

阻断精神分裂症的发病进程 ——精神病高危人群的识别和干预

张天宏¹, 王继军¹, 王传跃^{2,3}

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心;上海市重性精神障碍重点实验室,上海 200030
2. 首都医科大学附属北京安定医院精神科;精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室,北京 100088
3. 北京脑重大疾病研究院精神分裂症研究所,北京 100088

摘要 以精神分裂症为主要代表的重性精神障碍的诊疗一直是临床医学中较为棘手的问题。近年来,越来越多的科研团队开始将这一群体的临床和基础研究提前到了精神病高危综合征阶段,这在很大程度上促进了精神病早期干预技术和理念的发展。本文综述了精神病人群的临床和行为学特征、生物学标记和有效干预手段等相关研究最新进展,探讨了精神病早期识别和干预技术的未来发展方向。

关键词 精神病前驱期;临床高危综合征;超高危人群;生物学标记;早期干预

近30年来,国内外对于精神分裂症的治疗一直没有实质性的突破,主要原因是针对精神分裂症的病因学研究具有复杂性和异质性,很难得出清楚的结论;但另一个重要因素则是,现有的治疗策略往往侧重于应对精神分裂症发病之后的症状和功能,甚至在疾病迁延至慢性期时才进行治疗。近10年,研究人员纷纷将精神分裂症治疗的希望寄托在早期或超早期。而这种早期干预的理念事实上由来已久,1927年,美国学者Sullivan^[1]就表示,传统的针对精神分裂症的治疗进行得太晚,虽然很多患者在发病前已经表现出很多非特异的临床症状,但临床医生处理的往往是疾病后期的症状。换言之,对于以精神分裂症为主要代表的重性精神障碍患者的治疗而言,可能错过了最佳的干预时间窗。

随着精神分裂症早期识别标准——精神病高危综合征的概念^[2-3]日趋成熟,相应的早期干预研究也越来越多地受到临床医生的关注。近15年来,在全球范围内已陆续形成3大区域性的精神病风险早期识别的队列研究团队:包括哈佛大学医学院在内的全北美地区8个医学研究中心共同发起的NAPLS(North American Prodrome Longitudinal Study);几乎覆盖了整个欧洲的全球最早最大的精神病早期识别和干预机

构OASIS(Outreach and Support in South London);位于澳大利亚墨尔本的最具影响力的早期识别干预中心PACE(Personal Assessment and Crisis Evaluation)。上述3个研究中心近年来先后报道了该领域的一系列重要结果,入组研究的精神病高危人群近2000例。精神病高危人群指的是近期(多指定为1年内)出现精神病性症状,如幻觉、怪异想法等,但往往程度较轻,具有一定的现实检验能力,即自知力。例如,某人在3月前第一次出现耳闻人语,并能认为该幻听并非真实,则可认定其处于高危状态。这一概念的形成无疑对传统精神医学根据症状一刀切的诊断模式提出了挑战,并促进了精神分裂症相关领域的研究重心从首发(首次发作的精神病性障碍)患者转移至基于此概念形成的高危人群。相关研究主要可分为3个方向:1) 高危人群自然病程的队列观察;2) 预测发病的临床特征及客观的生物学标记;3) 寻找更有效的早期干预方案。

1 精神病高危队列的临床转归

与以往的精神分裂症临床研究的目的不同,针对高危人群的研究旨在阻断精神病发病的进程,而不再是传统意义上

收稿日期:2016-12-27;修回日期:2017-01-19

基金项目:国家自然科学基金项目(81671329,81671332,81471365,81361120403);上海市科委医学引导类项目(14411961400);上海交通大学医工交叉项目(YG2014MS40);上海市优秀学术带头人计划项目(16XD1402400);北京市科技计划项目(Z161100002616017);北京脑重大疾病研究院重点项目(PXM2015_014226_000051)

作者简介:张天宏,主治医师,研究方向为精神病早期识别和干预,电子信箱:zhang_tianhong@126.com;王传跃(通信作者),主任医师,研究方向为精神病的生物学标记,电子信箱:wang.cy@163.net

引用格式:张天宏,王继军,王传跃. 阻断精神分裂症的发病进程——精神病高危人群的识别和干预[J]. 科技导报, 2017, 35(4): 40-44; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.04.006

