
TRRIP工作组

“难治性精神分裂症共识” 解读

许秀峰
昆明医科大学第一附属医院





目 录

CONTENTS



新版共识出台背景介绍



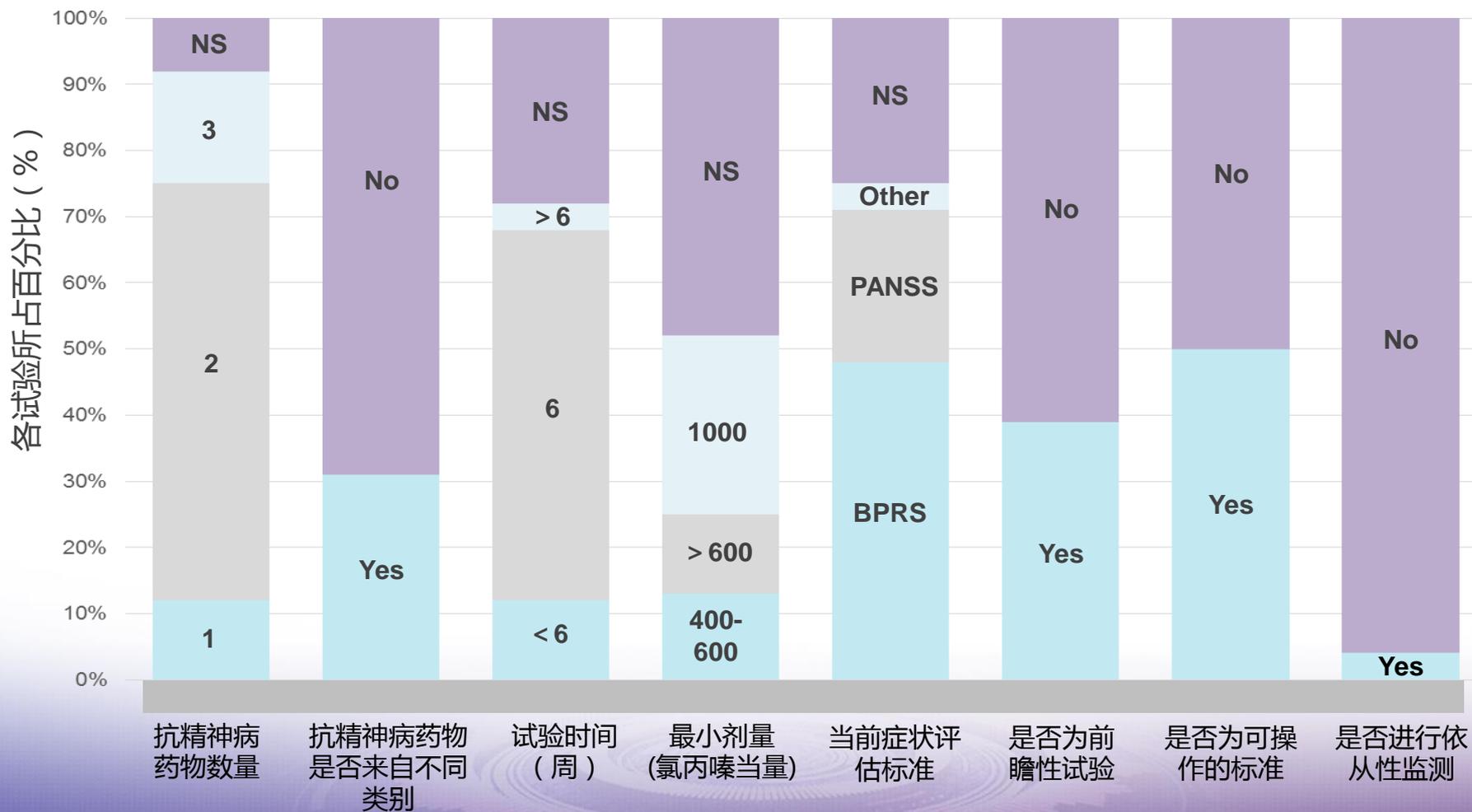
“难治性精神分裂症”共识解读

- 如何定义“难治性精神分裂症”
- 足疗程足量治疗的操作标准
- 氯氮平的治疗操作标准



TRRIP共识强调：关注患者的用药依从性

难治性精神分裂症研究现状：“难治性”的标准不统一



现有指南的标准不统一，某些概念模糊，不能很好满足临床需求

指南	治疗失败的抗精神病药物最小数量	抗精神病药物特别说明	足疗程治疗的时间	剂量	疾病的严重程度	备注
APA	2	至少一种为第二代抗精神病药物	≥6周	药物治疗剂量范围	临床上不应答； 患者有持续自杀想法或行为；	
RANZCP	2	建议两种药都为非典型抗精神病药	6-8周	有具体剂量说明	疗效较差	如果依从性不好，且有持续自杀风险，使用氯氮平
