

· 综述 ·

## 精神病临床高危人群的发病预测模型研究进展

王燕 张天宏 徐丽华 王继军

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 王继军, Email: jijunwang27@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.05.014

【摘要】精神病临床高危人群指的是近期(多指定为一年内)出现精神病性症状,但程度较轻,且具有自知力的群体。为了加强对精神病临床高危患者的预防,多项研究致力于利用多变量临床预测模型在个人水平上评估高危患者发展精神病的风险。现对精神分裂症临床高危人群预测模型方面的研究进展进行综述。

【关键词】精神疾病; 临床高危人群; 预测模型; 综述

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81671329, 81671332)

**Predictive model of clinical high risk for psychosis: a review of the literature** Wang Yan, Zhang Tianhong, Xu Lihua, Wang Jijun  
Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China  
Corresponding author: Wang Jijun, Email: jijunwang27@163.com

【Abstract】The concept of clinical high risk (CHR) for psychosis refers to facilitate early detection and intervention and is defined by a cluster of subthreshold psychotic symptoms recently (in a year). To enhance the indicated prevention in patients with CHR for psychosis, recent research efforts have been increasingly directed to estimate the risk of developing psychosis on an individual level by using multivariable clinical prediction models.

【Key words】Psychosis; Clinical high risk; Predictive model; Review

Fund programs: Project of the National Natural Science Foundation of China (81671329, 81671332)

以精神分裂症为代表的精神病性障碍常起病于成年早期,明显的功能损害和慢性化的病程对患者本人及家属的影响极大<sup>[1]</sup>。但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,事实上,在其发病之前已经存在一段可以临床识别的时期——精神病前驱期,也称为精神病临床高危综合征(clinical high risk, CHR),此时为进行干预的最佳时机<sup>[2]</sup>。然而,大量的随访研究发现CHR在未来2~3年内发展为精神分裂症的比例不足30%,且近年来这一比例有下降的趋势,因此如何预测CHR人群的临床结局,对于早期干预而言意义重大<sup>[3]</sup>,相应的预测模型也因此成为该领域的研究热点<sup>[4]</sup>。前驱期转化率的纵向研究在国内仍处于空白阶段<sup>[5]</sup>。鉴于此,本文对近年来国际上成型的CHR发病预测模型进行综述。

### 一、CHR概述

CHR人群指近期(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,且具有一定自知力的群体<sup>[2,6]</sup>。目前CHR人群的主要诊断工具为精神病高危综合征定式访谈(Structured Interview for Psychosis-risk Syndromes, SIPS),其中的核心为阳性症状量表,包括思维内容异常/妄想观念(P1),猜疑/被害观念(P2),夸大观念(P3),知觉异常/幻觉(P4),解体型交流(P5)<sup>[7]</sup>。经SIPS评估的CHR主要包括以下几个亚型:(1)弱化阳性症状综合征,症状未达到精神病程度即阳性症状(P1-P5),得分在3~5分,保留自知力(不确定症状的真实性),症状必须或者开始于1年内,或者是目前的评分比1年前的评分增加了至少1分,出现频率在过去的1个月中平均至少每周1次;(2)短暂间歇性精神病症状综合征,症状达到精神病性程度(阳性症状得分=6分),出现频率至少是1个月1次,持续时间1天至至少有几分钟(总时间不超过16h);(3)遗传风险和功能减退综合征,一级亲属中有精神病性障碍或者符