的缓解症状和减少功能受损。要实现这一目的,明确高危人群的自然转归是最基本的研究起点。各国报道的高危人群临床结局并不一致,近期报道发现,高危人群转化为精神分裂症的比例有下降的趋势^[4],有将近1/3比例的高危人群会在未来的2~3年内转化为以精神分裂症为主要代表的重性精神病性障碍。Fusar等^[5]对1996—2011年的高危人群(2502例)的临床转归进行Meta分析,在31个月随访时间内,高危人群转化为精神病发作的平均转化率为29.2%,在6、12、18、24、36月各时间节点分别为17.7%、21.7%、26.9%、29.1%、31.5%。除了大样本的Meta分析外,Nelson等^[6]对高危人群的10年转化率进行了长期随访队列研究,此项目纳入了1993—2006年入组的416例高危人群,随访时间长达10年,有144例转化为精神病,总转化率为34.9%,前2年转化患者占有转化患者的2/3,可见虽然前2年是转化较为集中的时期,但直到第10年末仍然存在一定的转化风险。

相对于国外的研究团队,国内高危人群的研究起步较晚,尤其缺乏高质量长期随访的纵向队列。2012年起,SHARP(Shanghai at risk for psychosis)项目在上海启动,该项目在引进开发中文版精神病高危综合征定式访谈工具(structured interview for prodromal syndromes, SIPS)^[7]和临床用筛查工具(the prodromal questionnaire—brief version, PQ-B)^[8]的基础上,首次报道了中国大陆精神病高危人群的分布情况^[9],提出在心理咨询初诊患者中,约有5%的患者符合精神病高危综合征的标准,并通过为期2年的随访,得出中国高危人群的精神病转化率为29.1%,与其他国家的数据基本一致^[10]。中国高危患者从症状出现到寻求专业帮助的平均时间约为4个月,而从症状出现到发生精神病转化的平均时间约为12个月。一些基线的临床特征如功能受损的程度、阳性症状的严重程度、前驱症状的未治疗期(duration of untreated prodromal symptoms, DUPrS)等可能对高危人群的临床转归具有预测价值。

2 预测转归的特征标记

由于临床识别的高危人群最终转化为精神分裂症的比例不足1/3,因此寻找更能反映疾病的素质标记并在早期具有预警价值的行为学和生物学特征则成为各国学者们的共同目标。在精神分裂症病程中后期曾被论证的各类标记,纷纷在人群中进行了探索,其中认知功能因其确实的结论和可操作性好的特性成为被论证最多的一个早期标记。2016年,Carrion等^[11]针对美国NAPLS-2的高危队列转化情况提出可预测模型,其中就将符号编码(精神分裂症简易认知评估),词语学习(霍普金斯词语学习测验—修订版)2个常用认知测验纳入,作为模型中可预测转化的重要变量。2016年,Seidman等^[12]对NAPLS-2高危人群的认知评估结果进行报道,发现认知功能中的注意、工作记忆和陈述性记忆受损是高危人群非常鲜明的特征,且具有很好的预测价值。此外,上海的SHARP项目提出高危人群不但一般认知受损,而

且社会认知在早期的受损更具特征性^[13-14],他们提出社会认知和一般认知结合,可将预测的准确率提高到70%以上^[15]。

既然认知功能损害在人群中已经存在,那么可以推测其相应的生物学标记研究也必有发现。Allen等^[16]比较了精神病前驱期转化为精神分裂症人群(7/21)和未转化人群在语义流畅性认知任务态下功能磁共振(fMRI)的区别,研究发现转化组表现出双侧前额叶皮质、脑干(中脑/脑桥基底部分)、左侧海马有更多的激活,其后的正电子成像技术的探索性分析发现转化与脑干区的多巴胺功能增高有关。在结构相磁共振成像(MRI)研究中发现:在随访的1年内,转化为精神分裂症的人群比健康对照或未转化人群有更显著的灰质体积降低^[17-20],提示脑结构特征变化可用于预测高危个体未来的临床结局^[21]。此外,这些结构的改变,必然会影响到高危人群的信息加工过程,特别是当信息加工需要由多个脑区协调完成,事件相关电位(ERP)则是检测该类异常的理想方式。既往ERP研究已有不少证据显示:ERP常用范式如P300、失匹配负波(mismatch negativity, MMN)和听觉稳态反应(auditory steady state response, ASSR)在精神分裂症发病时即存在异常,而且很可能可以作为预测高危个体转化的重要标记^[22-24]。

