

· 述评 ·

早发性精神分裂症静息态脑功能连接研究新进展

申晴晴 夏磊 郝明茹 刘寰忠

238000 合肥, 安徽医科大学附属巢湖医院精神科(申晴晴、夏磊、郝明茹、刘寰忠);
238000 合肥, 安徽省精神医学中心(申晴晴、夏磊、郝明茹、刘寰忠); 238000 合肥, 安徽
医科大学精神卫生与心理科学学院(申晴晴、郝明茹); 238000 合肥, 脑库构建及资源利用
安徽省重点实验室(刘寰忠)

通信作者: 刘寰忠, Email: huanzhongliu@ahmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.02.001

【摘要】 近年来的观点认为, 精神分裂症是一种脑功能连接障碍, 而功能连接是指大脑不同区域之间低频波动的统计时间相关性。早发性精神分裂症作为一种严重的精神疾病, 同样存在着脑功能连接的改变, 但其与脑功能连接的关系仍不明确, 因此一直是近些年研究的热点。静息态脑功能情况反映了大脑在静息状态下的活动模式。随着脑功能连接分析方法的不断进步, 静息态脑网络功能连接为了解和识别精神分裂症、建立精神分裂症的诊断模型、提高患者的预后提供了重要的技术支持。本文对静息态脑网络功能连接、早发性精神分裂症患者脑功能连接的改变以及脑功能连接与早发性精神分裂症患者核心症状的相关性进行综述, 为了解早发性精神分裂症的生理机制及寻找治疗靶点提供思路 and 参考。

【关键词】 静息状态; 脑功能连接; 早发性精神分裂症; 核心症状; 综述

基金项目: 2022年安徽省转化医学研究院科研基金(2022zhyx-B01); 安徽省高等学校科学研究项目(2022AH050671); 2019年度国家临床重点专科能力建设项目(皖财社[2019]1166号); 2022年度新时代育人质量工程项目(2022gjxslt010)

New progress in the research of resting state brain functional connectivity in early-onset schizophrenia

Shen Qingqing, Xia Lei, Hao Mingru, Liu Huanzhong

Psychiatry Department, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000, China (Shen QQ, Xia L, Hao MR, Liu HZ); Anhui Provincial Mental Health Center, Hefei 238000, China (Shen QQ, Xia L, Hao MR, Liu HZ); School of Mental Health and Psychological Science, Anhui Medical University, Hefei 238000, China (Shen QQ, Hao MR); Anhui Provincial Key Laboratory for Brain Bank Construction and Resource Utilization, Hefei 238000, China (Liu HZ)

Corresponding author: Liu Huanzhong, Email: huanzhongliu@ahmu.edu.cn

【Abstract】 In recent years, it has been considered that schizophrenia is a disorder of brain functional connectivity. The functional connectivity refers to the statistical temporal correlation of low-frequency fluctuations between different regions of the brain. As a serious mental disease, early-onset schizophrenia also has changes in brain function connection. However, the relationship between early-onset schizophrenia and brain function connection is still not clear, making it a hot research topic in recent years. The resting state of brain function reflects the pattern of brain activity in a resting state. With the continuous advancement of brain functional connectivity analysis methods, the functional connectivity of resting brain network provides important technical support for understanding and identifying schizophrenia, establishing diagnostic models of schizophrenia, and improving the prognosis of patients. This article aims to review the changes in resting-state brain network functional connectivity and brain functional connectivity in early-onset schizophrenia, as well as the correlation between brain functional connectivity and core symptoms in early-onset schizophrenia, in order to provide ideas and references for understanding the physiological mechanism of early-onset schizophrenia and exploring therapeutic targets.