BAP	2	其中一种药应为在疗效上有优势的药物	足疗程	足量	疗效较差； 对既往治疗方案的神经系统副作用不耐受	应排除物质滥用对药物疗效不好的影响
IPAP	2	一种为非典型药物；或氟哌啶醇、氯丙嗪或其他典型抗精神病药物	4-6周	足量	调整剂量后，患者有中度至重度的迟发性运动障碍或迟发性肌张力障碍	
Maudsley	2	考虑使用第一代或第二代抗精神病药物	首发精神病第一种药物2-3周； 随后的治疗药物6周； 最后为氯氮平	最低起效剂量； 逐渐滴定至有效剂量	未具体说明	
MOHS	2	未特别说明	足疗程	足量	对足量的治疗不应答	两种治疗方案应序贯进行
NICE	2	其中一种药物应为除氯氮平之外的第二代抗精神病药	未特别说明	足量	对足量的治疗不应答	两种治疗方案应序贯进行
WFSBP	2	其中一种应为非典型抗精神病药物	6-8周	推荐剂量	完全无改善或目标症状改善不足	应当监测依从性，如有必要，可检测药物浓度

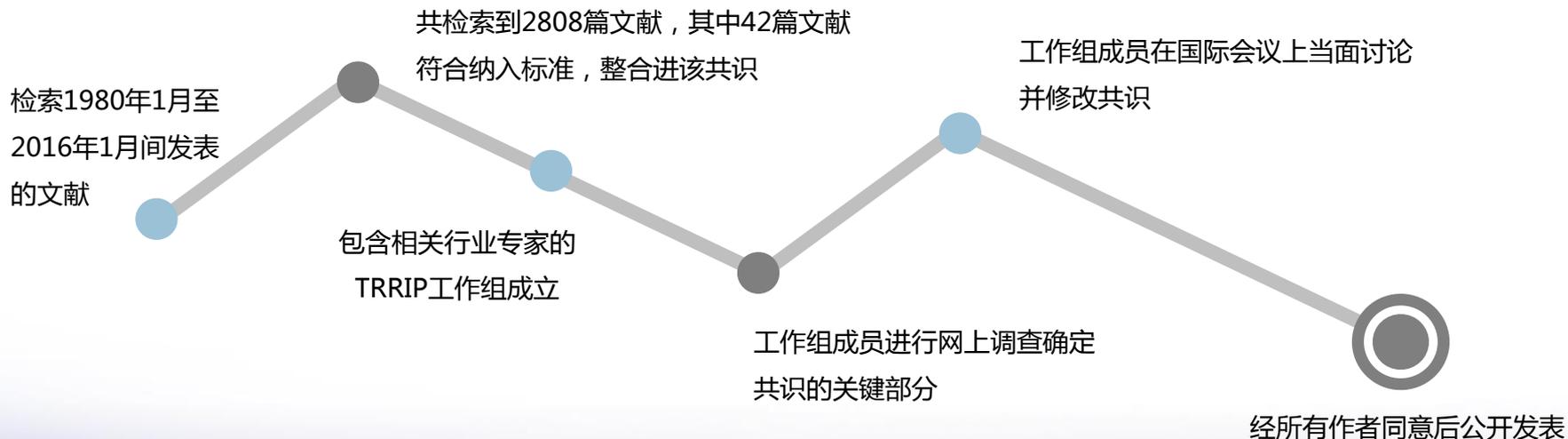


TRRIP工作组发表“难治性精神分裂症共识”

