

• 元分析(Meta-Analysis) •

精神病临床高危人群的症状和功能改变： 一项系统综述和三水平元分析*

赵子卿¹ 余锦婷² 陈嘉彦^{3,4} 王芸茹^{3,4} 黄佳^{3,4} 陈楚侨^{3,4}

(¹中国人民大学心理学系, 北京 100872)(²北京体育大学心理学院, 北京 100091)

(³中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 神经心理学与应用认知神经科学实验室,
北京 100101)(⁴中国科学院大学心理学系, 北京 100101)

摘要 精神病临床高危(clinical high-risk for psychosis, CHR-P)人群的症状和功能发展存在异质性, 澄清这个群体症状和功能的变化及联系, 有利于精神病早期预防。元分析纳入 54 篇文献, 探究 CHR-P 人群各维度临床症状和功能的纵向改变、基线症状对随访功能的预测作用、调节效应。结果发现, CHR-P 人群轻微阳性症状、阴性症状、瓦解症状、情感症状、一般精神病理症状、整体功能和角色功能随时间显著改善, 社会功能没有显著改善; 基线阴性症状显著负向预测随访的整体功能、社会功能、角色功能, 基线的瓦解症状、情感症状、一般精神病理症状与随访的整体功能显著负相关; 受教育程度显著调节轻微阳性症状和阴性症状的纵向变化, 年龄、轻微阳性症状亚组比例和短暂间歇性精神病性症状亚组比例显著调节情感症状的纵向变化。这揭示阴性症状改善少和社会功能损害是 CHR-P 人群的核心特征, 提示未来可针对阴性症状研发干预措施, 进而改善社会功能。

关键词 精神病临床高危人群, 纵向改变, 三水平元分析, 阴性症状, 社会功能

分类号 B845

1 引言

精神病(psychosis)带给个人、家庭、社会巨大的经济和医疗负担, 患者的预期寿命会缩短 15~20 年(Salokangas et al., 2021)。精神分裂症是一种可能在认知、情感、思维等多方面存在异常、同时伴随着不同程度的人格改变和社会功能损害的重性精神障碍, 有病程长、预后差的特点(Jobe & Harrow, 2005)。这种疾病的医疗负担大、功能致残率高(Klosterkötter et al., 2011; Solmi et al., 2023), 因此, 针对症状进行早期识别, 寻找功能的干预靶标具有重要意义。大部分精神分裂症患者

者发病前会经历前驱期(prodromal stage)。在这段时期, 妄想、幻觉、思维形式障碍等这些精神分裂症阳性症状轻微或短暂出现(Klosterkötter et al., 2011)。处在这一阶段的人群被称作精神病临床高危(clinical high-risk for psychosis, CHR-P)人群(Fusar-Poli et al., 2016)。目前有两种识别 CHR-P 人群的标准: 超高危(ultra-high risk, UHR)标准和基本症状(basic symptoms, BS)标准。UHR 标准以精神病的临床阶段模型为基础, 包括出现以下一项或多项: 轻微阳性症状(attenuated positive symptoms, APS)、短暂间歇性精神病性症状(brief limited intermittent psychotic symptoms, BLIPS)、遗传风险和衰退综合征(genetic risk and deterioration syndrome, GRD)(杨学智 等, 2023; McGorry et al., 2006; Fusar-Poli et al., 2013)。UHR 标准的测量工具主要包括高危精神状态综合评估(comprehensive assessment of at-risk mental states, CAARMS, Yung

收稿日期: 2024-04-28

* 科技创新 2030 项目(2021ZD0200800)和 Philip K. H. Wong 基金的资助。

通信作者: 陈楚侨, E-mail: rckchan@psych.ac.cn

黄佳, E-mail: huangj@psych.ac.cn

et al., 2005)和精神病风险综合征定式访谈(structured interview for psychosis-risk syndromes, SIPS, McGlashan et al., 2010)。BS 指在动机、情感、思维、语言、躯体、感知、运动等方面主观经历的亚临床障碍。该标准以期在功能损害和精神病前驱症状出现之前尽早发现精神病风险(Poletti et al., 2019), 包括认知-知觉基本症状(cognitive-perceptive basic symptoms, COPER)标准和认知障碍(cognitive disturbances, COGDIS)标准, 评估 BS 的工具主要是成人和儿童青少年版本的精神分裂症倾向测试[Schizophrenia Proneness Instrument, Adult (SPI-A, Schultze-Lutter, Addington, et al., 2007) or Child & Youth version (SPI-CY, Schultze-Lutter et al., 2010)]。因为 UHR 和 BS 标准涉及互补的临床特征: BS 标准可能识别出更早期的前驱状态, 而 UHR 标准则反映了稍后一些的阶段, 所以目前这两种标准倾向于被同时用于评估 CHR-P 个体(Fusar-Poli et al., 2013)。从 Yung 等人(1996)根据 UHR 标准建立了首个针对潜在精神病前驱症状个体的临床服务开始, CHR-P 人群成为精神病早期干预领域的临床研究和主要关注对象。CHR-P 综合征的研究能帮助我们更好地理解精神病的发病机制, 并制定早期干预措施(Patton et al., 2021)。目前 CHR-P 人群的针对性预防是精神分裂症的主要干预手段之一(Fusar-Poli et al., 2017)。

了解 CHR-P 人群症状和功能的纵向改变及其背后的联系有利于阐明精神分裂症发病早期的病理改变(Shin et al., 2016), 有助于疾病的早期识别和针对性预防(De Pablo et al., 2021)。目前已有大量纵向研究涉及 CHR-P 人群症状和功能的纵向改变, 有一篇元分析探究 CHR-P 人群症状和功能结局的纵向变化(De Pablo et al., 2021), 但症状和功能结局的纵向改变近几年是否有新进展, CHR-P 人群症状对不同功能的纵向影响怎样, 这两点都还不清楚。因此, 本研究通过元分析方法对 CHR-P 人群临床症状和功能改变的纵向研究进行定量整合分析, 纳入最新的研究样本, 更新 CHR-P 人群纵向临床症状和功能的结果, 探究潜在的调节变量, 并阐明 CHR-P 症状对功能的纵向影响, 为精神分裂症早期识别和针对性干预提供指导。

1.1 CHR-P 人群症状和功能的纵向改变

CHR-P 状态是一个动态过程, 存在临床症状

和功能的发展变化(Patton et al., 2021)。以往纵向研究主要探讨 CHR-P 人群的精神病转化率(Bolt et al., 2019; Schultze-Lutter et al., 2015; Simon et al., 2014)。然而 71%~76%的 CHR-P 人群并没有转化为精神病(Ferrarelli & Mathalon, 2020; Fusar-Poli et al., 2012; Simon et al., 2011), 但他们仍然表现出临床症状和功能的损害, 超过一半的 CHR-P 个体并没有症状缓解和功能改善(De Pablo et al., 2022)。因此, 尽管预防 CHR-P 人群向精神病的转化是一个重要目标, 但由于 CHR-P 人群本身存在较大的临床异质性(Baldwin et al., 2022; Fusar-Poli et al., 2016), 有必要对 CHR-P 人群症状和功能的纵向改变进行全面分析(Paetzold et al., 2021)。

1.1.1 症状的纵向发展

目前已有大量实证研究关注 CHR-P 人群的临床症状的纵向改变, 包括轻微阳性症状(attenuated positive symptom, Værnes et al., 2022)、阴性症状(negative symptom, Paetzold et al., 2021)、瓦解症状(disorganized symptom, Saito et al., 2017)、一般精神病理症状(general symptom, 李佳 等, 2022)、情感症状(affect symptom, De Wit et al., 2014)等, 但仅有一篇元分析全面整合分析了不同随访时段的 CHR-P 人群临床症状的纵向发展结果。结果发现: 尽管轻微阳性症状、阴性症状、抑郁症状在随访的两年之内都有显著改善, 但是这种改善并没有持续到 3 年之后(De Pablo et al., 2021); 一项仅针对未转变为精神病的 CHR-P 样本的元分析表明, 上述症状在随访 3 年之后均得到显著改善(De Pablo et al., 2022)。然而, 最近也有研究发现, CHR-P 人群的阴性症状并没有在随访过程中改善(Gifford et al., 2021; Leanza et al., 2020)。因此, 需要进一步补充最新的研究, 对 CHR-P 人群不同临床症状的纵向发展进行全面的量化分析, 进一步了解 CHR-P 人群临床症状发展轨迹。

1.1.2 功能的纵向发展

24.6%的 CHR-P 人群长期功能不佳, 因此针对这个群体的纵向研究除了关注精神病转化率, 还需探究功能变化(Usui et al., 2022; Yung et al., 2015)。以往元分析结果表明, CHR-P 人群整体功能水平随着时间有所改善(De Pablo et al., 2021), 并且相比于转化为精神病的 CHR-P 样本, 未转化为精神病的 CHR-P 人群的整体功能显著改善(De

Pablo et al., 2022), 但上述研究未区分不同功能类型。社会功能(social functioning)和角色功能(role functioning)的损害是 CHR-P 人群的核心特征(Meyer et al., 2014)。社会功能强调家庭之外、与年龄相符的社会接触和互动, 尤其关注社交退缩和孤立; 角色功能强调在学校、工作等场景中的表现(Cornblatt et al., 2007)。两种不同的功能损害随时间改善程度不同。Velthorst 等人(2018)发现相比于角色功能, CHR-P 人群社会功能随时间改善较小; Cornblatt 等人(2007)也发现社会功能不因治疗和时间的推移而改善, 是 CHR-P 个体一种稳定的特征, 因此社会功能的损害可能是精神分裂症的潜在预测指标。因此, 本研究首次关注 CHR-P 人群各种功能的纵向改变并进行定量整合, 旨在澄清 CHR-P 人群特定功能的发展轨迹。

1.2 CHR-P 人群的症状对功能的影响

由于 CHR-P 人群症状的异质性, 具体症状与功能的关系也不同, 阐明不同症状与功能的关系有利于制定更精准的治疗方案。纵向实证研究表明, CHR-P 人群的阴性症状可以预测社会功能和角色功能的受损(Meyer et al., 2014; Paetzold et al., 2021; Salokangas et al., 2021), 基线的情感症状和瓦解症状与随访中更低的主观生活质量相关(Usui et al., 2022)。一项横断研究的元分析发现了 CHR-P 人群的阴性症状与功能损害的显著相关(Devoe et al., 2020)。但是目前存在研究结果的不一致, Carrión 等人(2016)认为基线的阳性症状水平与精神病转化有关, 但是 Yung 等人(2015)发现阳性症状不能预测之后的功能损害(Salokangas et al., 2021)。目前还未有研究系统整合 CHR-P 人群的临床症状对功能的纵向影响结果, 并不清楚症状对具体功能(社会功能、角色功能)的纵向预测关系。因此, 本研究旨在全面综述 CHR-P 不同临床症状对具体功能的预测作用, 阐明症状与功能之间的纵向关系。

1.3 CHR-P 临床症状和功能纵向发展的调节变量

CHR-P 人群临床症状和功能的发展变化存在较大的异质性, 综合已有文献, 人口学因素、CHR-P 亚组、随访时间可能是潜在的调节变量。

从人口学因素来看, 年龄和性别可能是临床结局发展的调节因素, 更大的年龄与轻微阳性症状的改善有关(De Pablo et al., 2022), 男性 CHR-P 人群有更严重的阴性症状和更差的社会功能(何

