



西部精神医学
四川省西部精神医学协会

精神分裂症及相关病理

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





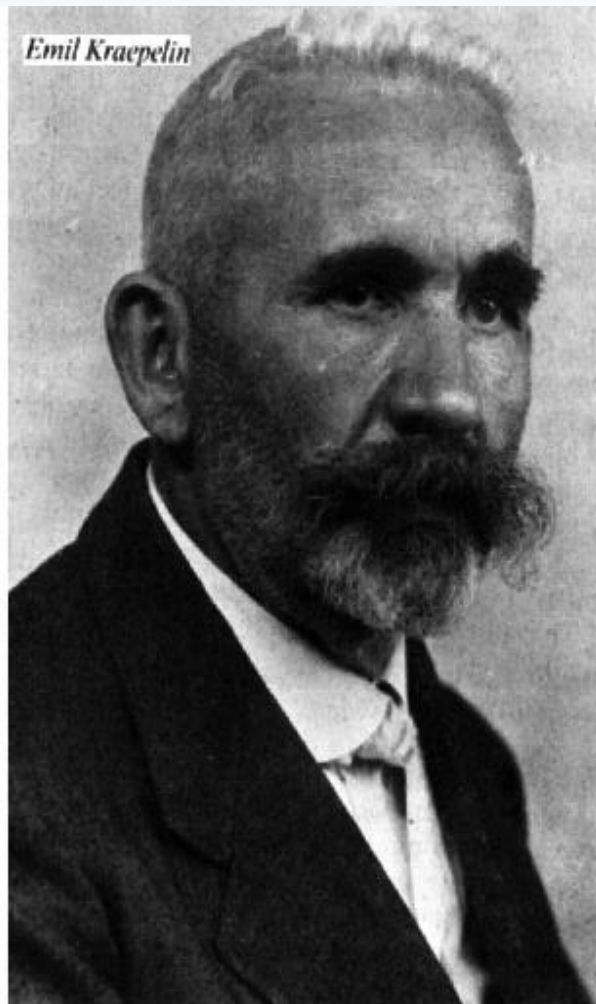
概念

- 精神分裂症
- Deconstruction解构
- 治疗目标
- 预后和病程
- 首发的治疗
- 诊断中：双相障碍/其它精神障碍



西部精神医学

四川省西部精神医学协会





核心型精神分裂症 Schneider (施尼德尔)

一级症状

思维化声 冲动被动体验

躯体被动体验 被动意向

思维插入 争论性幻听

思维被夺 评论性幻听

思维被广播 妄想知觉

情感被动体验

DSM-5 变动之处

- 五条标准A
- 删除亚型
- 将分裂情感性障碍作为长期病程障碍
- 强调异质性
- 精神病理学维度

病理学领域: Strauss, Carpenter and Bartko

- 思维内容和知觉障碍
- 疾病影响力
- 人际关系障碍
- 言语和思维障碍
- 运动行为障碍
- 缺乏自知力

精神病理领域

(1974)

精神分裂症

阳性

阴性

人际性

精神病理学维度： 哪些和具体哪几个？

Peralta and Cuesta
Schizophrenia Research, 2001

八个主要维度

1. 精神病性
2. 瓦解
3. 阴性
4. 躁狂
5. 抑郁
6. 兴奋
7. 紧张症
8. 缺乏自知力



范式转变

精神病诊断	妄想
	幻觉
	思维混乱
	精神运动性
	阴性症状
	抑郁
认知病理学	躁狂



预后/病程

1. 各种不同的病程和结局
2. 领域内的预测
3. 病理学发展



预测 ICD-11 (国际疾病分类)