Am J Psychiatry. 2017 Mar 1;174(3):216-229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503. Epub 2016 Dec 6.

Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology.

Howes OD¹, McCutcheon R¹, Agid O¹, de Bartolomeis A¹, van Beveren NJ¹, Birnbaum ML¹, Bloomfield MA¹, Bressan RA¹, Buchanan RW¹, Carpenter WT¹, Castle DJ¹, Citrome L¹, Daskalakis ZJ¹, Davidson M¹, Drake RJ¹, Dursun S¹, Ebdrup BH¹, Elkis H¹, Falkai P¹, Fleischacker WW¹, Gadelha A¹, Gaughran F¹, Glenthøj BY¹, Graff-Guerrero A¹, Hallak JE¹, Honer WG¹, Kennedy J¹, Kinon BJ¹, Lawrie SM¹, Lee J¹, Leweke FM¹, MacCabe JH¹, McNabb CB¹, Meltzer H¹, Möller HJ¹, Nakajima S¹, Pantelis C¹, Reis Marques T¹, Remington G¹, Rossell SL¹, Russell BR¹, Siu CO¹, Suzuki T¹, Sommer IE¹, Taylor D¹, Thomas N¹, Üçok A¹, Umbricht D¹, Walters JT¹, Kane J¹, Correll CU¹.



- 1、使用有效的评定量表来确定症状的严重程度；
- 2、具体化症状持续的最短时间；
- 3、对于足量治疗需定义清楚最小药物剂量，用药时间以及之前接受过抗精神病药物治疗的次数。



目 录

CONTENTS



新版共识出台背景介绍



“难治性精神分裂症” 共识解读

- 如何定义“难治性精神分裂症”
- 足疗程足量治疗的操作标准
- 氯氮平的治疗操作标准



TRRIP共识强调：关注患者的用药依从性

共识解读：新增难治性精神分裂症的临床分类

应明确精神分裂症患者的哪类症状是难治性的

在表述上进行 具体区分

难治性精神分裂症—**阳性**症状域
难治性精神分裂症—**阴性**症状域
难治性精神分裂症—**认知**症状域

如果超过1种症状 是难治性的

难治性精神分裂症—**阳性和阴性**症状域
难治性精神分裂症—**阳性和认知**症状域
难治性精神分裂症—**阴性和认知**症状域

共识解读：关于难治性精神分裂症患者的症状阈值

当前症状严重程度评估

采用标准的评估量表（PANSS、BPRS、SANS、SAPS）对难治性精神分裂症患者的当前症状进行系统评估，其症状的阈值标准至少应为**中度严重**

- 如果患者只有一种症状域为难治性的，其症状至少应为**严重的**。
- 如果患者有多个症状域是难治性的，则某个症状至少应为**中度严重**。
- 目前临床上广泛应用的评估量表中，没有对认知症状域的评估，因此对于难治性精神分裂症患者的认知症状评估没有阈值标准，有待补充。

治疗后症状较基线改善的程度

难治性精神分裂症患者治疗后症状改善**小于20%**

难治性精神分裂症患者的功能水平

中度或重度功能损伤（Social and Occupational Functioning Scale, SOFAS评分 < 60）

共识解读：确定患者治疗抵抗的时间段

应报告难治性精神分裂症患者发生治疗抵抗的时间，
并根据时间节点将患者分为以下3类：

早期治疗抵抗患者
(治疗后小于1年)

