

· 综述 ·

大气颗粒物与精神分裂症发病关联的流行病学研究进展

李链, 王玉成, 王云锋 综述, 边国林 审校

宁波市康宁医院防治科, 浙江 宁波 315201

摘要: 精神分裂症是一种常见的严重精神障碍, 发病受到基因和环境因素的共同影响。现有研究发现大气颗粒物与精神分裂症间存在相关性, 其中细颗粒物 (PM_{2.5}) 和可吸入颗粒物 (PM₁₀) 短期暴露对精神分裂症可能存在滞后效应和累积效应。本文收集国内外相关研究文献, 对PM_{2.5}、PM₁₀暴露与精神分裂症发病相关性进行综述, 为精神分裂症防制提供依据。

关键词: 精神分裂症; 细颗粒物; 可吸入颗粒物; 环境因素

中图分类号: R749.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2022) 10-1007-04

Association between atmospheric particulate matter and schizophrenia: a review of epidemiological studies

LI Lian, WANG Yucheng, WANG Yunfeng, BIAN Guolin

Department of Disease Prevention and Control, Ningbo Kangning Hospital, Ningbo, Zhejiang 315201, China

Abstract: Schizophrenia is a common serious mental disorder, and genetic and environmental factors jointly contribute to the pathogenesis of schizophrenia. A correlation has been found between atmospheric particulate matter and the risk of schizophrenia, and short-term exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) and inhalable particulate matter (PM₁₀) may pose lagged and cumulative effects on the development of schizophrenia. Based on review of national and international publications, this review summarizes the associations between exposure to PM_{2.5} and PM₁₀ and the risk of schizophrenia, so as to provide insights into the management of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia; fine particulate matter; inhalable particulate matter; environmental factor

精神分裂症是一种常见的严重精神障碍, 2017年全球新发病例 113 万例, 造成的伤残调整寿命年为 1 266 万人年^[1]。我国是精神分裂症疾病负担最重的国家, 约占全球精神分裂症总负担的 29%, 其年龄标化发病率全球最高, 年龄标化死亡率居全球第三位^[1]。研究表明, 精神分裂症受基因和环境因素共同作用^[2-3], 大气颗粒物与精神分裂症的发生发展密切相关^[4]。大气颗粒物是指在大气中存在的肉眼不能分辨的固态和液态悬浮颗粒混合物, 气象学中称为霾^[5], 主要来源于生产生活中煤炭、石油等的燃

烧, 以及火山爆发、沙尘暴等自然灾害^[5]。根据空气动力学直径, >10 μm 的颗粒物在进入呼吸道时可被呼吸道黏液及纤毛系统排除, 对人体危害较小; ≤ 10 μm 的颗粒物可被呼吸道吸入, 并携带大量有毒超细颗粒物进入循环系统, 导致人体器官功能损害^[5-6]。本文收集近年来国内外关于细颗粒物 (fine particulate matter, PM_{2.5})、可吸入颗粒物 (inhalable particulate matter, PM₁₀) 和精神分裂症的研究文献, 对精神分裂症发病与 PM_{2.5}、PM₁₀ 暴露的相关性进行综述, 为精神分裂症防制提供理论依据。

1 PM_{2.5} 和 PM₁₀ 短期暴露与精神分裂症发病的相关性

1.1 PM_{2.5} 短期暴露 短期暴露效应指持续时间不超过 7 天所产生的效应^[5]。国外研究发现 PM_{2.5} 短期暴露和精神分裂症发病相关。LARY 等^[7] 通过机器学习估算出 1997—2014 年 PM_{2.5} 的日分布, 发现美国

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.10.007

基金项目: 宁波市医疗卫生品牌学科 (PPXK2018-08); 宁波市医学重点学科建设项目 (2022-F28)

作者简介: 李链, 硕士, 公卫医师, 主要从事社区精神卫生综合管理研究

通信作者: 边国林, E-mail: 2584086@qq.com

马里兰州 PM_{2.5} 分布和精神分裂症确诊例数呈正相关。EGUCHI 等^[8]在日本研究发现 PM_{2.5} 暴露仅在滞后第 2 天加重精神分裂症病情;调整季节、年龄和性别等因素,累积暴露 8 天后,PM_{2.5} 每增加 1 μg/m³,精神分裂症加重风险增加 5%。QIU 等^[9]对美国人群的研究发现,PM_{2.5} 每增加 5 μg/m³,精神分裂症住院率增加 0.77% (95%CI: 0.1%~1.44%),年度绝对风险差值为 74 (95%CI: 10~138) 例。