合分裂型人格障碍的诊断标准,并且目前功能总体评估量表评分比上1年最高分降低30%<sup>[8]</sup>。

## 二、不同研究中心的CHR预测模型

1.北美前驱症状纵向研究中心(North American Prodrome Longitudinal Study, NAPLS-2): NAPLS-2由包括哈佛医学院在内的8个研究中心组成。2008~2013年共有743例符合CHR标准的被试纳入NAPLS-2项目中,平均年龄为18.5岁,随访2年,每6个月进行一次评估,最终完成随访596例<sup>[9]</sup>。(1)预测变量选择及模型建立。该研究选择的预测变量有基线年龄,思维症状严重程度即妄想性观念(P1)加猜疑(P2),信息处理速度(符号编码)下降,言语学习能力(霍普金斯语言测试)受损,社会功能下降,压力性的生活事件,以及童年创伤,家族史<sup>[10]</sup>。此研究对思维症状严重程度(P1+P2)定义如下:即原先的无前驱症状(SIPS评分为0~2分)定义为0分,有前驱症状(原3~5分)定义为1~3分,达到精神病程度(原6分)定义为4分,P1和P2分数按上述方法相加即为思维症状严重程度<sup>[8]</sup>。该研究采用多因素Cox比例风险模型建模,以Harrell C指数来评价模型预测精神病转化的效果。C指数在0.50~0.70表示模型准确度较低;在0.71~0.90为中等准确度;而高于0.90则为高准确度。曲线下面积(AUC)为0.5(模型没有预测作用)~1(完全一致)。(2)预测效能。根据预测模型得出精神病前驱期患者转化为精神病的风险为0.2或更高。596例随访对象中有84例随访对象2年内转化为精神病,发病率是14.1%,在发病人群中,平均转变精神病的时间为7.3个月,预测模型的一致性指数达到0.71,即此模型校准度良好。思维症状的严重程度(P1+P2)、社会功能的降低和言语学习能力的下降都是有效预测变量。年龄和压力性生活事件、精神病家族史,虐待等因素则无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[11]</sup>。(3)模型效度验证。Carrión等<sup>[11]</sup>利用NAPLS-2模型中的6个主要预测因素重新建立了新的模型,来验证原模型的效度和临床实用性。验证模型采用的是EDIPPP(Early Detection, Intervention, and Prevention of Psychosis Program)中的外部、独立样本,校验样本中共有210例临床高危病例。NAPLS-2模型中的6个有效预测变量进入该模型,负性生活事件、虐待由于无统计学意义未包含在这些预测变量中<sup>[12]</sup>。EDIPPP中样本的人口统计学特征以及临床特征与NAPLS-2中的样本相比无明显差异。验证模型中,SIPS P1+P2的分辨准确

度比其余的4个单独变量要高,提示在临床高危样本中,组合变量比单独的变量具有更好的预测可靠性。在外部校验模型中,社会功能的下降和认知功能的分数差异无统计学意义。原因可能是校验模型中的样本年龄较小,社会功能不显著。该验证模型与NAPLS-2预测模型有较强的一致性,平均预测误差在可接受的范围内( $< 15%$ )<sup>[13]</sup>。NAPLS-2的预测模型可以在独立的临床高风险样本重复,即此模型提供了一个相对准确的精神病预测评估<sup>[11]</sup>。

2.伦敦南部的精神病早期识别和干预机构(Outreach And Support in South London, OASIS): OASIS作为伦敦最大的服务中心在全世界前驱期精神病诊断和临床管理方面起到了举足轻重的作用。此研究团队将短暂性间歇性精神病症状作为预测变量加入模型中。模型预测变量包括社会人口学特征(年龄、性别、婚姻状况、社会地位等)和临床因素,即精神病症状持续时间,要求一次精神病发作持续时间不超过7 d,且未达精神病发病阈值<sup>[14]</sup>。建模使用的是Cox比例风险回归模型,在第一阶段选择所有潜在因素进行单变量Cox回归分析并分别计算,有自由统计阈值( $P < 0.25$ )意义的因素进入多元模型,用负对数似然比检验来评估Cox回归模型的预测意义,卡方检验评价模型中个体因素的意义<sup>[15]</sup>。该模型利用Akaike信息准则改进生成,然后用接收者操作特征曲线(ROC)来检验此模型的预测准确性。根据预测模型得出符合短暂性间歇性精神病症状的患者5年内精神病的转化风险为0.44,该模型纳入了80例符合短暂性间歇性精神病症状标准的样本,平均随访时间为881 d,共有28例被试转化,即实际发病率为35%。AUC为0.74,ROC曲线显示预测模型和观测到的发病风险之间具有良好的一致性<sup>[16]</sup>。最终的预测模型提示,严重的思维紊乱,攻击性行为以及短暂性间歇性精神病性症状的复发可以增加精神病高危患者的转化风险。

3.澳大利亚墨尔本的早期识别和干预中心(Personal Assessment and Crisis Evaluation, PACE): PACE是一个澳大利亚西北部专门研究精神病超高危人群(ultra high risk, UHR)的临床中心<sup>[9]</sup>。它将支持向量机(support vector machines, SVM)运用于建模过程。入组的情况为:15~30岁符合UHR标准的人群,至少满足以下3个条件之一,即弱化阳性精神病症状、短暂性间歇性精神病症状或危险因素。

