

精神分裂症认知功能障碍的研究进展

胡森文 朱浩 魏宇梅 于文娟

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(胡森文、魏宇梅、于文娟); 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院(朱浩)

通信作者: 于文娟, Email: wenjuanyu2004@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.010

【摘要】 认知功能障碍严重影响精神分裂症患者的社会功能和生活质量, 这一核心症状稳定、持久地存在于精神分裂症的不同病程中。研究认知功能障碍的特征有助于疾病机制的探索, 加深对疾病发展进程的理解并提供有针对性的干预策略。现就精神分裂症认知功能障碍的特征及机制展开综述。

【关键词】 精神分裂症; 认知功能; 综述

基金项目: 上海市精神心理疾病临床医学研究中心(19MC1911100); 上海交通大学医学院项目(DLY201620); 国家自然科学基金项目(81772431)

Research advances in cognitive deficits in schizophrenia Hu Miaowen, Zhu Hao, Wei Yumei, Yu Wenjuan
Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Hu MW, Wei YM, Yu WJ); Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Zhu H)

Corresponding author: Yu Wenjuan, Email: wenjuanyu2004@163.com

【Abstract】 Cognitive deficits severely affects the social functioning and quality of life of schizophrenia patients, and this core symptom is stable and persistent in different stages of schizophrenia. The study of the characteristics of cognitive dysfunction is helpful in exploring disease mechanisms, deepening the understanding of disease progression and providing targeted intervention strategies. This article provides an overview of the characteristics and mechanisms of cognitive dysfunction in schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Cognitive functions; Review

Fund programs: Shanghai Clinical Medical Research Center for mental and psychological diseases (19MC1911100); The Construction of Plateau and Peak of Discipline in Shanghai Universities - the Project of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (DLY201620); National Natural Science Foundation of China (81772431)

认知功能障碍是精神分裂症(schizophrenia) 独立的核心症状, 在首次发病前或发病早期便已存在, 85% 以上的患者存在持久且严重的认知功能障碍^[1]。认知功能障碍会导致精神分裂症的复发风险增高、社会功能受损和生活质量降低, 是影响预后的重要因素^[2]。目前, 其病理机制不明, 主要的治疗手段是药物干预, 但改善不明显^[3]。精神分裂症的认知功能障碍本身存在一般性和异质性特征, 可以在精神分裂症的筛选中提供大量信息, 为精神分裂症的早期识别提供靶点和干预策略^[4]。本文就精神分裂症认知功能障碍的演变特征及机制研究展开综述。

一、认知功能障碍在精神分裂症不同病程中的演变特征

不同病程、亚群的精神分裂症患者, 其一般和

高级认知能力均广泛受损, 且受损领域有重合, 其中加工速度和言语记忆受损最为严重^[5]。此外, 认知功能障碍具有持久、稳定的特点, 在前驱期便可观察到轻微的认知发育障碍, 之后会随着病程迁延而逐渐加重并在慢性期稳定下来^[5]。

1. 精神分裂症患者前驱期的认知功能障碍特征: 精神分裂症神经发育模型认为轻微认知功能障碍是发病的早期迹象, 认知损害在发病前便已存在, 并且是功能预后的独立结局预测指标^[6]。儿童和青少年的认知损害支持了精神分裂症神经发育异常假说, 应该被视为发病的早期风险因素而加以关注。在以后发展为精神分裂症的儿童和青少年往往有中等程度的智商缺陷, 低于健康同龄人 8 分左右^[7]。此外, 其高级认知同样受损, 包括言语、执

