



精神分裂症患者服药依从性与不同类型危险行为的关联研究*

魏沪懿¹, 杨先梅², 范箬馨², 王丹², 刘军², 何昌九³, 李杨¹,
左传隆¹, 周涵闻¹, 刘祥⁴, 刘元元^{1△}

1. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 流行病学与卫生统计学系(成都 610041);
2. 四川省精神卫生中心(绵阳市第三人民医院) 精神科(绵阳 611833); 3. 四川省成都市第四人民医院(成都 610041);
4. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 健康行为与社会医学系(成都 610041)

【摘要】目的 调查中国西部某地精神分裂症患者的服药依从性与不同类型危险行为发生情况,并进一步探索二者之间的关联。**方法** 此项研究在2006-2018年间对292 667名精神分裂症患者进行了随访调查,并基于Outcome-Wide分析策略,采用多变量Cox比例风险回归模型估计并比较服药依从性对精神分裂症患者不同类型的危险行为的影响。**结果** 在这项长达13年的前瞻性队列中,服药依从性良好的患者有65 175例(31.4%),服药依从性不佳的患者142 394例(68.6%);各类危险行为在随访期间的发生率分别为:轻度滋事12.25%,肇事3.82%,肇祸0.94%,自杀0.28%,自伤1.42%,自杀未遂0.82%。服药依从性较差的精神分裂症患者对他人暴力和自伤的发生风险均高于服药依从性较好的患者,其关联效应分别为轻度滋事[风险比(hazard ratio, HR)=1.31, 95%置信区间(confidence interval, CI): 1.27~1.35]、肇事(HR=1.47, 95%CI: 1.38~1.56)、肇祸(HR=1.17, 95%CI: 1.05~1.31)、自伤(HR=1.43, 95%CI: 1.32~1.56),而自杀的发生风险低于服药依从性较好的患者(HR=0.56, 95%CI: 0.47~0.66);自杀未遂与服药依从性的关联无统计学意义。**结论** 精神分裂症患者服药依从性与不同类型的危险行为间的关联方向和强度不同,需要进一步的研究来阐明关联机制。

【关键词】 精神分裂症 服药依从性 危险行为 Outcome-Wide分析

Association Between Medication Compliance and Various Risky Behaviors in Patients With Schizophrenia WEI Luyi¹, YANG Xianmei², FAN Ruoxin², WANG Dan², LIU Jun², HE Changjiu³, LI Yang¹, ZUO Chuanlong¹, ZHOU Hanwen¹, LIU Xiang⁴, LIU Yuanyuan^{1△}. 1. Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Psychiatry Department, Sichuan Mental Health Center (Mianyang Third People's Hospital), Mianyang 611833, China; 3. The Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610041, China; 4. Department of Health Behavior and Social Medicine, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: y_multi@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the status of medication adherence and various types of risky behaviors of schizophrenia patients in a certain area of western China and to explore accordingly the correlation between the two. **Methods** A total of 292 667 patients with schizophrenia were enrolled in a follow-up survey between 2006 and 2018. In addition, based on the outcome-wide analysis strategy, a multivariate Cox proportional risk regression model was used to estimate and compare the impact of medication adherence on different types of risky behaviors in schizophrenia patients. **Results** In this 13-year prospective cohort, 65 175 patients (31.4%) showed good medication adherence, while 142 394 patients (68.6%) showed poor medication adherence. The incidence rates of various risky behaviors during the follow-up period were as follows, minor nuisances, 12.25%, violation of the Law of the People's Republic of China on Penalties for Administration of Public Security (APS law), 3.82%, violation of criminal law, 0.94%, suicide completed, 0.28%, self-harm, 1.42%, and attempted suicide, 0.82%. Schizophrenia patients who had poor medication adherence had higher risks of committing violence against others and self-inflicted injury compared to patients with good medication adherence did, with the associated effects being minor nuisances (hazard ratio [HR]=1.31, 95% confidence interval [CI]: 1.27-1.35), violation of APS law (HR=1.47, 95% CI: 1.38-1.56), violation of criminal law (HR=1.17, 95% CI: 1.05-1.31), and self-harm (HR=1.43, 95% CI: 1.32-1.56), respectively, while the risk of suicide completed is lower in schizophrenia patients with poor medication adherence than that in patients with good medication adherence (HR=0.56, 95% CI: 0.47-0.66). There was no statistically significant association between attempted suicide and medication adherence. **Conclusion** There are variations in the direction and strength of the association between medication adherence and different types of risky behaviors and further research is needed to elucidate the mechanisms of the association.

