区护理中如常治疗	71	73	18	在复发方面无差异，减少了精神科住院和疏离
Kuipers et al ⁹⁹	专业早期干预组合（抗精神病药物，认知行为治疗，家庭干预，职业帮助）	社区护理中如常治疗	32	27	12	包括精神科住院方面都没有获益
Grawe et al ¹⁰⁰ Sigrúnarson et al ¹⁰¹	专业早期干预组合（家庭心理教育和治疗，家庭危机管理，认知行为治疗，抗精神病药物）	社区护理中如常治疗	30	20	24 168	在24月时减少了阴性和阳性症状；在复发和精神科住院方面没有获益
Petersen et al ¹⁰² Bertelsen et al ¹⁰³ Secher et al ¹⁰⁴	专业早期干预组合（家庭心理教育，社会技能训练，抗精神病药物）	社区护理中如常治疗	275	272	12,24 60 120	在12个月时减少了住院 在24个月时，阳性和阴性症状，物质滥用，治疗依从性改善；抗精神病药物剂量减少，治疗满意度提高，家庭负担减轻，在精神科住院无作用。 在60个月，许多阳性症状消失；更多病人独立生活。
kane et al ¹⁰⁵	专业早期干预组合（家庭心理教育，聚焦于个人的恢复力训练，支持性的工作雇佣和教育，抗精神病药物）	社区护理中如常治疗	223	131	24	减少了疏离，生活质量，幸福感，总的精神病症状进一步改善。工作和学习参与度增加，对精神科住院没有作用。

精神病未治疗期 (DUP) 越短， 症状缓解率越高



一项首发精神病的前瞻性研究，探讨精神病未治疗持续时间与临床疗效相关性，研究对香港的153例首发精神病患者随访13年。

参考文献

- Andreasen NC, Carpenter Jr. WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry*, 162:441-449, 2005.
- Buchanan RW, et al. A Summary of the FDA-NIMH-MATRICES Workshop on Clinical Trial Design for Neurocognitive Drugs for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 31, Issue 1, 1 January 2005, Pages 5–19
- Kirkpatrick B, et al. The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2):214-219, 2006.



参考文献

- Howes, OD et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 1;174(3):216-229
- Kirkpatrick B, Kopelowicz A, Buchanan RW, Carpenter WT. Assessing the efficacy of treatments for the deficit syndrome of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 22(3):303-310, 2000.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Association, 2013



参考文献

- National Institute of Mental Health. Schizophrenia. Available at: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/schizophrenia.shtml>
- NICE. Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management (*Clinical Guideline 178*). London: Royal College of Psychiatrists; 2014.
- Petrides G, Malur C, Braga RJ. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):52-58.
- Zheng W, Cao X-L, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2016;11(6)e0156510.

