

· 精神分裂症专题 ·

精神分裂症复发的相关因素研究进展

江弋舟 张伟波 陈春梅 谢斌 蔡军 王娜

200032 上海, 复旦大学公共卫生学院 公共卫生安全教育部重点实验室(江弋舟、王娜);

200030 上海, 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(张伟波、陈春梅、谢斌、蔡军)

通信作者: 张伟波, Email: zhangweibo600@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.12.006

【摘要】 精神分裂症是一种常见的、病因不明的、往往累及终身的重性精神疾病, 具有高患病率、高复发率、高致残率等特点。精神分裂症的反复发作会导致患者认知功能障碍、社会功能受损、生活质量下降等严重后果。近些年的研究对于精神分裂症复发相关因素的探讨相对零散, 现就精神分裂症复发的定义及其相关因素进行梳理及综述。

【关键词】 精神分裂症; 复发; 危险因素

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”临床医学领域项目(19411950801, 19411950802); 上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设(2015ZB0405); 上海市卫生健康委员会标准预研项目(2020WB09); 上海市公共卫生体系建设三年行动计划(2020—2022年)重点学科建设计划项目(GWV-10.1-XK18); 上海市医院协会医院管理研究基金课题(X2020059); 上海交通大学中国医院发展研究院科研课题(CHDI-2019-B-20); 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(202040362)

Research progress on related factors of schizophrenia relapse Jiang Yizhou, Zhang Weibo, Chen Chunmei, Xie Bin, Cai Jun, Wang Na

Key Laboratory of Public Health and Safety of Ministry of Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China (Jiang YZ, Wang N); Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Zhang WB, Chen CM, Xie B, Cai J)

Corresponding author: Zhang Weibo, Email: zhangweibo600@163.com

【Abstract】 Schizophrenia is a common, unexplained, and serious mental disease which often involves a lifetime with high prevalence rate, high recurrence rate and high disability rate. Patients with recurrent schizophrenia have severe repercussions, including cognitive dysfunction, impaired social function, and quality

-
- [36] 张红, 李晨虎. 计算机认知矫正治疗联合社交技能训练对精神分裂症患者认知功能的疗效[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(5): 447-451. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.004.
Zhang H, Li CH. Effect of computerized cognitive remediation therapy combined with social skills training on cognitive function in schizophrenic patients[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2019, 19(5): 447-451.
- [37] Tan W, Lin H, Lei B, et al. The psychosis analysis in real-world on a cohort of large-scale patients with schizophrenia[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2020, 20(3): 132-150. DOI: 10.1186/s12911-020-1125-0.
- [38] World Health Organization. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group[J]. Psychol Med, 1998, 28(3): 551-558. DOI: 10.1017/s0033291798006667.
- [39] Yu CY, Lai CY, Chang YS, et al. The symptoms, resourcefulness and quality of life in community-based patients with schizophrenia[J]. J Clin Nurs, 2019, 28(19/20): 3582-3589. DOI: 10.1111/jocn.14953.
- [40] McClure MM, Graff F, Triebwasser J, et al. Guanfacine augmentation of a combined intervention of computerized cognitive remediation therapy and social skills training for schizotypal personality disorder[J]. Am J Psychiatry, 2019, 176(4): 307-314. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18030349.
- [41] Palumbo D, Mucci A, Giordano GM, et al. The efficacy, feasibility and acceptability of a remotely accessible use of CIRCuITS, a computerized cognitive remediation therapy program for schizophrenia: a pilot study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 3103-3113. DOI: 10.2147/NDT.S221690.
- [42] 胡雪晨, 张永爱. 计算机辅助认知矫正治疗在精神分裂症康复中的进展[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(36): 195-196. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201936075.
Hu XC, Zhang YA. Progress of computer-assisted cognitive remediation in the rehabilitation of schizophrenia[J]. Clinical Research and Practice, 2019, 4(36): 195-196.

(收稿日期: 2020-10-15)

(本文编辑: 赵金鑫)

of life decline. Recent researches on related factors of schizophrenia relapse are relatively scattered. This article reviews the definition and related factors of schizophrenia relapse.