中期治疗抵抗患者
(治疗后小于1-5年)

晚期治疗抵抗患者
(治疗后大于5年)

- 理论上而言，以上3类患者的产生治疗抵抗的机制是不同的，但目前而言，对相关机制还了解甚少。
- 需要注意的是，**时间节点的划分是治疗开始后至产生抵抗的时间**，不是疾病发病至产生抵抗的时间。
- 理想状态下，也应记录患者治疗抵抗持续的时间，其他和治疗抵抗相关的危险因素，如复发后发生抵抗，物质滥用等。



共识解读：足疗程治疗到底应该多长时间？

of false positives with practical considerations. Thus it is recommended that each antipsychotic treatment episode should have lasted *at least 6 weeks*, at a therapeutic dosage (see section 5.2), to be deemed “adequate.” Thus, given the minimum number of different antipsychotic treatment episodes (see section 5.3), the minimum duration of treatment required is 12 weeks. As outlined below (section 5.5), to rule

为了排除由于治疗疗程不足而导致难治性情况的发生

- 每一种抗精神病药物在治疗剂量下，应进行至少为期**6周**的治疗
- 考虑到需至少使用2类药物进行治疗，因此最短的疗程应为**12周**



共识解读：足量剂量到底是多少？

5.2. Dosage. For a treatment episode to be deemed therapeutic, the *minimum* dosage of prescribed oral or injectable antipsychotic should be the target dosage—or the midpoint of the target range—for the acute treatment of schizophrenia given in the manufacturer’s summary of product characteristics. If this is not clear or practical, **it is recommended that a total daily dose equivalent to 600 mg of chlorpromazine** (determined using established conversion ratios such as those provided in articles regarding dose conversion [e.g., 19–22]) **be used as the minimum.** Where there is a range of

possibilities, it is recommended that clinicians err on the side of a higher minimum daily dose. **If a medication trial must be aborted because of intolerability before reaching the criteria of an adequate dosage for at least 6 weeks, it should not be counted as a failed adequate treatment trial.**

- 每天的最小剂量：抗精神病药物的目标剂量或目标剂量范围的中值
- 换算成氯丙嗪：**600mg**当量的氯丙嗪
(每天最小剂量)

600mg氯丙嗪约相当于：
6mg利培酮；20mg奥氮平；
750mg喹硫平；30mg阿立哌唑；
1200mg氨磺必利；1200mg舒必利

如果患者因为无法耐受某种药物而提前中止，使得该药物的治疗未达到6周的足疗程，则该药物的治疗**不能**视为一次失败的足疗程治疗方案。

需经历几次治疗失败才可视为难治性精神分裂症？



以往指南均认为：至少需要经过2次失败的足量足疗程的治疗可视为难治性精神分裂症；**新共识同样认可这种观点。**



但该共识并未对药物使用做具体说明，认为指定某种药物可能会限制普遍性，在实际操作中不太适用，如某些药在某些地区并没有。

共识解读：关于氯氮平的治疗标准

氯氮平治疗难治性精神分裂症的使用剂量？

- 氯氮平血清含量 $\geq 350\text{ng/mL}$ (比较准确)
- 如果采集血样不可行，则氯氮平每天的最小剂量应为**500mg**

氯氮平500mg的剂量在现有研究中只是一个**中等剂量**，该共识认为，过高的剂量会带来副作用风险，而不会产生额外的治疗效益。

氯氮平的足量治疗时间？

- 氯氮平的血清水平达到治疗剂量后，应至少持续进行**3个月**的治疗
(现有关于氯氮平的治疗时长在4-12个月之间)