【Key words】 Resting state; Brain functional connectivity; Early-onset schizophrenia; Core symptoms; Review

Fund programs: The Research Fund Project of Anhui Translational Research Institute (2022zhyx-B01); The Scientific Research Project of Anhui Higher Education Institutions (2022AH050671); The 2019 National Clinical Key Specialty Project Foundation (Wan Cai She No.1166); 2022 New Era Education Quality Engineering Project (2022gjxslt010)

精神分裂症是一组病因不明的严重的以阳性、阴性症状及认知功能损害为核心症状的精神疾病。早发性精神分裂症是指18岁以前出现精神症状的精神分裂症^[1], 多达18%的人群在18岁前出现精神分裂症的首次症状^[2]。与成人发病的精神分裂症相比, 早发性精神分裂症患者表现出更严重的症状^[3]和更差的预后以及更明显的精神病前发育障碍、脑结构异常和遗传危险因素^[4]。目前, 精神分裂症越来越被认为是一种连接障碍^[5]。研究发现, 早发性精神分裂症患者与成人患者脑功能连接的改变存在连续性, 且脑功能连接的改变与早发性精神分裂症患者的阳性、阴性症状及认知功能损害有关^[6]。本文通过对早发性精神分裂症患者脑功能连接的改变以及脑功能连接与早发性精神分裂症患者核心症状的相关性进行系统的梳理, 为进一步了解早发性精神分裂症的生理机制及寻找新的治疗靶点提供思路。

一、精神分裂症静息态功能连接

1. 静息态功能连接介绍: 功能磁共振扫描分为静息态和任务态, 其中静息状态一般是指受试者不需要完成特定的任务, 不能系统地思考某个问题, 处于一种清醒的休息状态; 任务态功能磁共振成像研究通常需要设计某种试验任务, 诱发大脑皮层某些部位出现相应的神经活动^[7]。静息状态避免了因复杂的任务条件导致受试者无法完成任务^[8]以及脑激活差异^[9], 结果可能更加可靠, 可能更具有确切的临床优势。目前, 越来越多的研究显示, 大脑并非在执行任务时才出现网络系统, 在静息状态下也存在协同活动。静息态功能磁共振成像(resting state functional MRI, rs-fMRI)是一种用于测量大脑在静息条件下血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号中的自发低频波动的成像技术^[10]。检测时提示受试者让自己的思绪漫游并注视十字准线(或闭上眼睛), 无明确要求其他运动、知觉或认知过程^[11]。脑功能连接是指大脑不同区域之间低频波动的统计时间相关性, 基于rs-fMRI的脑网络分析能够描述一个有意义的静息状态脑网络, 其功能连接为建立精神分裂症准确、客观的诊断模型提供了依据^[12-13]。

2. 静息态功能连接在精神分裂症中的应用: 研究发现, 精神疾病的病理生理现象与休息时发生的精神活动有关^[14], 静息状态功能分析可以为识别精神分裂症提供完整、准确的脑网络特征。rs-fMRI研究获取数据的状态单一, 无法得到与任务MRI研究中类似的激活图, 因此有其特定的数据分析方法。

常用的rs-fMRI功能连接的分析方法有种子相关分析、独立成分分析(independent component analysis, ICA)、局部一致性(regional homogeneity, ReHo)以及自组织网络(self-organizing maps, SOM)等。近几年出现了一种被称为元状态分析的研究rs-fMRI数据中功能网络连接的新方法^[15], 具有很好的时间分辨率, 可以评估静息状态扫描期间功能连接的动态和“敏捷”程度^[16]。此外, Zhu等^[17]提出一种新的非负性判别功能连接选择方法, 通过引入非负约束, 采用统一标准对连接性的重要性进行排序, 再利用核判别分析(kernel discriminant analysis, KDA)对受试者进行分类, 结果显示该方法用于精神分裂症分类时的敏感度、特异度和准确率分别为100.00%、90.48%和95.56%, 同时发现功能网络的改变可以作为指导精神分裂症诊断的生物标志物, 提示这种非负性判别功能连接选择方法可以准确有效地识别精神分裂症。还有学者指出, fMRI在时间方面受到血流动力学反应的限制, 因而可能无法反映精神分裂症患者功能连接异常的全部情况。Lottman等^[18]发现, 联合使用fMRI和脑磁图可以研究在单一检查时可能会遗漏的静息态功能连接的时空特征, 提示使用互补的成像方式能获取到更全面的疾病图像信息以及检查多模态神经影像学数据在精神分裂症研究中的重要性。