- 与DSM-5类似
- 将病程类型与维度相结合
- 保持分裂情感性障碍为发作性疾病

治疗相关问题

- 个人化医疗/个体化治疗
- 生物心理社会医学模式
- 整合治疗

特殊领域的治疗

- 自杀
- 攻击性
- 应激
- 思维障碍
- 幻觉
- 妄想
- 动力
- 抑郁/焦虑
- 睡眠障碍
- 运动



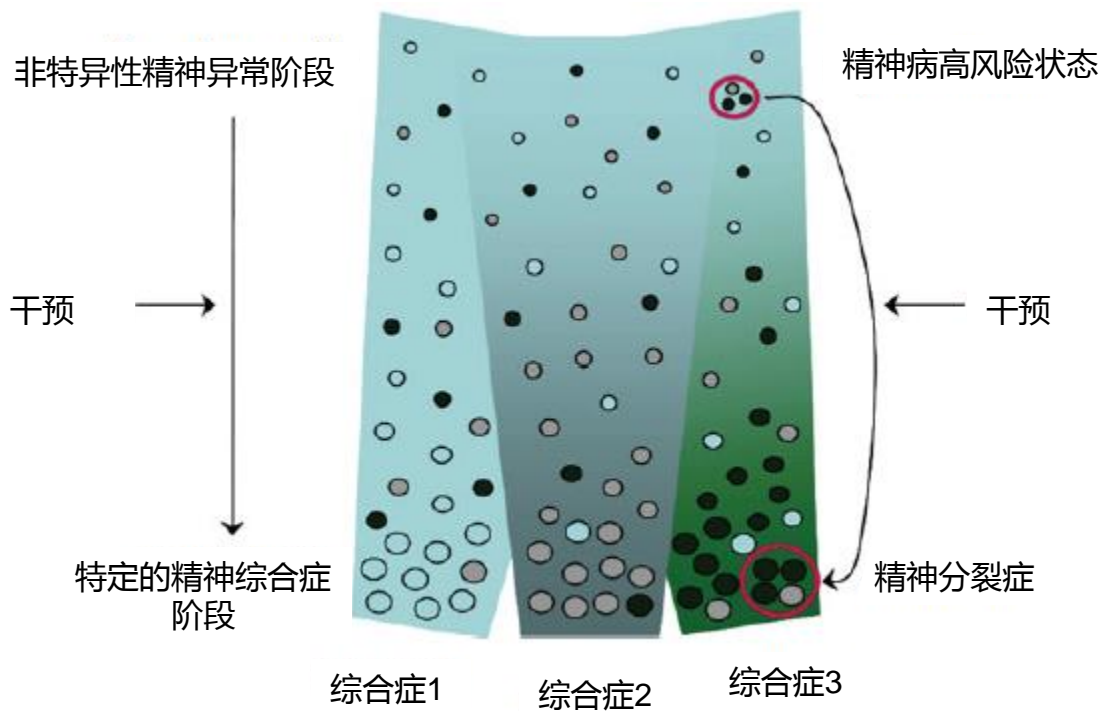
功能目标

- 社会互动
- 社会退缩
- 主要角色表现
- 压力交互作用
- 性功能障碍
- 情绪失调

治疗：首发精神病

- 精神病未治疗时间
- 药物治疗
- 教育/社会支持
- 修复力/代偿
- 领域特殊治疗

临床高风险



首发精神病的随机对照试验

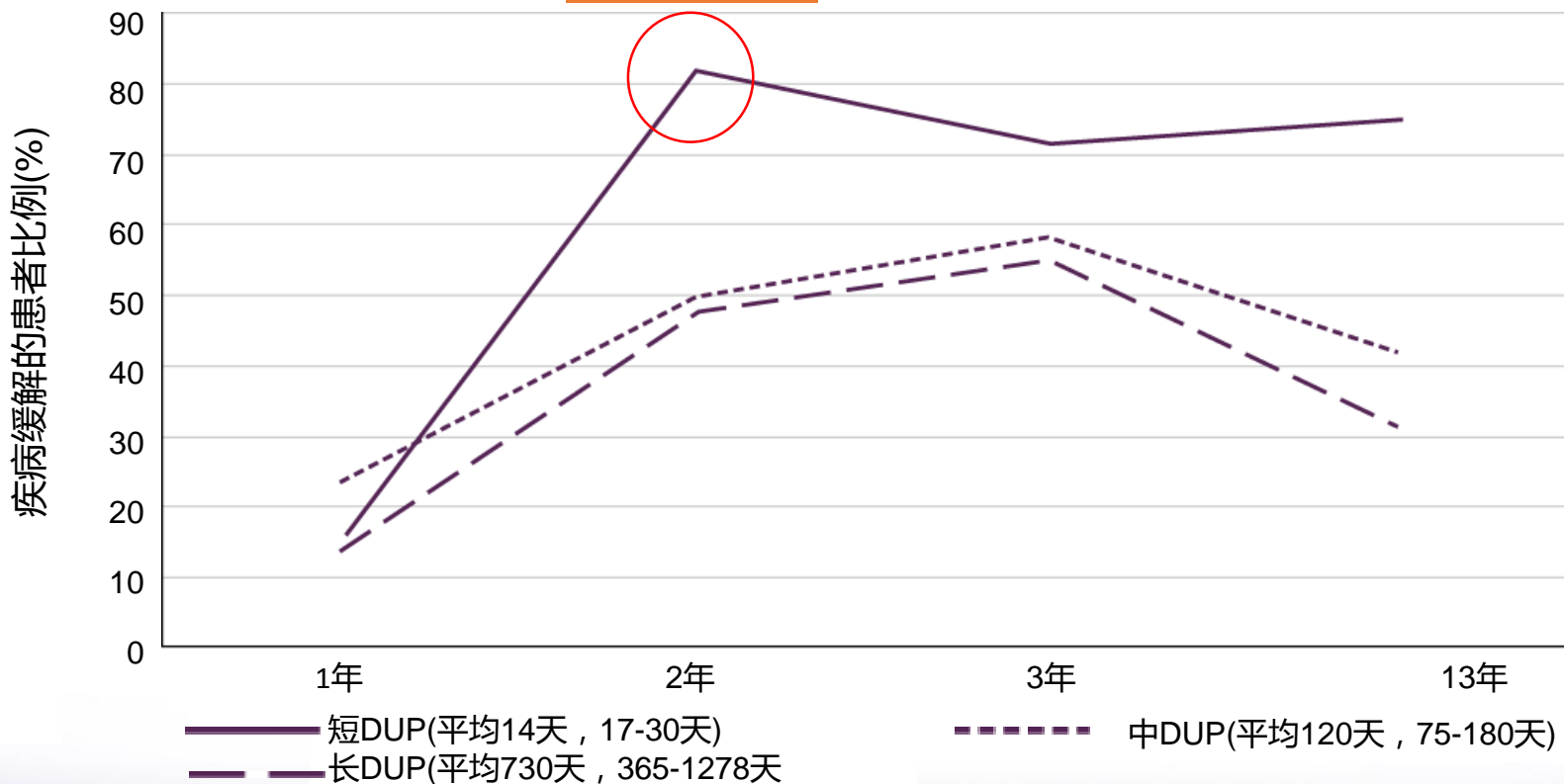
研究	干预	对照	干预组 (例数)	对照组 (例数)	随访 (月)	结局
Craig et al ⁹⁸	专业早期干预组合 (抗精神病药物 认知行为治疗, 家庭咨询, 职业帮助)	社区护理中 如常治疗	71	73	18	在复发方面无差异, 减少了精神科住院和疏离
Kuipers et al ⁹⁹	专业早期干预组合 (抗精神病药物 认知行为治疗, 家庭干预, 职业帮助)	社区护理中 如常治疗	32	27	12	包括精神科住院方面都没有获益
Grawe et al ¹⁰⁰ Sigrúnarson et al ¹⁰¹	专业早期干预组合 (家庭心理教育 和治疗, 家庭危机管理, 认知行为 治疗, 抗精神病药物)	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。

随机临床试验

Ruggeri et al ¹⁰⁶	专业化的早期干预组合（认知行为治疗，家庭干预，案例管理，抗精神病药物）	社区护理中如常治疗	272	172	9	总体症状严重度减轻，功能和情绪状况的改进；对于精神科住院与淡漠没有影响
Srihari et al ¹⁰⁷	专业化的早期干预组合（抗精神病药物治疗，家庭教育，认知行为治疗，职业支持）	社区护理中如常治疗	60	57	24	减少了精神科住院，改善了阳性和总体的精神病性症状，提高了职业参与度，但对功能没有影响
Chang et al ¹⁰⁸ Chang et al ¹⁰⁹	3年专业化的早期干预组合（心理社会干预，认知行为治疗，抗精神病药物）	2年专业化早期干预组合和1年治疗递减照料	82	78	12	更好的功能，减少了阴性，抑郁和淡漠症状，但在精神科住院方面没有影响
Ando et al ¹¹⁰	专业化的早期干预组合	社区护理中如常治疗	34	34	9	在淡漠，功能缓解，精神科住院，自我伤害，自杀倾向，社会关系方面没有作用。