【Key words】 Schizophrenia Medication compliance Risky behavior Outcome-wide analysis

* 国家自然科学基金(No. 81903414)和四川省科普培训项目(No. 2021JDKP0034)资助

△ 通信作者, E-mail: y_multi@126.com

出版日期: 2023-11-20

既往研究显示服药不依从现象广泛存在于各类慢性疾病中^[1-2],在精神分裂症患者(以下简称“精分患者”)群体中尤为突出。其主要原因可能是精神类药物带来的副作用,如锥体外系反应诱发的痛苦,可能会通过损害患者了解益处的能力、破坏治疗的联合作用以及加剧与药物相关的耻辱感(例如震颤)来干扰患者对药物疗效的感知;或者在伴随认知损伤的患者中,由于没有足够的洞察力伴随记忆力减退,导致患者忘记吃药从而无法正确判断药物的疗效,结果导致依从性降低^[3]。既往文献报道精分患者的服药不依从发生率在30%~60%之间^[4-5],同时有研究显示,服药依从性不佳可能引起患者针对他人和/或自我的暴力行为的风险增加^[4-7],给患者个人、家庭和社会带来巨大的危害。然而,目前有关服药不依从对不同类型的危险行为的具体影响尚不明确。现有研究多为服药依从性对单一类型危险行为的关联性研究,且较多都在西方发达国家开展,同时部分研究仍存在随访时间较短、样本量较少等问题。国内相关研究起步相对较晚,尚缺乏前瞻性大样本实证研究。

当研究同一暴露因素对不同结局所产生影响时,往往存在不同研究由于其具体的结局/暴露因素定义和或测量方式不同、混杂因素控制不同、或研究对象及其暴露情况不同等原因存在不同程度的异质性,进而导致同一暴露因素对多种结局的影响在不同研究中存在诸多不可比性。为解决此问题,VANDERWEELE等^[8]于2020年在因果推断框架下提出了Outcome-Wide分析策略,在同一研究中估计单一暴露因素对应不同结局的关联效应。鉴于目前国内外有关服药依从性与不同类型危险行为间的关联证据不足,本研究拟基于我国西部某地区的大型前瞻性队列研究,采用Outcome-Wide分析策略,分析并比较服药依从性与不同类型危险行为间的关联,为我国精分患者危险行为防控和社区精分患者管理提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究数据来自中国西部某地区严重精神障碍患者综合管理信息平台(以下简称“平台”)。该平台于2006年启动,截至2018年12月底,系统登记精分患者292 667例。该平台由精神卫生中心和疾病预防控制中心的专业人员管理。首先,平台工作人员对综合医院或精神病院相关部门门诊的患者进行登记并筛查。此外,平台工作人员从中国残疾人联合会、乡镇卫生院、当地社区、社区或村委会转诊的患者中筛查疑似患者。然后由精神科医生对这些疑似患者进行检查,并由临床医生对符合《临床诊疗指南—精神病学分册》《中国精神障碍分类与诊断标准

(第3版)》或《ICD-10精神与行为障碍分类》诊断标准的患者进行病情评估。该评估的重点是危险行为、社会功能、自我意识、精神症状、药物不良反应和其他严重生理疾病的风险,根据相关规定,随访评估的频率取决于患者的病情。病情稳定或基本稳定的患者至少每3个月随访1次;对病情不稳定的患者至少每2周随访1次。

纳入标准:诊断为精神分裂症的患者,其对应的ICD-10编码为F20、F20.0、F20.1、F20.2、F20.3、F20.4、F20.5、F20.6、F20.8、F20.9。排除标准:重要基本信息(如出生日期、性别、结局指标、暴露因素、协变量等)缺失者;基本信息逻辑错误,如年龄为负数者;非在管;死亡或失访;医嘱规定无需服药的患者。按照以上纳排标准,排除85 098例,最后共有207 569例精分患者纳入研究。本项目已向四川省精神卫生中心和四川大学华西公共卫生学院专业伦理学评价机构申报伦理学评价并获准开展项目。