不同药物对于难治性精神分裂症疗效比较

难治性精分40项RCT，5172例患者，12种药物比较	
总体精神病理学评分	配对荟萃： 奥氮平 > 氟哌啶醇 网络荟萃： 奥氮平 > 喹硫平、氟哌啶醇、舍吲哚 氯氮平 > 氟哌啶醇、舍吲哚 利培酮 > 舍吲哚 总体而言： 奥氮平 、 氯氮平 疗效较优
阳性症状	配对荟萃：利培酮 > 奋乃静、喹硫平 网络荟萃： 氯氮平 、 奥氮平 、 利培酮 > 喹硫平 利培酮、 氯氮平 > 氟哌啶醇
阴性症状	配对荟萃： 奥氮平 > 利培酮、氟哌啶醇 网络荟萃： 奥氮平 > 利培酮、氟哌啶醇、氯丙嗪、舍吲哚 氯氮平短期疗效显著优于其他药物，但长期疗效并不是很显著
有效率	氯氮平、 奥氮平 、利培酮较优
疗效不佳致治疗中断	奥氮平 、 氯氮平 有优势

针对氯氮平的疗效分析显示：

对难治性精分，氯氮平短期治疗优势明显，优于奥氮平等，但**长期治疗疗效并不显著优于奥氮平**



目 录

CONTENTS



新版共识出台背景介绍



“难治性精神分裂症”共识解读

- 如何定义“难治性精神分裂症”
- 足疗程足量治疗的操作标准
- 氯氮平的治疗操作标准



TRRIP共识强调：关注患者的用药依从性

共识新增：关于患者依从性的评估



该共识指出：在 ≥ 12 周的治疗期间内，患者应服用 $\geq 80\%$ 的处方药物



关于患者依从性的评估，应采用多渠道的信息来源，包括药片计数，药物分配图表，患者自我报告，他人（照料者）报告等

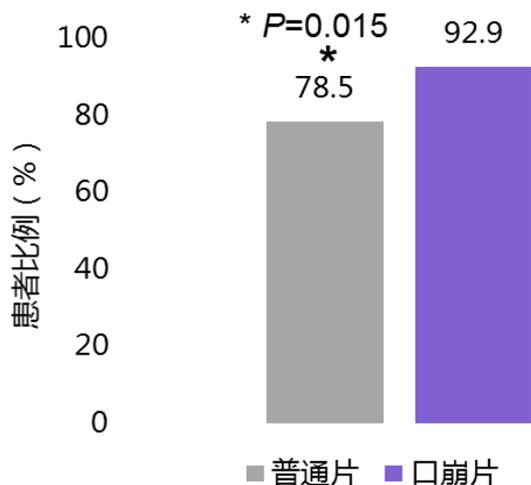
- 仅患者自我报告的数据是完全不够的



如果有需要，对进行口服药物的患者，可进行血样采集，评估实际药物浓度。优化的标准的是：在不告知患者的情况，至少进行2次药物血液浓度评估，且间隔至少2周。