国内研究也表明 PM_{2.5} 短期暴露与精神分裂症发病相关,且存在滞后效应和累积效应。不同研究中滞后效应出现的时间不同,多与地区污染程度有关。GAO 等^[10]研究发现,暴露当天和 3 天前 PM_{2.5} 质量浓度可影响精神分裂症复发风险,其短期效应主要通过升高炎症细胞因子 IL-17 引起;其中 PM_{2.5} 暴露当天对精神分裂症复发的影响最大,PM_{2.5} 每增加 10 μg/m³,精神分裂症早期征兆量表得分上升 1.504 倍。段俊等^[11]在安徽铜陵进行的时间序列研究发现,以 PM_{2.5} 暴露浓度中位数 (P_{50}) 作为参照,当 PM_{2.5} 暴露浓度在 P_{50} 时,滞后第 1 天精神分裂症患者住院风险增加 3%,滞后第 5 天住院风险最大。JI 等^[12-13]发现青岛地区 PM_{2.5} 每增加 10 μg/m³,滞后第 6 天精神分裂症患者再住院风险增加 1.6%^[12]。BAI 等^[14]的时间序列研究也发现山东济宁地区 PM_{2.5} 暴露浓度与精神分裂症患者住院率上升相关,且主要发生在滞后第 6 天。QIU 等^[15]观察到成都地区 15.13% 的精神分裂症患者住院可归因于 PM_{2.5} 暴露,且在累积暴露 7 天后,PM_{2.5} 每增加 10 μg/m³,精神分裂症住院患者增加 4.91%;研究同时发现 PM_{2.5} 的累积效应在老年人、男性和寒冷天气中更为显著。GAO 等^[16]发现北京地区女性在高浓度 PM_{2.5} 累积暴露 7 天后,精神分裂症住院率增加 1.38% (95%CI: 0.01%~2.30%),而 45 岁以下人群精神分裂症住院率增加 1.21% (95%CI: 0.11%~2.30%)。

然而,另有研究发现 PM_{2.5} 短期暴露与精神分裂症发病不存在相关性。NGUYEN 等^[17]在美国研究发现,PM_{2.5} 暴露浓度增加和精神疾病急诊就诊率升高有关,但与精神分裂症就诊率不存在相关性。SONG 等^[18]发现石家庄地区 PM_{2.5} 暴露浓度与精神分裂症住院率无关,PM_{2.5} 每增加 10 μg/m³,住院率增加 0.35% (95%CI: -0.17%~0.86%)。此外,LI 等^[19]在杭州、深圳、肇庆的多中心研究同样发现 PM_{2.5} 与精神分裂症就诊率间不存在相关性。以上研究结果提示不同地区 PM_{2.5} 短期暴露与精神分裂症的相关性存在差异,可能与当地 PM_{2.5} 暴露水平和人群易感性有关,

具体原因有待进一步研究。

1.2 PM₁₀ 短期暴露 国内研究显示 PM₁₀ 短期暴露与精神分裂症发病相关,其影响存在滞后效应和累积效应。不同研究中滞后效应出现的时间不同,且 PM₁₀ 暴露效应强度和人群特征相关。研究发现,PM₁₀ 暴露当天精神分裂症门诊就诊率增加 0.86%^[19],21~40 岁组和男性精神分裂症门诊量增加更为显著^[20]。白丽君^[21]研究发现,PM₁₀ 高浓度暴露与精神分裂症发病相关,危害效应可持续至暴露后第 11 天。山东青岛地区 PM₁₀ 浓度增加和精神分裂症再住院相关,PM₁₀ 每增加 10 μg/m³,滞后第 6 天精神分裂症患者再住院风险增加 1%^[12-13]。另有研究发现 PM₁₀ 高浓度暴露第 4 天^[22] 和第 6 天^[14] 与精神分裂症患者住院相关。QIU 等^[15]发现 15.32% 的精神分裂症住院可以归因于 PM₁₀ 暴露,在累积暴露 7 天后,PM₁₀ 每增加 10 μg/m³,精神分裂症住院人数增加 3.44%,且在男性和年轻人中影响更显著。GAO 等^[16]发现在高浓度 PM₁₀ 累积暴露 7 天后,女性和 <45 岁人群精神分裂症住院率分别增加 1.74% (95%CI: 0.56%~2.93%) 和 1.53% (95%CI: 0.57%~2.48%)。然而,SONG 等^[18]发现 PM₁₀ 和精神分裂症住院率升高不存在相关性,PM₁₀ 每增加 10 μg/m³,住院率增加 0.26% (95%CI: -0.12%~0.64%)。

