

· 述评 ·

精神分裂症队列研究进展

李蹕然 邵阳 方贻儒 范青

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心应用心理专业在读硕士研究生(李蹕然), 司法鉴定室(邵阳), 心境障碍专科, 临床研究中心(方贻儒), 康复一科(范青)

通信作者: 邵阳, Email: sawyer2002@163.net; 范青, Email: fanqing@smhc.org.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.001

【摘要】 队列研究是流行病学中常用的观察性方法, 具有较高的循证医学证据水平。精神分裂症作为一种遗传与环境交互作用的复杂性疾病, 适合采用队列研究的方法进行研究。队列研究在探究精神分裂症的遗传与环境交互作用、转归变化、结局比较、主要易感人群等方面发挥了重要作用。随着信息科技和精准医学的发展, 建立大型人群队列成为精神分裂症队列研究的发展趋势。现对队列研究在精神分裂症研究中的应用现状及发展前景进行讨论。

【关键词】 队列研究; 精神分裂症; 大型人群; 综述

基金项目: 国家自然科学基金资助(81771460); 上海市科学技术委员会科研计划项目(18411952000, 19411950800); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题计划(201740086)

Research progress on cohort studies of schizophrenia Li Chuoran, Shao Yang, Fang Yiru, Fan Qing
Master Degree Candidate, Applied Psychology Major, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Li CR); Department of Forensic Science, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Shao Y); Department of Mood Disorder, Clinical Research Center, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Fang YR); Department One of Rehabilitation, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Fan Q)
Corresponding authors: Shao Yang, Email: sawyer2002@163.net; Fan Qing, Email: fanqing@smhc.org.cn

【Abstract】 Cohort study is an observational method commonly used in epidemiology and has a high level of evidence-based medicine. Schizophrenia, as a complex disease influenced by interaction between genetic and environmental, is suitable for cohort studies. Cohort studies have played an important role in exploring interactions between genetics and environment, turnover, outcome comparison, and major susceptible population of schizophrenia. With the development of information technology and precision medicine, the establishment of large population-based cohorts have become the development trend of cohort studies in schizophrenia. This paper reviews recent advances and development prospects of cohort studies in schizophrenia.

【Key words】 Cohort studies; Schizophrenia; Large population-based; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81771460); Shanghai Science and Technology Commission Research Project (18411952000, 19411950800); Shanghai Health and Family Planning Commission Research Project (201740086)

队列研究是流行病学中的观察性研究方法之一, 用于探究暴露于某一风险因素(待研究因素)的特定人群的结局发生(待研究结局, 通常为疾病发生)^[1]。队列研究在循证医学证据等级分级水平中属于B级, 仅次于随机对照试验及其系统综述, 在检验病因假设, 评价预防及预后效果, 研究疾病自然史的研究中发挥重要作用, 并且是预后研究中最被推荐使用的方法^[1]。

精神分裂症属于发病率较低, 且难以检测出遗传与环境交互作用的复杂性疾病, 适宜采用队列研究进行探究^[2]。研究者通过建立队列研究, 探究精神分裂症的病因、病程及预后, 并由此得到一系列启发性结论。现对队列研究在精神分裂症中的应用进展及前景进行综述。

一、早期队列研究在精神分裂症研究中的应用
队列研究起源于20世纪中期的伦敦霍乱流行

原因调查,早期多用于研究传染病的病因,后来队列研究的内容由传染病拓展到慢性非传染性疾病^[3],到20世纪90年代,队列研究被应用于精神分裂症研究中。最初较多关注于健康人群中精神分裂症发病的危险因素,一项包含50万人的瑞典出生队列研究表明,母亲产科并发症使儿童患精神分裂症的风险增加,在控制混杂因素后,作为胎儿期营养不良指标的子痫前期是唯一显著的因素^[4]; Cannon等^[5]对精神分裂症患者及其同胞和健康对照人群的队列研究,发现在4~7岁的病前认知功能障碍是精神分裂症的一个相对稳定的易感性指标,可能主要受到遗传和(或)共同环境的影响; David等^[6]对瑞典近5万士兵入伍登记信息的队列研究发现,低智商是精神分裂症的重要危险因素。