【Key words】 Schizophrenia; Relapse; Risk factors

Fund Programs: Clinical Medicine Project of Shanghai "Science and Technology Innovation Action Plan" (19411950801, 19411950802); Important Weak Discipline Construction Project of Shanghai Municipal Health Bureau (2015ZB0405); Standard pre-development project of Shanghai Municipal Health Commission (2020WB09); Project of the Key Discipline Construction, Shanghai 3-Year Public Health Action Plan (GWV-10.1-XK18); Project of Hospital Management Research Fund of Shanghai Hospital Association (X2020059); Project of China Hospital Development Institute, Shanghai Jiao Tong University (CHDI-2019-B-20); Health industry clinical research project of Shanghai Municipal Health Commission (202040362)

精神分裂症(schizophrenia)是一种慢性致残性疾病,临床上主要表现为精神紊乱以及就业、学习等方面的障碍^[1]。复发和缓解的交替是精神分裂症的病程特征,反复发作可加剧患者症状恶化,加重患者家庭以及社会的疾病负担^[2]。预防复发是提高精神分裂症患者整体治疗效果的关键,研究发现,超过30%的患者在出院后的第1年内复发^[3-4]。复发往往受到多种因素的影响,且不同的研究对于复发的定义不同。由于近些年研究对上述两方面的探讨缺乏系统性,本文就精神分裂症复发的定义和相关因素进行梳理和综述。

一、精神分裂症复发概念

精神分裂症复发的判断标准在各项研究中各有不同^[5],主要有以下5种常见形式。(1)因精神病性症状再次住院;(2)量表评分体现出精神分裂症症状恶化的趋势,如阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总分比基线值增加25%,或基线值 ≤ 40 分时,总分增加10分;临床疗效总评量表(Clinical Global Impression scale, CGI)中的疾病严重程度量表测评为“中度患病”及以上,疾病改善量表测评为“疾病恶化”或“疾病严重恶化”;(3)因精神病性症状出现自伤或自杀企图或行为;(4)因精神病性症状出现暴力行为导致他人受伤或财产受到损害;(5)因精神病性症状使患者的社会功能受到明显的影响。

Moncrieff等^[6]对82篇关于精神分裂症复发的文献进行Meta分析,发现由于研究设计不同,精神分裂症的复发被定义为54种不同的形式。故在进行精神分裂症复发相关研究时,一定要明确精神分裂症患者复发的评估标准,细化精神分裂症的复发定义,为后续研究结果的比较与讨论分析提供可比性。

二、复发相关因素

(一)遗传因素

精神分裂症是一种复杂的精神疾病,受遗传因

素和环境因素的影响;但在复发相关因素的研究中,遗传因素的作用尚未明确。一项基于人群($n=7\ 739\ 202$)的瑞典队列研究^[7]对于解释精神分裂症复发与遗传学的相关性提供了一定的依据,其将无精神分裂症家族史患者发生精神分裂症复发的相对危险度(relative risk, RR)设为1,发现一级亲属精神分裂症复发风险(父母 $RR=9.43$, $95\%CI=8.26 \sim 10.8$;子代 $RR=10.3$, $95\%CI=8.76 \sim 12.2$;同父同母的兄弟姐妹 $RR=8.55$, $95\%CI=7.61 \sim 9.60$)高于二级亲属(各类二级亲属RR范围为2.52~3.80),且高于三级亲属(表/堂兄弟姐妹 $RR=2.29$, $95\%CI=1.71 \sim 3.07$)。Myles-Worsley等^[8]也发现了类似的结果,精神分裂症患者的一级亲属(子代)的复发风险约为二级亲属(侄子侄女)的3.9倍;与无精神分裂症家族史患者相比,一级亲属的复发风险是其11.8倍。临床精神科的医疗人员根据经验回顾^[9],预测遗传倾向越高的患者,其亲属复发的风险也越高。值得注意的是,国内研究在探讨影响精神分裂症复发的遗传因素时,较多集中于“是否有家族史”的二分类分析上,较少关注患者亲属的等级与个数。从某种程度上讲,不同种族、不同国家在遗传上存在一定的差异,因此进一步探索还是有必要的。

(二)人口学因素

1.发病年龄:发病年龄因素与精神分裂症复发风险的研究较多,且得到较为统一的结论,即患者发病年龄越早,其复发率越高^[10]。在澳大利亚维多利亚、美国马里兰州、丹麦和英格兰索尔福德这4个地区登记的20年精神分裂症数据中^[11],研究者将发病年龄分为6个阶段(10~19、20~29、30~39、40~49、50~59、 ≥ 60 岁)进行数据统计,4个地区结果相似,10~19岁年龄段的复发风险最高,且总体复发风险随年龄阶段的上升而下降。中国的一项多中心纵向队列研究^[12]($n=404$)将发病年龄以数值呈现,通过Cox比例风险回归模型发现,精神分裂症