首发患者治疗越早康复几率越大

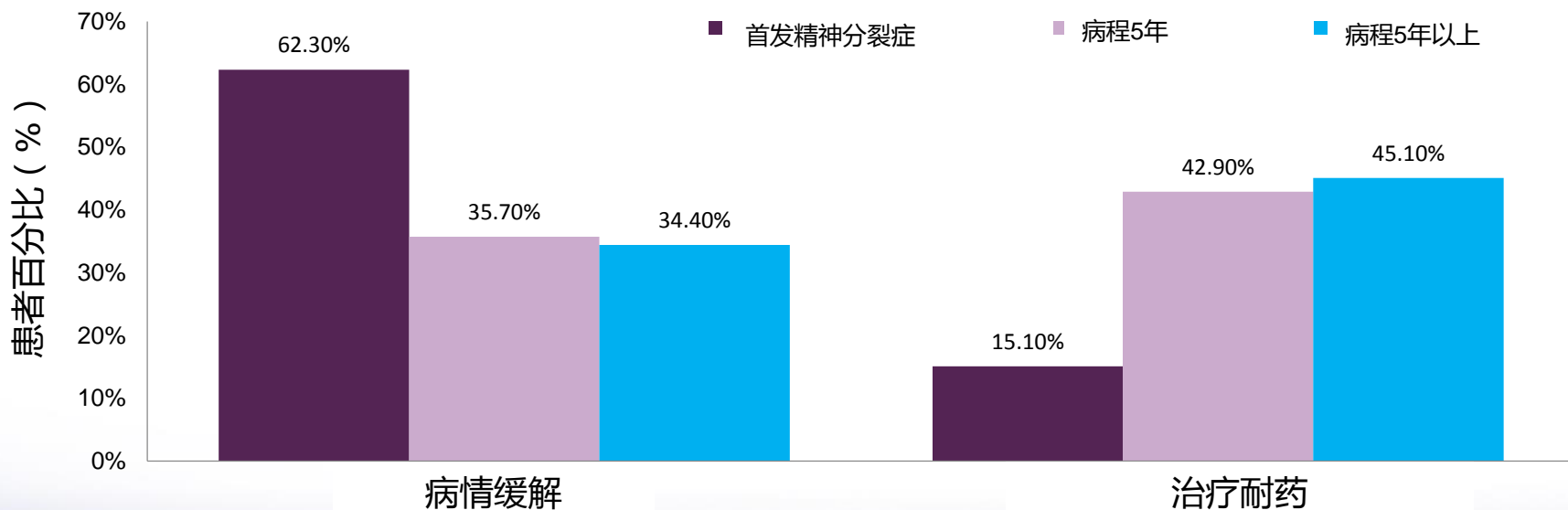
超过80%



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。

首发精神分裂症 可能是改善预后的关键时期应给予最佳治疗

一项探讨首发精神分裂症患者与多次发作的住院患者在临床和病理方面差异的研究。共203例患者纳入研究，随访5年。



治疗首发患者， 部分SGAs表现出更好的症状改善与治疗应答

SGAs与FGAs相比疗效混合效应分析（短期结果分析）

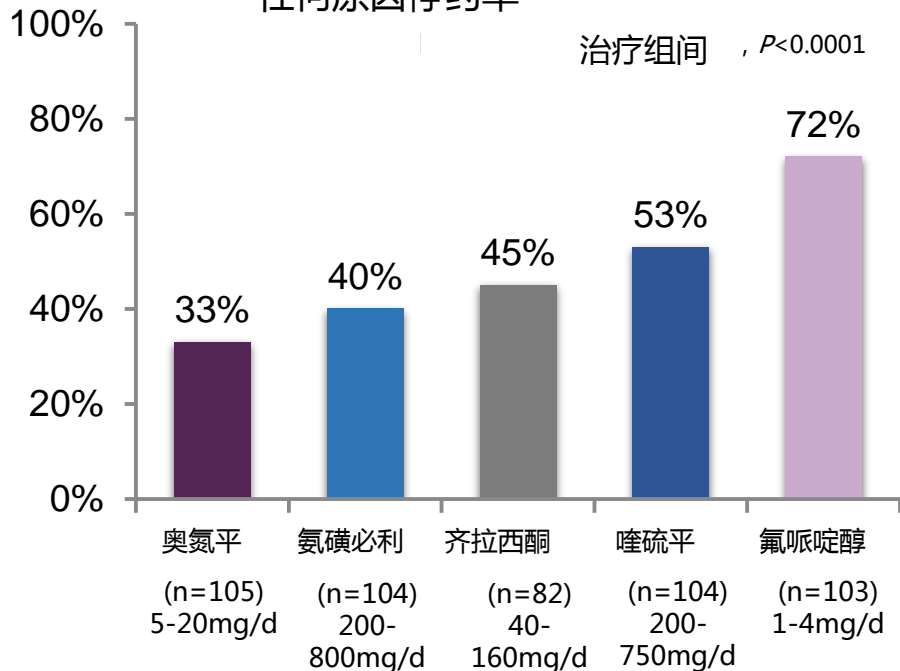
SGA	FGA	研究数量	n	全因停药率 (RR)	症状改善 (Hedges'g)	应答率 (RR)
奥氮平	氟哌啶醇	5	689	0.53 (0.37~0.77)**	0.26 (0.05~0.47)*	1.29 (1.05~1.58)*
利培酮	氟哌啶醇	5	1146	0.79 (0.63~0.97)*	-0.04 (-0.19~0.11)	1.04 (0.90~1.20)
喹硫平	氟哌啶醇	1	207	0.81 (0.63~1.05)	0.26 (-0.02~0.53)	1.30 (0.92~1.84)
齐拉西酮	氟哌啶醇	1	185	0.89 (0.68~1.15)	0.22 (-0.07~0.51)	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