1.2 暴露

服药依从性指患者在整个随访期间对精神药物治疗方案的依从性。根据《严重精神障碍管理和治疗工作规范》(2018版),将药物依从性分为4个层次:①按医嘱规律用药,即患者在随访期间按照处方服药;②间断用药,即患者未能按处方或按规定的频率或数量服药;③不用药,即患者应服药却未服药;④医嘱无需用药,即医生规定不需要服药(这种情况的患者未纳入本研究)。每次对患者进行随访时,都会记录患者在该随访期间的药物依从性水平。由于每位患者在随访期间存在多次随访记录,同一患者的不同随访记录中的药物依从性各有不同。因此,在以下分析中,本研究首先计算每位患者在随访期间药物依从性为按医嘱规律用药所占的比例,其范围为0%~100%。随后参考既往有关药物依从性的界值80%^[9],将服药依从性分为良好(即规律用药所占比例 \geq 80%)和不佳(即规律用药所占比例 $<$ 80%)两组。

1.3 结局

危险行为主要分为两大类,即对他人和自我的危险行为。根据我国《严重精神障碍管理和治疗工作规范》(2018版),前者可细分为:①轻度滋事、②肇事、③肇祸;而后者可分为:①自伤、②自杀未遂、③自杀。这些行为由临床医生根据公安部门提供的记录,在每个患者随访期间记录发生危险行为的次数。如果某种危险行为发生次数大于0次,则认为患者发生了特定的某种危险行为。

1.4 协变量

协变量主要根据既往文献和本研究数据集的可用指标确定,同时结合Outcome-Wide分析策略推荐的协变量纳入建议^[8],本研究纳入与服药依从性和危险行为相关的

基线特征作为协变量,包括年龄(≤ 45 岁、 $>45\sim <65$ 岁、 ≥ 65 岁)、性别、民族(汉族、非汉族)、教育水平(小学及以下、中学及以上)、户口(农村、城市)和收入水平(低保、非低保)、婚姻状况(未婚/离异、已婚)和家族史(是否有两系三代重性精神疾病家族史)。

1.5 统计学方法

首先对样本中参与者特征的分布和差异进行描述性分析,计数资料采用例数(率或构成比)表示,组间率或构成比的比较采用卡方检验或确切概率法。然后根据Outcome-Wide分析策略的步骤,按照协变量集、暴露、结局的时间顺序分别进行数据整理,关联分析采用Outcome-Wide分析策略中常用的多变量Cox比例风险回归模型计算服药依从性与危险行为发生之间关系的危险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间(confidence interval, CI),并同时控制了上述共同协变量集(年龄、性别、民族、教育水平、户口、收入水平、婚姻状况、家族史)进行混杂调整。其中年龄分组参考了WARD等^[10]对于加拿大住院精神病患者的暴力行为影响因素的前瞻性研究中的三分类法。本研究的敏感性分析采用VANDERWEELE等^[11]于2017年提出的未测混杂的估计方法,通过计算E值以估计未调整的可能混杂因素的强度,

该混杂因素可以解释所观察到的关联,E值越大,说明需要混杂因素与暴露和结局同时具有关联的HR值越大,才能消除暴露与结局之间的关联,即结果越稳健。E值的取值范围为 $[1, \infty)$,尽管对于E值的大小没有共识的临界值,但较多学者认为,E值在1~1.5之间时具有中等稳健性,在大于1.5时可以认为关联的稳健性良好^[12-13]。E值的置信区间下限指,存在一个未测混杂与暴露和结局都存在置信下限HR值大小的关联时,在多次重复测量样本中,至少 $(1-\alpha)$ 的情况可以将暴露与关联的HR值置信区间调整至包含1,即使得暴露与结局关联无统计学意义。与E值本身的意义相似,在文中常同时出现。本研究所有分析采用SPSS 24.0、R 4.1.1统计软件进行。所有检验均为双侧,检验水准 $\alpha=0.05$ 。多重比较的检验水准校正采用Bonferroni法,检验阈值为 $0.05/6=0.008$ 。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

见表1。本次调查共纳入207 569例精分患者,其中服药依从性良好的患者有65 175例(31.4%),服药依从性不佳的患者142 394例(68.6%)。与服药依从性良好组相比,服药依从性不佳组中高龄、少数民族、已婚、农村户口、

表1 服药依从性良好与不佳的患者基线特征比较结果

Table 1 Comparison of baseline data between patients with high and low medication adherence