二、目前队列研究在精神分裂症研究中的应用

近年来,精神分裂症队列研究范围逐渐拓展,研究者将队列研究广泛应用于精神分裂症的遗传与环境交互作用、转归变化、结局比较、主要易感人群等重点领域的探讨,并取得一系列研究进展。

(一)遗传与环境交互作用

目前研究精神分裂症遗传与环境交互作用最具代表性的队列是丹麦的VIA-7研究^[7]。该队列由520名7岁儿童组成,他们的父母为精神分裂症($n=202$)或双相情感障碍患者或健康人群,该研究从神经发育的角度分析基因、环境以及基因-环境的交互作用对儿童精神健康和功能水平的影响^[7],目的之一是发展一种以家庭为基础的干预手段(“VIA家庭”)来预防或改善父母患有精神分裂症或双相情感障碍的个体的严重精神疾病的发生发展^[8]。该研究的数据收集始于2013年,目前正在顺利进行中,近年陆续发现父母被诊断为精神分裂症的儿童在7岁时就表现出了较高的心理病理学患病率以及更低的功能水平^[9],包括显著的语言、社会反应能力和社会适应功能缺陷^[10]。

(二)转归变化

1. 药物治疗效果: 队列研究常用于对各种抗精神病药物疗效以及不良反应的研究,并由此提出有关精神分裂症患者药物使用及治疗方案的建议。Masuda等^[11]对报道氯氮平与其他第二代抗精神病药物疗效对比的63个独立队列研究共109 341例被试者进行元分析,发现与其他二代抗精神病药物相比,使用氯氮平进行治疗的精神分裂症患者有更低的住院和停药风险以及更好的症状改善情况;氯氮平也能显著降低难治性精神分裂症患者的死亡率^[12]。

另一项元分析纳入42个独立样本,共101 624例被试者,发现使用长效注射剂的患者在住院率和停药率上显著低于使用口服抗精神病药物的患者,但二者在住院风险和住院时长上无显著差异^[13]。抗精神病药物的使用也存在一定局限性,其一是存在难治性病例,丹麦的一项队列研究发现在包含8 624例精神分裂症患者队列中约1/5的精神分裂症患者对抗精神病药物治疗不敏感^[14];其二是存在明显不良反应,如接受不同抗精神病药物治疗可能会增加不同类型的胃肠道动力不足所致疾病风险^[15],服用氯氮平可能会造成体重和BMI的显著增加,以及2型糖尿病风险的增加^[11]等。

2. 共病影响: 共病是精神分裂症队列研究中的重要研究领域。精神分裂症常与其他躯体疾病共病,然而精神分裂症患者的共病易被忽略,难以得到及时有效的治疗^[16],对患者的身心健康造成极大威胁。

研究表明,与一般人群相比,精神分裂症患者所有部位的癌症发生率均略高于普通人群,尤其是男性的结直肠癌和女性的乳腺癌^[16];且是在首次精神专科入院的5年之后(而不是更早)出现结直肠癌或乳腺癌的风险更高,提示精神分裂症患者的不良生活方式对癌症的影响以及延迟诊断的可能性^[16]。除此之外,精神分裂症患者共病糖尿病^[17]、性病^[18]、上消化道出血和非出血性溃疡^[19]、代谢综合征^[20]、痴呆^[21]等疾病的风险增加。

对于上述共病而言,物质使用障碍常是重要危险因素^[18,20],正确使用抗精神病药物是保护因素^[15,18,21],但使用第二代抗精神病药物可增加2型糖尿病等疾病风险^[11]。所以,精神分裂症患者的初级卫生保健和躯体疾病筛查应该得到重视。

(三)结局比较

死亡是队列研究中常分析的疾病结局之一。对匈牙利精神分裂症患者进行的一项全人群前瞻性配对队列研究中发现,精神分裂症患者的全因死亡率显著高于一般人群对照组^[22]。丹麦一项国家队列研究也有类似发现,并提出精神分裂症患者到50岁时的估计累计死亡率为17.4%^[23]。不仅如此,分析2000—2014年英国的电子健康记录,发现精神分裂症患者的死亡率从2004到2010年逐渐增加(0.11/年),2010年后迅速增加(0.34/年),精神分裂症患者与普通人群之间的死亡率差距扩大^[24]。

