



弓形虫感染与精神分裂症相关性的Meta分析

卢江丽 黎文鸿 尹家祥

Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia: a Meta-analysis

Lu Jiangli Li Wenhong Yin Jiexiang

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3784/jbjc.202305260247>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

茶摄入与乳腺癌发病风险关系的系统评价/Meta分析

Systematic review on relationship between tea intake and breast cancer risk, a Meta-analysis
疾病监测. 2017, 32(7): 597 <https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2017.07.017>

浙江省居民贫血率的Meta分析

Meta-analysis on prevalence of anemia in Zhejiang
疾病监测. 2020, 35(10): 961 <https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2020.10.019>

鸟分枝杆菌复合群肺病死亡率的Meta分析

Meta-analysis on mortality of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex
疾病监测. 2021, 36(1): 82 <https://doi.org/10.3784/jbjc.202008240291>

口服轮状病毒疫苗Rotarix保护效果的Meta分析

Meta analysis on protection effect of Rotarix oral rotavirus vaccine
疾病监测. 2021, 36(8): 797 <https://doi.org/10.3784/jbjc.202106090328>

猪链球菌wzy基因与血清型别的相关性分析

Relationship between wzy genes and serotype of *Streptococcus suis*
疾病监测. 2018, 33(12): 990 <https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2018.12.006>

2013 - 2017年海南省三亚地区气象因素与类鼻疽发病的相关性分析

Correlation between climatic factors and incidence of melioidosis in Sanya, Hainan
疾病监测. 2020, 35(2): 156 <https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2020.02.016>



关注微信公众号，获得更多资讯信息

Meta 分析

开放科学
(OSID)

弓形虫感染与精神分裂症相关性的 Meta 分析

卢江丽, 黎文鸿, 尹家祥

摘要: 目的 分析和评价弓形虫感染与精神分裂症发生风险的关系。方法 计算机检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、Google Scholar、Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台、维普资讯中文期刊服务平台, 收集 1953 年 1 月至 2022 年 4 月发表的弓形虫感染与精神分裂症发生风险的队列研究及其衍生类型的研究。文献筛选、数据提取以及质量评价均由 2 名研究者独立完成, 并采用 R 4.1.1 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 9 项研究(队列研究 3 项, 巢式病例对照研究 6 项), 样本量为 55 352 人。Meta 分析结果显示, 弓形虫感染可使精神分裂症的发生风险增加 47.1% [比值比(OR)=1.471, 95% 置信区间(CI): 1.137~1.904, P=0.003]; 异质性检验及亚组分析结果显示, 研究异质性主要来源于发表时间、研究方法、弓形虫抗体检测方法以及精神分裂症诊断依据。结论 本研究验证了弓形虫感染可增加精神分裂症的发生风险, 为今后如何有效预防和控制弓形虫感染人群发生精神分裂症具有重要指导意义。

关键词: 弓形虫感染; 精神分裂症; 队列研究; Meta 分析

中图分类号: R211; R531.8; R749.3

文献标志码: A

文章编号: 1003-9961(2023)11-1398-07

Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia: a Meta-analysis Lu Jiangli, Li Wenhong, Yin Jiexiang. School of Public Health, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China

Corresponding author: Yin Jiexiang, Email: chinayjx@hotmail.com

Abstract: **Objective** To analyze and assess the relationship between *Toxoplasma gondii* infection and the risk for schizophrenia. **Methods** PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data Knowledge Service Platform, VIP Databases for Chinese Technical Periodicals were used for the retrieval of literatures of cohort studies of the relationship between *Toxoplasma gondii* infection and the risk for schizophrenia and related studies published from January 1953 to April 2022. After two researchers independently screened the literature, extracted the data and evaluated the quality of the literatures included in the study, software R 4.1.1 was used for a Meta-analysis. **Results** Nine studies were included (3 cohort studies and 6 nested case-control studies) with a sample size of 55 352 people. The results of meta-analysis showed that *Toxoplasma gondii* infection increased the risk for schizophrenia by 47.1% [odds ratio (OR)=1.471, 95% confidence interval (CI): 1.137-1.904, P=0.003]. The results of heterogeneity test and subgroup analysis showed that the heterogeneity of the study mainly came from publication time, research methods, *Toxoplasma gondii* antibody detection methods and diagnostic basis for schizophrenia. **Conclusion** This study confirmed that *Toxoplasma gondii* infection can increase the risk for schizophrenia, the study result is important for the effective prevention and control of schizophrenia in people infected with *Toxoplasma gondii* in the future.

Key words: *Toxoplasma gondii* infection; Schizophrenia; Cohort study; Meta-analysis

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81860565), the Project of “Talent Support Program in Yunnan” (No. YNWR-MY-2019-008) and the Science and Technology Innovation Team of Natural Focus Diseases Epidemiology in University of Yunnan Province (Yunnan Provincial Department of Education issued [2020] No.102)

精神分裂症是以基本个性改变, 思维、情感、行为

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81860565); 云南省“兴滇英才支持计划”项目(No. YNWR-MY-2019-008); 云南省高校自然疫源性
疾病流行病学科技创新团队(云教发 [2020] 102 号)