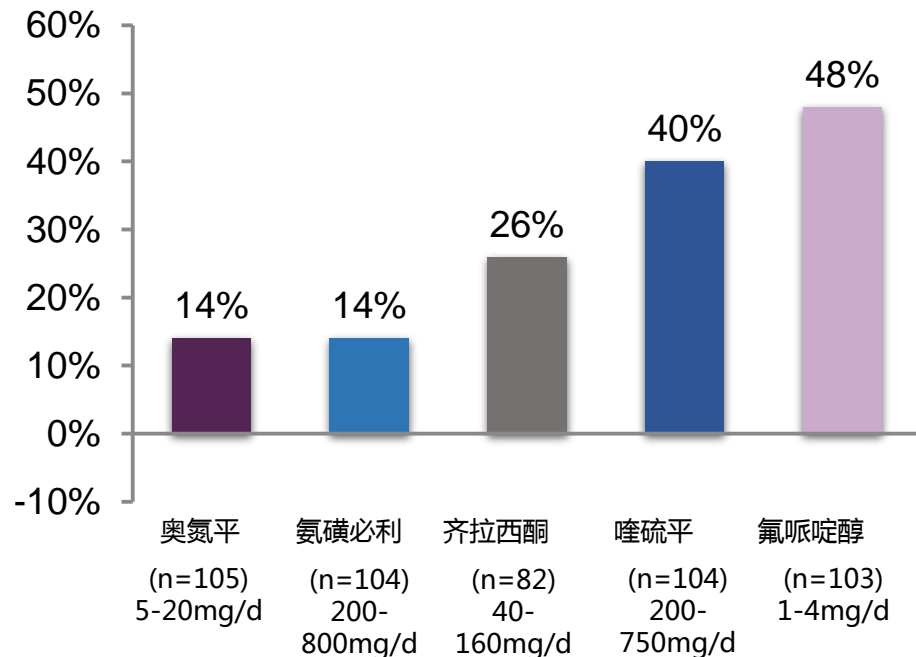
该荟萃分析共纳入13项研究2509例首发精神分裂症患者，对SGAs和FGAs的疗效与安全性进行了对比。

EUFEST研究： SGAs治疗首发精神分裂症依从性不尽相同

任何原因停药率

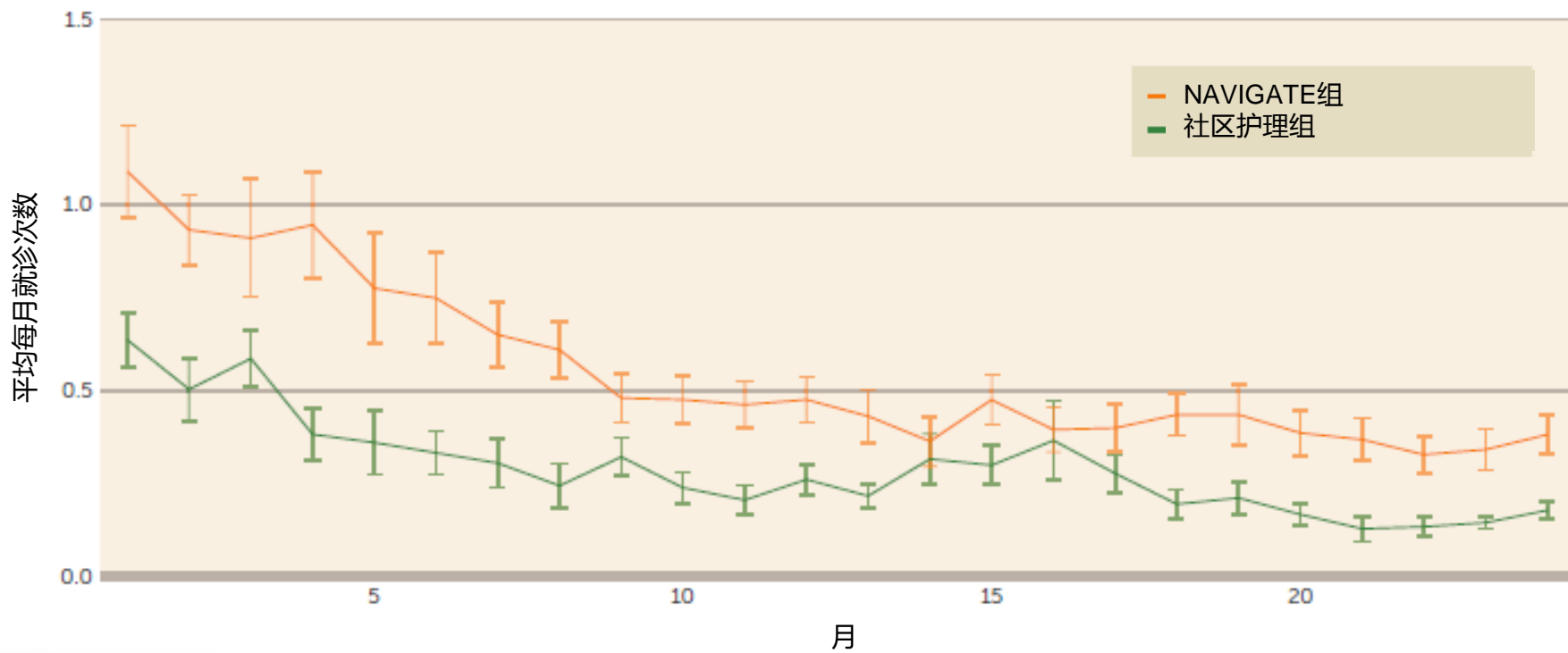


因疗效不佳而停药率



EUFEST研究：随机、开放、非选择型样本，尤其针对首次发作的患者。研究纳入13个欧洲国家和以色列，50个研究点，入组498例精神分裂症、分裂情感障碍和精神分裂症样精神障碍患者，**随访时间为期1年。结果显示，随访期间不同的治疗药物因各种原因停药率存在明显差异。**

采用最小二乘均数评估NABIGATE患者和社区护理患者在两年中的就诊次数



详细处方

处方时长 (月)

处方药物	社区护理		NAVIGATE	
	N	% of 随访	N	% of 随访
<u>药物分类</u>				
任何抗精神病药物	1,901	74.6	3,193	86.6
遵循NAVIGATE一线治疗原则的抗精神病药物	1,065	41.8	1,873	50.8
任何抗抑郁药物	997	39.1	1,044	28.3

