

· 论著 ·

# 经颅直流电刺激对精神分裂症认知功能的影响：一项双盲随机对照试验的4周随访

王怡然 李伟 蒋江灵 曹歆轶 王继军 金华 John M. Davis Robert C. Smith  
李春波

200030上海交通大学医学院附属精神卫生中心(王怡然、李伟、蒋江灵、曹歆轶、王继军、李春波); 92161-0002 圣地亚哥,加州大学圣地亚哥分校精神医学系(金华); 60612-4397 芝加哥,伊利诺伊大学芝加哥分校精神医学系(John M. Davis); 11557-0316 奥兰汉堡,内森·克莱恩精神病研究所,纽约大学朗格尼医学中心精神科(Robert C. Smith); 200240 上海交通大学脑科学与技术研究中心,中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(王继军、李春波)

通信作者: 李春波, Email: lichb@smhc.org.cn; Robert C. Smith, Email: Robert.Smith@nki.rfmh.org

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.04.001

**【摘要】目的** 探索经颅直流电刺激(tDCS)干预对精神分裂症患者认知功能的作用。**方法** 纳入具有认知功能损害的精神分裂症住院患者39例,随机分为刺激组和伪刺激组。两组疗程均为连续10个工作日,每日进行一次tDCS干预。电极阳极置于患者左侧背外侧前额叶区,阴极置于右侧眶上缘区,电流强度2 mA,干预时间20 min。研究期间患者均接受常规治疗。采用中文版MATRICS认知成套测验(MCCB)、节奏听觉串行加法任务(PASAT)、CogState成套测验(CogState Battery)、“看眼读心”测验(RMET)进行治疗基线和干预结束后4周的认知功能评定。**结果** 除社会认知外,刺激组在各领域分值及MCCB总分上均高于对照组,但是仅在信息处理速度上组间差异有统计学意义( $F=4.087, P=0.051$ )。刺激组中MCCB总分改善的患者的基线认知功能显著优于未改善患者( $Z=0.085, P=0.011$ )。**结论** tDCS对信息处理速度的调控上具有一定维持作用,但仍需要大样本研究进一步证实。

**【关键词】** 精神分裂症; 认知; 随机对照试验; 经颅直流电刺激

**基金项目:** 国家建设高水平大学公派研究生项目(CSC 201606230115)

**Effects of tDCS on cognitive deficits in patients with schizophrenia: results from a randomized controlled trial with 4-week follow-up** Wang Yiran, Li Wei, Jiang Jiangling, Cao Xinyi, Wang Jijun, Jin Hua, John M. Davis, Robert C. Smith, Li Chunbo

Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China(Wang YR, Li W, Jiang JL, Cao XY, Wang JJ, Li CB); Department of Psychiatry, University of California San Diego, San Diego 92161-0002, United State(Jin H); Department of Psychiatry, University of Illinois Chicago, Chicago, 60612-4397, United States(Davis J.M.); Nathan S · Kline Institute for Psychiatric Research, NYU Langone Medical Center, Orange burg Connty 11557-0316, United States(Smith R.C.); Brain Science and Technology Research Center of Shanghai Jiao Tong University, CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Shanghai 200240, China(Wang JJ, Li CB)

Corresponding authors: Li Chunbo, Email: lichb@smhc.org.cn; Robert C. Smith, Email: Robert.Smith@nki.rfmh.org

**【Abstract】Objective** To explore the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) intervention on cognitive function in schizophrenic patients. **Methods** A total of 39 schizophrenic patients with cognitive impairment were randomly assigned into active tDCS group and sham tDCS group. All patients received daily active-tDCS or sham-tDCS on 10 consecutive work days as an adjunctive therapy to treatment as usual. The anode was placed over the left dorsolateral prefrontal cortex with the cathode over the right supraorbital ridge. The active tDCS was given continuously for 20 min at 2 mA. For the sham tDCS, the electric current lasted only 40 seconds though the electrodes remained in place for 20 min. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), the Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT), the CogState Battery, and the Reading the Mind In the Eyes Test (RMET) were administered at baseline and four weeks after the last session to evaluate the changes

