

精神分裂症患者基于事件前瞻记忆缺陷的功能磁共振成像特点

朱殿明 张建业 宋振华 龙彬 刘登堂

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 刘登堂, Email: erliu110@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.02.002

【摘要】目的 应用功能磁共振成像(fMRI)技术探讨精神分裂症基于事件前瞻记忆缺陷的生物学基础及神经机制。**方法** 采取横断面病例对照研究方法,共招募20名健康志愿者(对照组)和20例精神分裂症患者(观察组)入组,以双重任务前瞻记忆实验范式作为刺激任务,同时应用阳性与阴性症状量表和阴性症状评定量表评定精神症状严重程度,采用锥体外系不良反应量表评定锥体外系不良反应严重程度。应用Matlab2011b,SPM8软件对影像学数据进行预处理及统计分析。采用独立样本 t 检验分析比较两组的脑区激活情况,设定激活差异显著水平为 $P < 0.005$ (未校正)。选取前瞻记忆主要激活脑区,应用REST1.8软件提取激活脑区的血氧水平依赖性信号强度,采用Pearson相关分析探究脑区激活强度的相关因素。**结果** 预处理中发现,观察组2例被试者有明显的头部运动(移动 > 2.5 mm,转动 $> 2.5^\circ$),剔除图像分析,最后观察组18例,对照组20例被试者的图像数据进入统计分析。相对于健康志愿者,精神分裂症患者在执行前瞻记忆任务时的正确率较低且反应时更长[(83.40 ± 15.33)%比(94.30 ± 10.94)%,(870.54 ± 156.70)ms比(757.33 ± 187.44)ms;均 $P < 0.05$]。进行中任务的反应时与阴性症状量表评分呈正相关($r=0.494$, $P=0.037$),前瞻记忆任务的正确率与智商呈正相关($r=0.558$, $P=0.016$),前瞻记忆任务的反应时与氯丙嗪等效剂量呈正相关($r=0.492$, $P=0.038$)。fMRI扫描显示精神分裂症患者右额中回、双侧顶下小叶(角回、缘上回)、右前扣带回以及右楔前叶脑区激活明显低于健康志愿者(均 $P < 0.005$)。右缘上回($r=-0.589$, $P=0.010$)、左角回($r=-0.593$, $P=0.010$)、右楔前叶($r=-0.590$, $P=0.010$)的激活程度与氯丙嗪等效剂量呈负相关。右前扣带回($r=-0.537$, $P=0.021$)、右额中回($r=-0.501$, $P=0.034$)的激活程度与进行中任务的反应时呈负相关。**结论** 前瞻记忆需要消耗认知资源。精神分裂症患者存在显著的基于事件前瞻记忆缺陷,其缺陷机制可能与额中回、顶下小叶(缘上回、角回)、前扣带回以及楔前叶功能紊乱有关。

【关键词】 精神分裂症; 认知功能缺陷; 前瞻记忆; 功能磁共振成像

基金项目: 国家自然科学基金项目(81371479);上海市精神卫生中心科研基金项目(2018-YJ-20)

A fMRI study of event-based prospective memory in patients with schizophrenia Zhu Dianming, Zhang Jianye, Song Zhenhua, Long Bin, Liu Dengtang

Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Liu Dengtang, Email: erliu110@126.com

【Abstract】Objective To investigate the neural mechanism of event-based prospective memory (PM) deficits in schizophrenia patients utilizing functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** A total of 20 healthy volunteers and 20 patients with schizophrenia were enrolled in this cross-sectional case-control study. The event-based PM tasks (double-task paradigm, including the ongoing task and PM task) was performed as the stimulus tasks. In addition, Positive and Negative Symptom Scale and Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) were used to assess the severity of mental symptoms, and Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects was used to assess the severity of extrapyramidal side effects. Matlab 2011b and SPM8 software were used to preprocess and analyze the imaging data. Independent sample t -test was used to analyze and compare the activation of brain area between the two groups. The significant difference between the two groups was set as $P < 0.005$ (uncorrected). In this study, REST 1.8 software was used to extract the signal intensity of