建模用的是SVM,它可以将数据推断运用到个

体。SVM是一个多变量的机器分析技术,包括训练和测试两个阶段,使用径向基核函数和留一交叉验证来得出预测性的计算法则,主要包括:(1)每组排除一个单因素;(2)使用剩余项目训练分类器;(3)使用被排除的主体来检测分类器区分不同组别的能力;(4)为了检验预测的准确性、灵敏度和特异度的普遍特征,将每个因素重复一遍<sup>[15]</sup>。SVM循环分析临床数据能否在个体水平上预测精神病的转化。在分成两组比较SVM的应用时,需要对两组被试的人口学特征,如年龄、性别、功能水平进行匹配<sup>[17]</sup>。此模型选择了48例随访社会职业功能量表分数>50分的作为高功能组,<50分的作为低功能组,对个体进行年龄、性别的匹配。

共有416例患者入组,根据预测模型得出转化风险为0.29,随访时间为7.5年,期间共有114例被试(27%)发病。通过机器学习建立的此模型区分转变为精神病的特异度为60.6%,灵敏度为68.6%,精确度为64.6%。效能最高的预测因素为异常思维内容,在转化组中的发生率高于非转化组,第二是弱化阳性症状,第三是功能总体评定量表(GAF)中的社会功能<sup>[18]</sup>。

### 三、研究局限

目前尚未有任何有效的精神病预测模型应用于临床实践<sup>[15]</sup>。Studerus等<sup>[3]</sup>有关精神病预测模型的Meta分析提示,目前精神病预测模型的局限主要是模型中的有效样本量太少,以及预测事件变量率太小,这将会导致对预测模型的效度过高估计。目前构建模型的主要方法有Cox风险回归,Logistic回归以及SVM,在小样本量的研究中,SVM由于其高度可变性,比起回归模型更有可能过度拟合<sup>[19]</sup>。许多研究选择分类措施(如灵敏度、特异度等)的最优概率阈值的样本与验证样本相同,这也会导致对模型效度的高估<sup>[20]</sup>。

### 四、小结与展望

以上3个研究团队关于CHR人群的预测模型,纳入的样本均为满足CHR标准的人群,在预测变量的选择方面,NAPLS-2的变量除了思维症状的严重程度,社会功能的下降,增加了认知损害;OASIS将前驱期诊断标准中的短暂间歇性症状BLIPS作为独立的预测变量加入模型中。3个模型中,思维异常、精神病性症状的严重程度以及社会功能都是与CHR人群转化相关性最高的预测因素,因此,可对此类特性显著的前驱期患者及早进行预防和干预,

降低其转化为精神病的风险,从而改善预后。

目前精神病预测模型中的变量主要为临床特征,而较少有生物学标记,譬如眼球运动(简称“眼动”)指标。眼动较少受到抗精神病药物治疗或测试时心理状态等因素的影响,是一个相对稳定的指标<sup>[21]</sup>。Mechelli等<sup>[18]</sup>的研究提示,简单的眼动检查在诊断精神分裂症方面有重要的意义。已有充分的证据表明,前驱期精神分裂症及其亲属的精确平滑追踪存在缺陷<sup>[22-23]</sup>。期待未来研究者将此类标志加入模型中,结合精神病理学信息与遗传风险、教育年限、物质滥用、睡眠障碍、认知缺损、神经生理学等来预测精神病的转化。未来的研究也可以使用多元机器学习技术建模,以便提高预测的准确性、敏感性和特异性。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 资料收集、论文撰写为王燕,论文修订为张天宏、徐丽华,论文审校为王继军