社区护理

NAVIGATE

处方药物	N	% of 随访	N	% of 随访
指定药物				
口服抗精神病药物				
阿立哌唑	245	9.6	839	22.8
氯氮平	45	1.8	174	4.7
氟哌啶醇	169	6.6	76	2.1

处方药物	社区护理		NAVIGATE	
	N	% of 随访	N	% of 随访
长效剂型				
任何	328	12.9	659	17.9
癸氟哌啶醇	131	5.1	91	2.5
棕榈酸帕潘立酮	166	6.5	376	10.2
利培酮微球	18	0.7	139	3.8

每日剂量 (mg)

药物	社区护理 平均	NAVIGATE 平均
阿立哌唑	9.90	11.79
氯氮平	433.08	330.05
氟哌啶醇	6.36	7.41
奥氮平	16.29	16.10
帕潘立酮	6.46	6.17
喹硫平	252.72	302.35
利培酮	3.36	2.88
齐拉西酮	92.35	114.65

采用最小二乘均数评估NAVIGATE患者和 社区护理患者的药物不良反应

评估	社区护理 均数	NAVIGATE 均数	均值差异 <i>p</i>
基线	7.09	6.89	0.581
3月	6.03	4.96	0.042
6月	6.17	4.36	<0.001
12月	5.61	4.19	0.007
18月	5.10	4.12	0.075
24月	5.20	4.09	0.063