in cognitive functions. **Results** The patients in the active tDCS group showed a non-significant superiority over those in the sham tDCS group in most of the cognitive domains at the four-week follow-up. Nevertheless, only processing speed yielded a trend preferring the active tDCS group ( $F=4.087, P=0.051$ ). In the active tDCS group, a better global cognitive function at baseline predicted a higher MCCB composite score at the follow-up ( $Z=0.085, P=0.011$ ). **Conclusions** There remained some cognitive modulation effects four weeks after the end of 10 sessions of tDCS. However, larger sample studies are on demand to confirm our findings.

**【Key words】** Schizophrenia; Cognition; Randomized controlled trial; Transcranial direct current stimulation

**Fund program:** National Construction of High Level University Postgraduate Project (CSC 201606230115)

认知功能障碍作为精神分裂症(schizophrenia)的核心症状,显著影响患者生活质量<sup>[1-3]</sup>。认知功能的损害涉及多个领域,包括记忆、注意、语言、认知功能等<sup>[4]</sup>。这种损害不仅发生于急性期,在缓解期也持续存在<sup>[5-6]</sup>,严重影响患者社会功能的康复。目前抗精神病药物主要针对阳性症状和阴性症状,尚缺乏能有效改善认知障碍的药物治疗手段<sup>[7]</sup>。

近年来,经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)因其价格相对低廉,安全性良好和易于患者接受的优势,逐渐引起人们重视<sup>[8]</sup>。tDCS在治疗中对皮层兴奋性改变是通过直接调节静息膜电位实现的;而后效应(after-effects)则是通过调节钙离子和钠离子通道活性,以影响 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能以及谷氨酸能等中间神经元的去极化实现的<sup>[9]</sup>。

tDCS被尝试用于改善精神分裂症患者幻听和阴性症状<sup>[10]</sup>,也有研究观察到tDCS对注意警觉、工作记忆、执行功能以及总体认知功能也具有一定作用<sup>[11-12]</sup>,但有研究未能验证该结论<sup>[13-14]</sup>。同时,既往研究大多考察tDCS对干预后即刻的认知改变,缺乏对效应较长时间的随访数据,故本研究采用随机对照试验探索tDCS干预对精神分裂症患者认知功能较长时间的效应。

## 对象与方法

1. 研究对象: 选取 2015 年 6 月—2017 年 9 月于上海市精神卫生中心就诊的住院患者。入组标准:符合美国精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)<sup>[15]</sup>中精神分裂症诊断标准;年龄 18~60 岁;患者最近两周服用的抗精神病药物及剂量未进行调整(对抗精神病药种类不限,可单用或多种药物联合应用);具有认知功能损害,可重复神经心理状态测验(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)<sup>[16]</sup>标准分 $\leq 85$ 分。排除标准:合并精神分裂症以外的其他精神障碍;试验开始前 30 d 内参加任何其他临床试验者、接受过无抽搐电痉挛治疗以

及酗酒者,或试验前 6 个月内存在酒精或药物依赖者;近 1 年内发生脑卒中者。筛查患者共 99 例,其中 30 例患者拒绝入组,另外 30 例患者经筛查后不符合入组条件,最终入组患者 39 例。

研究方案通过上海交通大学医学院附属精神卫生中心伦理委员会审核(批准号:2015-09R2)。受试者均自愿参与研究,患者及其家属签署知情同意书。

2. 方法:(1) 试验设计:由非研究人员使用 STATA 软件,根据相应程序生成的序列将患者随机分配至刺激组(19 例)或伪刺激组(20 例)。随机表由非研究人员进行保管,在每例患者首次干预前告知干预者分组信息。由非干预专业人员对患者进行评估,评估者与患者均不知分组信息。(2) 干预方法:患者入组后随机接受 tDCS 刺激或伪刺激干预,疗程均为 10 次,每日进行一次(周末和节假日除外)。阳极置于患者左侧背外侧前额叶区,阴极置于右侧眶上缘区。电流强度 2 mA,电极面积 5 cm $\times$ 5 cm。每次治疗前,使用生理盐水浸润海绵。患者在干预过程中观看风景图片<sup>[11]</sup>。两组的干预时间均为 20 min,其中同样的电流刺激伪刺激组仅持续 40 s。研究期间两组患者均接受常规治疗。