作者单位: 大理大学公共卫生学院, 云南 大理 671000

作者简介: 卢江丽, 女, 云南省腾冲市人, 硕士研究生在读, 主要从事自然疫源性疾病流行病学研究, Email: 923831245@qq.com

通信作者: 尹家祥, Tel: 0872-2123785, Email: chinayjx@hotmail.com

收稿日期: 2023-05-26 网络出版日期: 2023-09-01

的分裂, 精神活动与环境不协调为主要特征的一类常见的精神疾病, 是影响人类最严重的精神疾病之一, 尽管经过多年的研究, 病因仍未明确^[1]。据世界卫生组织(WHO)报告, 全球精神分裂症的终生患病率约为 1%^[2-3]。2018 年, 国内进行了一次大规模的流行病学调查, 结果显示我国严重精神病患者约有 1 600 万, 其中约 850 万人为精神分裂症, 精神分裂症的终生患病率为 6.55%^[4]。精神分裂症可造成个人和家庭严重的精神负担和社会经济压力。



弓形虫是一种细胞内寄生性原虫,最早于 1908 年由法国学者 Nicolle 和 Manceaux^[5]在刚地梳趾鼠的单核细胞内发现,可感染几乎所有温血动物。弓形虫感染呈世界性流行,全球约有 1/3 的人口被感染,部分国家和地区感染率在 80% 以上,且多为隐性感染^[6]。弓形虫感染对人类危害极大,孕妇感染弓形虫后会引发流产、死产、胎儿畸形等严重后果,由弓形虫感染引起的脑炎已成为艾滋病患者死亡的主要原因之一,且目前对于弓形虫感染尚无特效药及有效的疫苗^[7],因此,弓形虫感染仍然是较为严峻的公共卫生问题。

近年来研究发现,弓形虫感染可能通过神经系统损害、影响神经递质和免疫系统等多种途径影响精神分裂症的发病和进程,但具体机制尚不明确^[1]。此前,有部分关于弓形虫感染与精神分裂症相关性的 Meta 分析及孟德尔随机化研究,但纳入的研究既包括了病例对照研究,又包括了队列研究^[8-11],且结果不尽相同,病因学的因果关联难以确定。因此,本研究收集、整理了国内外 1953 年以来发表的关于弓形虫感染与精神分裂症发病风险的队列研究(即弓形虫感染在前,精神分裂症发生在后),并进行 Meta 分析,旨在进一步探讨弓形虫感染与精神分裂症之间的因果关联,了解精神分裂症的危险因素,为精神分裂症的防治提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 采取截词检索的方法,以布尔逻辑检索式 [(toxoplasma OR toxoplasm*) AND (schizophrenia OR schizophren*) AND (cohort OR follow -up OR prospective study)] 检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、Google Scholar、Cochrane Library 数据库,以“主题=弓形虫”并且“主题=精神分裂症”检索中国知网、万方数据知识服务平台以及维普资讯中文期刊服务平台,检索年限为 1953 年 1 月至 2022 年 4 月,先进行预检索,再根据具体的数据库调整检索策略,并通过文献追溯途径,收集关于弓形虫感染与精神分裂症相关的所有队列研究。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究对象:选择弓形虫感染与精神分裂症相关性的人群。(2)暴露因素:弓形虫感染,且弓形虫感染有明确的诊断[使用以下诊断方法之一:Sabin-Feldman 染色试验、补体结合试验(complement fixation test, CFT)、间接血凝试验(indirect hemagglutination assay, IHA)、免疫荧光试验(immunofluorescence assay, IFA)、酶免疫测定法

(enzyme immunoassay, EIA)或《疾病和有关健康问题的国际统计分类》(International Statistical Classification of Disease and Health Problem, ICD)],如果在一项研究中使用了多种检测方法,选择差异最小的检测结果。(3)对照组:非弓形虫感染。(4)结局指标:精神分裂症的发生,且精神分裂症诊断明确[采用 ICD 或《精神障碍统计与诊断手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)]^[12]。(5)研究设计:公开发表的队列研究及其衍生类型,包括巢式病例对照研究及病例队列研究(同一队列仅提取最新数据)。(6)语言:中文、英文。(7)研究的统计指标为相对危险度(relative risk, RR)、比值比(odds ratio, OR)或者风险函数比(hazard ratio, HR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)。

1.2.2 排除标准 (1)包含其他暴露因素及其结局指标。(2)未纳入对照组或对照组可能接触弓形虫。(3)使用皮肤测试或其他非血清学方法检测弓形虫抗体。(4)综述、横断面研究、病例对照研究、实验研究。(5)重复发表、质量差的文献。(6)失访率高于 20% 的研究。(7)原始研究中无法提取 RR/OR/HR 值及其 95%CI 或不能根据提供的数据计算效应值。

1.3 文献筛选与质量评价

1.3.1 文献筛选 通过阅读标题和摘要进行初筛,然后通过阅读全文根据纳入和排除标准进行二次筛选,对信息不全面的文章,尽可能与作者取得联系,完善相关资料。

1.3.2 质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[13],从研究对象的选择、可比性、结局 3 个方面,对纳入研究进行质量评价,每项指标根据量表选项赋予不同的分值,满分为 9 分。其中研究对象的选择包括暴露队列的代表性、非暴露队列的来源、暴露的确定以及研究开始时是否出现待研究的结局 4 项指标;可比性是指研究是否控制了最重要的混杂因素;结局包括结局指标的确定、随访时间以及依从性 3 项指标。