治疗中的问题

- 未满足的需求
- 优势和市场
- 新机制
- 治疗进展



机制

- 病理生理学
- 共同最终通道
- 代偿
- 修复力

未满足的治疗需求

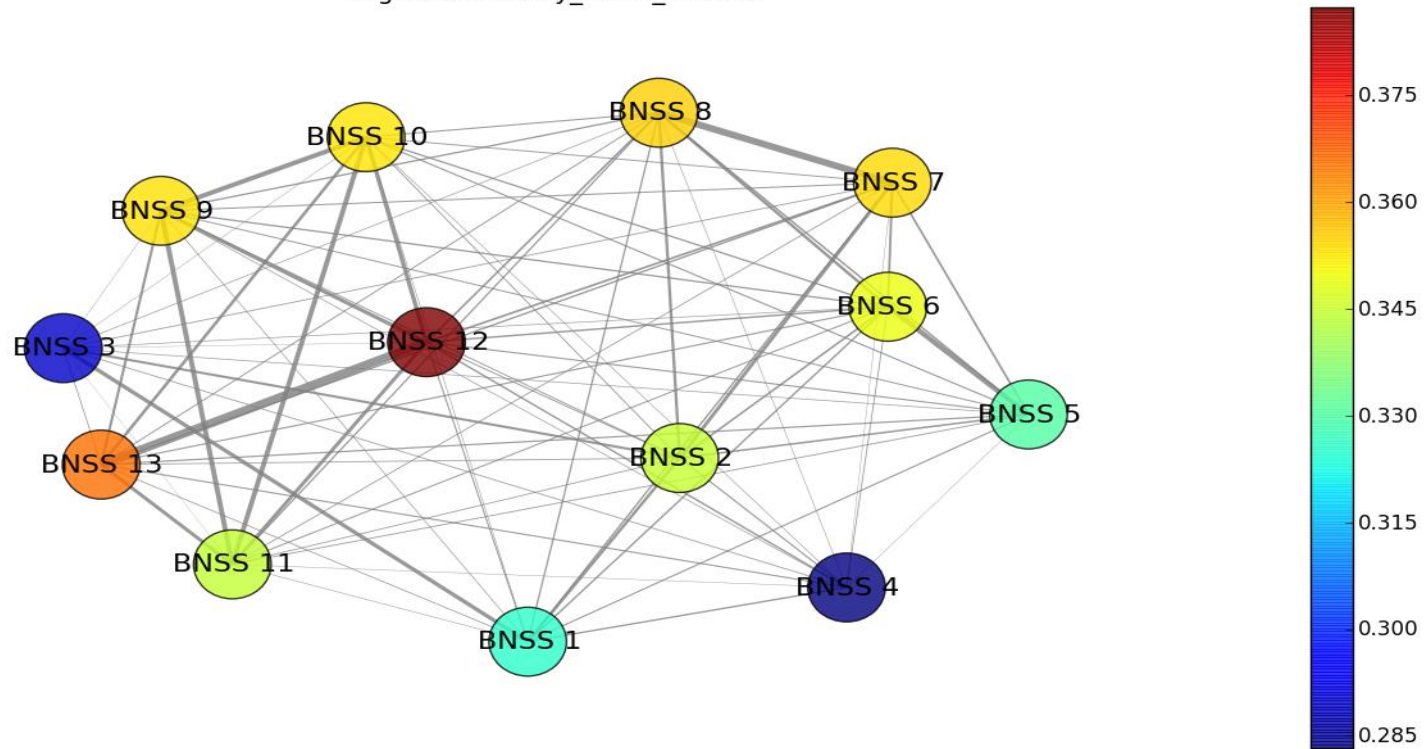
- 阴性症状
- 认知功能受损

阴性症状组成： 五个维度

- 精神病理学：区分现实歪曲、思维混乱和抑郁/焦虑
- 五个领域，两个因素
 - 表达能力减弱
语言表达能力减弱
 - 快感缺失
兴趣减弱
社会交往减弱

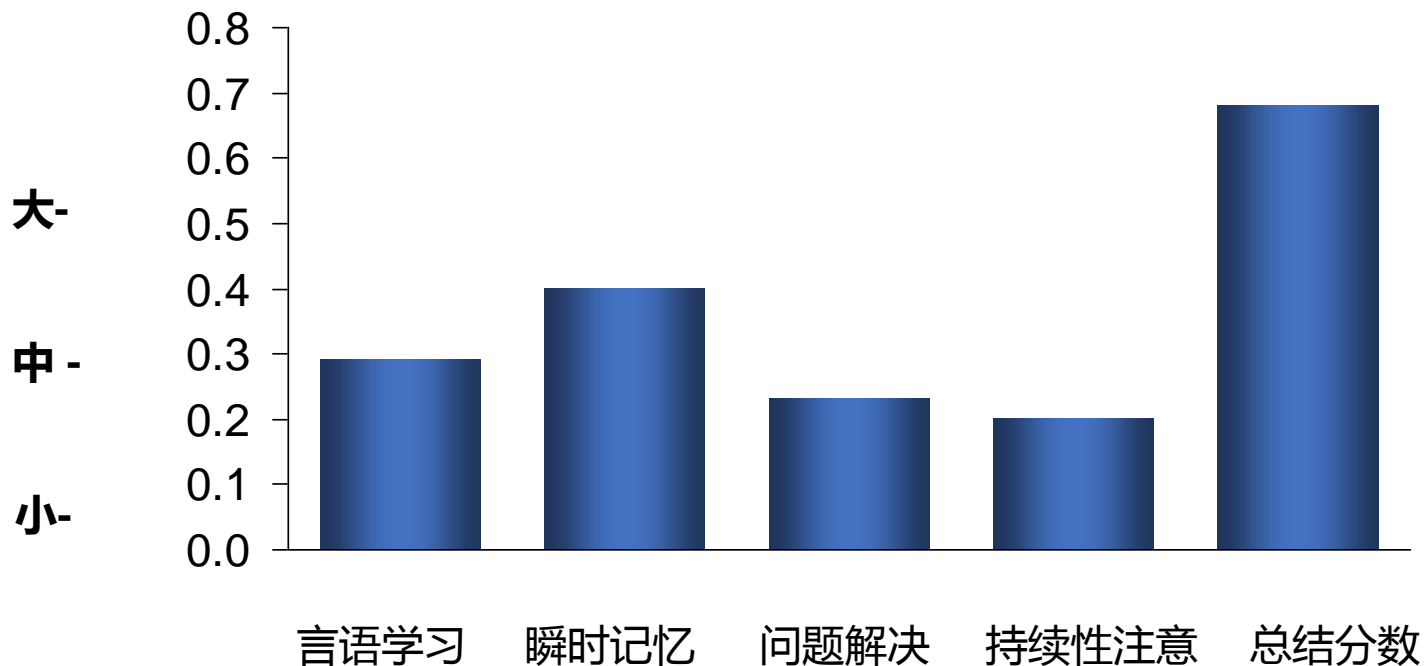


Degree Centrality_BNSS_Overall



1. 活动中的愉悦程度
2. 愉快活动频率
3. 预期未来活动愉悦的强度
4. 缺乏正常的痛苦
5. 不合群的：行为
6. 不合群的：内部体验
7. 意志缺乏：行为
8. 意志缺乏：内部体验
9. 面部表达
10. 声音表达
11. 富有表现力的手势
12. 言语表达质量
13. 自发的阐述