小燕 等, 2022); 教育水平也与 CHR-P 的临床结局有关, CHR-P 人群更可能具有较低的教育水平, 且教育年限正向预测了轻微阳性症状的水平(Kim et al., 2018)。

CHR-P 人群不同亚组也可能是调节变量。根据 UHR 标准, CHR-P 人群可以分为轻微阳性症状(APS)亚组、短暂间歇性精神病性症状(BLIPS)亚组、遗传风险和衰退综合征(GRD)亚组; 根据 BS 标准, CHR-P 人群可以分为认知-知觉基本症状(COPER)亚组和认知障碍(COGDIS)亚组(Fusar-Poli et al., 2013; Schultze-Lutter, Klosterkötter et al., 2007)。APS 亚组指过去 1 年内出现轻微的精神病性症状, 但未达到精神病诊断标准的人群; BLIPS 亚组指过去 1 年内经历了一两次短暂的、间歇性的精神病性症状的人群; GRD 亚组指有精神病家族史或分裂型人格障碍, 并且在过去 1 年内出现明显的功能损害的人群; COGDIS 亚组指根据 BS 的诊断标准, 在过去 3 个月内至少出现 9 种基本症状(主要涉及认知功能的显著变化)中的两种症状的人群; COPER 亚组与 COGDIS 亚组诊断涉及的症状有重叠, 指在过去 3 个月内至少出现 10 种基本症状(主要涉及认知和感知方面的异常)中的一种症状的人群。以往元分析的结果显示, CHR-P 样本中更低的 BLIPS 亚型占比与更好的恢复率相关(De Pablo et al., 2022); 与 APS 亚组相比, BLIPS 亚组有更高的精神病转变风险; GRD 亚组不常见, 转变为精神病的风险较低; 而 COGDIS 亚组比 COPER 亚组更能预测精神病的转化(Schultze-Lutter, Klosterkötter, et al., 2007), 因此, 不同亚型 CHR-P 人群可能会有着不同的临床症状和功能的纵向发展轨迹。

随访时间也可能影响临床症状和功能的纵向发展结果。De Pablo 等人(2021)的元分析发现, 轻微阳性症状和抑郁症状的改善没有维持到随访的 3 年之后, 而阴性症状甚至在 1 年之后就没有改善了, 功能改善的效应量也随着时间也逐渐下降。因此, 随着随访时间的延长, CHR-P 人群的症状和功能可能表现出不同的轨迹。本研究还参照以往研究(陈必忠 等, 2023)的做法, 纳入发表年份和文章质量作为调节变量, 进一步检验发表偏倚的严重性。

1.4 研究目的与研究问题

本研究在 De Pablo 等人(2021)元分析的基础

上进行文献更新并区分功能, 同时系统阐述 CHR-P 人群症状对特定功能的影响。综上, 本研究的目的是: (1) 纳入 CHR-P 人群临床结局纵向发展的最新研究, 量化整合 CHR-P 人群各维度的临床症状和整体功能水平变化, 区分社会功能和角色功能, 关注功能的纵向发展, 并探讨潜在调节变量对 CHR-P 人群临床纵向结局的影响; (2) 系统综述 CHR-P 人群临床症状对功能的纵向影响。

2 方法

本研究根据 PRISMA 2020 进行元分析(Page et al., 2021), 研究方案已在 PROSPERO 平台预注册, 注册号为 CRD42023461702。

2.1 文献检索与筛选

文献检索采用 2 个中文数据库(中国知网、万方数据库)和 4 个英文数据库(Web of science、PubMed、MEDLINE、PsycINFO), 检索时间为 2023 年 9 月 8 日, 并于 2024 年 6 月 5 日更新检索。中文检索关键词包括群体(超高危、超高危人群)、症状(阳性症状、阴性症状、一般症状、抑郁症状)、功能(社会功能、角色功能); 英文检索关键词包括群体(“clinical high risk (CHR)” “clinical high risk for psychosis (CHR-P)” “ultra-high risk (UHR)” “at-risk mental state (ARMS)” “prodromal” “attenuated psychosis syndrome (APS)” “psychosis risk” “psychotic risk”)、症状(“attenuated positive symptom” “negative symptom” “depressive symptom” “basic symptom”)、功能(“functioning” “global functioning” “social functioning” “role functioning”)和研究类型(“longitudinal” “follow-up” “cohort”)。参考以往元分析研究(De Pablo et al., 2021; De Pablo et al., 2022), 文献纳入标准如下: (1) 提供了临床结局(症状水平、功能水平)的基线和随访调查数据的纵向实证研究, 包括观察研究、干预研究(只有控制组/对照组的样本会被纳入); (2) 中文或英文文章; (3) 研究对象为 CHR-P 人群, 且对于 CHR-P 人群的判定标准出自已有成熟的心理测量工具(如高危精神状态综合评估、前驱综合征定式检查(杨学智 等, 2023))。文献排除标准如下: (1) 横断面研究、综述、元分析、临床病历研究、会议记录、研究方案等; (2) 研究对象是诊断的精神分裂症患者; (3) 重复数据以及未提供完整数据的研究。

2.2 文献编码与质量评估

三位作者分别单独对纳入文献进行如下编码, 编码不一致的内容经过协商之后达成一致: (1) 取样地区(亚洲、欧洲、北美洲、大洋洲) (Kappa = 0.92); (2) 随访时间(Kappa = 0.73); (3) 被试数量(Kappa = 0.76); (4) 被试年龄(Kappa = 0.92); (5) 被试性别(Kappa = 0.93); (6) 受教育年限(Kappa = 0.99); (7) CHR-P 亚组(APS: Kappa = 0.64; BLIPS: Kappa = 0.91; GRD: Kappa = 0.88); (8) CHR-P 评估工具(Kappa = 0.78); (9) 精神病转化率(Kappa = 0.63); (10) 基线和随访的临床结局。其中, 临床结局包括: (1) 轻微阳性症状; (2) 阴性症状; (3) 瓦解症状; (4) 情感症状; (5) 一般精神病理症状; (6) 整体功能; (7) 社会功能; (8) 角色功能。编码遵循如下原则: (1) 每个独立样本编码为一个效应值, 若一篇文章报告了多个独立样本, 则分别编码。(2) 数据重复时, 选取提供信息更多的文献。

本研究采用针对队列研究的修改版纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa-Scale, NOS)评估纳入文献的质量。该量表根据纳入研究的代表性(representativeness)、暴露(exposure)、结果(outcomes)、随访时间(follow-up period)和随访脱落(losses to follow-up)进行 0~8 分的质量评估(De Pablo et al., 2021; De Pablo et al., 2022), 分数越高代表文献质量越好。文献质量评估一致性为 Kappa = 0.32, 每篇文献质量评估均值见表 1。

2.3 元分析过程

2.3.1 效应量提取与计算

对于临床症状和功能的纵向改变, 因 Hedge's g 包含一个样本校正因子 $J = 1 - \frac{3}{4N - 9}$, 可矫正部分研究小样本带来的偏差, 更有利于不同研究之间的汇总比较(Rosnow & Rosenthal, 2003), 本研究采用 Hedge's g 值作为效应量。临床症状的效应量为负表示症状缓解, 功能的效应量为正表示功能改善, Hedge's g 绝对值为 0.2、0.5、0.8 分别为小、中、大效应(Cohen, 1992)。对于症状与功能的纵向关系, 本研究采用 r 值作为效应量。传统元分析假定各效应量彼此独立, 每个研究只提取一个效应量(Assink & Wibbelink, 2016), 但是本元分析纳入的部分研究涉及多个随访时间点、多个亚组样本的情况, 一个研究可以提取多个效应量, 即效应量之间并不独立(Cheung, 2014)。

传统元分析将多个效应量平均为单个效应量或者舍弃的方式会丢失数据并降低统计效率(陈静等, 2022), 而三水平元分析可以解决这一问题。三水平元分析将方差来源分解为三个水平: 抽样方差(水平 1)、研究内方差(水平 2)、研究间方差(水平 3), 可以提取原始研究的全部效应量, 从而最大限度地保留信息, 提高统计效率。

2.3.2 数据处理与分析

本研究首先采用软件 Comprehensive Meta-Analysis Version 3.0 将提取的临床结局计算出 Hedge's g 值。其中, 针对重复测量数据计算 Hedge's g 值需要前测和后测数据的相关值(即 pre/post correlation), 但是在纳入的原始研究中没有报告, 本研究参考以往研究的做法(Hesser et al., 2011), 采用最常用的精神病症状测量工具——阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)——的 5 因子分量表平均重测信度值 $r = 0.70$ 作为相关性的估计值(Kay et al., 1987)。之后采用 R X64 4.3.2-win 版本的 metafor 包(Viechtbauer, 2010), 参照 Assink 和 Wibbelink (2016)的教程改编 R 语法, 进行临床症状和功能的三水平元分析。最后采用 CMA 软件进行症状与功能相关系数的两水平元分析。

2.3.3 异质性检验与调节效应检验

本研究使用单侧对数似然比检验(one tailed log likelihood ratio tests)对研究内方差(水平 2)和研究间方差(水平 3)进行异质性检验, 当检验显著时, 则进行调节效应检验并进一步确定异质性的来源(孟现鑫等, 2024; Assink & Wibbelink, 2016)。本研究的调节变量涉及: (1)连续变量: 样本平均年龄、样本男性占比、文献质量、CHR-P 各个亚组占比(即 APS、BLIPS、GRD、COGDIS、COPER)、受教育年限; (2)分类变量: 随访时间。为确保调节效应结果的代表性, 各调节变量的效应量应不少于 5 个(孟现鑫等, 2024)。

2.3.4 发表偏倚的检验

发表偏倚是指出版物更容易接受出现阳性结果的研究, 从而导致元分析整合的效应量高于真实效应量(张亚利等, 2022)。因此为确保元分析结果的可靠性, 本研究采用 Egger's 回归法和 Rosenthal 失安全系数 N 检验发表偏倚。Egger's 回归检验 p 值不显著时, 不存在严重的发表偏倚(Egger et al., 1997); 当 Rosenthal 失安全系数 N

大于 $5k + 10$ 时(k 为纳入效应量数), 则可以忽略发表偏倚(Rosenthal, 1979)。

3 结果

3.1 研究特征

文献检索(去除重复)共得到 2138 篇文献, 根据题目和摘要筛选后, 249 篇文献纳入全文筛选; 根据全文筛选和更新检索补充, 最终纳入文献 54 篇(筛选流程见图 1), 中文文献 2 篇, 英文文献 52 篇。41 篇文献报告了轻微阳性症状, 效应量 64 个; 43 篇文献报告了阴性症状, 效应量 67 个; 13 篇文献报告了瓦解症状, 效应量 21 个; 7 篇文献报告了情感症状, 效应量 13 个; 17 篇文献报告了一般精神病理症状, 效应量 26 个; 35 篇文献报告了整体功能, 效应量 64 个; 9 篇文献报告了社会功能, 效应量 16 个; 10 篇文献报告了角色功能, 效应量 17 个。总共包含 5981 名被试, 被试平均年龄为 20.16 岁, 男性占比 53%, 平均随访时间 2.39 年, 纳入文献的发表时间为 2008 年 6 月 ~ 2024 年 6 月。纳入文献的质量评分均值为 4 (分值范围是 2 ~ 6), 具体纳入文献的特征如表 1 所示。