行功能和加工速度等,与首发和慢性精神分裂症患者的受损领域一致^[8]。超高危人群(ultra-high-risk for psychosis, UHR)是临床上尚未确诊精神分裂症但发病风险高的特殊人群,Glenthøj等^[9]指出认知功能异常是UHR的特征性标记,甚至对精神分裂症发病具有一定预测作用,对其进行早期识别和干预能预防精神分裂症的发生。与健康对照组(health control, HC)相比,UHR在言语记忆、加工速度、言语流畅性,视觉工作记忆、执行功能和视觉空间技能等认知领域上的表现均更差,但显著好于首发精神分裂症患者^[10-13],其中,持续注意和关系记忆受损程度与首发精神分裂症相近^[14]。UHR的社会认知同样受损, Kim等^[15]通过因素分析法揭示了导致UHR患者社会认知缺陷的4因子模型,包括社会认知偏差、自我觉察、认知神经和前自我觉察。另外,通过对UHR的纵向研究,可以比较已转化和未转化为精神分裂症的个体的认知功能,提供关于发病预警标志的线索。Cui等^[16]比较了41例转化者和155例未转化者的成套神经认知测验(MATRICES Consensus Cognitive Battery, MCCB)成绩,发现与未转化组相比,转化组的视觉学习和加工速度受损更加显著。类似的, Velthorst等^[17]对215例UHR进行了2.5年的随访,结果表明转化组的认知障碍更严重,且与首发精神分裂症患者的受损特征类似,如受损最严重的领域都是加工速度和言语记忆,共可解释58%的转化率。因此,UHR转化为精神分裂症可能与言语记忆和持续注意力受损有关,首发精神分裂症患者在这两个领域上方面的受损程度更严重。以上研究共同表明,精神分裂症前驱期便存在智商缺陷等一般性认知障碍,尤其是部分与记忆和注意力有关的高级认知域受损。随访研究指出最终转化为精神分裂症的个体的认知障碍最严重。

2. 首发精神分裂症患者认知功能障碍特征: 一项纳入了23项研究共1 106例首发未服药精神分裂症患者的Meta分析发现,与HC相比,患者的所有认知领域都存在中等及以上程度的受损,其中言语记忆、加工速度和工作记忆的受损最严重^[18]。黄冰洁等^[19]的横断面研究纳入299例未服药的首发精神分裂症患者,使用MCCB比较不同起病年龄患者的认知损害特征,结果表明所有患者的全部认知测验得分均低于常模1.0~2.5个标准差,早发型精神分裂症(early onset schizophrenia, EOS)患者的精细运动、工作记忆和执行功能较晚发型精神分裂症(adult onset schizophrenia, AOS)患者差($P < 0.05$)。这些结

果证明在精神分裂症发病早期便存在明显的认知损害,而这种损害并非药物所致。纵向研究同样指出,在首次发作后的最初几年,精神分裂症患者的认知功能表现稳定,两年内只有10%的患者认知功能表现出下降或改善,而90%的患者认知功能维持稳定^[20]。认知功能的这一稳定性特质与临床症状的关联似乎不大,在近期的2项随访研究中,研究者指出即使临床症状得到改善,精神分裂症患者的认知测验成绩依然维持在原有水平,认知功能呈现出稳定态势^[21-22]。

3. 慢性精神分裂症患者的认知功能障碍特征: 稳定的广泛性认知功能障碍是慢性精神分裂症的显著特征,其在多项研究中得到印证。Heinrichs和Zakzanis^[23]的Meta分析纳入了204项研究,包括22个认知领域,结果显示,精神分裂症患者在所有认知领域方面都有中等以上的显著缺陷,并随着病程的推移而渐趋稳定。例如,18~70岁精神分裂症患者的认知功能差异无统计学意义^[23],表明认知损害是静止性的,不随着病程而退化。Rund等^[24]指出,发病第1年能否获得症状缓解是预测精神分裂症认知功能预后的唯一显著因素,在第1年经历过反复发作为或未缓解的患者,其认知测验得分低于获得缓解的个体,并且这种差异会一直持续到十年之后。然而,Fett等^[25]开展的一项为期20年的队列研究评估了精神病性障碍患者(精神分裂症患者211例)首次住院2年和20年后的认知功能变化。结果显示,患者的认知功能在首次住院后20年内有中等以下程度的下降,且具有显著的临床意义;相比于正常老化,患者抽象执行功能和记忆的下程度大于正常的增龄性变化,且与症状和功能恶化相关。该研究一方面表明认知功能在精神分裂症病程中的稳定性,另一方面也提示部分认知功能有随病程恶化的趋势。上述研究反映出临床中对于精神分裂症患者的认知功能障碍是静止性的还是发展性的仍存在争议,认知功能表现总体方面维持稳定,而从20年后的随访研究来看,部分认知域会随病程而恶化。这一差异可能是由于研究方法和认知评估工具的不同导致的,短期内的横断面研究和随访研究无法体现出患者认知功能的演变趋势,而随访研究难度较大,患者脱落较多,使得不同研究结果的可比性较差。总之,未来对于精神分裂症是否存在认知加速老化这一问题还需要进行大样本的长期随访研究,尤其是要对认知功能的不同认知领域进行更细致的区分并比较其演变趋势。