2 PM_{2.5} 和 PM₁₀ 长期暴露与精神分裂症发病的相关性

国内外关于 PM_{2.5} 对精神分裂症长期效应的研究较少,且主要研究对象为国外人群。ANTONSEN 等^[23]在丹麦的一项随访研究发现,在调整年龄、性别和出生年份后,与较低浓度 PM_{2.5} 相比,高水平 PM_{2.5} 暴露与精神分裂症发病风险相关。进一步调整家族精神病史、经济状况和居住地后,两者间相关性无统计学意义。与较低浓度 PM₁₀ 相比,高水平 PM₁₀ 暴露增加了精神分裂症发病风险,PM₁₀ 每增加 1 μg/m³,精神分裂症发病风险增加 4%^[23]。

3 不同环境因素下 PM_{2.5}、PM₁₀ 暴露与精神分裂症发病的相关性

3.1 温度 段俊等^[11]在 PM_{2.5} 和温度交互作用对精神分裂症患者住院影响的时间序列分析中发现,高温时 PM_{2.5} 暴露使精神分裂症患者住院风险增加 17.1% (95%CI: 11.6%~22.8%)。白丽君^[21]发现高浓度 PM₁₀ 暴露仅在暖季 (5—10 月) 与精神分裂症发病相关。然而,QIU 等^[15] 和 LOWE 等^[24] 均发现冷季 (10—12 月和 1—3 月) 时 PM_{2.5}、PM₁₀ 暴露对精神分

裂症门诊量增加更为显著。因此,温度可以影响大气颗粒物与精神分裂症间的效应,但结论不一,仍需进一步研究。

3.2 大气污染物 LIANG 等^[20]发现,NO₂和PM₁₀联合暴露与精神分裂症门诊量和住院率均不存在相关性。段俊等^[11]发现,PM_{2.5}和SO₂联合暴露与PM_{2.5}单独暴露对精神分裂症患者住院超额风险相同,RR值均为1.16(95%CI: 1.13~1.19);PM_{2.5}和NO₂联合暴露致精神分裂症患者住院风险高于PM_{2.5}单独暴露,RR值为1.18(95%CI: 1.15~1.22)。这提示,SO₂对大气颗粒物和精神分裂症的效应可能不存在影响,NO₂和大气颗粒物的交互作用需进一步研究。

4 PM_{2.5}和PM₁₀影响精神分裂症发病的机制

现有的流行病学研究已证实PM_{2.5}、PM₁₀与精神分裂症发生密切相关,但中枢神经损伤机制尚不明确。PM_{2.5}和PM₁₀可通过鼻道到达嗅球和三角神经,或通过呼吸系统进入体循环、血脑屏障和迷走神经,最后进入大脑^[25]。其对中枢神经系统的损伤可通过引起神经组织炎症、氧化应激、小胶质细胞激活和蛋白质聚集,破坏血脑屏障,导致亚临床脑血管病^[26]。PM_{2.5}和PM₁₀一旦进入中枢神经系统即可引发免疫反应,激活炎症细胞和小胶质细胞,引起胼胝体体积缩小和低髓鞘形成,白质发育异常,侧脑室扩张^[27];同时进入中枢神经系统的大气颗粒物会进一步激活杏仁核星形细胞,导致谷氨酸升高,谷氨酸和γ-氨基丁酸(GABA)比例改变,引发精神分裂症^[28]。妊娠期大气颗粒物暴露会通过干扰神经发生、胶质发生、髓鞘形成和突触发生,影响胚胎神经发育和新生儿大脑生长发育^[23]。研究也表明DNA甲基化和microRNA异常表达均可能在大气颗粒物引起精神分裂症的发病机制中起重要作用^[4]。铅等大气颗粒物中存在的异型生物物质重金属与精神分裂症的发病相关^[29-30],其可通过被污染的空气进入人体,直接作用于谷氨酸和A型γ-氨基丁酸神经递质受体,从而诱发神经递质功能障碍。铅暴露还会直接拮抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体,使其功能减退^[29],引发精神分裂症。由此可知,机体接触大气颗粒物后,主要影响中枢神经系统调节功能,进而引起精神分裂症发病。

