

## · 论著 ·

# 首发精神分裂症患者住院时间延长的生物学影响因素及预测模型的构建与验证

任少宇 黄焱 董玲玲 谢清芳 赵黎萍 王继军

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(任少宇、王继军); 201999 上海市宝山区精神卫生中心(任少宇、黄焱、董玲玲、谢清芳、赵黎萍)

通信作者: 赵黎萍, Email: candyun76@163.com; 王继军, Email: jijunwang27@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.06.001

**【摘要】目的** 探讨首发精神分裂症患者住院时间延长的生物学影响因素, 构建预测模型并验证。**方法** 回顾性选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月于上海市宝山区精神卫生中心住院的 203 例精神分裂症患者为研究对象。收集患者治疗前及出院前 1 周内的人口学、生物学指标, 住院期间主要用药、血药浓度以及住院时间等资料。采用 Pearson 或 Spearman 相关分析检验不同用药患者的住院时间与 25 羟维生素 D<sub>3</sub> [(25(OH)D)] 的相关性。纳入预测模型的患者被分为训练集和测试集, LASSO 回归用于筛选多因素 Logistic 回归模型的变量, 对住院时间延长的独立危险因素应用列线图构建预测模型, 采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线分析评估预测模型。**结果** 共 155 例首发精神分裂症患者纳入预测模型分析, 按照 7:3 的比例随机分配至训练集(108 例)和测试集(47 例)。对患者治疗前及出院前 1 周内的指标进行随访, 结果显示, 与治疗前比较, 出院前 1 周内, 糖化血红蛋白、甘油三酯、脂蛋白、胱抑素 C、泌乳素、促甲状腺激素、25(OH)D 水平升高, 空腹血糖、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血钙、总三碘甲状腺原氨酸、总甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素和皮质醇水平下降; 免疫与炎症指标中, 降钙素原水平下降、免疫球蛋白 A 水平升高, 治疗前后各指标水平比较, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄( $OR=1.04$ , 95% $CI$ : 1.01 ~ 1.07,  $P=0.002$ )和 25(OH)D 水平( $OR=1.09$ , 95% $CI$ : 1.02 ~ 1.16,  $P=0.002$ )是住院时间延长的危险因素。构建住院时间延长的列线图预测模型, 训练集、测试集的 ROC 曲线下面积分别为 0.698、0.716。对于应用阿立哌唑的患者, 在治疗后 1 个月的阿立哌唑血药浓度与治疗前 25(OH)D 水平呈负相关( $r=-0.40$ ,  $P=0.027$ )。**结论** 本研究构建和验证了首发精神分裂症患者住院时间延长的预测模型, 且本列线图预测模型预测良好。年龄较大、较高的 25(OH)D 水平可能导致患者住院时间延长, 而较高的 25(OH)D 水平可能通过影响血药浓度从而延长住院时间。

**【关键词】** 精神分裂症; 住院时间; 延长; 列线图预测模型; 生物学; 影响因素

**基金项目:** 上海市宝山区科学技术委员会医学卫生项目(21-E-11)

**Biological influencing factors and prediction model construction and validation of prolonged length of stay in first-episode schizophrenia patients** Ren Shaoyu, Huang Yan, Dong Lingling, Xie Qingfang, Zhao Liping, Wang Jijun

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China (Ren SY, Wang JJ); Shanghai Baoshan Mental Health Center, Shanghai 201999, China (Ren SY, Huang Y, Dong LL, Xie QF, Zhao LP)

Corresponding authors: Zhao Liping, Email: candyun76@163.com; Wang Jijun, Email: jijunwang27@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the biological factors influencing the prolonged length of stay in first-episode schizophrenia patients, construct a predictive model, and validate it. **Methods** A total of 203 schizophrenia patients in Shanghai Baoshan Mental Health Center from January 2022 to December 2023 were retrospectively selected for the study. Variables such as demographic and biological indicators, primary medications during hospitalization, blood concentrations, and length of stay were collected from patients before

treatment and within one week before discharge. Pearson or Spearman correlation was used to analyze the correlation between length of stay and 25 hydroxyvitamin D [(25(OH)D)] in patients on different medications. The patients included in the prediction model were divided into a training set and a test set. LASSO regression was used to screen variables for the multifactor Logistic regression model. A predictive model was constructed by applying a nomogram to the independent risk factors for prolonged length of stay. Receiver operator characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analysis were used to evaluate the predictive model.

**Results** A total of 155 cases of first-episode schizophrenia were included in prediction model analysis and randomly assigned to training set (108 cases) and test set (47 cases) in a 7 : 3 ratio. Follow up on indicators of the patient before treatment and within one week before discharge showed that, the levels of glycated hemoglobin, triglycerides, lipoproteins, cystatin C, prolactin, thyroid stimulating hormone, and 25(OH)D increased, levels of fasting blood glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, blood calcium, total triiodothyronine, total thyroxine, free triiodothyronine, free thyroxine, and cortisol decreased, levels of procalcitonin decreased and levels of immunoglobulin A increased in immune and inflammatory indicators within one week before discharge compared with those before treatment, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Multifactorial Logistic regression analysis showed that age [ $OR=1.04$ , 95% $CI$  (1.01, 1.07),  $P=0.002$ ] and 25(OH)D level [ $OR=1.09$ , 95% $CI$  (1.02, 1.16),  $P=0.002$ ] were risk factors for prolonged length of stay, and the difference was statistically significant. The area under the ROC curve of the training set and test set of the nomogram prediction model for prolonged length of stay was 0.698 and 0.716, respectively. For patients who applied aripiprazole, aripiprazole blood concentrations at one month post-treatment were negatively correlated with pre-treatment 25(OH)D levels with a statistical difference ( $r=-0.40$ ,  $P=0.027$ ).