二、早发性精神分裂症患者脑功能连接新进展

1. 早发性精神分裂症患者脑功能连接的改变: 既往有研究显示, 精神分裂症患者全脑功能连接网络的整体效率下降^[19]。苏乾等^[20]发现, 与健康对照人群相比, 精神分裂症患者大多存在功能连接强度的减低, 且广泛累及大部分脑区。在青春期, 大脑正在经历发育成熟的过程, 如髓鞘形成和突触形成, 因此神经系统连接在这段时间内发生重大变化, 而在时间或程度方面的变化不良会增加认知及情绪障碍的风险^[21]。早发性精神分裂症患者与成年期精神分裂症患者脑功能连接改变具有相似和差异处。Watsky等^[6]对此进行了探讨, 采用全脑、数据驱动的方法评估儿童精神分裂症患者和成年期精神分裂症患者静息态功能连接性的差异。研究发现, 与健康对照组相比, 儿童精神分裂症患者和成年期精神分裂症患者都在一组广泛分布的大脑区域中表现出功能连接性降低, 两者功能连接性降低重叠的区域有颞上回、枕颞回和中央后回、辅助运动区和小脑, 提示儿童精神分裂症患者与成年期精神分裂症患者具有相似的功能连接降低模式, 支持儿

童期和成年期精神分裂症的连续性^[6]。青春期是大脑成熟发生剧烈变化的时期,包括进步的(即髓鞘形成)和倒退的(即突触修剪)成熟过程,促进功能规范以及网络层面的整合^[22]。Li等^[23]应用图论的方法探索了首发早发性精神分裂症患者的异常功能连接和成熟,将异常的脑功能网络拓扑特征与对照组进行比较,并比较早发性精神分裂症患者与对照组之间的年龄变化,探索所识别网络指标的下一个与年龄相关的异常成熟轨迹,发现在高度一体化的网络枢纽中,患者表现出大规模整合受损,表现为高度整合网络枢纽的全局效率和区域节点效率降低,其中最一致的是海马结构和楔前叶。此外,左海马回表现出相反的年龄-效率相关性,表明青少年精神分裂症的成熟轨迹失调,并且该区域在早期病理发作期间特别脆弱,研究结果支持精神分裂症的连接障碍和发育病理学假说;并提出海马结构易受到攻击,这可能反映了精神分裂症的早期标志物。大脑镜像同伦功能连接(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)通过计算一个半球中每个体素与其镜像体素之间的功能连接值量化BOLD信号的半球间关联^[24]。通过这种方式VMHC可以间接地评估大脑同源区域之间的功能连接。基于此,Yang等^[25]使用VMHC分析首发未用药的早发性精神分裂症患者的rs-fMRI数据,发现与健康对照组相比,患者壳核和尾状核的VMHC值增加。既往的研究支持了精神分裂症的神经发育和连接障碍假说,但早发性精神分裂症患者中脑连接异常的具体模式尚不清楚。Zhou等^[26]对此进行了探讨,使用图论比较患者和健康对照组的灰质结构网络,检查早发性精神分裂症患者的脑连接异常,发现早发性精神分裂症患者的特征可能是前额叶皮层、海马和小脑等几个高级联合区域的节点中心性的改变,与对照组相比,早发性精神分裂症患者的结构网络也缺乏典型的以左半球为主的枢纽分布。这些发现表明,早发性精神分裂症患者的结构网络不仅存在全局改变,在区域范围内也发生了改变。此外,Cao等^[27]探索了伏隔核在早发性精神分裂症患者中的功能连接模式,采用rs-fMRI对早发性精神分裂症患者和对照组的伏隔核的功能连接进行分析,发现早发性精神分裂症患者位于颞、顶叶和枕叶区域的伏隔核的功能连接异常增强,而这些区域与听觉/视觉处理、感觉运动整合和认知功能有关,表明奖励和显著加工区域与感觉加工和认知功能区域之间的关系失调,可能有助于从脑功能连接的角度理解早发性精神分裂