blood oxygen level dependence in the brain area activated by prospective memory. Pearson correlation analysis was used to explore the related factors of activation intensity in the brain area. **Results** In the pretreatment, two subjects in the observation group had obvious head movement (movement > 2.5 mm, rotation > 2.5°). Excluding image analysis, 18 subjects in the observation group and 20 subjects in the control group entered the statistical analysis. Patients with schizophrenia has lower accuracy and a longer reaction time (RT) of the PM tasks compared to healthy volunteers [(83.40 ± 15.33)% vs (94.30 ± 10.94)%, (870.54 ± 156.70)ms vs (757.33 ± 187.44)ms; $P < 0.05$]. In addition, the RT of ongoing task was positively correlated with the SANS scores ($r=0.494$, $P=0.037$), and the accuracy of PM task was positively associated with IQ ($r=0.558$, $P=0.016$). Moreover, we found a negative relationship between the RT of PM task and chlorpromazine equivalents ($r=0.492$, $P=0.038$). Patients showed lower activations in right middle frontal gyrus (MFG), bilateral inferior parietal lobe (angular gyrus, superior marginal gyrus), right anterior cingulate cortex (ACC) and right precuneus while performing the task ($P < 0.005$). The activations in right supramarginal gyrus ($r=-0.589$, $P=0.010$), left angular gyrus ($r=-0.593$, $P=0.010$), and right precuneus ($r=-0.590$, $P=0.010$) was negatively correlated to chlorpromazine equivalents, and the activations in right ACC ($r=-0.537$, $P=0.021$) and right MFG ($r=-0.501$, $P=0.034$) was negatively associated with the RT of ongoing task. **Conclusions** Cognitive resources are consumed while performing prospective memory task. Patients with schizophrenia have significant deficits in event-based prospective memory, which may be related to the dysfunction of middle frontal cortex, inferior parietal lobule, anterior cingulate gyrus and precuneus.

【Key words】 Schizophrenia; Cognitive impairment; Prospective memory; Functional magnetic resonance imaging

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81371479); Research Fund of Shanghai Mental Health Center (2018-YJ-20)

精神分裂症(schizophrenia)是一种慢性的重性精神疾病,具有高复发率及高致残率的特点。精神分裂症患者存在阳性症状、阴性症状、情感症状、认知症状及行为症状,其中认知症状是影响患者功能预后,导致患者精神残疾的关键因素之一。认知功能包括注意、学习、记忆及执行功能等。记忆是精神分裂症认知功能研究最多的领域之一,患者的独立生活能力、职业功能、社会功能都需要记忆参与。既往研究提示精神分裂症存在明显的记忆功能损害,涉及短时记忆及长时记忆,记忆障碍是精神分裂症的核心症状之一^[1]。记住将来要执行活动的前瞻记忆被认为是情景记忆的一个重要方面,相对于回溯记忆,前瞻记忆对人们日常生活的影响更为重要,如忘记了下班途中去超市购物比忘记了购物清单对晚餐的影响更大。

前瞻记忆对精神分裂症患者的生活质量及疾病预后具有积极意义。定时定量服药、长期随访、规律康复锻炼、职业活动等依赖于前瞻记忆功能^[2-3]。然而不少研究证实,精神分裂症患者存在前瞻记忆功能受损^[4-5],而且这种损伤独立于回溯记忆与工作记忆^[6],也与临床症状无关^[7],是一种原发性的认知功能受损^[8]。甚至有研究表明,在精神分裂症患者的无症状一级亲属中也存在前瞻记忆功能缺陷^[9-10]。Wang等^[11]也通过荟萃分析显示,前瞻记忆与精神分裂症患者的阳性症状无相关性,但与阴

性症状、病程及抗精神病药物剂量呈负相关。阴性症状与前额叶多巴胺功能低下有关,抗精神病药物的主要作用为多巴胺功能拮抗,同时前额叶又是前瞻记忆的重要脑区,这提示进一步探究前瞻记忆的脑区活动情况及其影响因素可能对提示精神分裂症患者的前瞻记忆功能缺陷有积极意义。故本研究拟以功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术寻找精神分裂症患者执行前瞻记忆任务时脑区激活情况,为探索精神分裂症患者前瞻记忆的缺陷机制提供一些线索。

