

长期住院的精神分裂症患者糖脂代谢变化轨迹： 一项真实世界研究

叶小英^{1,2}, 陶卫群^{1,2}, 张晴晴², 杨颖佳², 谢新晖³, 杨斌让^{4*}

(1. 汕头大学医学院, 广东 汕头 515041;

2. 深圳市精神卫生中心/深圳市康宁医院, 广东 深圳 518020;

3. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060;

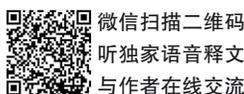
4. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518034

*通信作者: 杨斌让, E-mail: Ybinrang@163.com)

【摘要】 目的 描绘长期住院的精神分裂症患者糖脂代谢变化轨迹。方法 纳入2014年-2022年在深圳市康宁医院住院、符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)精神分裂症诊断标准的患者为研究对象,对患者进行基于真实世界的纵向糖代谢(空腹血糖、糖化血红蛋白、C-肽)和脂代谢(甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总胆固醇)随访数据的观察。访视频率为每年1次,共随访8年,总访视次数为9次。结果 糖代谢指标方面,空腹血糖水平在第7次访视时降为4.87 mmol/L,低于基线水平($P<0.01$);糖化血红蛋白在第9次访视时为6.08%,高于基线水平($P<0.05$);C-肽水平在第7次访视时为3.14 ng/mL,高于基线水平($P<0.01$)。脂代谢指标方面,从第2次访视开始,高密度脂蛋白水平均低于基线水平(P 均 <0.01),其后基本稳定;总胆固醇水平在最后3次访视时分别为4.06、4.07、3.95 mmol/L,均低于基线水平(P 均 <0.01)。结论 长期住院的精神分裂症患者糖脂代谢指标在8年随访期间的变化总体较平稳。

【关键词】 精神分裂症;长期住院患者;糖代谢;脂代谢;真实世界研究

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20230218003

Trajectories of glucose and lipid metabolism of schizophrenic patients in long-term hospitalization: a real-world study

Ye Xiaoying^{1,2}, Tao Weiqun^{1,2}, Zhang Qingqing², Yang Yingjia², Xie Xinhui³, Yang Binrang^{4*}

(1. Shantou University Medical College, Shantou 515041, China;

2. Shenzhen Mental Health Center/Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518020, China;

3. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

4. Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518034, China

*Corresponding author: Yang Binrang, E-mail: Ybinrang@163.com)

【Abstract】 **Objective** To picture the trajectory of changes in glucose and lipid metabolism among schizophrenic patients in long-term hospitalization. **Methods** A total of 109 inpatients of Shenzhen Kangning Hospital from 2014 to 2022, who were diagnosed with schizophrenia based on the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) criteria, were recruited as subjects. Real-world follow-up data on longitudinal glucose metabolism (fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, C-peptide) and lipid metabolism (triglycerides, low density lipoprotein, high density lipoprotein, total cholesterol) were observed. The frequency of visit was once a year, with a total of 9 visits over 8 years. **Results** In terms of glucose metabolism parameters, fasting blood glucose level decreased to 4.87 mmol/L at the 7th visit, lower than the baseline level ($P<0.01$). Glycated hemoglobin level was 6.08% at the 9th visit, higher than the baseline level ($P<0.05$). C-peptide level was 3.14 ng/mL at the 7th visit, higher than the baseline level ($P<0.01$). As for the trajectory of lipid metabolism parameters, high-density lipoprotein level were significantly lower than baseline level at the second visit ($P<0.01$) and stayed basically stable thereafter. Total cholesterol levels at the last three visits were 4.06, 4.07 and 3.95 mmol/L, respectively, all lower than the baseline level ($P<0.01$). **Conclusion** The changes of glycolipid metabolism parameters in long-term inpatients with schizophrenia were generally smooth during the 8-year follow-up period.