4. 首发精神分裂症与慢性精神分裂症的认知功能障碍比较: 一项纳入 47 项研究共 2 000 余例精神分裂症患者的 Meta 分析显示, 首发精神分裂症患者在所有共 10 个认知测验中存在中等以上程度的显著受损^[26], 损伤最严重的是言语记忆($d=-1.2$)和加工速度($d=-0.96$); 运动技能受损最轻微, 但较 HC 更严重($d=-0.64$)。作者将结果与慢性精神分裂症患者的数据进行相比, 结果显示, 慢性精神分裂症患者的平均年龄大 9 岁, 病程和接触药物的时间更长, 然而其认知障碍程度与首发精神分裂症患者相似(慢性精神分裂症: $d_s=-0.46 \sim -1.41$), 言语记忆同样是受损最严重的领域($d=-1.41$), 表明在整个病程中, 认知损害是稳定、持久存在的。当排除药物使用的影响后, 首发和慢性精神分裂症间的认知损害仍然相似, 在加工速度、注意、言语以及推理和解决问题方面表现出相似的缺陷^[27]。在这两组患者中, 加工速度较其余所有测验的平均成绩低 0.5 个标准差左右, 揭示了在疾病的早期和慢性阶段, 加工速度这一高级认知受损更为突出。通过比较首发、慢性精神分裂症患者和 HC, 再次印证了认知功能障碍在发病早期便已存在的观点。首发精神分裂症患者认知功能存在中等以上程度的广泛性缺陷, 某些高级认知领域的受损程度与慢性精神分裂症患者相当^[5]。言语记忆和加工速度在首发精神分裂症患者中受损最严重, 与 UHR 和慢性精神分裂症患者一致。这些缺陷在服药前便已存在^[27], 因此不是抗精神病药物的副作用所致, 也并非随着病程发展而退化的结果。以上研究均表明, 全面认知障碍是首发精神分裂症患者的核心特征, 在发病初期就以接近结局的程度而存在。

二、精神分裂症认知功能受损领域的特征及机制

精神分裂症存在广泛性认知障碍, 涉及一般和高级认知功能的各个领域。某些高级认知, 如加工速度和社会认知最能将精神分裂症患者与 HC 区分开来^[28]。下文将对其中最具代表性的部分高级认知领域进行论述。

加工速度或许是提示精神分裂症最敏感的认知指标, 是认知发育的限制因素。这一缺陷在儿童期便可观察到。根据全基因组关联分析, 精神分裂症可能是一种与脑神经发育不良有关的疾病, 而加工速度是脑神经发育的重要指标之一^[5], 因此加工速度受损在儿童和青少年期就已存在。加工速度受损在精神分裂症患者中也很常见, Dickinson 等^[29]分析了 1 961 例精神分裂症患者的数字符号编码测验(digit symbol coding subtest, DSCT)及其他认知测验

的成绩, 结果显示 DSCT 的表现最差。原因或许在于加工速度有赖于执行功能、言语流畅性和记忆等能力的综合应用, 如言语能力, 特别是接受性语言会影响加工速度^[30]。DSCT 是测查加工速度的常用工具, 对精神分裂症的认知障碍测查尤为敏感, 其敏感性可能同样来自对不同认知能力综合应用的需要。例如, 在该测验中, 患者难以从目标的可预测信息中获益, 表明关系记忆缺陷影响了加工速度^[31]。