Variable	Group/case (%)		χ^2	P
	High medication adherence $\geq 80\%$ (n=65 175)	Low medication adherence $<80\%$ (n=142 394)		
Age/yr.			5534.90	<0.001
≤ 45	27 680 (42.47)	39 700 (27.88)		
$>45\sim <65$	28 850 (44.27)	68 688 (48.24)		
≥ 65	8 645 (13.26)	34 006 (23.88)		
Sex			1.10	0.296
Male	31 382 (48.15)	68 916 (48.40)		
Female	33 793 (51.85)	73 478 (51.60)		
Ethnicity			27.95	<0.001
Han Chinese	64 505 (98.97)	140 540 (98.70)		
Other ethnicities	670 (1.03)	1 854 (1.30)		
Marital status			465.11	<0.001
Married	39 943 (61.29)	94 211 (66.16)		
Single	25 232 (38.71)	48 183 (33.84)		
Highest education attained			12 859.30	<0.001
Primary school and below	32 851 (50.40)	107 506 (75.50)		
Middle school and above	32 324 (49.60)	34 888 (24.50)		
Urban or rural residents			17 512.11	<0.001
Urban	22 342 (34.28)	14 693 (10.32)		
Rural	42 833 (65.72)	127 701 (89.68)		
Income level			4 681.46	<0.001
Receiving subsistence allowance	29 393 (45.10)	42 308 (29.71)		
No subsistence allowance	35 782 (54.90)	100 086 (70.29)		
Family history			230.80	<0.001
Yes	3 739 (5.74)	6 005 (4.22)		
No	61 436 (94.26)	136 389 (95.78)		

受教育程度低、没有低保、没有家族史患者比例较高 ($P<0.001$); 两组患者性别差异无统计学意义。

2.2 服药依从性情况不同的患者的各类危险行为发生风险比较

在总共871 789.8人年的随访期间(平均随访4.2年), 共有40 590例危险行为发生, 各类危险行为在随访期间的发生率分别为: 轻度滋事12.25%, 肇事3.82%, 肇祸0.94%,

自杀0.28%, 自伤1.42%, 自杀未遂0.82%。如表2所示, 危险行为在服药依从性不同的组别的发生率差异有统计学意义, 其中, 对他人危险行为, 服药依从性不佳组的轻度滋事、肇事和肇祸的发生率均高于服药依从性良好组; 对自我危险行为, 服药依从性不佳组的自杀、自杀未遂的发生率均低于服药依从性良好组, 而自伤的发生率高于服药依从性良好组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 服药依从性良好与不佳的精分患者的危险行为发生比较结果

Table 2 Comparison of risky behaviors in schizophrenic patients with high and low medication adherence

Risky behaviors	Group/case (%)		χ^2	P
	High medication adherence ($\geq 80\%$) (n=65 175)	Low medication adherence ($<80\%$) (n=142 394)		
Violence against others				
Minor nuisances			2 091.05	<0.001
Yes	4 814 (7.39)	20 614 (14.48)		
No	60 361 (92.61)	121 780 (85.52)		
Violation of APS			770.96	<0.001
Yes	1 366 (2.10)	6 570 (4.61)		
No	63 809 (97.90)	135 824 (95.39)		
Violation of criminal law*			47.45	<0.001
Yes	474 (0.73)	1 484 (1.04)		
No	64 701 (99.27)	140 910 (98.96)		
Self-inflicted violence				
Suicide completed			48.93	<0.001
Yes	264 (0.41)	326 (0.23)		
No	64 911 (99.59)	142 068 (99.77)		
Self-harm			25.71	<0.001
Yes	802 (1.23)	2 157 (1.51)		
No	64 373 (98.77)	140 237 (98.49)		
Attempted suicide			4.63	0.031
Yes	581 (0.90)	1 138 (0.80)		
No	64 594 (99.10)	141 256 (99.20)		

* Violation of APS law refers to the violation of the Law of the People's Republic of China on Penalties for Administration of Public Security (APS law).

如图1, Cox比例风险回归模型中以未发生危险行为作为参考组别, 结果显示: 总的来说, 服药依从性与轻度滋事、肇事、肇祸、自伤呈正相关, 与自杀呈负相关($P<0.008$); 而与自杀未遂的关联无统计学意义。在对他人危险行为的三种结局中, 肇事和轻度滋事、肇事和肇祸两两之间的HR置信区间互不重叠, 即: 服药依从性与肇事的关联强度最高($HR=1.47, 95\%CI: 1.38\sim 1.56$), 分别与轻度滋事($HR=1.31, 95\%CI: 1.27\sim 1.35$)、肇祸($HR=1.17, 95\%CI: 1.05\sim 1.31$)相比, 其关联强度间的差异均有统计学意义。而对自我危险行为的三种结局中, 自杀、自伤与服药依从性的关联方向相反, HR置信区间亦未重叠, 此两种结局与服药依从性的关联方向和强度的差异均有统计学意义。