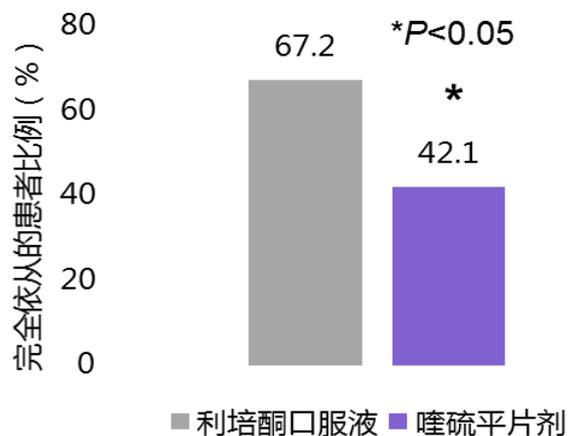
抗精神病药物不同剂型患者依从性比较

奥氮平口崩片与普通片总体依从性比较¹



对患者随访6周发现，与普通片比较，患者对奥氮平口崩片的总体依从性更高，且有统计学差异。

利培酮口服液与阿立哌唑片剂患者依从性比较²

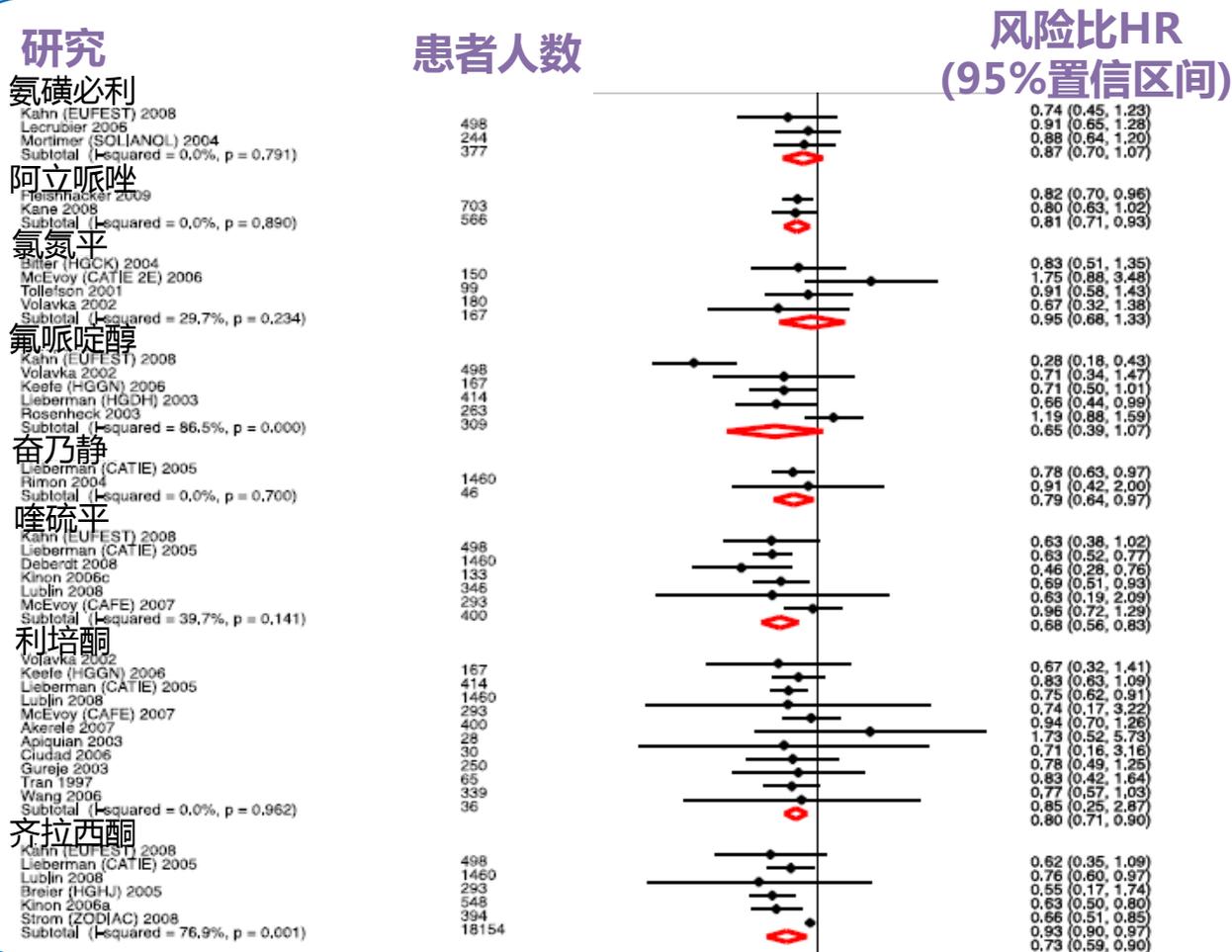


两组患者分别接受利培酮口服液和阿立哌唑片剂，比较两组的用药依从性。随访8周发现，利培酮口服液组患者依从性更好。

总体而言，口崩片、口服液较普通片剂的患者依从性更好。

1. Karagianis et al. *Schizophr Res* 2009;113(1):41-8(Updated 133:p 266)
2. 童梓顺，中国实用医药，2008年2月第3卷第4期

不同药物全因停药率比较：氯氮平、奥氮平更优



该研究比较奥氮平与其他抗精神病药物的全因停药率，除氯氮平外，奥氮平的全因停药率均优于其他药物。

总结：难治性精神分裂症的共识标准

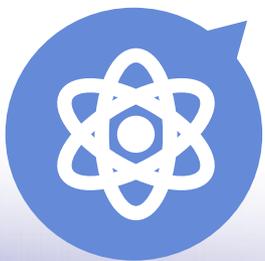
	最低标准	优化标准
当前症状评估	采用标准评估量表进行访谈（PANSS、BPRS、SANS、SAPS）	采用标准评估量表对治疗进行前瞻性的评估
严重程度	至少中度严重	至少中度严重； 在≥6周的前瞻性试验或观察性研究中， 症状减少 < 20%
患者功能	使用量表（SOFAS）评估至少为中度功能损伤	同左
对过去治疗响应与否的评估	信息来源于患者/照料者报告， 工作人员的记录，药片计数，药片分配图表等	同左
治疗时长	治疗剂量≥6周；记录每个疗程的最短时长和平均时长	同左
剂量	每天≥600mg当量的氯丙嗪 记录每种药物的最小和平均剂量	同左
