

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

《美国精神病学杂志》中文版

主编 张明园 教授

Full Article

- 精神分裂症对大脑的长期影响：早发性痴呆？ 98
- 精神分裂症患者复燃持续时间、治疗强度与大脑组织减少：
一项前瞻性纵向MRI研究 100
- 阈下精神病理的动力学：对诊断和治疗的启示 108
- 双相障碍不为人知的另一面 111
- 18岁时的精神病性体验和精神病性障碍与12岁时的精神病
性体验关系——一项基于人群的纵向队列研究 113

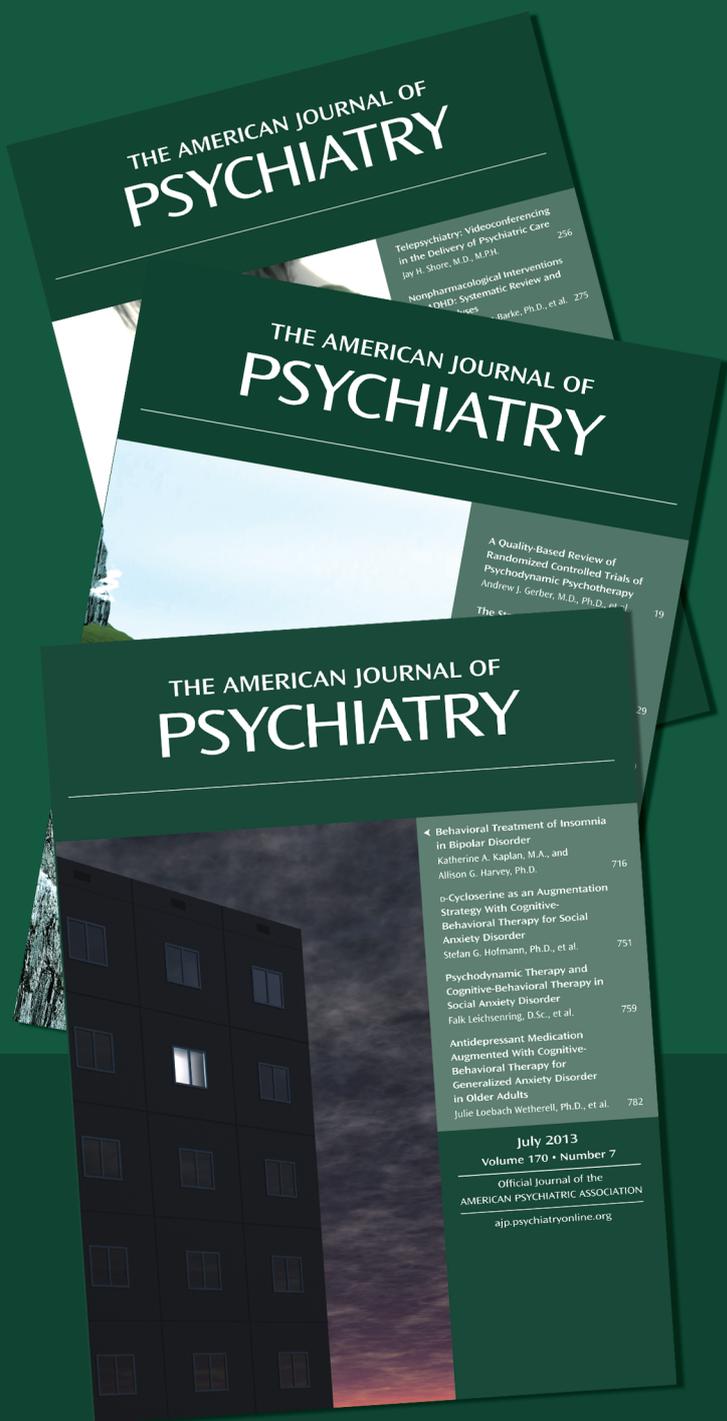
Abstract

- 认知行为维持治疗与手册式心理教育治疗复发性抑郁症：
多中心前瞻性随机对照研究 122
- 童年期创伤与精神病关系的前瞻性队列研究：因果与走向 124
- D-环丝氨酸作为认知行为治疗的增效剂治疗社交焦虑障碍 125
- 双相障碍的功能性修复治疗效果：一项多中心随机对照研究 126
- 主要组织相容性复合体区域在认知和脑部结构中的作用：
精神分裂症的一项全基因组关联分析的随访研究 127
- 神经性厌食和神经性贪食死亡率的纵向调查 128

2013年11月

第7卷 第4期

Official Journal of the
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION



THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Editor-In-Chief

Robert Freedman, M.D.

Deputy Editors

David A. Lewis, M.D.

Robert Michels, M.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Susan K. Schultz, M.D.

Carol A. Tamminga, M.D.

The American Journal of Psychiatry is online at ajp.psychiatryonline.org

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from The American Journal of Psychiatry, published monthly by American Psychiatric Association, 1000 Wilson Blvd., Suite 1825, Arlington, VA. 22209, U.S.A. First published in the United States by American Psychiatric Association, Washington D.C. Copyright © 2013, American Psychiatric Association. All rights reserved.

The material is published by Blackwell Publishing Asia Pty Ltd. with the permission of American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association and the publisher are not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the reproduction.

Blackwell Publishing was acquired by John Wiley & Sons in February 2007. Blackwell's publishing program has been merged with Wiley's global Scientific, Technical, and Medical business to form Wiley-Blackwell.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form, by any means, without written permission of the publisher, American Psychiatric Association (www.appi.org). This material is supported by an educational grant from ELI LILLY ASIA, INC., for the purpose of furthering medical education in China. Not for sale.

The appearance of an advertisement in Selected Articles from The American Journal of Psychiatry, Chinese Edition, does not reflect endorsement of the product or service or guarantee of the advertiser's claims by the American Psychiatric Association or APP. Wiley Publishing Asia Pty Ltd. will hold harmless the APA, its directors, officers, agents, and employees from and against any and all injury, death, loss, damage, liability, claims or causes of action in any way resulting from the acts, translation errors, or omissions of the Chinese Edition, its directors, officers, agents, and employees, in connection with or in any way related to the translation or distribution of the Chinese Edition.

Chinese Edition 2013

ISSN 1751-6374

© Blackwell Publishing Asia Pty Ltd.

155 Cremorne Street, Richmond, Victoria 3121, Australia

Tel: +61 (0) 3 9274 3100

Fax: +61 (0) 3 9274 3101

E-mail: corporatesaleschina@wiley.com

Website: www.wiley.com/wiley-blackwell

Corporate Sales Manager, China: Ying Wang

Production Manager, China: Lily Jiang

Production Editor, China: Lei Wang

著期登字：2006-06808/006/R
上海世界图书出版公司
布莱克威尔出版公司授权重印
Reprinted Edition, Not for Export
重印期刊，不得出口

 WILEY-BLACKWELL

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Chinese Edition Vol. 7, No. 4 Nov 2013

《美国精神病学杂志》中文版 2013年 第7卷 第4期

主 编
张明园

副主编(按音序排名)

何燕玲
孙学礼
王立伟
于 欣
赵靖平

编 委(按音序排名)

胡 建
贾福军
江开达
李惠春
李 涛
刘铁榜
陆 峥
梅其一
宁玉萍
施慎逊
王 刚
王高华
吴文源
许秀峰
许 毅
杨甫德
张 宁
周 沫

编辑办公室

主任(兼): 王立伟 教授
编 辑: 张红霞 硕士

地址: 上海市宛平南路600号
邮编: 200030
电话: 86-21-64685661
E-mail: ajpcn2006@gmail.com

本期责任编辑: 王立伟 教授

《美国精神病学杂志》中文版
季刊 2006 年创刊
2013 年 11 月 25 日出版

目录(Contents)

全文 (Full Article)

精神分裂症对大脑的长期影响: 早发性痴呆? 98 <i>The Long-Term Effect of Schizophrenia on the Brain: Dementia Praecox?</i>	98
精神分裂症患者复燃持续时间、治疗强度与大脑组织减少: 一项前瞻性纵向MRI研究 100 <i>Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Lose in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study</i>	100
阈下精神病理的动力学: 对诊断和治疗的启示 108 <i>The Dynamics of Subthreshold Psychopathology: Implications for Diagnosis and Treatment</i>	108
双相障碍不为人知的另一面 111 <i>The Unrecognized Side of Bipolar Disorder</i>	111
18岁时的精神病性体验和精神病性障碍与12岁时的精神病性体验关系 ——一项基于人群的纵向队列研究 113 <i>Psychotic Experiences and Psychotic Disorders at Age 18 in Relation to Psychotic Experiences at Age 12 in a Longitudinal Population-Based Cohort Study</i>	113

摘要 (Abstract)

认知行为维持治疗与手册式心理教育治疗复发性抑郁症: 多中心前瞻性随机对照研究 122	122
童年期创伤与精神病关系的前瞻性队列研究: 因果与走向 124	124
D-环丝氨酸作为认知行为治疗的增效剂治疗社交焦虑障碍 125	125
双相障碍的功能性修复治疗效果: 一项多中心随机对照研究 126	126
主要组织相容性复合体区域在认知和脑部结构中的作用: 精神分裂症的一项全基因组关联分析的随访研究 127	127
神经性厌食和神经性贪食死亡率的纵向调查 128	128

精神分裂症对大脑的长期影响：早发性痴呆？

The Long-Term Effect of Schizophrenia on the Brain: Dementia Praecox?

Sweeney JA

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 571-573. 黄致嘉 译; 王立伟 校)

Kraepelin 以“早发性痴呆”这个词来命名现在我们所认为的精神分裂症，意味着当时他的患者存在着进行性的行为退化，这种行为退化与脑结构及功能随病程进行性变化相关，甚至可能是后者的结果。这种观点首先受到质疑，是因为早期的尸检组织病理研究并未发现大体解剖的改变。接着，此观点也受到模型研究的质疑，这些模型研究假设神经发育改变导致精神分裂症，原发疾病相关的脑结构损害在发病时就已经存在。对“进行性”和“神经发育”模型的研究热情忽冷忽热，此起彼伏^[1]，确定这些模型的效度和机制，仍然是精神分裂症研究中的重大挑战之一。

20 多年前，一些精神分裂症的研究就开始对“首发”精神分裂症进行了纵向研究，包括磁共振方案，其重要目的就是致力于阐明进行性疾病的机制。他们希望能够发现进行性的脑病变，以此来解释患者的功能衰退。Andreasen 等^[2]在本期杂志中报道，他们 18 年内招募了 202 名患者，每人平均进行了 3 次的 MRI 扫描。此外，该研究在长期的随访过程中，保持了患者的参与度，投入大量资金，保持了研究团队的完整性。该研究中 67% 的患者完成了如此漫长的随访，是个卓越的成就。

Andreasen 等的研究主要关注的是脑的萎缩性变化与精神病的持续时间以及抗精神病药物治疗强度之间的临床关联。急性精神障碍的局部高代谢^[3]及谷氨酸兴奋性毒性^[4,5]代表了精神病潜在的神经毒性机制。

间接的证据显示，抗精神病药物可能会对脑结构和功能造成不良影响。临床前的模型研究已经确立了抗精神病药治疗对额叶纹状体系统的认知过程具有持续性的不良影响^[6]。利用类似的认知模型对

精神分裂症患者进行研究，发现相似的药物不良影响^[7]。静息态功能磁共振的研究也证实，抗精神病治疗后患者的前额叶连接功能减弱^[8]。因此，有关抗精神病药对运动系统以外的不良影响的证据，在这几年也与日俱增。有研究表明，接受临床相关剂量的典型及不典型抗精神病药物治疗的猴子，其大脑容积显著减少，这是引起人们担心抗精神病药物治疗对神经解剖结构不利影响的最主要原因^[9]。由于缺乏能够替代抗精神病药的治疗，这仍然是一个临床难题。

Andreasen 等报道了精神分裂症患者的脑皮层体积缩小速度快于正常对照。此结果先前也曾见于该样本和其他样本的研究报告。该病在发病时就已经存在神经解剖的缺陷，综合这方面的多重证据，提示进行性和神经发育的病理均可能在病中起着重要的作用。进行性和神经发育因素的重要性显然不是那么简单，但为我们认识该病的复杂性提供了重要的启示。

Andreasen 等还报道了在发病后不久精神病的复发更为常见，且持续时间较短，随着时间的推移，有一部分的患者会出现长时间的复发。数据显示，该亚组人群的大脑体积缩小最为明显。大脑体积的改变与复发的持续时间相关，而与复发次数无关，尤其是额叶和白质变化显著者。与这一结果相一致的观点是，反复发作的患者可能存在不断加重、持久的大脑萎缩性改变，而存在这些进行性神经解剖改变的患者治疗效果差，更多持续性的精神病性症状。

抗精神病药治疗的强度与额、颞叶皮质，顶叶白质的体积减小有关。抗精神病药相关的脑体积改变显著小于对啮齿类动物以及非人类的灵长类动物

的影响,这一差异可能反映了物种的不同,疾病的关系,临床给药剂量的变化,或者是治疗不依从的漏报。无论怎样,看到抗精神病药物治疗相关的渐进性脑萎缩程度轻于动物模型中所发现的,都是令人欣慰的。复发持续时间和抗精神病药物治疗强度对解剖结构测量的影响是相似的。

为了解决药物及疾病发作对脑解剖的影响问题,应用回归分析方法,在控制一些因素的同时,对感兴趣的因素进行分析。如果这些因素是相互独立的,这种方法是相对直接的,但是如果这些因素是相互关联的,如病情严重程度和药物剂量,则之间的因果关系就难以确定。很难完全确定病情重且脑部异常程度严重的患者接受了更多的药物治疗(解剖变化的原因是早已存在或者甚至间接导致更大的药物剂量),还是脑萎缩反映了抗精神病药物的药理作用。作者已认识到这个问题,也确实是一个需要重视的问题。其他统计问题还包括某些感兴趣因素可能存在非线性关系,例如,药物剂量可能与脑体积减少相关,主要是在高剂量,或复发持续时间更长时。另一个问题是,也许通过遗传或表观遗传因素来界定人群,更能显示某一人群的脑萎缩程度与复发持续时间或药物治疗强度的关联。

正如许多事物的发展过程,Andreasen等的发现又提出了新的问题。脑体积的减少是否会损害角色功能和认知?临床前研究是否可以澄清抗精神病药物影响神经完整性的机制?如果必需以抗精神病药物来控制症状和预防复发,而剂量增加又有造成大脑萎缩的风险,那么就需要合理选择药物剂量。强调采用最低有效剂量治疗,而非采用加大到恰好造成显著副作用阈值水平以下的剂量^[10]。最后的问题凸显了此项研究结果直接的临床意义。

这项关于已经使用超过50年的药物研究突出我们对于抗精神病药利弊的了解仍然有限。我们

已经了解了抗精神病药物的临床疗效和受体结合特征,但关于这些药物对脑功能的复杂、长期的影响,关于系统水平的精神病神经生物学还远未明了。有了对疾病更全面的了解,我们就可以更加有的放矢地开发新的、利多弊少的治疗方案,就能够更坦然地与病人和家属共同商讨长期治疗的方案。

From the Departments of Psychiatry and Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas. Address correspondence to Dr. Sweeney (john.sweeney@utsouthwestern.edu). Editorial received March 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030413).

Dr. Sweeney has served on advisory boards for Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Pfizer, Roche, and Takeda and has received grant support from Janssen. Dr. Freedman has reviewed this editorial and found no evidence of influence from these relationships.

