

精神分裂症患者认知功能损伤的神经生物学基础和电生理表现

李嘉慧^{1,2}, 刘建鹏³, 潘智林^{1,2}, 熊冬生¹, 吴逢春^{2,4}, 陈军^{5,6}, 吴凯^{1,2,5,6}

1. 华南理工大学材料科学与工程学院生物医学工程系, 广东 广州 510006; 2. 广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心, 广东 广州 510370; 3. 广州南洋理工职业学院, 广东 广州 510900; 4. 广州医科大学附属脑科医院(广州市惠爱医院)临床心理科, 广东 广州 510370; 5. 广东省老年痴呆诊断与康复工程技术研究中心, 广东 广州 510500; 6. 国家医疗保健器具工程技术研究中心, 广东 广州 510500

【摘要】精神分裂症患者存在严重的认知功能损伤, 认知功能损伤的重要神经生物学基础是患者脑内神经递质水平异常, 这会导致患者出现异常神经元电活动, 脑电图指标可以客观、定量反映神经递质导致的异常神经元电活动。本文主要对国内外精神分裂症患者认知功能损伤的神经生物学和电生理学等研究情况进行综述, 回顾了认知功能损伤相关神经递质的生物学机制, 梳理了与之相关的异常神经生物电指标, 为精神分裂症的发病原理和辅助诊断提供相应参考。未来的研究应更多关注疾病的致病基因、神经影像学等生物学标记物, 建立精神分裂症辅助诊断的指标体系。

【关键词】精神分裂症; 认知功能损伤; 神经递质; 脑电图; 综述

【中图分类号】R35; R749.3

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)01-0115-07

Neurobiological bases and electrophysiological manifestations of cognitive impairments in patients with schizophrenia

LI Jiahui^{1,2}, LIU Jianpeng³, PAN Zhilin^{1,2}, XIONG Dongsheng¹, WU Fengchun^{2,4}, CHEN Jun^{5,6}, WU Kai^{1,2,5,6}

1. Department of Biomedical Engineering, School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 2. Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou 510370, China; 3. Guangzhou Nanyang Polytechnic College, Guangzhou 510900, China; 4. Department of Clinical Psychology, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital), Guangzhou 510370, China; 5. Guangdong Engineering Technology Research Center for Diagnosis and Rehabilitation of Dementia, Guangzhou 510500, China; 6. National Engineering Research Center for Healthcare Devices, Guangzhou 510500, China

Abstract: Patients with schizophrenia have severe cognitive impairments. The important neurobiological basis of cognitive impairments is the abnormal level of neurotransmitters in the brain, which will lead to abnormal electrical activity of neurons. Electroencephalograph can be used to reflect the abnormal electrical activities caused by neurotransmitters objectively and quantitatively. Herein the researches on the neurobiology and electrophysiology of cognitive impairments in patients with schizophrenia at home and abroad are reviewed; the biological mechanisms of neurotransmitters related to cognitive impairments are analyzed; and the related abnormal bioelectrical indicators are sorted out, thus providing relevant reference for the pathogenesis study and auxiliary diagnosis of schizophrenia. In the future, more attention should be paid to the pathogenic genes, neuroimaging and other biological markers of the disease, and the establishment of an indicator system for the auxiliary diagnosis of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia; cognitive impairment; neurotransmitter; electroencephalogram; review

【收稿日期】2019-09-15

【基金项目】国家自然科学基金(31771074, 81802230); 广东省科技计划前沿与关键技术创新专项资金(重大科技专项)(2016B010108003); 广东省科技计划公益研究与能力建设专项资金(2016A020216004); 广东省协同创新与平台环境建设专项资金(2017A040405059); 广东省科技重点领域研发计划项目(2018B030335001); 广州市产学研协同创新重大专项(201604020170, 201704020168, 201704020113, 201807010064, 201803010100, 201903010032)

【作者简介】李嘉慧, 硕士, 研究方向: 医学信号处理, E-mail: msivy@mail.scut.edu.cn

【通信作者】吴凯, 博士, 副教授, 研究方向: 神经影像、医学人工智能, E-mail: kaiwu@scut.edu.cn

前言

精神分裂症是病因未明的一种具有高复发率和高致残率的慢性迁延性精神疾病, 该病高发于青壮年, 会导致患者的思维、情感、行为分裂, 对患者及其家属的生活影响极大^[1]。Tollefson^[2]首先提出认知功能损伤应与阳性症状和阴性症状一同视为精神分裂症的核心症状。认知功能损伤的主要临床表现是患者出现注意力障碍、记忆障碍、抽象思维障碍、信息整合障碍、语言障碍、空间认知障碍与社会认知障

碍^[3],使患者的社会功能明显减退,导致患者的社会化水平倒退,丧失工作能力和人际交往能力,增加患者及其家属的精神和经济负担,因此改善患者的认知功能成为精神分裂症治疗的远期目标^[4]。