3. 评价方法:(1) 认知功能:采用中文版 MATRICS 认知成套测验(the MATRICS consensus battery, MCCB),通过 9 个分测试 7 个维度以检测干预后患者不同认知领域的改善情况<sup>[17]</sup>。另外,采用 3 秒版本节奏听觉串行加法任务(the Paced Auditory Serial Addition Task, PASAT)要求患者将每次听到的数字与前一个数字相加,考察言语工作记忆能力<sup>[18]</sup>。选用 CogState 成套测验(CogState Battery)中的识别任务、1-back 任务和 2-back 任务分别考察注意力、简单工作记忆以及复杂工作记忆。采用“看眼读心”测验(Reading the Mind in the Eyes Test, RMET)<sup>[19]</sup>考察患者对精细情绪的理解。(2) 不良反应评定:采用四级等级评分(1=无,2=轻微,3=中等,4=重度),记录受试者主诉的不良反应及其严重程度<sup>[20]</sup>。

4. 统计学方法:主要结局指标为患者干预结束

后4周随访时MCCB总分及不同领域得分。次要结局指标包括其他认知功能测试得分、安全性评价以及其他疗效分析指标。采用SPSS 17.0软件,根据数据类型及分布特点进行统计分析。采用协方差分析比较两组患者随访时tDCS对认知功能的影响。协方差分析模型以基线认知功能为协变量。盲法有效性评价:以末次患者和评估者的猜测结果作Fisher精确检验。通过两样本比较的秩和检验,比较两组患者不良反应的差异。疗效相关因素分析:取伪刺激组MCCB总分变化均值作为阈值;所有患者分为改善组和未改善组,探索疗效相关影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 试验基本情况:共39例患者接受随机分组且完成了至少1次干预,其中38例患者完成10次干预。伪刺激组中,1例患者在接受第一次干预前因病情恶化更改用药违反入组标准,故有38例数据用于全分析集。伪刺激组中另一例患者于第9次干预时出现短暂性脑缺血发作,拒绝继续参加研究。随访时,刺激组和伪刺激组各有2例好转出院后失访(图1)。两组脱落率比较差异无统计学意义(10.5%比20.0%, $P > 0.05$ )。对于脱落所致的结局指标数据缺失,使用末次观察值结转进行填补。

大多数受试者认为自己接受了伪tDCS刺激,仅有36.8%的刺激组患者及10.5%的伪刺激组患者认为自己接受了tDCS刺激,差异无统计学意义(Fisher检验, $P=0.124$ );评估者猜测52.6%的刺激组患者及10.5%的伪刺激组患者接受了tDCS刺激,差异有统计学意义(Fisher检验, $P=0.013$ )。

2. 一般人口学及临床特征比较:见表1。两组患者在人口学资料、临床特征和药物使用情况之间差异均无统计学意义。

3. 主要结局——两组MCCB随访前后及组间比较:见表2。刺激组在基线时信息处理速度、注意/警觉、推理和问题解决以及MCCB总分显著优于伪刺激组。干预结束后4周随访与基线相比,除刺激组词语学习得分下降外,两组在MCCB总分、信息处理速度、推理和问题解决均有显著提高;另外伪刺激组在注意/警觉也有显著改善。除社会认知外,刺激组在各领域分及总分上均高于伪刺激组,然而差异没有统计学意义。但是,信息处理速度的组间差异有显著性趋势( $F=4.087, P=0.051$ )。