**Conclusions** This study constructs and validates a prediction model for prolonged length of stay in first-episode schizophrenia, and the nomogram prediction model performs well. Older, higher 25(OH)D levels may result in patients having longer hospital stays, and high 25(OH)D levels may prolong hospital stays by affecting blood concentrations.

**【Key words】** Schizophrenia; Length of stay; Prolong; Nomogram prediction model; Biology; Influencing factors

**Fund program:** Medical Health Project of Shanghai Baoshan District Science and Technology Committee (21-E-11)

精神分裂症给社会造成了严重的健康和精神卫生负担。精神分裂症患者通常表现为幻觉、妄想等阳性症状或情感淡漠、言语贫乏等阴性症状<sup>[1]</sup>。根据 2019 全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD) 数据显示, 精神分裂症的年龄标准化患病率为 16.31/10 万人<sup>[2]</sup>。一项荟萃分析显示精神分裂症患者相对健康人群的全因死亡(2.5 倍)、自杀相关死亡(10 倍)、自然死亡(7 倍) 的风险均增加<sup>[3]</sup>。精神分裂症是精神障碍中主要的住院负担来源<sup>[4-5]</sup>, 尽管住院治疗益处较多, 但较长的住院时间可能会适得其反<sup>[6]</sup>。因此, 临床医生对不同患者的预后进行精准判断十分重要。良好的预测模型可以对临床用药、预防不良结局进行指导。既往大多数研究更关注社会学变量, 忽视了生物学变量, 探讨生物学变量与住院时间之间联系的研究较少, 而这些生物学变量越来越多地被证明与疾病的发展和预后相关<sup>[7]</sup>。有研究表明炎症指标、代谢指标(包括一些激素水平) 与住院时间有关<sup>[7-8]</sup>, 但未对影响住院时间的生物学变量进行模型构建与验证。本研究拟纳入患者初治时炎症、代谢等生物学指标, 探索影响住院时间延长的生物学因素, 通过回顾性队列研究构建并验证住院时间延长生物学影响因素的预测模型。

## 对象与方法

### 一、研究对象

回顾性选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月于上海市宝山区精神卫生中心住院的 203 例精神分裂症患者为研究对象。由 2 名精神科高年资的主治医师使用 DSM-5<sup>[9]</sup> 进行精神分裂症的诊断。纳入标准: 年龄  $\geq 18$  岁; 汉族; 受教育年限  $\geq 9$  年; 首发精神分裂症患者。排除标准: 共病其他类型的精神疾病(如精神发育迟滞、强迫症、人格障碍等) 者; 共病存在酒精或药物滥用或物质依赖史者; 合并有脑器质性疾病或其他不稳定或严重躯体疾病者; 未出院者; 出院时症状未改善者[采用临床疗效总评量表(Clinical Global Impression, CGI) 评估患者症状改善情况, CGI 得分 1~3 分为“改善”<sup>[7]</sup>]。本研究获得上海市宝山区精神卫生中心研究伦理委员会审核批准[批件号: 2022-BSJW-LL-SL(2)]。

### 二、方法

1. 观察指标: 预测模型中的患者收集治疗前及出院前 1 周以内指标, 包括性别、年龄、慢性病、CRP、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)、

IL-6、降钙素原、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、补体3、补体4、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)、载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)、脂蛋白、血钙、胱抑素C、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、泌乳素、总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT3)、总甲状腺素(total thyroxine, TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、25羟基维生素D[25(OH)D]、皮质醇、醛固酮、血管紧张素Ⅱ及住院期间的用药、治疗1个月后血药浓度、住院时间。预测模型外的患者收集治疗前25(OH)D、治疗1个月后血药浓度、住院时间。

2. 统计学方法: 采用R(4.2.2)、SPSS 26.0统计软件进行统计学分析。纳入分析的变量缺失数据均少于30%, 对于缺失的变量, 应用R中的mice包进行多重填补。计量资料采用Shapiro-Wilk方法进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 同一患者出院前后比较采用配对样本 $t$ 检验。采用Pearson相关分析两变量之间的相关性。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示, 两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。采用Spearman相关分析两变量之间的相关性。计数资料用频数、百分数(%)表示, 组内比较采用Pearson卡方检验或Fisher确切概率法, 同一患者出院前后比较采用Wilcoxon符号秩检验。训练集中, 采用LASSO回归分析筛选与住院时间延长相关的变量, 对于有非零回归系数的变量则纳入多因素Logistic回归分析, 并建立列线图预测模型。采用受试者工作(receiver operating characteristic, ROC)曲线和校准曲线评估列线图的性能, 采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估在不同分线下患者应用此模型的净收益。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 研究对象基本特征: 203例首发精神分裂症患者中, 185例在治疗后症状缓解出院, 155例(其中住院时间延长86例)纳入预测模型分析, 30例用于其他分析与验证。将患者按照7:3的比例随机分

配至训练集( $n=108$ )、测试集( $n=47$ )。训练集和测试集基线特征比较见表1。两组性别比例、年龄、慢性病(包括糖尿病、高血压、高脂血症、甲状腺功能减退)、生物学变量(包括代谢、免疫、炎症等指标)比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。两组患者入院后的用药情况及住院时间比较见表2。两组住院时间、住院时间延长患者占比、用药情况比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