目前大量研究已经证实神经递质和神经元电活动相互影响,精神分裂症认知功能损伤的重要神经生物学基础是患者脑内神经递质水平异常,该异常导致患者出现异常神经元电活动,而脑电图指标则可以反映因神经递质导致的异常神经元电活动。因此通过对与该病认知功能损伤相关的神经递质的生物学机制进行回顾及对与之相关的异常神经生物电指标进行梳理,可为该疾病的发病原理和辅助诊断提供参考。

1 精神分裂症认知功能损伤的神经生物学基础

精神分裂症患者的认知功能损伤的神经生物学基础较为复杂,目前大多数学者认为多巴胺功能下降以及五羟色胺、乙酰胆碱和谷氨酸功能紊乱是精神分裂症认知功能损伤的重要神经生物学基础^[5]。此外,作用于不同神经递质受体的抗精神病药物机制的差异会对患者的认知功能产生不同影响。

1.1 多巴胺系统对认知功能的影响

多巴胺在不同脑区的分布对患者的认知功能有不同影响,其中皮层多巴胺能够显著改善精神分裂症的阴性症状和认知功能;伏隔核多巴胺能够增强认知动力且改善认知功能;多巴胺可调节背外侧前额叶的工作记忆功能^[6]。目前已有大量的研究表明D₁、D₃、D₄受体是多巴胺受体家族中能够有效增强认知功能的重要靶点,其中D₁受体家族(D₁受体和D₅受体)为改善前额叶皮层认知功能损伤的重要靶点,与患者的执行功能密切相关,该受体数量的减少可能是患者执行功能受损的基础^[7];D₃受体与精神分裂症相关认知功能关系最为紧密,主要分布在中脑边缘区的伏隔核以及皮层区域。

在精神分裂症的治疗药物中,以某个多巴胺受体为靶点的药物对其认知功能的改善有重要作用,特别是以D₃受体为靶点的药物具有最为显著改善患者认知功能的效果,但大多典型的抗精神病药物为全多巴胺受体拮抗剂,会过分抑制大脑兴奋而使认知功能进一步损伤^[8],特别在操作记忆方面的损伤较为严重^[9]。在多巴胺受体激动剂方面,已有研究表明D₁受体激动剂DAR-0100A能够有效改善患者的工作记忆能力^[10];另外Zimnisky等^[11]通过动物实验发现选择性D₃受体部分激动剂能够改善因服用苯环己哌啶引起的工作记忆及社会认知记忆损伤。在多巴胺

受体拮抗剂方面。Gross等^[12]通过对啮齿动物实验发现D₃受体拮抗剂能够改善社会行为和执行功能;而D₄受体拮抗剂则可能改善情景记忆与工作能力。因此,多巴胺受体相关药物的使用应结合病人的实际情况使用,典型抗精神病药物不建议用于转入康复治疗阶段的精神分裂症患者,这会导致患者的认知功能损伤加重。

1.2 五羟色胺能系统对认知功能的影响

五羟色胺受体在脑内前额叶皮层和海马等涉及认知领域的脑区中高度表达,大脑发育过程中其数量减少可能为精神分裂症患者认知功能损伤的基础。目前已有研究表明5-HT_{1A}受体因其广泛存在于认知功能相关脑区,是精神分裂症认知功能损伤治疗的重要靶点^[6]。五羟色胺相关基因的研究中,Bosia等^[13]和Baba等^[14]发现在五羟色胺转运体基因中携带高活性L/L的等位基因能够显著预测患者的执行功能和注意表现;另外精神分裂症患者5-HT_{2A}受体基因T102C多态性能够显著预测认知灵活度和注意广度^[15]。

五羟色胺受体相关药物多为非典型抗精神病药物,较于典型抗精神病药物更适用于康复治疗阶段的患者。精神分裂症患者的认知功能损伤可以通过5-HT_{1A}受体激动剂坦度螺酮进行改善且疗效较好^[14];阿戈美拉汀是一种5-HT_{2c}受体的竞争性拮抗剂且与其他精神疾病相关的受体无亲和力^[16],该药能够增强五羟色胺在前额叶皮层的神经传递,联合氯氮平使用可以显著改善患者的认知灵活性^[17];动物实验证实5-HT-DA活性调节剂依匹唑派能够显著改善由佐环平引起的社会认知功能损伤;另外有研究发现唑硫平能结合5-HT_{2A}受体阻断D₄受体;而齐拉西酮对5-HT_{1A}受体阻滞大于多巴胺受体损伤^[9]。

1.3 乙酰胆碱能系统对认知功能的影响

脑内胆碱能神经元通过轴突向大脑皮层和海马映射,与学习和记忆机能高度相关。研究表明乙酰胆碱的毒蕈碱型受体(Muscarinic Acetylcholine Receptor, mAChRs)和烟碱型受体(Nicotinic Acetylcholine Receptor, nAChRs)与精神分裂症患者认知功能障碍有高度联系。其中,烟碱型受体高度分布于大脑皮层和海马,与注意、记忆和学习等多方面认知功能相关^[3],额叶皮层中烟碱型受体的减少可能是精神分裂症认知功能障碍的神经生物学机制之一^[18]。烟碱型受体分布于突触前神经元,影响乙酰胆碱、谷氨酸及多巴胺等神经递质的释放,从而间接地影响精神分裂症患者的认知功能^[6]。