工作记忆是精神分裂症的内表型之一, 先于临床症状存在。Hubbard 等^[32]应用多基因评分分析和全基因组复杂特性分析法, 将 HC 和精神分裂症的常见单核苷酸多态性在认知功能方面进行比较, 发现工作记忆与精神分裂症共享部分遗传信息($r_G=-0.193$, $P=0.044$)。与加工速度类似, 工作记忆也是一个多层认知构造, 编码、视空间功能、语言缓冲系统以及表征和维持等能力受损会导致工作记忆缺陷^[33]; 而精神分裂症患者的工作记忆受损可能是其社会适应不良的关键, 患者难以通过工作记忆及时调整自身的不恰当观念。Pan 等^[34]对精神分裂症和 HC 的大脑灰质的厚度进行聚类分析, 结果发现厚度异常的精神分裂症患者的工作记忆损伤明显、预后差, 反之则工作记忆好、阳性症状更明显、预后好。还有学者采用图论这一数理分析方法对反映精神分裂症和 HC 在工作记忆任务中大脑的信息加工效率的功能磁共振数据进行了比较, 结果发现完成同样的工作记忆任务时, 精神分裂症患者调用的大脑资源更多而效果更差^[35]。

胡茂林等^[36]采用功能磁共振扫描收集了 42 例未服药首发精神分裂症的自发脑活动数据, 发现在精神分裂症早期未治疗阶段已出现纹状体相关脑区自发脑活性过度增加, 说明纹状体自发脑活动异常可能是精神分裂症发病及认知损害的生物学标志之一。此外, 另有研究^[26]还发现精神分裂症组认知测试成绩均较 HC 差($P < 0.001$), 精神分裂症组右侧尾状核与数字广度成绩呈负相关($r=-0.530$, $P=0.02$); 精神分裂症组左侧尾状核与词语流畅性呈正相关($r=0.333$, $P=0.038$), 为精神分裂症工作记忆缺陷、加工速度下降的病理机制提供了脑功能影像方面的依据。

Burton 等^[37]指出在, MCCB 的 9 个分测验中, 符号编码、空间广度及空间记忆 3 个分测验能够解释精神分裂症认知功能的 83%, 其中数字符号编码测验所占权重最多。能否将 MCCB 测验简化, 单用加工速度和工作记忆这两个分测验预测 MCCB 总分是未来研究的潜在方向。

社会认知也是能将精神分裂症与HC区分开来的有效指标^[28],社会认知受损主要表现为心理理论缺陷,精神分裂症患者难以对他人的心理内部状态做出正确判断和解释^[38]。心理理论的缺陷提示患者社会功能失调,这一缺陷可能与执行功能障碍相关^[39],患者难以对变换着的或新颖的任务做出灵活应对。与HC相比,精神分裂症患者的前额叶皮层和丘脑间的连接性显著减弱,或因此导致执行功能障碍进而影响心理理论^[38]。Langdon等^[39]进一步提出,只有在使用间接指令引发自发性错误信念推理的心理理论任务中,精神分裂症患者的表现才显著差于HC,即内隐的心理理论任务能更好地揭示精神分裂症的心理理论障碍,未来还需继续探索社会认知与其他认知功能的关系。

三、精神分裂症认知功能障碍的异质性及机制
若能确定一个认知指标以区分精神分裂症和HC,将有助于临床诊断分类^[40]。为此,需要了解精神分裂症认知功能异质性的发生机制。

精神分裂症患病风险与遗传和环境因素有关,而认知障碍是精神分裂症的核心特征。一方面,基于双生子及家庭研究,遗传因素可解释80%的精神分裂症患病风险^[28];全基因组关联分析及基因表达谱研究中,很多精神分裂症相关基因参与了免疫系统、细胞骨架发育、突触可塑性及功能通路^[42]。Green等^[41]对617例精神分裂症患者的认知功能数据进行隶属度分析(grade of membership, GoM),结果发现特定遗传信息,即MIR137单核苷酸与认知障碍和阴性症状有关;然而,多基因风险因素和全连接组神经机制之间的关系尚不明确。Cao等^[43]对623例HC的遗传和多基因数据进行分析,结果指出大脑独立的认知表型是精神分裂症遗传的基础。患者的识别网络系统连通性降低,且与一般认知功能障碍显著相关($r=-0.13, P<0.001$),表明精神分裂症发病过程中感觉-认知信息整合受损可能是大脑遗传效应的标志。另一方面,环境因素,包括产科并发症、早年不良经历等可能与遗传高危因素发生交互作用,影响个体对精神分裂症的易感性^[42]。