对象与方法

一、研究对象

采取横断面病例对照研究方法,连续招募上海交通大学医学院附属精神卫生中心2014年10月至2015年2月住院治疗的20例精神分裂症患者作为研究对象,纳入观察组。纳入标准:(1)年龄18~40岁;(2)符合美国精神障碍诊断与统计手册IV(DSM-IV)精神分裂症诊断标准;(3)起病年龄 ≥ 18 岁,总病程 ≤ 5 年;(4)知情同意,能配合检查。排除标准:(1)物质滥用史;(2)精神发育迟滞;(3)人格障碍;(4)伴有严重的躯体疾病;(5)近12周进行过电休克治疗或经颅磁刺激治疗;(6)孕妇或哺乳期女性;(7)有磁共振检查禁忌证。

将同期经广告招募的社区健康志愿者20人纳入对照组。入组标准:(1)年龄18~40岁;(2)经简明国际

神经精神访谈(the MINI-International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.)筛查不符合任何精神疾病的临床诊断。排除标准:(1)精神疾病家族史;(2)物质滥用史;(3)精神发育迟滞;(4)严重躯体疾病。

所有受试者为汉族,右利手,视力或矫正视力正常,均自愿参加本项研究,签署知情同意书。本研究经上海市精神卫生中心伦理委员会批准(伦理号:2014-04)。

二、方法

1. 认知功能评估:采用简式韦氏成人智力测验评估^[12]两组受试者的智力情况。测验包括知识(I)、相似(S)、填图(PC)、木块(BD)4个项目,主要评定指标为言语智商、操作智商及总智商。

2. 精神疾病及相关评估:对观察组采用阳性与阴性症状量表(PANSS)和阴性症状评定量表(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)评定精神症状严重程度,记录总病程、服药情况,药物剂量转换为氯丙嗪等效剂量^[13],采用锥体外系不良反应量表(Rating Scale for Extrapyrimal Side Effects, RSESE)评定锥体外系不良反应严重程度。

3. 前瞻记忆测试:依据基于事件前瞻记忆实验范式^[14],制作一系列由一个三角形和一个多边形并排排列的图片,三角形和多边形均是由黄色线条构成的不规则图形。图片有红色、绿色、黑色、蓝色四种不同的背景颜色,每种背景颜色各60张,其中30张为多边形在图片的左侧,另30张多边形在图片的右侧。使用E-Prime 2.0软件、编程并在屏幕上呈现上述图片,通过反馈按键手柄收集受试者的相应反应。共设置三种任务,对照任务、进行中任务和前瞻记忆任务。对照任务和进行中任务均为简单判断任务,屏幕呈现红色、绿色、黑色背景色的图片各40张,要求被试者看到图片后尽快判断多边形的位置。不同的是进行中任务中穿插了前瞻记忆任务,对照任务则没有。前瞻记忆任务呈现蓝色背景色的图片,靶线索即为蓝色,要求被试者在看到背景颜色为蓝色的图片时,不判断三角形的位置,而直接按特定按键。前瞻记忆任务共有30次,随机穿插在进行中任务之间。每张图片呈现时间为2 000 ms,间隔时间为800~6 400 ms。图片呈现次序及间隔时间使用optseq2软件进行伪随机。

4. 磁共振扫描:被试者在进行试验时同时进行磁共振扫描,被试者平躺于磁共振仪器上,通过反光目镜观察头侧的投影屏幕,使用8通道头部线圈

采集被试的磁共振信号。磁共振扫描顺序为静息态fMRI、任务态fMRI、结构MRI,每个被试共扫描29 min。磁共振型号为德国Siemens Verio 3.0T MRI系统。扫描参数为静息态fMRI:梯度回波-回波平面成像(gradientecho-echo planar imaging, GRE-EPI)序列,重复时间为2 000 ms,回波时间为35 ms,翻转角为90°,视野为210 mm,矩阵为64×64,层数为33,体素为4 mm³,层间距为0 mm,扫描时间点为200。任务态fMRI: GRE-EPI序列,重复时间为1 400 ms,回波时间为30 ms,翻转角为90°,视野为210 mm,矩阵为64×64,层数为25,体素为5 mm³,层间距为0 mm。结构MRI:三维扰相梯度重聚回波(3D-spoiled gradient recalled echo, 3D-SPGR)序列,重复时间为2 300 ms,回波时间为2.98 ms,翻转角为9°,视野为256 mm,矩阵为256×256,层数为192,体素为1 mm³,层间距为0 mm。