症的神经基础。以上研究结果提示不仅是成年期精神分裂症患者,早发性精神分裂症患者同样存在被证实的脑功能连接的改变,表现在颞叶、顶叶、额叶和小脑等部位。

2. 与阳性、阴性症状的相关性: 阳性、阴性症状是精神分裂症患者的两大核心症状。默认模式网络(default mode network, DMN)可以看作是大脑的背景网络,最早由Raichle于2001年创造^[28],涉及大脑不积极参与需要注意的任务时的“静止状态”,并迅速成为精神分裂症等神经精神疾病研究的焦点^[29]。DMN是一组功能连接的大脑区域,包括内侧前额叶皮质、外侧后皮质和后扣带回皮质/楔前叶^[30]。一些对于早发性精神分裂症的研究发现了异常的DMN静息态功能连接,Hilland等^[30]采用ICA估计静息状态网络,发现青少年精神分裂症患者的DMN连接性降低的区域包括后扣带皮层(posterior cingulate cortex, PCC)、楔前叶、梭形皮层、壳核、苍白细胞、杏仁核和岛叶。相关研究发现,PCC可能在阴性和阳性症状中发挥重要作用^[31-32]。PCC和海马旁回是边缘系统和DMN的重要组成部分,参与调节情绪、记忆和行为^[33]。Peng等^[34]以首次发病、未用药的早发性精神分裂症为研究对象,发现当以内侧前额叶皮层作为种子区域时,在左距状回和右海马旁回中观察到连接性降低;当以PCC作为种子区时,左距状回、左中额回、右海马旁回和左侧颞下回的连接性减少,而双侧楔前叶的连接性增加,且PCC和右侧海马旁回的功能连接与PANSS一般症状评分呈负相关,表明在首发精神分裂症患者中,大脑中异常的功能连接与PANSS评分所反映的精神病理学的发展有关。Zhang等^[35]探讨了纹状体在初治早发性精神分裂症患者中的功能连接,通过rs-fMRI检测了尾状核和壳核的功能连接值及其与临床严重程度的相关性,比较了首发未用药的早发性精神分裂症患者与健康对照之间的纹状体功能连接,发现患者在背侧壳核至左额上回和背尾壳核至右额中回表现出较强的功能连接,在腹侧壳核至双侧前扣带回(bilateral anterior cingulate gyrus, ACC)和背尾壳核至左枕中回表现出较弱的功能连接,且背侧壳核与前额叶左额上回之间的功能连接与PANSS阳性评分和总分呈正相关,表明额纹状体通路内异常强和弱的连接可能导致早发性精神分裂症的临床症状。此外,Wen等^[36]对早发性精神分裂症患者从神经回路到临床症状的相关性进行了探讨,采用横断面研究方法分析脑结构、脑功能和行为的

相关性,寻找早发性精神分裂症患者的脑成像标志物,结果显示海马灰质体积与早发性精神分裂症患者的PANSS阴性症状评分呈负相关,早发性精神分裂症患者的海马、扣带回和楔前叶之间的功能连接明显弱于对照组,表明大脑结构的变化会影响大脑功能。这些研究提示早发性精神分裂症静息态脑功能连接的改变可能会影响患者的阳性和阴性症状。