文献筛选、质量评价均由 2 名研究者独立完成,若意见不统一,则通过讨论达成一致或者征求第 3 人意见以确定是否纳入使用。

1.4 数据提取 按照事先制定的摘录表,提取每个入选研究的信息。主要包括:(1)一般资料:第一作者、发表年份、研究国家。(2)研究特点:设计类型、样本量。(3)暴露和结局:弓形虫血清学检测方法、精神分裂症诊断依据、RR/OR/HR(95%CI)。其中,对于调整了变量的研究提取校正后的 RR/OR/HR 值,以及调整的混杂因素;未调整变量的研究提取未校正

的 *RR/OR/HR* 值。采取双录入的方式进行数据录入，并通过讨论达成一致，以保证录入数据的准确性。

1.5 统计学方法 以 *OR* 值作为评价弓形虫感染与精神分裂症相关性的效应指标，运用 R 4.1.1 软件进行统计分析，根据 *Q* 检验和统计量 *F*，选择相应的模型计算合并 *OR* 值及其 95%*CI*，当 $P > 0.10$ ，且 $P < 50\%$ 时，说明纳入的研究间无显著异质性，采用固定效应模型合并 *OR* 值，反之则采用随机效应模型^[14]。若异质性较大，则通过亚组分析来探究异质性来源，此外，通过敏感性分析评价研究结果的稳定性，采用漏斗图和 Egger's 检验来评估发表偏倚，若存在显著发表偏倚，则采用剪补法进行校正，检验水准为双侧 $\alpha = 0.05$ 。结果报告遵循系统综述和 Meta 分析首选报告项目 (Preferred Reporting Items For Systematic reviews and Meta-Analyses, PRISMA) 提供的报告指南。

2 结果

2.1 文献筛选 按照检索策略，共检索到 974 篇文献，通过阅读标题和摘要筛选出 79 篇文献，通读全文后根据纳入和排除标准筛选出 6 篇文献，此外通过参考文献追溯获得 3 篇文献，共纳入 9 篇文献进行 Meta 分析。文献检索流程图见图 1。

2.2 基本信息 纳入的 9 篇文献均为英文文献，3 篇为队列研究，6 篇为巢式病例对照研究，其中 3 篇来自美国，3 篇来自丹麦，其余 3 篇分别来自中国、新西兰和瑞典，9 项研究均校正了混杂因素，样

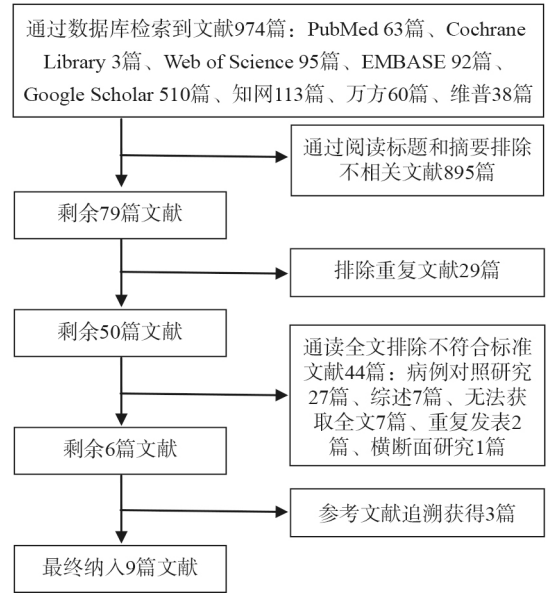


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chat of literature screening

本总量为 55 352 人。纳入文献基本信息具体见表 1。

2.3 质量评价 按照 NOS 评分表对纳入的研究进行质量评价，评分范围为 6~9 分，平均分为 7.60 分，其中 2 项研究 NOS 评分为 9 分，3 项研究为 8 分，7 项研究为高质量(得分 ≥ 7 分)(表 2)。

2.4 弓形虫感染与精神分裂症关系的 Meta 分析 对纳入研究的异质性检验结果显示， $F = 55.6\%$ ， $P = 0.021$ ，差异有统计学意义，表明各项研究间异质性较大，故采用随机效应模型合并效应值。合并后的 *OR* 值为 1.471(95%*CI*: 1.137~1.904)，差异有统计