2.3 敏感性分析

服药依从性与危险行为发生关联的估计E值及其置信区间如表3所示。这表明, 我们观察到的自杀、轻度滋事、肇事、自伤与服药依从性的关联对于未测量的混杂

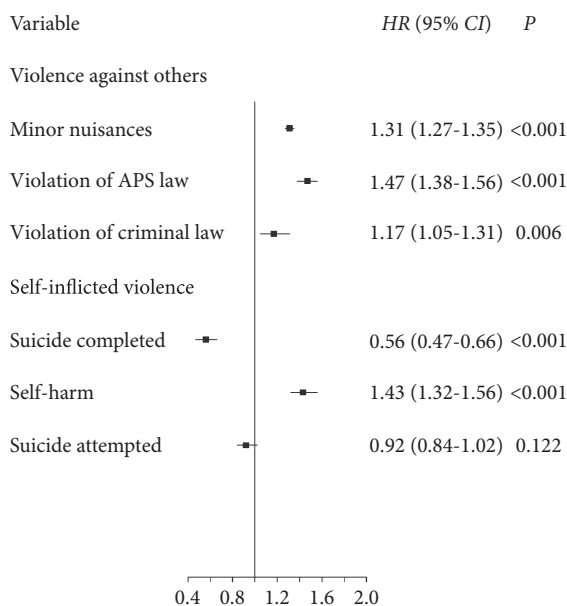


图 1 服药依从性良好与不佳的精分患者的危险行为的风险比
Fig 1 Hazard ratio of risky behaviors in schizophrenia patients with high and low medication adherence

因素具有较好的稳健性,而肇祸与服药依从性的关联对于未测量的混杂因素至少具有中等的稳健性。

表3 精分患者服药依从性与危险行为关联的敏感性分析 ($n=207569$)
Table 3 The sensitivity analysis of the association between medication adherence and risky behavior in patients with schizophrenia ($n=207569$)

Risky behaviors	E-value	E-value for CI
Violence against others		
Minor nuisances	1.95	1.86
Violation of APS law	2.30	2.10
Violation of criminal law	1.62	1.28
Self-inflicted violence		
Suicide completed	2.97	2.71
Self-harm	2.21	1.97
Suicide attempted	1.39	1.00

3 讨论

本研究基于我国西部某地区的大型社区精分患者前瞻性研究队列,在国内首次采用Outcome-Wide分析策略,较为全面地探索了服药依从性与不同类型的危险行为间的关联。其中,服药依从性是我们重点关注的暴露因素,本研究分析并比较了该指标对他人危险行为(包括轻度滋事、肇事、肇祸)和对自我危险行为(包括自伤、自杀未遂、自杀)结局的影响异同。

关于服药依从性,既往不同研究对其的定义、测量方式均存在差异。有关其定义,目前相对较为广泛采用的是RAEBEL等的定义,即,依从性为患者按处方服用药物的程度,重点是频率、摄入时间和剂量^[14]。在测量方式上,分为主观和客观两大类,目前大多数研究基于间接和主观的测量,如患者或其亲属提供的信息,以及从临床记录综述中所获数据^[4]。在分类上,现有研究通常将其划分为一个二分类或三分类变量,且至今尚未见国际公认的依从比例分界点。一些临床实践指南建议依从水平至少为80%,这已在一些研究中得到应用^[15]。

目前已有的研究显示,精分患者的服药不依从率在30%~60%之间^[4-5]。基于现有的依从性定义和测量方式,本文通过随访时对患者服药情况的询问进行主观测量,以80%的比例作为临界点,得出患者的服药依从性情况。结果显示本研究中患者的服药不依从性为68.6%。从纳入的患者特点来看,推测该较高的水平可能与81.8%患者在农村接受治疗,以及服药依从性不佳的组别经济水平更差,受教育水平更低有关。在服药依从性不佳的组别中,农村地区的患者占比接近90%,而农村地区多数

患者到达每个卫生站的距离较远,且卫生院的医疗服务水平低于城镇区域,从医疗服务可及性和质量方面都降低了患者的依从性^[16];低迷的经济水平加剧患者家庭经济负担,从而减少患者的医疗投入,使其不得不推迟服药或者少服药,甚至完全停止服药;较低的教育水平也会影响其树立对疾病的正确认识^[17],进而影响依从性。