参考文献

- Weinberger DR, McClure RK: Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:553–558
- Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC: Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013; 170:609–615
- Bogerts B: The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr Bull* 1997; 23: 423–435
- Coyle JT, Basu A, Benneyworth M, Balu D, Konopaske G: Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 213:267–295
- Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, Buxbaum JD: Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2011; 93:13–24
- Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS: Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 2000; 287:2020–2022
- Reilly JL, Harris MS, Keshavan MS, Sweeney JA: Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1189–1197
- Lui S, Li T, Deng W, Jiang L, Wu Q, Tang H, Yue Q, Huang X, Chan RC, Collier DA, Meda SA, Pearlson G, Mechell A, Sweeney JA, Gong Q: Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naive first-episode schizophrenia revealed by “resting state” functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:783–792
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA: The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1649–1661
- Lewis DA: Antipsychotic medications and brain volume: do we have cause for concern? *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:126–127

精神分裂症患者复燃持续时间、治疗强度与大脑组织减少：一项前瞻性纵向MRI研究

Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Lose in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study

Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC

目的：结构磁共振(structural MRI)纵向研究表明精神分裂症患者起病后大脑组织进行性减少，反复的疾病复燃被认为与大脑组织减少有关，但是复燃与结构MRI测量结果间的关系尚未经过严格意义的评估。本研究作者通过分析纵向数据考察这一问题。

方法：作者分析了202例首次发作的精神分裂症患者的资料，研究对象为Iowa纵向研究中定期进行影像学检查并有充足的结构MRI数据的患者(平均随访7年，总扫描次数659人次)。每6个月进行临床随访并收集相应数据。因而作者可以计算出复燃次数和持续时间以及复燃与结构MRI结果的相关性。因为以往研究表明治疗强度(treatment intensity)越大，大脑组织体积就越小，本研究作者也将验证治疗强度(就年剂量而言)对脑组织的负面作用。

结果：复燃持续时间与整体(如总的大脑体积)和局部(如额叶)脑组织明显减少是相关的，而复燃次数与脑组织减少量无关。同时还观察到治疗强度的显著影响。

结论：长时间的复燃对精神分裂症患者大脑完整性可能存在不良影响，提示采取积极措施来预防复燃并提高治疗依从性是重要的。如何平衡复燃持续时间的的影响与抗精神病药物治疗强度的影响，本研究对这一困扰临床医生的两难问题有所阐述。预防复燃固然重要，但只需要用足以控制症状的最小药物剂量来维持。

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 609-615. 张红霞译; 王立伟校)

精神分裂症是精神科医师治疗的最重要的脑部疾病之一^[1]。有些研究将患者起病时大脑体积与健康志愿者的相比，发现患者很多脑区(特别是额叶)的体积都相对小，这些结果提示异常的神经发育过程导致了疾病的发生^[2-6]。此外，纵向研究已经表明随着时间推移脑体积差异的平均值会增大^[7-12]。我们自己的一项研究，即Iowa纵向研究(Iowa Longitudinal Study, ILS)，是这类研究中最大的一项，其MRI评估的频率最高，持续时间最长。我们最近报告了随着时间推移ILS患者比健康对照者脑组织减少更为明显，并称之为“进行性大脑改变”。这一改变具有功能性意义，因为与精神病性症状和认知障碍的严重程度相关^[12]。当前科学的注意力集中于为什么会发生脑组织减少、为什么这一情况会持续进展。

其解释几乎可以肯定是多因素的，涉及从基因到环境因素整个范围。由于临床症状通常在十几岁到二十几岁开始出现(也称为起病)，目前的推测

是在这一年龄阶段神经发育过程使大脑变得成熟，但该过程偏离正常如灰质减少(grey matter pruning)及神经髓鞘形成增加则导致脑组织减少^[13-17]。考虑到脑组织在起病后持续减少，有可能同时存在其他影响因素。一种常常被提到的解释是初次发病后发生复燃可能对大脑有“毒性”作用^[9,18-21]。这一解释也常常成为临床上主张精心的治疗管理和深思熟虑地选择药物以提高依从性的重要性的理由^[22]。

尽管避免反复的复燃对临床工作有重要意义，但是几乎没有研究去判断复燃次数或复燃持续时间是否确实与脑组织减少相关。就我们所知，尚无研究通过重复测量的纵向设计方法，应用定量结构MRI评估复燃与脑组织减少的关系。因而，我们在一个202例患者的队列中调查这一问题，在之前就已经记录这些患者的进展性大脑变化的发生^[12]。这些患者在初次出现精神分裂症谱系障碍后纳入研究，之后定期随访接受重复的结构MRI扫描长达18年。

这样研究的关键内容之一就是定义一个有临床意义的“复燃”概念。过去所用的很多定义存在缺陷是公认的。再住院曾经是一个可靠的指标，但在保健管理和去机构化的时代这一指标不再有效。另一个曾普遍使用的标准是，标准化的评定量表的症状严重程度评分增加 25%，但其缺陷是依赖于基线的严重程度：例如，假设开始时基线评分低，增加 25% 后仍然是较低的分值，而基线评分高则会增加更大的分值。这两种情况都被认为是复燃，但反映的症状严重程度迥异。近期由 Csernansky 等开展的一项临床研究^[22]发展了复燃的定义，现在这一定义被认为是最佳标准。它包括 6 个方面：除了再住院和量表评分变化外，Csernansky 等还纳入了复燃的其他重要指标，如蓄意自伤、暴力行为、自杀意念或者医生判断患者病情已经严重恶化。这一定义最初是在一项临床研究中得到发展并应用的，该研究将 Kaplan-Meier 复燃危险估计作为主要的结局指标。虽然这一定义的改进对临床研究而言很重要，但是对复燃如何影响脑组织改变的研究而言不太合适，因为这一定义仅能使评定者估计复燃的时点或复燃的次数，但无助于计算患者某一复燃状态的持续时间。另外，直觉的经验似乎是复燃时间长对脑组织的影响比短暂复燃的影响要强得多。因而，本研究的第二个目的是发展复燃的定义，使之能用于评估复燃的持续时间，并将其与脑组织减少的关联与复燃次数与脑组织减少的关联相比较。

因为复燃通常会触发治疗强度的增加（如抗精神病药物剂量增大），所以要判断观察到的大脑体积改变是药物的作用而非疾病的作用这一点很重要。我们和其他研究者都报道了治疗强度本身与大脑组织减少相关，这一发现得到人类研究和临床前研究工作（猴子和大鼠）的支持^[23-27]。在其中一个报告中^[23]，我们检验了大脑组织减少的 4 个预测因子：病程、疾病严重程度、抗精神病药物治疗强度（用年剂量衡量）以及物质滥用。我们将这些因子单独分析，控制其他三个因素的影响作用，发现病程和治疗强度对脑组织减少有预测作用，而疾病严重程度的作用小得多，物质滥用则毫无预测作用。进行上述分析时，评估疾病严重程度的方法相对常用：即为整个随访期间每月用大体评定量表评分的平均值。本研究中，我们采

用了两项更可靠的评估疾病严重程度的指标：复燃的持续时间和复燃的次数。

方法学

患者和评估方法

我们研究了从 ILS 中抽出的 202 例患者。ILS 从 1987 年开始，到 2007 年结束。它包括以下一个队列，即有 542 例首次发作的患者，一旦诊断为精神分裂症谱系障碍即被纳入研究。入组时按照纵向研究设计的结构式会谈——症状和病史的综合评估表——做出诊断^[28]。入组后随访问隔为 6 个月，在整个评估阶段，采用结构式随访会谈表记录临床症状、社会心理功能以及治疗情况。更重要的评估（结构性 MRI 和认知测验）是在入组时，入组后第 2、5、9、12、15 年及第 18 年时进行。在这一复燃研究中，我们选取至少有 2 次结构性 MRI 结果并至少随访 5 年的亚样本人群共 202 例。四分之三左右为男性（N=148）。半数以上患者（N=108）进入研究时从未用过抗精神病药物。患者初次出现精神病性症状的平均年龄为 22.0(SD=5.9) 岁，开始使用抗精神病药物的平均年龄为 24.5(SD=6.2) 岁，入组时平均 25.8(SD=7.0) 岁。他们的平均受教育年限为 12.9(SD=2.2) 年，其父母的平均受教育年限为 13.4(SD=2.8) 年。

几乎没有人完成所有 6 次的随访扫描检查，但是仍有 659 份扫描结果可用于本研究分析。入组时 146 份，1 年时 4 份，2 年时 144 份，5 年时 143 份，9 年时 100 份，12 年时 74 份，15 年时 35 份以及 18 年时 13 份。每例患者平均扫描 3 次，平均随访 7 年。随时间推移扫描结果份数减少则反映了以下情况，研究开始后每年入组患者 20~30 例，所以越晚入组的患者其随访时期越短。虽然所有的 202 例患者入组时都有扫描结果，我们还是排除了 56 例患者入组时的检查结果，因为项目开始的头两年用的是低强度 0.5-T Picker 磁共振扫描仪完成检查，这些扫描结果无法与其他 146 例入组患者 1.5-T 的数据相比较，也无法与之后的 1.5-T 的随访结果相比较。

复燃的定义

我们之前制订了精神分裂症缓解的定义^[29]，

对复燃的定义就是基于上述工作。缓解的定义自从2005年发表后已为很多研究采用，是以DSM-IV中用于定义精神分裂症的症状为依据，指的是症状的严重程度为轻度或以下并至少已6个月。本研究中，我们用类似的基于症状的方法来定义复燃，用到两个量表，即阳性症状量表和阴性症状量表^[30,31]。只要患者有一项阳性症状或至少有两项阴性症状被评估为中重度，持续至少1周，就认为该患者病情复燃。从概念理解，复燃必须发生在病情改善之后，因而我们规定上述中重度的严重程度水平必须是发生在症状已控制于中度或以下一段时间后。出于比较的目的，我们也用Csernansky标准^[22]确定每例患者复燃次数。每位研究对象的整个研究随访时间为监测期，范围为5~18年。因此，我们对精神分裂症病程中复燃与大脑组织变化的关系有了全面的印象。

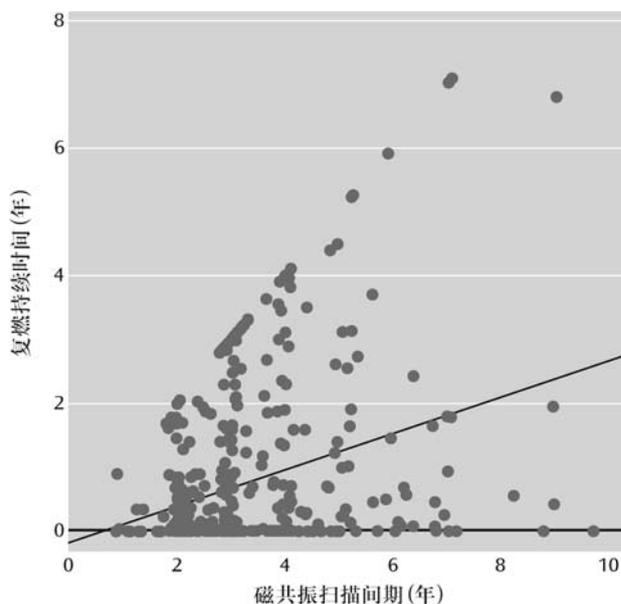
结构MRI数据的获取

除了原先使用的0.5-T纪录(本次分析已排除这些数据)，我们用了两种扫描方案，称之为MR5和MR6^[12]。两种均为多模式[即除T₁外，还可获得T₂和/或质子密度(proton density, PD)序列]，如此可以最佳地区分灰质、白质以及脑脊液。MR5扫描，每位参与者的数据是用1.5-T GE Signa磁共振扫描仪收集的T₁加权、T₂加权和质子密度加权图像。MR6扫描就是用Siemens Avanto磁共振扫描仪获得T₁和T₂序列。整个研究期间个体使用同一组脉冲序列，开始用MR5者以后所有的扫描均保持MR5，开始使用MR6者也同样一直用MR6。两个系列主要的区别在于层面的厚度和平面分辨率(in-plane resolution)。两者均为冠状面扫描。MR5中T₁扫描的体素为1.0 mm×1.0 mm×1.5 mm，T₂为1.0 mm×1.0 mm×3 mm；MR6中T₁为0.625 mm×0.625 mm×1.5 mm，T₂为0.625 mm×0.625 mm×1.8 mm。

图像分析

用BRAINS2软件分析磁共振扫描图像，该软件为地方性研发项目，目前能自动量化分析多个脑区和组织类型^[32-38]。虽然BRAINS2分析多年来已是半自动化，我们最近引入了高级图像处理算法，在图像校准(image realignment)、组织采样(tissue sample)以及对伪影的处理(mask editing)过程中不

图1 一项纵向研究中202例精神分裂症患者磁共振扫描间期对应的复燃持续时间散点图^a



^a散点图描绘出了在长期随访阶段精神分裂症患者症状复燃的模式。所画的点为每个磁共振扫描间期对应的复燃持续时间(年)。疾病早期阶段的特点是复燃次数多但持续时间短。

再需要人工干预。此外，还加了异质性校正、强度正常化(intensity normalization)和伪影清除程序，提高结果的正确率和一致性。这一全自动的图像处理程序称为AutoWorkup^[39]。为了减少随着时间推移评估者测量技巧提高所致的偏倚以及由于仪器升级导致的偏倚，最近我们用这一新的AutoWorkup程序重新分析了本研究所用的所有扫描图像。

统计分析

复燃持续时间的定义为两次连续磁共振检查之间所有的复燃发作持续时间之和。大脑体积变化的定义为两次连续磁共振检查中大脑体积的差异，用颅内体积校正。用重复测量的线性模型为大脑体积变化建立模型，并假设同一个体的体积变化是相关的。模型建立后我们可以在控制其他变量后分别检验每个协变量的作用。该模型中涉及的协变量包括连续两次磁共振检查之间的时间、复燃持续时间、性别、年龄、磁共振类型以及抗精神病药物治疗强度，公式如下：

连续两次磁共振检查之间体积变化 = $\beta_0 + \beta_1 \times$ 两次磁共振检查间隔时间 + $\beta_2 \times$ 复燃持续时间 + $\beta_3 \times$ 性别 + $\beta_4 \times$ 年龄 + $\beta_5 \times$ 磁共振类型 + $\beta_6 \times$ 抗精神病药物

表 1 一项纵向研究中202例精神分裂症患者磁共振扫描间期中复燃持续时间对脑体积测量的影响作用

脑体积测量	β_2^a	SE	Z	P
大脑				
总体积	-1.55	0.61	-2.53	0.01
灰质	-0.78	0.53	-1.48	0.14
白质	-0.95	0.54	-1.77	0.07
CSF表面	0.68	0.40	1.71	0.09
额叶				
总体积	-0.99	0.34	-2.91	0.04
灰质	-0.37	0.26	-1.42	0.16
白质	-0.48	0.24	-2.02	0.04
颞叶				
总体积	-0.14	0.11	-1.21	0.23
灰质	-0.10	0.10	-1.00	0.32
白质	-0.17	0.08	-2.12	0.03
顶叶				
总体积	-0.34	0.20	-1.74	0.08
灰质	-0.22	0.13	-1.70	0.09
白质	-0.20	0.16	-1.22	0.22
室脑比	0.01	0.01	0.75	0.45

^a在磁共振扫描间期由于复燃持续时间所致的组织减少量(cc/年)

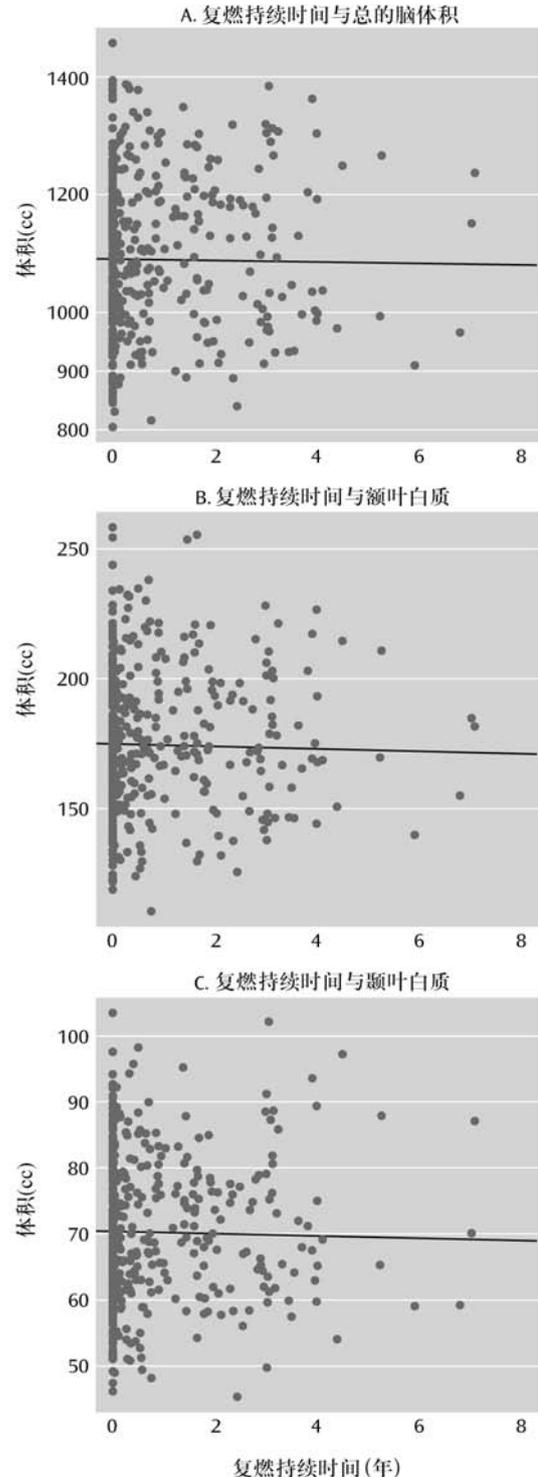
治疗强度(年剂量) \pm 误差。

我们感兴趣的主要变量是每个扫描间期大脑体积变化与复燃持续时间的相关性(β_2)以及大脑体积变化与抗精神病药物治疗强度(以年剂量衡量)的相关性(β_6)。 β_2 提示每年的大脑组织减少量(用立方厘米表示), β_6 提供了衡量1个剂量年抗精神病药治疗后大脑组织减少量(立方厘米)的方法。因为大多数患者的治疗超过1个剂量年,研究对象平均剂量年为4,因此我们报告的数据是乘以4的值。剂量年以氟哌啶醇等价剂量计算,因此我们报告的数值相当于每天接受4 mg 氟哌啶醇治疗共1年相关的大脑组织减少量。对复燃次数的分析也采用同样的回归方程,但是 β_2 以复燃次数代替复燃持续时间。为校正多重比较,将假阳性率设为 $q=0.1$ 。

结果

202例亚样本人群中,157例患者至少有过1次复燃,29例从无复燃,还有16例的病情持续处于严重程度,病情没有充分改善所以不可能复燃。复燃的患者中,平均复燃次数为1.64次,范围1~4

图 2 一项纵向研究中202例精神分裂症患者脑体积与复燃持续时间的关系^a



^a症状复燃持续时间越长,总的脑体积越小(图A; $\beta_2 = -1.55$ cc/年),额叶白质体积越小(图B; $\beta_2 = -0.48$ cc/年),颞叶白质体积也越小(图C; $\beta_2 = -0.17$ cc/年)。根据长期测量的脑体积画出线性回归线(斜率为负值)。