4. 次要结局指标:(1)两组CogState任务、RMET及PASAT随访前后及组间比较:见表2。两组患者

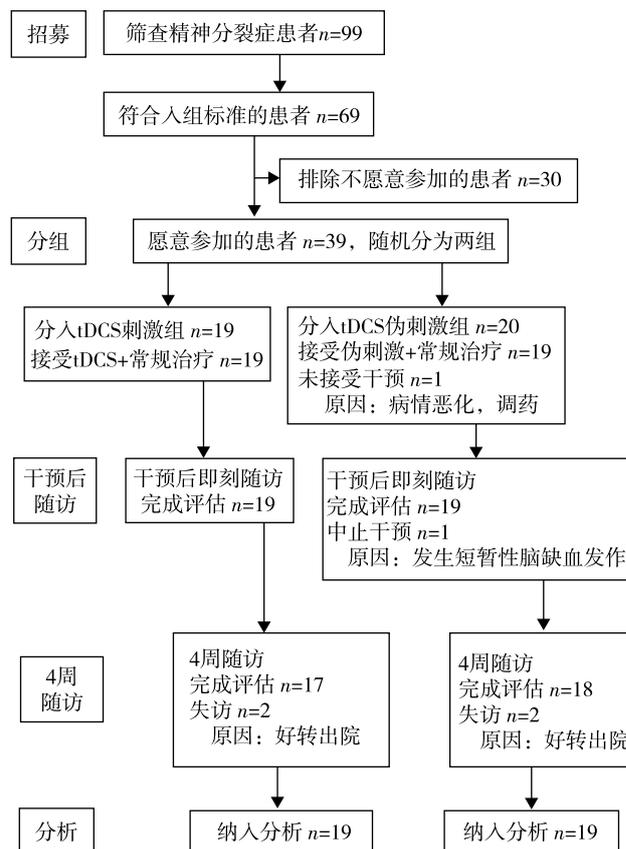


图1 刺激组和伪刺激组的平行对照随机临床试验流程图

基线时CogState不同任务指标分、RMET及PASAT得分差异均无统计学意义。与基线时相比,刺激组患者在1-Back和2-Back任务、RMET和PASAT得分均提高;伪刺激组患者在识别任务、RMET和PASAT得分提高;但组间差异均无统计学意义。(2)疗效分析:刺激组中,10例改善患者基线RBANS标准分(77.60 ± 6.552)显著高于9例未改善患者基线RBANS标准分(67.89 ± 6.882;  $Z=-2.536, P=0.011$ )。伪刺激组中改善及未改善患者在人口学资料、临床特征、用药情况以及基线认知方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。(3)安全性:除伪刺激组1例患者出现短暂性脑缺血发作不良事件外,其余患者对tDCS刺激及伪刺激耐受良好。刺激组患者最常见不良反应分别为刺痛(94.7%)、痒感(52.6%)及头皮疼痛(47.4%);伪刺激组则为刺痛(63.2%)、头皮疼痛(47.4%)及困倦(42.1%)。刺激组皮肤发红(36.8%比5.3%, Fisher检验,  $P=0.021$ )和刺痛(Fisher检验,  $P=0.021$ )的次数均高于伪刺激组,两组其他不良反应差异无统计学意义。