关于针对他人的危险行为方面,本研究显示与服药依从性良好的患者相比,服药依从性不佳的患者对他人暴力行为的发生风险增加,这与既往研究结论基本一致。一项针对北京的社区精分患者的前瞻性队列研究发现,服药依从性不好增加了发生危险行为的风险($OR=2.92$, $95\%CI: 2.08 \sim 4.11$)^[18],另两项来自长沙、南京的横断面研究也得到了类似的结论^[19-20]。与本研究同课题组的纵向研究也显示,在我国西部某地区的社区精分患者中,药物不依从性与发生对他人施暴的风险相关,但风险并不随着药物不依从性的增加而增加^[21]。一项来自加拿大针对患有精分的罪犯的暴力风险研究显示,较低的依从性水平与暴力风险增加显著相关 [$P < 0.001$, 调整比值比($adjusted\ rate\ ratios, ARR$) = 1.58]^[22]。WITT等^[23]对精分患者危险行为风险因素进行文献综述,也发现服药依从性是危险行为发生的动态风险因素。

关于针对自我危险行为方面,本研究结果显示与服药依从性良好的患者相比,服药依从性不佳的患者自伤的发生风险增加,自杀的发生风险减少。前者与既往结论基本一致,后者则与大部分研究相反。WANDER等^[24]对精分患者的生活质量、医疗成本等研究发现,服药不依从可能表现为自伤,MORK等^[25]对精分患者的自伤危险因素进行研究,发现49%发生自伤行为的患者药物依从性较低。POMPILI等^[26]对精神分裂症住院患者进行病例对照研究,发现由于自杀患者的服药依从性非常低,服药依从性不佳也是完全自杀的预测因素。此外,诸多综述整合了精分患者的自杀预测因素,也表明服药依从性不佳可能引起自杀风险或自杀的发生率增加^[27-29]。但不同于此前大部分研究,本研究及同课题组的精分患者自杀死亡影响因素研究的分析结果均显示服药依从性良好是精分患者自杀的危险因素^[30]。探讨与此前多数研究结论不一致的可能原因,除了本研究的依从性测量与既往存在差异外,也可能与不同研究中患者病情严重程度不同有关。病情越重越可能接受抗精神药物治疗,而多篇文章显示,更严重的病情也是精分患者自杀的危险因素^[31-32]。此外,也有精神医学学者曾推测:部分患者接受抗精神病药物治疗后出现好转,当患者认识到自己的病情及其后果时,比如自我形象的负面变化或意识到精神障碍的后

果和随后的耻辱感等,可能导致其自杀风险更高^[33]。

本研究也存在一定局限性。首先,自2017年Outcome-Wide分析策略提出以来,采用了相同分析策略的其他文章的研究结局数量一般在7个及以上^[34-36],而本文纳入的结局数量相对较少。未来在数据可及的情况下,可更为全面地探讨服药依从性对各种不同类型危险行为的影响。其次,本研究纳入的协变量主要为人口学因素,缺少患者的临床症状、既往物质使用情况等信息。国内外多项队列研究显示,抑郁、焦虑症状、躯体疾病的存在均与攻击风险增加相关^[18,20,37-38];一篇收集了110篇研究危险因素的文献综述指出,药物滥用、近期酒精滥用也是危险行为风险增加的危险因素^[23];而本研究已有的协变量集缺少相关信息,这可能是E值不具有高度稳健性的原因,未来的数据库应该增加更丰富的基线和随访测量变量,以便详细了解患者的基本情况,加强各项研究的证据力度。

综上所述,本研究探索分析了中国西部某地精神分裂患者服药依从性与不同危险行为发生的关联,结果显示其关联方向和强度各不相同,提示未来尚需开展更多研究深入探讨具体原因和机制,从而为更有针对性地助力精神分裂患者危险行为防控和社区管理提供实证参考依据。