患者的发病年龄对于预测急性发作缓解后再复发的意义较小($P=0.1$),不同研究结果在发病年龄上的差异可能与“发病年龄”变量纳入模型时的形式(分类/数值)、研究对象的病程特征等因素有关。

2. 性别: 性别对于精神分裂症复发的影响存在争议。Grossman等^[13]对239例年轻精神疾病患者(平均年龄为23.4岁)进行了15年的随访,结果均显示相较于男性,女性始终表现出更好的社会功能,再住院的次数更少、时间更短;而对维多利亚与英索尔福德地区20年登记数据分析,发现男性精神分裂症患者的复发风险小于女性^[11]。此外,中国的一项队列研究^[12]($n=404$)在随访26个月后发现,性别与精神分裂症复发无关($P=0.4$)。在考虑性别因素对于精神分裂症复发的影响时,需要注意地域文化、随访时长等因素的差异。

3. 婚姻与是否就职: 婚姻状况与是否就职对于精神分裂症复发的影响在不同研究中不同。Abdel-Baki等^[10]的首发精神分裂症患者队列($n=142$)研究发现,首发入院治疗时已婚的患者再入院治疗可能性更小。Min等^[4]通过1年的随访发现,在职患者较非在职患者的复发风险低(19.7%比42.7%, $\chi^2=17.72$, $P < 0.001$)。Xiang等^[12]对精神分裂症患者的前瞻性研究结果显示,婚姻状况和是否就职对患者复发率影响较小。

(三)心理因素

1. 压力与抑郁: 抑郁情绪、心理压力等也是导致精神分裂症复发的主要因素^[5]。抑郁程度的减轻往往意味着精神分裂症病情的缓解;伴有抑郁、焦虑情绪的精神分裂症患者往往预后较差,更需要相关精神卫生服务^[14]。压力的一个重要来源为生活中的应激事件,精神分裂症复发患者中应激事件发生率较稳定期患者更为多见^[15-16]。Norman等^[17]的脆弱-压力模型表明,在接受压力管理项目的精神分裂症患者中,高出勤率的患者在治疗后的1年内的住院次数明显减少。可能相比于普通药物治疗的精神分裂症患者,接受规律压力管理的患者更具备面对生活中应激事件的技能,因此由应激事件引起的急性再住院风险降低。

2. 自知力: 精神分裂症患者如果存在较长的未治期,复发风险增高^[18]。患者的疾病治疗认知尤其重要,通过对患者及其亲属进行认知行为治疗和心理教育,精神分裂症复发率有明显的降低^[19-20]。Mueller等^[21]通过随机对照研究($n=58$)发现,整合

神经认知疗法(integrated neurocognitive therapy, INT)与传统治疗(treatment as usual, TAU)相比,可以更好地减轻精神分裂症患者的阴性症状和一般症状,改善患者的功能,从而更好地预防复发。Liu等^[22]对中国首发精神分裂症患者($n=80$)进行短期认知行为治疗(cognitive-behavioral therapy, CBT)的随机对照试验,得出相似的结果,即在12个月末,相较于对照组,干预组患者的阳性症状和一般症状以及社会功能明显改善,复发率显著性降低。认知功能障碍的患者在记忆维度、注意持续性等方面表现出较差的功能,这与其海马和大脑皮质功能异常有关^[23-24]。心理、认知、行为的联合治疗在抗精神病药物治疗的基础上能够提高精神分裂症患者的认知,促进患者的服药依从性和持续性,缩短住院时间,达到促进病情缓解的效果。自知力的提高降低了复发和再入院的风险,从而更容易达到康复的目标。