2. 首发精神分裂症患者治疗前后各指标变化情况: 对患者治疗前及出院前1周内的指标进行随访, 结果显示, 与治疗前比较, 出院前1周内, HbA1c、甘油三酯、脂蛋白、胱抑素C、泌乳素、TSH、25(OH)D水平升高, 空腹血糖、总胆固醇、HDL、LDL、血钙、TT3、TT4、FT3、FT4和皮质醇水平下降; 免疫与炎症指标中, 降钙素原水平下降、IgA水平升高, 治疗前后各指标水平比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。治疗前后CRP、SAA、IL-6、IgM、IgG、补体3、补体4、ApoA1、ApoB、ApoE、HCY、醛固酮、血管紧张素Ⅱ水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。见表3。

3. 首发精神分裂症患者住院时间延长风险预测模型: 根据既往研究, 定义住院时间延长为 $> 60$  d<sup>[10]</sup>。本研究纳入了35个与住院时间延长潜在相关的影响因素(表1)。训练集中, 这些变量通过LASSO回归降维筛选出具有代表性的变量, 10倍交叉验证选择最合适的 $\lambda$ 参数, 本研究中 $\lambda = 0.089$ 时交叉验证误差最小(图1A、B)。LASSO回归分析提示年龄和25(OH)D水平是住院时间延长的危险因素。多因素Logistic回归分析结果显示, 年龄( $OR=1.04$ , 95%CI: 1.01 ~ 1.07,  $P=0.002$ )和25(OH)D( $OR=1.09$ , 95%CI: 1.02 ~ 1.16,  $P=0.002$ )是首发精神分裂症患者住院时间延长的危险因素。对住院时间延长风险构建列线图预测模型(图1C), 训练集AUC为0.698(图1D), 测试集AUC为0.716(图1E); 图1F(训练集)和图1G(测试集)展示了实际风险与预测风险的良好相关性; 图1H的DCA证明了训练集中当住院时间延长风险为20% ~ 60%时, 此列线图预测模型具有良好的净收益; 图1I的DCA证明了测试集中当住院时间延长风险为20% ~ 80%时, 此列线图预测模型具有良好的净收益。

4. 首发精神分裂症患者25(OH)D水平、治疗药物与住院时间相关性分析: 以上结果提示延长的住院时间与治疗前较高的25(OH)D水平有关, 且既往研究表明维生素D能够影响精神分裂症患者的血药浓度<sup>[11]</sup>, 因此本研究推测25(OH)D可能通过降

表 1 训练集和测试集首发精神分裂症患者基线特征比较

| 项目                                     | 训练集(n=108)              | 测试集(n=47)              | $\chi^2/ Z /t$ 值 | P 值                |
|----------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|--------------------|
| 性别 [例(%)]                              |                         |                        |                  |                    |
| 男                                      | 58(53.70)               | 24(51.06)              | 0.092            | 0.762              |
| 女                                      | 50(46.30)               | 23(48.94)              |                  |                    |
| 年龄 [岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]           | 41.00(31.30, 55.80)     | 40.00(31.00, 49.00)    | -0.284           | 0.776              |
| 合并慢性病 [例(%)]                           | 8(7.4)                  | 5(10.6)                | 0.124            | 0.725              |
| 糖尿病                                    | 4(3.7)                  | 2(4.3)                 | 0.001            | 1.000              |
| 高血压                                    | 6(5.6)                  | 3(6.4)                 | 0.001            | 1.000              |
| 高脂血症                                   | 0(0)                    | 1(2.1)                 | -                | 0.303 <sup>a</sup> |
| 甲状腺功能减退                                | 0(0)                    | 1(2.1)                 | -                | 0.303 <sup>a</sup> |
| CRP [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]       | 1.18(0.50, 5.12)        | 2.20(0.50, 5.15)       | -0.294           | 0.769              |
| HbA1c [% , $M(P_{25}, P_{75})$ ]       | 5.50(5.20, 5.78)        | 5.60(5.20, 6.00)       | -0.652           | 0.515              |
| SAA [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]       | 5.00(5.00, 5.00)        | 5.00(5.00, 11.00)      | -1.338           | 0.181              |
| IL-6 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]       | 9.30(4.60, 26.60)       | 14.40(7.10, 30.70)     | -1.190           | 0.234              |
| PCT [ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]      | 0.09(0.03, 0.19)        | 0.13(0.03, 0.21)       | -0.857           | 0.392              |
| IgA [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]        | 1.47(1.19, 2.24)        | 1.63(1.24, 2.18)       | -0.763           | 0.445              |
| IgM [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]        | 0.98(0.63, 1.56)        | 0.97(0.61, 1.56)       | -0.078           | 0.938              |
| IgG [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]        | 12.41(10.00, 14.81)     | 11.99(8.86, 14.88)     | -0.520           | 0.603              |
| C3 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]         | 1.21(0.96, 1.77)        | 1.25(0.90, 1.75)       | -0.021           | 0.983              |
| C4 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]         | 0.31(0.26, 0.35)        | 0.33(0.26, 0.37)       | -1.140           | 0.254              |
| FBG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]     | 5.11(4.58, 5.97)        | 5.19(4.64, 5.94)       | -0.461           | 0.645              |
| TG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]      | 1.21(0.93, 1.66)        | 1.40(1.08, 2.01)       | -1.688           | 0.091              |
| TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )          | 5.21 $\pm$ 1.20         | 5.14 $\pm$ 1.19        | 0.322            | 0.748              |
| HDL [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]     | 1.50(1.24, 1.79)        | 1.46(1.19, 1.70)       | -0.973           | 0.330              |
| LDL [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]     | 2.83(2.24, 3.43)        | 2.82(2.37, 3.30)       | -0.167           | 0.667              |
| ApoA1 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]      | 1.40(1.14, 1.69)        | 1.38(1.15, 1.65)       | -0.864           | 0.387              |
| ApoB (g/L, $\bar{x} \pm s$ )           | 1.08 $\pm$ 0.28         | 1.08 $\pm$ 0.31        | 0.055            | 0.956              |
| ApoE [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]      | 41.75(32.63, 49.28)     | 40.90(34.10, 52.20)    | -0.105           | 0.916              |
| 脂蛋白 [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]       | 104.50(42.00, 217.25)   | 133.00(63.00, 325.00)  | -1.273           | 0.203              |
| 血钙 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )          | 2.40 $\pm$ 0.16         | 2.36 $\pm$ 0.14        | 1.451            | 0.149              |
| Cys-C [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]     | 0.80(0.72, 0.93)        | 0.80(0.74, 0.91)       | -0.485           | 0.628              |
| HCY [μmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]     | 14.50(12.15, 17.70)     | 14.60(11.70, 18.70)    | -0.129           | 0.898              |
| PRL [μIU/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]     | 618.00(366.43, 1170.68) | 538.10(353.60, 979.70) | -0.389           | 0.697              |
| TT3 [ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]      | 1.12(0.98, 1.21)        | 1.06(0.94, 1.17)       | -1.731           | 0.083              |
| TT4 [μg/dl, $M(P_{25}, P_{75})$ ]      | 8.64(7.53, 10.12)       | 8.16(6.85, 9.42)       | -1.795           | 0.073              |
| FT3 [pmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]     | 4.93(4.44, 5.53)        | 5.07(4.32, 5.53)       | -0.086           | 0.932              |
| FT4 [pmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]     | 18.45(16.22, 21.94)     | 19.52(15.80, 21.82)    | -0.195           | 0.846              |
| TSH [μIU/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]     | 2.19(1.32, 3.05)        | 2.18(1.50, 3.19)       | -0.477           | 0.633              |
| 25(OH)D [μg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]   | 31.08(24.58, 36.02)     | 30.05(24.95, 35.35)    | -0.080           | 0.936              |
| 皮质醇 [μg/dl, $M(P_{25}, P_{75})$ ]      | 17.30(13.42, 20.79)     | 18.38(13.17, 26.07)    | -0.905           | 0.365              |
| 醛固酮 [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]      | 98.68(85.39, 137.56)    | 109.54(85.34, 156.82)  | -0.718           | 0.473              |
| 血管紧张素 II [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ] | 89.89(79.60, 103.69)    | 92.08(85.59, 104.24)   | -1.162           | 0.245              |