抗精神病药物数量	≥2种不同的抗精神病药物。 记录抗精神病药物治疗失败的中位数	同左 不同：至少其中一种为长效注射药物（至少4个月）。
依从性评估	≥80%的处方药物剂量，至少使用2种信息来源记录依从性， 对患者的血浆药物浓度进行至少1次监测。	同左。 不同：对患者的血浆药物浓度进行至少2次监测， 间隔至少2星期（不提前告知患者）
症状域	阳性、阴性、认知症状	同左
发展为难治性的时间表	早期难治性（<1年）；中期难治性（1-5年）； 晚期难治性（>5年）	同左
氯氮平抵抗的精神分裂症	在经过上述足量足疗程治疗后，对足量足疗程的氯氮平耐受	同左

不足：未涉及心理/物理治疗的相关标准



心理治疗方面

- 该共识认为抗精神病药物联合社会心理策略是治疗精神分裂症患者的优化方案，但在该共识中未涉及心理治疗的相关标准
- **主要原因**：目前临床上缺乏心理治疗相关的操作标准



物理干预方面

- 改良电抽搐疗法（MECT）：最新版的WSFBP和APA指南中，推荐MECT治疗难治性精神分裂症，可单用也可与抗精神病药物联合，但研究证据仍有限，需进一步探索。
- 经颅磁刺激（rTMS）：国外的最新研究提示，rTMS对难治性精神分裂症（持续幻听和持续的阴性症状）有一定疗效，但尚需进一步证据支持，国内尚无相关研究。

谢谢聆听！





讨论

1. 难治性精神分裂症：一种独立的疾病？
2. 哪些治疗方案可能是难治性精神分裂症的新希望？



讨论1：难治性精神分裂症：一种独立的疾病？

- ◆ 一篇发表于《柳叶刀-精神病学》的研究表明：难治性精神分裂症与一般精神分裂症的危险因素不同，提示二者可能是相对独立的疾病。
- ◆ 该研究共纳入8624名18岁及以上的精神分裂症患者，其中1703名（21%）符合难治性精神分裂症的诊断标准，平均随访时间为9.1年。