次;复燃的平均持续时间为1.34(SD=1.40)年,最长为7.09年。图1为整个检查期间复燃的模式,

表 2 一项纵向研究中202例精神分裂症患者复燃次数对脑体积测量的影响作用

脑体积测量	β_2^a	SE	Z	P
大脑				
总体积	-0.44	0.44	-0.99	0.32
灰质	0.02	0.30	0.05	0.96
白质	-0.46	0.38	-1.21	0.23
CSF	0.15	0.37	0.41	0.68
CSF表面	-0.02	0.27	-0.05	0.96
额叶				
总体积	-0.28	0.22	-1.24	0.22
灰质	-0.09	0.15	-0.63	0.53
白质	-0.18	0.16	-1.17	0.24
颞叶				
总体积	0.01	0.10	0.13	0.90
灰质	0.01	0.08	0.14	0.89
白质	0.00	0.05	0.03	0.97
顶叶				
总体积	-0.09	0.12	-0.72	0.47
灰质	0.01	0.08	0.16	0.88
白质	-0.10	0.09	-1.07	0.29
室脑比	0.01	0.01	1.65	0.10

^a在磁共振扫描间期由于复燃次数所致的组织减少量(cc/年)

图中的点表示每个扫描间隙时间(指每个患者多次扫描的间隔时间)所对应的复燃持续时间。如图所示,疾病早期的特点是多次复燃而持续时间短,随着时间推移复燃次数减少,但是一部分患者的复燃持续时间却延长了。

表1和图2概述了复燃持续时间与脑组织体积变化的关系。复燃持续时间长与某些脑区组织减少存在有意义的相关性。总体测量(总的大脑体积下降)如此,特定脑区的测量亦如此,尤其是额叶和白质受影响更突出。复燃次数的作用列在表2。没有观察到有统计意义的影响作用,这提示相对复燃次数而言,复燃持续时间是一个更有意义的“疾病神经毒性”指标。此外, β 相关系数都非常小,与复燃持续时间相关的大脑组织减少量为每年1.55 cc,与复燃次数相关的减少量仅为0.44 cc,其他脑区的减少量则更小。

在控制了其他因素的影响后,抗精神病药治疗强度的作用简要列在表3中。分析结果提示治疗强度也与大脑体积变化相关。有统计意义的相关性包

表 3 一项纵向研究中202例精神分裂症患者磁共振扫描间期抗精神病药物治疗(剂量-年)对脑体积测量的影响作用

脑体积测量	β_6^a	SE	Z	P
大脑				
总体积	-0.56	0.24	-2.34	0.01
灰质	-0.12	0.21	-0.58	0.56
白质	-0.40	0.77	-1.51	0.13
CSF表面	0.27	0.17	1.62	0.11
额叶				
总体积	-0.28	0.12	-2.26	0.02
灰质	-0.12	0.12	-1.17	0.24
白质	-0.20	0.12	-1.78	0.07
CSF	0.08	0.12	0.57	0.57
颞叶				
总体积	-0.12	0.06	-2.22	0.03
灰质	-0.6	0.04	-1.31	0.19
白质	-0.02	0.04	-0.50	0.61
CSF	-0.03	0.04	0.74	0.46
顶叶				
总体积	-0.12	0.08	-1.86	0.06
灰质	-0.02	0.05	0.44	0.66
白质	-0.14	0.05	-2.54	0.01
CSF	0.13	0.06	2.16	0.03
室脑比	0.008	0.003	2.44	0.01

^a在磁共振扫描间期由于抗精神病药物治疗强度(剂量-年)所致的组织减少量(cc/4剂量-年)

括了一些大体的测量(总的大脑体积,室:脑比例,颞叶和额叶总体积以及顶叶白质体积)。

讨论

我们检验了可能影响精神分裂症病程的2个关键因素:复燃的作用和治疗的作用。这一领域关于疾病进展机制需要澄清的一个基本问题是,复燃是否有“神经毒性”作用(通过推理,预防复燃是否具有神经保护作用)。我们采用研究对象自身(within-subject)纵向的多元回归分析设计,在大样本的患者中检验复燃持续时间和复燃次数与大脑组织减少的关系。本研究设计中,我们获得了磁共振扫描间期复燃持续时间和复燃次数资料,所用的复燃持续时间数据是在测量大脑组织改变前获得的,因而就能推断可能存在的预测关系。我们发现随着时间推移,复燃持续时间与大脑多个区域的脑组织减少密切相关,包括与总的组织减少(大脑总体积)

相关以及与局部尤其是额叶的减少相关。另一方面，单纯计算复燃次数并无预测价值。

抗精神病药物治疗为预防复燃提供了最佳希望，然而有些研究提示抗精神病药物治疗强度过大与大脑组织减少相关^[23,25,26]。用回归分析法我们就能评估复燃持续时间和抗精神病药物治疗强度两者对大脑组织体积的影响，既能同时评估，又使两因素互不干扰。我们发现两者均会导致大脑组织减少，但是作用的大脑部位有所不同。治疗的影响较为广泛，而复燃的作用主要与额叶组织的变化相关。不管怎样，两者的影响都相对较小。

本研究结果提示复燃有负面作用，加之现实中抗精神病药物治疗为预防复燃提供了最佳希望，我们又应该如何解释本研究结果呢？检验 P 值大小有助于解释，虽然复燃持续时间与总的额叶体积之间的关系更强一些 (0.0036)，复燃的作用与药物的作用还是基本相仿，总体范围为 0.03~0.01。阐明结果时还要考虑到 β 相关系数的本质，因为它们代表不同的事物，不能直接比较。表 1 中 β 代表大脑组织变化，以 cc/年计算。例如，与复燃持续时间相关的总的大脑组织减少是 1.55 cc/年，而额叶的减少为 0.99 cc/年。表 3 中的相关系数代表了与治疗强度相关的脑组织减少，减少体积以 cc/4 个剂量-年（按照氟哌啶醇等价剂量算，为所有患者接受治疗的平均值）为单位表示，例如患者接受平均日剂量 4 mg 的氟哌啶醇治疗 1 年总的大脑组织减少量为 0.56 cc。上述计算是基于相对长的研究期 (5~18 年)，大多数患者接受如此长时间的用药。值得注意的是在这些患者中观察到的治疗影响要远远小于在动物研究中的结果，后者处在 10% 左右的范围^[25-27]。

这些结果具有重要的临床意义，因为先前的研究提示治疗强度与大脑组织减少相关，本研究证实了这一点，提示临床医师应尽量使用最低剂量来控制症状。结果也表明复燃与大脑组织减少相关，因此证实了预防复燃的重要性。这些结果为已被广泛接受但缺乏科学支持的临床观点提供了经验性的证据。这些结果提示，初次发作后预防复燃可能具有显著的临床价值。反之，也提示从起病一开始就积极确保尽可能高的治疗依从性，并将之视为预防复燃的方法之一，也是重要的。可以通过多种途径达

到最佳依从性：保持良好的医患关系，经常联系给予支持，选择不良反应（如静坐不能和其他锥体外系不良反应）最小的药物以及使用长效注射药物。

本研究存在一些不足之处。尽管我们使用了一种缜密的统计设计以梳理出复杂的相关性，但仍然无法完全解决这些难题。尽管已建立回归模型检验每个扫描间期中复燃与脑组织减少之间的相关性，尽管我们通过计算大脑改变之前的复燃来预测扫描间期脑组织减少量，我们还是无法明确推测这一作用就是脑组织减少的原因，只能说其具有预测作用。虽然从理论上我们的回归分析允许分别检验复燃的作用和治疗的作用，但是复燃和治疗会存在与其他因素的相关性从而限制了对结果的解释。例如，一种可能的解释是病情更为严重的患者治疗有效性更差，复燃次数更多，持续时间更长，也可能出现更明显的脑组织减少。

另外的局限性是治疗方案为自然性的。随机的治疗方案虽然更好，但在持续时间很长的阶段中不可能实施。我们无法区分并比较第一代与第二代抗精神病药物的作用，因为在这一长期的观测阶段中几乎所有的患者都用过两代抗精神病药物。对所有 202 例对象每隔 6 个月收集临床数据，获得所有时点的数据，并从中得出复燃次数和持续时间。然而，这些数据的回顾性特点亦具有局限性。以下的情况在某种程度上减轻了这一局限性：我们是在所有信息来源（患者自我报告、与家庭成员的会谈以及治疗医师的纪录）的基础上做出评估，我们也研究了该回顾性评价的信度和效度，信效度结果支持评价的准确性^[40]。尽管磁共振扫描资料的量已经很大，理想的设计是所有的患者在特定的时点都做了扫描。如果我们在扫描间期对每例患者都进行临床检查或许能在一定程度上减轻这一问题的影响，但也无法完全消除该影响。脱落的发生也影响了对结果的解释。尽管如此，对如此长的一项研究而言，67% 的随访率还是不错的。另外，我们未发现脱落患者与随访到的患者之间存在临床差异。

综上所述，这些结果强调了确定复燃可能导致脑组织减少的机制是重要的。一些生物理论也许能解释这一关系。例如，有人建议用“三段式打击理论”解释：早期事件导致关键的神经通路发育异常，

而后期反复发生的事件导致突触消失过多,从而改变谷氨酸能和多巴胺能神经活性^[41]。复燃导致大脑组织减少的可能途径是谷氨酸能系统的兴奋性毒性或者是多巴胺能系统介导的氧化应激^[42,43]。阐明复燃导致脑组织减少的机制需要严格的临床研究,最好使用提高依从性药物的随机研究(例如长效制剂对常规治疗药物),对首次发作患者较频繁地进行多次影像学检查,随访尽可能长的时间(如1年),并将复燃持续时间的评估与影像学评估相结合。

From the Psychiatric Iowa Neuroimaging Consortium, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City. Address correspondence to Dr. Andreasen (nancy-andreasen@uiowa.edu).

Dr. Andreasen has received investigator-initiated research funding from Janssen Scientific Affairs. Dr. Ho has received research grant support from Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, NIMH, NARSAD (Vicente Foundation Investigator), and the Nellie Ball Research Trust. The other authors report no financial relationships with commercial interests.

参考文献

- Murray CJL, Lopez AD, Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1996
- Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E: The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1015-1023
- Nopoulos P, Torres I, Flaum M, Andreasen NC, Ehrhardt JC, Yuh WTC: Brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1721-1723
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M: Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:585-594
- Lim KO, Tew W, Kushner M, Chow K, Matsumoto B, DeLisi LE: Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1548-1553
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW: Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:766-775
- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R: Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997; 74:129-140
- Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC: A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:145-152
- Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R: Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49:487-499
- Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TF, Gomes L, Brennan J, Harris AW, Gordon E, Williams LM: Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *Neuroimage* 2006; 32: 511-519
- Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS: Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:1002-1010
- Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC: Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 70:672-679
- Castle DJ, Murray RM: The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med* 1991; 21:565-575
- Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S: Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect: a review and replication analysis of pandsymaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:221-235
- Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660-669
- Feinberg I: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982-1983; 17:319-334
- Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC, Coffman JA, Cosslett JH: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:136-144
- Wyatt RJ: Early intervention for schizophrenia: can the course of the illness be altered? *Biol Psychiatry* 1995; 38:1-3
- Ho BC, Alicata D, Mola C, Andreasen NC: Hippocampus volume and treatment delays in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1527-1529
- Ho B-C, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D: Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:808-815
- McEwen BS: Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000; 48:721-731
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, Risperidone-USA-79 Study Group: A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346:16-22
- Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V: Longterm antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:128-137
- Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC: Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 2010; 67:255-262
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA: The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1649-1661
- Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA: Effect of chronic exposure to antipsychotic medication on cell numbers in the parietal cortex of macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:1216-1223
- Vernon AC, Natesan S, Modoo M, Kapur S: Effect of chronic antipsychotic treatment on brain structure: a serial magnetic resonance imaging study with ex vivo and postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 2011; 69:936-944
- Andreasen NC, Flaum M, Arndt S: The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:615-623
- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162:441-449
- Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, Iowa, University of Iowa, 1984
- Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, Iowa, University of Iowa, 1984
- Andreasen NC, Cizadlo T, Harris G, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT: Voxel processing techniques for the antemortem study of neuroanatomy and neuropathology using magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5:121-130
- Andreasen NC, Rajarethinam R, Cizadlo T, Arndt S, Swayze VW 2nd, Flashman LA, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT: Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:98-106

34. Harris G, Andreasen NC, Cizadlo T, Bailey JM, Bockholt HJ, Magnotta VA, Arndt S: Improving tissue classification in MRI: a three-dimensional multi-spectral discriminant analysis method with automated training class selection. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:144–154
35. Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, Harris G, Cizadlo T, Heckel D, Nopoulos P, Flaum M: Quantitative in vivo measurement of gyrification in the human brain: changes associated with aging. *Cereb Cortex* 1999; 9:151–160
36. Magnotta VA, Bockholt HJ, Johnson HJ, Christensen GE, Andreasen NC: Subcortical, cerebellar, and magnetic resonance based consistent brain image registration. *Neuroimage* 2003;19:233–245
37. Magnotta VA, Harris G, Andreasen NC, O’Leary DS, Yuh WT, Heckel D: Structural MR image processing using the BRAINS2 toolbox. *Comput Med Imaging Graph* 2002; 26:251–264
38. Magnotta VA, Heckel D, Andreasen NC, Cizadlo T, Corson PW, Ehrhardt JC, Yuh WT: Measurement of brain structures with artificial neural networks: two- and three-dimensional applications. *Radiology* 1999; 211:781–790
39. Pierson R, Johnson H, Harris G, Keefe H, Paulsen JS, Andreasen NC, Magnotta VA: Fully automated analysis using BRAINS: AutoWorkup. *Neuroimage* 2011; 54:328–336
40. Ho BC, Flaum M, Hubbard W, Arndt S, Andreasen NC: Validity of symptom assessment in psychotic disorders: information variance across different sources of history. *Schizophr Res* 2004; 68: 299–307
41. Keshavan MS: Development, disease, and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res* 1999; 33:513–521
42. Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C: Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34(suppl):S113–S126
43. Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G: The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 382:58–64

阈下精神病理的动力学：对诊断和治疗的启示

The Dynamics of Subthreshold Psychopathology: Implications for Diagnosis and Treatment

van Os J

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 695-698. 石振宇 译; 何燕玲 校)

阈下持续表现型

本期杂志 Zammit 等^[1]的文章证实了精神障碍与精神病理阈下状态或延续表现型之间, 呈现出现象学和纵向性的连续性特点。很好的可重复性研究证据表明, 重性抑郁障碍可以追溯到阈下抑郁状态^[2], 常见精神障碍可以追溯到阈下神经症性症状^[3], 双相障碍可追溯到阈下躁狂^[4], 孤独症可追溯到孤独症特质^[5], 精神病性障碍可追溯到精神病性体验^[6]。此外, 研究还指出正常变异和变异的极端形式存在共享基因和非遗传性病因的趋势^[7-10], 这至少表明除心理测量学和预测学上的连续性外, 还存在一定程度上的病因学连续性。

普通人群中阈下延续表现型与精神病学文献中所指“高危”或“危险精神状态”人群的概念有很大差异。在精神病学领域, 高危或危险精神状态指那些寻求精神卫生服务的亚临床精神病患者。这些寻求服务的亚临床精神病患者的精神病理要比未寻求服务的普通人群中的阈下精神病严重(称为脆弱偏移或共病偏倚现象), 因而, 根据定义, 寻求服务的危险精神状态人群从亚临床精神病转变为临床相精神病性障碍的比率高于普通人群。举例来讲, 精神病领域的荟萃分析研究显示, 普通人群从阈下精神病到精神病性障碍的年转换率低于 1%^[11], Zammit 等的研究为 0.9%, 而在危险精神状态人群中高于 20%^[12]。

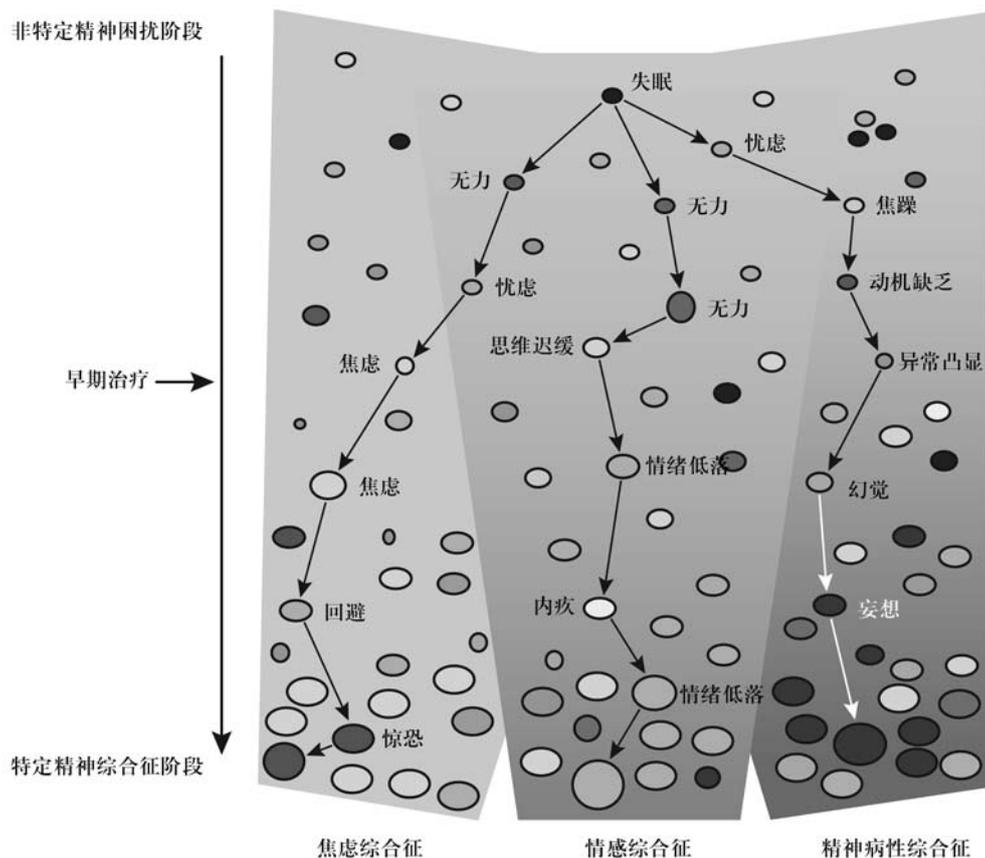
阈下状态可以特定地预测相应临床结局吗?