上述研究表明,遗传和环境因素都与认知障碍有关,因此有学者^[4]提出更具整合性的假说,即基因-环境的复杂相互作用和调节效应可能通过认知功能产生作用进而提高精神分裂症的发病风险。Antonucci等^[4]基于全基因组关联分析的遗传、环境和认知的分层模型,应用支持向量分类和重复嵌套交叉验证,结果表明认知功能可以在精神分裂症的

筛选中提供最多的信息(BAC=88.7%),对精神分裂症和HC的鉴别分类能力最强;而基因-环境分层可以区分精神分裂症患者与HC的认知分层表现,说明发病风险是由各种相互关联的风险因素的复杂集合共同作用导致。基因和环境的交互作用共同塑造了精神分裂症的认知表型,这极有可能是精神分裂症认知功能异质性的潜在机制。这种基因-环境-认知标记将是未来研究的方向,若能被整合到有效的诊断工具中,或能实现个体化治疗、完善早期识别和干预策略的目的。

例如,最近的一项研究^[44]考察了26例EOS患者与58例AOS患者接受认知训练后的认知改善效果。结果发现认知训练能改善患者的认知功能($F=10.22, P<0.002$),但EOS患者的言语记忆未改善($t=-2.280, P=0.025$);而AOS患者的病程越短,其执行功能改善越明显($r=-0.27, P=0.040$),说明言语记忆或许可作为EOS患者长期功能预后的预测器,并提示可以采取一些措施以提高治疗获益,如对EOS患者增加关系编码训练以改善言语记忆;在有着更好神经可塑性的病程早期提供认知训练,能使患者的执行功能得到更大获益,这是将认知功能作为预测因素和干预靶点的一种尝试,未来可以在此领域开展更多工作。

综上,认知功能障碍是精神分裂症的核心症状之一,其为理解精神分裂症的风险和发展过程提供了窗口。认知障碍稳健可靠的性质已促使研究人员探索认知障碍在精神分裂症中出现的时间和特征,因为这可能阐明个体的不同神经发育模式^[5]。目前的研究一致认为认知功能障碍在疾病初期即已存在,进展相对稳定,可以作为治疗结局的预测指标^[6]。随着认知功能检测方法的发展,今后认知功能在精神分裂症的早发现、异质性区分、机制研究和治疗康复中将发挥重要的定量指导作用。

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 收集资料为朱浩、魏宇梅,文章撰写为胡淼文,修订、审校为于文娟

参 考 文 献

- [1] 王丹丹,张晨.精神分裂症患者认知功能的神经免疫机制及非典型抗精神病药物对其影响的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2019,39(7):795-799. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.07.019.
Wang DD, Zhang C. Research progress of neuroimmune mechanisms of cognitive function in schizophrenia and effect of atypical antipsychotic drugs on it[J]. Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science), 2019, 39(7): 795-799.