与非精神分裂症人群相比,精神分裂症患者在包括癌症、心血管疾病等几乎所有躯体疾病共病中的死亡率都显著增加^[25]。可能的原因之一是精神

分裂症患者和健康人群在健康保健方面的不平等,已有研究表明精神分裂症患者在生命的最后1个月更有可能接受姑息治疗,接受化疗和手术等高强度临终关怀的可能性更低^[26]。

(四)主要易感人群

1.有遗传背景人群: Vangkilde等^[27]的研究显示22q11.2缺失综合征患者患精神分裂症谱系障碍的风险比一般人群高8.3倍。儿童的认知、社会、行为和情绪障碍等是精神分裂症的先兆,而这些障碍可能是遗传倾向的早期表现^[28]。特定学习障碍、发育迟缓、合并神经发育障碍等临床特征可帮助识别携带致病性基因拷贝数变异的精神分裂症患者^[29]。而在对ALSPAC(1991—2007)父母与儿童队列研究中未完成完整研究的被试者的分析中发现,具有较高精神分裂症遗传风险的人群在队列研究中可能被低估,因此相对应的结果分析可能会因为这些非随机缺失而产生偏差^[30]。

2.其他高危人群: 队列研究发现特定的躯体疾病、精神疾病、个人生活环境及生活方式等与精神分裂症显著相关。

大量研究表明,严重精神疾病的病因与免疫功能紊乱有关。全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、皮炎和自身免疫性血管炎等自身免疫性疾病患者患精神分裂症的风险显著增加^[31]。青少年血清C反应蛋白水平与成人精神分裂症诊断之间存在纵向关系,表明炎症在精神分裂症的发病机制中可能起重要作用^[32]。作为与慢性异常免疫反应相关的哮喘,虽然研究并未发现其与精神分裂症之间存在直接的联系,但可能潜在地存在共享的遗传易感性^[33]。

在相关心理疾病方面,一项涵盖丹麦全国人口的前瞻性队列研究发现创伤后应激障碍患者患精神分裂症和精神分裂症谱系障碍的风险显著增加^[34]。强迫症患者的精神分裂症患病风险显著高于健康对照,尤其是强迫症发病年龄在20岁之前时,提示强迫症可能是精神分裂症的初始表现^[35]。

除上述疾病之外,不良的生活环境及生活方式也会导致患精神分裂症的风险增加。瑞典一项涵盖180万人口的国家队列研究发现,移民尤其是来自非洲的移民和他们的孩子患所有精神病性障碍的风险均上升,包括精神分裂症^[36]。吸烟也可以预测患精神分裂症的风险,并表现出明显的剂量-反应关系^[37]。

三、未来精神分裂症队列研究展望

随着大数据时代到来,各国逐渐开展精准医学

项目建设,大型人群队列研究成为队列研究发展的大趋势,成为流行病学研究的重要方法^[38]。目前尚无对大型人群队列研究的明确定义,大型人群队列研究通常利用各地的人口普查资料、医疗保险系统数据库、征兵系统等信息建立队列并跟踪随访,样本规模常为数十万^[2,39]。大样本、长期持续的追踪随访调查以及对比研究是大型人群队列研究的特点^[3]。一些复杂疾病如精神分裂症,其病程长,发病是由生物学因素、环境因素以及生活方式等共同作用的结果,因此需要对复杂的病因进行精细化和结构化地分析^[40]。建立大型人群队列研究有利于研究精神分裂症病因以及病程变化规律,通过阶段性地获取风险及防治因素的动态情况来实现早诊早治^[3]。