表 1 Meta 分析纳入的 9 篇文献基本信息

Table 1 Basic characteristics of 9 studies included in Meta-analysis

纳入研究	国家	设计类型	样本量 (人)	暴露组/病例组人数 (人)	对照组人数 (人)	弓形虫抗体检测方法	精神分裂症诊断依据	<i>RR/HR/OR</i> (95% <i>CI</i>)	调整的混杂因素
Pedersen MG 2011 ^[15]	丹麦	前瞻性队列研究	45 609	12 223	33 386	EIA	ICD	1.420 (0.880~2.240)	分娩时间、分娩年龄、父母精神病史和分娩时居住地
Lin HA 2020 ^[16]	中国	回顾性队列研究	1 295	259	1 036	ICD	ICD	1.140 (0.200~6.590)	年龄、性别、保险费、诊断季节、医院护理水平、城市化水平、Charlson共病指数
Sugden K 2016 ^[17]	新西兰	前瞻性队列研究	837	236	601	EIA	DSM	1.310 (0.550~3.120)	性别
Mortensen PB 2007 ^[18]	丹麦	巢式病例对照研究	755	71	684	EIA	ICD	1.790 (1.010~3.150)	性别、出生年份、出生地和精神障碍家族史
Xiao JC 2009 ^[19]	美国	巢式病例对照研究	466	120	346	EIA	DSM	1.280 (0.830~1.970)	城市和出生日期、种族/民族和性别
Brown AS 2005 ^[20]	美国	巢式病例对照研究	186	63	123	Sabin-Feldman 染色试验	ICD	2.610 (1.000~6.820)	产妇年龄
Burgdorf KS 2019 ^[21]	丹麦	巢式病例对照研究	5 321	28	5 293	EIA	ICD	2.780 (1.270~6.090)	父母精神病史、性别和年龄
Blomström A 2012 ^[22]	瑞典	巢式病例对照研究	171	47	124	EIA	DSM和 ICD	2.100 (1.000~4.500)	性别、出生日期和出生医院
Niebuhr DW 2008 ^[23]	美国	巢式病例对照研究	712	180	532	EIA	ICD	1.040 (0.970~1.120)	出生日期、入伍日期、性别、种族、兵役科室和可用的血清样本数量

注：文献检索时间范围为1953年1月至2022年4月；EIA. 酶免疫测定法；ICD. 疾病和有关健康问题的国际统计分类；DSM. 精神障碍统计与诊断手册；*RR*. 相对危险度；*HR*. 风险函数比；*OR*. 比值比；*CI*. 置信区间

表 2 纳入研究的纽卡斯尔-渥太华量表质量评价

Table 2 Quality evaluation of studies involved with Newcastle-Ottawa Scale

研究	研究类型	研究对象的选择 (分)	可比性 (分)	结局 (分)	质量评分 (分)
Pedersen MG 2011 ^[15]	前瞻性队列研究	3	2	3	8
Lin HA 2020 ^[16]	回顾性队列研究	4	2	3	9
Sugden K 2016 ^[17]	前瞻性队列研究	3	2	1	6
Mortensen PB 2007 ^[18]	巢式病例对照研究	2	2	3	7
Xiao JC 2009 ^[19]	巢式病例对照研究	4	2	3	9
Brown AS 2005 ^[20]	巢式病例对照研究	3	2	3	8
Burgdorf KS 2019 ^[21]	巢式病例对照研究	1	2	3	6
Blomström A 2012 ^[22]	巢式病例对照研究	3	2	2	7
Niebuhr DW 2008 ^[23]	巢式病例对照研究	3	2	3	8

注：满分为9分，7~9分为高质量，4~6分为中等质量，0~3分为低质量

学意义($Z=2.940, P=0.003$), 即弓形虫感染可使精神分裂症的发病风险增加 47.1%(图 2)。

2.5 敏感性分析 对 9 篇文献进行逐篇剔除后, OR 值无明显变化, 说明研究结果比较稳定, 见图 3。

2.6 亚组分析 对纳入的研究按照效应值、研究地区、发表时间、研究方法、样本含量、研究质量、弓形虫抗体检测方法、精神分裂症诊断依据等可能影响异质性的因素进行亚组分析。结果显示, 研究地区为欧洲、发表时间在 2010 年后、研究方法为队列研究、精神分裂症诊断依据为 DSM 的研究间不存在异质性。此外, 效应值为 RR($I^2=11.9%$)、样本含量 $\geq 1\ 000$ ($I^2=11.9%$)及研究质量为中($I^2=37.1%$)的研究间异质性也较低, 而发表时间为 2010 年以

前、研究方法为巢式病例对照研究、弓形虫抗体检测方法为 EIA、精神分裂症诊断依据为 ICD 的异质性均高于总体水平($I^2=55.6%$), 为异质性的主要来源(表 3)。

2.7 发表偏倚 漏斗图显示纳入的资料分布不对称, 进一步进行 Egger's 检验, 结果显示 $t=4.530, P=0.002$, 提示可能存在发表偏倚, 故采用剪补法修正效应值, 剪补前后的漏斗图分别见图 4、图 5。

由 2 张漏斗图比较可以看出, 在漏斗图左侧补充了 5 项研究, 经异质性检验 $I^2=64.5%, P<0.001$, 差异有统计学意义, 故仍然采用随机效应模型, 其合并 OR 值为 1.083(95%CI: 0.795~1.475)。因此, 对发表偏倚进行校正后, 其效应值无统计学意义

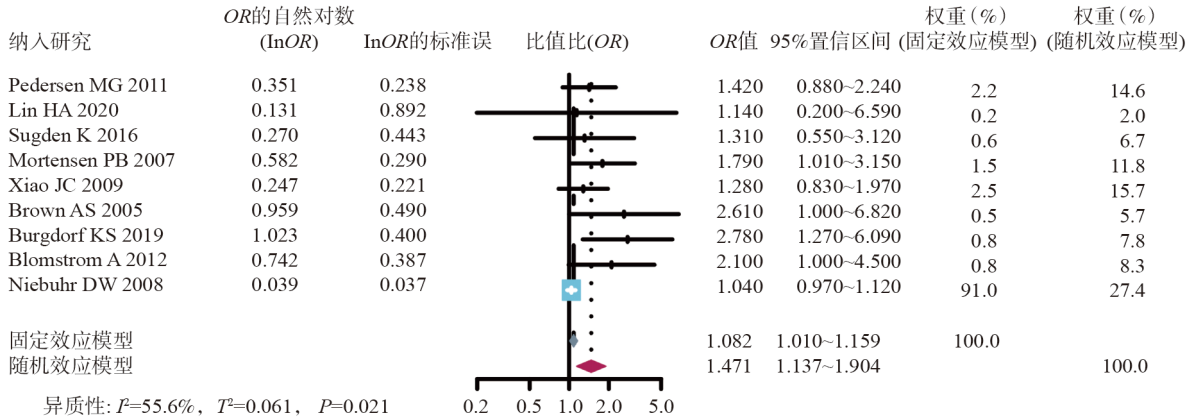


图 2 弓形虫感染与精神分裂症发病风险关系的 Meta 分析

Figure 2 Meta-analysis on relationship between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia

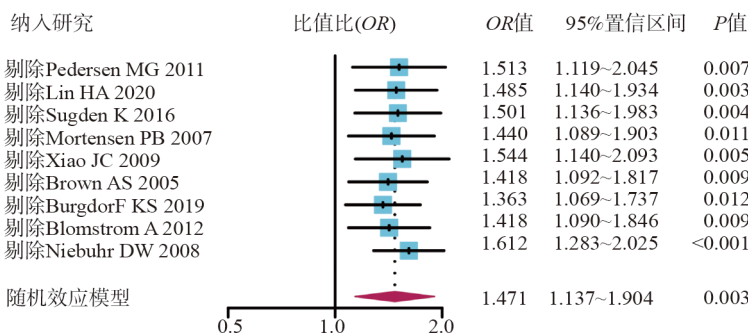


图 3 弓形虫感染与精神分裂症发病风险关系敏感性分析

Figure 3 Sensitivity analysis on relationship between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia

表 3 弓形虫感染与精神分裂症发病风险关系亚组分析

Table 3 Subgroup analysis on relationship between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia

分组因素	分组	文献数 (篇)	异质性			效应模型	效应值	
			I ² 值 (%)	Q值	P值		OR值 (95%CI)	P值
效应值	RR ^[15-16, 21]	3	11.9	2.270	0.322	FEM	1.660 (1.123~2.454)	0.011
	OR ^[17-20, 22-23]	6	54.6	11.010	0.051	REM	1.395 (1.039~1.874)	0.027
研究地区	欧洲 ^[15, 18, 21-22]	4	0.0	2.330	0.507	FEM	1.780 (1.318~2.404)	<0.001
	亚洲 ^[16]	1	-	-	-	-	1.140 (0.199~6.544)	0.897
	大洋洲 ^[17]	1	-	-	-	-	1.310 (0.550~3.120)	0.540
	北美洲 ^[19-20, 23]	3	53.8	4.330	0.115	REM	1.200 (0.879~1.639)	0.252
发表时间	2010年以后 ^[15-17, 21-22]	5	0.0	2.930	0.570	FEM	1.678 (1.216~2.315)	0.002
	2010年以前 ^[18-20, 23]	4	60.8	7.650	0.054	REM	1.335 (0.955~1.868)	0.091
研究方法	队列研究 ^[15-17]	3	0.0	0.070	0.964	FEM	1.380 (0.925~2.059)	0.115
	巢式病例对照研究 ^[19-24]	6	69.7	16.500	0.006	REM	1.585 (1.119~2.246)	0.010
样本含量 (人)	≥1000 ^[15-16, 21]	3	11.9	2.270	0.322	FEM	1.660 (1.123~2.455)	0.011
	<1000 ^[17-20, 22-23]	6	54.6	11.010	0.051	REM	1.395 (1.039~1.874)	0.027
研究质量	高 ^[15-16, 18-20, 22-23]	7	50.9	12.220	0.057	REM	1.381 (1.063~1.794)	0.016
	中 ^[17, 21]	2	37.1	1.590	0.207	FEM	1.983 (1.108~3.547)	0.021
弓形虫抗体检测方法	EIA ^[15, 17-19, 21-23]	7	59.4	14.780	0.022	REM	1.420 (1.093~1.845)	0.009
	ICD ^[16]	1	-	-	-	-	1.140 (0.199~6.544)	0.897
	Sabin-Feldman染料试验 ^[20]	1	-	-	-	-	2.610 (0.999~6.816)	0.051
精神分裂症诊断依据	ICD ^[15-16, 18, 20-21, 23]	6	64.7	14.180	0.015	REM	1.538 (1.070~2.212)	0.020
	DSM ^[17]	2	0.0	0.000	0.963	FEM	1.286 (0.873~1.893)	0.203
	ICD和DSM ^[22]	1	-	-	-	-	2.100 (0.990~4.455)	0.266