【Keywords】 Schizophrenia; Patients in long-term hospitalization; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Real-world study

基金项目:广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助项目(项目编号:SZGSP013)

随着严重精神障碍患者的非住院化运动开展,在发达国家中,精神疾病护理的重心逐渐从医院转向门诊和社区^[1-2]。但由于精神分裂症的疾病特质,相当一部分患者无法达到临床痊愈,或恢复到可以生活自理的社会功能水平,故而需长期住院。与短期住院的精神分裂症患者相比,长期住院的患者病情往往更严重^[3],尤其表现为阴性症状更严重^[4],社会功能更差^[5]。长期住院患者通常长时间服用抗精神病药物,而抗精神病药物对糖脂代谢具有多种复杂的影响^[6-7],且糖脂代谢紊乱也被认为是精神分裂症发生发展的重要因素:首先,全基因组关联分析(GWAS)研究显示,精神分裂症和BMI、肥胖、腰臀比、腰围、收缩压和血脂等代谢相关性状具有共同的遗传变异和途径^[8-9];其次,在服药和未服药的精神分裂症患者中,代谢紊乱如空腹血糖升高、胰岛素抵抗、载脂蛋白A1升高的发生率均高于对照组^[10-15],提示糖脂代谢异常可能是精神分裂症的特质之一。Lang等^[16]的研究也表明,首发未服药的精神分裂症患者糖脂代谢异常与精神症状的严重程度相关。

对长期住院的精神分裂症患者而言,其社会功能往往严重受损并持续衰退,对社会生活难以适应^[17-18]。在医院环境下,可以更方便地对此类患者进行全面随访。鉴于目前对精神分裂症患者群体的糖脂代谢指标的长期变化情况并不清楚,所以,通过对长期住院的患者糖脂代谢指标进行纵向动态随访,可能有助于明确精神分裂症患者群体糖脂代谢指标在长时间尺度上变化模式。不过,目前由于相关原始文献的缺失以及研究的难度,对长期住院患者糖脂代谢指标的变化轨迹尚不清楚。所以,本研究基于真实世界数据的纵向观察,纳入在深圳市康宁医院长期住院的精神分裂症患者,并分析该群体在长时间纵向随访期间的多种具有代表性的糖脂代谢指标的变化情况,为今后进一步研究和临床决策提供先验数据。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2014年-2022年在深圳市康宁医院长期住院的精神分裂症患者为研究对象。入组标准:①符合《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)精神分裂症诊断标准(F20);②连续住院时间超过1年。

排除标准:①合并癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病、神经性梅毒等严重神经系统疾病者;②入组前30天内参与过其他相关研究者;③存在精神活性物质滥用史者;④有其他严重精神疾病病史者;⑤伴有严重的情感性精神症状者。符合入组标准且不符合排除标准共109例。本研究遵循赫尔辛基宣言^[19]进行,该研究符合最小风险标准,经过深圳市康宁医院伦理委员会批准,免除知情同意(伦理批件号:2022-9-27-1)。

1.2 研究设计和资料收集

本研究为回顾性纵向观察设计,样本人群为精神分裂症患者,暴露因素为长期住院。基线(访视1)设定为患者开始长期住院的年份,此后第1年末的随访即为访视2,以此类推。随访频率为每年1次,共随访8年,总访视次数为9次。

采用自编问卷收集患者的一般资料和临床资料,包括性别、年龄、病程、阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评分、抗精神病药物服用情况、合并糖尿病和高脂血症情况、服用降糖药物和降血脂药物情况。综合考虑本院常规检验项目后,将空腹血糖、糖化血红蛋白和反映胰岛素水平的C-肽3个指标作为糖代谢指标,将甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和总胆固醇作为脂代谢指标。药物变量的记录如下:①抗精神病药物剂量折合为奥氮平等效剂量^[20-21],记录为连续变量;②降糖药和降脂药服用情况,编码为1(服药)和0(未服药),若连续服药时间不足一年,超过半年的记为1,不足半年的记为0。

1.3 统计方法

使用RStudio 1.4.1106中的R 4.1.0进行统计分析,其中“LmerTest”包^[22]用于重复测量混合模型(mixed model for repeated measures, MMRM)分析,“effectsize”包^[23]用于计算效应大小,“lcm”包^[24]用于进行潜类别轨迹分析,“ggplot2”包^[25]用于数据可视化处理。在对基线资料的描述中,连续变量以($\bar{x}\pm s$)表示,分类变量以[n(%)]表示。使用MMRM测量和描述糖脂代谢指标的变化轨迹。在MMRM中,因变量为各糖脂代谢指标,固定效应为访视(设置为时间变量并作为分类变量处理),基线访视(访视1)被设置为参考水平,被试个体被设置为随机因子(随机截距),为了控制混杂因素,性别、年龄、总病程、奥氮平等效剂量、指标的基线水平、降血糖和