1.精神分裂症的大型人群队列研究展望: 目前在对于精神分裂症的大型人群队列研究发展上存在以下局限性和发展前景:(1)医疗信息的综合收集和共享程度不足,需要在知情同意的基础上加强各个相关医疗卫生体系之间的合作与共享^[3]。如今,通过综合联网对现代医疗平台、疾病监测体系及其他社会网络系统等进行信息化和系统化追踪,有效地提升了信息收集管理能力^[3]。目前精神疾病的登记管理以及定期随访为长期的精神分裂症大型人群队列研究提供新途径。(2)大型人群队列研究常通过国家或地区的相关大数据库获取信息,虽然可以获取大样本人群的基本社会人口学信息和健康结局,但无法得到更丰富的关于个体生活环境和生活方式等方面的信息^[39],当今医学检测技术及移动健康技术的发展使得对研究对象健康状况的持续监测具有可行性^[2]。大型人群队列建设的最新模式是精准医学计划队列,可通过一个专门服务于精准医学的网络平台对精神分裂症患者的电子医疗记录进行长期跟踪随访,通过更精确地测量可能的暴露因素如环境、行为等来重新定义疾病病程,从而产生更有效的预防策略、更准确地诊断以及更合理的治疗方案^[2]。(3)目前缺乏对部分精神分裂症研究领域的大型人群队列研究。例如在分子遗传学方面,如今国际上提出的基于大型队列建立“生物银行”是大型队列研究的新发展方向^[40],精神分裂症相关基因或分子水平检测的大型人群队列研究具有发展前景。还有精神分裂症患者的脑功能方面,由于成本和技术设备的限制,采用队列研究分析精神分裂症患者脑活动变化的研究较少,且都为小样本队列,随着对精神分裂症患者进行神经影像学检测的逐步普及,未来可以考虑将神经影像学信息纳入病历档

案中,通过建档实现大型队列。目前对精神分裂症除药物治疗以外的其他治疗方法疗效的队列研究较少,且与治疗相关的卫生经济学研究也十分有限,有研究表明在中国城市地区精神分裂症的年度医疗费用较高,且因医疗保险类型而异,其中住院费用占主要部分^[41],未来需要对于各种治疗方法的成本效益及其他疗效和经济学指标加以比较研究。

2.我国精神分裂症大型人群队列研究的挑战和机遇:相比国外,我国队列研究发展起步较晚、样本量小、随访期较短^[39],且许多队列研究在项目启动后缺乏后续的资金支持和项目监测,造成研究中断,资源浪费严重^[42]。目前我国精神分裂症专病队列研究逐渐受到重视,国家也正陆续出台一系列大型人群队列研究的操作与技术规范对研究的实施进行指导和质控^[43],以期我国建立能够产出高质量成果的精神分裂症大型人群队列研究。