3.2 发表偏倚检验

如表 2 所示, 大部分元分析的 Eggers 回归检验的 p 值均大于 0.05 (除一般精神病理症状 $p = 0.027$), 表明发表偏差不明显; 各个元分析的 Rosenthal 失安全系数 N 均大于 $5k+10$ (k 为效应量数目), 也表明不存在严重的发表偏差。因此, 当前元分析的总效应值估计较为可靠, 不存在严重的发表偏差。

3.3 主效应分析和异质性检验

3.3.1 临床结局的纵向变化

本研究分别检验了 CHR-P 人群的症状(轻微阳性症状、阴性症状、瓦解症状、情感症状、一般精神病理症状)和功能(整体功能、社会功能、角色功能)随时间的纵向变化, 结果如表 2 所示。主效应分析表明, CHR 人群的轻微阳性症状($k = 64$, $n = 3456$, Hedges' $g = -0.78$, 95% CI = $[-1.12, -0.45]$)、阴性症状($k = 67$, $n = 3840$, Hedges' $g = -0.45$, 95% CI = $[-0.65, -0.25]$)、瓦解症状($k = 21$, $n = 877$, Hedges' $g = -0.40$, 95% CI = $[-0.78, -0.02]$)、情感症状($k = 13$, $n = 1438$, Hedges' $g = -0.84$, 95% CI = $[-1.18, -0.49]$)和一般精神病理症状($k = 26$, $n = 713$, Hedges' $g = -0.43$, 95% CI =

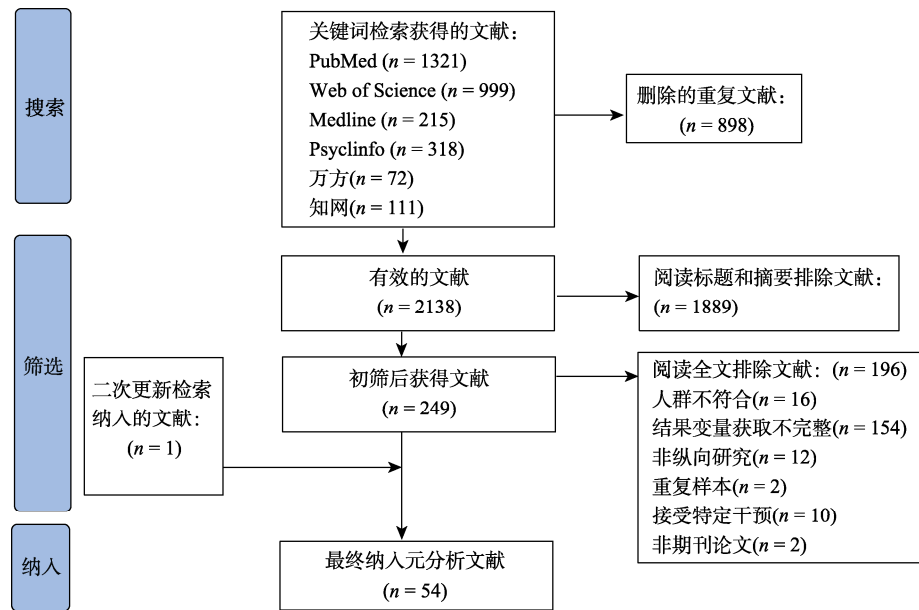


图 1 PRISMA 文献筛选流程图

表 1 纳入文献特征

第一作者 及年份	效应 量数	取样 地区	随访 时间 (年)	样 本 量	年龄 (岁)	性别 (男性 比例%)	教育程 度(年)	CHR-P 亚组				精神 病转 化率 (%)	诊断工具	症状评 估工具	功能评 估工具	文 献 质 量
								APS 比例 (%)	BLIPS 比例 (%)	GRD 比例 (%)	COGDIS 比例(%)					
Pelizza et al., 2024	4	欧洲	<1	87	18.21	52	11.06	78.70	16.90	4.50		8.10	CAARMS	PANSS	GAF/ HoNOS	5
Zhang et al., 2022	2	亚洲	2~3	59	19.80	48	10.60					25.40	SIPS		GAF	5
Værnes et al., 2022	1	欧洲	<1	32	19.90	66	11.70	75.00		3.10	37.40	12.50	SIPS	SIPS	GAF	3
Usui et al., 2022	1	亚洲	1~2	22	21.10	46	13.00	86.30	4.50	9.10		13.60	SIPS	PANSS		5
Susai et al., 2022	2	大洋洲	<1	146	18.22	39	12.98						CAARMS	BPRS/ SANS	SOFAS	5
李佳 等, 2022	1	亚洲	<1	30	29.85	57							SIPS	PANSS		3
Tateno et al., 2021	4	亚洲	1~2	28	18.00	68		96.40	0.00	3.60		0.00	CAARMS	PANSS	GAF	6
Salokangas et al., 2021	2	欧洲	<1	59	25.00	53	13.20					11.40	SIPS		GAF	4
Patton et al., 2021	1	北美洲	<1	54	18.60	59	12.40					8.00	SIPS	SIPS	GFS	6
Paetzold et al., 2021	8	欧洲	<1	48	23.60	46							CAARMS	BPRS	GAF	5
Kristensen et al., 2021	1	欧洲	<1	88	23.80	47		99.10	2.80	23.90			CAARMS	CAARMS/ SANS	SOFAS	5
Gifford et al., 2021	1	欧洲	1~2	57	22.82	63	14.72					21.50	CAARMS	PANSS	GAF	6
Addington et al., 2021	2	北美洲	<1	95	16.80	44	10.30						SIPS	SIPS	GFS	4

续表

第一作者 及年份	效应 量数	取样 地区	随访 时间 (年)	样 本 量	年龄 (岁)	性别 (男性 比例%)	教育程 度(年)	CHR-P 亚组				精神 病转 化率 (%)	诊断工具	症状评 估工具	功能评 估工具	文 献 质 量
								APS 比例 (%)	BLIPS 比例 (%)	GRD 比例 (%)	COGDIS 比例(%)					
Aase et al., 2021	3	欧洲	<1	31	17.00	42		100.00	0.00	0.00		24.50	SIPS	SIPS		5
Leanza et al., 2020	1	欧洲	>3	147	25.06	69	11.50	67.50	7.50	24.00			SIPS	BPRS	GAF	5
Glenthøj et al., 2020	1	欧洲	<1	91	23.92	42	14.50	98.60	2.10	21.90			CAARMS	SANS	GFS	5
Berger et al., 2020	2	大洋洲	<1	90	17.21	34							CAARMS	BPRS/ SANS	SOFAS/ GFS	3
Velthorst et al., 2019	4	北美洲	<1	18	18.90	69						32.50	SIPS		GFS	5
Oribe et al., 2019	1	北美洲	<1	18	21.20	50	13.10						SIPS	SIPS	GAF	4
Goldsmith et al., 2019	2	北美洲	<1	37	19.76	62							SIPS	SIPS		5
Sanada et al., 2018	1	欧洲	<1	12	22.20	55							CAARMS	PANSS	FAST	6
Masillo et al., 2018	1	欧洲	1~2	85	16.36	53		33.30	0.00	1.20		4.70	SIPS	SIPS		4
Krakauer et al., 2018	1	欧洲	<1	30	24.07	43		100.00	3.30	53.30		0.00	CAARMS	CAARMS/ SANS	SOFAS	6
Koshiyama et al., 2018	1	亚洲	1~2	20	21.40	45	13.16	46.70				15.20	SIPS	PANSS	GAF	4
Kim et al., 2018	2	亚洲	>3	7	19.80	65	12.10					35.00	SIPS	SIPS	GAF	4
Katagiri et al., 2018	2	亚洲	<1	14	24.48	36							SIPS	SIPS		4
Saito et al., 2017	2	亚洲	<1	6	22.93	28	11.59						SIPS	SIPS		4
Reniers et al., 2017	1	大洋洲	>3	109	28.70	50		72.50	18.40	36.70			CAARMS	BPRS/ SANS	GAF	5
Koshiyama et al., 2017	1	亚洲	1~2	16	20.60	44						8.50	SIPS	PANSS	GAF	5
Cotter et al., 2017	4	欧洲	>3	184	18.50	45		79.80	11.40	26.60			CAARMS	BPRS/SAN S/HAM-A/ HAM-D	QLS	6
Bernard et al., 2017	1	北美洲	<1	26	18.70	69							SIPS	SIPS		3
陈发展 等, 2016	1	亚洲	<1	47	21.20	47		100.00				17.02	SIPS	SIPS		4
Shin et al., 2016	1	亚洲	1~2	47	19.30	70	12.00					8.50	CAARMS	SIPS	GAF/SFS	4
Cropley et al., 2016	1	大洋洲	>3	30	19.93	50						0.00	CAARMS	BPRS/ SANS	GAF	4
Carrión et al., 2016	1	北美洲	2~3	76	16.00	68						30.50	SIPS	SIPS	GAF/GFS	4
Yung et al., 2015	1	大洋洲	>3	268		43							CAARMS			5

续表

第一作者 及年份	效应 量数	取样 地区	随访 时间 (年)	样 本 量	年龄 (岁)	性别 (男性 比例%)	教育程 度(年)	CHR-P 亚组				精神 病转 化率 (%)	诊断工具	症状评 估工具	功能评 估工具	文 献 质 量
								APS 比例 (%)	BLIPS 比例 (%)	GRD 比例 (%)	COGDIS 比例(%)					
Lin et al., 2015	2	大洋洲	>3	31	20.42	42						36.70	CAARMS	BPRS/ SANS		3
Kim et al., 2015	1	亚洲	1~2	45	19.30	73	12.00					40.90	SIPS	SIPS	GAF	4
Allen et al., 2015	2	欧洲	1~2	18	21.11	61		100.00	16.70	11.10			CAARMS	CAARMS	GAF	6
Zieman et al., 2014	1	欧洲	>3	41	15.20	63		86.00	3.00	0.00	53.00	19.50	SIPS/BSA BS-P		GAF	3
Schultze-Lutter et al., 2015	2	欧洲	1~2	165	25.30	59						32.90	CAARMS		SOFAS	5
Morita et al., 2014	1	亚洲	<1	27	25.30	30		100.00	25.90	59.30			SIPS	SIPS	GAF	3
Meyer et al., 2014	2	北美洲	<1	96	18.20	64	10.40						SIPS		GFS	3
Egerton et al., 2014	2	欧洲	1~2	22	23.80	50						11.80	CAARMS	PANSS	GAF	4
De Wit et al., 2014	2	欧洲	>3	18	14.20	64						22.70	SIPS	SIPS		2
Lin et al., 2013	1	欧洲	>3	325	19.13	47		80.20	13.60	28.70		24.90	CAARMS	BPRS/SAN S/HAM-D	GAF	4
Perez et al., 2012	2	北美洲	<1	60	18.80	71		88.80	9.20	34.70		32.30	SIPS	SAPS/ SANS/SIPS	GAF	4
Zieman et al., 2011	1	欧洲	1~2	42	17.60	60							SIPS	SIPS	GAF	3
Yung et al., 2010	1	大洋洲	<1	78									CAARMS	BPRS/SAN S	GAF	5
Velthorst et al., 2011	3	欧洲	<1	37	19.19	66						25.70	SIPS	SIPS	GAF	2
Lin et al., 2011	2	欧洲	>3	41	18.54	56		61.70	5.20			48.80	SIPS	BPRS	GAF	4
Fusar-Poli et al., 2011	1	欧洲	<1	15	24.36	53							CAARMS	PANSS	GAF	3
Addington et al., 2011	2	北美洲	<1	111	18.00	56							SIPS	SIPS	GAF	4
Willhite et al., 2008	4	北美洲	<1	25	17.80		10.40						SIPS	SIPS	GAF	5