注: CRP C 反应蛋白; HbA1c 糖化血红蛋白; SAA 血清淀粉样蛋白 A; IL-6 白细胞介素 6; PCT 降钙素原; IgA 免疫球蛋白 A; IgM 免疫球蛋白 M; IgG 免疫球蛋白 G; C3 补体 3; C4 补体 4; FBG 空腹血糖; TG 甘油三酯; TC 总胆固醇; HDL 高密度脂蛋白; LDL 低密度脂蛋白; ApoA1 载脂蛋白 A1; ApoB 载脂蛋白 B; ApoE 载脂蛋白 E; Cys-C 胱抑素 C; HCY 同型半胱氨酸; PRL 泌乳素; TT3 三碘甲状腺原氨酸; TT4 总甲状腺素; FT3 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4 游离甲状腺素; TSH 促甲状腺激素; 25(OH)D 25 羟基维生素 D; <sup>a</sup>采用 Fisher 确切概率法

低血药浓度从而影响药物治疗效果导致住院时间延长。通过分析不同用药患者入院时 25(OH)D 水平与住院时间的相关性,发现应用阿立哌唑治疗患者, 25(OH)D 水平与住院时间呈正相关( $r=0.65$ ,  $P=0.029$ ); 而应用其他药物的患者, 如利培酮( $r=-0.24$ ,  $P=0.140$ )、奥氮平( $r=-0.16$ ,  $P=0.215$ )、氯氮平

( $r=0.54$ ,  $P=0.211$ )、氨磺必利( $r=-0.22$ ,  $P=0.546$ )、帕利哌酮( $r=-0.37$ ,  $P=0.196$ )、氟哌啶醇( $r=-0.34$ ,  $P=0.574$ )、喹硫平( $r=0.12$ ,  $P=0.746$ )等, 25(OH)D 水平与住院时间均无明显相关性( $P>0.05$ )。选择预测模型外纳入的 30 例应用阿立哌唑的患者, 分析治疗前 25(OH)D 水平与治疗 1 个月后阿立哌唑血药浓度的关系,

表 2 训练集和测试集首发精神分裂症患者住院情况及用药情况比较

| 项目                              | 训练集(n=108)           | 测试集(n=47)            | Z/ $\chi^2$ 值 | P 值                |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------------|--------------------|
| 住院时间 [ d, $M(P_{25}, P_{75})$ ] | 68.00(42.00, 105.00) | 75.00(41.00, 124.00) | -1.084        | 0.278              |
| 住院时间延长 [ 例(%) ]                 | 58(53.7)             | 28(59.6)             | 0.047         | 0.499              |
| 用药情况 [ 例(%) ]                   |                      |                      |               |                    |
| 利培酮                             | 27(25.0)             | 11(23.4)             | 0.045         | 0.832              |
| 奥氮平                             | 47(43.5)             | 16(34.0)             | 1.219         | 0.270              |
| 氯氮平                             | 3(2.8)               | 4(8.5)               | 1.344         | 0.246              |
| 喹硫平                             | 7(6.5)               | 3(6.4)               | 0.001         | 1.000              |
| 阿立哌唑                            | 8(7.4)               | 3(6.4)               | 0.001         | 1.000              |
| 氨磺必利                            | 7(6.5)               | 3(6.4)               | 0.001         | 1.000              |
| 齐拉西酮                            | 0(0)                 | 1(2.1)               | -             | 0.303 <sup>a</sup> |
| 布南色林                            | 1(0.9)               | 1(2.1)               | -             | 0.516 <sup>a</sup> |
| 帕利哌酮                            | 10(9.3)              | 4(8.5)               | 0.001         | 1.000              |
| 哌罗匹隆                            | 1(0.9)               | 2(4.3)               | -             | 0.218 <sup>a</sup> |
| 氯丙嗪                             | 3(2.8)               | 1(2.1)               | 0.001         | 1.000              |
| 氟哌啶醇                            | 3(2.8)               | 2(4.3)               | 0.001         | 1.000              |
| 丙戊酸钠                            | 11(10.2)             | 6(12.8)              | 0.223         | 0.636              |
| 碳酸锂                             | 0(0)                 | 2(4.3)               | -             | 0.091 <sup>a</sup> |
| 氟伏沙明                            | 1(0.9)               | 1(2.1)               | -             | 0.516 <sup>a</sup> |