$\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine

Receptor, $\alpha 7$ nAChRs)对认知功能有重要调节作用,其激动剂、部分激动剂或别构调节剂对精神分裂症患者的认知功能障碍有治疗作用^[19]。根据大鼠实验,RG3487(nAChRs部分激动剂和拮抗剂)可影响前额叶皮质、海马乙酰胆碱及多巴胺的释放,具有改善精神分裂症患者认知功能损伤的作用^[20]。nAChRs的同源受体 $\alpha 7$ nAChRs被激动剂激活可能会增加胆碱能神经的传递,并能促进多巴胺和谷氨酸释放,对精神分裂症患者的认知功能障碍改善具有潜在的治疗价值^[6]。加兰他敏具有抑制ACh酯酶的作用,可调节nAChRs,增加ACh的分泌,改善精神分裂症患者认知功能损伤^[21]。犬尿酸(Kynurenic Acid, KYNA)是 $\alpha 7$ nAChRs的内源性拮抗剂,提高KYNA的水平会降低ACh、多巴胺和谷氨酸的水平,从而对精神分裂症患者的认知功能造成影响。研究表明,刺激大脑皮层KYNA的合成会损伤动物的认知功能^[22-23]。犬尿酸氨基转移酶2(Kynurenine Aminotransferase-2, KAT-2)参与大部分KYNA的合成,以KAT-2为靶点的药物可以通过调节KYNA的水平间接地改善精神分裂症患者的认知功能损伤^[18]。

1.4 谷氨酸能系统对认知功能的影响

谷氨酸是脑内最重要的兴奋性氨基酸类神经递质之一,集中分布于大脑皮层、海马等脑区,与人的学习、记忆等认知功能有密切关系。谷氨酸受体分为两大类,离子通道型受体和代谢型受体,其中离子通道型受体主要有:N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic Acid Receptor, NMDAR)、海人藻酸受体(Kainic Acid Receptor, KAR)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体(Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole-Propionic Acid Receptor, AMPAR)。离子通道型受体与神经网络的形成、神经可塑性以及高级认知功能(如学习、记忆过程等)密切相关。谷氨酸系统异常,特别是NMDAR信号低下是精神分裂症重要的神经生物学基础^[6]。NMDAR在前额叶皮层涉及执行功能的处理过程,该过程受损可导致精神分裂症患者的执行功能障碍。此外有研究表明,NMDAR在海马涉及学习及记忆过程中突触的建立,NMDAR信号低下会导致精神分裂症患者的记忆损失^[24]。NMDAR会影响多巴胺的释放,当纹状体丘脑NMDAR通路功能低下时,会抑制多巴胺的释放,从而引起精神分裂症的阴性症状和认知功能障碍;当皮层边缘NMDAR通路功能低下时,边缘系统多巴胺功能会增强,引起阳性症状。当NMDAR功能持续性低下时,会引起脑结构的损伤,导致不可逆的阴性症状和认知功能障碍。

NMDAR拮抗剂可以提高多巴胺浓度,改善精神

分裂症患者认知功能。非选择性NMDAR拮抗剂美金刚可以提高脑内神经营养因子水平,降低神经元损伤,提高多巴胺浓度水平,改善患者认知功能^[25]。李彦明等^[26]通过动物实验发现回药扎里奴思方剂可增强大鼠海马组织中间隙连接蛋白Cx43表达,从而增加海马组织中谷氨酸的表达,减少神经元损伤,促进损伤神经元修复,维持神经元活性,改善精神分裂症模型大鼠的认知功能。谷氨酸转运体抑制剂通过抑制对突触间隙中谷氨酸的再摄取,提高突触间隙中谷氨酸的水平,从而加强对突触后膜的NMDAR的激动作用,改善患者认知功能^[27]。

2 精神分裂症认知功能损伤的神经生物电表现

神经递质水平会影响神经活动,是认知功能的重要调节因素,其异常是精神分裂症发病的神经生物学基础之一。脑电指标与神经递质的脑内水平有密切关系,其作为神经电生理活动的外显指标,能够反映患者的认知功能水平。因此,检测脑电活动成为探索该病认知功能损伤的重要技术手段,且通过多种分析方法能够从不同层面发掘脑电活动的各类特异性指标。目前比较流行的分析方法有事件相关电位(Event-Related Potential, ERP)分析、频谱分析、非线性动力学分析和脑网络分析。

2.1 精神分裂症患者的ERP特征指标

ERP是被试在脑电检测过程中受到一定刺激,在给与或撤销刺激时引起的电位变化。该方法已广泛应用在精神疾病的辅助诊断和康复治疗中,其中ERP成分的波幅、潜伏期和地形图等指标能够较好地反映精神分裂症患者的认知功能异常。目前的研究主要集中在ERP成分P300、感觉门控P50和失匹配负波(Mismatch negativity, MMN)上。