5 小结

PM_{2.5}和PM₁₀的短期暴露可能与精神分裂症相关,其作用机制仍有待进一步探究。大气颗粒物与精

神分裂症间可能存在多种潜在混杂因素,如现有研究均采用地区监测空气污染数据,忽略了室内烹饪或汽车尾气等情况,并不能充分反映个体暴露水平^[31],故后续研究需考虑调整相关因素。研究中发现不同亚组人群受到大气颗粒物污染所产生的影响不同,应继续探讨其对不同亚群体精神分裂症的影响。此外,尚无相关动物研究,且探究大气颗粒物对精神分裂症长期影响的文献有所缺失,未来需整合基因组学与大規模流行病学研究,探究环境因素、遗传因素和精神分裂症间的因果关系。

参考文献

- [1] HE H, LIU Q, LI N, et al. Trends in the incidence and DALYs of schizophrenia at the global, regional and national levels: results from the Global Burden of Disease Study 2017 [J/OL]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2020, 29 [2022-08-28]. <http://doi.org.10.1017/S2045796019000891>.
- [2] JAUHAR S, JOHNSTONE M, MCKENNA P J. Schizophrenia [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10323): 473-486.
- [3] MCCUTCHEON R A, REIS MARQUES T, HOWES O D. Schizophrenia—an overview [J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77 (2): 201-210.
- [4] ATTADEMO L, BERNARDINI F. Air pollution and urbanicity: common risk factors for dementia and schizophrenia? [J]. *Lancet Planet Health*, 2017, 1 (3): e90-e91.
- [5] 孔德慧, 范中杰. 空气细颗粒物污染对卒中影响研究进展 [J]. *中国公共卫生*, 2018, 34 (2): 309-312.
- [6] KONG D H, FAN Z J. Progress in researches on effect of fine particulate pollution on stroke [J]. *Chin J Public Health*, 2018, 34 (2): 309-312.
- [7] VOLIOTIS A, KARALI I, KOURAS A, et al. Fine and ultrafine particle doses in the respiratory tract from digital printing operations [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24 (3): 3027-3037.
- [8] LARY D J, LARY T, SATTLER B. Using machine learning to estimate global PM_{2.5} for environmental health studies [J]. *Environ Health Insights*, 2015, 9 (Suppl.1): 41-52.
- [9] EGUCHI R, ONOZUKA D, IKEDA K, et al. The relationship between fine particulate matter (PM_{2.5}) and schizophrenia severity [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2018, 91 (5): 613-622.
- [10] QIU X, DANESH-YAZDI M, WEI Y, et al. Associations of short-term exposure to air pollution and increased ambient temperature with psychiatric hospital admissions in older adults in the USA: a case-crossover study [J]. *Lancet Planet Health*, 2022, 6 (4): e331-e341.
- [11] GAO J, WEI Q, PAN R, et al. Elevated environmental PM_{2.5} increases risk of schizophrenia relapse: mediation of inflammatory cytokines [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2021, 753 [2022-8-28]. <http://10.1016/j.scitotenv.2020.142008>.
- [11] 段俊, 罗雪莲, 储文革, 等. 2014—2017年安徽省铜陵市大气PM_{2.5}和温度交互作用对精神分裂症患者入院影响的时间序列分