- [2] Burton SC. Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use[J]. *J Psychiatr Pract*, 2005, 11(6): 369-378. DOI: 10.1097/00131746-200511000-00003.
- [3] Keefe RSE, Davis VG, Harvey PD, et al. Placebo response and practice effects in schizophrenia cognition trials[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(8): 807-814. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1574.
- [4] Antonucci LA, Pergola G, Pignoni A, et al. A pattern of cognitive deficits stratified for genetic and environmental risk reliably classifies patients with schizophrenia from healthy control subjects[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(8): 697-707. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.11.007.
- [5] Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective[J]. *Neuropsychol Rev*, 2018, 28(4): 509-533. DOI: 10.1007/s11065-018-9388-2.
- [6] Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(10): 1107-1112. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155.
- [7] Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis[J]. *Psychol Med*, 2017, 48(3): 1-12. DOI: 10.1017/s0033291717001970.
- [8] Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M, et al. Developmental differences between schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(6): 1176-1189. DOI: 10.1093/schbul/sbx126.
- [9] Glenthøj LB, Hjorthøj C, Kristensen TD, et al. The effect of cognitive remediation in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review[J]. *NPJ Schizophr*, 2017, 43(6): 1176-1189. DOI: 10.1038/s41537-017-0021-9.
- [10] 孙娜娜, 高莉玲, 季芳, 等. 精神分裂症超高危人群认知功能对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2019, 29(4): 270-272. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2019.04.019.
- Sun NN, Gao LL, Ji F, et al. A study on cognitive functions in people of ultra high risk of schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2019, 29(4): 270-272.
- [11] Randers L, Fagerlund B, Jepsen JRM, et al. Interview and questionnaire assessment of cognitive impairment in subjects at ultra-high risk for psychosis: associations with cognitive test performance, psychosocial functioning, and positive symptoms[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 294: 113498. DOI: 10.1016/J.PSYCHRES.2020.113498.
- [12] Bolt LK, Amminger GP, Farhall J, et al. Neurocognition as a predictor of transition to psychotic disorder and functional outcomes in ultra-high risk participants: findings from the NEURAPRO randomized clinical trial[J]. *Schizophr Res*, 2019, 206: 67-74. DOI: 10.1016/j.schres.2018.12.013.
- [13] Anda L, Brønneck KK, Johannessen JO, et al. Cognitive profile in ultra high risk for psychosis and schizophrenia: a comparison using coordinated norms[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 695. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00695.
- [14] Greenland-White SE, Ragland JD, Niendam TA, et al. Episodic memory functions in first episode psychosis and clinical high risk individuals[J]. *Schizophr Res*, 2017, 188: 151-157. DOI: 10.1016/j.schres.2017.01.035.
- [15] Kim HK, Park HY, Seo E, et al. Factors associated with psychosocial functioning and outcome of individuals with recent-onset schizophrenia and at ultra-high risk for psychosis[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 459. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00459.
- [16] Cui H, Giuliano AJ, Zhang T, et al. Cognitive dysfunction in a psychotropic medication-naïve, clinical high-risk sample from the ShangHai-At-Risk-for-Psychosis (SHARP) study: associations with clinical outcomes[J]. *Schizophr Res*, 2020, 226: 138-146. DOI: 10.1016/j.schres.2020.06.018.
- [17] Velthorst E, Meyer EC, Giuliano AJ, et al. Neurocognitive profiles in the prodrome to psychosis in NAPLS-1 [J]. *Schizophr Res*, 2019, 204: 311-319. DOI: 10.1016/j.schres.2018.07.038.
- [18] Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, et al. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2014, 158(1/3): 156-162. DOI: 10.1016/j.schres.2014.06.034.
- [19] 黄冰洁, 王传跃, 陆峥, 等. 早发型与成人型精神分裂症患者的认知功能[J]. *中国心理卫生杂志*, 2019, 33(3): 161-166. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2019.03.001.
- Huang BJ, Wang CY, Lu Z, et al. Cognitive function in patients with early onset and adult onset schizophrenia[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2019, 33(3): 161-166.
- [20] Sánchez-Torres AM, Moreno-Izco L, Lorente-Omeñaca R, et al. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 268(7): 699-711. DOI: 10.1007/s00406-017-0857-z.
- [21] Albert N, Randers L, Allott K, et al. Cognitive functioning following discontinuation of antipsychotic medication. A naturalistic sub-group analysis from the OPUS II trial[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(7): 1138-1147. DOI: 10.1017/S0033291718001836.
- [22] Stefanatou P, Karatosidi CS, Tsompanaki E, et al. Premorbid adjustment predictors of cognitive dysfunction in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 267: 249-255. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.06.029.
- [23] Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence[J]. *Neuropsychology*, 1998, 12(3): 426-445. DOI: 10.1037/0894-4105.12.3.426.
- [24] Rund BR, Eidsmo BH, Julie E, et al. Neurocognition and duration of psychosis: a 10-year follow-up of first-episode patients[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(1): 87-95. DOI: 10.1093/schbul/sbv083.
- [25] Fett AJ, Velthorst E, Reichenberg A, et al. Long-term Changes in cognitive functioning in individuals with psychotic disorders: findings from the suffolk county mental health project[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 77(4): 387-396. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3993.
- [26] Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review[J]. *Neuropsychology*, 2009, 23(3): 315-336. DOI: 10.1016/j.schres.2010.02.558.
- [27] Mccleery A, Ventura J, Kern RS, et al. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment[J]. *Schizophr Res*, 2014, 157(1/3): 33-39. DOI: 10.1016/j.schres.2014.04.039.
- [28] Kern RS, Gold JM, Dickinson D, et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study[J]. *Schizophr Res*, 2011, 126(1/3): 124-131. DOI: 10.1016/j.schres.2010.11.008.