降血脂药物的使用被作为协变量加入模型。采用 Kenward-Roger 法估计自由度,采用最小二乘均值 (least squares mean, LSM)及其 95% CI 描述效应量。LSM 的成对比较采用 Holm 法^[26]进行调整。由于 MMRM 可以有效处理缺失数据,故未对缺失值进行数据插补。潜类别轨迹分析 (latent class trajectory model, LCTM)^[27]被用于区分患者糖脂代谢指标的变化轨迹。时间参数设置为线性和二次方,对于每一个代谢指标,均运行类别 (Class) 为 2~7 的 6 个模型,选择具有最低的贝叶斯信息准则 (Bayesian information criterion, BIC) 类数的模型,并将模型输出为图片。检验水准 $\alpha=0.05$, 双侧检验。

2 结 果

2.1 一般资料和临床资料

本研究共纳入 109 例精神分裂症患者,其中男性 77 例 (70.64%), 女性 32 例 (29.36%); 年龄

(41.33±12.22) 岁, 病程 (18.13±10.01) 年, 平均随访时间 (3.51±3.00) 年。PANSS 的阳性症状分量表评分为 (21.55±2.55) 分, 阴性症状分量表评分为 (25.92±3.49) 分, 一般精神病理分量表评分为 (40.63±5.07) 分。患者服用抗精神病药物剂量折合为奥氮平等效剂量为 (25.17±20.46) mg。在 109 例患者中, 合并糖尿病 17 例 (15.60%), 服用降血糖药物 15 例 (13.76%), 合并高脂血症 18 例 (16.51%), 服用降血脂药物 25 例 (22.94%)。

2.2 糖代谢指标变化情况

基线的空腹血糖水平为 5.23 mmol/L, 第 7 次访视时为 4.87 mmol/L, 低于基线水平 ($P<0.01$)。基线的糖化血红蛋白水平为 5.63%, 第 9 次访视时为 6.08%, 高于基线水平 ($P<0.05$)。基线的 C-肽水平为 2.26 ng/mL, 第 7 次访视时为 3.14 ng/mL, 高于基线水平 ($P<0.01$)。糖代谢指标的变化情况见表 1、图 1。

表 1 根据 MMRM 估计的糖代谢指标的最小二乘均数和 95% CI

Table 1 Least squares mean and 95% CI of glucose metabolism parameter estimated by MMRM

访视时间点	空腹血糖 (mmol/L)		糖化血红蛋白 (%)		C-肽 (ng/mL)	
	LSM (95% CI)	P_{holm}	LSM (95% CI)	P_{holm}	LSM (95% CI)	P_{holm}
基线 (第 1 次访视)	5.23 (5.06~5.40)	-	5.63 (5.43~5.83)	-	2.26 (1.81~2.70)	-
第 2 次访视	5.13 (4.96~5.30)	1.000	5.73 (5.56~5.90)	1.000	2.78 (2.43~3.13)	0.289
第 3 次访视	5.06 (4.89~5.22)	0.476	5.65 (5.49~5.81)	1.000	2.74 (2.43~3.05)	0.507
第 4 次访视	5.06 (4.89~5.22)	0.476	5.67 (5.50~5.83)	1.000	2.93 (2.62~3.23)	0.051
第 5 次访视	5.15 (4.98~5.32)	1.000	5.88 (5.71~6.04)	0.262	2.87 (2.58~3.17)	0.105
第 6 次访视	5.08 (4.91~5.25)	1.000	5.91 (5.75~6.07)	0.105	2.90 (2.59~3.20)	0.105
第 7 次访视	4.87 (4.70~5.05)	<0.010	5.80 (5.63~5.97)	1.000	3.14 (2.83~3.46)	0.005
第 8 次访视	4.96 (4.77~5.15)	0.052	5.95 (5.76~6.15)	0.120	3.02 (2.66~3.39)	0.053
第 9 次访视	5.10 (4.90~5.31)	1.000	6.08 (5.85~6.32)	0.019	2.77 (2.33~3.21)	1.000