* * *

作者贡献声明 魏沛懿负责论文构思、正式分析、研究方法、软件、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,杨先梅负责调查研究和研究项目管理,范箬馨负责调查研究和研究项目管理,王丹负责提供资源和监督指导,刘军负责提供资源和监督指导,何昌九负责经费获取,李杨负责数据审编,左传隆负责数据审编,周涵闻负责论文构思,刘祥负责数据审编,刘元元负责论文构思、正式分析、经费获取、研究方法、软件、可视化、初稿写作和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] KVARNSTROM K, WESTERHOLM A, AIRAKSINEN M, *et al.* Factors contributing to medication adherence in patients with a chronic condition: a scoping review of qualitative research. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7): 1100. doi: 10.3390/pharmaceutics13071100.
- [2] BADAWY S M, SHAH R, BEG U, *et al.* Habit strength, medication adherence, and habit-based mobile health interventions across chronic medical conditions: systematic review. *J Med Internet Res*, 2020, 22(4): e17883. doi: 10.2196/17883.
- [3] LACRO J P, DUNN L B, DOLDER C R, *et al.* Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(10): 892-909. doi: 10.4088/jcp.v63n1007.
- [4] KANE J M, KISHIMOTO T, CORRELL C U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*, 2013, 12(3): 216-226. doi: 10.1002/wps.20060.
- [5] MORKEN G, WIDEN J H, GRAWE R W. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2008(8): 1-7. doi: 10.1186/1471-244X-8-32.
- [6] DESALEGN D, GIRMA S, ABDETA T. Quality of life and its association with current substance use, medication non-adherence and clinical factors of people with schizophrenia in Southwest Ethiopia: a hospital-based cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*, 2020, 18(1): 82. doi: 10.1186/s12955-020-01340-0.
- [7] TAN W, LIN H, LEI B, *et al.* The psychosis analysis in real-world on a cohort of large-scale patients with schizophrenia. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2020, 20(Suppl 3): 132. doi: 10.1186/s12911-020-1125-0.
- [8] VANDERWEELE T J, MATHUR M B, CHEN Y. Outcome-wide longitudinal designs for causal inference: a new template for empirical studies. *Stat Sci*, 2020, 35(3): 437-466. doi: 10.1214/19-STS728.
- [9] ANDRADE S E, KAHLER K H, FRECH F, *et al.* Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, 15(8): 565-574; discussion 75-7. doi: 10.1002/pds.1230.
- [10] WARD A, ISHAK K, PROSKOROVSKY I, *et al.* Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for hospitalization, suicide, and death in patients with schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: a retrospective database study. *Clin Ther*, 2006, 28(11): 1912-1921. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.11.002.
- [11] VANDERWEELE T J, DING P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. *Ann Intern Med*, 2017, 167(4): 268-274. doi: 10.7326/M16-2607.
- [12] KIM E S, WHILLANS A V, LEE M T, *et al.* Volunteering and subsequent health and well-being in older adults: an outcome-wide longitudinal approach. *Am J Prev Med*, 2020, 59(2): 176-186. doi: 10.1016/j.amepre.2020.03.004.
- [13] AMADOU C, HEUDE B, De LAUZON-GUILLAIN B, *et al.* Early origins of metabolic and overall health in young adults: an outcome-wide analysis in a general cohort population. *Diabetes Metab*, 2023, 49(2): 101414. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101414.
- [14] RAEBEL M A, SCHMITTDIEL J, KARTER A J, *et al.* Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*, 2013, 51(8 Suppl 3): S11-S21. doi: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a.
- [15] REZANSOFF S N, MONIRUZZAMAN A, FAZEL S, *et al.* Housing first improves adherence to antipsychotic medication among formerly homeless adults with schizophrenia: results of a randomized controlled trial. *Schizophr Bull*, 2017, 43(4): 852-861. doi: 10.1093/schbul/sbw136.
- [16] 刘嘉玥, 吕娜, NA L. 基于AHP的乡村振兴背景下医疗不平衡问题研究. *农村经济与科技*, 2022, 33(17): 201-204.