3. 与认知功能的相关性:除阳性和阴性症状外,认知功能损害被认为是精神分裂症的另外一大核心症状^[37],表现在记忆力、注意力、推理能力和执行功能等领域。神经影像学研究发现,精神分裂症不仅是单个脑区的结构或功能异常,而且是脑区之间的异常连接,从而导致认知功能损害。认知功能损害可能与精神分裂症患者的额叶^[38]、小脑齿状核^[39]等区域的异常有关。功能连接性的动态变化对认知加工至关重要^[40]。研究发现,在健康人群中,背侧前岛叶和小脑中与腹侧注意网络相关的区域呈负相关,而在精神分裂症患者中表现出接近于零的连接,提示背侧前岛叶连接降低与认知障碍相关^[41]。不只是成年期精神分裂症患者,研究显示儿童青少年患者脑功能连接的改变与认知功能也存在一定的相关性。壳核属于纹状体-苍白球-丘脑-皮质环路,具有动机和情绪处理以及认知和执行功能。有研究显示,ACC与更高的认知、情感、疼痛和欲望等有关^[42];腹侧壳核与ACC间功能连接减弱可能导致精神分裂症患者认知功能受损;额中回和额上回均与认知相关^[43-44]。Zhang等^[35]对首发未用药的早发性精神分裂症患者进行研究,发现背尾壳核与右侧额中回、背腹侧壳核与左侧额上回功能连接增加,这些脑区之间的过度连接导致了过度突出的信号,可能是患者思维障碍的原因之一。Berman等^[45]对儿童期发病的精神分裂症进行研究,通过rs-fMRI分析19例儿童期发病的患者和26名健康对照人群的特征,确定了26个功能连接性降低的区域,并且发现这些区域组织呈2个功能相关的网络,一组区域与社会和高级认知处理相关,另一组区域与体感和运动处理相关,结果显示社会认知网络区域功能连接下降与阴性症状(如言语贫乏和情感障碍)的严重程度有关,提示社会认知过程的异常整合可能在儿童精神分裂症的病理生理学和症状学中发挥作用。这一观点补充了先前对精神分裂症社会认知缺陷的连接性研究,提示儿童期发病的精神分裂症患者的脑功能连接与语言及情感等认知功能损害相关。工作记忆是高级认知功能的重要组成部分^[46],

是与目标相关的信息的临时存储、处理和使用。工作记忆的发展是从婴儿到成年的认知发展的一个关键方面,因此儿童精神分裂症的发病可能会影响患者工作记忆的发展。有研究发现,早发性精神分裂症患者的工作记忆网络内的背外侧前额叶皮层连接性降低,Loeb等^[47]通过fMRI研究检查儿童期发病精神分裂症患者的工作记忆,探讨其神经相关性,结果显示患者组的工作记忆准确性评分相对于对照组显著较低,且患者组在工作记忆任务期间额顶叶功能连接减少,该额顶叶网络内的功能连接与患者的工作记忆表现相关,提示儿童期发病的精神分裂症患者的脑功能连接与工作记忆具有相关性。脑低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)水平可以作为自发性和内在神经元活动的指标,通常用于强调精神分裂症等疾病的异常^[48]。Liang等^[49]为探讨早发性精神分裂症功能性认知障碍与ALFF之间的关系,使用rs-fMRI研究患者大脑区域的概念改变,应用Stroop色词命名任务和精神分裂症认知功能成套测验共识版(MATRICES consensus cognitive battery, MCCB)评估认知功能,发现在早发性精神分裂症患者中,视觉记忆评分与左侧内侧额回的ALFF水平呈正相关,而数字序列评分与右侧尾状核的ALFF水平、迷宫评分与左侧尾状核的ALFF水平呈负相关。综上所述,早发性精神分裂症患者脑功能连接的改变与言语贫乏以及工作记忆受损等认知功能损害有关。