多数阈下持续表现型的研究是在互不连通的框架中进行的。例如, 阈下抑郁状态只是用来预测抑郁, 阈下躁狂则专门预测双相障碍, 阈下精神病只预测

精神病性障碍。为此, 一些 DSM-5 工作组曾考虑为每个精神障碍增加特定的危险综合征, 最著名的例子是轻微精神病综合症。但是最终 DSM-5 主体分类中未给每个障碍加一个危险综合征的一个主要原因在于, 越来越多的证据表明精神病理的最早表现是一组情感失调、异常凸显、动机变异、焦虑状态和其它早期症状的非特异混合, 这些因素动态地相互影响, 构成一个因果网络。随着时间推移, 这些症状逐渐和非线性地分化成比较明确的综合征^[13,14]。如图 1 所示。

从特定的危险综合征到早期精神病理的动力环路

精神障碍可以还原为通过因果关系体系相关联的成组症状^[15], 普通人群研究的证据表明这个模型尤其适用于精神病理的最早期阶段。首先, 间接证据显示, 从某个阈下状态到某个精神障碍的转变并不是症状特异性的。例如, 阈下精神病可以预测精神病性, 也可以预测非精神病性(尽管弱一些)结局^[11]。其次, 直接证据是显示, 最早期的精神病理是动态交互作用的。例如, 有证据表明, 从阈下精神病到精神障碍的转变取决于微妙的动机损害的早期表现(早期阴性症状)^[16]; 从阈下躁狂到双相障碍的转变取决于早期阈下精神病^[17]; 失眠对偏执的影响可能通过情感失调介导^[18]。相互作用还可能存在于同个病理维度的症状之间, 因为研究已经显示, 早期幻觉状态当合并妄想观念时, 更加可能导致临床相障碍^[19]。同样, 阈下精神病与阈下抑郁和阈下躁狂都有很强烈地关联, 存在剂量效应, 意味着有因果关系; 两个精神病理范畴的关联性越强, 转化成

图1 症状因果环路的阶段模型^a

^a精神病综合征(例如: 焦虑、抑郁、精神病性)由各种症状构成(不同的颜色代表不同症状; 大小代表严重程度), 它们以因果关系的序列联系起来(由症状之间的箭头表示, 如3个例子中所描画的), 从早期非特定的精神困扰逐渐分化成可诊断的抑郁、焦虑和精神病性综合征。预防序列中的起因对症状环路的影响, 有可能预防分化成可诊断的精神病综合征的发生。

临床相障碍的风险越高^[20]。最后, 许多有阈下精神病的人表现出抑郁障碍和焦虑障碍。而研究显示, 存在这些阈下精神病对抑郁焦虑障碍的病程和结局有负面影响^[21,22]。因而, 阈下精神病能特异性地预测精神病性障碍一说需要加以补充, 即阈下精神病可以影响非精神病性障碍的病程和结局^[23]。

挑战

未来挑战在于, 了解精神病理的最早期表达如何形成了相互影响和加强的症状动力环路, 并在精神病理的各阶段逐渐分化成比较特定的但很大程度上仍然相互重叠的临床综合征。证据显示早期精神病理随时间推移相互影响的方式, 受到基因和环境因素的影响^[24]。同样, 吸引我们去推断精神病理最早期阶段的症状环路反映了促进情感调节、凸显

分配、动机过程和社会认知的动态神经环路。值得关注的是, 这些早期精神病理动力学的变化如何影响个体功能和个体对不健康的归因, 从而导致寻求帮助行为, 并进入到危险精神状态的样本框架。最后, 评估这些早期症状如何相互影响的动力学有利于促进个体化诊断计划, 促进发展出针对早期精神病理动力环路最主要关联的治疗^[25]。

From Maastricht University Medical Center, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, the European Graduate School of Neuroscience, Maastricht, the Netherlands, and the Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London. Address correspondence to Dr. van Os (j.vanos@maastrichtuniversity.nl). Editorial accepted for publication April 2013 (doi:10.1176/appi.ajp.2013.13040474).

The author reports no financial relationships with commercial interests. European Community's Seventh Framework Program (HEALTH-F2-2009-241909)

参考文献

1. Zammit S, Kounali D, Cannon M, David AS, Gunnell D, Heron J, Jones PB, Lewis S, Sullivan S, Wolke D, Lewis G: Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study. *Am J Psychiatry* 2013; 170:742–750
2. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS: The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25:685–698
3. Whittington JE, Huppert FA: Changes in the prevalence of psychiatric disorder in a community are related to changes in the mean level of psychiatric symptoms. *Psychol Med* 1996; 26:1253–1260
4. Tijssen MJ, van Os J, Wittchen HU, Lieb R, Beesdo K, Mengelers R, Krabbendam L, Wichers M: Evidence that bipolar disorder is the poor outcome fraction of a common developmental phenotype: an 8-year cohort study in young people. *Psychol Med* 2010; 40:289–299
5. Constantino JN, Todd RD: Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 524–530
6. Linscott RJ, van Os J: An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* (Epub ahead of print, Jul 31, 2012)
7. Lundström S, Chang Z, Råstam M, Gillberg C, Larsson H, Anckarsäter H, Lichtenstein P: Autism spectrum disorders and autistic like traits: similar etiology in the extreme end and the normal variation. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:46–52
8. Binbay T, Drukker M, Elbi H, Tanik FA, Özkınay F, Onay H, Zagli N, van Os J, Alptekin K: Testing the psychosis continuum: differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis. *Schizophr Bull* 2012; 38:992–1002
9. Anderson J, Huppert F, Rose G: Normality, deviance and minor psychiatric morbidity in the community: a population-based approach to General Health Questionnaire data in the Health and Lifestyle Survey. *Psychol Med* 1993; 23:475–485
10. Kendler KS, Gardner CO Jr: Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. *Am J Psychiatry* 1998; 155:172–177
11. Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, Wittchen HU, Werbeloff N, Weiser M, Lataster T, van Os J: Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? a systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* (Epub ahead of print, Jan 20, 2012)
12. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P: Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:220–229
13. Wigman JTW, van Os J, Thiery E, Derom C, Collip D, Jacobs N, Wichers MC: Psychiatric diagnosis revisited: towards a system of staging and profiling combining nomothetic and idiographic parameters of momentary mental States. *PLoS ONE* 2013; 8:e59559
14. McGorry P, van Os J: Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet* 2013; 381:343–345
15. Kendler KS, Zachar P, Craver C: What kinds of things are psychiatric disorders? *Psychol Med* 2010; 41:1143–1150
16. Dominguez MD, Saka MC, Lieb R, Wittchen HU, van Os J: Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1075–1082
17. Kaymaz N, van Os J, de Graaf R, Ten Have M, Nolen W, Krabbendam L: The impact of subclinical psychosis on the transition from subclinical mania to bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 98:55–64
18. Freeman D, Stahl D, McManus S, Meltzer H, Brugha T, Wiles N, Bebbington P: Insomnia, worry, anxiety and depression as predictors of the occurrence and persistence of paranoid thinking. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47:1195–1203
19. Smeets F, Lataster T, Dominguez MD, Hommes J, Lieb R, Wittchen HU, van Os J: Evidence that onset of psychosis in the population reflects early hallucinatory experiences that through environmental risks and affective dysregulation become complicated by delusions. *Schizophr Bull* 2012; 38:531–542
20. van Rossum I, Dominguez MD, Lieb R, Wittchen HU, van Os J: Affective dysregulation and reality distortion: a 10-year prospective study of their association and clinical relevance. *Schizophr Bull* 2011; 37:561–571
21. Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA, Lieb R, Beesdo-Baum K, Wittchen HU, van Os J: Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity: implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr Bull* 2012; 38:247–257
22. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Lynch F, Fitzpatrick C, Devlin N, Molloy C, Roddy S, Clarke MC, Harley M, Arseneault L, Wasserman C, Carli V, Sarchiapone M, Hoven C, Wasserman D, Cannon M: Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 2012; 201:26–32
23. van Os J, Murray RM: Can we identify and treat “schizophrenia light” to prevent true psychotic illness? *BMJ* 2013; 346:f304
24. Wigman JT, Collip D, Wichers M, Delespaul P, Derom C, Thiery E, Vollebergh WA, Lataster T, Jacobs N, Myin-Germeys I, van Os J: Altered Transfer of Momentary Mental States (ATOMS) as the basic unit of psychosis liability in interaction with environment and emotions. *PLoS ONE* 2013; 8:e54653
25. van Os J, Delespaul P, Wigman J, Myin-Germeys I, Wichers M: Beyond DSM and ICD: introducing “precision diagnosis” for psychiatry using momentary assessment technology. *World Psychiatry* 2013 (in press)

双相障碍不为人知的另一面

The Unrecognized Side of Bipolar Disorder

Hirschfeld RMA

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 815-817. 刘文娟译; 王立伟校)

早在一个世纪以前, Emil Kraepelin 将“内源性精神病”分为两大疾病类别——早发性痴呆(精神分裂症)与躁郁症(双相障碍和反复发作的抑郁障碍)^[1]。他明确描述了这两类疾病病程特点的差异:早发性痴呆为慢性病程,并且患者功能水平将持续退化,躁郁症则呈现发作性病程,在发作间期患者功能水平恢复正常。

尽管 Kraepelin 的许多理论都经受住了时间的考验,但是关于躁郁症病程为发作性并且发作间期功能水平正常的论断却被证实是错误的。例如在美国国立精神卫生研究所关于抑郁症治疗的协作研究项目中,1/10 的双相障碍患者和 1/5 的抑郁症患者表现为疾病慢性化^[2,3]。这些研究发现主要涉及症状层面,即指患者是否处于临床发作期或部分缓解期或是临床治愈,判断标准均基于症状评估(如情绪、精力水平、自杀观念、语速)。然而患者的心理社会层面又有哪些变化呢?心境障碍患者的心理社会功能,尤其是认知功能是否能恢复到发病前水平,这在既往的研究中很少被关注。而患者在日常生活中的功能如何是非常重要的。

最近纽约时报杂志上一篇署名为 Linda Logan 的文章心酸地描述了关于生活功能的问题^[4],作者提供了自己与双相障碍进行数十年抗争的亲身经历。她描述了由于双相障碍导致“自我”的丧失,生动刻画了疾病和治疗是如何影响了她最基本的适应和行为能力。“我思维困难而缓慢,就好像是通往负责创造力的某个大脑区域的大门被锁住了。清晰的思维、记忆力、注意力全都离我而去。我在慢慢地消失。”

在西班牙,Vieta 和他的同事们研究了病程在 10 年以上双相障碍患者的心理社会功能。他们注

意到 2/3 的双相障碍患者没有完全获得社会和职业功能康复,也没有恢复到发病前的功能水平。导致这种功能受损的原因是神经认知功能的损害。Vieta 等在早期的研究中曾报道,相比于健康个体,双相障碍患者无论处于躁狂状态或者抑郁状态,神经心理功能都显著受损^[5]。他们发现患者在形象记忆和执行功能的方面(如规划、解决问题、文字推理、行动监测)存在显著的认知功能障碍。随访这些患者达到临床治愈时发现,这些认知缺损在一年和两年时仍持续存在^[6,7]。他们还发现那些得到了很好治疗,而且情绪正常的患者随着时间延长仍然存在执行功能和处理速度的缺损。

对于我们这些治疗双相障碍的医生来说,认知功能损害持续存在这一发现应该不足为奇。但遗憾的是,这项研究报告并没有提供多少有助于我们预防、管理或者改善这些认知功能损害的方法。我们几乎仅仅关注疗效,却很少顾及患者最基本的心理社会功能,即 Logan 在文章中极为感人地描述的那些方面。

Vieta 和他的同事们已经开发出一套针对双相障碍患者功能损害的治疗方案——“功能修复”(参见 Martínez-Arán 等^[8])。这个功能修复方案包括为期 21 周的每周一次,每次持续 90 分钟的治疗。治疗内容主要涉及注意、记忆和执行功能,以及一般心理社会功能。

在本期杂志中,Torrent 等^[9]报告了对双相障碍患者进行功能修复干预的首次测试结果。这项研究包括三个治疗组:功能性修复组、心理教育组(内容也是研究者设计的)和常规治疗组。心理教育方案的设计旨在预防双相障碍复发,内容主要强调了解疾病相关知识、提高治疗依从性、早期识别前驱

症状以及生活方式规律化。研究纳入了 239 例双相 I 型和双相 II 型患者，这些患者达临床治愈至少 3 个月以上，并且在基线评估时有中到重度的功能损害。这些患者被随机分入三个治疗组。在研究结束时，功能性修复组的患者心理社会功能改善显著优于常规治疗组。人际功能和职业功能方面的改善尤为突出。而且，在治疗阶段功能性修复组中就有超过 5% 的患者找到了工作，而常规治疗组中无一人获得工作机会。在功能性修复组和心理教育组，心理社会功能最大的改善体现在认知功能、自主性、职业功能和业余生活方面。

这项里程碑式的研究及其发现，在为改善双相障碍相关的功能损害提供循证医学依据的征程上迈出了重要的第一步。有关功能修复方案的具体内容在英译版操作手册中有详细描述，将于 1 月份出版^[10]。我恳请所有的临床医生阅读并将其中的技术应用于临床实践。

From the Department of Psychiatry, University of Texas Medical Branch, Galveston. Address correspondence to Dr. Hirschfeld (rohirsch@utmb.edu). Editorial accepted for publication May 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13050656).

Dr. Hirschfeld has served as a consultant for or received honoraria from American College of Psychiatrists, Biostrategies, Brown University, CME Alliance, CME Outfitters, Equinox Group, Grey Healthcare, Health and Wellness Partners, Letters & Sciences, Merck Manual Editorial Board, Nevada Psychiatric Association, and Physicians Postgraduate Press; he has received royalties from Jones & Bartlett and

Taylor & Francis. Dr. Freedman has reviewed this editorial and found no evidence of influence from these relationships.

参考文献

1. Kraepelin E: *Psychiatrie*, 5th ed. Leipzig, Barth, 1896
2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530-537
3. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Taylor J: Long-term outcome of episodes of major depression: clinical and public health significance. *JAMA* 1984; 252:788-792
4. Logan L: The problem with how we treat bipolar disorder. *New York Times Magazine*, April 26, 2013 (http://www.nytimes.com/2013/04/28/magazine/the-problem-with-how-we-treat-bipolar-disorder.html?pagewanted=all&_r=0)
5. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M: Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:262-270
6. Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gómez-Beneyto M, Vieta E: Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 2008; 109:286-299
7. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E: Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:712-719
8. Martínez-Arán A, Torrent C, Solé B, Bonnín CM, Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Vieta E: Functional remediation for bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011; 7:112-116
9. Torrent C, del Mar Bonnin C, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, Crespo JM, Ibáñez A, García-Portilla MP, Tabarés-Seisdedos R, Arango C, Colom F, Solé B, Pacchiarotti I, Rosa AR, Ayuso-Mateos JL, Anaya C, Fernández P, Landín-Romero R, Alonso-Lana S, Ortiz-Gil J, Segura B, Barbeito S, Vega P, Fernández M, Ugarte A, Subirà M, Cerrillo E, Custal N, Menchón JM, Saiz-Ruiz J, Rodao JM, Isella S, Alegria A, Al-Halabi S, Bobes J, Galván G, Saiz PA, Balanzá-Martínez V, Selva G, Fuentes-Durá I, Correa P, Mayoral M, Chiclana G, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Salamero M, Vieta E: Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 2013; 170:852-859
10. Vieta E, Torrent C, Martínez-Arán A: *Functional Remediation for Bipolar Disorders*. Cambridge, UK, Cambridge University Press (in press)

18岁时的精神病性体验和精神病性障碍与12岁时的精神病性体验关系——一项基于人群的纵向队列研究

Psychotic Experiences and Psychotic Disorders at Age 18 in Relation to Psychotic Experiences at Age 12 in a Longitudinal Population-Based Cohort Study

Zammit S, Kounali D, Cannon M, David AS, Gunnell D, Heron J, Jones PB, Lewis S, Sullivan S, Wolke D, Lewis G

目的: 在一个以年轻人口为基础的大样本中, 作者研究了精神病性体验和精神病性障碍的发展过程, 探索与童年期出现的精神病性现象的关系。

方法: 纵向出生队列研究, 每个人在12岁和18岁时接受精神病样症状半定式访谈。

结果: 有4 724人在18岁时完成了访谈, 433人(9.2%)有可疑的[N=203(4.3%)]或肯定的精神病性体验[N=230(4.9%)]. 其中79人(1.7%)符合精神病性障碍的诊断标准, 而只有50%寻求专业人士的帮助。年轻女性和社会经济地位低下者更可能出现精神病性结局。在12岁有精神病性体验者中, 78.7%的人在18岁时缓解。12岁时有可疑的(OR=5.6, 95%CI=2.6~12.1), 特别是肯定的精神病性体验者(OR=12.7, 95%CI=6.2~26.1)在18岁时出现精神病性障碍的风险更高, 在12岁时有因睡眠问题或发热引起的精神病性体验或非精神病性体验如人格解体者的精神疾病风险也高。12岁时精神异常体验频度增加对18岁时出现精神病性障碍的阳性预测值从5.5%至22.8%不等。