精神分裂症的认知和功能结果: 关系的强度





Rx模式概述

- 药物
- 家庭教育/减轻压力
- 认知行为治疗
- 认知修复
- 支持性心理治疗
- 神经刺激/抑制
- 就业支持
- 运动

治疗总结

- 药物和心理社会治疗进展适中
- 强调整合治疗，多个临床指标和个体化
- 首发精神病的早期识别与治疗
- 临床高风险的二级预防

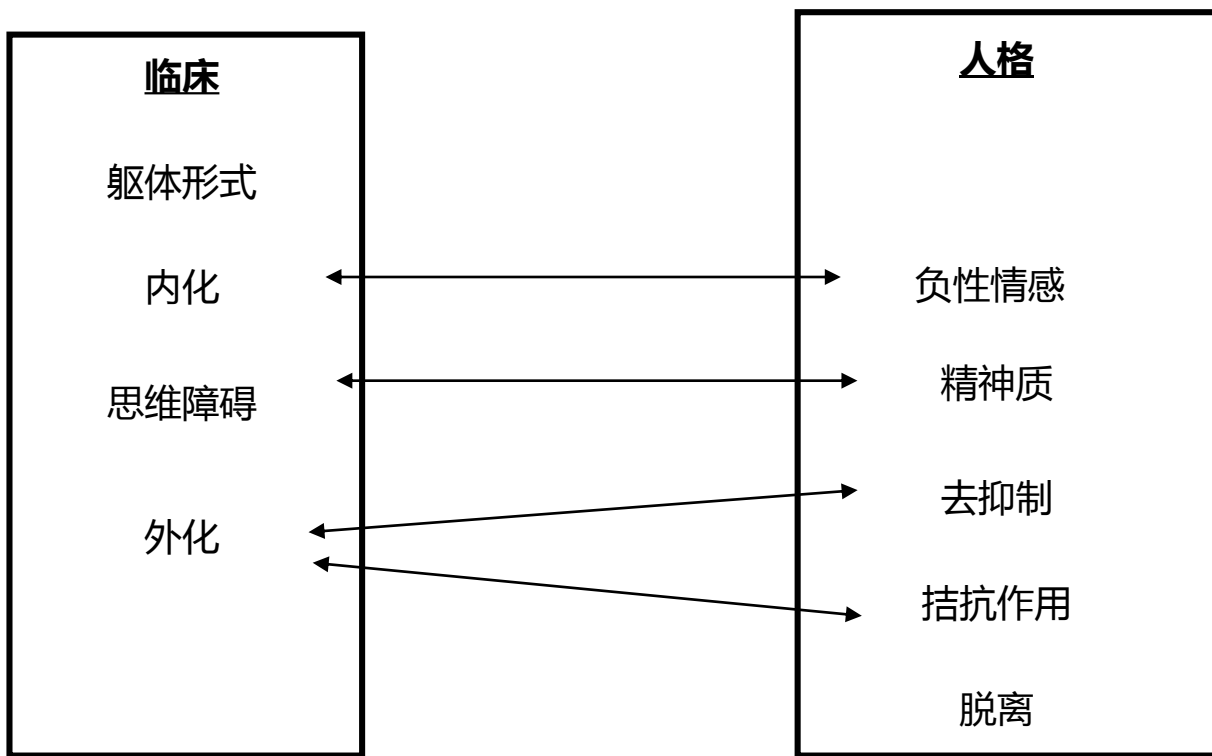
治疗研究的新方向

- 遗传学：分子靶点
- 脑成像技术：网络目标
- 关注：未满足需求
- 交叉诊断适应症
- 新范式: RDoC, SyNoPsis, HiTOP

精神病理学研究的新方法

- HiTOP: 精神病理学的多维分类系统
- SyNoPsis: 精神病的系统神经科学
- 扩展精神病表型
- 研究领域标准——一种研究范式

精神病理学的多维分类系统



内化

困难体验部分

烦躁

快感缺失

失眠

自杀

害怕情绪部分

封闭的空间

心理恐慌

特征

情绪不稳定

敌意



思维混乱

组建成份

精神病性

紊乱

表达障碍

意志减弱

特征

古怪的

认知/知觉失调

不寻常的信念和体验

幻想倾向

狂躁组成部分

欣快感的激发

极度活跃的认知

鲁莽自负

去抑制外化

组成部分

酒精问题

大麻问题

特征

冲动

注意力不集中

冒险行为

对立外化

特征

注意寻求

情感麻木

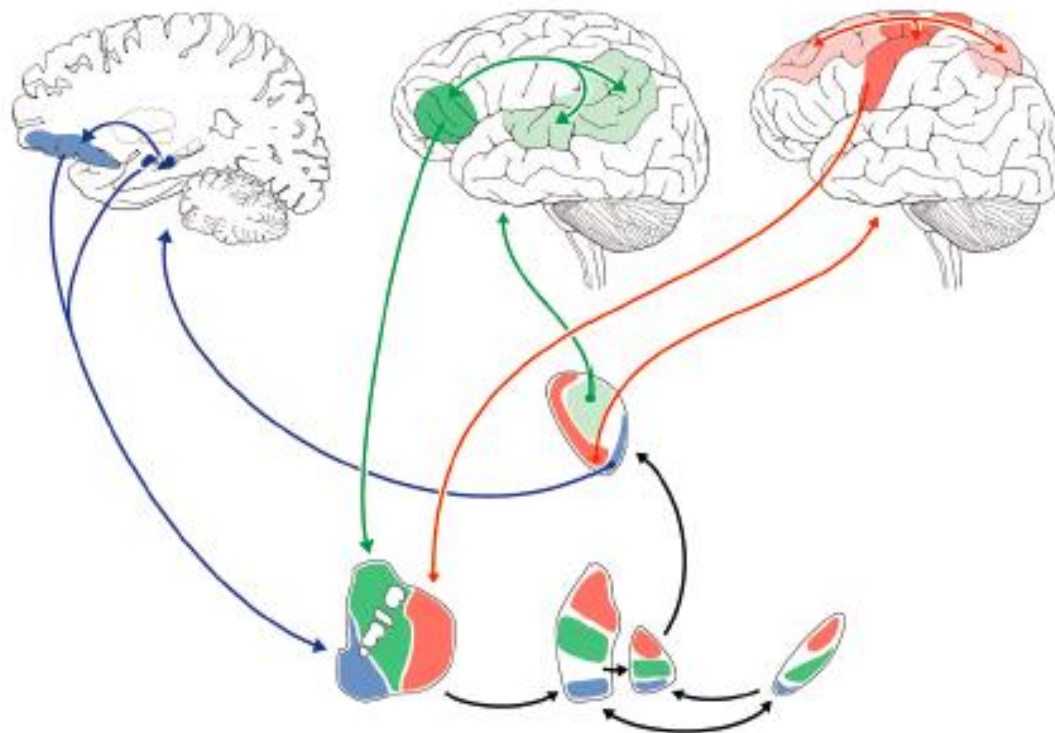
自大

操控欲

自我中心

控制力

SyNoPsis



紫色 = 情感; 绿色 = 思维; 红色 = 运动

研究维度的标准 (RDoC)

五个 RDoC 维度被认为跨越目前的DSM诊断分类:

RDoC 维度
负性效价
正性效价
认知系统
社会处理系统
唤醒/调节系统





RDoC: 候选领域/结构和分析单位 (第2.1节)