三、启示

现阶段的精神分裂症诊断主要以症状学为依据,缺乏特异性的临床诊断标准。越来越多的研究发现精神分裂症是一种连接障碍,rs-fMRI以其无创、无辐射、分辨率高且可重复性的优势为建立精神分裂症的诊断模型提供了依据。儿童青少年正处于神经发育阶段,了解早发性精神分裂症的发病机制对于提高患者的预后有着重要意义。此外,了解早发性精神分裂症患者静息态脑功能的改变情况有助于了解疾病的生理机制及寻找治疗靶点,将静息态功能连接特性的研究成果与疾病的预防、诊断和治疗相结合,以实现其临床应用价值。

四、总结和展望

症状学仍然是现阶段精神分裂症主要的诊断依据,随着静息态功能连接研究的不断发展,越来越多的证据表明早发性精神分裂症患者存在脑功能连接的改变,且与阳性、阴性症状以及认知功能损害具有相关性,为了解和识别精神分裂症、建立精神

分裂症的诊断模型、提高患者的预后提供了重要的技术支撑。目前,脑功能连接的具体模式、脑功能连接影响认知功能改变的机制以及治疗是否对于脑功能连接有积极意义的改变等方面仍有待更深入的研究。此外,关于儿童青少年患者脑功能连接的研究较少,在未来的研究中可以建立并扩大儿童青少年健康对照人群的样本库,更深入地研究儿童青少年患者的脑功能连接。

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 资料收集为申晴晴,论文撰写为申晴晴、郝明茹,论文修订为夏磊,刘襄忠审校

参 考 文 献

[1] 王瑶,柯晓燕.加拿大《儿童和青少年精神分裂症谱系和其他精神障碍治疗指南》介绍[J].中华精神科杂志, 2020, 53(6): 558-561. DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20191204-00410.
Wang Y, Ke XY, Introduction of the Canadian guidelines for the treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth[J].Chin J Psychiatry, 2020, 53(6): 558-561.

[2] Solmi M, Radua J, Olivola M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide; large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(1): 281-295. DOI: 10.1038/s41380-021-01161-7.

[3] Coulon N, Godin O, Bulzacka E, et al. Early and very early-onset schizophrenia compared with adult-onset schizophrenia; French FACE-SZ database[J]. Brain Behav, 2020, 10(2): e01495. DOI: 10.1002/brb3.1495.

[4] Pontillo M, Aversa R, Tata M C, et al. Neurodevelopmental trajectories and clinical profiles in a sample of children and adolescents with early- and very-early-onset schizophrenia[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 662093. DOI: 10.3389/fpsy.2021.662093.

[5] Szeszko PR, Gohel S, Vaccaro DH, et al. Frontotemporal thalamic connectivity in schizophrenia and schizotypal personality disorder[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2022, 322: 111463. DOI: 10.1016/j.psychresns.2022.111463.

[6] Watsky RE, Gotts SJ, Berman RA, et al. Attenuated resting-state functional connectivity in patients with childhood- and adult-onset schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2018, 197: 219-225. DOI: 10.1016/j.schres.2018.01.003.

[7] Liu X, Yang L. Individual differences in the language task-evoked and resting-state functional networks[J]. Front Hum Neurosci, 2023, 17: 1283069. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1283069.

[8] Rocca MA, Schoonheim MM, Valsasina P, et al. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: from regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective[J]. Neuroimage Clin, 2022, 35: 103076. DOI: 10.1016/j.nicl.2022.103076.

[9] 张璇,隋忠庆,宋天彬,等.分离性障碍患者静息态功能磁共振显像的初步研究[J].精神医学杂志, 2016, 29(1): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2016.01.006.
Zhang X, Sui ZQ, Song TB, et al. A preliminary study of the

functional connectivity of resting-state fMRI in patients with dissociative disorder[J]. Journal of Psychiatry, 2016, 29(1): 19-22.

[10] Algumaei AH, Algunaid RF, Rushdi MA, et al. Feature and decision-level fusion for schizophrenia detection based on resting-state fMRI data[J]. PLoS One, 2022, 17(5): e0265300. DOI: 10.1371/journal.pone.0265300.