5. 统计学方法:应用SPSS 21.0对人口学资料及前瞻记忆行为学数据进行统计学分析。计量资料除病程、药物治疗时间、氯丙嗪等效剂量、SANS评分及RSESE评分外均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验及Pearson相关分析;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Spearman相关分析。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

应用Matlab2011b, SPM8软件对影像学数据进行预处理及统计分析。预处理包括时序校正、头动校正、配准、分割、标准化、高斯平滑(8 mm)步骤。预处理中发现观察组有2名被试者有明显的头部运动(移动 > 2.5 mm,转动 $> 2.5^\circ$),剔除图像分析,最后观察组18例,对照组20例被试者的图像数据进入统计分析。统计分析基于一般线性模型,应用独立样本 t 检验方法分析比较两组的脑区激活情况,设定激活差异显著水平为 $P < 0.005$ (未校正)。选取前瞻记忆主要激活脑区,应用REST 1.8软件提取激活脑区的血氧水平依赖性(blood oxygen level dependent, BOLD)信号强度,采用Pearson相关分析探究脑区激活强度的相关因素。

结 果

1. 人口学资料及临床特征比较:两组人群性别、年龄、智商差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。观察组教育程度低于对照组,差异有统计学意义($P=0.008$)。见表1。观察组病程为37.50(4.75,

48.00)个月; PANSS总分为(65.0 ± 11.8)分,阳性量表评分为(15.7 ± 4.7)分,阴性量表评分为(17.0 ± 5.3)分,一般精神病理分为(32.3 ± 5.7)分; SANS评分为14.5(9.0, 42.0)分; RSESE评分为2.00(0.75, 3.00)分; 药物治疗时间7.5(1.0, 34.5)个月; 氯丙嗪等效剂量为391.50(193.75, 458.25)mg。

2. 正确率及反应时比较: 在对照任务中, 对照组的正确率及反应时均优于观察组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。而两组进行中任务正确率差异无统计学意义($P > 0.05$), 但观察组的反应时长于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。前瞻记忆任务中, 观察组的正确率和反应时均劣于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表2。

对观察组的进行中任务及前瞻记忆任务的正确率及反应时与PANSS、SANS、RSESE量表评分,

智商, 首发年龄, 病程, 药物治疗时间, 氯丙嗪等效剂量的相关分析发现, 仅进行中任务的反应时与SANS量表评分相关($r=0.494, P=0.037$), 前瞻记忆任务的正确率与智商相关($r=0.558, P=0.016$), 前瞻记忆任务的反应时与氯丙嗪等效剂量相关($r=0.492, P=0.038$)。见表3。

3. 激活脑区比较: 两组在执行前瞻记忆任务时的激活脑区较为相似, 主要正激活脑区为双侧前额叶(额极、额上回、额中回)、扣带回(前上部与后部)、顶下小叶(角回、缘上回)、颞叶(内侧颞叶、海马)、基底核(尾状核、壳核)、丘脑(背内侧、枕部)、左侧小脑及右侧岛叶。负激活脑区为双侧枕叶。

两组比较, 对照组在右额中回、双侧顶下小叶(角回、缘上回)、右前扣带回及右楔前叶脑区激活明显高于观察组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.005$)。

表1 两组研究对象人口学资料及临床特征比较

组别	例数	男性(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育程度(年, $\bar{x} \pm s$)	智商评分(分, $\bar{x} \pm s$)
对照组	20	10	24.7 ± 3.6	14.5 ± 2.3	100 ± 10
观察组	18	8	26.9 ± 6.9	12.5 ± 2.1	98 ± 10
t/χ^2 值		0.117	-1.239	2.788	0.817
P 值		0.732	0.223	0.008	0.408