注: CHR-P = 精神病临床高危(clinical high risk for psychosis); APS = 轻微阳性症状(attenuated positive symptom); BLIPS = 短暂间歇性精神病性症状(brief limited intermittent psychotic symptoms, BLIPS); GRD = 遗传风险和衰退综合征(genetic risk and deterioration syndrome); COGDIS = 认知障碍(cognitive disturbances); CAARMS = 高危精神状态综合评估(comprehensive assessment of at-risk mental states); SIPS = 精神病风险综合征定式访谈(structured interview for psychosis-risk syndromes); PANSS = 阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Symptom Scale); BPRS = 简明精神病评定量表(Brief Psychiatric Rating Scale); SANS = 阴性症状量表(The Scale for the Assessment of Negative Symptoms); SAPS = 阳性症状量表(The Scale for the Assessment of Positive Symptoms); HAM-D = 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale); HAM-A = 汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Rating Scale); GAF = 功能大体评估量表(Global Assessment of Function); SOFAS = 社会和职业功能评估量表(Social and Occupational Functioning Assessment Scale); GFS = 全局功能量表(Global Functioning Scale); SFS = 社会功能量表(Social Functioning Scale); FAST = 功能评估简短测试(Functioning Assessment Short Test)。

由于纳入文献均未包含认知-知觉基本症状(cognitive-perceptive basic symptoms, COPER)亚组, 故未在表格中呈现。

表2 主效应分析结果

结果变量	<i>N</i>	<i>k</i>	<i>n</i>	Hedges' <i>g</i>				异质性检验			失安全系数 <i>N</i>		Eggers test <i>p</i>	
				<i>M</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Q</i>	<i>p</i>	水平 2 <i>I</i> ² , %	水平 3 <i>I</i> ² , %	<i>p</i>	number		
症状														
轻微阳性症状	41	64	3456	-0.78	-1.12	-0.45	<0.001	1717.91	<0.001	17.58	81.05	<0.001	83056	0.26
阴性症状	43	67	3840	-0.45	-0.65	-0.25	<0.001	1315.13	<0.001	23.36	73.82	<0.001	7346	0.87
瓦解症状	13	21	877	-0.40	-0.78	-0.02	0.042	1092.67	<0.001	12.31	83.72	<0.001	526	0.25
情感症状	7	13	1438	-0.84	-1.18	-0.49	<0.001	313.64	<0.001	97.26	0.00	<0.001	3721	0.22
一般精神病理症状	17	26	713	-0.43	-0.71	-0.15	<0.001	319.22	<0.001	22.24	69.73	<0.001	1328	0.04
功能														
整体功能	35	64	4120	0.47	0.31	0.62	<0.001	1339.67	<0.001	86.28	10.36	<0.001	6059	0.71
社会功能	9	16	1101	0.66	-0.08	1.41	0.076	490.74	<0.001	5.43	93.57	<0.001	1490	0.14
角色功能	10	17	1207	0.28	0.12	0.45	0.002	213.82	<0.001	91.00	0.00	<0.001	631	0.52

注: *N* = 研究数量, *k* = 效应量数, *n* = 样本量

[-0.71, -0.15])均随时间显著下降, 整体功能($k = 64$, $n = 4120$, Hedges' $g = 0.47$, 95% CI = [0.31, 0.62])和角色功能($k = 17$, $n = 1207$, Hedges' $g = 0.28$, 95% CI = [0.12, 0.45])随时间显著改善, 但社会功能随时间的改善并不显著($k = 16$, $n = 1101$, Hedges' $g = 0.66$, 95% CI = [-0.08, 1.41])。

单侧对数似然比检验结果表明, 轻微阳性症状、阴性症状、瓦解症状、一般精神病理症状、社会功能的元分析结果在研究内方差(水平 2)和研究间方差(水平 3)均存在显著差异, 情感症状、整体功能、角色功能仅在研究内方差(水平 2)存在显著差异, 各个结果的异质性均显著($p < 0.05$), 研究内方差(水平 2)的 I^2 值范围是 5.43%~97.26%, 研究间方差(水平 3)的 I^2 值范围是 0.00%~93.57% (具体结果见表 2)。因此需要进一步分析调节变量, 以澄清影响 CHR-P 人群症状和功能变化的因素。

3.3.2 症状与功能的纵向相关关系

基线的阴性症状($r = -0.23$; $p = 0.003$, $N = 6$, $n = 526$)、瓦解症状($r = -0.44$; $p < 0.001$, $N = 2$, $n = 128$)和情感症状($r = -0.13$; $p = 0.010$, $N = 3$, $n = 415$)与随访的整体功能显著负相关, 基线的轻微阳性症状与随访的整体功能没有显著的相关关系($r = -0.07$; $p = 0.106$, $N = 5$, $n = 782$); 而一项研究发现基线的一般精神病理症状与随访的整体功能显著负相关($r = -0.36$; $p = 0.039$, $N = 1$, $n = 28$)。另一项研究表明基线的阴性症状与随访的社会功

能($r = -0.45$; $p < 0.001$, $N = 1$, $n = 96$)和角色功能($r = -0.40$; $p < 0.001$, $N = 1$, $n = 96$)显著负相关, 基线的轻微阳性症状和瓦解症状与随访的社会功能和角色功能的相关关系均不显著。

3.4 调节效应检验

本研究分别检验了年龄、性别、受教育程度、发表年份、文献质量、CHR 亚型(APS、BLIPS、GRD、COGDIS)和随访时间在各维度症状和功能纵向变化中的调节作用。检验结果表明, 年龄($\beta = -0.15$, $F(1, 11) = 8.49$, $p = 0.014$)显著调节情感症状的纵向变化; 受教育程度在轻微阳性症状($\beta = 0.46$, $F(1, 21) = 5.01$, $p = 0.036$)和阴性症状($\beta = 0.32$, $F(1, 19) = 4.40$, $p = 0.050$)的纵向变化中调节作用显著, 受教育程度越高, 这些症状改善程度越大; CHR 亚型中, APS 亚组比例($\beta = -0.05$, $F(1, 7) = 28.75$, $p = 0.001$)和 BLIPS 亚组比例($\beta = 0.19$, $F(1, 7) = 21.28$, $p = 0.002$)显著调节情感症状的纵向变化(结果见表 3), 表明 APS 亚组比例越低, BLIPS 亚组比例越高, 情感症状改善程度越大。

为了排除调节变量的多重共线性, 需要对多个显著的调节变量进行多重回归分析(Assink & Wibbelink, 2016)。对情感症状的纵向变化起到显著调节作用的变量进行多重回归分析, 结果显示, 年龄对情感症状的纵向变化的调节作用仍然显著, 但是 APS 亚组比例和 BLIPS 亚组比例调节作用不显著, 具体结果如表 4。

表 3 CHR-P 人群症状和功能纵向变化的调节效应检验结果

结果变量	调节变量	<i>N</i>	<i>b</i> Coefficient	<i>SE</i>	Mean Hedges' <i>g</i>	<i>F</i> (<i>df</i> ₁ , <i>df</i> ₂)	95% CI	<i>p</i> value	水平 2 方差	水平 3 方差
轻微阳性 症状									<0.001	<0.001
	年龄	63	0.09	0.05		<i>F</i> (1, 61) = 3.62	-0.01 0.19	0.062		
	性别	59	0.01	0.01		<i>F</i> (1, 57) = 0.29	-0.02 0.03	0.592		
	受教育程度	23	0.46	0.20		<i>F</i> (1, 21) = 5.01	0.03 0.88	0.036		
	发表年份	64	-0.02	0.05		<i>F</i> (1, 62) = 0.21	-0.11 0.07	0.652		
	文献质量	64	-0.02	0.16		<i>F</i> (1, 62) = 0.01	-0.34 0.30	0.911		
	APS 比例	20	-0.01	0.01		<i>F</i> (1, 18) = 1.39	-0.02 0.01	0.253		
	BLIPS 比例	17	0.02	0.02		<i>F</i> (1, 15) = 0.80	-0.02 0.06	0.384		
	GRD 比例	17	0.01	0.01		<i>F</i> (1, 15) = 0.28	-0.01 0.02	0.603		
	COGDIS 比例	1	D.n.a.							
	随访时间	64				<i>F</i> (3, 60) = 0.01		0.999		
	1~2 年				-0.02		-0.54 0.51	0.947		
	2~3 年				-0.05		-2.35 2.25	0.966		
	3 年以上				-0.03		-0.58 0.51	0.907		
阴性症状									<0.001	<0.001
	年龄	66	0.01	0.03		<i>F</i> (1, 64) = 0.21	-0.05 0.08	0.650		
	性别	62	0.00	0.01		<i>F</i> (1, 60) = 0.36	-0.01 0.02	0.549		
	受教育程度	21	0.32	0.15		<i>F</i> (1, 19) = 4.40	0.00 0.63	0.050		
	发表年份	67	-0.01	0.03		<i>F</i> (1, 65) = 0.22	-0.07 0.04	0.639		
	文献质量	67	-0.07	0.09		<i>F</i> (1, 65) = 0.63	-0.26 0.11	0.429		
	APS 比例	21	-0.01	0.01		<i>F</i> (1, 19) = 1.62	-0.03 0.01	0.219		
	BLIPS 比例	18	-0.00	0.02		<i>F</i> (1, 16) = 0.02	-0.05 0.05	0.887		
	GRD 比例	18	0.00	0.01		<i>F</i> (1, 16) = 0.04	-0.02 0.02	0.847		
	COGDIS 比例	1	D.n.a.							
	随访时间	67				<i>F</i> (3, 63) = 0.18		0.909		
	1~2 年				0.02		-0.32 0.35	0.925		
	2~3 年				-0.25		-1.65 1.145	0.719		
	3 年以上				-0.14		-0.61 0.33	0.550		
瓦解症状									0.002	0.017
	年龄	21	-0.09	0.05		<i>F</i> (1, 19) = 3.30	-0.19 0.01	0.082		
	性别	17	-0.01	0.01		<i>F</i> (1, 15) = 0.99	-0.04 0.02	0.335		
	受教育程度	13	-0.27	0.13		<i>F</i> (1, 11) = 4.41	-0.55 0.01	0.060		
	发表年份	21	-0.03	0.04		<i>F</i> (1, 19) = 0.49	-0.12 0.06	0.494		
	文献质量	21	-0.15	0.18		<i>F</i> (1, 19) = 0.70	-0.53 0.23	0.413		
	APS 比例	7	0.00	0.01		<i>F</i> (1, 5) = 0.10	-0.03 0.04	0.769		
	BLIPS 比例	5	0.03	0.05		<i>F</i> (1, 3) = 0.29	-0.13 0.18	0.626		
	GRD 比例	6	0.00	0.02		<i>F</i> (1, 4) = 0.00	-0.05 0.05	0.979		
	COGDIS 比例	1	D.n.a.							