P300因能够同时反映感觉、记忆、理解、判断等认知活动^[28],被认为是精神分裂症患者认知功能最为重要的潜在特异性特征指标。目前已经有研究指出,P300潜伏期的缩短意味着患者认知功能的改善,可以指导患者认知功能损伤的康复治疗^[29];精神分裂症患者的P300早期成分P1表现出显著的波幅降低和波形异常^[30];其晚期成分P3表现出显著的波幅持续降低,且在地形图中发现大脑中线部位、颞叶和顶叶波幅下降^[31],提示精神分裂症患者存在社会快感缺失、社会功能降低及个体角色适应障碍的症状。

另外一个较为重要的指标是感觉门控P50,其作用在于控制感觉通道,避免无关信息的干扰。Li等^[32]发现精神分裂症患者存在异常的P50反应,提示其感觉门控机制缺陷,无法抑制无关信息,导致大脑

信息出现混乱,从而表现出认知功能损伤症状;并且P50具有遗传特质,已有研究表明患者与非患病直系亲属的P50均出现异常,P50条件-测试比值增大可作为可靠的精神分裂症内表型标记,用于预测和评估精神分裂症患者的认知功能损伤^[33-34]。

精神分裂症患者存在明显的MMN损伤,其MMN的潜伏期延长及波幅下降^[35]。Bachiller等^[36]发现精神分裂症患者的dMMN的波幅下降异于其他精神障碍,该特征可作为精神分裂症鉴别诊断的特异性指标,此外在Meta分析中发现精神分裂症患者的dMMN相较于fMMN的损伤更为严重。更为重要的发现是,在纵向研究中dMMN具有高度敏感性,可作为精神分裂症早期辅助诊断的特异性指标,其特征为波幅下降;患者在首发精神分裂症后的2~3年将会出现越来越严重的认知功能损伤^[37-38]。

除上述的指标外,还有部分学者对其他指标进行了探索。如陈兴时等^[39]对精神分裂症患者N400的研究,发现其潜伏期较长且其波幅较高,这说明精神分裂症患者的语义期待方面的加工存在异常,其对刺激的认知过程存在延迟。另外在精神分裂症患者的CNV回顾性研究中发现,精神分裂症患者的CNV存在潜伏期延迟、波幅减低、面积减小和波形变异性大等异常,且提出CNV波幅高度和其正相偏转部分指令信号后负变化的时程可以作为评估精神分裂症认知功能损伤的特异性指标^[40]。

2.2 精神分裂症患者的频谱特征指标

脑电频谱分析主要将脑电信号从时域信号转换为频域信号后进行分析。由于脑电信号占有频率范围较广,可以将其分为 δ 、 θ 、 α 、 β 、 γ 等不同频带进行加工,这些频率能够代表认知、感觉和运动等不同方面。

静息状态下的频谱指标已经被证实为一种稳定的脑功能变异指数衡量指标,精神分裂症患者的 δ 、 θ 和 β 波活动增加,其中 δ 波增加最为明显, α 波在额叶皮质活动减少^[41-42],这意味着患者存在非正常的觉醒状态,使之处理相关信息的能力下降。研究表明,认知功能受损会影响 δ 和 α 波,精神类疾病患者的 δ 和 α 波均发生不同程度的改变,但仅发现精神分裂症患者静息闭眼时的全脑 δ 和 α 波活性明显升高且不存在区域差异,这是精神分裂症与其他精神类疾病的潜在鉴别诊断指标^[43]。

大量的研究表明,高频率的 γ 波在认知功能中起着关键作用^[44-45]。Götz等^[46]基于嗅觉刺激分析精神分裂症患者的相关功率谱,发现在高频 γ 波段出现显著差异,在 α 、 θ 和 δ 波的低频范围内发现细节上的差异。Leicht等^[47]发现认知负载过程会诱发高能量的 γ

波,且其能量与认知负载行为的复杂度呈正相关,但精神分裂症患者认知负载过程中 γ 波诱发不足。

另外, β 频带范围内的差异被证明是精神分裂症患者认知功能受损的一种表现,而非影响认知加工过程的基础性作用机制^[48]。 θ 频带在认知功能执行过程中起到主要作用,尤其是在认知功能执行过程中的信息编码和暂存缓解^[49]。Choi等^[50]与Kawano等^[51]提出频带 θ 在认知功能执行过程中更多的是扮演一种类似开关的角色,即控制与认知相关功能的激活,并使与认知无关功能得到抑制。

2.3 精神分裂症患者的非线性分析特征指标

脑电信号的复杂性促使新方法新模型的产生,20世纪80年代,由Babloyantz等证明大脑存在非线性行为开始,至今利用混沌理论及其非线性方法研究脑电信号脚步仍未停止。通过非线性动力学手段,主要可以获得脑电信号中的动力学特性、信号对初始值敏感程度、信号复杂程度等信息。