注: 观察组为精神分裂症患者, 对照组为社区健康志愿者

表2 两组研究对象前瞻记忆行为学特征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	对照任务		进行中任务		前瞻记忆任务	
		正确率(%)	反应时(ms)	正确率(%)	反应时(ms)	正确率(%)	反应时(ms)
对照组	20	99.90 ± 0.67	770.81 ± 105.32	97.60 ± 5.27	836.14 ± 146.62	94.30 ± 10.94	757.33 ± 187.44
观察组	18	97.80 ± 2.97	1 013.27 ± 198.79	95.10 ± 7.18	1 018.66 ± 144.89	83.40 ± 15.33	870.54 ± 156.70
t 值		2.950	-4.698	1.267	-3.909	2.564	-2.041
P 值		0.008	< 0.001	0.213	< 0.001	0.015	0.048

注: 观察组为精神分裂症患者, 对照组为社区健康志愿者

表3 精神分裂症患者前瞻记忆行为学特征与临床特征相关分析($n=18$)

项目	PANSS	SANS	RSESE	智商	首发年龄	病程	药物治疗时间	氯丙嗪等效剂量
进行中任务正确率								
r 值	-0.009	0.148	0.132	0.336	0.013	-0.344	-0.134	0.020
P 值	0.972	0.558	0.601	0.173	0.958	0.162	0.597	0.936
进行中任务反应时								
r 值	0.174	0.494	0.143	0.277	-0.058	-0.107	0.084	0.331
P 值	0.490	0.037	0.571	0.266	0.818	0.674	0.740	0.179
前瞻记忆任务正确率								
r 值	-0.160	0.184	0.100	0.558	0.285	-0.068	0.182	-0.132
P 值	0.526	0.464	0.692	0.016	0.252	0.787	0.469	0.601
前瞻记忆任务反应时								
r 值	0.259	0.027	-0.046	0.248	0.017	0.092	0.304	0.492
P 值	0.300	0.914	0.856	0.321	0.945	0.716	0.221	0.038

注: PANSS 阳性与阴性症状量表; SANS 阴性症状评定量表; RSESE 锥体外系不良反应量表

见图1(见本期封三)和表4。

4. 激活脑区的相关分析: 精神分裂症患者的脑区激活程度与智商, PANSS、SANS、RSESE量表评分, 病程及进行中任务的正确率无相关性。右缘上回($r=-0.589, P=0.010$)、左角回($r=-0.593, P=0.010$)、右楔前叶($r=-0.590, P=0.010$)的激活程度与服用抗精神病药物的氯丙嗪等效剂量呈负相关。右前扣带回($r=-0.537, P=0.021$)、右额中回($r=-0.501, P=0.034$)的激活程度与进行中任务的反应时呈负相关。见表5。

讨 论

前瞻记忆是一种高级认知活动, 人类的认知活动中很大一部分都需要前瞻记忆参与。前瞻记忆功能对精神分裂症的预后有重要影响, 其涉及患者的服药依从性及其日常活动功能^[15-16]。

既往研究中, 自动加工机制认为前瞻记忆是一个自动化的加工过程^[17], 不需要消耗注意资源。但随后提出的策略加工机制和多重加工机制^[17-18]认为, 在执行前瞻记忆任务时需要耗费一定注意资源用于监控环境中的目标事件, 即靶线索。一旦靶线索出现, 便中断当前的进行中任务, 提取并执行先前存储的意向, 从而完成前瞻记忆任务。本研究结果表明, 所有受试者在执行嵌有前瞻记忆任务的进行中任务时, 反应时明显延长, 且脑影像结果显示前额叶、顶下小叶(角回、缘上回)、扣带回(前上部与后部)、颞叶及丘脑等多个脑区被显著激活, 提示前瞻记忆的加工过程需要消耗认知资源。

两组前瞻记忆任务执行情况比较中, 观察组的正确率低且反应时较长, 提示精神分裂症患者存在明显的前瞻记忆功能缺陷。在相关分析中发现, 进行中任务的反应时与SANS量表评分呈正相关, 前