续表

结果 变量	调节变量	<i>N</i>	<i>b</i> Coefficient	<i>SE</i>	Mean Hedges' <i>g</i>	<i>F</i> (<i>df</i> ₁ , <i>df</i> ₂)	95% CI	<i>p</i> value	水平 2 方差	水平 3 方差
一般精神 病理症状	随访时间	21				<i>F</i> (2, 18) = 0.76		0.481		
	1~2 年				-0.04		-0.67 0.58	0.892		
	2~3 年				D.n.a.					
	3 年以上				-0.38		-1.07 0.30	0.256		
									0.002	0.022
	年龄	26	0.03	0.04		<i>F</i> (1, 24) = 0.63	-0.05 0.11	0.434		
	性别	22	-0.01	0.01		<i>F</i> (1, 20) = 0.72	-0.03 0.01	0.405		
	受教育程度	10	0.21	0.14		<i>F</i> (1, 8) = 2.25	-0.11 0.53	0.172		
	发表年份	26	0.02	0.04		<i>F</i> (1, 24) = 0.23	-0.06 0.09	0.636		
	文献质量	26	0.04	0.12		<i>F</i> (1, 24) = 0.11	-0.21 0.29	0.744		
	APS 比例	7	-0.01	0.01		<i>F</i> (1, 5) = 0.47	-0.03 0.02	0.522		
	BLIPS 比例	4	D.n.a.							
	GRD 比例	5	0.02	0.01		<i>F</i> (1, 3) = 3.68	-0.01 0.04	0.151		
	COGDIS 比例	1	D.n.a.							
	随访时间	25				<i>F</i> (2, 22) = 0.28		0.761		
情感症状	1~2 年				0.12		-0.43 0.66	0.941		
	2~3 年				D.n.a.					
	3 年以上				-0.14		-0.89 0.60	0.696		
									<0.001	1.000
	年龄	13	-0.15	0.05		<i>F</i> (1, 11) = 8.49	-0.26 -0.04	0.014		
	性别	13	0.000	0.02		<i>F</i> (1, 11) = 0.00	-0.05 0.05	0.988		
	受教育程度	4	D.n.a.							
	发表年份	13	-0.03	0.04		<i>F</i> (1, 11) = 0.54	-2.41 2.83	0.616		
	文献质量	13	-0.12	0.12		<i>F</i> (1, 11) = 1.05	-0.39 0.14	0.327		
	APS 比例	9	-0.05	0.01		<i>F</i> (1, 7) = 28.75	-0.08 -0.03	0.001		
	BLIPS 比例	9	0.19	0.04		<i>F</i> (1, 7) = 21.28	0.09 0.28	0.002		
	GRD 比例	8	-0.02	0.03		<i>F</i> (1, 6) = 0.33	-0.08 0.05	0.586		
	COGDIS 比例	0	D.n.a.							
	随访时间	13				<i>F</i> (2, 10) = 0.97		0.974		
	1~2 年				-0.18		-1.90 1.54	0.824		
	2~3 年				D.n.a.					
	3 年以上				-0.05		-1.11 1.01	0.920		
整体功能									<0.001	0.485
	年龄	63	-0.04	0.03		<i>F</i> (1, 61) = 2.37	-0.09 0.01	0.129		
	性别	59	0.00	0.01		<i>F</i> (1, 57) = 0.00	-0.01 0.02	0.952		
	受教育程度	22	-0.07	0.11		<i>F</i> (1, 20) = 0.39	-0.29 0.16	0.540		
	发表年份	64	-0.02	0.02		<i>F</i> (1, 62) = 2.23	-0.06 0.01	0.141		
	文献质量	60	-0.14	0.07		<i>F</i> (1, 58) = 3.56	-0.29 0.01	0.064		

续表

结果变量	调节变量	<i>N</i>	<i>b</i> Coefficient	<i>SE</i>	Mean Hedges' <i>g</i>	<i>F</i> (<i>df</i> ₁ , <i>df</i> ₂)	95% CI	<i>p</i> value	水平 2 方差	水平 3 方差
社会功能	APS 比例	16	0.02	0.01		<i>F</i> (1, 14) = 2.71	-0.01 0.05	0.122	<0.001	<0.001
	BLIPS 比例	15	0.02	0.03		<i>F</i> (1, 13) = 0.32	-0.04 0.07	0.581		
	GRD 比例	15	0.01	0.01		<i>F</i> (1, 13) = 0.43	-0.01 0.02	0.523		
	COGDIS 比例	2	D.n.a.							
	随访时间	64				<i>F</i> (3, 60) = 0.54		0.655		
	1~2 年				-0.06		-0.40 0.28	0.714		
	2~3 年				0.34		-0.39 1.08	0.351		
	3 年以上				-0.14		0.53 -0.59	0.308		
	年龄	16	-0.13	0.18		<i>F</i> (1, 14) = 0.55	-0.51 0.25	0.471		
	性别	16	-0.03	0.02		<i>F</i> (1, 14) = 1.97	-0.07 0.02	0.182		
	受教育程度	5	D.n.a.							
	发表年份	16	0.09	0.13		<i>F</i> (1, 14) = 0.49	-0.19 0.37	0.495		
	文献质量	16	-0.16	0.39		<i>F</i> (1, 14) = 0.18	-0.99 0.66	0.678		
	APS 比例	3	D.n.a.							
	BLIPS 比例	2	D.n.a.							
	GRD 比例	2	D.n.a.							
	COGDIS 比例	0	D.n.a.							
	随访时间	16				<i>F</i> (3, 12) = 0.06		0.978		
	1~2 年				0.02		-0.81 0.85	0.955		
	2~3 年				-0.55		-3.40 2.31	0.683		
	3 年以上				-0.15		-2.97 2.67	0.911		
角色功能	年龄	17	-0.01	0.05		<i>F</i> (1, 15) = 0.02	-0.11 0.10	0.894	<0.001	1.000
	性别	17	0.00	0.01		<i>F</i> (1, 15) = 0.12	-0.01 0.02	0.737		
	受教育程度	6	D.n.a.							
	发表年份	17	-0.04	0.03		<i>F</i> (1, 15) = 2.33	-0.09 0.02	0.148		
	文献质量	17	-0.00	0.08		<i>F</i> (1, 15) = 0.00	-0.17 0.16	0.978		
	APS 比例	3	D.n.a.							
	BLIPS 比例	2	D.n.a.							
	GRD 比例	2	D.n.a.							
	COGDIS 比例	0	D.n.a.							
	随访时间	17				<i>F</i> (3, 13) = 0.12		0.947		
	1~2 年				-0.00		-0.50 0.49	0.996		
	2~3 年				-0.02		-0.80 0.75	0.949		
	3 年以上				0.15		-0.42 0.72	0.575		

注: CHR-P = 精神病临床高危(clinical high risk for psychosis); *N* = 研究数量; APS = 轻微阳性症状(attenuated positive symptom); BLIPS = 短暂间歇性精神病性症状; GRD = 遗传风险和衰退综合征; COGDIS = 认知障碍

表4 情感症状的多重回归分析

调节变量	<i>b</i> Coefficient	95% CI		<i>p</i> value
Intercept	6.28	1.34	11.23	0.02
年龄	-0.24	-0.40	-0.07	0.01
APS 比例	-0.03	-0.07	0.01	0.1
BLIPS 比例	-0.02	-0.10	0.06	0.53
多重回归模型	$F(3, 5) = 5.79$			0.04

注: k (效应量数) = 9; APS = 轻微阳性症状(attenuated positive symptom); BLIPS = 短暂间歇性精神病性症状(brief limited intermittent psychotic symptoms)

4 讨论

4.1 CHR-P 人群的临床结局发展

本研究采用三水平元分析全面考察 CHR-P 人群各维度临床症状和功能的纵向发展, 并且综述了各维度症状对随访功能的预测作用。结果发现, 平均随访 2.39 年后, 轻微阳性症状、阴性症状、瓦解症状、一般精神病理症状、情感症状、整体功能和角色功能均得到显著改善, 但社会功能改善并不显著; 基线的阴性症状、瓦解症状与随访功能有密切的关系。

CHR-P 人群的临床症状和功能随着时间均有改善, 但改善程度存在差异。从效应量大小来看, 情感症状(Hedges' $g = -0.84$)和轻微阳性症状(Hedges' $g = -0.79$)改善程度较大, 阴性症状(Hedges' $g = -0.45$)、瓦解症状(Hedges' $g = -0.42$)和一般精神病理症状(Hedges' $g = -0.42$)有中等程度的改善。但症状的改善并没有相应带来明显的功能改善, 整体功能(Hedges' $g = 0.47$)仅有中等程度的改善, 角色功能(Hedges' $g = 0.28$)改善程度较小, 而社会功能并没有显著的改善, 反映了症状改善与功能改善的一种不协调的模式。

本研究发现 CHR-P 人群轻微阳性症状和情感症状的较大改善, 阴性症状的改善较小, 与先前 De Pablo 等人(2021)元分析结果模式相一致。我们的元分析纳入的文章排除了仅对 CHR-P 个体进行特定干预的研究, 以期能够探究 CHR-P 人群症状和功能的随时间的自然纵向变化, 但许多研究的被试仍来源于大型临床服务, 不能排除临床服务给予的特定干预(如认知行为治疗、家庭治疗等)和一般治疗(如药物治疗、心理健康教育等)对 CHR-P 人群的症状和功能的改善作用(De Pablo et al., 2021)。元分析结果反映了相比于阴性症状, 第

二代抗精神病药物可能对轻微阳性症状的改善具有更好的效果; 并且轻微阳性症状的易察觉性和对 CHR-P 人群带来的痛苦会促使个体更积极地寻求帮助, 接受早期干预, 而一些阴性症状却很难因个体主观痛苦自我报告而被发现(Gerritsen et al., 2019), 因此相比于阴性症状, 针对 CHR-P 人群轻微阳性症状的干预或治疗更容易实施。同时, 结果也反映了阴性症状在 CHR-P 样本中的持久性和难治性(Hovington et al., 2012; De Pablo et al., 2021), 其原因之一可能是对于阴性症状的潜在结构的界定和测量并不准确。以往的五因素模型[即意志缺乏(Avolition)、快感缺失(Anhedonia)、情感平淡(Blunted affect)、社交退缩(Asociality)、思维活动贫乏(Alogia)]导致了特定阴性症状之间较大的异质性(Hovington et al., 2012), 而 Li 等人(2022)在精神分裂症样本中验证了由动机与愉悦(motivation and pleasure, MAP)以及表达减少(diminished expression, EXP)构成的阴性症状两因子模型具有最佳的数据拟合结果。这可作为未来研究的神经生物学和行为学框架, 澄清阴性症状的临床表现和神经机制, 并寻找到针对于阴性症状的新的潜在干预靶点。

对于功能的纵向改变, CHR-P 人群的整体功能和角色功能随时间显著改善, 而社会功能并没有随时间而显著改善。首先, 本元分析纳入的研究对于整体功能的测量大多采用功能大体评估量表(Global Assessment of Function, GAF; Hall, 1995), 但此量表易受到症状严重程度的影响(Cornblatt et al., 2007), 即, 整体功能的改变除了有单纯的功能改变以外, 还反映一部分症状改变的成分; 而且社会功能测量到的更多是与人交往的综合功能表现, 症状改善了, 社会功能未必会有同等程度的改善(Oorschot et al., 2012), 这可能是整体功能改善显著而社会功能的改善不显著的原因。另外, 本元分析发现: CHR-P 人群角色功能相较于社会功能更易得到改善。这提示相较于学习和工作表现上的受损, CHR-P 人群在人际互动方面可能受到更大的影响, 包括交友、约会、解决人际冲突方面的能力都受到较大的损害, 且不易缓解(Cornblatt et al., 2007)。以往研究结果同样表明: 角色功能随时间会有效改善, 与精神病转化关系不大, 但社会功能并不能随着时间改善, 是精神病的一个稳定的预测因素(Cornblatt et al.,