注: LSM, 最小二乘均数

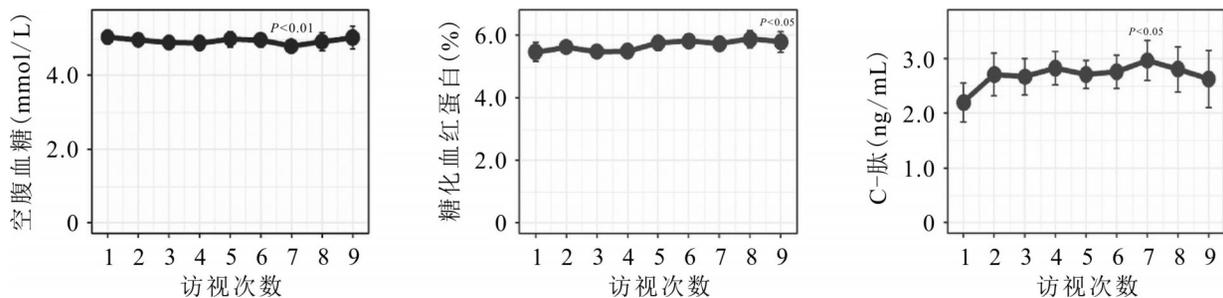


图 1 糖代谢指标变化轨迹

Figure 1 Changing trajectory of glucose metabolism parameter

2.3 脂代谢指标变化情况

在 8 次随访中, 甘油三酯和低密度脂蛋白与基线相比, 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。基线的高密度脂蛋白水平为 1.31 mmol/L, 从第 2 次访视

开始, 该指标水平均低于基线水平 ($P<0.01$)。基线的总胆固醇水平为 4.38 mmol/L, 最后 3 次访视时分别为 4.06、4.07、3.95 mmol/L, 均低于基线水平 (P 均 <0.01)。脂代谢指标的变化情况见表 2、图 1。

表 2 根据 MMRM 估计的脂代谢指标的最小二乘均数和 95% CI

Table 2 Least squares mean and 95% CI of lipid metabolism parameter estimated by MMRM

访视时间点	甘油三酯(mmol/L)		低密度脂蛋白(mmol/L)		高密度脂蛋白(mmol/L)		总胆固醇(mmol/L)	
	LSM(95% CI)	P_{holm}						
基线 (第 1 次访视)	1.56(1.41~1.71)	-	2.61(2.48~2.75)	-	1.31(1.25~1.37)	-	4.38(4.22~4.53)	-
第 2 次访视	1.65(1.50~1.80)	1.000	2.62(2.48~2.76)	1.000	1.24(1.18~1.29)	<0.010	4.39(4.24~4.55)	1.000
第 3 次访视	1.62(1.47~1.77)	1.000	2.58(2.44~2.72)	1.000	1.19(1.14~1.25)	<0.010	4.29(4.14~4.44)	1.000
第 4 次访视	1.61(1.46~1.76)	1.000	2.52(2.39~2.66)	1.000	1.18(1.12~1.24)	<0.010	4.22(4.07~4.37)	0.583
第 5 次访视	1.62(1.47~1.77)	1.000	2.52(2.38~2.65)	1.000	1.17(1.11~1.23)	<0.010	4.22(4.07~4.37)	0.670
第 6 次访视	1.68(1.53~1.83)	1.000	2.49(2.35~2.63)	1.000	1.19(1.13~1.24)	<0.010	4.24(4.09~4.40)	1.000
第 7 次访视	1.53(1.37~1.68)	1.000	2.40(2.26~2.55)	0.150	1.08(1.02~1.14)	<0.010	4.06(3.90~4.22)	0.003
第 8 次访视	1.53(1.36~1.69)	1.000	2.44(2.29~2.59)	0.594	1.08(1.02~1.14)	<0.010	4.07(3.91~4.24)	0.009
第 9 次访视	1.45(1.28~1.62)	1.000	2.40(2.24~2.56)	0.324	1.08(1.02~1.14)	<0.010	3.95(3.77~4.13)	<0.010