结论: 尽管有证据表明精神病性体验是连续的, 可以早至12岁起, 但由于阳性预测值太低而不具备作为针对性干预指证的潜在价值。精神病性障碍在年轻人中相对比较少见, 但他们是未获得关注和照顾群体的重要构成部分。该研究显示, 尽管疾病带来的苦恼和社会功能损害的程度是高的, 但符合精神障碍诊断标准者中有一半的人不寻求帮助。

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 742-750. 陈华译; 何燕玲校)

从确定的程度, 关注度, 频度和体验到的不同现象数目而言, 人群中存在的精神病性体验是一个连续的过程^[1-3]。它们的影响也有很大的不同, 涉及相应的苦恼, 影响功能和求助行为。为更多了解精神病性障碍的起因, 很多研究都关注在普通人群中具有精神病性体验者^[4-12]或在医疗服务中发现其症状显示高度可能发展成为精神障碍的高危人群作为研究样本^[13-17]。

研究普通人群样本较之高危人群样本的好处在于他们可能捕获到处于疾病发展早期的案例和有精神病性症状但或许从未去临床就医的案例。但是, 与高危样本研究不同, 大多数普通人群样本研究采用自我报告工具或类似于自我报告的结构式访谈来评估精神病性体验。他们与最接近临床评估的半结构式访谈不同, 不允许交叉检查确保所描述的体验是精神病性的, 因而常高估了精神病性体验的呈现。例如儿童中精神病性体验的呈现率从半结构式访谈

查出的5%^[8,18], 到自我报告体验的60%^[7]。这些差异在解释从精神病性体验转变到精神病性障碍的研究结果时有重要意义, 事实上, 最近一项荟萃分析报告^[20], 各普通人群研究的转化率差别很大^[4,5,9,19], 有极大的异质性($I^2=92%$)。

少数几个普通人群研究使用了重复的半结构式访谈来检查从精神病性体验到精神病性障碍的转化^[4,5]或识别临床样本中的高转化风险组——类似于精神危险状态(有时称为前驱期综合征)。只有两项小的研究(参考文献21, 22分别有212和58个样本量)在非临床样本人群中研究此综合征的患病率。关于精神危险状态的患病率及其与童年早期评估的精神病性体验之间的相关性研究, 尚未有代表性的大样本队列研究。

在这项研究中, 我们对一个流行病学定义为出生队列的大样本, 运用重复的半结构式访谈评估12岁时和18岁时的精神病性体验, 主要目的是描

述 18 岁时精神病性体验, 精神病性障碍和精神危险状态的患病率和包括求助行为在内的临床特征, 同时还研究了 12 岁时的精神病性体验与 18 岁时的发展为精神病性结局之间的关系。

研究方法

样本

我们研究的数据来自 Avon 亲子纵向研究队列 (ALSPAC) 中 4 724 名年轻人, 他们在 18 岁 (平均 17.8 岁, $SD=0.38$) 时接受精神病样症状检查 (Psychosis-Like Symptom Interview, PLSI)^[18]。最初的队列包括 14 062 名新生儿 (www.alspac.bris.ac.uk), 其中 9 919 个年轻人在 18 岁的时候被邀请评估 (见参考文献 23、24 有相关细节)。所有的参与者签订书面知情同意书, 研究获得 ALSPAC 法律与伦理委员会和当地研究伦理委员会的批准。

工具

18 岁时的精神病性体验。基于临床神经精神评估量表 (Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, SCAN) 基础上开发的基于标准化临床检查原则的半结构式 PLSI, 从询问 6 个特殊体验的问题开始, 它们是: 现实解体、人格解体, 自我不熟悉感, 畸形恐怖, 部分客体感知异常和其他非特定的知觉异常, 随后是 11 个核心问题引出自从 12 岁以来的主要精神病性体验: 幻觉 (视幻觉和听幻觉), 妄想 (被监视感、被害妄想、思维鸣响、关系妄想、被控制感和夸大妄想) 和思维属性的异常体验 (思维被播散、思维被插入和思维被抽取), 检查中发现的任何非特定的妄想也都要评估。交叉询问用来确认存在的症状, 随后根据 SCAN 术语定义和评定规则编码。

访员是经过精神病样症状检查 SCAN 评估培训的心理学毕业生, 对既往评估设盲。访员的评定分为无, 可疑或肯定的精神病性体验三种情况。追问后仍有疑问的“按低的评”, 仅在举出明显例子时才评为“肯定”, 定期有专门的精神科医生抽取访谈记录进行评定以确保访员正确评定。

若访员判定其体验为可疑或肯定精神病性, 还要询问频率, 对情绪、社交功能、教育/职业功能的影响, 求助行为, 起始年龄和归因 (见本文在线

版的补充数据附录 A)。

信度。评定者间信度, 访员在整个临床过程共 75 次访谈中的 3 个时间点录制音频资料, 相隔约 6 个月。关于精神病性体验评估的平均 Kappa 值为 0.83, 没有证据表明不同时间之间有差异。有 162 个人在评估后约 47 d 时进行再次评估以测量重测信度 (Kappa 值 = 0.76, $SE=0.078$), 其中 46 人是由同一位访员访谈 (Kappa 值 = 0.86, $SE=0.136$)。

18 岁时的精神病性障碍和精神危险状态。我们定义个体有精神障碍, 如果他们有明确的精神病性体验, 不能归因于睡眠问题或发热, 过去 6 个月内至少每月 1 次, 并引起严重苦恼, 对社会或职业功能有显著的负面影响, 或寻求帮助。

精神危险状态 (at-risk mental status) 的评定是拿精神病样症状检查的结果来套前驱症状定式检查 (Structured Interview for Prodromal Syndromes, SIPS)^[25,26] 中定义的前驱期症状 (见在线补充数据中的附录 B)。

12 岁时精神病性体验。12 岁时也采用 PLSI^[18] 来识别: 1) 肯定的精神病性体验不能归因于睡眠问题或发热; 2) 疑似精神病性体验不能归因于睡眠问题或发热; 3) 疑似或肯定的精神病性体验归因于睡眠问题或发热; 4) 不寻常体验, 如: 人格解体; 和 5) 自我报告承认有精神病性体验但检查评估不支持。

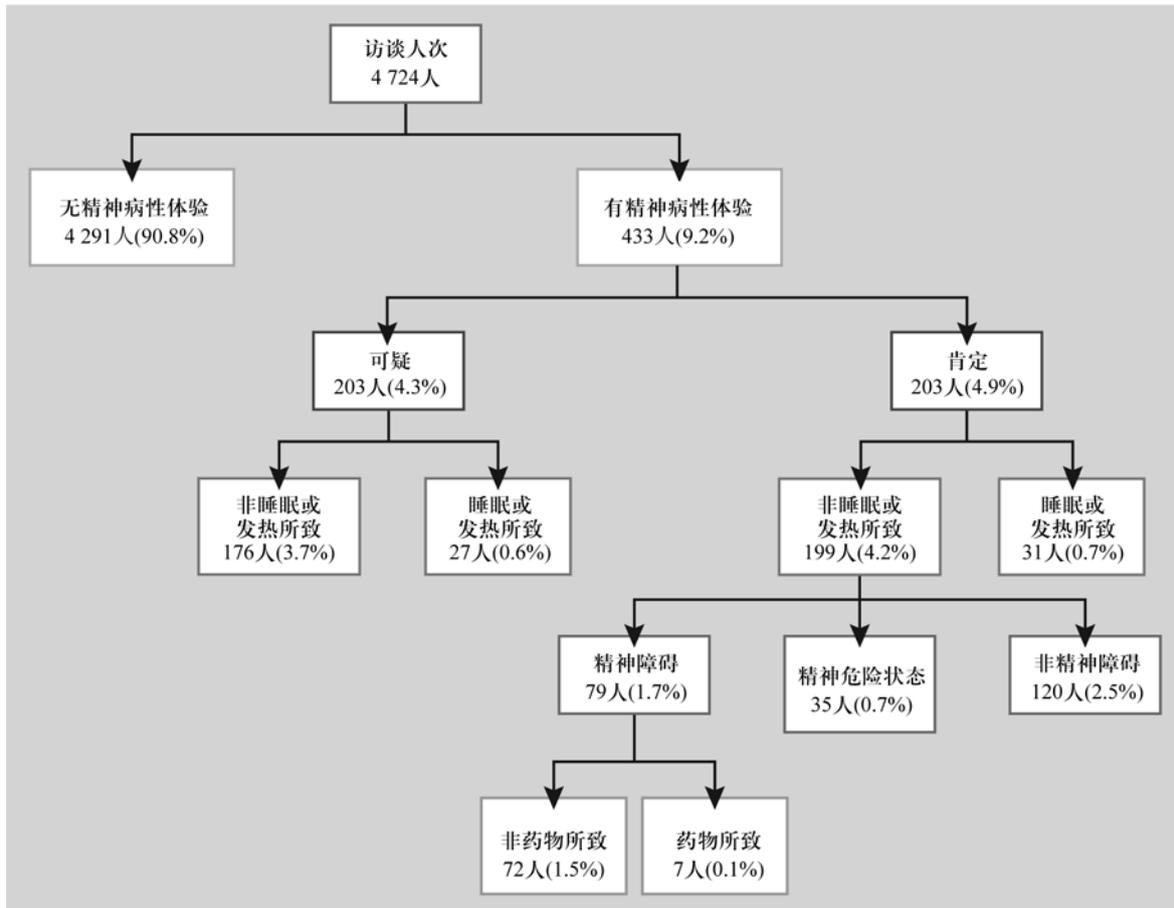
社会人口学特征。从被评估者出生记录和家长问卷中采集, 包括性别、父母的社会经济地位、母亲的婚姻状况、财务情况、居住状况、父母的教育程度 (在线补充数据附录 A)。

统计学分析

18 岁时的精神病性结果与社会人口学特征和 12 岁时体验的关系采用 Logistic 回归计算 OR 值和 95% 可信区间 (95%CI)。对于有序独立变量, OR 值是每增加一个等级。分析采用 Stata 11 统计软件 (Stata Corp, College Station, Tex)。

对缺失数据的多种估算, 我们采用灵活的添加估算模式, 估计平均有 100 多个估算数据集, 由 R 统计软件包中的 aregImpute 完成。我们纳入了 90 个辅助变量来描述精神病性体验或缺损状态, 在随机条件下对缺损状态因素做合理的假设。估算基于有足够资料可以估算的 ALSPAC 研究全样本 ($N=14\ 229$) 和在 12 岁和 18 岁均接受访谈的子

图 1 18岁时精神病性结局与12岁时精神病性体验的关系



样本 (N=7 456)。

结果

18岁时的精神病性体验

对 4 724 名年轻人在他们 18 岁时进行精神病样症状检查, 433 人 (9.2%; 95%CI=8.4%~10%) 自 12 岁以来被评估为有可疑 [N=203(4.3%; 95%CI=3.7%~4.9%)] 或肯定的精神病性体验 [N=230(4.9%; 95%CI=4.3%~5.5%)](图 1)。其中 272 人 (62.8%) 只有一种类型精神病性体验, 91 人 (21%) 有 2 种, 38 人 (8.8%) 有 3 种, 32 人 (7.4%) 有 4 个或更多不同类型的精神病性体验。最常见精神病性体验的是幻听 (5.4% 为疑似和肯定精神病性), 幻视 (4.2%), 和对被监视感 (1.7%)(见在线补充数据表 S1)。在那些有肯定的精神病性体验的人群中, 在过去一年其中有 60 人 (1.3%) 有过症状发作。

女性或社会经济地位不利的人群中更可能有可

以或肯定的精神病性体验 ($P<0.001$)(表 1)。在 433 名 18 岁的年轻成年人中, 有可疑或肯定精神病性体验者 58 人 (13.4%) 归因于睡眠问题或发热, 不记为精神病性; 375 人 (7.9% 的受访者) 的精神病性体验不能归因于这些因素 (图 1)。由于睡眠问题或发热引起的精神病性体验较之非这些因素引起的, 频繁出现的可能性小, 较少损害功能 (在线补充数据表 S2), 尽管其中也有 12.5% 的人说他们很苦恼。

从 12 岁到 18 岁精神病性体验的连续性

有 6 796 名儿童在 12 岁时接受了访谈, 其中 4 060 人 (59.7%) 参加了在 18 岁时的访谈。他们中有 100 人 (2.5%) 在这两个时间点都有可疑或肯定的精神病性体验, 370 人 (9.1%) 只在 12 岁时有精神病性体验, 190 人 (4.7%) 只在 18 岁时有精神病性体验, 3 400 人 (83.7%) 没有任何精神病性体验, 这 100 个在 2 个时间点均有精神病性体验的人 (即持续症状组) 占 12 岁时有精神病性体验人群的

表1 评定为有精神病性体验者和可疑或肯定有精神病性障碍者的比值比及与出生时社会人口学特征的关系

人口学特征	精神病性体验						任一 ^a		统计分析	
	无		可疑		肯定					
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	OR	95% CI
性别										
男性	1 897	92.5	83	4.1	71	3.5	154	7.5	1.0	
女性	2 390	89.6	120	4.5	159	6.0	279	10.5	1.4	1.2~1.8
社会经济地位 ^b										
I	694	92.9	27	3.6	26	3.5	53	7.1	0.6	0.4~0.9
II	1 748	92.5	65	3.4	76	4.0	141	7.5	0.6	0.5~0.8
III	1 175	89.0	70	5.3	75	5.7	145	11.0	1.0	
IV	121	85.8	8	5.7	12	8.5	20	14.2	1.3	0.8~0.22
V	17	81.0	2	9.5	2	9.5	4	19.1	1.9	0.6~5.7
住房										
自有或按揭	3 355	91.9	148	4.1	146	4.0	294	8.1	1.0	
公租	287	82.5	26	7.5	35	10.1	61	17.5	2.4	1.8~3.3
向私人租借	164	85.4	8	4.2	20	10.4	28	14.6	1.9	1.3~3.0
其他	117	94.4	2	1.6	5	4.0	7	5.7	0.7	0.3~1.5
母亲伴侣状况										
丈夫	3 309	92.2	134	3.7	148	4.1	282	7.9	1.0	
同居	611	85.9	43	6.1	57	8.0	100	14.1	1.9	1.5~2.5
无	47	78.3	8	13.3	5	8.3	13	21.7	3.2	1.7~6.1
收入支持										
无	3 638	91.9	155	3.9	168	4.2	323	8.2	1.0	
有	197	79.8	20	8.1	30	12.2	50	20.2	2.9	2.1~4.0
父母教育情况 ^b										
中学/职校	422	85.8	32	6.5	38	7.7	70	14.2	2.0	1.5~2.8
一般院校	1 019	89.6	52	4.6	66	5.8	118	10.4	1.4	1.1~1.8
优秀院校	1 349	92.4	53	3.6	58	4.0	111	7.6	1.0	
专科学位	1 164	92.3	47	3.7	50	4.0	97	7.7	1.0	0.8~1.3

^a可疑或肯定的精神病性体验。

^b父母中取其高者，I=最高，V=最低。

21.3%，另 78.7% 只有一过性精神病性体验 (图 2)。

18 岁时的精神障碍

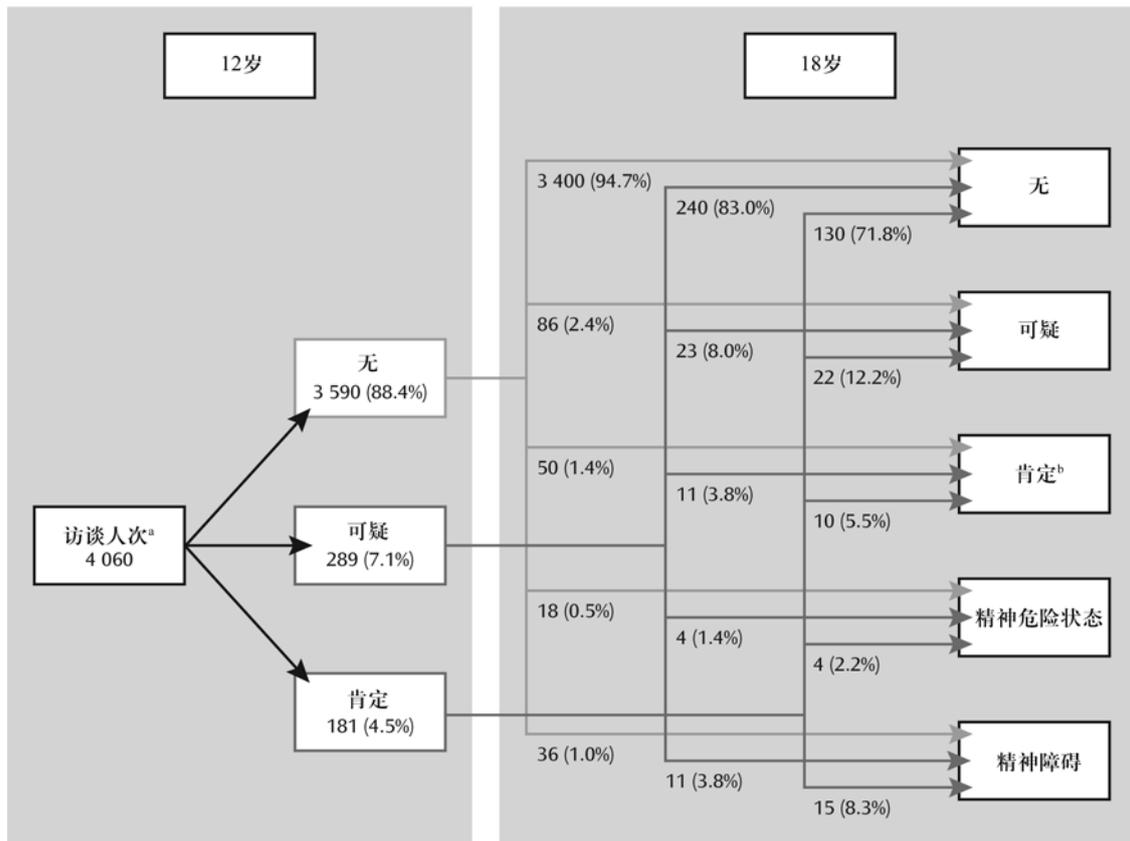
有 367 个有可疑或肯定的精神病性体验的年轻人回答了是否寻求帮助问题，其中 47(12.8%) 寻求专业人士的帮助。寻求帮助行为在性别和社会经济地位上没有统计学差异，虽然检验效能有限 (在线补充数据表 S3)。其中 16 个人 (0.3%) 服药控制精神症状。有肯定精神病性体验者在寻求专业帮助方面是可疑有精神病性体验者的 10 倍 (24% 比 3%；OR=9.6，95%CI=3.7~25.0； $P<0.001$)。报告不同体验多者更可能寻求专业帮助 (范围值，0-10；每