2007)。Addington 等人(2008)的横断研究发现 CHR-P 人群社会功能水平显著低于健康对照组, 并且达到了精神分裂症患者的社会功能损害水平, 而角色功能水平却处于健康对照组和精神分裂症患者组之间, 表明社会功能对于精神病病程的早期预测作用。因此, 本研究的结果反映 CHR-P 人群功能损害的核心特征是社会功能的损害, 如果没有得到及时的干预, 会伴随着人际关系的下降和社会支持的缺乏, 从而增加转变为精神病的风险(Paetzold et al., 2021)。综上, 鉴于其对精神病早期预测作用和较难改善带来的严重后果, 未来需要发展对社会功能损害更精确的早期筛查工具和针对性干预措施, 将社会功能作为未来针对 CHR-P 人群研究和干预的重要指标。

4.2 症状与功能的纵向相关关系

症状与功能的关系的系统综述表明, CHR-P 人群的功能减退与特定症状有关。基线时的阴性症状、瓦解症状和情感症状显著负向预测随访时期的整体功能, 而轻微阳性症状对于各维度功能的预测并不显著, 这与在精神分裂症患者样本发现的结果一致(相比于阳性症状, 精神分裂症患者的阴性症状与功能有更紧密关系, 参见 Cotter et al., 2014; Bergh et al., 2016); 基线的阴性症状也分别预测随访的社会功能和角色功能。该结果表明针对处于精神病早期的 CHR-P 人群, 阴性症状可能是影响该人群功能的关键, 以此启示干预阴性症状可能会更有助于功能恢复。其中, 阴性症状与社会功能的紧密关联可以作为未来研究的关注点。一项元分析表明, 还没有任何干预手段能显著改善 CHR-P 人群的社会功能(Devoe et al., 2019)。而阴性症状——尤其是社交快感缺失——对社会功能具有显著的预测作用, 以干预阴性症状为目标, 可能是改善 CHR-P 人群临床结局(尤其是社会功能)的有效手段(Paetzold et al., 2021)。

4.3 调节效应

调节效应结果表明个体差异在 CHR-P 人群症状改善的重要性。CHR-P 个体年龄越大, 情感症状随时间的改善越小, 可能显示了年轻个体具有较高的神经可塑性, 能够更好地自然恢复或响应治疗; 受教育程度越高的 CHR-P 个体, 其轻微阳性症状和阴性症状的改善更大, 可能表明高教育水平的个体具有更好的应对机制, 帮助个体有效

管理和改善症状, 也提示提升受教育水平作为辅助治疗的可行性(Bora, 2018)。年龄和教育水平等个体特征对症状变化起到显著的调节作用, 提示对于 CHR-P 人群进行个性化干预的重要性, 对于 CHR-P 人群的研究也更应整合个体差异的因素, 以更加全面地理解其症状的发展进程(Fusar-Poli et al., 2020)。另外, 在控制了年龄后, APS 和 BLIPS 亚型的比例对情感症状变化的调节作用并不显著, 表明 CHR-P 亚型对情感症状变化的影响可能受到其他因素的干扰。本研究并没有发现随访时间对临床结局改变的调节作用, 与 De Pablo 等人(2021)的结果不一致, 这可能是因为本研究纳入的样本随访时间大部分在 2 年以内(77.30%)。由于数据量的限制, 未来研究可以进一步探究异质性的来源, 如工作状况(Cotter et al., 2017)、共病(Usui et al., 2022)、基线的药物使用和随访时间(De Pablo et al., 2021)。为了澄清调节效应, 也需要更多针对性的随访研究。

4.4 意义和局限

本研究使用三水平元分析的方法对 CHR-P 人群的临床症状和功能的纵向发展进行全面的量化分析, 并系统综述了基线症状对功能的预测作用。本研究的理论和实践意义如下: 第一, 本研究纳入最新的研究, 综合分析 CHR-P 人群各维度的临床症状, 并关注了特定的社会功能和角色功能, 更全面地综述 CHR-P 人群的临床结局的纵向发展, 有利于理解 CHR-P 人群精准的预后轨迹和提供更针对性的临床服务。第二, 本研究首次综述了 CHR-P 人群各维度基线症状对随访特定功能的预测作用, 拓展了症状和研究类型(Devoe et al., 2020), 揭示了阴性症状与 CHR-P 人群社会功能的重要关系, 为 CHR-P 人群的社会功能干预提出新思路。第三, 本研究揭示年龄、受教育程度、CHR-P 亚型对于功能改变的显著调节作用, 这为 CHR-P 人群症状与功能改变异质性背后可能的原因提供了实证依据。

本研究仍存在以下局限: 第一, 对于变量的测量存在局限。本研究纳入的文献对于阴性症状的测量主要采用阳性与阴性症状量表、阴性症状评定量表(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)等第一代阴性症状测量工具, 而最新的第二代阴性症状测量工具——简明阴性

症状量表(Brief Negative Symptom Scale, BNSS)和阴性症状临床评估访谈(Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms, CAINS)——可以更精确地测量阴性症状的二因素本质: 动机与愉悦、表达减少(Forbes et al., 2010; Kirkpatrick et al., 2011; Li et al., 2022); 而对于功能的测量也局限于量表的自我报告测量, 未来研究可以将采用更加客观的测量指标的研究结果纳入, 例如生态瞬时评估(Abel & Minor, 2021; Fulford et al., 2021)。第二, 对于功能的定义存在局限。本研究对于功能的测量大多采用功能大体评估量表和社会和职业功能评估量表(Social and Occupational Functioning Assessment Scale, SOFAS)进行测量, 反映的是较为客观的功能水平。但纳入研究较少使用生活质量量表(Quality of Life Scale, QLS)测量 CHR-P 人群主观的生活质量。相较于客观的功能指标, 生活质量的主观感受可能对于 CHR-P 人群的正常生活更有意义。未来研究可以关注 CHR-P 人群的生活质量的改变, 及特定症状对其改变的影响, 明确改善生活质量和功能的因素。第三, 对于结果异质性的探究存在局限。由于数据量限制, 本研究并没有充分解释临床结局纵向变化的异质性, 未来研究可以纳入更多潜在的调节变量澄清结果的异质性, 例如是否转化为精神病, 是否接受干预; 其次, 虽然 De Pablo 等人(2022)对未转化为精神病的 CHR-P 个体的临床结局纵向发展进行了元分析, 但未来还需要专门探讨未转化者的社会功能和角色功能的发展。第四, 症状与功能的纵向相关关系结果还需进一步验证。由于现有相关研究数量限制, 本研究仅对于症状与功能的纵向相关关系进行了系统综述, 提示未来需要更多相关的实证研究验证结果的可靠性, 以及进行全面的量化整合。

5 结论

CHR-P 人群的轻微阳性症状、情感症状改善较多, 阴性症状、瓦解症状、一般精神病理症状、整体功能、角色功能改善较小, 社会功能没有随时间而改善, 总体表现为症状改善比功能改善更多; 基线的阴性症状显著预测随访时期的社会功能, 启示我们可以将阴性症状和社会功能作为精神病早期阶段的关注重点, 发展更多以阴性症状为目标的干预措施, 进而间接改善社会功能。

参考文献

*表示元分析纳入的文献

- 陈必忠, 黄璇, 牛更枫, 孙晓军, 蔡志慧. (2023). 学步期至青年期社交焦虑的发展轨迹和稳定性: 一项基于纵向研究的三水平元分析. *心理学报*, 55(10), 1637-1652.
- 陈静, 冉光明, 张琪, 牛湘. (2022). 儿童和青少年同伴侵害与攻击行为关系的三水平元分析. *心理科学进展*, 30(2), 275-290.
- 何小燕, 黄卓慧, 王诗媛, 侯彩兰. (2022). 精神病临床高危人群精神病性转化的研究进展. *广西医学*, 44(21), 2555-2560.
- *李佳, 林荫, 吉训琦, 董洁, 王小薇. (2022). 重复经颅磁刺激干预对精神分裂症超高危人群的影响. *临床精神医学杂志*, (2), 144-146.
- 孟现鑫, 陈怡静, 王馨怡, 袁加锦, 俞德霖. (2024). 学校联结与抑郁的关系: 一项三水平元分析. *心理科学进展*, 32(2), 246-263.
- 杨学智, 苏映, 马贞玉, 费立鹏. (2023). 精神分裂症超高危人群保护性因素和早期干预的研究进展. *广西医科大学学报*, 40(5), 709-715.
- 张亚利, 张建根, 李红霞, 姜永志. (2022). 社会经济地位与抑郁的关系: 系统综述和元分析. *心理科学进展*, 30(12), 2650-2665.
- *Aase, I., Langeveld, J. H., Johannessen, J. O., Joa, I., Dalen, I., & ten Velden Hegelstad, W. (2021). Cognitive predictors of longitudinal positive symptom course in clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research: Cognition*, 26, 100210.
- Abel, D. B., & Minor, K. S. (2021). Social functioning in schizophrenia: Comparing laboratory-based assessment with real-world measures. *Journal of Psychiatric Research*, 138, 500-506.
- *Addington, J., Cornblatt, B. A., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., ... Heinssen, R. (2011). At clinical high risk for psychosis: Outcome for nonconverters. *American Journal of Psychiatry*, 168(8), 800-805.
- *Addington, J., Liu, L., Farris, M. S., Goldstein, B. I., Wang, J. L., Kennedy, S. H., ... MacQueen, G. (2021). Clinical staging for youth at risk for serious mental illness: A longitudinal perspective. *Early Intervention in Psychiatry*, 15(5), 1188-1196.
- Addington, J., Penn, D., Woods, S. W., Addington, D., & Perkins, D. O. (2008). Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 99(1-3), 119-124.
- *Allen, P., Chaddock, C. A., Egerton, A., Howes, O. D., Barker, G., Bonoldi, I., ... McGuire, P. (2015). Functional outcome in people at high risk for psychosis predicted by thalamic glutamate levels and prefronto-striatal activation. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 429-439.
- Assink, M., & Wibbelink, C. J. (2016). Fitting three-level meta-analytic models in R: A step-by-step tutorial. *The Quantitative Methods for Psychology*, 12(3), 154-174.