注:LSM,最小二乘均数

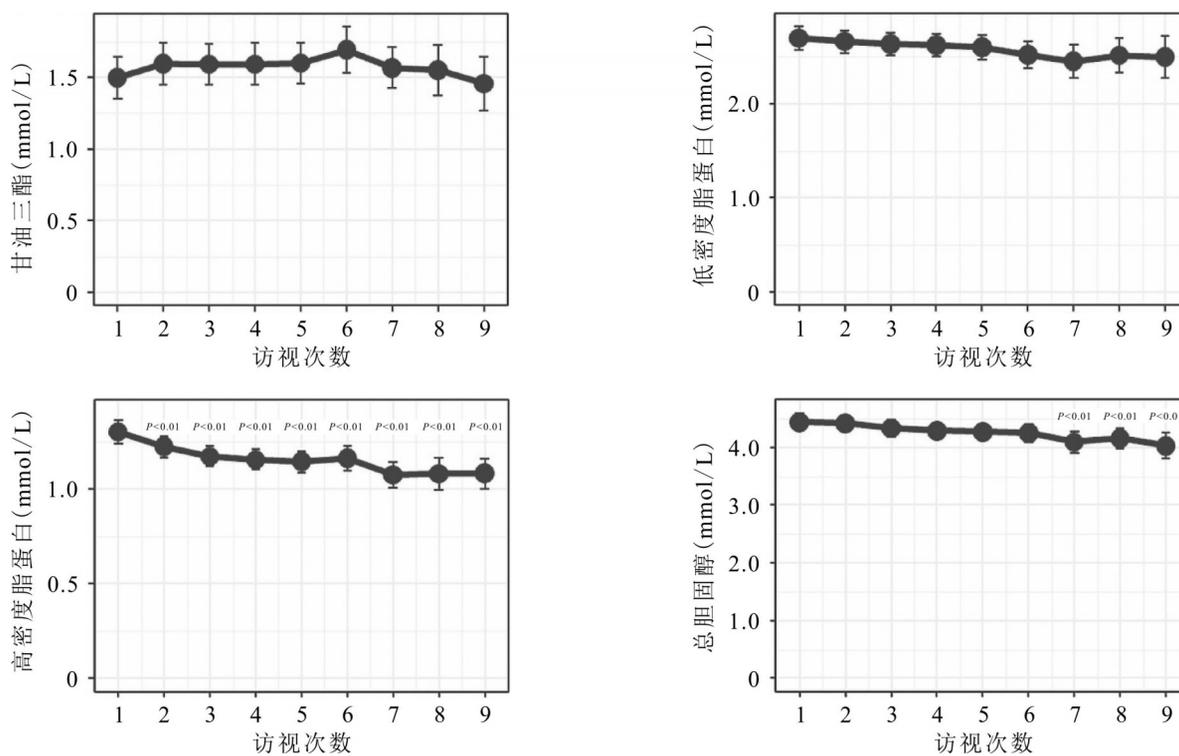


图 2 脂代谢指标变化轨迹

Figure 2 Changing trajectory of lipid metabolism index

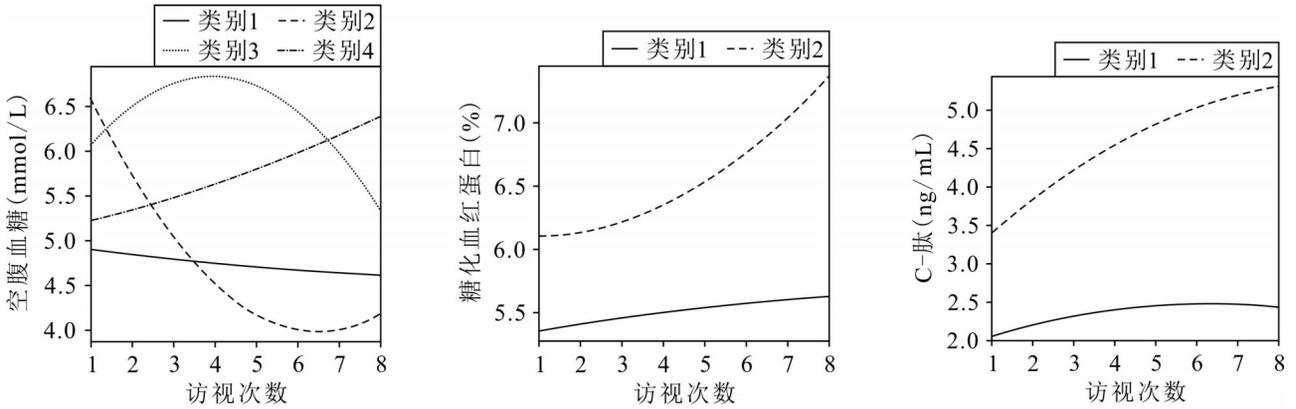
2.4 糖代谢指标的潜类别轨迹分析

糖代谢指标的潜类别轨迹分析模型显示,长期住院的精神分裂症患者空腹血糖水平在各访视时间点的变化可能存在 4 种类别,大致为保持平缓、下降、上升和先升后降。糖化血红蛋白和 C-肽水平在各访视时间点的变化可能存在 2 种类别:基本保持平稳和逐渐上升。见图 3。