除了影像学标记外,高危人群还存在生化代谢免疫等方面的指标异常,如唾液皮质醇水平、烟酸免疫反应等。其中,由于 ω -3 不饱和脂肪酸(PUFAs)在人群中干预有效性的争论,不少研究开始聚焦脂质代谢异常假说,并在高危队列中进行验证。 ω -3 PUFAs对神经系统的生长发育过程具有重要作用^[25],在摄入不足的情况下可能会导致各种神经系统发育性或退行性疾病,如精神分裂症、阿尔茨海默病、注意缺陷与多动障碍等。Amminger等^[26]的研究发现红细胞膜神经酸(nervonic acid, NA, C24:1, n-9, 9系单饱和和脂肪酸)水平对高危综合征转化的预测价值,它是神经髓鞘生长的主要物质来源,因此有学者认为 ω -3 PUFAs可以作为高危人群转化为精神分裂症的一个重要标记,其机制可能涉及到神经髓鞘的形成与维持受损、炎症、遗传表达等,进而呼应磁共振结构改变、神经元之间及各脑区间的连接受损。有研究证明,额叶区 β 2频段与 ω -3 PUFAs中的二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)水平正相关,顶枕区的 θ 波与二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)水平负相关,提示高危人群红细胞膜 ω -3 PUFAs水平与大脑的警觉状态有着密切关系^[27]。

3 高危人群的有效干预策略

对高危人群的行为表征和生物学标记研究不仅有利于进一步明确可供风险预测的变量,还为精神病早期干预靶点提供了新的方向。虽然目前针对高危人群的治疗指南并未形成共识,多数仍停留在监测的水平,但在一些新兴领域已获得了一些成果。与精神分裂症治疗相关研究不同,针对高危人群的干预策略有更高的要求,原因是仅有不到1/3的高危患者会真正转化为精神分裂症,也就意味着还有2/3的高

危人群可能并不产生进展,那么如果过早使用抗精神病药物可能存在过度治疗的问题。因此对高危人群的临床干预既要无严重不良反应,又要有及时控制病情进展的疗效,需要同时满足“最大化干预效果”和“最小化损伤效应”。目前国际上符合此要求的早期干预手段包括营养支持、心理治疗、认知训练等方式。

以补充 ω -3 PUFAs为代表的营养支持方案是一种为精神科医生寄予厚望的早期干预方案,可惜的是该方案的有效性并未得到充分证明,临床研究的结果也不一致。支持性数据来自2010年Amminger等^[28]报道的一项应用PUFAs干预高危人群的随机双盲安慰剂研究,研究发现服用PUFAs的患者不但转化率明显低于安慰剂组(2/41 vs 11/40),且在阳性症状/阴性症状/一般症状/功能情况等多方面均显著优于服用安慰剂组。但近年来在美国进行的一些研究却未能重复该结果,在2015年的精神分裂症研究大会上,McGorry等^[29]的报告中提到,在他们的研究中,纳入304例高危患者进行PUFAs的随机双盲实验,并未发现两组存在转化率上的差异。提示PUFAs的干预疗效可能因人而异,特别是基线的PUFAs水平可能对疗效的影响不容忽视。由此可见,完全有必要对高危患者基线PUFAs成分进行分析(如改变 ω -6: ω -3的比例),并对干预需要达到的目标,提供更有针对性且更标准化PUFAs干预方案。

此外,以认知行为治疗为核心的综合治疗方案和以认知提高为目标的训练疗效也在业内得到认可。Addington等^[30]在2011年进行了一项在高危人群中的随机对照试验,分别对51例高危患者进行了支持性心理治疗和认知行为治疗(cognitive-behavioural therapy, CBT),结果CBT组无转化发生,而支持性心理治疗组有3例转化,且接受CBT治疗组的症状缓解更快。另一项来自OASIS队列为期6年的随访研究,对多种干预模式进行了比较,结果发现CBT联合抗抑郁药的效果最优(6年转化率18%)^[31]。此外,早期认知增强干预如果能及时地缓解认知衰退的进程,对高危人群来说不但可能最大程度地保留其社会功能,而且会对延缓精神病发作的进程起到重要作用。Rauchensteiner等^[32]进行了一项认知训练研究,比较了高危患者(10例)和精神分裂症患者(16例)语词流畅性训练和注意警觉训练的效果,结果发现,相对于精神分裂症患者而言,高危患者的认知训练效果更好。提示认知训练干预的效果可能取决于开展的时间,越早效果越好。同样,Bechdolf等^[33]在高危患者中进行了一项比较整合多种认知修复的综合干预模式与一般支持性治疗比较的研究,结果含认知修复的综合干预优势明显。