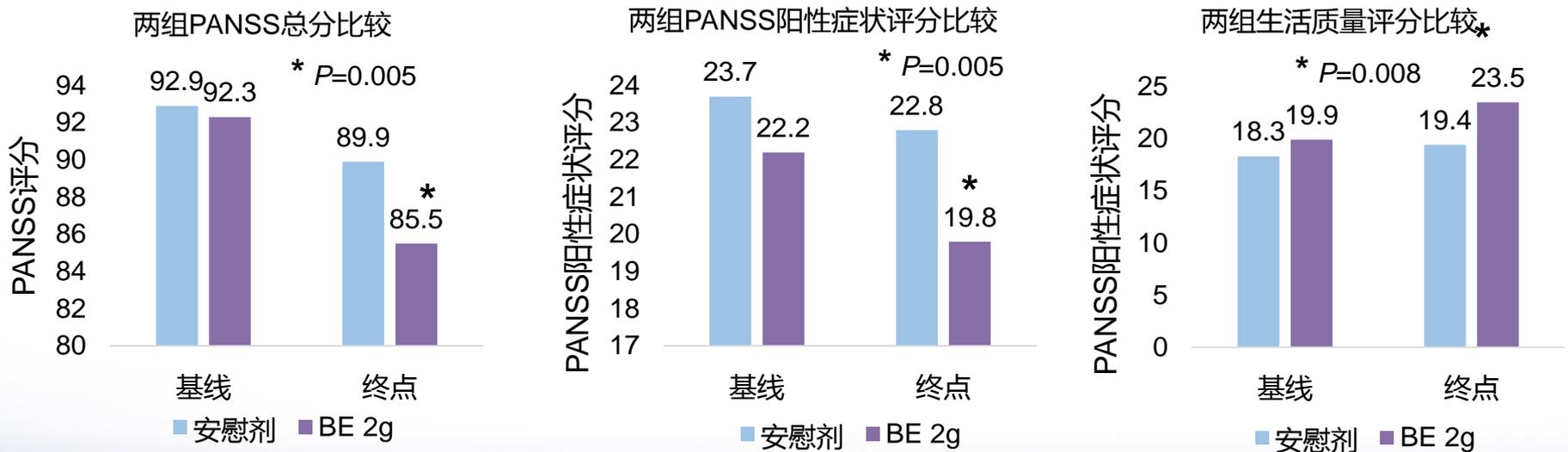
难治性精神分裂症的风险因素	危险比	95%置信区间
低龄	0.96	0.95-0.97
居住地的城市化水平低	乡镇 1.38 农村 1.44	1.23-1.56 1.25-1.65
教育程度较高	0.88	0.79-0.88
首次精分诊断后住院	2.07	1.87-2.29
偏执型精神分裂症	1.24	1.13-1.37
共病人格障碍	1.24	1.11-1.39
使用精神药物	抗精神分裂症药：1.51 抗抑郁药：1.15 苯二氮卓类药物：1.33	1.35-1.69 1.03-1.29 1.10-1.37
自杀未遂	1.21	1.07-1.39

- ◆ 与之形成对比的是，精神分裂症一般的危险因素，如男性、精神分裂症家族史、出生季节、父亲年龄、早年丧失双亲、城市居住，并非难治性精神分裂症的危险因素。



讨论2：难治性精神分裂症的新希望：氯氮平+谷氨酸能调节剂？

- ◆ 该随机双盲安慰剂对照研究的受试者来自台湾地区四个主要的精神科治疗中心，使用氯氮平前至少使用过两种抗精神病药，目前氯氮平足量治疗超过12周疗效仍不满意，基线PANSS量表总分 ≥ 70 ，20项阴性症状评估量表（SANA）总分 ≥ 40 。
- ◆ 在氯氮平治疗的基础上，受试者以1:1:1的比例随机分入苯甲酸钠(BE)1g/d组、苯甲酸钠2g/d组及安慰剂组，每组各20例患者，每天给药两次，治疗6周。



注：苯甲酸钠：通过抑制D-氨基酸氧化酶，激活NMDA受体

- ◆ 苯甲酸钠2g/d可显著改善PANSS总分、PANSS阳性症状子量表得分及QOL。其他主要及次要转归，包括GAF及认知功能等，苯甲酸钠与安慰剂均无显著差异。