(四)行为因素

1. 服药依从性: 影响患者复发最常见的因素是抗精神病药物服用的不依从,在临床治疗中,精神分裂症患者脱离治疗较常见的,特别是在疾病的早期阶段^[16, 25-26]。Cullen等^[27]通过随机对照研究发现,每天给精神分裂症患者发送鼓励或服药的提醒短信,可以提高精神分裂症患者的服药依从性,减轻其阳性症状。患者服药依从性差主要与抗精神分裂症药物的不良反应有关,减少药物不良反应有助于改善精神分裂症患者治疗的依从性,有效防止疾病的复发。第二代抗精神病药物的不良反应较传统药物少,在预防复发、提高患者生活质量等方面有明显优势^[28-29]。Leucht等^[30]的系统综述表明,药物与安慰剂对治疗精神分裂症的效果差异会随研究时间的延长而降低。短期内,抗精神病药物的维持治疗对精神分裂症患者是有益的;但在长期治疗中,医生与患者需关注药物治疗下精神分裂症的长期发病率和死亡率,权衡药物的疗效和不良反应。服药形式可通过改变服药依从性而影响复发,在大多数研究中,长效针剂治疗在降低复发率方面较口服治疗展现出了明显的优势^[18, 31-32],而造成长效针剂使用困难的因素主要有以下3点^[33],即与临床医师相关的因素(如开长效针剂处方时缺乏相关知识和信心)、与患者相关的因素(如注射的疼痛感)以及体制障碍(保险、经费等)。Hsu等^[34]对长效针剂有效性提出了质疑,其研究($n=78$)发现,在均接受家庭护理服务的情况下,精神分裂症患者的第一代抗精神

药物长效针剂治疗组、第二代抗精神药物长效针剂治疗组和口服药物治疗组结果差异无统计学意义,即3种服药方式在患者接受家庭护理服务时同样有效。此研究结果可在更大的样本中进行验证。

2. 物质滥用: 物质滥用是与精神分裂症复发相关的常见因素^[5], 这里的物质滥用是指过度使用乙醇、咖啡、大麻、可卡因等。合并物质滥用的精神分裂症患者复发率较高^[35]。一项4年的前瞻性研究($n=99$)显示^[36], 与服药依从性差的患者(37个月)相比, 服药依从性好但滥用物质的精神分裂症患者再次入院的时间间隔更短(10个月), 这表明物质滥用增加了患者的复发风险, 甚至会减少抗精神病药物治疗所带来的益处。国外对于物质滥用与精神分裂症复发的相关性研究一致性较高, 认为滥用物质与较高的复发风险相关^[37-38], 而我国此类研究较少。

3. 既往复发与治疗方案: 既往复发是精神分裂症复发的一个强有力的预测因子。Ascher-Svanum等^[39]的1年随访研究($n=1\ 557$)显示, 既往6个月未复发的患者在1年研究期间, 88%患者未复发, 具有高度特异性。对于治疗方案, Emsley等^[40]的综述认为, 较长的治疗时间可能会增加精神分裂症患者复发的风险。Andreasen等^[41]对首发精神分裂症患者($n=202$)进行了7年的队列研究, 通过每半年1次的脑部MRI检查发现, 长时间的复发和高强度的抗精神病药物治疗都可能对患者的大脑完整性产生负面影响。预防的复发需要药物的长时间维持, 如何让患者服用最少的抗精神病药物, 承受最少的不良反应, 并达到最低复发风险是一个非常值得思考的问题。

(五) 环境因素

1. 自然环境: 研究自然环境对于精神分裂症复发影响的文献较少, 近期有研究发现环境中的PM2.5增加通过影响炎性细胞因子的调节, 使得精神分裂症早期症状量表(Early Signs Scale, ESS)中的4个症状维度得分升高[抑郁/退缩($OR=1.990$, $95\%CI: 1.701 \sim 2.328$)、焦虑($OR=1.537$, $95\%CI: 1.340 \sim 1.763$)、初始精神症状($OR=1.398$, $95\%CI: 1.151 \sim 1.697$)、脱抑制($OR=1.235$, $95\%CI: 1.133 \sim 1.347$)], 加大了精神分裂症复发的风险^[42]。自然环境对于复发的影响将可能成为研究精神分裂症复发影响因素的新领域。