注: FEM. 固定效应模型; REM. 随机效应模型; -. 无相关数据; RR. 相对危险度; OR. 比值比; CI. 置信区间

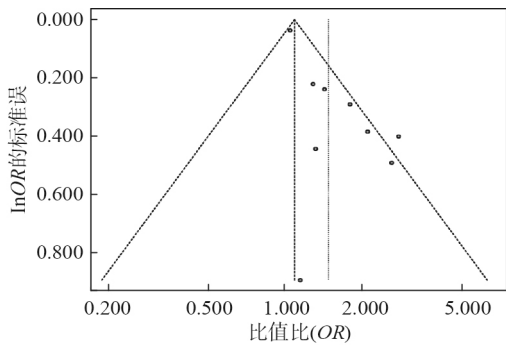


图 4 剪补法填补前文献发表偏倚漏斗图

Figure 4 Publication bias funnel plot before fill by trim method

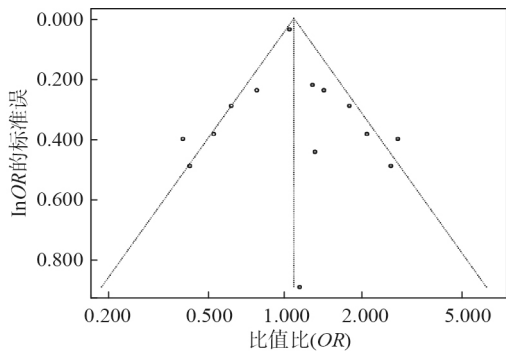


图 5 剪补法填补后文献发表偏倚漏斗图

Figure 5 Publication bias funnel plot before and after fill by trim method

($Z=0.500, P=0.614$), 与校正前的结果不一致。

3 讨论

本研究 Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 弓形虫感染可使精神分裂症的发生风险增加 47.1%,

因此认为弓形虫感染是精神分裂症发生的危险因素之一。其与之前的几项研究结果一致^[8-9, 24], 其中 2007 年 Torrey 等^[8] 研究的一项包含了 23 项病例对照研究和队列研究的 Meta 分析, 结果显示弓形虫感染与精神分裂症患病率的合并 OR 值为 2.730 (95%CI: 2.100~3.600); 另一项包含 15 项病例对照研究的 Meta 分析, 报告了弓形虫感染与精神分裂症患病率的合并 OR 值为 2.710 (95%CI: 1.930~3.800)^[24]。

其他证据也显示弓形虫感染可能会增加精神分裂症发生的风险。首先, 精神分裂症具有遗传倾向, 部分精神分裂症易感基因与弓形虫的生命周期有关^[25-27], 该基因在同卵双胞胎之间符合率达 35%~50%, 且在小鼠中, 弓形虫已被证明能以伪遗传模式经胎盘传播多达 5 代^[8]; 其次, 精神分裂症存在神经递质的异常, 动物研究已证明弓形虫对多巴胺和 5-羟色胺有影响^[28-29]; 再者, 精神分裂症患者大多在冬春季出生^[30], 弓形虫感染常见于冬春季^[31]; 此外, 神经炎症假说认为, 精神分裂症患者体内小胶质细胞会发生活化^[32], 而研究表明弓形虫对小胶质细胞有着特殊的亲和力^[33], 且目前已有大量证据表明, 精神分裂症患者弓形虫感染率明显高于对照组^[34-37], 一些有效治疗精神分裂症的药物也被证明能够抑制弓形虫的生长^[38]。

本研究的优势主要包括以下几点: (1) 所纳入的资料数据均为前瞻性研究结果, 即弓形虫感染在前, 精神分裂症发病在后, 符合因果推断的时间顺序, 因

此因果论证强度更高。(2)纳入的研究评分都在 6 分及以上,均为中高质量。(3)经敏感性分析,逐一剔除各个研究后,OR 值均分布在 1.471 左右,且 95%CI 均不包含 1,因此统计分析的结果较为稳定。(4)本研究纳入的是调整后的效应值,因此在一定程度上减少了性别、年龄等因素造成的混杂偏倚。

当然,本研究数据源也存在一定的局限性:(1)由于队列研究耗时、耗力、实施困难等特点,再加上检索语言限制为中英文,导致纳入的队列研究仅有 3 项,而巢式病例对照研究虽然本质上为前瞻性研究,但有部分研究采用的是既往记录资料,如精神分裂症诊断依据系统 ICD 编号,因此亚组分析中存在较大的异质性。(2)所纳入的队列仅来自亚洲、欧洲、大洋洲及北美洲,不能代表其他种族的情况,结果外推受到一定限制。(3)漏斗图和 Egger's 检验结果提示可能存在发表偏倚,出现这种情况可能存在以下几个原因:首先,纳入的研究个数相对较少,当研究数目小于 10,漏斗图的对称性检验基本没有意义;其次,Egger's 检验虽然是检验漏斗图对称性的定量统计学方法,结果较为客观,但当研究个数小于 10 个时,敏感性较低;再者,由于统计学检验一类错误的存在,有时漏斗图的不对称性可能仅仅是由于机遇引起的,本身可能并不存在发表偏倚;最后,通过剪补法校正后的结果显示,弓形虫感染与精神分裂症之间无关联,与校正前的结果不一致,提示还需收集更多不同语言的文献,并尽可能找到未发表的灰色文献,增加文献数目,以使研究结果更为真实、可靠。