- Baldwin, H., Radua, J., Antoniadou, M., Haas, S. S., Frangou, S., Agartz, I., ... ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group. (2022). Neuroanatomical heterogeneity and homogeneity in individuals at clinical high risk for psychosis. *Translational Psychiatry*, 12(1), 297.
- *Berger, M., Lavoie, S., McGorry, P. D., Nelson, B., Markulev, C., Yuen, H. P., ... Amminger, G. P. (2020). Relationship between allostatic load and clinical outcomes in youth at ultra-high risk for psychosis in the NEURAPRO study. *Schizophrenia Research*, 226, 38–43.
- Bergh, S., Hjorthøj, C., Sørensen, H. J., Fagerlund, B., Austin, S., Secher, R. G., ... Nordentoft, M. (2016). Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS study. *Schizophrenia Research*, 175(1-3), 57–63.
- *Bernard, J. A., Orr, J. M., & Mittal, V. A. (2017). Cerebellar-thalamo-cortical networks predict positive symptom progression in individuals at ultra-high risk for psychosis. *NeuroImage: Clinical*, 14, 622–628.
- Bolt, L. K., Amminger, G. P., Farhall, J., McGorry, P. D., Nelson, B., Markulev, C., ... Allott, K. A. (2019). Neurocognition as a predictor of transition to psychotic disorder and functional outcomes in ultra-high risk participants: Findings from the NEURAPRO randomized clinical trial. *Schizophrenia Research*, 206, 67–74.
- Bora, E. (2018). A neurodevelopment and neuroplasticity-based framework for early intervention in psychotic disorders. *Psychological Medicine*, 48(3), 353–361.
- *Carrión, R. E., Demmin, D., Auther, A. M., McLaughlin, D., Olsen, R., Lencz, T., ... Cornblatt, B. A. (2016). Duration of attenuated positive and negative symptoms in individuals at clinical high risk: Associations with risk of conversion to psychosis and functional outcome. *Journal of Psychiatric Research*, 81, 95–101.
- Cheung, M. W.-L. (2014). Modeling dependent effect sizes with three-level meta-analyses: A structural equation modeling approach. *Psychological Methods*, 19(2), 211–229.
- Cohen, J. (1992). Quantitative methods in psychology: A power primer. *Psychological Bulletin*, 112, 1155–1159.
- Cornblatt, B. A., Auther, A. M., Niendam, T., Smith, C. W., Zinberg, J., Bearden, C. E., & Cannon, T. D. (2007). Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 688–702.
- Cotter, J., Drake, R. J., Bucci, S., Firth, J., Edge, D., & Yung, A. R. (2014). What drives poor functioning in the at-risk mental state? A systematic review. *Schizophrenia Research*, 159(2-3), 267–277.
- *Cotter, J., Lin, A., Drake, R. J., Thompson, A., Nelson, B., McGorry, P., ... Yung, A. R. (2017). Long-term employment among people at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 184, 26–31.
- *Cropley, V. L., Lin, A., Nelson, B., Reniers, R. L., Yung, A. R., Bartholomeusz, C. F., ... Pantelis, C. (2016). Baseline grey matter volume of non-transitioned “ultra high risk” for psychosis individuals with and without attenuated psychotic symptoms at long-term follow-up. *Schizophrenia Research*, 173(3), 152–158.
- De Pablo, G. S., Besana, F., Arienti, V., Catalan, A., Vaquerizo-Serrano, J., Cabras, A., Pereira, J., Soardo, L., Coronelli, F., ... Fusar-Poli, P. (2021). Longitudinal outcome of attenuated positive symptoms, negative symptoms, functioning and remission in people at clinical high risk for psychosis: A meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 36, 100909.
- De Pablo, G. S., Soardo, L., Cabras, A., Pereira, J., Kaur, S., Besana, F., ... Fusar-Poli, P. (2022). Clinical outcomes in individuals at clinical high risk of psychosis who do not transition to psychosis: A meta-analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 31, e9.
- De Wit, S., Schothorst, P. F., Oranje, B., Ziermans, T. B., Durston, S., & Kahn, R. S. (2014). Adolescents at ultra-high risk for psychosis: Long-term outcome of individuals who recover from their at-risk state. *European Neuropsychopharmacology*, 24(6), 865–873.
- Devoe, D. J., Braun, A., Seredynski, T., & Addington, J. (2020). Negative symptoms and functioning in youth at risk of psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Harvard Review of Psychiatry*, 28(6), 341–355.
- Devoe, D. J., Farris, M. S., Townes, P., & Addington, J. (2019). Interventions and social functioning in youth at risk of psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(2), 169–180.
- *Egerton, A., Stone, J. M., Chaddock, C. A., Barker, G. J., Bonoldi, I., Howard, R. M., ... McGuire, P. K. (2014). Relationship between brain glutamate levels and clinical outcome in individuals at ultra high risk of psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 39(12), 2891–2899.
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315(7109), 629–634.
- Ferrarelli, F., & Mathalon, D. (2020). The prodromal phase: Time to broaden the scope beyond transition to psychosis? *Schizophrenia Research*, 216, 5–6.
- Forbes, C., Blanchard, J. J., Bennett, M., Horan, W. P., Kring, A., & Gur, R. (2010). Initial development and preliminary validation of a new negative symptom measure: The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophrenia Research*, 124(1-3), 36–42.
- Fulford, D., Mote, J., Gonzalez, R., Abplanalp, S., Zhang, Y., Luckenbaugh, J., ... Gard, D. E. (2021). Smartphone sensing of social interactions in people with and without schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 613–620.
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S.,

- Kempton, M. J., Valmaggia, L., ... McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 220–229.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., ... Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107–120.
- *Fusar-Poli, P., Broome, M. R., Woolley, J. B., Johns, L. C., Tabraham, P., Bramon, E., ... McGuire, P. (2011). Altered brain function directly related to structural abnormalities in people at ultra high risk of psychosis: Longitudinal VBM-fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 45(2), 190–198.
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Borgwardt, S., Woods, S. W., Addington, J., Nelson, B., ... Riecher-Rössler, A. (2016). Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: A meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry*, 73(2), 113–120.
- Fusar-Poli, P., De Pablo, G. S., Correll, C. U., Meyer-Lindenberg, A., Millan, M. J., Borgwardt, S., ... Arango, C. (2020). Prevention of psychosis: Advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry*, 77(7), 755–765.
- Fusar-Poli, P., McGorry, P. D., & Kane, J. M. (2017). Improving outcomes of first episode psychosis: An overview. *World Psychiatry*, 16(3), 251–265.
- Gerritsen, C., Bagby, R. M., Sanches, M., Kiang, M., Maheandiran, M., Price, L., & Mizrahi, R. (2019). Stress precedes negative symptom exacerbations in clinical high risk and early psychosis: A time-lagged experience sampling study. *Schizophrenia Research*, 210, 52–58.
- *Gifford, G., Crossley, N., Morgan, S., Kempton, M. J., Dazzan, P., Modinos, G., ... McGuire, P. (2021). Integrated metastate functional connectivity networks predict change in symptom severity in clinical high risk for psychosis. *Human Brain Mapping*, 42(2), 439–451.
- *Glenthøj, L. B., Kristensen, T. D., Wenneberg, C., Hjorthøj, C., & Nordentoft, M. (2020). Experiential negative symptoms are more predictive of real-life functional outcome than expressive negative symptoms in clinical high-risk states. *Schizophrenia Research*, 218, 151–156.
- *Goldsmith, D. R., Haroon, E., Miller, A. H., Addington, J., Bearden, C., Cadenhead, K., ... Perkins, D. O. (2019). Association of baseline inflammatory markers and the development of negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 76, 268–274.
- Hall, R. C. (1995). Global assessment of functioning: A modified scale. *Psychosomatics*, 36(3), 267–275.
- Hesser, H., Weise, C., Westin, V. Z., & Andersson, G. (2011). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for tinnitus distress. *Clinical Psychology Review*, 31(4), 545–553.
- Hovington, C. L., Bodnar, M., Joob, R., Malla, A. K., & Lepage, M. (2012). Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry*, 12, 224.
- Jobe, T. H., & Harrow, M. (2005). Long-term outcome of patients with schizophrenia: A review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 50(14), 892–900.
- *Katagiri, N., Pantelis, C., Nemoto, T., Tsujino, N., Saito, J., Hori, M., ... Mizuno, M. (2018). Symptom recovery and relationship to structure of corpus callosum in individuals with an 'at risk mental state'. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 272(28), 1–6.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
- *Kim, M., Lee, T. H., Yoon, Y. B., Lee, T. Y., & Kwon, J. S. (2018). Predicting remission in subjects at clinical high risk for psychosis using mismatch negativity. *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), 575–583.
- *Kim, M., Lee, T. Y., Lee, S., Kim, S. N., & Kwon, J. S. (2015). Auditory P300 as a predictor of short-term prognosis in subjects at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 165(2–3), 138–144.
- Kirkpatrick, B., Strauss, G. P., Nguyen, L., Fischer, B. A., Daniel, D. G., Cienfuegos, A., & Marder, S. R. (2011). The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 300–305.
- Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., Bechdolf, A., & Ruhrmann, S. (2011). Prediction and prevention of schizophrenia: What has been achieved and where to go next? *World Psychiatry*, 10(3), 165–174.
- *Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., Nagai, T., Fujioka, M., Ichikawa, E., ... Kasai, K. (2018). Auditory gamma oscillations predict global symptomatic outcome in the early stages of psychosis: A longitudinal investigation. *Clinical Neurophysiology*, 129(11), 2268–2275.
- *Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., Nagai, T., Koike, S., Suga, M., ... Kasai, K. (2017). Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophrenia Research*, 190, 32–38.
- *Krakauer, K., Nordentoft, M., Glenthøj, B. Y., Raghava, J. M., Nordholm, D., Randers, L., ... Rostrup, E. (2018). White matter maturation during 12 months in individuals at ultra - high - risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(1), 65–78.
- *Kristensen, T. D., Glenthøj, L. B., Raghava, J. M., Syeda, W., Mandl, R. C., Wenneberg, C., ... Ebdrup, B. H. (2021). Changes in negative symptoms are linked to white matter changes in superior longitudinal fasciculus in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 237, 192–201.
- *Leanza, L., Studerus, E., Mackintosh, A. J., Beck, K., Seiler, L., Andreou, C., & Riecher-Rössler, A. (2020). Predictors