2. 家庭环境: 当精神分裂症患者在高表达情感的家庭环境中时, 其复发风险增加^[16]。所谓情感表达是指亲属对患者表现出的一系列特定的情绪、

态度和行为, 而高表达情感主要表现为对患者敌对、批评等情绪的过度表达。Wang等^[43]对首次住院的精神分裂症患者及其主要照顾人员($n=64$)进行队列研究, 发现由高情感表达者照顾的患者复发率高于由低情感表达者照顾的患者。此外, 瑞典队列研究表明, 与配偶为非患者相比较, 精神分裂症配偶同为患者时其复发风险更高($RR=8.61$, $95\%CI: 6.77 \sim 10.9$), 即夫妻均为患者时复发风险更高, 家庭环境发挥了较大作用^[7]。Camacho-Gomez等^[44]通过敏感性分析、发表偏倚分析等方式对首发精神病患者的家庭干预(family intervention for psychosis, FIP)治疗进行了系统综述, 相比于传统治疗方式和其他心理社会干预, 家庭干预可以更有效地预防复发, 尤其是在减少住院时间以及增加患者功能性方面有显著效果。因此, 对精神分裂症患者的亲属进行有关的心理教育等干预活动对患者复发的改善有着重要意义, 可以让患者有更好的社会角色表现。

3. 社会环境: 精神分裂症的疾病管理不仅需要家庭支持的环境, 也需要整个社会支持的环境。良好的社会环境可以降低患者的复发风险^[15, 45], 这里所说的社会环境包括多个方面, 如患者在医院时的医患关系、护患关系以及出院后的地区精神分裂症防治所、社会对于精神分裂症患者的包容度, 精神卫生保健服务等。Fakhoury等^[45]对严重精神障碍患者进行了9个月的观察随访, 发现积极的医患关系可以减少新患者(治疗时间 ≤ 3 个月)的住院率。Lambert等^[46]通过混合模型重复测量指出, 与标准治疗相比, 主动式社区治疗(根据精神分裂症患者的需求提供个性化服务)在症状、疾病严重程度、生活质量、患者及家属满意度等方面有很好的改善($P < 0.05$)。

精神分裂症的复发预防对于患者、家属、相关专业人员乃至整个社会而言, 都是一个巨大的挑战。总体而言, 精神分裂症的复发受遗传、心理、行为和环境等因素的综合影响, 确定本土的社会人口学和临床预测因素对于降低特定地区的精神分裂症复发率至关重要。“早发现、早诊断、早治疗”将减少患者的复发和精神残疾, 产生重大的社会效益, 能够减轻疾病的经济负担。

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 文章构思、文献收集、撰写及修订为江弋舟, 文章选题、质量控制及审校为王娜、陈春梅、谢斌、蔡军, 张伟波对文章整体负责、监督管理