### 讨 论

在前期有关tDCS干预后即刻精神分裂症患者认

表1 基线时两组人口学和疾病特征比较

| 项目   | 刺激组(n=19)   | 伪刺激组(n=19)  | t/χ <sup>2</sup> 值 | P值                 |
|--|-------------|-------------|--------------------|--------------------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )                    | 44.8 ± 13.4 | 47.9 ± 11.9 | -0.756             | 0.455              |
| 性别(例)                                      |             |             | -                  |                    |
| 男  | 9           | 10          |                    | 1.000 <sup>b</sup> |
| 女  | 10          | 9           |                    |                    |
| 受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$ )                 | 12.6 ± 4.1  | 13.7 ± 1.9  | -1.116             | 0.272              |
| 抗精神病药物使用情况(例)                              |             |             |                    |                    |
| 典型   | 1           | 0           | 1.052              | 1.000 <sup>b</sup> |
| 非典型  | 15          | 16          |                    |                    |
| 混合   | 3           | 3           |                    |                    |
| 抗精神病药剂量 <sup>a</sup> ( $\bar{x} \pm s$ )   | 1.8 ± 1.0   | 2.0 ± 1.3   | -0.657             | 0.515              |
| 苯二氮草类药物剂量 <sup>a</sup> ( $\bar{x} \pm s$ ) | 0.3 ± 0.1   | 0.6 ± 0.5   | -2.078             | 0.063              |
| 使用抗抑郁药(例)                                  | 16          | 14          |                    | 0.693 <sup>b</sup> |
| 总病程(年, $\bar{x} \pm s$ )                   | 19.5 ± 12.5 | 20.7 ± 10.6 | -0.314             | 0.755              |
| RBANS总分(分, $\bar{x} \pm s$ )               | 73.0 ± 8.2  | 69.7 ± 8.8  | 1.198              | 0.239              |
| PANSS总分(分, $\bar{x} \pm s$ )               | 63.7 ± 15.1 | 58.6 ± 10.7 | 1.206              | 0.236              |

注：<sup>a</sup>为限定日剂量(defined daily doses, DDD), <sup>b</sup>使用Fisher's确切概率法

表2 两组基线与随访认知功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别               | 例数 | MCCB(分)            |                    |                    |             |             |             |                    |
|------------------|----|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|
|                  |    | 总分                 | 信息处理速度             | 注意/警觉              | 工作记忆        | 词语学习        | 视觉学习        | 推理和问题解决            |
| 伪刺激组             | 19 |                    |                    |                    |             |             |             |                    |
| 基线               |    | 26.0 ± 8.0         | 29.0 ± 12.0        | 38.1 ± 9.1         | 40.3 ± 11.1 | 36.0 ± 10.9 | 39.5 ± 9.2  | 32.3 ± 7.2         |
| 随访               |    | 30.4 ± 10.8        | 34.2 ± 11.3        | 42.0 ± 10.3        | 43.6 ± 11.8 | 37.5 ± 9.8  | 39.9 ± 11.3 | 36.4 ± 8.3         |
| 刺激组              | 19 |                    |                    |                    |             |             |             |                    |
| 基线               |    | 33.9 ± 9.6         | 37.3 ± 7.5         | 44.6 ± 9.9         | 43.6 ± 13.1 | 40.6 ± 10.9 | 43.4 ± 13.1 | 39.7 ± 9.3         |
| 随访               |    | 38.4 ± 10.2        | 45.2 ± 8.7         | 48.0 ± 11.0        | 44.8 ± 13.2 | 38.8 ± 12.3 | 47.0 ± 12.1 | 45.0 ± 10.9        |
| t <sub>1</sub> 值 |    | 2.616 <sup>a</sup> | 2.554 <sup>a</sup> | 2.491 <sup>a</sup> | 1.231       | 0.801       | 0.214       | 3.679 <sup>a</sup> |
| t <sub>2</sub> 值 |    | 3.941 <sup>a</sup> | 4.835 <sup>a</sup> | 2.006 <sup>a</sup> | 0.619       | 0.761       | 1.866       | 3.375 <sup>a</sup> |
| t <sub>3</sub> 值 |    | 2.748 <sup>a</sup> | 2.561 <sup>a</sup> | 2.140 <sup>a</sup> | 0.840       | 1.325       | 1.060       | 2.738 <sup>a</sup> |
| F值               |    | 0.031              | 4.087              | 0.030              | 0.129       | 0.342       | 2.365       | 0.675              |