2.5 脂代谢指标的潜类别轨迹分析

脂代谢指标的潜类别轨迹分析模型显示,长

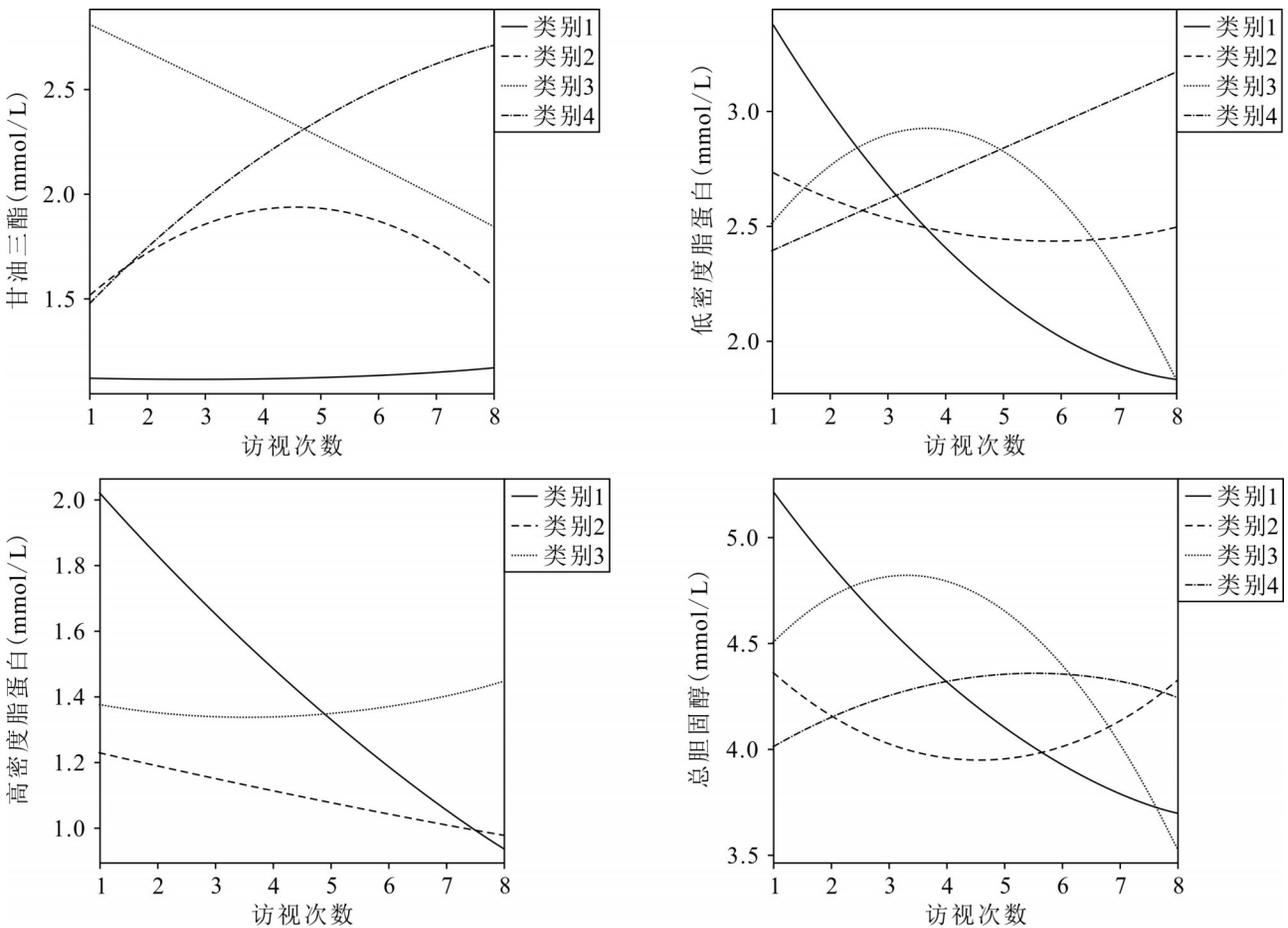
期住院的精神分裂症患者甘油三酯水平在各访视时间点的变化可能存在 4 种不同的类别,大致为保持平稳、总体下降、上升和先升后降。低密度脂蛋白和总胆固醇水平的变化可能存在 4 种类别,且轨迹相似,大致为下降、基本保持平稳、上升和先升后降的类别。高密度脂蛋白水平在各访视时间点的变化可能存在 3 种类别,分别为快速下降,缓慢下降和基本保持平稳。脂代谢指标的潜类别轨迹见图 4。



注：因为访视9的数据量较少，故未纳入模型计算

图3 糖代谢指标潜类别轨迹的探索性分析结果

Figure 3 Results of exploratory analysis: latent class trajectories of glucose metabolism parameter