熵值主要用于描述系统的无序程度,脑电信号的无序程度与大脑的激活状态相关,进行认知任务期间大脑部分区域被激活,熵值升高。而精神分裂症患者认知功能损伤会导致大脑激活受损,一项涉及41个神经影像研究的Meta分析表明,精神分裂症患者大脑前额皮质区域在执行不同任务时均出现激活不足现象^[52]。Haenschel^[53]与田维忠等^[54]发现精神分裂症患者的脑电信号在 θ 、 α 、 β 、 γ 频段内均发现复杂度相比控制组显著降低。根据笔者研究发现,在 γ 频带范围内认知功能损伤会导致样本熵出现明显异常,且样本熵结果与患者的临床MCCB评分出现显著相关。

非线性动力学另一重要指标关联维数能够反映脑电信号自身的关联程度。精神分裂症患者认知功能受损,大脑激活程度不够导致其关联维数数值低于正常人。Breakspear等^[55]基于统计学研究发现正常人群与精神分裂症患者在认知任务中,关联维数具有显著性差异。关联维数的差异主要体现在前额皮质区域,研究表明精神分裂症患者的认知功能损伤与前额皮质区域神经网络异常有直接关联^[56]。Tan等^[57]在研究中提出,前额皮质激活过程中出现的显著功能紊乱将主要影响注意力、行动规划和工作记忆等一系列认知功能表现。

2.4 精神分裂症患者的脑网络分析特征指标

近年来,基于图论方法的复杂网络分析技术不断发展,也出现了相关脑网络的分析研究。脑网络分为结构脑网络、功能脑网络和因效脑网络,主要分析方法是点(电极)为加工单元,以线(结构上的连

接或功能上的交互)代表加工单元之间的关系,建立网络模型,最后对比分析网络参数的差异。

正常人的脑网络具有小世界属性,具体表现为较小的平均最短距离和较大的聚类系数。目前已有研究表明精神分裂症患者的脑网络仍具有小世界属性,但其大脑中各脑区间的通信与协调功能出现一定的功能障碍,导致一系列症状包括认知功能损伤的产生^[58]。综合过去的研究结果发现精神分裂症患者脑网络属性中,连接强度减弱,聚类系数下降,最短路径延长,小世界网络属性遭到一定程度的破坏^[59-61]。聚类系数下降反映出脑网络中不同脑区呈现松散的耦合特性,最短路径延长则意味着精神分裂症患者大脑不同区域之间连接效率低下,这会导致脑区间信息传递的延迟,反映在患者的行动上即认知功能的损伤。研究还表明,精神分裂症患者脑网络中存在全局效率和局部效率较正常人下降的现象,并且这种趋势在认知负载过程中更为显著^[62-63]。

在关于精神分裂症的研究中发现,脑区间的相互作用受到一定损伤^[63]。在做了重参考之后,在 α 波段内随着顶叶区域信息流动的增加,信号的同步性降低。Ruiz等^[64]发现,精神分裂症患者在面部加工过程中出现了 γ 频段同步性受损的现象。另外在信号连接方面,Nishida等^[65]研究发现精神分裂症患者在执行认知任务中具有较短持续性的前额-顶叶脑电微状态,以及减少的前额-顶叶脑磁信号连接。人脑在解剖和功能上都存在左右半脑的不对称性,部分认知、运动功能具有偏侧化特性^[66]。人的言语处理在大脑的左半球进行,而精神分裂症患者的左半球优势减弱,可能导致其言语损伤^[67-69]。对于精神分裂症患者来说,脑内连接通路的阻断还会导致右半球向左半球信息传递受损^[70]。

3 总结及展望

基于神经递质的精神分裂症的神经生物学研究成果已相当丰硕,但随着生物研究技术的发展,研究不应仅仅停留在其病理生理学上,更应从基因组学的角度探索神经递质和与之相对应基因表达的关系,找到精神分裂症认知功能损伤的致病基因,从而发展出更好的治疗手段。其次,精神分裂症患者脑电图作为反映病人脑内异常电活动的重要特征指标,对精神分裂症认知功能损伤的辅助诊断有着重要意义。但目前的研究并未提出一个较为明确的结果,未来的研究可通过Meta分析对目前已有的研究指标进行综合分析,提出一个较为明确的辅助诊断的指标,降低临床诊断的误诊率。