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 论文撰写为李踔然,审校为邵阳、方贻儒、范青

参 考 文 献

- [1] 沈洪兵,齐秀英.流行病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013;5,54-55,182-183.
- [2] 王笑峰,金力.大型人群队列研究[J].中国科学(生命科学),2016,46(4):406-412. DOI: 10.1360/N052016-00104. Wang XF, Jin L. Large Population-Based Cohort Studies[J]. Science in China(Series C), 2016, 46(4): 406-412.
- [3] 钱碧云,李森晶,张增利,等.我国流行病学队列研究的现状与展望:2012年度预防医学学科发展战略研讨会综述[J].中国科学基金,2013(3):138-142,157. Qian BY, Li MJ, Zhang ZL, et al. Status and Prospects of Epidemiological Cohort Study in China mSummary of the 2012 Strategic Forum Of Preventive Medicine[J]. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2013(3): 138-142, 157.
- [4] Dalman C, Allebeck P, Cullberg J, et al. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56(3): 234-240. DOI: 10.1001/archpsyc.56.3.234.
- [5] Cannon TD, Bearden CE, Hollister JM, et al. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study[J]. Schizophr Bull, 2000, 26(2): 379-393. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033460.
- [6] David AS, Malmberg A, Brandt L, et al. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study[J]. Psychol Med, 1997, 27(6): 1311-1323. DOI: 10.1017/s0033291797005680.
- [7] Thorup AAE, Jepsen JR, Ellersgaard DV, et al. The Danish High Risk and Resilience Study--VIA 7--a cohort study of 520 7-year-old children born of parents diagnosed with either schizophrenia, bipolar disorder or neither of these two mental disorders[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 233. DOI: 10.1186/s12888-015-0616-5.
- [8] Müller AD, Gjøde ICT, Eigel MS, et al. VIA Family-a family-based early intervention versus treatment as usual for familial high-risk children: a study protocol for a randomized clinical trial[J]. Trials, 2019, 20(1): 112. DOI: 10.1186/s13063-019-3191-0.
- [9] Ellersgaard D, Plessen KJ, Jepsen JR, et al. Psychopathology in 7-year-old children with familial high risk of developing schizophrenia spectrum psychosis or bipolar disorder - The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7, a population-based cohort study[J]. World Psychiatry, 2018, 17(2): 210-219. DOI: 10.1002/wps.20527.
- [10] Christiani CJ, Jepsen JRM, Thorup A, et al. Social Cognition, Language, and Social Behavior in 7-Year-Old Children at Familial High-Risk of Developing Schizophrenia or Bipolar Disorder: The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7-A Population-Based Cohort Study[J]. Schizophr Bull, 2019, 45(6): 1218-1230. DOI: 10.1093/schbul/sbz001.
- [11] Masuda T, Misawa F, Takase M, et al. Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies[J]. JAMA Psychiatry, 2019, 76(10): 1052-1063. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1702.
- [12] Cho J, Hayes RD, Jewell A, et al. Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study[J]. Acta Psychiatr Scand, 2018, 139(3): 237-247. DOI: 10.1111/acps.12989.
- [13] Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, et al. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies[J]. Schizophr Bull, 2018, 44(3): 603-619. DOI: 10.1093/schbul/sbx090.
- [14] Wimberley T, Støvring H, Sørensen HJ, et al. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study[J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3(4): 358-366. DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00575-1.
- [15] Chen HK, Hsieh CJ. Risk of gastrointestinal Hypomotility in schizophrenia and schizoaffective disorder treated with antipsychotics: A retrospective cohort study[J]. Schizophr Res, 2018, 195: 237-244. DOI: 10.1016/j.schres.2017.10.024.
- [16] Chen LY, Hung YN, Chen YY, et al. Cancer incidence in young and middle-aged people with schizophrenia: nationwide cohort study in Taiwan, 2000-2010 [J]. Epidemiol Psychiatr Sci, 2018, 27(2): 146-156. DOI: 10.1017/S2045796016000883.
- [17] Rajkumar AP, Horsdal HT, Wimberley T, et al. Endogenous and Antipsychotic-Related Risks for Diabetes Mellitus in Young People With Schizophrenia: A Danish Population-Based Cohort Study[J]. Am J Psychiatry, 2017, 174(7): 686-694. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16040442.
- [18] Liang CS, Bai YM, Hsu JW, et al. The Risk of Sexually Transmitted Infections Following First-Episode Schizophrenia Among Adolescents and Young Adults: A Cohort Study of 220 545 Subjects[J]. Schizophr Bull, 2020, 46(4): 795-803. DOI: 10.1093/schbul/sbz126.
- [19] Cotton CC, Farkas DK, Foskett N, et al. Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding and Gastroduodenal Ulcers in Persons With Schizophrenia: A Danish Cohort Study[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2019, 10(2): e00005. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000005.