注：因为访视9的数据量较少，故未纳入模型计算

图4 脂代谢指标潜类别轨迹的探索性分析结果

Figure 4 Results of exploratory analysis: latent class trajectories of lipid metabolism parameter

3 讨 论

本研究建立了长期住院的精神分裂症患者的纵向观察样本,探讨了其糖脂代谢指标的变化轨迹。在糖代谢指标中,空腹血糖和C-肽水平的变化趋势较曲折,糖化血红蛋白水平的变化呈缓慢上升趋势,但总体变化不大;在脂代谢指标中,甘油三酯

和低密度脂蛋白,未观察到具有统计学意义的变化趋势,高密度脂蛋白和总胆固醇呈缓慢、稳定的下降趋势。

既往研究表明,服用抗精神病药物与2型糖尿病发病高度相关^[28-29]。与一般人群相比,精神分裂症人群2型糖尿病的发病风险高3~5倍,并导致胰岛素抵抗,直接影响葡萄糖代谢途径^[30]。本研究显

示,虽然空腹血糖、糖化血红蛋白和 C-肽的水平在末尾的部分访视中与基线相比差异有统计学意义,但差异的绝对值(效应量)较低,这种升高幅度的临床意义有待进一步研究。另外,这种升高的模式,在接下来的随访中,是否保持固定的模式,如呈线性增长、指数型增长,抑或倒 U 型,还是进入平台期,也有待更深入的研究。

在脂代谢指标的变化轨迹方面,本研究未发现甘油三酯和低密度脂蛋白具有统计学意义的变化趋势,但总胆固醇在最后 3 次访视中均低于基线水平,差异均有统计学意义。分析其原因可能如下:①患者住院期间接受了及时规范的治疗,得到了更全面的护理和监测;②饮食相对规律和健康,每日进行体育运动,不良的生活习惯和睡眠习惯得到及时纠正,可能有助于患者的脂代谢水平降低。此外,高密度脂蛋白在随访的前 6 年总体呈降低趋势,但在第 6~8 年似乎进入了平台期,保持在正常低值的上限左右。高密度脂蛋白具有预防脂代谢相关心脑血管疾病的作用,但基于本研究结果,尚不清楚前 6 年高密度脂蛋白水平降低的远期影响以及接下来平台期的持续时长,平台期后高密度脂蛋白水平的进一步变化趋势,是继续下降还是呈倒 U 型改变,均有待持续关注。

在探索性分析中,除了高密度脂蛋白,各指标的变化类型均包括“保持平稳”,模型也提示存在其他潜在的轨迹类别,如上升型、先升后降型、下降型等。本研究中探索性分析的结果可能对其他研究具有提示性作用,并提供一些先验性数据,有待其他独立研究的进一步验证。

综上所述,本研究对长期住院的精神分裂症患者糖脂代谢指标进行为期 8 年的随访,虽然部分指标与基线水平相比,差异有统计学意义,但总体变化较平稳。

本研究局限在于:①可能存在潜在的选择偏倚,长期住院的精神分裂症患者群体是整个长病程精神分裂症患者群体中的一个子集,并不能完全代表长病程精神分裂症患者群体,这可能会影响本研究结果的外推性;②本研究的随访时间最长达到 8 年,但这个时间相对于精神分裂症患者的总病程来说仍然不够,在更长病程的精神分裂症患者中,其糖脂代谢指标的变化轨迹尚不可知;③由于本研究样本量较小,潜类别轨迹分析得到的仅为初步结果,而不是一个确定性的结果。未来应进一步扩大样本量、延长随访时间,并增加相应的代谢相关指