### 参 考 文 献

- [1] Thompson A, Nelson B, Yung A. Predictive validity of clinical variables in the "at risk" for psychosis population: international comparison with results from the North American Prodrome Longitudinal Study[J]. Schizophr Res, 2011, 126(1/3): 51-57. DOI: 10.1016/j.schres.2010.09.024.
- [2] Fusar-Poli 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. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.269.
- [3] Studerus E, Ramyeard A, Riecher-Rössler A. Prediction of transition to psychosis in patients with a clinical high risk for psychosis: a systematic review of methodology and reporting[J]. Psychol Med, 2017, 47(7): 1163-1178. DOI: 10.1017/S0033291716003494.
- [4] Panken G, Verhagen AP, Terwee CB, et al. Clinical Prediction Models for Patients With Nontraumatic Knee Pain in Primary Care: A Systematic Review and Internal Validation Study[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2017, 47(8): 518-529. DOI: 10.2519/jospt.2017.7142.
- [5] Long J, Huang G, Liang W, et al. The prevalence of schizophrenia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. Acta Psychiatr Scand, 2014, 130(4): 244-256. DOI: 10.1111/acps.12296.
- [6] Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, et al. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis[J]. Schizophr Bull, 1996, 22(2): 283-303.
- [7] Leucht S, Burkard T, Henderson J, et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature[J]. Acta Psychiatr Scand, 2007, 116(5): 317-333. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2007.01095.x.
- [8] Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal

- study in North America[J]. Arch Gen Psychiatry, 2008, 65(1): 28-37. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.3.
- [ 9 ] Cannon TD, Yu C, Addington J, et al. An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(10): 980-988. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15070890.
- [ 10 ] Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(3): 241-251. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.206.
- [ 11 ] Carrión RE, Cornblatt BA, Burton CZ, et al. Personalized Prediction of Psychosis: External Validation of the NAPLS-2 Psychosis Risk Calculator With the EDIPPP Project[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(10): 989-996. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15121565.
- [ 12 ] Chang WC, Ming HCL, Yan WGH, et al. Symptomatic remission and cognitive impairment in first-episode schizophrenia: a prospective 3-year follow-up study[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(11): e1046-e1053. DOI: 10.4088/JCP.13m08355.
- [ 13 ] Torgalsbøen AK, Mohn C, Rishovd RB. Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2014, 216(1): 1-5. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.01.031.
- [ 14 ] Orrell M, Yard P, Handysides J, et al. Validity and reliability of the Health of the Nation Outcome Scales in psychiatric patients in the community[J]. Br J Psychiatry, 1999, 174: 409-412.
- [ 15 ] Thompson A, Nelson B, Yung A. Predictive validity of clinical variables in the "at risk" for psychosis population: international comparison with results from the North American Prodrome Longitudinal Study[J]. Schizophr Res, 2011, 126(1/3): 51-57. DOI: 10.1016/j.schres.2010.09.024.
- [ 16 ] Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) in Individuals at Ultra High Risk[J]. Schizophr Bull, 2017, 43(1): 48-56. DOI: 10.1093/schbul/sbw151.
- [ 17 ] Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(3): 241-251. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.206.
- [ 18 ] Mechelli A, Lin A, Wood S, et al. Using clinical information to make individualized prognostic predictions in people at ultra high risk for psychosis[J]. Schizophr Res, 2017, 184: 32-38. DOI: 10.1016/j.schres.2016.11.047.
- [ 19 ] Iznak AF, Iznak EV, Klyushnik TP, et al. Neurobiological parameters in quantitative prediction of treatment outcome in schizophrenic patients[J]. J Integr Neurosci, 2017. DOI: 10.3233/JIN-170054.
- [ 20 ] Krapohl E, Hannigan LJ, Pingault JB, et al. Widespread covariation of early environmental exposures and trait-associated polygenic variation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(44): 11727-11732. DOI: 10.1073/pnas.1707178114.
- [ 21 ] Miura K, Hashimoto R, Fujimoto M, et al. An integrated eye movement score as a neurophysiological marker of schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2014, 160(1/3): 228-229. DOI: 10.1016/j.schres.2014.10.023.
- [ 22 ] 许扬扬, 张天宏, 李瑜, 等. 精神病前驱期人群的平滑追随眼动特征[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(3): 157-162. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2017.03.006.  
Xu YY, Zhang TH, Li Y, et al. Characteristics of smooth pursuit eye-movement in subjects at clinical high risk for psychosis[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2017, 43(3): 157-162.
- [ 23 ] 据明亮, 张天宏, 陈文忠, 等. 精神病高危综合征人群的心理理论特征[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(3): 288-292. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.03.012.  
Ju ML, Zhang TH, Chen WZ, et al. Theory of Mind in individuals with clinical high risk of psychosis[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2016, 16(3): 288-292.

(收稿日期: 2017-12-28)

(本文编辑: 赵静姝)