注：<sup>a</sup>采用 Fisher 确切概率法

结果显示, 治疗 1 个月后 30 例阿立哌唑血药浓度与 25(OH)D 水平成呈负相关( $r=-0.40, P=0.027$ )。

讨 论

精神疾病患者的住院时间一直是研究者关注的问题。长期住院不仅损害患者的健康, 也对社会造成严重的经济负担。Bian 等<sup>[12]</sup>研究认为精神分裂症患者的合适住院时间为 20 ~ 50 d, 这种情况下能促进患者日常生活功能的恢复。本中心精神分裂症患者的中位住院时间训练集为 68.00 d, 测试集为 75.00 d, 较推荐时间长, 因此探索住院时间延长的分析概念因素十分有必要。

本研究发现较高的年龄、较高的 25(OH)D 水平为首发精神分裂症患者住院时间延长的风险因素; 同时, 应用阿立哌唑的患者中, 较高的 25(OH)D 水平与较低的血药浓度(治疗 1 个月后)和住院时间延长有关。相关研究表明较高年龄与住院时间延长有关<sup>[13]</sup>。除了精神分裂症, 较高年龄的感染性疾病<sup>[14-15]</sup>和手术患者<sup>[16-17]</sup>均具有较长的住院时间。本研究还发现基线 25(OH)D 水平可能影响住院时间。维生素 D 是一种脂溶性的类固醇激素<sup>[18]</sup>, 血浆 25(OH)D 水平是评估机体维生素 D 状态的主要指标<sup>[19]</sup>, 维生素 D 不仅与骨发育有关, 而且对神经发育也有着重要作用<sup>[20]</sup>。难治性抑郁患者具有较低的 25(OH)D 水平<sup>[21]</sup>, PD、AD 患者较无其他并发症患者具有更低

的 25(OH)D 水平<sup>[22-23]</sup>。精神分裂症患者维生素 D 缺乏的风险较高<sup>[24]</sup>, 说明维生素 D 可能对精神分裂症具有保护作用。然而在本研究中, 较高的维生素 D 水平未显示出良好的结局。一项研究报道维生素 D 水平与抗精神病药物血药浓度呈负相关, 该研究发现阿立哌唑、喹硫平受维生素 D 影响最大<sup>[11]</sup>。本研究发现阿立哌唑血药浓度与基线 25(OH)D 水平相关, 而喹硫平及其他药物血药浓度则与 25(OH)D 水平无关。可能的原因是阿立哌唑主要由细胞色素 P450 3A4 酶代谢<sup>[25]</sup>, 而维生素 D 能促进这一酶对阿立哌唑的代谢, 从而导致血药浓度降低。

Cheng 等<sup>[7]</sup>研究发现未婚状态、异常的 TSH 水平与精神分裂症住院时间延长有关。一项横断面研究也探索了精神分裂症患者住院时间有关的因素, 结果发现既往住院、住院方式(自愿、强制)、睡眠持续时间、社会支持与住院时间有关<sup>[26]</sup>。本研究结果与以上研究结果不同可能是由于研究对住院时间延长定义及患者纳入标准不同, 本研究纳入的为首发精神分裂症患者, 且更强调生物学指标的预测作用, 住院时间延长的截断值也比以上 2 项研究更大。

TSH 已被广泛认为与精神分裂症及精神分裂症患者的住院时间有关。既往研究表明, 甲状腺功能亢进患者出现精神病性症状的风险更高; 相反, 甲状腺功能减退患者更有可能出现精神分裂症的阴性症状<sup>[27-28]</sup>。与 TSH 水平正常患者比较, TSH 水平异