增加 1 种体验，OR 值为 1.76；95%CI=1.42~2.17； $P<0.001$)。

寻求专业帮助年轻人比未寻求专业帮助者更可能认为他们的体验是苦恼的 (57% 比 13%)，也更频繁 (22% 比 7%)，对社交功能 (36% 比 3%) 和职业功能 (38% 比 2%) 的负面影响更大 ($P<0.001$)。

其中 79 名年轻人 (1.7% 人群样本，95%CI=1.3%~2.1%) 在 18 岁时符合精神病性障碍的诊断标准。这些人中只有 41 个 (51.9%) 曾寻求帮助。诊断为精神病性障碍者中 77% 的人有听或视幻觉的，所有这些人均符合 DSM-IV 和 ICD-10 所定义的精神病性障碍诊断标准，他们有定期出现的精神病性

图 2 12岁时的精神病性体验预测18岁时的精神病性结局



^a在12岁和18岁时均接受访谈者。

^b除去精神危险状态和精神障碍的人数后有肯定精神病性体验症状者。

体验并由此造成严重的苦恼及社会功能受损。

对18岁时的精神病性障碍的预测

12岁时有可疑精神病性体验者 (OR=5.6, 95%CI=2.6~12.1), 特别是肯定精神病性体验者 (OR=12.7, 95%CI=6.2~26.1), 在18岁时患精神病性障碍的几率较高 (表2)。12岁时是由于睡眠问题或发热的影响所致的精神病性体验, 患精神障碍的风险也比较高 (OR=5.9, 95%CI=1.7~20.5)。

在12岁时有不寻常体验如人格解体而非精神病性体验者比无类似体验的人患精神障碍的几率也高出三倍。纵观18岁时有肯定精神病性体验者各种情况, 其关联模式类似, 即便12岁时只是自报 (而非访谈评估认定) 精神病性体验者, 也比未报告有此体验者的患病风险高2倍。

18岁时精神病性障碍的阳性预测值随着在12岁时精神病性体验的评估标准的严格而增加, 但而灵敏度随即降低 (表3)。在18岁时被诊断精神病

性障碍的人大约有75%的人在12岁时报告有些异常, 虽然用这个分界值的阳性预测值只有3%。在12岁时每天都出现无归因的精神病性障碍的阳性预测值最高 (22.5%), 灵敏度为14.5% (见在线补充数据表S4), 尽管这些估计基于的样本例数很少。对幻觉、妄想和思维干扰体验方面的阳性预测价值接近 (见在线补充数据表S10)。

精神危险状态

除了79例被诊断为精神病性障碍外, 另有35人 (0.7%的样本, 95%CI=0.5%~1%) 符合精神危险状态SIPS标准 [其中20例符合短暂间歇性前驱综合征 (0.4%) 和20例符合轻微阳性前驱综合征 (0.4%); 5人同时符合上述2个标准], 这些人中只有1例寻求专业人士的帮助。

多种估算

18岁结果评估缺失者男性较多、社会经济状况较差, 并且在前几年评估时有较多的认知、行为

表2 12岁时的精神病性体验, 精神病样体验或异常体验, 与随后18岁时的精神病性体验和精神病性障碍

12岁时体验 ^a	总人数	18岁时肯定的精神病性体验					18岁时精神病性障碍				
		N	%	OR	95% CI	P	N	%	OR	95% CI	P
无	2 264	38	1.7	1.0			16	0.7	1.0		
自我报告精神病样体验(访谈检查阴性)	828	33	4.0	2.4	1.5~3.9	<0.001	7	0.9	1.2	0.5~2.9	0.691
访谈检查有异常体验	423	21	5.0	3.1	1.8~5.3	<0.001	10	2.4	3.4	1.5~7.5	0.003
访谈检查有精神病性体验归咎于睡眠问题或发热 ^b	75	8	10.7	7.0	3.1~15.6	<0.001	3	4.0	5.9	1.7~20.5	0.006
访谈检查有可疑的精神病性体验(无归因)	289	26	9.0	5.8	3.5~9.7	<0.001	11	3.8	5.6	2.6~12.1	<0.001
访谈检查有肯定的精神病性体验(无归因)	181	28	15.5	10.7	6.4~17.9	<0.001	15	8.3	12.7	6.2~26.1	<0.001

^a等级编码, “更偏精神病”的类别优先编码。

^b包括可疑(N=49)或肯定(N=26)的精神病性体验。

表3 12岁时的精神病性体验对18岁时患精神障碍的阳性预测值的敏感性和特异性

12岁时的精神病性体验	18岁时精神病性障碍					
	敏感度(%)	95% CI	特异度(%)	95% CI	阳性预测值	95% CI
肯定的(无归因)	24.2	22.9~25.5	95.9	95.2~96.4	8.3	7.4~9.1
可疑或肯定的(无归因)	41.9	40.4~43.5	88.9	87.9~89.9	5.5	4.8~6.2
所有可疑或肯定的	46.8	45.2~48.3	87.1	86.0~88.1	5.3	4.6~6.0
所有可疑或肯定的或异常体验	62.9	61.4~64.4	76.8	75.4~78.1	4.0	3.4~4.6
所有自我报告的体验 ^a	74.2	72.9~75.5	56.2	54.7~57.8	2.6	2.1~3.1

^a对所有主干问题都回答“是”。

和心理损害。估算样本和整体样本的精神病性体验患病率估计值接近。在12岁时体验和18岁时结局的关联结果也类似, 尽管估算样本的效应值较小(见在线补充数据表S5-S7)。

讨论

18岁的精神病的结果

在我们的队列中大约有5%的人在12岁和18岁时有肯定的精神病性体验。该队列肯定精神病性体验的1年发病率为(1.3%), 累积风险为(4.9%), 这与最近的一项非临床样本精神病性体验发病率和患病率荟萃分析结果中所估计的四分位下端接近^[2]。这可能是我们的评估是基于半结构式访谈而不是大多数研究使用的结构式访谈或自我报告, 事实上, 一个精神症状患病率的荟萃分析发现54%的研究异质性(95%CI=27%~73%) 归因于研究的方法学因素^[27]。

使用半结构式访谈评估普通人群中的精神病性体验的研究相对较少。在一项基于精神病样症

状的半结构式访谈研究中, 12岁时精神病性体验的患病率约为5%, 类似我们的研究^[8]。然而, 在一个较小规模的青少年研究中有20%的人被评定为有精神病性体验^[21]。在荷兰的精神卫生调查和发病率研究(Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study, NEMESIS)和精神病理发展早期阶段(Early Developmental Stages of Psychopathology, EDSP)研究采用的也是结构式访谈^[4,5], 尽管允许访员深入追问。这两项研究, 精神病性体验的患病率约为18%。EDSP研究的妄想条目阳性率大大高于我们的研究, 而幻觉症状的患有率(约5%)与我们的相似^[28], 这也表明精神病性体验患病率的变化主要源于对妄想信念的定义。

尽管精神分裂症男性多于女性^[29], 但在我们的研究中精神病性体验更常见于年轻妇女, 在非临床人群样本的精神病性体验研究中发现这个性别差异和目前的现象是有矛盾的^[2,6,30]。在社会经济基础贫困的人群中, 精神病性体验的患有率更高, 这与精神分裂症患者的研究一致^[31], 社会经济窘境和

社会挫败与多巴胺功能异常理论也有关^[32]，这点并不意外，大多数健康结局均显示出类似的社会经济模式。

在我们的研究中，18岁人群中只有1.7%符合精神病性障碍的诊断标准。如果检查仅以幻觉这一项作为标准，则可以检出其中的大约75%，这也提示在资源有限的情况下，通过对幻觉这个症状的评估可以有效检出普通人群中相当比例的精神病性障碍患者。

当我们应用SIPS的诊断标准，有0.7%人达到精神危险状态标准，这与在年轻人中精神病性障碍的发生率比较低是一致的^[29,33]，与瑞士的一项58例年轻人电话调查得出的精神危险状态患病率也接近^[22]。此外，在爱尔兰的一项对212例青少年的SIPS检查，虽然符合标准的前驱期综合征有8%，但只有0.9%符合最新的精神危险状态标准的综合评估^[21]。由此凸显了诊断标准应用中的困惑，用于识别有临床意义并能得益于目标干预亚组时存在某种程度的任意性。半结构式评估工具如：SCAN，修订后的复合性国际诊断访谈(Composite International Diagnostic Interview, CIDI)，SIPS和精神危险状态综合评估(Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States)，有依赖于主观判断被评估者是否符合诊断(定义的)的标准，但这些仍然是评估精神病理症状的金标准。常规使用分界值划分精神病性体验的严重性^[4,5,8,9,18,34]也不可避免地有些武断。

评估工具如SIPS或精神危险状态综合评估，适用于临床群体精神危险状态的评估，尚未在普通人群中验证。从PLSI中得出SIPS前驱期综合征有一定局限性，不完全匹配。如此定义的精神危险状态是否比其他简单的评估工具如普通人群精神病性体验呈现，所评估的精神危险状态，更容易转化为精神病性障碍也不得而知，但是，临床样本中精神危险状态的短暂性特征^[35]和我们研究观察到的低水平的求助行为提示我们，试图通过医务工作者来识别高危个体不可能成功。

这项研究的价值在于我们的数据来自一个大规模、信息特征全面的出生队列，在精神病性障碍发展的最重要阶段进行了多次重复进行了半结构式访谈评估精神病性体验。然而，与大多数同类研究一

样，主要的局限性也在于这是一个纵向研究，随着时间推移，样本大量损耗导致的选择偏倚。例如，12岁时参加了精神病评估的人中约60%人也完成了18岁时访谈，但这仅占纳入研究的出生婴儿原始队列的35%。

但是，采用多种估算法进行敏感性分析显示，选择性偏倚未必有实质性影响。实际上，相对于12岁和18岁之间的精神病性体验存在那么强的关联，这个估计可能偏保守，因为这个模型仅来自于两年龄点间体验持续存在小样本。它符合缺失数据的多变量分析，因为社会经济、行为和心理特征，队列中的精神病高危者的资料更容易缺失，它也符合本队列的损耗模拟研究^[36]。

临床特点

18岁时有肯定精神病性体验的人中大约有24%寻求专业人士的帮助，在其他研究报告的估计类似^[4,37]。多数对精神危险状态的定义，如源自SIPS的，出于临床样本的研究，求医已成为普遍特征。但是，在普通人群样本中许多符合精神障碍诊断或有发展成为精神障碍的高风险人群并没有求助行为。我们的研究中，约50%的符合精神病性障碍诊断者，95%的符合SIPS前驱期症状标准者未曾因为他们的精神病性体验而寻求帮助，表明精神卫生服务需求很大程度未被满足。

对精神病性障碍的预测

18岁时的精神病性障碍，不仅更多见于那些12岁时被评估有可疑或肯定精神病性体验中，而且也多见于那些自我报告有异常体验如(非精神病性)知觉障碍者，或那些自己报告有，但在随后的半结构式访谈质询中被否定的可疑精神病性体验(“假阳性”)者中。事实上，大约有80%在18岁时诊断精神病性障碍的人，在12岁时的自我报告中都做了肯定的回答，表明多数人成年早期出现有临床意义的结果，可能与早在童年期的异常体验有关。

不出所料的是精神病性症状增加了患精神病性障碍的风险^[4,5,9,12,19,20,38]。然而，只有在研究中使用结构化和半结构化的访谈方法才能判断这些“假阳性”体验是否具有病理意义。我们的研究结果与其他精神病性体验与精神病性障碍结局相关的研究推论是一致的^[39,40]，并强烈支持精神病以一种扩展的

形式存在的假说^[27,41]。

对识别高风险者的启示

以色列的一项研究报告了从自我报告发现有精神病性现象到因精神病性障碍需要住院治疗的阳性预测值非常低(1%~4%)^[38]。在我们的研究中,12岁时具有一定的精神病性体验的青少年特别是频繁出现症状的,最有可能在18岁时诊断为精神病性障碍。然而,即使是那些在12岁时症状体验最频繁的人,阳性预测值也仅为20%左右,一旦纳入出现频率低或仅为可疑症状者,其阳性预测值很快跌下来。在青少年中筛查出一组每天有精神病性体验者进行密切关注(在我们的研究队列中12岁时约1%)也许是一个有吸引力的方式,可能会减少成年早期发病并减轻其影响。然而,即便采取100%有效的干预措施,这种策略也只能预防不到15%的人在18岁时发展成为精神病。

神经认知功能^[42,43]或神经影像^[44]信号或生物标志物的缺失可能有助于提高预测病情转归^[45],但由于缺乏强而特异的临床精神病预测指标,只能在提高阳性预测值和降低灵敏度之间权衡,限制了针对性预防策略的尝试^[46]。

结论

我们的研究表明,早在12岁时精神病性体验到影响最高达10%的18岁人群,是一个连续谱。青春期早期精神病性体验(其中约80%是短暂性的)预测成年患精神病性障碍的阳性预测值太低,使现有干预措施难以成为符合风险-效益比的可行选择。尽管本研究所检出的精神病性障碍和精神危险状态在18岁时不很常见的,但与之相关的痛苦体验和功能受损表明目前的精神卫生服务尚未满足需要,因为大多数存在这些问题的人还没有寻求临床医疗卫生服务来帮助他们。

From the MRC Center for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, U.K.; the School of Social and Community Medicine, University of Bristol, U.K.; the Royal College of Surgeons in Ireland and Beaumont Hospital, Dublin; the Institute of Psychiatry, King's College, London; the Department of Psychiatry, University of Cambridge, U.K.; the Department of Psychiatry, University of Manchester, U.K.; and the Department of Psychology, University of Warwick, U.K. Address correspondence to Dr. Zammit (zammits@cardiff.ac.uk).

The authors report no financial relationships with commercial interests. Funded by MRC grant G0701503. Dr. Zammit received support from a Clinician Scientist Award funded by the National Assembly for Wales. Professor David receives salary support from the National Institute for Health Research Biomedical Research Center for Mental Health at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College, London. Dr. G. Lewis and Dr. Gunnell are senior investigators for the National Institute for Health Research.

The authors thank all the families who took part in this study, the midwives for their help in recruiting them, and the whole Avon Longitudinal Study of Parents and Children team. The U.K. Medical Research Council (grant 74882), the Wellcome Trust (grant 076467), and the University of Bristol provide core support for the Avon Longitudinal Study of Parents and Children.