4 结论

精神病高危人群不但可以临床识别,而且辅以多种生物学标记可以提高对其未来转化进行预测的准确率,并在此基础上,可以形成针对这些生物学标记的靶向或个体化精准治疗方案(图1)。

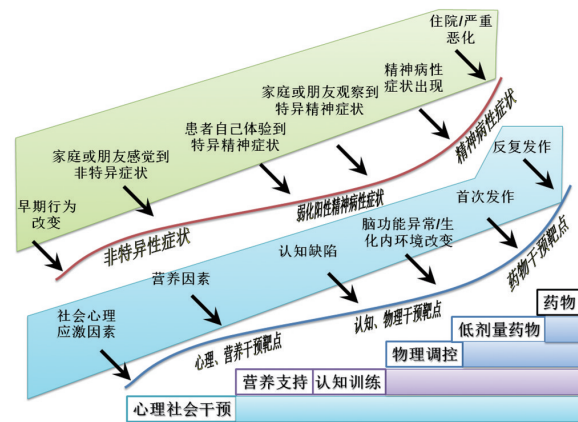


图1 针对高危人群的研究框架汇总:临床现象-行为学生物学标记-可干预靶点

Fig. 1 Summary of the research framework for high risk population: Clinical phenomenology – behavioral and biological markers–targeted potential intervention

例如,通过高危人群脑功能连接异常(磁共振检查结果)可开展导航下个体化重复经颅磁刺激干预。基于上述的研究框架,形成既有系统性又能个体化的干预指南已是实现阻止精神病发作进程这一目标的必经之路。有理由相信,随着越来越多生物学特征的发现以及相应靶向干预方案支持性证据的积累,预防精神病发作不会再是一种理想化的空谈。

参考文献(References)

- [1] Sullivan H S. The onset of schizophrenia[J]. The American Journal of Psychiatry, 1927, 151(6 Suppl): 134–139.
- [2] Yung A R, McGorry P D. The initial prodrome in psychosis: Descriptive and qualitative aspects[J]. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 1996, 30(5): 587–599.
- [3] Yung A R, Phillips L J, McGorry P D, et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia[J]. The British Journal of Psychiatry, 1998, 172(33): 14–20.
- [4] Yung A R, Yuen H P, Berger G, et al. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: Dilution or reduction of risk[J]. Schizophrenia Bulletin, 2007, 33(3): 673–681.
- [5] Fusar P P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(1): 107–120.
- [6] Nelson B, Yuen H P, Wood S J, et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk ("prodromal") for psychosis: The PACE 400 study[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(8): 793–802.
- [7] Zheng L N, Wang J J, Zhang T T, et al. The Chinese version of the SIPS/SOPS: A pilot study of reliability and validity[J]. Chinese Mental Health Journal, 2012, 26(8): 571–576.
- [8] Xu L, Zhang T, Zheng L, et al. Psychometric properties of prodromal questionnaire–brief version among Chinese help-seeking individuals[J]. PloS One, 2016, 11(2): e0148935.
- [9] Zhang T H, Li H J, Woodberry K A, et al. Prodromal psychosis detection in a counseling center population in China: An epidemiological