参 考 文 献

- [1] Jay CT, Michel H. Handbook of clinical psychology competencies[M]. New York: Springer, 2010: 839-876.
- [2] Pennington M, McCrone P. The cost of relapse in schizophrenia[J]. Pharmacoeconomics, 2017, 35(9): 921-936. DOI: 10.1007/s40273-017-0515-3.
- [3] 吴逢春, 黄园园, 李荷花, 等. 精神分裂症患者出院后2年的复发情况调查[J]. 临床精神医学杂志, 2016, 26(3): 162-164.
Wu FC, Huang YY, Li HH, et al. A investigation of relapse in patients with schizophrenia after 2 years of discharging[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 26(3): 162-164.
- [4] Mi WF, Chen XM, Fan TT, et al. Identifying modifiable risk factors for relapse in patients with schizophrenia in China[J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 574763. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.574763.
- [5] Olivares JM, Sermon J, Hemels M, et al. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review[J]. Ann Gen Psychiatry, 2013, 12(1): 32. DOI: 10.1186/1744-859X-12-32.
- [6] Moncrieff J, Crellin NE, Long MA, et al. Definitions of relapse in trials comparing antipsychotic maintenance with discontinuation or reduction for schizophrenia spectrum disorders: a systematic review[J]. Schizophr Res, 2019, 225: 47-54.
- [7] Lichtenstein P, Björk C, Hultman CM, et al. Recurrence risks for schizophrenia in a Swedish national cohort[J]. Psychol Med, 2006, 36(10): 1417-1425. DOI: 10.1017/S0033291706008385.
- [8] Myles-Worsley M, Tiobech J, Blailes F, et al. Recurrence risk to offspring in extended multiplex schizophrenia pedigrees from a Pacific Island isolate[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007, 144B(1): 41-44. DOI: 10.1002/ajmg.b.30384.
- [9] Austin JC, Peay HL. Applications and limitations of empiric data in provision of recurrence risks for schizophrenia: a practical review for healthcare professionals providing clinical psychiatric genetics consultations[J]. Clin Genet, 2006, 70(3): 177-187. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00658.x.
- [10] Abdel-Baki A, Lesage A, Nicole L, et al. Schizophrenia, an illness with bad outcome: myth or reality?[J]. Can J Psychiatry, 2011, 56(2): 92-101. DOI: 10.1177/070674371105600204.
- [11] Eaton WW, Mortensen PB, Herrman H, et al. Long-term course of hospitalization for schizophrenia: part I. Risk for rehospitalization[J]. Schizophr Bull, 1992, 18(2): 217-228. DOI: 10.1093/schbul/18.2.217.
- [12] Xiang YT, Wang CY, Weng YZ, et al. Predictors of relapse in Chinese schizophrenia patients: a prospective, multi-center study[J]. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2011, 46(12): 1325-1330. DOI: 10.1007/s00127-010-0304-1.
- [13] Grosman LS, Harrow M, Rosen C, et al. Sex differences in outcome and recovery for schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders[J]. Psychiatr Serv, 2006, 57(6): 844-850. DOI: 10.1176/ps.2006.57.6.844.
- [14] Conley RR. The burden of depressive symptoms in people with schizophrenia[J]. Psychiatr Clin North Am, 2009, 32(4): 853-861. DOI: 10.1016/j.psc.2009.09.001.
- [15] Sariah AE, Outwater AH, Malima KI. Risk and protective factors for relapse among individuals with schizophrenia: a qualitative study in Dar es Salaam, Tanzania[J]. BMC Psychiatry, 2014, 14(1): 240. DOI: 10.1186/s12888-014-0240-9.
- [16] Hassan MK, Islam MI, Alam MJ, et al. Factors associated with relapse of schizophrenia in Bangladesh[J]. Am J Psychiatry, 2020, 8(3): 14. DOI: 10.11648/j.ajpn.20200803.14.
- [17] Norman RM, Malla AK, McLean TS, et al. An evaluation of a stress management program for individuals with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2002, 58(2): 293-303. DOI: 10.1016/S0920-9964(01)00371-1.
- [18] Correll CU, Lauriello J. Using long-acting injectable antipsychotics to enhance the potential for recovery in schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(4): MS19053AH5C. DOI: 10.4088/JCP.MS19053AH5C.
- [19] Porcelli S, Bianchini O, De Girolamo G, et al. Clinical factors related to schizophrenia relapse[J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2016, 20(2): 54-69. DOI: 10.3109/13651501.2016.1149195.
- [20] 陈姬, 韦娟娟, 张毅. 健康管理随访对门诊首发精神分裂症患者服药依从性及复发的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2015, 15(4): 403-406. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2015.04.024.
Chen J, Wei JJ, Zhang Y. Influence of the health management follow-up visits on medication compliance and the recurrence in the first-episode schizophrenia outpatients[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2015, 15(4): 403-406.
- [21] Mueller DR, Khalesi Z, Roder V. Can cognitive remediation in groups prevent relapses? Results of a 1-year follow-up randomized controlled trial[J]. J Nerv Ment Dis, 2020, 208(5): 362-370. DOI: 10.1097/NMD.0000000000001146.
- [22] Liu Y, Yang XJ, Gillespie A, et al. Targeting relapse prevention and positive symptom in first-episode schizophrenia using brief cognitive behavioral therapy: a pilot randomized controlled study[J]. Psychiatry Res, 2019, 272: 275-283. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.130.
- [23] Lieberman JA, Girgis RR, Brucato G, et al. Hippocampal dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia: a selective review and hypothesis for early detection and intervention[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(8): 1764-1772. DOI: 10.1038/mp.2017.249.
- [24] Cao B, Cho RY, Chen DC, et al. Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naïve schizophrenia using brain functional connectivity[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(4): 906-913. DOI: 10.1038/s41380-018-0106-5.
- [25] Lauriello J. Prevalence and impact of relapse in patients with schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(2): MS19053BR1C. DOI: 10.4088/JCP.MS19053BR1C.
- [26] Xiao JB, Mi WF, Li LZ, et al. High relapse rate and poor medication adherence in the Chinese population with schizophrenia: results from an observational survey in the People's Republic of China[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 1161-1167. DOI: 10.2147/NDT.S72367.
- [27] Cullen BA, Rodriguez K, Eaton WW, et al. Clinical outcomes from the texting for relapse prevention (T4RP) in schizophrenia and schizoaffective disorder study[J]. Psychiatry Res, 2020, 292: 113346. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113346.
- [28] Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, et al. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia-a