- [17] 廖颖, 王庆志, 姚秀春, 等. 四川省农村居民就医行为及影响因素研究. 现代预防医学, 2021, 48(20): 3739–3743.
- [18] WU Y, KANG R, YAN Y, *et al.* Epidemiology of schizophrenia and risk factors of Schizophrenia-associated aggression from 2011 to 2015. J Int Med Res, 2018, 46(10): 4039–4049. doi: 10.1177/0300060518786634.
- [19] ZHANG L, QI X, WEN L, *et al.* Identifying risk factors to predict violent behaviour in community patients with severe mental disorders: a retrospective study of 5277 patients in China. Asian J Psychiatr, 2023, 83: 103507. doi: 10.1016/j.ajp.2023.103507.
- [20] LONG Y, TONG X, AWAD M, *et al.* Violence, runaway, and suicide attempts among people living with schizophrenia in China: prevalence and correlates. PeerJ, 2022, 10: e13033. doi: 10.7717/peerj.13033.
- [21] LI Y, WEN H, XIONG C, *et al.* Medication nonadherence and risk of violence to others among patients with schizophrenia in Western China. JAMA Netw Open, 2023, 6(4): e235891. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.5891.
- [22] REZANSOFF S N, MONIRUZZAMAN A, FAZEL S, *et al.* Adherence to antipsychotic medication and criminal recidivism in a Canadian provincial offender population. Schizophr Bull, 2017, 43(5): 1002–1010. doi: 10.1093/schbul/sbx084.
- [23] WITT K, Van DORN R, FAZEL S. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. PLoS One, 2013, 8(2): e55942. doi: 10.1371/journal.pone.0055942.
- [24] WANDER C. Schizophrenia: opportunities to improve outcomes and reduce economic burden through managed care. Am J Manag Care, 2020, 26(3 Suppl): S62–S68. doi: 10.37765/ajmc.2020.43013.
- [25] MORK E, MEHLUM L, BARRETT E A, *et al.* Self-harm in patients with schizophrenia spectrum disorders. Arch Suicide Res, 2012, 16(2): 111–123. doi: 10.1080/13811118.2012.667328.
- [26] POMPILI M, LESTER D, GRISPINI A, *et al.* Completed suicide in schizophrenia: evidence from a case-control study. Psychiatry Res, 2009, 167(3): 251–257. doi: 10.1016/j.psychres.2008.03.018.
- [27] CASSIDY R M, YANG F, KAPCZINSKI F, *et al.* Risk factors for suicidality in patients with schizophrenia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 96 studies. Schizophr Bull, 2018, 44(4): 787–797. doi: 10.1093/schbul/sbx131.
- [28] HAWTON K, SUTTON L, HAW C, *et al.* Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. Br J Psychiatry, 2005, 187(1): 9–20. doi: 10.1192/bjp.187.1.9.
- [29] SHER L, KAHN R S. Suicide in schizophrenia: an educational overview. Medicina (Kaunas), 2019, 55(7): 361. doi: 10.3390/medicina55070361.
- [30] 李硕, 杨先梅, 王丹, 等. 基于队列数据探索精神分裂症患者自杀死亡的影响因素: 一项来自中国西部170 006例样本的实证研究. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(1): 142–147. doi: 10.12182/20230160302.
- [31] GILL K E, QUINTERO J M, POE S L, *et al.* Assessing suicidal ideation in individuals at clinical high risk for psychosis. Schizophr Res, 2015, 165(2): 152–156. doi: 10.1016/j.schres.2015.04.022.
- [32] FENTON W S, MCGLASHAN T H, VICTOR B J, *et al.* Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. Am J Psychiatry, 1997, 154(2): 199–204. doi: 10.1176/ajp.154.2.199.
- [33] 张建标, 吕钦谕, 徐健, 等. 精神分裂症患者自杀因素研究进展. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(1): 112–117. doi: 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.01.018.
- [34] CAO Z, XU C, ZHANG P, *et al.* Associations of sedentary time and physical activity with adverse health conditions: outcome-wide analyses using isotemporal substitution model. EclinicalMedicine, 2022, 48: 101424. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101424.
- [35] PAPIER K, FENSOM G K, KNUPPEL A, *et al.* Meat consumption and risk of 25 common conditions: outcome-wide analyses in 475, 000 men and women in the UK Biobank study. BMC Med, 2021, 19(1): 53. doi: 10.1186/s12916-021-01922-9.
- [36] DESCARPENTRIE A, BERNARD J Y, VANDENTORREN S, *et al.* Prospective associations of lifestyle patterns in early childhood with socio-emotional and behavioural development and BMI: an outcome-wide analysis of the EDEN mother-child cohort. Paediatr Perinat Epidemiol, 2023, 37(1): 69–80. doi: 10.1111/ppe.12926.
- [37] TOGAY B, NOYAN H, TASDELEN R, *et al.* Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode. Psychiatry Res, 2015, 229(1/2): 252–256. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.025.
- [38] ALEMAYEHU Y, ASFAW H, GIRMA M. Magnitude and factors associated with treatment non-adherence among patients with depressive disorders at St. Amanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia, 2019: a cross sectional study. PLoS One, 2022, 17(7): e0271713. doi: 10.1371/journal.pone.0271713.

(2023 – 06 – 12收稿, 2023 – 08 – 11修回)

编辑 姜恬



开放获取 本文遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 允许第三方对本刊发表的论文自由共享(即在任何媒介以任何形式复制、发行原文)、演绎(即修改、转换或以原文为基础进行创作), 必须给出适当的署名, 提供指向本文许可协议的链接, 同时标明是否对原文作了修改; 不得将本文用于商业目的。CC BY-NC 4.0许可协议访问<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

© 2023《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有