【参考文献】

- [1] 谭西英,甘景梨,高存友,等.精神分裂症患者的认知功能损害[J]. 国际精神病学杂志, 2011, 38(1): 33-36.
TAN X Y, GAN J L, GAO C Y, et al. Cognitive impairment in schizophrenics[J]. Journal of International Psychiatry, 2011, 38(1): 33-36.
- [2] TOLLEFSON G D. Cognitive function in schizophrenic patients[J]. J Clin Psychiat, 1996, 57(Suppl 11): 31-39.
- [3] 段沛婷,刘春宇,赵晶晶.精神分裂症认知功能障碍综述[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(3): 388-391.
DUAN X T, LIU C Y, ZHAO J J. Overview of cognitive dysfunction in schizophrenia[J]. Journal of International Psychiatry, 2018, 45(3): 388-391.
- [4] 赵义林,孙金荣,程灶火,等.精神分裂症患者认知功能及其影响因素研究[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(19): 9-11.
ZHAO Y L, SUN J R, CHENG Z H, et al. Cognitive function and its related factors in schizophrenia[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2009, 13(19): 9-11.
- [5] MELTZER H Y, SUMIYOSHI T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia?[J]. Behav Brain Res, 2016, 195(1): 98-102.
- [6] 周晨辉,王志仁,刘小蕾,等.精神分裂症患者认知功能损害的机制及治疗进展[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(2): 204-206.
ZHOU C H, WANG Z R, LIU X L, et al. Mechanism and treatment progress of cognitive impairment in patients with schizophrenia[J]. Journal of International Psychiatry, 2017, 44(2): 204-206.
- [7] OKUBO Y, SUHARA T, SUZUKI K, et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET[J]. Nature, 1997, 385(6617): 634-636.
- [8] DELOTTERIE D, RUIZ G, BROCARD J, et al. Chronic administration of atypical antipsychotics improves behavioral and synaptic defects of STOP null mice [J]. Psychopharmacology, 2010, 208(1): 131-141.
- [9] 谭悦.精神分裂症患者认知功能影响因素及康复措施的研究进展[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(16): 2133-2134.
TAN Y. Research progress of cognitive function influencing factors and rehabilitation measures in patients with schizophrenia[J]. The Medical Forum, 2017, 21(16): 2133-2134.
- [10] ROSELL D R, ZALUDA L C, MCCLURE M M, et al. Effects of the D1 dopamine receptor agonist dihydroxidine (DAR-0100A) on working memory in schizotypal personality disorder [J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(2): 446-453.
- [11] ZIMNISKY R, CHANG G, GYERTYAN I, et al. Cariprazine, a dopamine D-3-receptor-preferring partial agonist, blocks; phencyclidine-induced impairments of working memory, attention; set-shifting, and recognition memory in the mouse [J]. Psychopharmacology, 2013, 226(1): 91-100.
- [12] GROSS G, WICKE K, DRESCHER K U. Dopamine D₃ receptor antagonism--still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2013, 386(2): 155-166.
- [13] BOSIA M, ANSELMETTI S, PIROVANO A, et al. HTTLPR functional polymorphism in schizophrenia: executive functions vs. sustained attention dissociation [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(1): 81-85.
- [14] BABA S, MURAI T, NAKAKO T, et al. The serotonin 5-HT1A receptor agonist tandospirone improves executive function in common marmosets[J]. Behav Brain Res, 2015, 287: 120-126.
- [15] UCOK A, ALPSAN H, CAKIR S, et al. Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients

- with schizophrenia[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144B(5): 704-707.
- [16] ALTAMURA A C, SERATI M, BUOLI M, et al. Augmentative quetiapine in partial/nonresponders with generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2011, 26(4): 201-205.
- [17] ALTAMURA A C, SERATI M, BUOLI M, et al. Augmentative quetiapine in partial/nonresponders with generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2011, 26(4): 201-205.
- [18] 张革, 代文瑾, 王志仁, 等. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体与精神分裂症认知功能(综述)[J]. *中国心理卫生杂志*, 2018, 32(4): 324-328.
ZHANG P, DAI W J, WANG Z R, et al. A review of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and schizophrenia cognition [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2018, 32(4): 324-328.
- [19] FREEDMAN R. $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor agonists for cognitive enhancement in schizophrenia[J]. *Annu Rev Med*, 2014, 65(65): 245-261.
- [20] HUANG M, FELIX A R, KWON S, et al. The alpha-7 nicotinic receptor partial agonist/5-HT₃ antagonist RG3487 enhances cortical and hippocampal dopamine and acetylcholine release [J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(10): 2199.
- [21] OPLER L A, MEDALIA A, OPLER M G, et al. Pharmacotherapy of cognitive deficits in schizophrenia[J]. *CNS Spectrums*, 2014, 19(2): 142-156.
- [22] CHESSE A C, LANDERS A M, BUCCI D J. L-kynurenine treatment alters contextual fear conditioning and context discrimination but not cue-specific fear conditioning[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 201(2): 325-331.
- [23] JUSTINOVA Z, MASCIA P, WU H Q, et al. Reducing cannabinoid abuse and preventing relapse by enhancing endogenous brain levels of kynurenic acid[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(11): 1652-1661.
- [24] CITROME L. Unmet needs in the treatment of schizophrenia: new targets to help different symptom domains[J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 1(suppl 1): 21-26.
- [25] 蔡东滨, 杨欣湖, 郑伟, 等. 美金刚联合抗精神病药物治疗精神分裂症的效果及安全性的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(26): 3251-3256.
CAI D B, YANG X H, ZHENG W, et al. Efficacy and safety of adjunctive memantine for schizophrenia patients with antipsychotic treatment: a Meta analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Chinese General Practice*, 2018, 21(26): 3251-3256.
- [26] 李彦明, 姜红, 徐胜东, 等. 《回回药方》中扎里奴思方对精神分裂症模型鼠海马组织 Cx43、谷氨酸及神经胶质细胞超微结构的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(6): 1537-1538.
LI Y M, JIANG H, XU S D, et al. Effects of zarinustra on the ultrastructure of Cx43, glutamate and glial cells in the hippocampal tissues of mice with schizophrenia [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2016, 27(6): 1537-1538.
- [27] 杨飞瀑, 何洋, 王震, 等. 抗精神分裂症药物研究进展[J]. *药学报*, 2016, 51(12): 1809-1821.
YANG F P, HE Y, WANG Z, et al. Research progress of antipsychotics [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2016, 51(12): 1809-1821.
- [28] VAN DER STELT O, FRYE J, LIEBERMAN J A, et al. Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(3): 237-248.
- [29] 俞跃国, 杨致蓉, 赵俊雄. 首发精神分裂症患者治疗前后事件相关电位 P₃₀₀ 的变化[J]. *上海精神医学*, 2008, 20(3): 149-151.
- YU Y G, YANG Z R, ZHAO J X. Event-related potentials P300 changes in patients with first-episode schizophrenia before and after treatment[J]. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2008, 20(3): 149-151.
- [30] CHUN J, KARAM Z N, MARZINZIK F, et al. Can P300 distinguish among schizophrenia, schizoaffective and bipolar I disorders? An ERP study of response inhibition [J]. *Schizophr Res*, 2013, 151(1-3): 175-184.
- [31] KIM D W, SHIM M, KIM J I, et al. Source activation of P300 correlates with negative symptom severity in patients with schizophrenia[J]. *Brain Topogr*, 2014, 27(2): 307-317.
- [32] LI Z, ZHENG B, DENG W, et al. Multi-components of evoked-brain potentials in deficit and nondeficit schizophrenia [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2013, 5(2): 69-79.
- [33] STOROZHEVA Z I, KIRENSKAYA A V, NOVOTOTSKY-VLASOV V Y, et al. Startle modification and P50 gating in schizophrenia patients and controls: Russian population[J]. *Span J Psychol*, 2016, 19: E8.
- [34] ORANJE B, GLENTHOJ B Y. Clonidine normalizes levels of P50 gating in patients with schizophrenia on stable medication [J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(5): 1022-1029.
- [35] 李喆, 邓伟, 李寅飞, 等. 缺陷型及非缺陷型精神分裂症首次发病未服药患者失匹配负波的对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2013, 23(4): 217-220.
LI Z, DENG W, LI Y F, et al. Controlled study of mismatched negativity in first-episode deficit and non-deficit forms schizophrenia patients who not received treatment[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2013, 23(4): 217-220.
- [36] BACHILLER A, SUAZO V, AYUSO M, et al. Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task [J]. *Eur Arch Psy Clin Neurosci*, 2014, 264(6): 533-543.
- [37] ATKINSON R J, MICHIE P T, SCHALL U. Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(2): 98-104.
- [38] HSIEH M H, SHAN J C, HUANG W L, et al. Auditory event-related potential of subjects with suspected pre-psychotic state and first-episode psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2012, 140(1-3): 243-249.
- [39] 陈兴时, 唐云翔, 肖泽萍, 等. 首发精神分裂症患者 N400 神经发生源的研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2009, 29(11): 1351-1354.
CHEN X S, TANG Y X, XIAO Z P, et al. Study on neural generators of N400 in first episode schizophrenia[J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science)*, 2009, 29(11): 1351-1354.
- [40] RUDD D S, AXELSEN M, EPPING E A, et al. A genome-wide CNV analysis of schizophrenia reveals a potential role for a multiple-hit model[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2014, 165B(8): 619-626.
- [41] INGVAR D H, FRANZÉN G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1974, 50(4): 425-462.
- [42] RAGLAND J D, YOON J, MINZENBERG M J, et al. Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2007, 19(4): 417-427.
- [43] HOWELLS F M, TEMMINGH H S, HSIEH J H, et al. Electroencephalographic delta/alpha frequency activity differentiates psychotic disorders: a study of schizophrenia, bipolar disorder and methamphetamine-induced psychotic disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 75.
- [44] WHITE R S, SIEGEL S J. Cellular and circuit models of increased resting state network gamma activity in schizophrenia [J]. *Neuroscience*, 2016, 321: 66-76.