表4 两组在执行前瞻记忆任务时的激活脑区比较

BOLD显著激活脑区	BA	MNI坐标				峰值水平	
		x	y	z	k	t值	P值
右缘上回	40	60	-41	35	133	3.18	0.002
右前扣带回	24	3	25	19	107	3.07	0.002
左角回	39	-41	-70	35	76	3.04	0.002
右额下回岛盖部	45	52	14	7	47	3.01	0.003
右角回	39	46	-51	24	32	2.86	0.004
右额中回	10	27	45	28	63	2.79	0.004
右楔前叶	19	6	-54	29	35	2.72	0.004
左枕上回	18	-15	-91	19	22	-4.93	0.003

注: BOLD 血氧水平依赖性; BA 布罗德曼分区; MNI 蒙特利尔神经研究所; k 体素簇大小

表5 精神分裂症患者脑区激活强度相关分析($n=18$)

区域	智商	PANSS	SANS	RSESE	病程	氯丙嗪等效剂量	正确率	反应时
右缘上回 BA 40								
r值	-0.061	-0.175	-0.086	-0.191	-0.035	-0.589	0.002	-0.466
P值	0.811	0.488	0.622	0.296	0.889	0.010	0.993	0.051
右前扣带回 BA 24								
r值	-0.019	-0.159	-0.178	-0.219	0.151	-0.398	-0.060	-0.537
P值	0.940	0.529	0.306	0.230	0.549	0.102	0.814	0.021
左角回 BA 39								
r值	0.051	-0.101	-0.033	-0.148	-0.047	-0.593	0.054	-0.413
P值	0.842	0.689	0.850	0.416	0.853	0.010	0.831	0.089
右额中回 BA 10								
r值	-0.017	-0.171	-0.191	-0.148	0.156	-0.361	-0.075	-0.501
P值	0.947	0.499	0.271	0.416	0.537	0.141	0.767	0.034
右楔前叶 BA 19								
r值	0.173	0.028	-0.020	-0.162	0.021	-0.590	-0.042	-0.358
P值	0.492	0.913	0.909	0.373	0.936	0.010	0.867	0.144

注: BA 布罗德曼分区; PANSS 阳性与阴性症状量表; SANS 阴性症状评定量表; RSESE 锥体外系不良反应量表

瞻记忆任务的正确率与智商呈正相关,前瞻记忆任务的反应时与氯丙嗪等效剂量呈正相关,这与既往的一些研究一致^[4-5, 11, 19]。但未发现前瞻记忆与病程的相关性,考虑与本研究纳入的精神分裂症患者病程均为5年内有关,这也许提示精神分裂症患者的前瞻记忆损伤在疾病的早期尚较稳定。

在比较两组激活脑区差异时发现,右楔前叶激活明显低于对照组。右额中回(BA10区)一直被认为是前瞻记忆的关键脑区,Okuda等^[20]认为,BA10区参与前瞻记忆的意向保持和意向执行过程。Simons等^[21]发现,BA10区在线索识别和意向提取阶段均被明显激活。Benoit等^[22]通过一系列试验提出门控假说,认为BA10区的作用是协调注意力的分配,BA10区内侧激活时注意指向外部刺激,而BA10区外侧激活时注意指向内部认知。顶下小叶及前扣带回也常被发现在前瞻记忆任务中激活^[23-24],顶下小叶是注意背侧通路的核心区域,在线索识别时明显激活^[21]。前扣带回与注意选择分配密切相关,能协调不同注意系统之间的活动,在执行有冲突的任务时会显著激活^[25],负责在多种任务之间适时切换。楔前叶被认为与记忆密切相关,尤其是工作记忆^[26],有学者发现,楔前叶与左前额叶外侧、扣带回一起参与工作记忆的注意转移^[27]。在执行嵌有前瞻记忆任务的进行中任务时也能观察到楔前叶的明显激活^[21],一些早期的影像学研究表明,楔前叶收集并分配自身及环境中的信息,负责调解复杂和高度整合的任务。