参考文献

- Lincoln TM: Relevant dimensions of delusions: continuing the continuum versus category debate. *Schizophr Res* 2007; 93:211-220
- van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L: A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009; 39:179-195
- Kelleher I, Connor D, Clarke MC, Devlin N, Harley M, Cannon M: Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population based studies. *Psychol Med* 2011; 42:1857-1863
- Dominguez MD, Wichers M, Lieb R, Wittchen HU, van Os J: Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull* 2011; 37:84-93
- Hanssen M, Bak M, Bijl R, Vollebergh W, van Os J: The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol* 2005; 44:181-191
- Johns LC, Cannon M, Singleton N, Murray RM, Farrell M, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R, Meltzer H: Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry* 2004; 185:298-305
- Laurens KR, Hodgins S, Maughan B, Murray RM, Rutter ML, Taylor EA: Community screening for psychotic-like experiences and other putative antecedents of schizophrenia in children aged 9-12 years. *Schizophr Res* 2007; 90:130-146
- Polanczyk G, Moffitt TE, Arseneault L, Cannon M, Ambler A, Keefe RS, Houts R, Odgers CL, Caspi A: Etiological and clinical features of childhood psychotic symptoms: results from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:328-338
- Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H: Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:1053-1058
- Scott J, Martin G, Welham J, Bor W, Najman J, O'Callaghan M, Williams G, Aird R, McGrath J: Psychopathology during childhood and adolescence predicts delusional-like experiences in adults: a 21-year birth cohort study. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 567-574
- Zammit S, Odd D, Horwood J, Thompson A, Thomas K, Menezes P, Gunnell D, Hollis C, Wolke D, Lewis G, Harrison G: Investigating whether adverse prenatal and perinatal events are associated with non-clinical psychotic symptoms at age 12 years in the ALSPAC birth cohort. *Psychol Med* 2009; 39:1457-1467
- Chapman LJ, Chapman JP, Kwapił TR, Eckblad M, Zinser MC: Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol* 1994; 103:171-183
- Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, Hung TC, Nelson B, Phillips L, McGorry P: Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007; 33:673-681
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P: Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:220-229
- Morrison AP, French P, Parker S, Roberts M, Stevens H, Bentall RP, Lewis

- SW: Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr Bull* 2007; 33:682–687
16. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, Birchwood M, Patterson P, Juckel G, Heinz A, Morrison A, Lewis S, von Reventlow HG, Klosterkötter J: Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:241–251
 17. Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinsen R, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, McGlashan TH: Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull* 2009; 35:894–908
 18. Horwood J, Salvi G, Thomas K, Duffy L, Gunnell D, Hollis C, Lewis G, Menezes P, Thompson A, Wolke D, Zammit S, Harrison G: IQ and non-clinical psychotic symptoms in 12-year-olds: results from the ALSPAC birth cohort. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 185–191
 19. Welham J, Scott J, Williams G, Najman J, Bor W, O'Callaghan M, McGrath J: Emotional and behavioral antecedents of young adults who screen positive for non-affective psychosis: a 21-year birth cohort study. *Psychol Med* 2009; 39:625–634
 20. Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, Wittchen HU, Werbeloff N, Weiser M, Lataster T, van Os J: Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? a systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* (Epub ahead of print, Jan 20, 2012)
 21. Kelleher I, Murtagh A, Molloy C, Roddy S, Clarke MC, Harley M, Cannon M: Identification and characterization of prodromal risk syndromes in young adolescents in the community: a population-based clinical interview study. *Schizophr Bull* 2012; 38:239–246
 22. Schimmelmann BG, Michel C, Schaffner N, Schultze-Lutter F: What percentage of people in the general population satisfies the current clinical at-risk criteria of psychosis? *Schizophr Res* 2011; 125:99–100
 23. Boyd A, Golding J, Macleod J, Lawlor DA, Fraser A, Henderson J, Molloy L, Ness A, Ring S, Davey Smith G: Cohort profile: the "Children of the 90s": the index offspring of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol* (Epub ahead of print, Apr 16, 2012)
 24. Fraser A, Macdonald-Wallis C, Tilling K, Boyd A, Golding J, Davey Smith G, Henderson J, Macleod J, Molloy L, Ness A, Ring S, Nelson SM, Lawlor DA: Cohort profile: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *Int J Epidemiol* (Epub ahead of print, Apr 16, 2012)
 25. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW, Rosen JL, Hoffman RE, Davidson L: Structured Interview for Prodromal Syndromes, version 4. New Haven, Conn, PRIME Research Clinic, Yale School of Medicine, 2003
 26. Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt B, McGlashan TH, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang M, Walker EF, Woods SW, Heinsen R; North American Prodrome Longitudinal Study: North American Prodrome Longitudinal Study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2007; 33:665–672
 27. Linscott RJ, van Os J: Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum: implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII. *Annu Rev Clin Psychol* 2010; 6:391–419
 28. Smeets F, Lataster T, Dominguez MD, Hommes J, Lieb R, Wittchen HU, van Os J: Evidence that onset of psychosis in the population reflects early hallucinatory experiences that through environmental risks and affective dysregulation become complicated by delusions. *Schizophr Bull* 2012; 38:531–542
 29. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D: A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status, and methodology. *BMC Med* 2004; 2:13
 30. Nuevo R, Chatterji S, Verdes E, Naidoo N, Arango C, AyusoMateos JL: The continuum of psychotic symptoms in the general population: a cross-national study. *Schizophr Bull* 2012; 38: 475–485
 31. Wicks S, Hjern A, Gunnell D, Lewis G, Dalman C: Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1652–1657
 32. Seltén JP, Cantor-Graae E: Social defeat: risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry* 2005; 187:101–102
 33. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuopasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kiesepää T, Härkänen T, Koskinen S, Lönnqvist J: Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:19–28
 34. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A: Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res* 2000; 45:11–20
 35. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Heinsen R: At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry* 2011; 168:800–805
 36. Wolke D, Waylen A, Samara M, Steer C, Goodman R, Ford T, Lamberts K: Selective drop-out in longitudinal studies and nonbiased prediction of behavior disorders. *Br J Psychiatry* 2009; 195:249–256
 37. Murphy J, Shevlin M, Houston J, Adamson G: A population based analysis of subclinical psychosis and help-seeking behavior. *Schizophr Bull* 2012; 38:360–367
 38. Werbeloff N, Drukker M, Dohrenwend BP, Levav I, Yoffe R, van Os J, Davidson M, Weiser M: Self-reported attenuated psychotic symptoms as fore-runners of severe mental disorders later in life. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:467–475
 39. van Nierop M, van Os J, Gunther N, Myin-Germeys I, de Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer S, Bak M, van Winkel R: Phenotypically continuous with clinical psychosis, discontinuous in need for care: evidence for an extended psychosis phenotype. *Schizophr Bull* 2012; 38:231–238
 40. Bak M, Delespaul P, Hanssen M, de Graaf R, Vollebergh W, van Os J: How false are "false" positive psychotic symptoms? *Schizophr Res* 2003; 62:187–189
 41. Kaymaz N, van Os J: Extended psychosis phenotype—yes: single continuum—unlikely. *Psychol Med* 2010; 40:1963–1966
 42. Blanchard MM, Jacobson S, Clarke MC, Connor D, Kelleher I, Garavan H, Harley M, Cannon M: Language, motor and speed of processing deficits in adolescents with subclinical psychotic symptoms. *Schizophr Res* 2010; 123:71–76
 43. Cullen AE, Dickson H, West SA, Morris RG, Mould GL, Hodgins S, Murray RM, Laurens KR: Neurocognitive performance in children aged 9–12 years who present putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 121:15–23
 44. Jacobson S, Kelleher I, Harley M, Murtagh A, Clarke M, Blanchard M, Connolly C, O'Hanlon E, Garavan H, Cannon M: Structural and functional brain correlates of subclinical psychotic symptoms in 11–13 year old schoolchildren. *Neuroimage* 2010; 49: 1875–1885
 45. Corcoran CM, First MB, Cornblatt B: The psychosis risk syndrome and its proposed inclusion in the DSM-V: a risk-benefit analysis. *Schizophr Res* 2010; 120:16–22
 46. Rose G: *The Strategy of Preventive Medicine*. Oxford, Oxford University Press, 2005

认知行为维持治疗与手册式心理教育治疗复发性抑郁症： 多中心前瞻性随机对照研究

Maintenance Cognitive-Behavioral Therapy and Manualized Psychoeducation in the Treatment of Recurrent Depression: A Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial

Stangier U, Hilling C, Heidenreich T, Risch AK, Barocka A, Schiösser R, Kronfeld K, Ruckes C, Berger H, Röschke J, Weck F, Volk S, Hambrecht M, Serfling R, Erkwoh R, Stirn A, Sobanski T, Hautzinger M.

目的：该多中心研究在缓解期抑郁症患者原有治疗方案的基础上，分别加用认知行为维持治疗(CBT)或手册式心理教育治疗，比较这两种方法的复发和复燃情况。

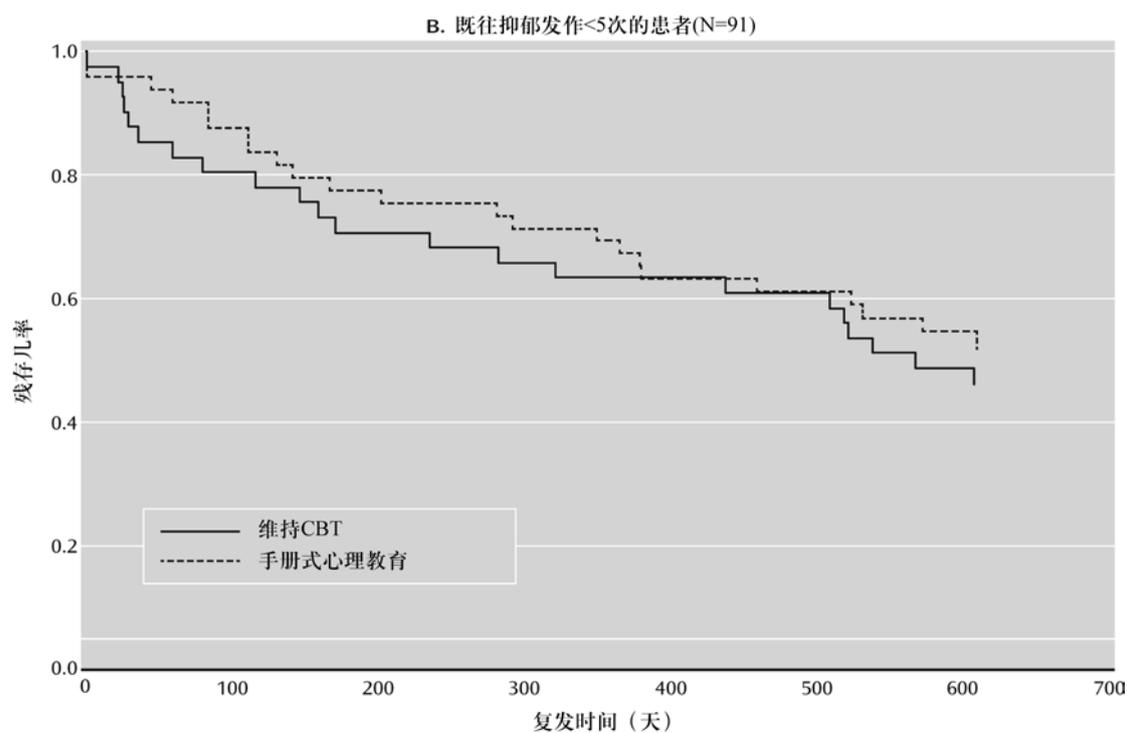
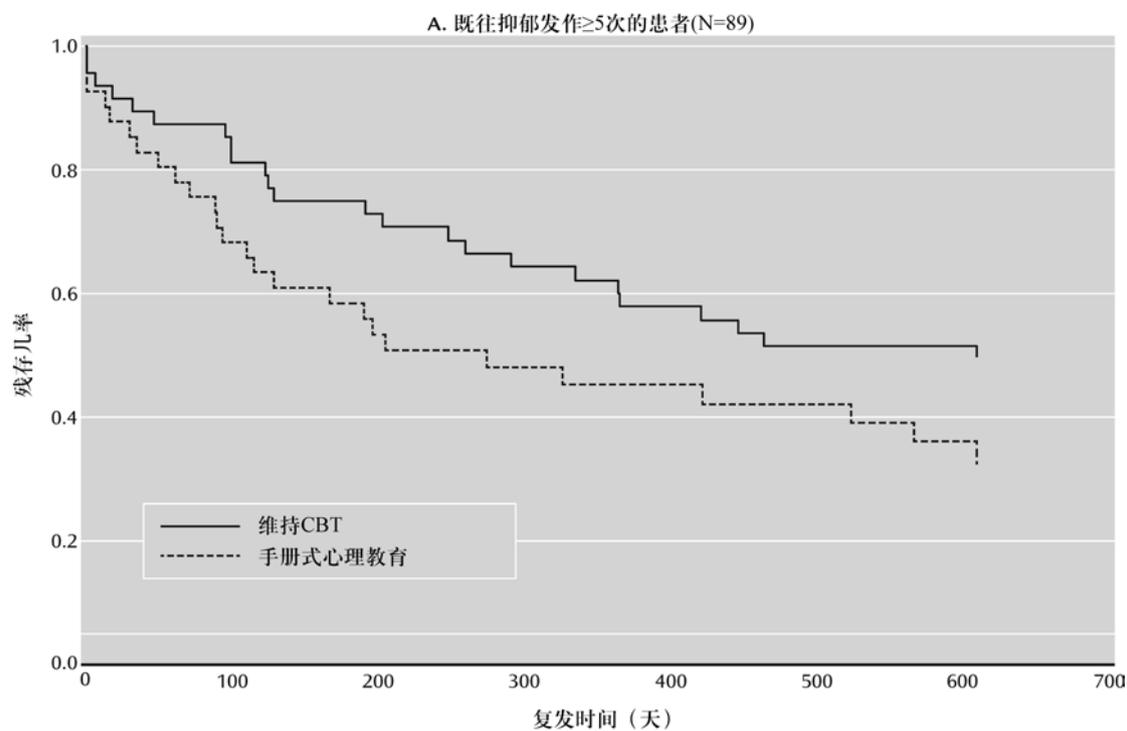
方法：该研究为多中心、前瞻性、随机、观察者设盲、平行对照研究。之前有过3次或3次以上抑郁发作、但已缓解超过2个月的患者180例被随机分配至CBT组或心理教育组，接受16次的CBT维持治疗或者手册式心理教育，持续时间8个月，之后随访12个月。主要结局指标是首次抑郁复发或复燃(根据DSM-IV标准)出现的时间。由不知患者分组治疗情况的评估者采用纵向间隔随访评估表对患者进行评估。

结果：Cox回归分析显示，两组患者抑郁症复发或复燃的时间无显著差异，但将患者按既往抑郁发作次数(<5次或者≥5次)进行亚组分析时，两种治疗方法的结果存在差异。既往抑郁发作≥5次的患者，CBT维持治疗显著优于手册式心理教育。但既往抑郁发作<5次的患者，两种治疗方法的复发或复燃时间未见显著性差异。

结论：CBT维持治疗仅对抑郁复发高风险的患者有明显巩固疗效的作用。对于复发风险中等的患者，CBT维持治疗的疗效并不突出，结构性患者教育的作用或许与之相当。

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 624-632. 李霞译; 何燕玲校)

图2 患者复发时间(新发生的抑郁发作)与既往发作次数^a



^a中途退出者, 根据原因分别记为抑郁复发(因为无效或治疗不满意)或结束。退出日即为复发日或结束日。

童年期创伤与精神病关系的前瞻性队列研究：因果与走向

Childhood Trauma and Psychosis in a Prospective Cohort Study: Cause, Effect, and Directionality

Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Ramsay H, Wasserman C, Carli V, Sarchiapone M, Hoven C, Wasserman D, Cannon M.

目的：采用前瞻性纵向研究方法，评估童年期创伤和精神病性症状的关系，探讨以下问题：1)经历创伤可否预测精神病性体验的出现？2)创伤经历停止可否预测精神病性体验的消除？3)年少时创伤与精神病性体验孰因孰果？

方法：采用爱尔兰有全国代表性的前瞻性队列研究样本，含1 112名13~16岁在校青少年。在基线、3个月、12个月时评估童年期创伤(包括躯体攻击和欺凌)与精神病性体验。

结果：童年期创伤与精神病的不关系是双向的：创伤可预测将来精神病性体验的发生，反之亦然。无论如何，即便在解释该双向关系时已做了严格控制(只有在随访研究过程中，在创伤经历之后新出现的精神病性体验才算)，仍显示创伤是精神病性体验的强预测因素。遭受欺负的程度与精神病性体验风险间有剂量效应。并且，停止创伤后，精神病性体验的发生率随之明显降低，提示创伤停止可预测精神病性体验的消除。

结论：经过一系列保守的调整后，作者发现暴露于童年期创伤可预测发生新的精神病性体验。研究也首次提供了直接的证据证实，停止创伤经历可减少精神病性体验的发生率。

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 734-741. 李霞译；何燕玲校)

表2 基线时受欺凌或被打与3个月及12个月随访时发生精神病性体验的几率

亚组	3个月时精神病性体验				12个月时精神病性体验			
	N	%	OR	95%CI	N	%	OR	95%CI
受欺凌者(N=369)	35	9.5	4.35	1.80~10.53	24	6.9	3.40	1.35~8.55
被打者(N=111)	12	13.3	4.80	1.33~17.39	11	12.9	6.19	1.64~23.30

表3 基线、随访3个月、随访12个月被欺凌次数与精神病性体验的几率

受欺负次数	基线			3个月随访			12个月随访		
	N	OR ^a	95%CI	N	OR ^b	95%CI	N	OR ^c	95%CI
仅1次	200	3.51	1.48~8.28	106	1.51	0.75~3.05	100	3.80	1.76~8.18
仅2次	132	4.09	1.39~11.99	68	4.55	2.37~8.73	73	4.14	1.65~10.40
≥3次	159	9.48	4.28~21.00	66	5.01	2.60~9.67	96	7.94	3.68~17.14

^a线性趋势检验，Z=5.30，P<0.001。

^b线性趋势检验，Z=5.97，P<0.001。

^c线性趋势检验，Z=5.80，P<0.001。

D-环丝氨酸作为认知行为治疗的增效剂治疗社交焦虑障碍

D-Cycloserine as an Augmentation Strategy With Cognitive-Behavioral Therapy for Social Anxiety Disorder

Hofmann SG, Smits JAJ, Rosenfield D, Simon N, Otto MW, Meuret AE, Marques L, Fang A, Tart C, Pollack MH.