[11] Gonzalez-Castillo J, Kam J, Hoy CW, et al. how to interpret resting-state fMRI; ask your participants[J]. J Neurosci, 2021, 41(6): 1130-1141. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1786-20.2020.

[12] Yan W, Calhoun V, Song M, et al. Discriminating schizophrenia using recurrent neural network applied on time courses of multi-site fMRI data[J]. EBioMedicine, 2019, 47: 543-552. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.023.

[13] Shoeibi A, Ghassemi N, Khodatars M, et al. Automatic diagnosis of schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder in rs-fMRI modality using convolutional autoencoder model and interval type-2 fuzzy regression[J]. Cogn Neurodyn, 2023, 17(6): 1501-1523. DOI: 10.1007/s11571-022-09897-w.

[14] Huang Y, Wang W, Hei G, et al. Altered regional homogeneity and cognitive impairments in first-episode schizophrenia: a resting-state fMRI study[J]. Asian J Psychiatry, 2022, 71: 103055. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103055.

[15] Jarrahi B. An ICA investigation into the effect of physiological noise correction on dynamic functional network connectivity and Meta-state metrics[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2021, 2021: 3137-3140. DOI: 10.1109/EMBC46164.2021.9630968.

[16] Mennigen E, Miller RL, Rashid B, et al. Reduced higher-dimensional resting state fMRI dynamism in clinical high-risk individuals for schizophrenia identified by meta-state analysis[J]. Schizophr Res, 2018, 201: 217-223. DOI: 10.1016/j.schres.2018.06.007.

[17] Zhu Q, Huang J, Xu X. Non-negative discriminative brain functional connectivity for identifying schizophrenia on resting-state fMRI[J]. Biomed Eng Online, 2018, 17(1): 32. DOI: 10.1186/s12938-018-0464-x.

[18] Lottman KK, Gawne TJ, Kraguljac NV, et al. Examining resting-state functional connectivity in first-episode schizophrenia with 7T fMRI and MEG[J]. Neuroimage Clin, 2019, 24: 101959. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101959.

[19] Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 61: 108-120. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.12.007.

[20] 苏乾,赵睿,杨帆,等.基于距离相关功能连接网络的机器学习模型在精神分裂症诊断中的价值[J].国际医学放射学杂志, 2022, 45(4): 380-384. DOI: 10.19300/j.2022.L19327.
Su Q, Zhao R, Yang F, et al. Machine learning model of functional connectivity network based on distance correlation: diagnosing value in schizophrenia[J]. Int J Med Radiol, 2022, 45(4): 380-384.

[21] Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(12): 947-957. DOI: 10.1038/nrn2513.

[22] Cao M, Huang H, Peng Y, et al. Toward developmental connectomics of the human brain[J]. Front Neuroanat, 2016, 10: 25. DOI: 10.3389/fnana.2016.00025.