标,以期更完整地考查精神分裂症患者糖脂代谢变化轨迹,并探索不同变化轨迹背后的机制原因。

参考文献

- [1] Parker S, Hopkins G, Siskind D, et al. A systematic review of service models and evidence relating to the clinically operated community-based residential mental health rehabilitation for adults with severe and persisting mental illness in Australia[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 55.
- [2] Robinson DG, Schooler NR, Marcy P, et al. Outcomes during and after early intervention services for first-episode psychosis: results over 5 years from the RAISE-ETP site-randomized trial[J]. *Schizophr Bull*, 2022, 48(5): 1021-1031.
- [3] Sakiyama S, Iida J, Minami Y, et al. Factors of good outcome after discharge from support house (engoryou) for schizophrenia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2002, 56(6): 609-615.
- [4] Wu G, Ouyang X, Yang B, et al. Long- and short-term inpatients with schizophrenia in China: implications for community-based service development[J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2013, 5(1): E39-E46.
- [5] McInerney SJ, Finnerty S, Walsh E, et al. Quality of life and social functioning of former long-stay psychiatric patients transferred into the community: a 10 year follow up study[J]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2018, 53(8): 795-801.
- [6] 李洁,姚贵忠,刘丽娟,等.非典型抗精神病药物相关代谢不良反应的系统评价和 meta-分析[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(3): 210-216.
Li J, Yao GZ, Liu LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of metabolic side effects of atypical antipsychotics[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2015, 29(3): 210-216.
- [7] 肖敏,杜辉,杨美珍,等.非典型抗精神病药物治疗精神分裂症所致代谢综合征对照研究[J]. *临床心身疾病杂志*, 2013, 19(1): 11-13.
Xiao M, Du H, Yang MZ, et al. A control study of metabolic syndrome induced by atypical antipsychotics in schizophrenia[J]. *Journal of Clinical Psychosomatic Diseases*, 2013, 19(1): 11-13.
- [8] Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK, et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(2): 197-209.
- [9] Lane JM, Liang J, Vlasac I, et al. Genome-wide association analyses of sleep disturbance traits identify new loci and highlight shared genetics with neuropsychiatric and metabolic traits[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 274-281.
- [10] Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(2): 284-289.
- [11] Enez Darcin A, Yalcin Cavus S, Dilbaz N, et al. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings[J]. *Schizophr Res*, 2015, 166

- (1-3): 201-206.
- [12] Petrikis P, Tigas S, Tzallas AT, et al. Parameters of glucose and lipid metabolism at the fasted state in drug-naïve first-episode patients with psychosis: evidence for insulin resistance [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 229(3): 901-904.
- [13] Wu X, Huang Z, Wu R, et al. The comparison of glycometabolism parameters and lipid profiles between drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and healthy controls [J]. *Schizophr Res*, 2013, 150(1): 157-162.
- [14] Chen DC, Du XD, Yin GZ, et al. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: relationships with clinical phenotypes and cognitive deficits [J]. *Psychol Med*, 2016, 46(15): 3219-3230.
- [15] Petruzzelli MG, Margari M, Pescechiera A, et al. Hyperprolactinemia and insulin resistance in drug naive patients with early onset first episode psychosis [J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 246.
- [16] Lang X, Liu Q, Fang H, et al. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome and cardiometabolic alterations in 430 drug-naïve patients in their first episode of schizophrenia [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(12): 3643-3652.
- [17] Sood S, Baker M, Bledin K. Social and living skills of new long-stay hospital patients and new long-term community patients [J]. *Psychiatr Serv*, 1996, 47(6): 619-622.
- [18] Harvey PD, Reichenberg A, Bowie CR, et al. The course of neuropsychological performance and functional capacity in older patients with schizophrenia: influences of previous history of long-term institutional stay [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(10): 933-939.
- [19] Williams JR. The declaration of Helsinki and public health [J]. *Bull World Health Organ*, 2008, 86(8): 650-652.
- [20] Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method [J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(Suppl 1): S90-S94.
- [21] Leucht S, Crippa A, Sifakis S, et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(4): 342-353.
- [22] Kuznetsova A, Brockhoff PB, Christensen RHB. lmerTest package: tests in linear mixed effects models [J]. *J Stat Softw*, 2017, 82(1): 1-26.
- [23] Ben-Shachar MS, Lüdtke D, Makowski D. Effectsize: estimation of effect size indices and standardized parameters [J]. *Open Source Softw*, 2020, 5(55): 2815.
- [24] Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcmm [J]. *Statistics*, 2015.
- [25] Wickham H. ggplot2 [J]. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat*, 2011, 3(2): 180-185.
- [26] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure [J]. *Scand J Stat*, 1979, 2(6): 65-70.
- [27] Lennon H, Kelly S, Sperrin M, et al. Framework to construct and interpret latent class trajectory modelling [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7): e020683.
- [28] Galling B, Roldán A, Nielsen RE, et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(3): 247-259.
- [29] Højlund M, Lund LC, Andersen K, et al. Association of low-dose quetiapine and diabetes [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(5): e213209.
- [30] Kowalchuk C, Castellani LN, Chintoh A, et al. Antipsychotics and glucose metabolism: how brain and body collide [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(1): E1-E15.

(收稿日期:2023-02-18)

(本文编辑:陈霞)