本研究相关分析的结果显示,弓形虫感染可使精神分裂症的发生风险增加 47.1%,是导致精神分裂症的危险因素之一。由于精神分裂症病因复杂,包括遗传易感性、种族差异、感染途径(例如:从受感染的猫身上摄取卵囊与从肉类中摄取组织囊),以及感染的时间(例如:在子宫内、出生后早期、儿童、成年)等,任何一个因素的变化都有可能引起不同的疾病结局。此外,在经常食用生肉或未煮熟肉的法国和埃塞俄比亚等国家,弓形虫的血清阳性率非常高,但尚未发现精神分裂症在这些国家异常流行^[8]。因此,加强精神分裂症患者弓形虫抗体的筛查以及识别弓形虫在中枢神经系统内启动的机制,可能有助于进一步了解弓形虫感染引发精神分裂症的发病机制;此外,进一步开展抗精神分裂症药物与抗弓形虫药物的联合治疗研究,可为精神分裂症治疗方法的选择提供更多科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 欧阳净,陈耀凯.弓形虫感染与精神分裂症相关性的研究进展[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2019,37(1):102-106. DOI: 10.12140/j.issn.1000-7423.2019.01.019.
- [2] Ouyang J, Chen YK. Progress in research on the correlation between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia[J]. *Chin J Parasitol Parasit Dis*, 2019, 37(1): 102-106. DOI: 10.12140/j.issn.1000-7423.2019.01.019.
- [3] Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(6): 1195-1203. DOI: 10.1093/schbul/sby058.
- [4] Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors[J]. *World Psychiatry*, 2018, 17(1): 49-66. DOI: 10.1002/wps.20490.
- [5] 胡一菲.关于精神分裂症患者家属的负担研究[D].广州:华南理工大学,2019.
- [6] Hu YF. A Study on the burden of family members of schizophrenic patients [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2019.
- [7] Nicolle C, Manceaux LH. On a leishman body infection (or related organisms) of the *gondi*. 1908[J]. *Int J Parasitol*, 2009, 39(8): 863-864. DOI: 10.1016/j.ijpara.2009.02.001.
- [8] Milne G, Webster JP, Walker M. *Toxoplasma gondii*: An underestimated threat[J]. *Trends Parasitol*, 2020, 36(12): 959-969. DOI: 10.1016/j.pt.2020.08.005.
- [9] Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option[J]. *HIV Med*, 2017, 18(2): 115-124. DOI: 10.1111/hiv.12402.
- [10] Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a Meta-analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2007, 33(3): 729-736. DOI: 10.1093/schbul/sbl050.
- [11] Sutherland AL, Fond G, Kuin A, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and Meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2015, 132(3): 161-179. DOI: 10.1111/acps.12423.
- [12] 黎文鸿,武丽,李紫薇,等.弓形虫感染与精神分裂症的两样本孟德尔随机化研究[J].现代预防医学,2022,49(7):1153-1158. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2022.7.xdyfyx202207.001.
- [13] Li WH, Wu L, Li ZW, et al. Analysis of the association between *toxoplasma gondii* infection and schizophrenia with two-sample Mendelian randomization method[J]. *Mod Prev Med*, 2022, 49(7): 1153-1158. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2022.7.xdyfyx202207001.
- [14] Arias I, Sorlozano A, Villegas E, et al. Infectious agents associated with schizophrenia: a Meta-analysis[J]. *Schizophr Res*, 2012, 136(1/3): 128-136. DOI: 10.1016/j.schres.2011.10.026.
- [15] Valle R. Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5[J]. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*, 2020, 13(2): 95-104. DOI: 10.1016/j.rpsm.2020.01.001.
- [16] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [17] 王丹,翟俊霞,牟振云,等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J].中国循证医学杂志,2009,9(10):1115-1118. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2009.10.013.
- [18] Wang D, Zhai JX, Mou ZY, et al. Discussing on the research of heterogeneity in Meta-analysis[J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2009, 9(10): 1115-1118. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2009.10.013.
- [19] Pedersen MG, Stevens H, Pedersen CB, et al. *Toxoplasma* infection and later development of schizophrenia in mothers[J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(8): 814-821. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10091351.
- [20] Lin HA, Chien WC, Huang KY, et al. Infection with *Toxoplasma gondii* increases the risk of psychiatric disorders in Taiwan: a