- [23] Li M, Becker B, Zheng J, et al. Dysregulated maturation of the functional connectome in antipsychotic-naïve, first-episode patients with adolescent-onset schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(3): 689-697. DOI: 10.1093/schbul/sby063.
- [24] Zuo XN, Kelly C, Di Martino A, et al. Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(45): 15034-15043. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2612-10.2010.
- [25] Yang G, Zhang S, Zhou Y, et al. Increased resting-state interhemispheric functional connectivity of striatum in first-episode drug-naïve adolescent-onset schizophrenia[J]. *Asian J Psychiatr*, 2022, 76: 103134. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103134.
- [26] Zhou HY, Shi LJ, Shen YM, et al. Altered topographical organization of grey matter structural network in early-onset schizophrenia[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2021, 316: 111344. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.111344.
- [27] Cao X, Li Q, Liu S, et al. Enhanced resting-state functional connectivity of the nucleus accumbens in first-episode, medication-naïve patients with early onset schizophrenia[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 844519. DOI: 10.3389/fnins.2022.844519.
- [28] Raichle ME. The brain's default mode network[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 433-447. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030.
- [29] Hu ML, Zong XF, Mann JJ, et al. A review of the functional and anatomical default mode network in schizophrenia[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(1): 73-84. DOI: 10.1007/s12264-016-0090-1.
- [30] Hilland E, Johannessen C, Jonassen R, et al. Aberrant default mode connectivity in adolescents with early-onset psychosis: a resting state fMRI study[J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 33: 102881. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102881.
- [31] Bersani FS, Minichino A, Fojanesi M, et al. Cingulate cortex in schizophrenia: its relation with negative symptoms and psychotic onset. A review study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(22): 3354-3367.
- [32] Lee H, Lee DK, Park K, et al. Default mode network connectivity is associated with long-term clinical outcome in patients with schizophrenia[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101805. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101805.
- [33] Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(8): 1724-1737. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.001.
- [34] Peng Y, Zhang S, Zhou Y, et al. Abnormal functional connectivity based on nodes of the default mode network in first-episode drug-naïve early-onset schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2021, 295: 113578. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113578.
- [35] Zhang Y, Peng Y, Song Y, et al. Abnormal functional connectivity of the striatum in first-episode drug-naïve early-onset Schizophrenia[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(5): e2535. DOI: 10.1002/brb3.2535.
- [36] Wen D, Wang J, Yao G, et al. Abnormality of subcortical volume and resting functional connectivity in adolescents with early-onset and prodromal schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 140: 282-288. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.05.052.
- [37] Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, et al. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, 272(7): 1139-1155. DOI: 10.1007/s00406-022-01416-6.
- [38] Yan W, Zhang R, Zhou M, et al. Relationships between abnormal neural activities and cognitive impairments in patients with drug-naïve first-episode schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 283. DOI: 10.1186/s12888-020-02692-z.
- [39] Xie YJ, Xi YB, Cui LB, et al. Functional connectivity of cerebellar dentate nucleus and cognitive impairments in patients with drug-naïve and first-episode schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2021, 300: 113937. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113937.
- [40] Shine JM, Bissett PG, Bell PT, et al. The dynamics of functional brain networks: integrated network states during cognitive task performance[J]. *Neuron*, 2016, 92(2): 544-554. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.09.018.
- [41] Sheffield JM, Rogers BP, Blackford JU, et al. Insula functional connectivity in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2020, 220: 69-77. DOI: 10.1016/j.schres.2020.03.068.
- [42] Weston CS. Another major function of the anterior cingulate cortex: the representation of requirements[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(1): 90-110. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.04.014.
- [43] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model[J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10): 483-506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
- [44] Wolf RC, Höse A, Frasch K, et al. Volumetric abnormalities associated with cognitive deficits in patients with schizophrenia[J]. *Eur Psychiatry*, 2008, 23(8): 541-548. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2008.02.002.
- [45] Berman RA, Gotts SJ, McAdams HM, et al. Disrupted sensorimotor and social-cognitive networks underlie symptoms in childhood-onset schizophrenia[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 1): 276-291. DOI: 10.1093/brain/awv306.
- [46] Buschman TJ. Balancing flexibility and interference in working memory[J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2021, 7: 367-388. DOI: 10.1146/annurev-vision-100419-104831.
- [47] Loeb FF, Zhou X, Craddock K, et al. Reduced functional brain activation and connectivity during a working memory task in childhood-onset schizophrenia[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2018, 57(3): 166-174. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.12.009.
- [48] Gong J, Wang J, Luo X, et al. Abnormalities of intrinsic regional brain activity in first-episode and chronic schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional MRI[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(1): 55-68. DOI: 10.1503/jpn.180245.
- [49] Liang Y, Shao R, Xia Y, et al. Investigating amplitude of low-frequency fluctuation and possible links with cognitive impairment in childhood and adolescence onset schizophrenia: a correlation study[J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1288955. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1288955.

(收稿日期: 2024-05-15)

(本文编辑: 王影)