表 3 首发精神分裂症患者治疗前后各指标水平比较

| 项目                                              | 治疗前                     | 出院前 1 周                  | Z/t 值  | P 值     |
|-------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------|---------|
| CRP [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                | 1.52(0.50, 5.12)        | 0.88(0.50, 5.87)         | -0.121 | 0.904   |
| HbA1c [% , $M(P_{25}, P_{75})$ ]                | 5.50(5.20, 5.80)        | 5.70(5.30, 6.00)         | -2.598 | 0.009   |
| SAA [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                | 5.00(5.00, 6.73)        | 5.00(5.00, 6.10)         | -0.553 | 0.580   |
| IL-6 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                | 9.70(4.80, 28.10)       | 12.10(6.10, 23.50)       | -0.939 | 0.348   |
| PCT [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]               | 0.10(0.03, 0.21)        | 0.06(0.03, 0.14)         | -3.074 | 0.002   |
| IgA [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                 | 1.56(1.20, 2.23)        | 1.82(1.32, 2.32)         | -2.814 | 0.005   |
| IgM [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                 | 0.97(0.62, 1.56)        | 0.92(0.67, 1.45)         | -0.687 | 0.492   |
| IgG [g/L, $M(P_{25}, P_{75})/(\bar{x} \pm s)$ ] | 12.31(9.82, 14.88)      | 12.78 $\pm$ 3.98         | -0.578 | 0.564   |
| C3 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                  | 1.24(0.94, 1.75)        | 1.15(1.01, 1.54)         | -1.266 | 0.206   |
| C4 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                  | 0.31(0.26, 0.36)        | 0.29(0.24, 0.41)         | -0.427 | 0.669   |
| FBG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]              | 5.16(4.59, 5.97)        | 4.72(4.30, 5.17)         | -5.070 | < 0.001 |
| TG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]               | 1.26(0.93, 1.79)        | 1.57(1.12, 1.98)         | -3.584 | < 0.001 |
| TC [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]               | 4.99(4.34, 5.93)        | 4.71(4.15, 5.48)         | -2.298 | 0.022   |
| HDL [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]              | 1.47(1.24, 1.77)        | 1.33(1.15, 1.65)         | -3.023 | 0.003   |
| LDL [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]              | 2.83(2.34, 3.41)        | 2.57(2.19, 3.09)         | -2.683 | 0.007   |
| ApoA1(g/L, $\bar{x} \pm s$ )                    | 1.42 $\pm$ 0.38         | 1.44 $\pm$ 0.37          | -0.557 | 0.578   |
| ApoB(g/L, $\bar{x} \pm s$ )                     | 1.07 $\pm$ 0.29         | 1.09 $\pm$ 0.32          | -0.229 | 0.819   |
| ApoE [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]               | 41.6(33.20, 50.10)      | 41.90(31.80, 51.20)      | -0.306 | 0.760   |
| 脂蛋白 [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                | 115.00(51.00, 243.00)   | 141.00(71.00, 314.00)    | -3.105 | 0.002   |
| 血钙(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )                    | 2.39 $\pm$ 0.15         | 2.34 $\pm$ 0.12          | 3.460  | 0.001   |
| Cys-C [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]              | 0.80(0.72, 0.93)        | 0.85(0.75, 0.98)         | -2.428 | 0.015   |
| HCY [μmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]              | 14.50(12.10, 17.90)     | 14.00(11.70, 17.70)      | -0.647 | 0.518   |
| PRL [μIU/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]              | 592.50(353.60, 1049.80) | 1237.20(816.30, 2046.90) | -7.063 | < 0.001 |
| TT3 [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]               | 1.09(0.97, 1.21)        | 0.96(0.87, 1.15)         | -6.550 | < 0.001 |
| TT4 [μg/dl, $M(P_{25}, P_{75})$ ]               | 8.58(7.35, 9.91)        | 7.11(6.27, 8.29)         | -7.478 | < 0.001 |
| FT3(pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )                   | 4.99 $\pm$ 0.86         | 4.14 $\pm$ 0.88          | 9.279  | < 0.001 |
| FT4 [pmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]              | 18.60(16.05, 21.82)     | 16.26(12.79, 18.95)      | -5.442 | < 0.001 |
| TSH [μIU/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]              | 2.18(1.40, 3.05)        | 2.78(1.97, 3.96)         | -4.125 | < 0.001 |
| 25(OH)D [μg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]            | 31.08(24.64, 35.55)     | 32.57(26.76, 37.43)      | -3.068 | 0.002   |
| 皮质醇 [μg/dl, $M(P_{25}, P_{75})$ ]               | 17.30(13.42, 23.24)     | 15.72(10.87, 19.99)      | -3.714 | < 0.001 |
| 醛固酮 [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]               | 100.47(85.39, 147.73)   | 100.58(78.98, 136.78)    | -1.591 | 0.112   |
| 血管紧张素 II [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]          | 90.25(83.44, 104.24)    | 88.21(83.01, 98.67)      | -0.109 | 0.913   |