在进一步的相关分析中发现,BA10区及右前扣带回的激活强度与进行中任务反应时呈负相关。这进一步提示BA10区与前扣带回和监测环境中的前瞻记忆线索有关,这两个脑区的激活减弱将导致执行嵌有前瞻记忆任务的进行中任务耗时增加。抗精神病药物剂量同时与右缘上回、左角回、右楔前叶的激活强度以及前瞻记忆任务反应时呈负相关,这提示药物可能通过干扰顶下小叶及楔前叶的功能而造成前瞻记忆损伤。不过,也有研究发现,首发精神分裂症患者在经过药物治疗后,随着临床症状的改善,其基于时间的前瞻记忆也有所改善^[28]。

综上所述,本研究验证了执行前瞻记忆任务时需消耗一定的认知资源,前额叶、顶下小叶(角回、缘上回)、扣带回(前上部与后部)、颞叶及丘脑等脑区是前瞻记忆涉及脑区。而BA10区、顶下小叶(缘上回、角回)、前扣带回以及楔前叶的激活减弱可能与精神分裂症患者的前瞻记忆缺陷有关。这些脑区

的功能紊乱可能使得精神分裂症患者无法有效地分配注意来监测外界环境中的靶线索,当靶线索出现时不能中断进行中任务而切换到前瞻记忆任务,最终导致前瞻记忆任务失败。

本研究还存在一定的局限性,如样本量较小,精神分裂症患者的受教育程度与对照组不匹配。精神分裂症患者已接受一段时间的抗精神病药物治疗,在本次研究中也发现抗精神病药物剂量对前瞻记忆功能有影响,故而有较多混杂因素影响测试结果。有待于后期的研究扩大样本量,纳入首发未服药患者,减少混杂因素,从而得到更准确地前瞻记忆激活脑区情况,以期探明精神分裂症患者前瞻记忆功能缺陷提供神经影像学依据。

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 构思与设计为刘登堂,研究实施、资料收集为宋振华、朱殿明,磁共振参数设置及扫描为张建业,数据整理及分析、论文撰写、论文修订为朱殿明,刘登堂、龙彬审校

参 考 文 献

- [1] Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms [J]. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16(1): 27-34. DOI: 10.1016/j.tics.2011.11.015.
- [2] Insel KC, Einstein GO, Morrow DG, et al. Multifaceted prospective memory intervention to improve medication adherence [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(3): 561-568. DOI: 10.1111/jgs.14032.
- [3] Burton CZ, Vella L, Twamley EW. Prospective memory, level of disability, and return to work in severe mental illness [J]. *Clin Neuropsychol*, 2019, 33(3): 594-605. DOI: 10.1080/13854046.2018.1436725.
- [4] Wang Y, Chan RCK, Shum DHK. Schizophrenia and prospective memory impairments: a review [J]. *Clin Neuropsychol*, 2018, 32(5): 836-857. DOI: 10.1080/13854046.2017.1406144.
- [5] Zhou FC, Zheng W, Lu L, et al. Prospective memory in schizophrenia: A meta-analysis of comparative studies [J]. *Schizophr Res*, 2019, 212: 62-71. DOI: 10.1016/j.schres.2019.08.010.
- [6] Fronda G, Monti C, Sozzi M, et al. Prospective memory and working memory in comparison. New experimental paradigms [J]. *Int J Neurosci*, 2020. DOI: 10.1080/00207454.2019.1707821.
- [7] Cheung EFC, Lui SSY, Wang Y, et al. Prospective memory in individuals with first-episode schizophrenia: A two-year longitudinal study [J]. *Early Interv Psychiatry*, 2019, 13(5): 1099-1104. DOI: 10.1111/eip.12733.
- [8] 卓恺明, 杨治良, 宋振华, 等. 急性期精神分裂症的基于事件前瞻记忆研究 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2011, 31(12): 1724-1728, 1745. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.12.014. Zhuo KM, Yang ZL, Song ZH, et al. Event-based prospective memory during acute phase schizophrenia [J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science)*, 2011, 31(12): 1724-1728, 1745.
- [9] Saleem S, Kumar D, Venkatasubramanian G. Prospective memory in first-degree relatives of patients with schizophrenia [J].