- [29] Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(5): 532-542. DOI: 10.1001/archpsyc.64.5.532.
- [30] Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study[J]. Am J Psychiatry, 2014, 171(1): 91-101. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12111438.
- [31] Bachman P, Reichenberg A, Rice P, et al. Deconstructing processing speed deficits in schizophrenia: application of a parametric digit symbol coding test[J]. Schizophr Res, 2010, 118(1/3): 6-11. DOI: 10.1016/j.schres.2010.02.1029.
- [32] Hubbard L, Tansey KE, Rai D, et al. Evidence of common genetic overlap between schizophrenia and cognition[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(3): 832-842. DOI: 10.1093/schbul/sbv168.
- [33] Barch DM, Sheffield JM. Cognitive impairments in psychotic disorders: common mechanisms and measurement[J]. World Psychiatry, 2014, 13(3): 224-232. DOI: 10.1002/wps.20145.
- [34] Pan Y, Pu W, Chen X, et al. Morphological profiling of schizophrenia: cluster analysis of MRI-based cortical thickness data[J]. Schizophr Bull, 2020, 46(3): 623-632. DOI: 10.1093/schbul/sbz112.
- [35] Yang J, Pu W, Wu G, et al. Connectomic underpinnings of working memory deficits in schizophrenia: evidence from a replication fMRI study[J]. Schizophr Bull, 2020, 46(4): 916-926. DOI: 10.1093/schbul/sbz137.
- [36] 胡茂林,唐劲松,廖艳辉,等.首发未治疗精神分裂症自发脑活动水平与认知功能关联研究[J].中国临床心理学杂志,2018, 26(6):1057-1061. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2018.06.002. Hu ML, Tang JS, Liao YH, et al. Spontaneous brain activity and cognitive function in drug-na?ve first-episode schizophrenia patients[J]. Chinese Journal of Clinical Psychology, 2018, 26(6): 1057-1061.
- [37] Burton CZ, Vella L, Harvey PD, et al. Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2013, 146(1/3): 244-248. DOI: 10.1016/j.schres.2013.02.026.
- [38] Subramaniam K, Gill J, Fisher M, et al. White matter microstructure predicts cognitive training - induced improvements in attention and executive functioning in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2017, 193: 276-283. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.062.
- [39] Langdon R, Connors M, Connaughton E. Indirect task instructions better reveal theory-of-mind impairment, independent of executive dysfunction in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2017, 256: 342-344. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.06.064.
- [40] Koutsouleris N, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, et al. Detecting the psychosis prodrome across high-risk populations using neuroanatomical biomarkers[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(2): 471-482. DOI: 10.1093/schbul/sbu078.
- [41] Green MJ, Cairns MJ, Wu J, et al. Genome-wide supported variant MIR137 and severe negative symptoms predict membership of an impaired cognitive subtype of schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2013, 18(7): 774-780. DOI: 10.1038/mp.2012.84.
- [42] Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(18): 1753-1761. DOI: 10.1056/NEJMra1808803.
- [43] Cao H, Zhou H, Cannon TD. Functional connectome-wide associations of schizophrenia polygenic risk[J]. Mol Psychiatry, 2020, 87(9): S290-S291. DOI: 10.1038/s41380-020-0699-3.
- [44] Puig O, Fisher M, Loewy R, et al. Early - versus adult-onset schizophrenia as a predictor of response to neuroscience-informed cognitive training[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(2): 18m12369. DOI: 10.4088/JCP.18m12369.

(收稿日期: 2020-12-19)

(本文编辑: 赵金鑫)