- of study drop-out and service disengagement in patients at clinical high risk for psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 55(5), 539–548.
- Li, S., Liu, C., Zhang, J., Wang, L., Hu, H., Chu, M., Wang, Y., Lv, Q., Lui, S. S. Y., Cheung, E. F. C., Yi, Z., & Chan, R. C. K. (2022). Revisiting the latent structure of negative symptoms in schizophrenia: Evidence from two second-generation clinical assessments. *Schizophrenia Research*, 248, 131–139.
- *Lin, A., Brewer, W. J., Yung, A. R., Nelson, B., Pantelis, C., & Wood, S. J. (2015). Olfactory identification deficits at identification as ultra-high risk for psychosis are associated with poor functional outcome. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 156–162.
- *Lin, A., Wood, S. J., Nelson, B., Brewer, W. J., Spiliotacopoulos, D., Bruxner, A., ... Yung, A. R. (2011). Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 132(1), 1–7.
- *Lin, A., Yung, A. R., Nelson, B., Brewer, W. J., Riley, R., Simmons, M., ... Wood, S. J. (2013). Neurocognitive predictors of transition to psychosis: Medium-to long-term findings from a sample at ultra-high risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 43(11), 2349–2360.
- *Masillo, A., Brandizzi, M., Valmaggia, L. R., Saba, R., Lo Cascio, N., Lindau, J. F., ... Fiori Nastro, P. (2018). Interpersonal sensitivity and persistent attenuated psychotic symptoms in adolescence. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 27(3), 309–318.
- McGlashan, T., Walsh, B., & Woods, S. (2010). *The psychosis-risk syndrome: Handbook for diagnosis and follow-up*. Oxford University Press.
- McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., & Jackson, H. J. (2006). Clinical staging of psychiatric disorders: A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(8), 616–622.
- *Meyer, E. C., Carrión, R. E., Cornblatt, B. A., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., ... Seidman, L. J. (2014). The relationship of neurocognition and negative symptoms to social and role functioning over time in individuals at clinical high risk in the first phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1452–1461.
- *Morita, K., Kobayashi, H., Takeshi, K., Tsujino, N., Nemoto, T., & Mizuno, M. (2014). Poor outcome associated with symptomatic deterioration among help-seeking individuals at risk for psychosis: A naturalistic follow-up study. *Early Intervention in Psychiatry*, 8(1), 24–31.
- Oorschot, M., Lataster, T., Thewissen, V., Lardinois, M., van Os, J., Delespaul, P. A. E. G., & Myin-Germeyns, I. (2012). Symptomatic remission in psychosis and real-life functioning. *The British Journal of Psychiatry*, 201(3), 215–220.
- *Oribe, N., Hirano, Y., Del Re, E., Seidman, L. J., Mesholam-Gately, R. I., Woodberry, K. A., ... Spencer, K. M. (2019). Progressive reduction of auditory evoked gamma in first episode schizophrenia but not clinical high risk individuals. *Schizophrenia Research*, 208, 145–152.
- *Paetzold, I., Hermans, K. S. F. M., Schick, A., Nelson, B., Velthorst, E., Schirmbeck, F., ... Reininghaus, U. (2021). Momentary manifestations of negative symptoms as predictors of clinical outcomes in people at high risk for psychosis: Experience sampling study. *JMIR Mental Health*, 8(11), e30309.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... Moher, D. (2021). Updating guidance for reporting systematic reviews: Development of the PRISMA 2020 statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 134, 103–112.
- *Patton, H. N., Cowan, H. R., & Mittal, V. A. (2021). Changes in core beliefs over time predict symptoms and functioning in clinical high risk for psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 16(3), 311–315.
- *Pelizza, L., Leuci, E., Quattrone, E., Azzali, S., Paulillo, G., Pupo, S., ... Menchetti, M. (2024). Baseline antipsychotic prescription and short-term outcome indicators in individuals at clinical high-risk for psychosis: Findings from the Parma At-Risk Mental States (PARMS) program. *Early Intervention in Psychiatry*, 18(2), 71–81.
- *Perez, V. B., Shafer, K. M., & Cadenhead, K. S. (2012). Visual information processing dysfunction across the developmental course of early psychosis. *Psychological Medicine*, 42(10), 2167–2179.
- Poletti, M., Pelizza, L., Azzali, S., Paterlini, F., Garlassi, S., Scazza, I., ... Andrea, R. (2019). Clinical high risk for psychosis in childhood and adolescence: Findings from the 2-year follow-up of the ReARMS project. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(7), 957–971.
- *Reniers, R. L., Lin, A., Yung, A. R., Koutsouleris, N., Nelson, B., Cropley, V. L., ... Wood, S. J. (2017). Neuroanatomical predictors of functional outcome in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 449–458.
- Rosenthal, R. (1979). The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological Bulletin*, 86(3), 638–641.
- Rosnow, R. L., & Rosenthal, R. (2003). Effect sizes for experimenting psychologists. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 57(3), 221–237.
- *Saito, J., Hori, M., Nemoto, T., Katagiri, N., Shimoji, K., Ito, S., ... Mizuno, M. (2017). Longitudinal study examining abnormal white matter integrity using a tract-specific analysis in individuals with a high risk for psychosis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(8), 530–541.
- *Salokangas, R. K., From, T., Ilonen, T., Luutonen, S., Heinimaa, M., Armio, R. L., ... Hietala, J. (2021). Short-term functional outcome in psychotic patients:

- Results of the Turku early psychosis study (TEPS). *BMC Psychiatry*, 21(1), 602.
- *Sanada, K., de Azúa, S. R., Nakajima, S., Alberich, S., Ugarte, A., Zugasti, J., ... González-Pinto, A. (2018). Correlates of neurocognitive functions in individuals at ultra-high risk for psychosis-A 6-month follow-up study. *Psychiatry Research*, 268, 1-7.
- Schultze-Lutter, F., Addington, J., Ruhrmann, S., & Klosterkötter, J. (2007). *Schizophrenia proneness instrument, adult version (SPI-A)*. Giovanni FioritiCollane libri scienze.
- Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Picker, H., Steinmeyer, E. M., & Ruhrmann, S. (2007). Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation*, 4(1), 11-22.
- Schultze-Lutter, F., & Koch, E. (2010). *Schizophrenia Proneness Instrument: child and youth version (SPI-CY)* (p. 98). Fioriti.
- *Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelmann, B., Maric, N., Salokangas, R., ... Klosterkötter, J. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*, 30(3), 405-416.
- *Shin, Y. S., Kim, S.-Y., Lee, T. Y., Hur, J.-W., Shin, N. Y., Kim, S. N., Shin, M.-S., & Kwon, J. S. (2016). Longitudinal change in neurocognition and its relation to symptomatic and functional changes over 2 years in individuals at clinical high-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 174(1-3), 50-57.
- Simon, A. E., Umbricht, D., Lang, U. E., & Borgwardt, S. (2014). Declining transition rates to psychosis: The role of diagnostic spectra and symptom overlaps in individuals with attenuated psychosis syndrome. *Schizophrenia Research*, 159(2-3), 292-298.
- Simon, A. E., Velthorst, E., Nieman, D. H., Linszen, D., Umbricht, D., & de Haan, L. (2011). Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 132(1), 8-17.
- Solmi, M., Seitidis, G., Mavridis, D., Correll, C. U., Dragioti, E., Guimond, S., ... Cortese, S. (2023). Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia-data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Molecular Psychiatry*, 28(12), 5319-5327.
- *Susai, S. R., Mongan, D., Healy, C., Cannon, M., Nelson, B., Markulev, C., ... Amminger, G. P. (2022). The association of plasma inflammatory markers with omega-3 fatty acids and their mediating role in psychotic symptoms and functioning: An analysis of the NEURAPRO clinical trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 99, 147-156.
- *Tateno, T., Higuchi, Y., Nakajima, S., Sasabayashi, D., Nakamura, M., Ueno, M., ... Suzuki, M. (2021). Features of duration mismatch negativity around the onset of overt psychotic disorders: A longitudinal study. *Cerebral Cortex*, 31(5), 2416-2424.
- *Usui, K., Kirihaara, K., Tada, M., Fujioka, M., Koshiyama, D., Tani, M., ... Kasai, K. (2022). The association between clinical symptoms and later subjective quality of life in individuals with ultra - high risk for psychosis and recent-onset psychotic disorder: A longitudinal investigation. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 76(11), 552-559.
- *Værnes, T. G., Røssberg, J. I., Melle, I., Nelson, B., Romm, K. L., & Møller, P. (2022). Basic self-disturbance trajectories in clinical high risk for psychosis: A one-year follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 272(6), 1007-1019.
- *Velthorst, E., Meyer, E. C., Giuliano, A. J., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., ... Seidman, L. J. (2019). Neurocognitive profiles in the prodrome to psychosis in NAPLS-1. *Schizophrenia Research*, 204, 311-319.
- *Velthorst, E., Nieman, D. H., Klaassen, R. M. C., Becker, H. E., Dingemans, P. M., Linszen, D. H., & De Haan, L. (2011). Three - year course of clinical symptomatology in young people at ultra high risk for transition to psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(1), 36-42.
- Velthorst, E., Zinberg, J., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Carrión, R. E., ... Bearden, C. E. (2018). Potentially important periods of change in the development of social and role functioning in youth at clinical high risk for psychosis. *Development and Psychopathology*, 30(1), 39-47.
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1-48.
- *Willhite, R. K., Niendam, T. A., Bearden, C. E., Zinberg, J., O'Brien, M. P., & Cannon, T. D. (2008). Gender differences in symptoms, functioning and social support in patients at ultra-high risk for developing a psychotic disorder. *Schizophrenia Research*, 104(1-3), 237-245.
- *Yung, A. R., Cotter, J., Wood, S. J., McGorry, P., Thompson, A. D., Nelson, B., & Lin, A. (2015). Childhood maltreatment and transition to psychotic disorder independently predict long-term functioning in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 45(16), 3453-3465.
- Yung, A. R., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Jackson, H. J., Patton, G. C., & Rakkar, A. (1996). Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 283-303.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Nelson, B., Francey, S. M., PanYuen, H., Simmons, M. B., ... McGorry, P. D. (2010). Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(4), 16654.
- Yung, A. R., Yung, A. R., Pan Yuen, H., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., ... Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(11-12), 964-971.
- *Zhang, T., Wang, J., Xu, L., Wei, Y., Tang, X., Hu, Y., ... Wang, J. (2022). Further evidence that antipsychotic

medication does not prevent long-term psychosis in higher-risk individuals. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 272(4), 591–602.

*Ziermans, T., de Wit, S., Schothorst, P., Sprong, M., van Engeland, H., Kahn, R., & Durston, S. (2014). Neurocognitive and clinical predictors of long-term

outcome in adolescents at ultra-high risk for psychosis: A 6-year follow-up. *PloS One*, 9(4), e93994.

*Ziermans, T., Schothorst, P., Magnée, M., van Engeland, H., & Kemner, C. (2011). Reduced prepulse inhibition in adolescents at risk for psychosis: A 2-year follow-up study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 36(2), 127–134.

Changes in symptoms and functional outcomes in individuals at clinical high-risk for psychosis: A systematic review and three-level meta-analysis

ZHAO Ziqing¹, YU Jinting², CHEN Jiayan^{3,4}, WANG Yunru^{3,4},
HUANG Jia^{3,4}, Raymond C.K. CHAN^{3,4}

(¹ Department of Psychology, Renmin University of China, Beijing 100872, China)

(² School of Psychology, Beijing Sport University, Beijing 100091, China)

(³ Neuropsychology and Applied Cognitive Neuroscience Laboratory, CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

(⁴ Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: The symptoms and functional development of individuals at clinical high-risk for psychosis (CHR-P) exhibit considerable heterogeneity. It is important to understand the changes in symptoms and functional outcomes as well as their relationships in this population for early prevention of psychosis. This study conducted a three-level meta-analysis of 54 studies to comprehensively examine the longitudinal changes in various clinical symptoms and functional outcome among CHR-P individuals. We explored the predictive role of baseline symptoms on follow-up functional outcome. The results indicated significant improvements over time in attenuated positive symptoms, negative symptoms, disorganized symptoms, affective symptoms, general symptoms, global function, and role function. However, social function did not show significant improvement. Baseline negative symptoms significantly and negatively predicted follow-up global function, social function, and role function. Baseline disorganized symptoms, affect symptoms and general symptoms significantly and negatively predicted follow-up global function. Moderation analysis revealed that education level significantly moderated the longitudinal changes of attenuated positive symptoms and negative symptoms. Moreover, age, proportion of attenuated positive symptoms (APS) subgroup, and proportion of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) subgroup significantly moderated the longitudinal changes in affective symptoms. This is the first study to examine the changes in specific function and the longitudinal predictive value of symptoms on functioning in CHR-P individuals. Persistence of negative symptoms and the social function impairments are core features of CHR-P individuals. It is necessary to target at negative symptoms in CHR-P individuals for improving their social functioning.

Keywords: clinical high-risk, longitudinal changes, three-level meta-analysis, negative symptoms, social function