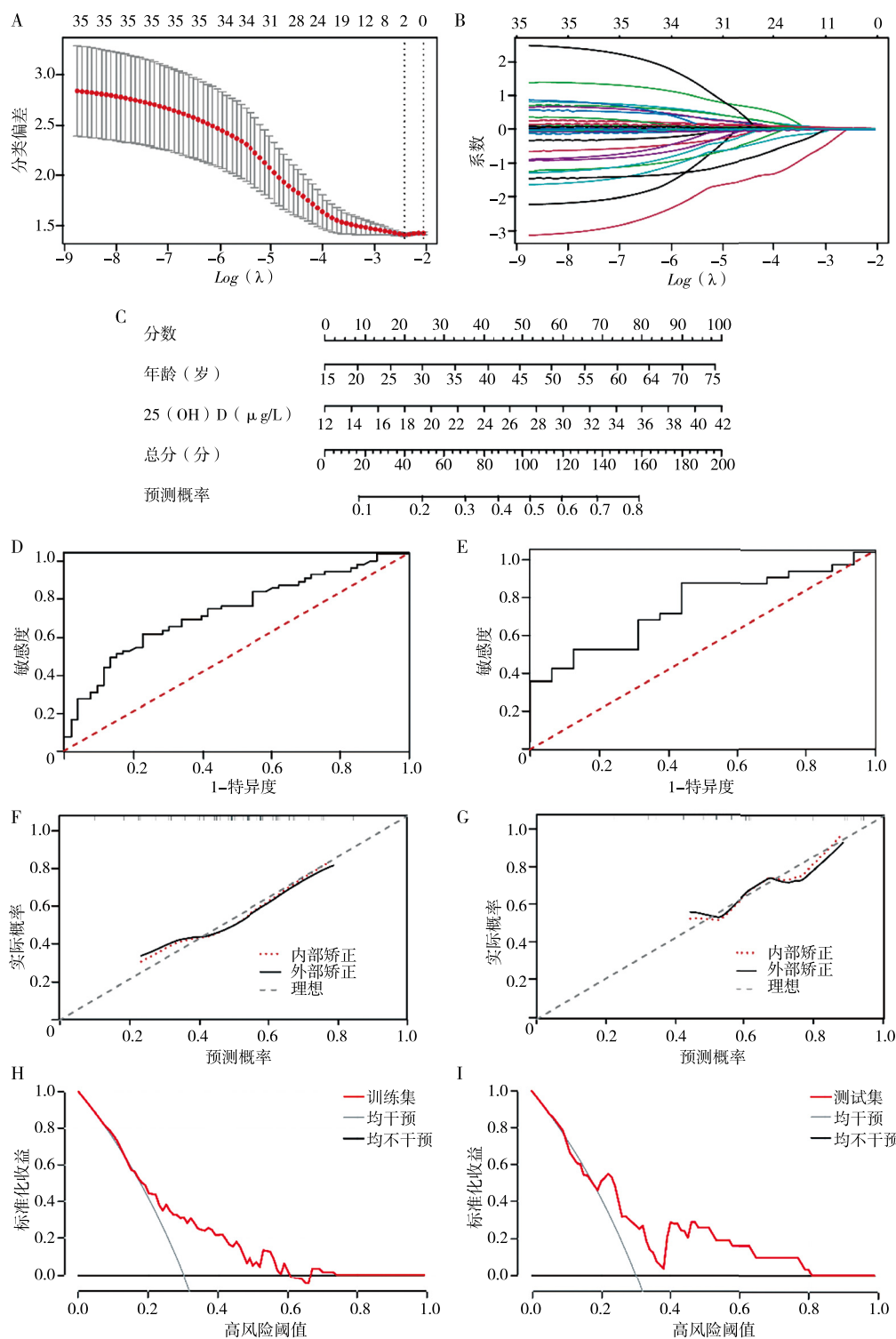
注: CRP C反应蛋白; HbA1c 糖化血红蛋白; SAA 血清淀粉样蛋白A; IL-6 白细胞介素6; PCT 降钙素原; IgA 免疫球蛋白A; IgM 免疫球蛋白M; IgG 免疫球蛋白G; C3 补体3; C4 补体4; FBG 空腹血糖; TG 甘油三酯; TC 总胆固醇; HDL 高密度脂蛋白; LDL 低密度脂蛋白; ApoA1 载脂蛋白A1; ApoB 载脂蛋白B; ApoE 载脂蛋白E; Cys-C 胱抑素C; HCY 同型半胱氨酸; PRL 泌乳素; TT3 总三碘甲状腺原氨酸; TT4 总甲状腺素; FT3 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4 游离甲状腺素; TSH 促甲状腺激素; 25(OH)D 25 羟基维生素 D

常的精神分裂症患者不仅患甲状腺疾病的风险更高,而且出现精神症状的风险也更高。此外,考虑到许多抗精神病药物对甲状腺有不良作用<sup>[29-30]</sup>,初始TSH异常患者的病情可能会因抗精神病药物的不良反应而恶化,加重精神病性症状或阴性症状,从而延长精神分裂症患者的住院时间,甚至导致其他临床问题。本研究发现治疗后患者TSH水平增加,而TT3、TT4、FT3、FT4水平降低,但未发现TSH与精神分裂症患者的住院时间存在明显相关。

本研究局限性:(1)本研究为一项单中心回顾性研究,因此研究结果可能存在一定偏差。(2)本研究主要关注的是生物学因素,较少涉及社会学因素。

纳入LASSO回归的变量包含的是患者住院时检测的指标,一些潜在可能影响住院时间的指标由于未检测则未被纳入分析。(3)本研究仅随访患者阿立哌唑治疗后1个月的血药浓度,而长期的血药浓度未被记录。同时,仅基线25(OH)D水平被随访,患者用药1个月后25(OH)D水平未被记录。(4)预测模型的验证为内部验证,未进行外部验证。因此,多因素、多中心、前瞻性研究是未来的研究方向。

综上所述,本研究对首发精神分裂症患者的住院时间延长生物学影响因素进行预测模型构建与验证,结果显示,本研究构建的列线图预测模型预测良好,较高的年龄与较高的25(OH)D水平可能导致



注：A为LASSO回归交叉验证曲线；B为出院时间延长的危险因素LASSO系数路径图；C为出院时间延长风险预测列线图模型；D为训练集列线图ROC曲线(AUC为0.698)；E为测试集列线图ROC曲线(AUC为0.716)；F为训练集列线图校准曲线；G为测试集列线图校准曲线；H为训练集列线图决策曲线；I为测试集列线图决策曲线；ROC受试者工作特征曲线；AUC曲线下面积；DCA决策曲线分析