| 组别               | 例数 | MCCB(分)     | CogState(分)        |                    | PASAT              | RMET               |            |
|------------------|----|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------|
|                  |    | 社会认知        | IDN                | 1-Back             | 2-Back             | 正确数(个)             | 正确数(个)     |
| 伪刺激组             | 19 |             |                    |                    |                    |                    |            |
| 基线               |    | 32.0 ± 6.7  | 91.1 ± 8.6         | 92.3 ± 8.4         | 0.90 ± 0.2         | 25.7 ± 10.5        | 17.2 ± 6.1 |
| 随访               |    | 32.3 ± 10.0 | 94.8 ± 7.1         | 95.0 ± 8.2         | 1.01 ± 0.2         | 30.7 ± 9.3         | 17.4 ± 5.2 |
| 刺激组              | 19 |             |                    |                    |                    |                    |            |
| 基线               |    | 31.5 ± 6.7  | 94.8 ± 6.1         | 92.7 ± 9.5         | 0.98 ± 0.2         | 30.2 ± 11.8        | 19.5 ± 4.4 |
| 随访               |    | 32.1 ± 5.9  | 97.6 ± 6.9         | 96.5 ± 8.5         | 1.05 ± 0.2         | 34.1 ± 11.0        | 19.5 ± 5.7 |
| t <sub>1</sub> 值 |    | 0.171       | 3.155 <sup>a</sup> | 2.268 <sup>a</sup> | 2.155 <sup>a</sup> | 2.331 <sup>a</sup> | 0.173      |
| t <sub>2</sub> 值 |    | 0.459       | 2.054              | 2.221 <sup>a</sup> | 2.242 <sup>a</sup> | 2.332 <sup>a</sup> | 0.057      |
| t <sub>3</sub> 值 |    | 0.194       | 1.527              | 0.145              | 1.134              | 1.224              | 1.341      |
| F值               |    | 0.000       | 0.049              | 0.472              | 0.000              | 0.042              | 0.085      |

注：IDN识别任务，PASAT节奏听觉串行加法任务，RMET“看眼读心”测试；t<sub>1</sub>值为伪刺激组干预前后比较，t<sub>2</sub>值为刺激组干预前后比较，t<sub>3</sub>值为基线时两组间比较，F值为干预后两组间比较的协方差分析；<sup>a</sup>P < 0.05；2-Back以正确率平方根的反正弦分数作为指标分，分数越高说明表现越好；刺激组一例患者拒绝完成2-Back任务，因此该任务纳入人数少一人

知改善的行为学和功能影像学的研究基础上<sup>[21]</sup>，我们探索了tDCS对精神分裂症患者干预后1个月认知功能情况。在干预结束后1个月信息处理速度仍有改善，

可能是tDCS干预效果持久的敏感领域。

既往仅有1篇自身前后对照研究报告了干预结束后1个月认知随访情况，发现与基线相比在精神

分裂症简易认知评估总分、词语学习、语义流畅、速度均有显著提高<sup>[22]</sup>,这与本研究小部分结果一致。但由于该研究缺乏伪刺激对照,仍然无法确定这种提高是由tDCS的神经调控作用引起,还是安慰剂效应或练习效应所致。绝大部分既往文献仅报道了单次tDCS干预后即刻的认知功能改变,由于样本量小且实验方法迥异,结论不一致<sup>[23]</sup>。Palm等<sup>[14]</sup>发现刺激组患者在工作记忆、处理速度以及执行功能的表现无改善,而Smith等<sup>[11]</sup>则发现刺激组在总体认知功能、工作记忆和注意/警觉能力改善程度上优于伪刺激组。

值得注意的是,本试验招募的是具有认知损害的住院患者,Smith等<sup>[11]</sup>试验中招募的是门诊患者,既往研究发现患者在住院期间常因被剥夺了部分认知活动场景而加重原有认知功能损害<sup>[24]</sup>,而Palm等<sup>[14]</sup>试验招募以阴性症状为主的患者,患者异质性可能是不一致的主要原因。此外,Orlov等<sup>[25]</sup>发现与伪刺激合并认知训练相比,接受tDCS干预合并认知训练精神分裂症患者在在工作记忆以及注意警觉方面有更大改善,进一步提示认知活动与tDCS干预具有潜在相互促进作用。因此,tDCS可能需要更强、更长疗程,且合并认知训练才能进一步提高效果。