目的: 探讨D-环丝氨酸, 一个谷氨酸N-甲基-D-天冬氨酸受体部分激动剂, 是否对广泛性社交焦虑障碍的全程综合认知行为治疗(CBT)有增效或加速作用。

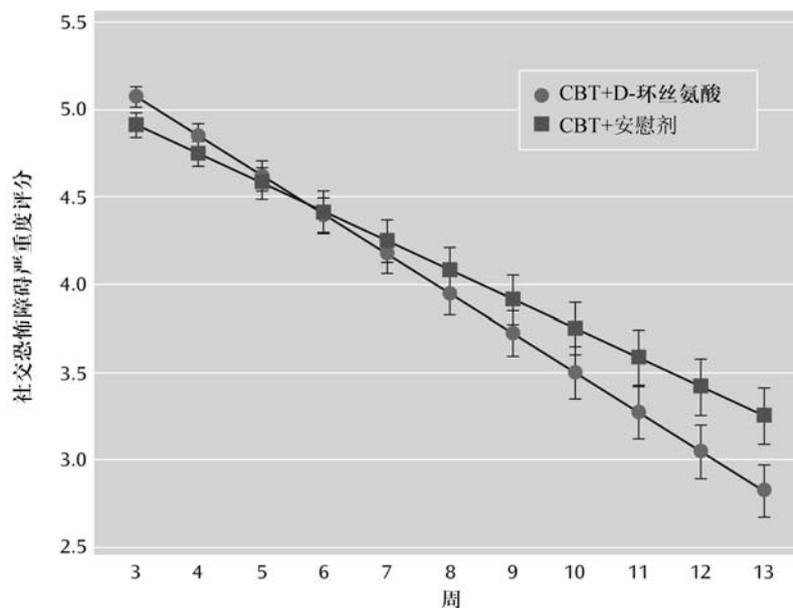
方法: 这是一项多中心、随机、安慰剂对照疗效研究, 对象为169例未服药的广泛性社交焦虑障碍成年患者, 其中的144例患者完成了12周的治疗, 131例完成了3次随访评估。患者被随机分配至D-环丝氨酸治疗组或安慰剂组。所有患者都接受12次团体CBT, 其中的5次(第3-7次)治疗开始前1 h两组分别服用D-环丝氨酸50 mg或安慰剂片剂。在基线、CBT治疗中及治疗终点时评估疗效与缓解状态, 之后在治疗后1个月、3个月及6个月进行随访评估。评估者对患者的治疗不知情。

结果: 在治疗终点时评估D-环丝氨酸组与安慰剂组的完成率(87%和82%)、有效率(79.3%和73.3%)和缓解率(34.5%和24.4%)接近。随访期间的有效率与缓解率无明显变化。尽管在治疗期间D-环丝氨酸组的症状减轻和缓解症状率上升相对比安慰剂快24%~33%, 但从整体看两组的疗效与缓解率并无差异。

结论: D-环丝氨酸不能增强全程综合CBT治疗社交焦虑障碍的疗效。

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 751-758. 李霞 译; 何燕玲 校)

图 1 社交焦虑障碍患者采用D-环丝氨酸增效或安慰剂增效认知行为治疗的社交恐惧症严重度量表均分变化曲线^a



^aCBT治疗第3周时开始随机药物治疗。从CBT疗程的第3周至第7周, 每次CBT开始前1小时受试患者服用D-环丝氨酸或安慰剂。治疗终点评估点是第13周。误差线代表标准差。

双相障碍的功能性修复治疗效果：一项多中心随机对照研究

Efficacy of Functional Remediation in Bipolar Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Study

Torrent C, Bonnin Cdel M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, Crespo JM, Ibáñez Á, Garcia-Portilla MP, Tabarés-Seisdedos R, Arango C, Colom F, Solé B, Pacchiarotti I, Rosa AR, Ayuso-Mateos JL, Anaya C, Fernández P, Landín-Romero R, Alonso-Lana S, Ortiz-Gil J, Segura B, Barbeito S, Vega P, Fernández M, Ugarte A, Subirà M, Cerrillo E, Custal N, Menchón JM, Saiz-Ruiz J, Rodao JM, Isella S, Alegría A, Al-Halabi S, Bobes J, Galván G, Saiz PA, Balanzá-Martínez V, Selva G, Fuentes-Durá I, Correa P, Mayoral M, Chiclana G, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Salamero M, Vieta E

目的：评估一种新型治疗项目，功能性修复治疗(functional remediation)对缓解期双相障碍患者的功能改善情况。

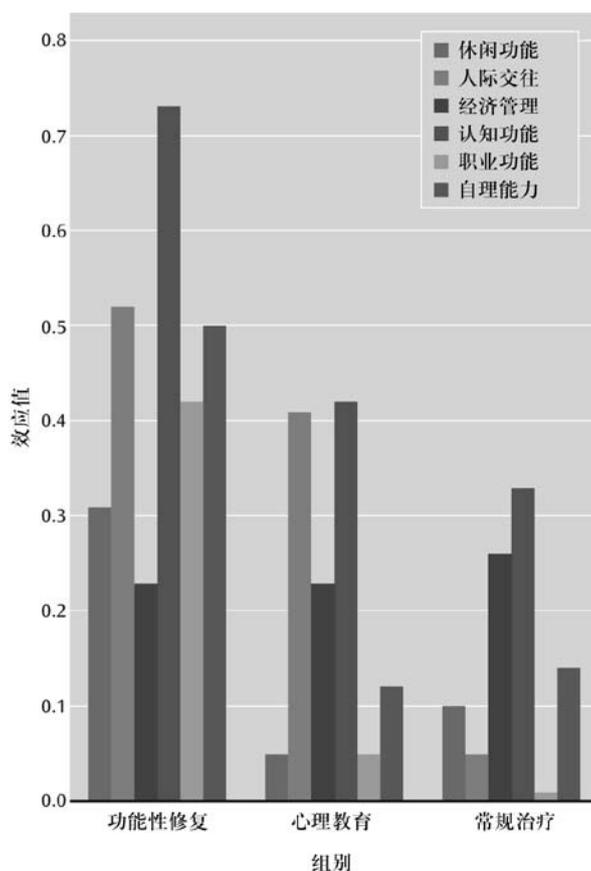
方法：在此项多中心、随机、盲法评估的临床试验中，共纳入了239名符合DSM-IV诊断标准的双相障碍门诊患者，受试者被分成三组，分别接受为期21周的功能性修复治疗(N=77)、心理教育(N=82)及常规治疗(N=80)。研究期间，三组受试者均维持稳定的药物治疗。研究的主要转归指标为整体心理社会功能的改善，采用简易功能评估测试(Functioning Assessment Short Test)对自基线至研究终点的分数变化进行盲法评估。

结果：研究结束时，共有183名患者完成了规定治疗。重复测量分析显示，自基线到研究终点21周的治疗期中，患者的相关功能得到了显著的改善[末次访视结转(last observation carried forward)]，提示不同治疗方法和时间之间存在相互作用。图基事后检验(Tukey's post hoc tests)结果显示，功能性修复治疗的效果与常规治疗的效果存在显著差异，但和心理教育无显著性差异。

结论：与常规治疗相比，功能性修复治疗这种新的团体治疗，在缓解期双相障碍患者样本中显示出改善功能结局的疗效。

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 852-859. 苏亮译; 王立伟校)

图2 组内功能改善的效应值，根据功能评估简易试验的因子分析



主要组织相容性复合体区域在认知和脑部结构中的作用： 精神分裂症的一项全基因组关联分析的随访研究

The Role of the Major Histocompatibility Complex Region in Cognition and Brain Structure: A Schizophrenia GWAS Follow-Up

Walters JTR, Rujescu D, Franke B, Giegling I, Vázquez AA, Hargreaves A, Russo G, Morris DW, Hoogman M, Da Costa A, Moskvina V, Fernández G, Gill M, Corvin A, O'Donovan MC, Donohoe G, Owen MJ.

目的：本研究旨在分析近期发现的精神分裂症全基因组重要遗传变异对认知和脑部结构的影响。

方法：从近期的三项精神分裂症全基因组关联研究(GWAS)中选取6个单核苷酸多态性(SNPs)作为代表全基因组的主要位点，在346名精神分裂症患者和2 342名健康对照受试者中对SNPs与认知指标的相关性进行检验。然后在一个独立的病例对照样本中对有显著意义结果的可重复性进行评估。对于已有证据表明与认知相关的SNPs，则在一个大型独立健康对照样本中分析其与脑容积的关联。

结果：6个SNPs中有5个与任何认知指标无显著相关，仅有主要组织相容性复合体(MHC)区域的rs6904071显示出与延迟情景记忆存在独立、可重复的关联，而且当将两个样本合并在一起时这种关联是显著的。在多达3 100名受试者的联合样本中，这一SNP与广泛的认知领域相关联，然而，当校正延迟情景记忆后，这些额外的关联就不再具有显著意义。在大型独立的结构影像样本中，这一SNP同样与海马体积的减小相关。

结论：本研究在主要组织相容性复合体区域中发现了一个SNP，与精神分裂症患者和健康对照受试者的认知功能相关。此SNP，rs6904071，与情景记忆和海马容积存在可重复的相关性。这些发现意味着MHC区域在海马结构和功能中的作用，与MHC蛋白在突触发育和功能中所起的作用是一致的。这些结果的随访研究有助于进一步了解精神分裂症和认知的病理生理机制。

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 877-885. 张荣华译；王立伟校)

表 4 德国和爱尔兰联合样本中rs6904071与认知功能Z值之间的相关性

认知功能	对象	N	对照受试者			病人			联合样本 ^a		
			B(回归系数)	95%CI	P	B	95%CI	P	B	95%CI	P
一般认知能力 ^b	病人	642	0.072	0.006~0.139	0.034	0.113	-0.040~0.265	0.149	0.08	0.018~0.141	0.011
	对照	2392									
言语工作记忆 ^c	病人	711	0.053	-0.020~0.126	0.158	0.145	0.018~0.271	0.025	0.072	0.09~0.136	0.026
	对照	2389									
空间工作记忆 ^d	病人	604	0.073	-0.057~0.203	0.269	0.025	-0.178~0.127	0.743	0.027	-0.073~0.127	0.596
	对照	539									
即时情景记忆 ^e	病人	620	0.093	-0.027~0.213	0.128	0.104	-0.035~0.243	0.141	0.098	0.006~0.189	0.036
	对照	545									
延迟情景记忆 ^f	病人	616	0.156	0.042~0.270	0.007	0.180	0.042~0.317	0.01	0.166	0.077~0.255	2.66×10 ⁻⁴
	对照	545									
注意/警觉 ^g	病人	603	0.148	0.040~0.257	0.007	0.180	0.010~0.49	0.038	0.164	0.063~0.265	0.001
	对照	517									

^a对诊断状态进行校正后。

^b德国样本全量表智商，爱尔兰样本简明智商。

^c德国样本韦氏成人智力量表数字广度，爱尔兰样本字母-数字排序。

^d德国样本韦氏记忆量表空间广度，爱尔兰样本剑桥神经心理自动化成套测试空间工作记忆。

^e两个样本均为即时逻辑记忆。

^f两个样本均为延迟逻辑记忆。

^g德国样本3-7版本的持续性操作测试，爱尔兰样本为3字母版本的持续性操作测试，与巴黎版本一样。

神经性厌食和神经性贪食死亡率的纵向调查

A Longitudinal Investigation of Mortality in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa

Franko DL, Keshaviah A, Eddy KT, Krishna M, Davis MC, Keel PK, Herzog DB

目的: 虽然神经性厌食的死亡率高,但是我们对进食障碍导致死亡的时间和预测因素的认识有限。作者对进食障碍患者进行了长期研究,调查其死亡率。

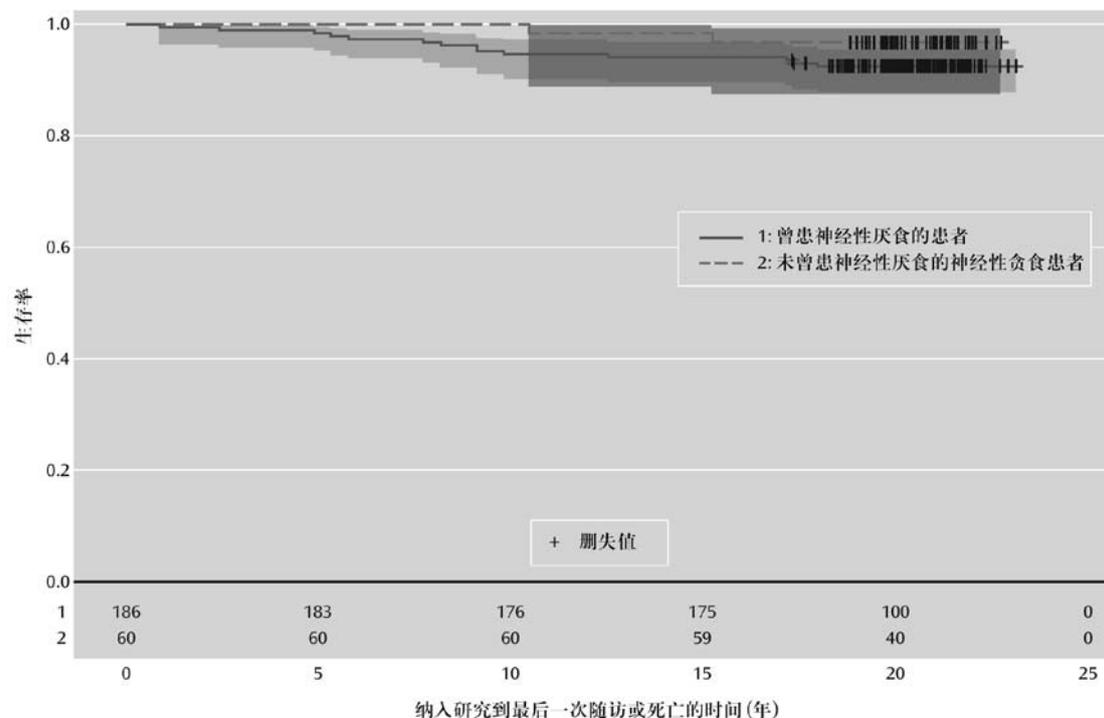
方法: 从1987年开始,每6个月对246例寻求治疗的神经性厌食或神经性贪食的女性患者进行面谈随访(随访时间中位数为9.5年),获得患者进食障碍的症状、共病情况、治疗参与度和心理社会功能的每周评估结果。从2007年1月至2010年12月间(随访中位数20年),通过搜索国家死亡索引库获得患者是否生存的数据。

结果: 记录显示已死亡者16例(6.5%),其中曾患神经性厌食者14例,患神经性贪食且无神经性厌食病史者2例。曾患神经性厌食者的标化死亡比为4.37(95% CI=2.4~7.3),无神经性厌食史的神经性贪食患者的标化死亡比为2.33(95% CI=0.3~8.4)。曾患神经性厌食者过早死亡的风险在随访的第一个10年间达到高峰,标化死亡比为7.7(95% CI=3.7~14.2)。曾患神经性厌食者的标化死亡比随着病程不同而变化,病程0~15年者为3.2(95% CI=0.9~8.3),119例患者中4例死亡;而病程15年以上到30年者的标化死亡比为6.6(95% CI=3.2~12.1),67例患者中10例死亡。多因素分析显示,酒精滥用、低体重指数和较差的社会适应能力是死亡的预测因素。

结论: 这些发现强调早期诊断和干预的必要性,提示病程长、物质滥用、低体重和较差的心理社会功能会增加神经性厌食患者的死亡风险。

(*Am J Psychiatry* 2013; 170: 917-925. 徐曼菲译;王立伟校)

图1 比较曾患神经性厌食症和未患神经性厌食症女性患者的生存曲线



PROZAC[®]
fluoxetine hydrochloride
百优解[®]

- 有效消除抑郁，改善躯体症状¹
- 抑郁症长期治疗的经典之选²
- 分散片新剂型，更耐受，³更方便⁴

1. 李建林等. 抑郁症门诊病人躯体症状主诉及疗效比较研究. 中国行为医学科学杂志, 2005, 10, 28, 892-896

2. Calli HM. Fluoxetine: a suitable long-term treatment. Brit J Clin Psychiatry. 2001;62(22):24-9

3. Macia MA, et al. Comparative bioavailability of a dispersible formulation of diclofenac and finding of double plasma peaks. International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1995;33(6):333-339

4. Schiermeier S, et al. Fast dispersible ibuprofen tablets. European Journal of Pharmaceutical Science, 2002;16(3):295-305

Lilly

ZYprexa[®] 奥氮平片

Olanzapine Tablets 再普乐[®]



Celebrating a Beautiful Life
再普乐·再谱美丽人生



简明处方资料

【品名】 正式品名：奥氮平片 [Olanzapine]
商品名：再普乐[®] [ZYPREXA]

【性状】 白色包衣片

【规格】 5mg, 10mg 活性奥氮平

【适应症】 奥氮平用于治疗精神分裂症。初始治疗有效的患者，奥氮平在维持治疗期间能够保持其临床效果。
奥氮平用于治疗中、重度躁狂发作。对奥氮平治疗有效的躁狂发作患者，奥氮平可用于预防双相情感障碍的复发。

【剂量及用药方法】

口服推荐起始剂量为每日10mg。剂量范围5mg至20mg。加药间隔不少于24小时，停用奥氮平时应逐步减量。老年患者、严重肾功能损害或中度肝功能损害患者，起始剂量为每日5mg。患者如有多种可减慢奥氮平代谢的因素（女性、老年、非吸烟者），起始剂量应降低。

【禁忌】 禁用于已知对该药中任何一种成分过敏的患者。

【不良反应】 临床试验中与奥氮平使用有关的主要不良反应是嗜睡和体重增加。在有痴呆的老年患者中，与奥氮平治疗有关的死亡率和脑血管不良事件比安慰剂高。少数患者在治疗中出现血糖和甘油三酯水平升高，奥氮平可能使血浆泌乳素水平升高，但罕见临床相关表现，例如男性乳房发育、泌乳和乳房增大。多数患者不用停药即可恢复正常水平。偶尔不良反应包括头晕、静坐不能、口干、便秘、外周水肿、直立性低血压，及肝转氨酶一过性升高。

【注意事项】 详见使用说明书

【有效期】 适宜条件下3年有效。

【包装】 10mg/7粒/盒
5mg/28粒/盒

请按医生处方购买与使用，详细处方资料请见说明书
本广告仅供医学药学专业人士阅读

美国礼来亚洲公司

● 地址：上海市湖滨路222号企业天地商业中心1号楼21层 ● 邮编：200021 ● 电话：(86-21)23021100 ● 传真：(86-21)23021488
● 进口药品注册证编号：H20080289(5mg), H20080287(10mg) ● 沪药广审(文)第2010010025号

Lilly