- nationwide study with 20-year follow-up[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(6): 1381-1387. DOI: 10.1093/schbul/sbx176.
- [29] Ayyagari R, Thomason D, Mu F, et al. 117 impact of antipsychotic treatment switching in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder[J]. *CNS Spectrums*, 2020, 25(2): 276. DOI: 10.1017/S1092852920000358.
- [30] Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9831): 2063-2071. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60239-6.
- [31] Fang SC, Liao DL, Huang CY, et al. The effectiveness of long-acting injectable antipsychotics versus oral antipsychotics in the maintenance treatment of outpatients with chronic schizophrenia[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2020, 35(3): e2729. DOI: 10.1002/hup.2729.
- [32] Lin CH, Chen FC, Chan HY, et al. Time to rehospitalization in patients with schizophrenia receiving long-acting injectable antipsychotics or oral antipsychotics[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(9): 541-547. DOI: 10.1093/ijnp/pyz035.
- [33] Lindenmayer JP, Glick ID, Talreja H, et al. Persistent barriers to the use of long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, 40(4): 346-349. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001225.
- [34] Hsu HF, Kao CC, Lu T, et al. Differences in the effectiveness of long-acting injection and orally administered antipsychotics in reducing rehospitalization among patients with schizophrenia receiving home care services[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 823. DOI: 10.3390/jcm8060823.
- [35] Lecomte T, Potvin S, Samson C, et al. Predicting and preventing symptom onset and relapse in schizophrenia-a metareview of current empirical evidence[J]. *J Abnorm Psychol*, 2019, 128(8): 840-854. DOI: 10.1037/abn0000447.
- [36] Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse[J]. *Schizophr Res*, 2002, 54(3): 253-264. DOI: 10.1016/S0920-9964(01)00261-4.
- [37] Elghazouani F, Aarab C, Lahlou F, et al. Substances use among inpatients with relapse of schizophrenia: cross-sectional study[J]. *Ann Med-Psychol*, 2016, 174(6): 474-478. DOI: 10.1016/j.amp.2015.04.015.
- [38] Ameller A, Gorwood P. Attributable risk of co-morbid substance use disorder in poor observance to pharmacological treatment and the occurrence of relapse in schizophrenia[J]. *Encephale*, 2015, 41(2): 174-183. DOI: 10.1016/j.encep.2015.02.002.
- [39] Ascher-Svanum H, Zhu BJ, Faries DE, et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2010, 10: 2. DOI: 10.1186/1471-244X-10-2.
- [40] Emsley R, Chiliza B, Asmal L, et al. The nature of relapse in schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13: 50. DOI: 10.1186/1471-244X-13-50.
- [41] Andreasen NC, Liu DW, Ziebell S, et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study[J]. *Am J Psychiat*, 2013, 170(6): 609-615. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12050674.
- [42] Gao JJ, Wei QN, Pan RB, et al. Elevated environmental PM 2.5 increases risk of schizophrenia relapse: mediation of inflammatory cytokines[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 753: 142008. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.142008.
- [43] Wang X, Chen QN, Yang M. Effect of caregivers' expressed emotion on the care burden and rehospitalization rate of schizophrenia[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2017, 11: 1505-1511. DOI: 10.2147/PPA.S143873.
- [44] Camacho-Gomez M, Castellvi P. Effectiveness of family intervention for preventing relapse in first-episode psychosis until 24 months of follow-up: a systematic review with Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(1): 98-109. DOI: 10.1093/schbul/sbz038.
- [45] Fakhoury WK, White I, Priebe S, et al. Be good to your patient: how the therapeutic relationship in the treatment of patients admitted to assertive outreach affects rehospitalization[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2007, 195(9): 789-791. DOI: 10.1097/NMD.0b013e318142cf5e.
- [46] Lambert M, Bock T, Schöttle D, et al. Assertive community treatment as part of integrated care versus standard care: a 12-month trial in patients with first- and multiple-episode schizophrenia spectrum disorders treated with quetiapine immediate release (ACCESS trial) [J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(10): 1313-1323. DOI: 10.4088/JCP.09m05113yel.

(收稿日期: 2020-09-24)
(本文编辑: 祁海文)