- [45] SPIRONELLI C, ANGRILLI A. Language-related gamma EEG frontal reduction is associated with positive symptoms in schizophrenia patients[J]. *Schizophr Res*, 2015, 165(1): 22-29.
- [46] GÖTZ T, STADLER L, FRAUNHOFER G, et al. A combined cICA-EEMD analysis of EEG recordings from depressed or schizophrenic patients during olfactory stimulation[J]. *J Neural Eng*, 2017, 14(1): 016011.
- [47] LEICHT G, ANDREOU C, POLOMAC N, et al. Reduced auditory evoked gamma band response and cognitive processing deficits in first episode schizophrenia[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2015, 16(6): 387-397.
- [48] LUDWIG S, SPITZER B, JACOBS A M, et al. Spectral EEG abnormalities during vibrotactile encoding and quantitative working memory processing in schizophrenia[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 11(C): 578-587.
- [49] SAUSENG P, GRIESMAYR B, FREUNBERGER R, et al. Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34(7): 1015-1022.
- [50] CHOI J W, JUNG K Y, KIM C H, et al. Changes in gamma- and theta-band phase synchronization patterns due to the difficulty of auditory oddball task[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 468(2): 156-160.
- [51] KAWANO K, SHI J M, DUAN L Y. The frequency change in α waves and the appearance of θ waves during qigong and meditation[J]. *J Int Soc Life Inf Sci*, 2017, 14: 22-31.
- [52] MINZENBERG M J, LAIRD A R, THELEN S, et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia[J]. *Arch Gen Psychiat*, 2009, 66(8): 811.
- [53] HAENSCHER C, LINDEN D. Exploring intermediate phenotypes with EEG: working memory dysfunction in schizophrenia[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 216(2): 481-495.
- [54] 田维忠, 刘涛, 张磊, 等. 脑电生物反馈治疗对慢性精神分裂症认知功能影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2017, 25(10): 1473-1476.
TIAN W Z, LIU T, ZHANG L, et al. EEG biofeedback therapy for chronic schizophrenia cognitive function[J]. *China Journal of Health Psychology*, 2017, 25(10): 1473-1476.
- [55] BREAKSPEAR M. The nonlinear theory of schizophrenia[J]. *Aust NZ J Psychiat*, 2010, 40(1): 20-35.
- [56] FABIO F, RIEDNER B A, PETERSON M J, et al. Altered prefrontal activity and connectivity predict different cognitive deficits in schizophrenia[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(11): 4539-4552.
- [57] TAN H Y, CALLICOTT J H, WEINBERGER D R. Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia[J]. *Cereb Corte*, 2007, 17(suppl 1): i171-i181.
- [58] NAIM-FEIL J, RUBINSON M, FRECHE D, et al. Altered brain network dynamics in schizophrenia: a cognitive electroencephalography study [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2018, 3(1): 88-98.
- [59] YU Q, SUI J, RACHAKONDA S, et al. Altered small-world brain networks in temporal lobe in patients with schizophrenia performing an auditory oddball task[J]. *Front Syst Neurosci*, 2011, 5: 7.
- [60] JAMAL W, DAS S, MAHARATNA K, et al. Brain connectivity analysis from EEG signals using stable phase-synchronized states during face perception tasks[J]. *Physica A*, 2015, 434: 273-295.
- [61] JAMAL W, DAS S, MAHARATNA K. Existence of millisecond-order stable states in time-varying phase synchronization measure in EEG signals[J]. *IEEE Eng Med Biol*, 2013: 2539-2542.
- [62] CHEN J, RASHID B, YU Q, et al. Variability in resting state network and functional network connectivity associated with schizophrenia genetic risk: a pilot study[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 114.
- [63] ALLEN E A, LIU J, KIEHL K A, et al. Components of cross-frequency modulation in health and disease [J]. *Front Syst Neurosci*, 2011, 5(5): 59.
- [64] RUIZ S, LEE S, SOEKADAR S R, et al. Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 34(1): 200-212.
- [65] NISHIDA K, MORISHIMA Y, YOSHIMURA M, et al. EEG microstates associated with salience and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and Alzheimer's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(6): 1106-1114.
- [66] SHENTON M, DICKEY C, FRUMIN M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2001, 49(1-2): 1-52.
- [67] LEROUX E, DELCROIX N, DOLLFUS S. Left-hemisphere lateralization for language and interhemispheric fiber tracking in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2015, 165(1): 30-37.
- [68] ROYER C, DELCROIX N, LEROUX E, et al. Functional and structural brain asymmetries in patients with schizophrenia and bipolar disorders[J]. *Schizophr Res*, 2015, 161(2-3): 210-214.
- [69] ZEEV-WOLF M, GOLDSTEIN A, LEVKOVITZ Y, et al. Fine-coarse semantic processing in schizophrenia: a reversed pattern of hemispheric dominance[J]. *Neuropsychologia*, 2014, 56(1): 119-128.
- [70] MOHR B, PULVERMÜLLER F, ROCKSTROH B, et al. Hemispheric cooperation-a crucial factor in schizophrenia? Neurophysiological evidence[J]. *Neuroimage*, 2008, 41(3): 1102-1110.

(编辑:谭斯允)