- and clinical study[J]. *Schizophrenia Research*, 2014, 152(2/3): 391-399.
- [10] Zhang T H, Li H J, Woodberry K A, et al. Two-year follow-up of a Chinese sample at clinical high risk for psychosis: Timeline of symptoms, help-seeking and conversion[J]. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2016(1): 1-12.
- [11] Carrión R E, Cornblatt B A, Burton C Z, et al. Personalized prediction of psychosis: External validation of the NAPLS-2 psychosis risk calculator with the EDIPPP project[J]. *The American Journal of Psychiatry*, 2016, 173(10): 989-996.
- [12] Seidman L J, Shapiro D I, Stone W S, et al. Association of neurocognition with transition to psychosis. baseline functioning in the second Phase of the north American prodrome longitudinal study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(12): 1239-1248.
- [13] Zhang T H, Tang Y Y, Cui H R, et al. Theory of mind impairments in youth at clinical high risk of psychosis[J]. *Psychiatry*, 2016, 79(1): 40-55.
- [14] Zhang T H, Yi Z H, Li H J, et al. Faux pas recognition performance in a help-seeking population at clinical high risk of psychosis[J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2016, 266(1): 71-78.
- [15] Zhang T H, Cui H R, Tang Y Y, et al. Correlation of social cognition and neurocognition on psychotic outcome: A naturalistic follow-up study of subjects with attenuated psychosis syndrome[J]. *Scientific Reports*, 2016(6): 35017.
- [16] Allen P, Luigjes J, Howes O D, et al. Transition to psychosis associated with prefrontal and subcortical dysfunction in ultra high-risk individuals[J]. *Schizophrenia Bulletin*. 2012, 38(6): 1268-1276.
- [17] Takahashi T, Wood S J, Yung A R, et al. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis [J]. *Archives of General Psychiatry*, 2009, 66(4): 366-376.
- [18] Sun D, Stuart G W, Jenkinson M, et al. Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: A longitudinal magnetic resonance imaging study[J]. *Molecular Psychiatry*, 2009, 14(10): 976-986.
- [19] Pantelis C, Velakoulis D, McGorry P D, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison[J]. *The Lancet*, 2003, 361(9354): 281-288.
- [20] Cannon T D, Chung Y, He G, et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: A multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk[J]. *Biological Psychiatry*, 2015, 77(2): 147-157.
- [21] Koutsouleris N, Meisenzahl E M, Davatzikos C, et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition[J]. *Archives of General Psychiatry*, 2009, 66(7): 700-712.
- [22] Wang J J, Tang Y X, Li C B, et al. Decreased P300 current source density in drug-naive first episode schizophrenics revealed by high density recording[J]. *International Journal of Psychophysiology*, 2010, 75(3): 249-257.
- [23] Spencer K M, Salisbury D F, Shenton M E, et al. Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis[J]. *Biological Psychiatry*, 2008, 64(5): 369-375.
- [24] Bodatsch M, Brockhaus D A, Klosterkötter J, et al. Forecasting psychosis by event-related potentials-systematic review and specific meta-analysis[J]. *Biological Psychiatry*, 2015, 77(11): 951-958.
- [25] Janssen C I, Kiliaan A J. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCP-UFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration[J]. *Progress in Lipid Research*, 2014, 53(53): 1-17.
- [26] Amminger G P, Schafer M R, Klier C M, et al. Decreased nervonic acid levels in erythrocyte membranes predict psychosis in help-seeking ultra-high-risk individuals[J]. *Molecular Psychiatry*, 2012, 17(12): 1150-1152.
- [27] Lavoie S, Whitford T J, Benninger F, et al. Correlates of electroencephalographic resting states and erythrocyte membrane docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid levels in individuals at ultra-high risk of psychosis[J]. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2016, 50(1): 56-63.
- [28] Amminger G P, Schafer M R, Papageorgiou K, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: A randomized, placebo-controlled trial[J]. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67(2): 146-154.
- [29] McGorry P D, Nelson B, Markulev C, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: The NEURAPRO randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2902.
- [30] Addington J, Epstein I, Liu L, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis[J]. *Schizophrenia Research*, 2011, 125(1): 54-61.
- [31] Fusar P P, Frascarelli M, Valmaggia L, et al. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study[J]. *Psychological Medicine*, 2015, 45(6): 1327-1339.
- [32] Rauchensteiner S, Kawohl W, Ozgurdal S, et al. Test-performance after cognitive training in persons at risk mental state of schizophrenia and patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Research*, 2011, 185(3): 334-339.
- [33] Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states[J]. *The British Journal of Psychiatry*, 2012, 200(1): 22-29.

Preventing the process of schizophrenia onset: Identification and intervention for individuals at high risk of psychosis

ZHANG Tianhong¹, WANG Jijun¹, WANG Chuanyue^{2,3}

1. Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders; Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
2. Beijing Key Laboratory of Mental Disorders; Department of Psychiatry, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China
3. Center of Schizophrenia, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100088, China

Abstract The diagnosis and the treatment of the severe mental disorder, represented by schizophrenia, are difficult as a clinical medicine problem. In recent years, the clinical and basic researches are focused on the prodromal psychosis, with the development of techniques and concepts in psychotic early intervention to a great extent. In this paper, the latest progress of the clinical and behavioral characteristics, the biological markers and the effective intervention for individuals at high risk of psychosis are reviewed, and the future development directions of related researches in early identification and intervention techniques for psychosis are pointed out.

Keywords prodromal psychosis; clinical high risk; ultra high risk; biomarker; early intervention

(责任编辑 傅雪)