- 析 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53 (1): 51-56.
- DUAN J, LUO X L, CHU W G, et al. Time series analysis on the effect of ambient fine particulate matters and temperature interactions on schizophrenia admission in Tongling City of Anhui Province, 2014-2017 [J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53 (1): 51-56.
- [12] JI Y, LIU B, SONG J, et al. Short-term effects and economic burden assessment of ambient air pollution on hospitalizations for schizophrenia [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29 (30): 45449-45460.
- [13] JI Y, LIU B, SONG J, et al. Particulate matter pollution associated with schizophrenia hospital re-admissions: a time-series study in a coastal Chinese city [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28 (41): 58355-58363.
- [14] BAI L, YANG J, ZHANG Y, et al. Durational effect of particulate matter air pollution wave on hospital admissions for schizophrenia [J/OL]. *Environ Res*, 2020, 187 [2022-08-28]. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109571>.
- [15] QIU H, ZHU X, WANG L, et al. Attributable risk of hospital admissions for overall and specific mental disorders due to particulate matter pollution: a time-series study in Chengdu, China [J]. *Environ Res*, 2019, 170: 230-237.
- [16] GAO Q, XU Q, GUO X, et al. Particulate matter air pollution associated with hospital admissions for mental disorders: a time-series study in Beijing, China [J]. *Eur Psychiatry*, 2017, 44: 68-75.
- [17] NGUYEN A M, MALIG B J, BASU R. The association between ozone and fine particles and mental health-related emergency department visits in California, 2005-2013 [J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16 (4) [2022-08-28]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249675>.
- [18] SONG J, ZHENG L, LU M, et al. Acute effects of ambient particulate matter pollution on hospital admissions for mental and behavioral disorders: a time-series study in Shijiazhuang, China [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 636: 205-211.
- [19] LI H, ZHANG S, QIAN Z M, et al. Short-term effects of air pollution on cause-specific mental disorders in three subtropical Chinese cities [J/OL]. *Environ Res*, 2020, 191 [2022-08-28]. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110214>.
- [20] LIANG Z, XU C, CAO Y, et al. The association between short-term ambient air pollution and daily outpatient visits for schizophrenia: a hospital-based study [J]. *Environ Pollut*, 2019, 244: 102-108.
- [21] 白丽君. 合肥地区 2014—2016 年交通相关污染物极端暴露对精神分裂症发作的影响 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- BAI L J. Extreme traffic-related air pollution and hospital admissions for schizophrenia: a time-series study in Hefei during 2014-2016 [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2019.
- [22] DUAN J, CHENG Q, LUO X, et al. Is the serious ambient air pollution associated with increased admissions for schizophrenia? [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 644: 14-19.
- [23] ANTONSEN S, MOK P L H, WEBB R T, et al. Exposure to air pollution during childhood and risk of developing schizophrenia: a national cohort study [J]. *Lancet Planet Health*, 2020, 4 (2): e64-e73.
- [24] LOWE S R, WANG C, MA Y, et al. Particulate matter pollution and risk of outpatient visits for psychological diseases in Nanjing, China [J/OL]. *Environ Res*, 2021, 193 [2022-08-28]. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110601>.
- [25] GENC S, ZADEOGLULARI Z, FUSS S H, et al. The adverse effects of air pollution on the nervous system [J/OL]. *J Toxicol*, 2012 [2022-08-28]. <https://doi.org/10.1155/2012/782462>.
- [26] SHABANI S. A mechanistic view on the neurotoxic effects of air pollution on central nervous system: risk for autism and neurodegenerative diseases [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28 (6): 6349-6373.
- [27] DE PRADO B P, MERCADER E M H, PUJOL J, et al. The effects of air pollution on the brain: a review of studies interfacing environmental epidemiology and neuroimaging [J]. *Curr Environ Health Rep*, 2018, 5 (3): 351-364.
- [28] BODA E, RIGAMONTI A E, BOLLATI V. Understanding the effects of air pollution on neurogenesis and gliogenesis in the growing and adult brain [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 50: 61-66.
- [29] ATTADEMO L, BERNARDINI F, GARINELLA R, et al. Environmental pollution and risk of psychotic disorders: a review of the science to date [J]. *Schizophr Res*, 2017, 181: 55-59.
- [30] GUILARTE T R, OPLER M, PLETNIKOV M. Is lead exposure in early life an environmental risk factor for schizophrenia? Neurobiological connections and testable hypotheses [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33 (3): 560-574.
- [31] OUDIN A, SEGERSSON D, ADOLFSSON R, et al. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13 (6) [2022-08-28]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198283>.

收稿日期: 2022-04-19 修回日期: 2022-08-28 本文编辑: 吉兆洋