v.3.1,6/30/2011

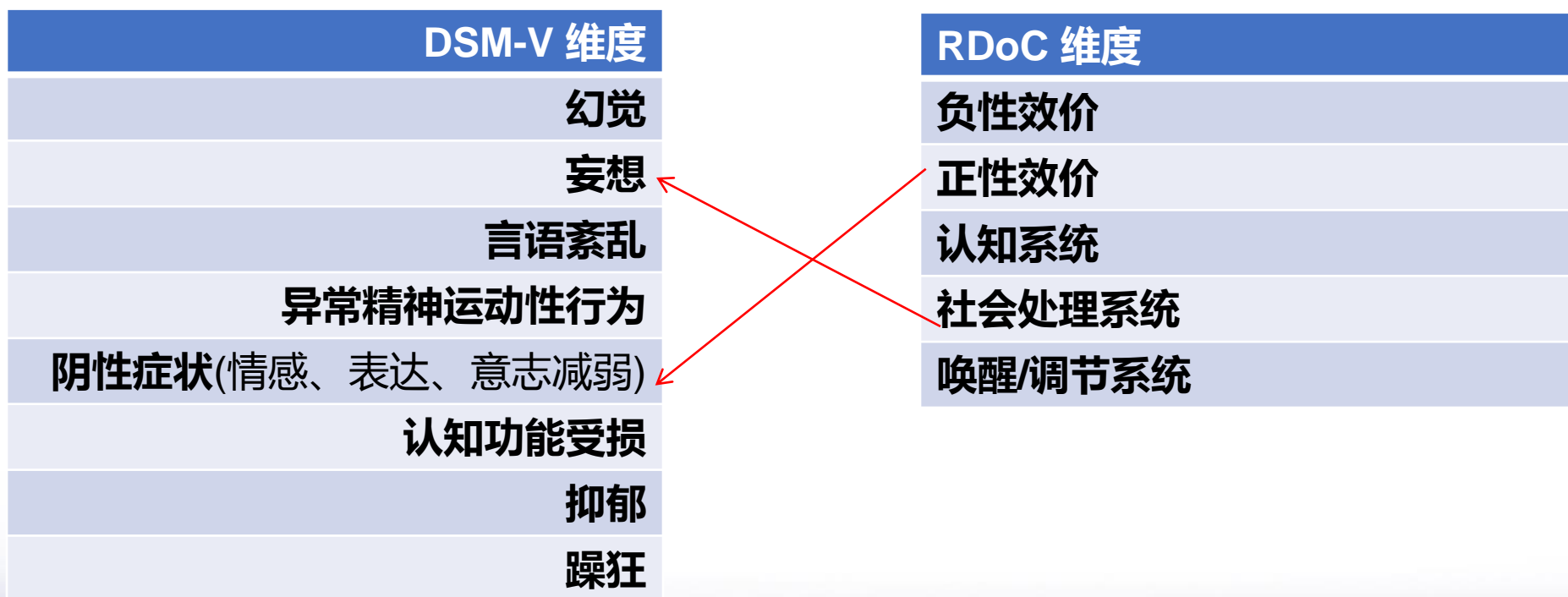
正在起草的区域标准模型

区域/结构	-----分析的单元-----							范例
	基因	分子	细胞	电路	生理学	行为	自我报告	
阴性效价系统								
急性威胁 (恐惧)								
潜在威胁 (焦虑)								
持续威胁								
缺失								
预期奖赏没有的沮丧								
阳性效价系统								
趋近动机								
对奖赏的原始反应								
对奖赏的持续反应								
奖赏学习								
习惯								
认知系统								
注意								
知觉								
工作记忆								
陈述性记忆								
语言行为								
认知 (努力) 控制								
社会过程系统								
模仿, 心智理论								
社会地位								
人脸表情识别								
依恋/分离恐惧								
自我表达								
觉醒/调节系统								
觉醒/调节 (多重性)								
静息状态的活动								

两个构建的条件：实证支持 (1) 行为的功能维度和 (2) 实现脑回路。

图：RDoC 至 DSM-V

DSM-V 如何映射到RDoc ?

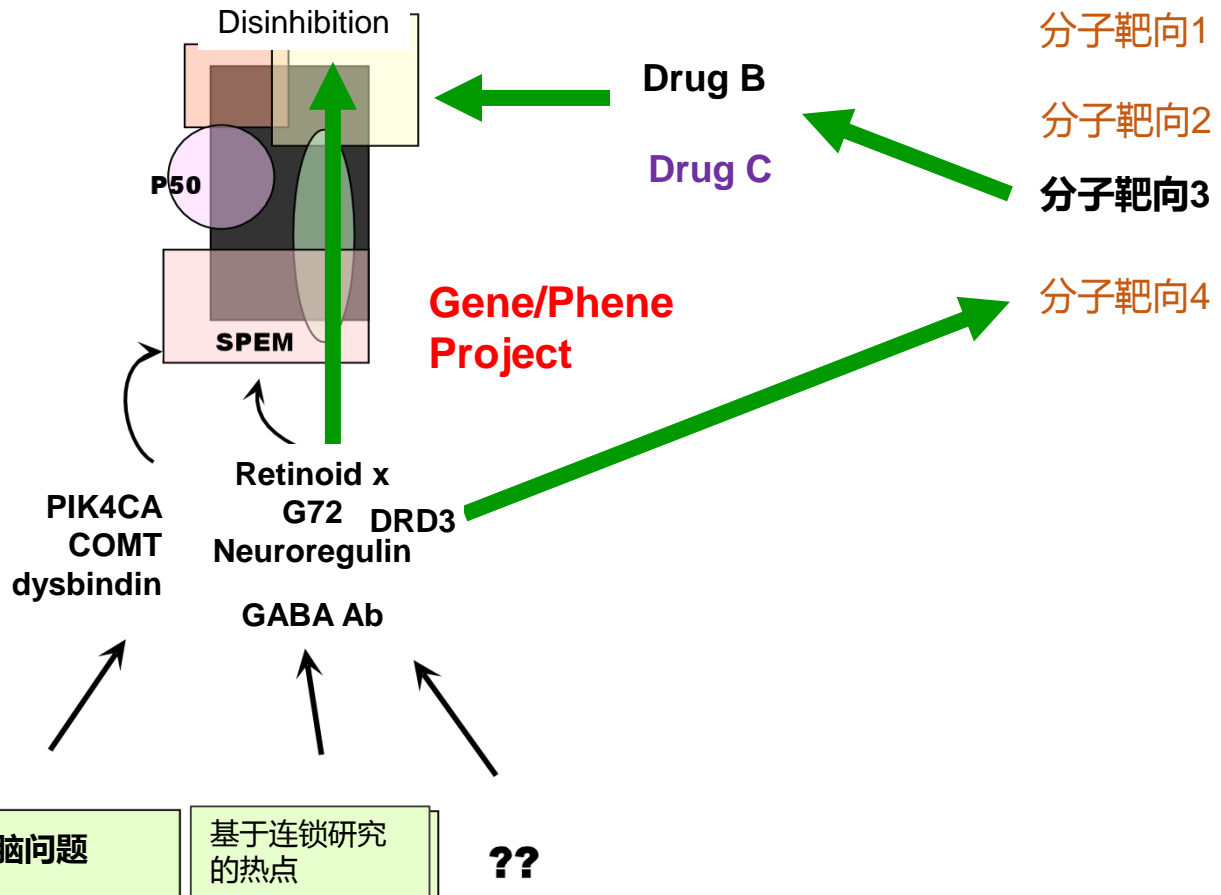


精神分裂症的
临床诊断

包含

多亚型

构思的证据
药物研究



最后思考：观点

- 精神病理学与临床综合症
- 个体化差异
- 缓慢的进展和未满足的Rx需求
- 新范式的探索
- 神经生物学促进Rx探索

最后思考：治疗

- AP 药物与症状
- AP 药物与预防复发
- 认知行为治疗 (如缺乏动机)
- 经颅刺激(如幻觉)
- 认知修复

双相障碍：鉴别治疗

- 锂/丙戊酸
- 生物节律稳定性
- 情绪失调
- 抗抑郁药物
- AP药物的作用

引文

- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
- American Psychiatric Association, 2013
- Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., et al. (2017, March 23). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A Dimensional Alternative to Traditional Nosologies. *Journal of Abnormal Psychology*. *J Abnorm Psychol*. 2017 May;126(4):454-477.
- *Systems Neuroscience of Psychosis (SyNoPsis)*. Editor: Werner Strik. *Neuropsychobiology*, 2017; 75:97-131
- Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull*. 1974 Winter;(11):61-9.
- RDoC
<https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>