图1 首发精神分裂症患者住院时间延长风险列线图预测模型构建与验证

住院时间延长风险；对于具有较高25(OH)D水平的患者，应用阿立哌唑治疗可能会由于血药浓度不足而延长住院时间，因此可以通过增加阿立哌唑剂量

或改变药物种类降低住院时间延长的风险。值得注意的是，以上推测需要更多的前瞻性、多中心试验进行验证。

**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** 研究实施、数据收集与分析、文章撰写为任少宇, 数据收集为黄焱、董玲玲、谢清芳, 研究设计、指导为赵黎萍、王继军

### 参 考 文 献

- [1] Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: newly emerging measurements, pathways, and treatments[J]. *Schizophr Res*, 2023, 258: 71-77. DOI: 10.1016/j.schres.2023.07.010.
- [2] Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019 [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(12): 5319-5327. DOI: 10.1038/s41380-023-02138-4.
- [3] Correll CU, Solmi M, Croatto G, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors[J]. *World Psychiatry*, 2022, 21(2): 248-271. DOI: 10.1002/wps.20994.
- [4] Xiao Y, Yu Y, Zhou Z, et al. Hospital spending and length of hospital stay for mental disorders in Hunan, China[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14968. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14968.
- [5] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia[J]. *Lancet*, 2022, 399(10323): 473-486. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X.
- [6] Wang W, Du J, Li S, et al. Demographic, clinical and biochemical correlates of the length of stay for different polarities in Chinese inpatients with bipolar disorder: a real-world study[J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17: 1135403. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1135403.
- [7] Cheng P, Wang L, Xu L, et al. Factors related to the length of stay for patients with schizophrenia: a retrospective study[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 818254. DOI: 10.3389/fpsy.2021.818254.
- [8] Melody M, Rahman ZA, Saunders H, et al. C-reactive protein and ferritin levels and length of intensive care unit stay in patients with B-cell lymphomas treated with axicabtagene ciloleucel[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2021, 14(2): 141-146. DOI: 10.1016/j.hemonc.2020.09.004.
- [9] DSM-5: diagnosis of mental disorders[J]. *Lancet*, 2010, 376(9739): 390. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61204-4.
- [10] Shinjo D, Tachimori H, Sakurai K, et al. Factors affecting prolonged length of stay in psychiatric patients in Japan: a retrospective observational study[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 71(8): 542-553. DOI: 10.1111/pcn.12521.
- [11] Gaebler AJ, Finner-Prével M, Lammertz S, et al. The negative impact of vitamin D on antipsychotic drug exposure may counteract its potential benefits in schizophrenia[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(7): 3193-3200. DOI: 10.1111/bcp.15223.
- [12] Bian Y, Lin C, Yang F, et al. The optimal length of hospitalization for functional recovery of schizophrenia patients, a real-world study in Chinese people[J]. *Psychiatr Q*, 2019, 90(3): 661-670. DOI: 10.1007/s1126-019-09658-9.
- [13] Barruel D, Perozziello A, Lefèvre H, et al. Predictors of the length of stay in psychiatric inpatient units: a retrospective study for the Paris Psychiatry Hospital Group[J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1463415. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1463415.
- [14] Markovich A, Ronen O. Factors predicting length of stay in patients hospitalized for acute parotitis[J]. *J Investig Med*, 2021, 69(2): 388-392. DOI: 10.1136/jim-2020-001506.
- [15] O'Brien KJ, Snapp KR, Dugan AJ, et al. Risk factors affecting length of stay in patients with deep neck space infection[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(9): 2133-2137. DOI: 10.1002/lary.28367.
- [16] Lundgren ME, Detwiler AN, Lamping JW, et al. Effect of instrumented spine surgery on length of stay[J]. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, 2023, 7(5): e22.00231. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-22-00231.
- [17] Bert F, Kakaa O, Corradi A, et al. Predicting length of stay and discharge destination for surgical patients: a cohort study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24). DOI: 10.3390/ijerph17249490.
- [18] Liu J, Song Y, Wang Y, et al. Vitamin D/vitamin D receptor pathway in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(11): 1145-1157. DOI: 10.1080/14728222.2023.2274099.
- [19] Castano L, Madariaga L, Grau G, et al. 25(OH)Vitamin D deficiency and calcifediol treatment in pediatrics[J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1854. DOI: 10.3390/nu14091854.
- [20] Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, et al. Vitamin D and the nervous system[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(9): 827-835. DOI: 10.1080/01616412.2019.1622872.
- [21] Grudet C, Lindqvist D, Malm J, et al. 25(OH)D levels are decreased in patients with difficult-to-treat depression[J]. *Compr Psychoneuroendocrinol*, 2022, 10: 100126. DOI: 10.1016/j.cpnec.2022.100126.
- [22] Wu H, Khuram Raza H, Li Z, et al. Correlation between serum 25(OH)D and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 100: 192-195. DOI: 10.1016/j.jocn.2022.04.015.
- [23] Bivona G, Lo Sasso B, Iacolino G, et al. Standardized measurement of circulating vitamin D [25(OH)D] and its putative role as a serum biomarker in Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 497: 82-87. DOI: 10.1016/j.cca.2019.07.022.
- [24] Cui X, McGrath JJ, Burne T, et al. Vitamin D and schizophrenia: 20 years on[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(7): 2708-2720. DOI: 10.1038/s41380-021-01025-0.
- [25] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2): 9-62. DOI: 10.1055/s-0043-116492.
- [26] Veleleku A, Papathanasiou IV, Alikari V, et al. Factors influencing the duration of hospitalization of patients with schizophrenia[J]. *Med Pharm Rep*, 2022, 95(3): 290-299. DOI: 10.15386/mpr-2144.
- [27] Snaboon T, Khemkha A, Chaiyaumporn C, et al. Psychosis as the first presentation of hyperthyroidism[J]. *Intern Emerg Med*, 2009, 4(4): 359-360. DOI: 10.1007/s11739-009-0259-y.
- [28] MacDonald AW, Schulz SC. What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain[J]. *Schizophr Bull*, 2009, 35(3): 493-508. DOI: 10.1093/schbul/sbp017.
- [29] Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2011, 34(6): 248-255. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31823429a7.
- [30] Barbesino G. Drugs affecting thyroid function[J]. *Thyroid*, 2010, 20(7): 763-770. DOI: 10.1089/thy.2010.1635.

(收稿日期: 2024-08-14)

(本文编辑: 王影)