- Clin Neuropsychol, 2018, 32(5): 993-1001. DOI: 10.1080/13854046.2017.1406145.
- [10] Lin SZ, Wu YK, Su YA, et al. Prospective memory in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 1563-1571. DOI: 10.2147/NDT.S203729.
- [11] Wang Y, Cui J, Chan RC, et al. Meta-analysis of prospective memory in schizophrenia: nature, extent, and correlates[J]. Schizophr Res, 2009, 114(1/3): 64-70. DOI: 10.1016/j.schres.2009.07.009.
- [12] 倪春和. 韦氏成人智力测试全套与简式版本临床应用的比较[J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(12): 1127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2005.12.036.
- [13] Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics[J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64(6): 663-667. DOI: 10.4088/jcp.v64n0607.
- [14] May CP, Manning M, Einstein GO, et al. The best of both worlds: emotional cues improve prospective memory execution and reduce repetition errors[J]. Aging Neuropsychol Cogn, 2015, 22(3): 357-375. DOI: 10.1080/13825585.2014.952263.
- [15] Lam JW, Lui SS, Wang Y, et al. Prospective memory predicts medication management ability and correlates with non-adherence to medications in individuals with clinically stable schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2013, 147(2/3): 293-300. DOI: 10.1016/j.schres.2013.04.010.
- [16] Raskin SA. Prospective memory in clinical populations[J]. Clin Neuropsychol, 2018, 32(5): 741-747. DOI: 10.1080/13854046.2018.1484519.
- [17] Medaniel MA, Einstein GO. The neuropsychology of prospective memory in normal aging: a componential approach[J]. Neuropsychologia, 2011, 49(8): 2147-2155. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.029.
- [18] Medaniel MA, Umanath S, Einstein GO, et al. Dual pathways to prospective remembering[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 392. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00392.
- [19] Liu D, Ji C, Zhuo K, et al. Impaired cue identification and intention retrieval underlie prospective memory deficits in patients with first-episode schizophrenia[J]. Aust N Z J Psych, 2017, 51(3): 270-277. DOI: 10.1177/0004867416640097.
- [20] Okuda J, Gilbert SJ, Burgess PW, et al. Looking to the future: automatic regulation of attention between current performance and future plans[J]. Neuropsychologia, 2011, 49(8): 2258-2271. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.005.
- [21] Simons JS, Scholvinck ML, Gilbert SJ, et al. Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI[J]. Neuropsychologia, 2006, 44(8): 1388-1397. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.005.
- [22] Benoit RG, Gilbert SJ, Frith CD, et al. Rostral prefrontal cortex and the focus of attention in prospective memory[J]. Cereb Cortex, 2012, 22(8): 1876-1886. DOI: 10.1093/cercor/bhr264.
- [23] Hashimoto T, Umeda S, Kojima S. Neural substrates of implicit cueing effect on prospective memory[J]. Neuroimage, 2011, 54(1): 645-652. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.047.
- [24] Poppenk J, Moscovitch M, McIntosh AR, et al. Encoding the future: successful processing of intentions engages predictive brain networks[J]. Neuroimage, 2010, 49(1): 905-913. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.049.
- [25] Kim J, Wasserman EA, Castro L, et al. Anterior cingulate cortex inactivation impairs rodent visual selective attention and prospective memory[J]. Behav Neurosci, 2016, 130(1): 75-90. DOI: 10.1037/bne0000117.
- [26] Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates[J]. Brain, 2006, 129(Pt 3): 564-583. DOI: 10.1093/brain/awl004.
- [27] Li ZH, Sun XW, Wang ZX, et al. Behavioral and functional MRI study of attention shift in human verbal working memory[J]. Neuroimage, 2004, 21(1): 181-191. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.08.043.
- [28] Zhou FC, Wang CY, Ungvari GS, et al. Longitudinal changes in prospective memory and their clinical correlates at 1-year follow-up in first-episode schizophrenia[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172114. DOI: 10.1371/journal.pone.0172114.

(收稿日期: 2020-01-09)

(本文编辑: 赵金鑫)