- nationwide population-based cohort study[J]. *Parasitology*, 2020, 147(13): 1577–1586. DOI: [10.1017/S0031182020001183](https://doi.org/10.1017/S0031182020001183).
- [17] Sugden K, Moffitt TE, Pinto L, et al. Is *Toxoplasma gondii* infection related to brain and behavior impairments in humans? Evidence from a population-representative birth cohort[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148435. DOI: [10.1371/journal.pone.0148435](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148435).
- [18] Mortensen PB, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft BL, et al. *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(5): 688–693. DOI: [10.1016/j.biopsych.2006.05.024](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.024).
- [19] Xiao JC, Buka SL, Cannon TD, et al. Serological pattern consistent with infection with type I *Toxoplasma gondii* in mothers and risk of psychosis among adult offspring[J]. *Microbes Infect*, 2009, 11(13): 1011–1018. DOI: [10.1016/j.micinf.2009.07.007](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.07.007).
- [20] Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, et al. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(4): 767–773. DOI: [10.1176/appi.ajp.162.4.767](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.767).
- [21] Burgdorf KS, Trabjerg BB, Pedersen MG, et al. Large-scale study of *Toxoplasma* and *Cytomegalovirus* shows an association between infection and serious psychiatric disorders[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 152–158. DOI: [10.1016/j.bbi.2019.01.026](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.01.026).
- [22] Blomström Å, Karlsson H, Wicks S, et al. Maternal antibodies to infectious agents and risk for non-affective psychoses in the offspring—a matched case-control study[J]. *Schizophr Res*, 2012, 140(1/3): 25–30. DOI: [10.1016/j.schres.2012.06.035](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.035).
- [23] Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, et al. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U. S. military personnel[J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(1): 99–106. DOI: [10.1176/appi.ajp.2007.06081254](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06081254).
- [24] Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update[J]. *Schizophr Bull*, 2012, 38(3): 642–647. DOI: [10.1093/schbul/sbs043](https://doi.org/10.1093/schbul/sbs043).
- [25] Bergersen KV, Barnes A, Worth D, et al. Targeted transcriptomic analysis of C57BL/6 and BALB/c mice during progressive chronic *Toxoplasma gondii* infection reveals changes in host and parasite gene expression relating to neuropathology and resolution[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 645778. DOI: [10.3389/fcimb.2021.645778](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.645778).
- [26] English ED, Boyle JP. Impact of engineered expression of mitochondrial association factor 1b on *Toxoplasma gondii* infection and the host response in a mouse model[J]. *mSphere*, 2018, 3(5): e00471–18. DOI: [10.1128/mSphere.00471-18](https://doi.org/10.1128/mSphere.00471-18).
- [27] Wang AW, Avramopoulos D, Lori A, et al. Genome-wide association study in two populations to determine genetic variants associated with *Toxoplasma gondii* infection and relationship to schizophrenia risk[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92: 133–147. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2018.12.019](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.12.019).
- [28] Nayeri T, Sarvi S, Daryani A. Toxoplasmosis: Targeting neurotransmitter systems in psychiatric disorders[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(1): 123–146. DOI: [10.1007/s11011-021-00824-2](https://doi.org/10.1007/s11011-021-00824-2).
- [29] Xiao JC. *Toxoplasma*-induced behavioral changes: an aspecific consequence of neuroinflammation[J]. *Trends Parasitol*, 2020, 36(4): 317–318. DOI: [10.1016/j.pt.2020.01.005](https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.01.005).
- [30] Karlsson H, Dal H, Gardner RM, et al. Birth month and later diagnosis of schizophrenia. A population-based cohort study in Sweden[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 116: 1–6. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2019.05.025](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.025).
- [31] Swanenburg M, Gonzales JL, Bouwknegt M, et al. Large-scale serological screening of slaughter pigs for *Toxoplasma gondii* infections in the Netherlands during five years (2012–2016): Trends in seroprevalence over years, seasons, regions and farming systems[J]. *Vet Parasitol*, 2019, 276: 100017. DOI: [10.1016/j.vpoa.2019.100017](https://doi.org/10.1016/j.vpoa.2019.100017).
- [32] Zhu YT, Webster MJ, Murphy CE, et al. Distinct phenotypes of inflammation associated macrophages and microglia in the prefrontal cortex schizophrenia compared to controls[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 858989. DOI: [10.3389/fnins.2022.858989](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.858989).
- [33] Blanchard N, Dunay IR, Schlüter D. Persistence of *Toxoplasma gondii* in the central nervous system: a fine-tuned balance between the parasite, the brain and the immune system[J]. *Parasite Immunol*, 2015, 37(3): 150–158. DOI: [10.1111/pim.12173](https://doi.org/10.1111/pim.12173).
- [34] Vlatkovic S, Sagud M, Svob Strac D, et al. Increased prevalence of *Toxoplasma gondii* seropositivity in patients with treatment-resistant schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2018, 193: 480–481. DOI: [10.1016/j.schres.2017.08.006](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.006).
- [35] Kezai AM, Lecoeur C, Hot D, et al. Association between schizophrenia and *Toxoplasma gondii* infection in Algeria[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 291: 113293. DOI: [10.1016/j.psychres.2020.113293](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113293).
- [36] Grada S, Mihu AG, Petrescu C, et al. *Toxoplasma gondii* infection in patients with psychiatric disorders from western Romania[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2): 208. DOI: [10.3390/medicina58020208](https://doi.org/10.3390/medicina58020208).
- [37] Morais FB, Arantes TEF, Muccioli C. Seroprevalence and manifestations of ocular toxoplasmosis in patients with schizophrenia[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27(1): 134–137. DOI: [10.1080/09273948.2017.1408843](https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1408843).
- [38] Yin K, Xu C, Zhao GH, et al. Epigenetic manipulation of psychiatric behavioral disorders induced by *Toxoplasma gondii*[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 803502. DOI: [10.3389/fcimb.2022.803502](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.803502).



卢江丽

ORCID: 0000-0002-5267-0298

作者贡献:

卢江丽: 提出文章选题, 检索文献、数据提取、统计学分析、论文撰写及修改
黎文鸿: 数据提取及统计学分析
尹家祥: 文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责

本文创新点和学术评论句见开放科学(OSID)平台, 欢迎扫描开放科学(OSID)二维码, 与作者开展交流互动

引用本文: 卢江丽, 黎文鸿, 尹家祥. 弓形虫感染与精神分裂症相关性的 Meta 分析[J]. 疾病监测, 2023, 38(11): 1398–1404. DOI: [10.3784/jbjc.202305260247](https://doi.org/10.3784/jbjc.202305260247)

Lu JL, Li WH, Yin JX. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia: a Meta-analysis[J]. *Dis Surveill*, 2023, 38(11): 1398–1404. DOI: [10.3784/jbjc.202305260247](https://doi.org/10.3784/jbjc.202305260247)

(本文编辑: 许彦梅)