在疗效影响因素方面,我们发现基线认知损害较轻患者更有可能从tDCS干预中获益。这一结论与Vercammen等<sup>[13]</sup>结果一致。两组患者均未见严重不良反应,与李海滨等<sup>[26]</sup>系统综述结果一致,tDCS总体上有较好的安全性。

局限性及未来方向。首先,基线时部分认知领域及总体认知有组间差异,尽管统计分析时控制了这些变量,但对结果仍可能有潜在影响,这是样本量偏小随机对照试验的常见问题<sup>[27]</sup>。第二,虽然本试验采用伪刺激范式,但无论在患者主观感受(刺痛)还是在客观体征(皮肤发红)上,伪刺激仍无法完全模拟tDCS的不良反应,这可能是部分患者能较准确地判断出自己分组情况的主要原因。评估员除负责评估外,还负责干预后患者不良反应记录,亦可能通过不良反应推测被试的分组情况,造成对盲法的影响。第三,虽然本研究未发现药物使用对tDCS认知功能调控作用有影响,但伪刺激组苯二氮草剂量有高于刺激组的趋势,可能会对认知功能测定结果造成影响<sup>[28]</sup>。因此,未来需要更大样本量的、严格控制药物使用的随机对照研究进一步验证本研究结论,并且需要新的伪刺激范式以更好地实现分组隐匿。另外,本研究所用tDCS参数来自既往报道的

常见参数,未来研究可以尝试使用EEG、TMS等引导下的个性化参数以及新型刺激方式等以获得更显著的认知改善效果<sup>[29]</sup>。

本研究发现在干预结束后1月仍能观测到tDCS对信息处理速度的调控作用。同时,tDCS可能对基线认知功能相对较好患者认知改善作用更强,为未来研究设定更长的随访时间以及对今后个性化tDCS干预提供了一些客观数据。

致谢 感谢 John M. Davis Family Foundation 对本课题的资助

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 主题构思与设计为李春波、王继军、金华、John M. Davis及Robert C. Smith,研究准备为李伟,实施干预为蒋江灵,数据收集、分析与论文撰写为王怡然,论文修订及审校为曹敬轶、李春波

## 参 考 文 献

- [1] Twamley EW, Doshi RR, Nayak GV, et al. Generalized cognitive impairments, ability to perform everyday tasks, and level of independence in community living situations of older patients with psychosis[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(12): 2013-2020. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.12.2013.
- [2] Greenwood KE, Landau S, Wykes T. Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy[J]. *Schizophr Bull*, 2005, 31(4): 910-921. DOI: 10.1093/schbul/sbi035.
- [3] Sidlova M, Prasko J, Jelenova D, et al. The quality of life of patients suffering from schizophrenia—a comparison with healthy controls[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011, 155(2): 173-180.
- [4] Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia[J]. *Neuropsychol Rev*, 2005, 15(2): 73-95. DOI: 10.1007/s11065-005-6254-9.
- [5] Costafreda SG, Fu CH, Picchioni M, et al. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2011, 11: 18. DOI: 10.1186/1471-244X-11-18.
- [6] Vöhringer P, Barroilhet S, Amerio A, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2013, 4: 87. DOI: 10.3389/fpsy.2013.00087.
- [7] Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009 [J]. *Schizophr Bull*, 2010, 36(1): 94-103. DOI: 10.1093/schbul/sbp130.
- [8] Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects[J]. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2003, 56: 255-276.
- [9] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(1): 37-53. DOI: 10.1177/1073858410386614.
- [10] Brunelin J, Mondino M, Gassab L, et al. Examining transcranial

- direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(7): 719-724. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.11071091.
- [11] Smith RC, Boules S, Mattiuz S, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study [J]. *Schizophr Res*, 2015, 168(1/2): 260-266. DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.011.
- [12] Orlov ND, O'Daly O, Tracy DK, et al. Stimulating thought: a functional MRI study of transcranial direct current stimulation in schizophrenia [J]. *Brain*, 2017, 140(9): 2490-2497. DOI: 10.1093/brain/awx170.
- [13] Vercammen A, Rushby JA, Loo C, et al. Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2011, 131(1/3): 198-205. DOI: 10.1016/j.schres.2011.06.021.
- [14] Palm U, Keeser D, Hasan A, et al. Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Study [J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(5): 1253-1261. DOI: 10.1093/schbul/sbw041.
- [15] American PA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®) [M]. New York: American Psychiatric Pub, 2013.
- [16] 王静华, 李春波, 成燕, 等. 可重复成套神经心理状态测验在精神分裂症患者中信度和效度的初步研究 [J]. *上海精神医学*, 2009, 21(5): 265-268. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2009.05.003.
- Wang JH, Li CB, Cheng Y, et al. Reliability and validity of repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS) in schizophrenic patients: a preliminary study [J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2009, 21(5): 265-268.
- [17] 邹义壮, 崔界峰, 王健, 等. 精神分裂症认知功能成套测验中文版临床信度及效度的研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2009, 42(1): 29-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2009.01.009.
- Zou YZ, Cui JF, Wang J, et al. Clinical reliability and validity of the Chinese version of Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery [J]. *Chin J Psychiatry*, 2009, 42(1): 29-33.
- [18] Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion [J]. *Percept Mot Skills*, 1977, 44(2): 367-373. DOI: 10.2466/pms.1977.44.2.367.
- [19] Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, et al. The "Reading the Mind in the Eyes" Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism [J]. *J Child Psychol Psychiatr*, 2001, 42(2): 241-251. DOI: 10.1111/1469-7610.00715.
- [20] Tortella G, Casati R, Aparicio LV, et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders [J]. *World J Psychiatry*, 2015, 5(1): 88-102. DOI: 10.5498/wjp.v5.i1.88.
- [21] Li W, Colcombe S, Wang Y, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Cognitive Function in Schizophrenic: Different Neural Activation under Different Task Demands [J]. *Biol Psychia*, 2017, 81(10): S263-S264. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.02.1059.
- [22] Narita Z, Inagawa T, Sueyoshi K, et al. Possible Facilitative Effects of Repeated Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Outcome 1 Month Later in Schizophrenia: An Open Trial [J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 184. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00184.
- [23] Lefaucheur JP. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016) [J]. *Neurophysiol Clin*, 2016, 46(6): 319-398. DOI: 10.1016/j.neucli.2016.10.002.
- [24] 张海燕, 展咏, 杨建华. 对住院与非住院精神分裂症患者认知功能的比较研究 [J]. *中国民康医学*, 2011(5): 613-614, 626. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2011.05.045.
- Zhang HY, Zhan Y, Yang JH. The study of inpatient with schizophrenia and outpatient with schizophrenia cognitive function comparison [J]. *Medical Journal Of Chinese People's Health*, 2011(5): 613-614, 626.
- [25] Orlov ND, Tracy DK, Joyce D, et al. Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(3): 560-566. DOI: 10.1016/j.brs.2016.12.013.
- [26] 李海滨, 王怡然, 蒋江灵, 等. 经颅直流电刺激治疗精神分裂症幻听症状的有效性及其安全性: 一项系统综述研究 [J]. *上海精神医学*, 2016, 28(6): 301-308. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.216121.
- Li HB, Wang YR, Jiang JL, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) for auditory hallucinations: A systematic review [J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2016, 28(6): 301-308.
- [27] Bruhn M, McKenzie D. In pursuit of balance: randomization in practice in development field experiments [J]. *American Economic Journal Applied Economics*, 2009, 1(4): 200-232. DOI: 10.1257/app.1.4.200.
- [28] Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis [J]. *CNS Drugs*, 2004, 18(1): 37-48.
- [29] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1): 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.

(收稿日期: 2018-03-03)

(本文编辑: 赵静姝)