- [20] Lee AMH, Ng CG, Koh OH, et al. Metabolic Syndrome in First Episode Schizophrenia, Based on the National Mental Health Registry of Schizophrenia (NMHR) in a General Hospital in Malaysia: A 10-Year Retrospective Cohort Study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(5): 933. DOI: 10.3390/ijerph15050933.
- [21] Lin CE, Chung CH, Chen LF, et al. Increased risk of dementia in patients with Schizophrenia: A population-based cohort study in Taiwan[J]. *Eur Psychiatry*, 2018, 53: 7-16. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.05.005.
- [22] Bitter I, Czobor P, Borsi A, et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study[J]. *Eur Psychiatry*, 2017, 45: 97-103. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.05.022.
- [23] Andersen KM, Petersen LV, Vestergaard M, et al. Premature mortality in persons with epilepsy and schizophrenia: A population-based nationwide cohort study[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1200-1208. DOI: 10.1111/epi.15158.
- [24] Hayes JF, Marston L, Walters K, et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014 [J]. *Br J Psychiatry*, 2017, 211(3): 175-181. DOI: 10.1192/bjp.bp.117.202606.
- [25] Kugathasan P, Stubbs B, Aagaard J, et al. Increased mortality from somatic multimorbidity in patients with schizophrenia: a Danish nationwide cohort study[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2019, 140(4): 340-348. DOI: 10.1111/acps.13076.
- [26] Fond G, Salas S, Pauly V, et al. End-of-life care among patients with schizophrenia and cancer: a population-based cohort study from the French national hospital database[J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(11): e583-e591. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30187-2.
- [27] Vangkilde A, Olsen L, Hoeffding LK, et al. Schizophrenia Spectrum Disorders in a Danish 22q11.2 Deletion Syndrome Cohort Compared to the Total Danish Population--A Nationwide Register Study[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(3): 824-831. DOI: 10.1093/schbul/sbv195.
- [28] Riglin L, Collishaw S, Richards A, et al. Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 4(1): 57-62. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30406-0.
- [29] Foley C, Heron EA, Harold D, et al. Identifying schizophrenia patients who carry pathogenic genetic copy number variants using standard clinical assessment: retrospective cohort study[J]. *Br J Psychiatry*, 2020, 216(5): 275-279. DOI: 10.1192/bjp.2019.262.
- [30] Martin J, Tilling K, Hubbard L, et al. Association of Genetic Risk for Schizophrenia With Nonparticipation Over Time in a Population-Based Cohort Study[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(12): 1149-1158. DOI: 10.1093/aje/kww009.
- [31] Wang LY, Chen SF, Chiang JH, et al. Autoimmune diseases are associated with an increased risk of schizophrenia: A nationwide population-based cohort study[J]. *Schizophr Res*, 2018, 202: 297-302. DOI: 10.1016/j.schres.2018.06.033.
- [32] Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 59: 253-259. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.09.008.
- [33] Wu Q, Dalman C, Karlsson H, et al. Childhood and Parental Asthma, Future Risk of Bipolar Disorder and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Population-Based Cohort Study[J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(2): 360-368. DOI: 10.1093/schbul/sby023.
- [34] Okkels N, Trabjerg B, Arendt M, et al. Traumatic Stress Disorders and Risk of Subsequent Schizophrenia Spectrum Disorder or Bipolar Disorder: A Nationwide Cohort Study [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(1): 180-186. DOI: 10.1093/schbul/sbw082.
- [35] Cheng YF, Chen VC, Yang YH, et al. Risk of schizophrenia among people with obsessive-compulsive disorder: A nationwide population-based cohort study[J]. *Schizophr Res*, 2019, 209: 58-63. DOI: 10.1016/j.schres.2019.05.024.
- [36] Dykxhoorn J, Hollander AC, Lewis G, et al. Risk of schizophrenia, schizoaffective, and bipolar disorders by migrant status, region of origin, and age-at-migration: a national cohort study of 1.8 million people[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(14): 2354-2363. DOI: 10.1017/S0033291718003227.
- [37] Kendler KS, Lönn SL, Sundquist J, et al. Smoking and schizophrenia in population cohorts of Swedish women and men: a prospective co-relative control study[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(11): 1092-1100. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15010126.
- [38] Khoury MJ. Planning for the Future of Epidemiology in the Era of Big Data and Precision Medicine[J]. *Am J Epidemiol*, 2015, 182(12): 977-979. DOI: 10.1093/aje/kwv228.
- [39] 李立明, 吕筠. 大型前瞻性人群队列研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(11): 1187-1189. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-6450.2015.11.001.
- Li LM, Lv Y. Large prospective cohort studies: a review and update[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(11): 1187-1189.
- [40] Manolio TA, Bailey-Wilson JE, Collins FS. Genes, environment and the value of prospective cohort studies[J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(10): 812-820. DOI: 10.1038/nrg1919.
- [41] Zhang H, Sun YM, Zhang DL, et al. Direct medical costs for patients with schizophrenia: a 4-year cohort study from health insurance claims data in Guangzhou city, Southern China[J]. *Int J Ment Health Syst*, 2018, 12: 72. DOI: 10.1186/s13033-018-0251-x.
- [42] 王慧, 陈培战, 张作文, 等. 我国人群队列研究的现状、机遇与挑战[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(11): 1016-1021. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-9624.2014.11.019.
- [43] 中华预防医学会. 大型人群队列终点事件长期随访技术规范(T/CPMA 002-2019) [J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(7): 748-752. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-6450.2019.07.002.
- Chinese Preventive Medicine Association. Technical Specification of Long-Term Follow-Up for End Point in Large Population-Based Cohort Study (T/CPMA 002-2019) [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(7): 748-752.

(收稿日期: 2020-05-23)

(本文编辑: 戚红丹)