

# 不同症状类型首发精神分裂症患者任务态脑功能研究

张会然<sup>1</sup>, 陶好娟<sup>2</sup>, 蒲唯丹<sup>3</sup>, 陈文<sup>1</sup>, 刘哲宁<sup>2</sup>, 薛志敏<sup>2</sup>

(1.苏州大学附属第一医院精神科, 苏州 215006; 2.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 长沙 410011; 3.中南大学湘雅二医院医学心理学研究所, 长沙 410011)

**【摘要】 目的:**探讨首发精神分裂症不同症状类型患者任务态下脑功能的异常。**方法:**52例首发精神分裂症患者, 其中包括阳性症状组35例及阴性症状组17例。年龄、性别及教育程度与之相匹配的健康对照组38例。对所有参与者进行N-back任务态功能磁共振数据采集, 并分析N-back任务态下三组间任务相关脑区活动差异。**结果:**给予N-back任务时, 三组间激活差异脑区为左侧背外侧前额叶、内侧前额叶/前扣带皮质及后扣带皮质, 阳性症状组及阴性症状组内侧前额叶/前扣带皮质及后扣带皮质受抑制程度低于健康对照组, 阴性症状组背外侧前额叶激活显著高于阳性症状组及健康对照组。**结论:**结果提示左侧背外侧前额叶功能障碍在认知功能及阴性症状的病理生理过程中起重要作用, 认知功能障碍可能参与阴性症状的形成; 而皮质中线结构则在阳性症状(幻觉妄想)的病理生理过程中起重要作用。

**【关键词】** 阴性症状; 背外侧前额叶; 阳性症状; 皮质中线结构

中图分类号: R395.1

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2018.03.001

## A Task-based Brain Functional Study on Different Symptom Types in First-episode Schizophrenia

ZHANG Hui-ran<sup>1</sup>, TAO Hao-juan<sup>2</sup>, PU Wei-dan<sup>3</sup>, CHEN Wen<sup>1</sup>, LIU Zhe-ning<sup>2</sup>, XUE Zhi-min<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China;

<sup>2</sup>Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China;

<sup>3</sup>Medical Psychological Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

**【Abstract】 Objective:** Our goal was to identify the possible neurobiology basis of different symptom types in schizophrenia via task-based imaging analysis. **Methods:** Participants were 52 first-episode schizophrenic patients comprising of positive symptom group(N=35) and negative symptom group(N=17). A comparison group of healthy controls(N=38) were matched for age, gender and education. N-back tasking functional magnetic resonance imaging data were collected. We identified the different task-related brain activity under n-back task. **Results:** During N-back task paradigm, the two patient groups showed lower task-related suppression in left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)/anterior cingulate cortex (ACC), and posterior cingulate cortex(PCC) than healthy controls group; the negative symptom group showed higher task-related activation in DLPFC than the positive symptom group and healthy control group. **Conclusion:** The functional lesion in the left DLPFC may play an important role in the pathophysiological procedure of negative symptom and cognitive function. The left cortical midline structures may implicate in the neurobiological basis of positive symptom.

**【Key words】** Negative symptoms; Dorsolateral prefrontal cortex; Positive symptoms; Cortical midline structures

精神分裂症发病率约为1%,多起病于成年早期,其主要临床特征是感知、思维、情感、行为及神经认知等多方面障碍。目前其病因未明,多认为遗传因素及环境因素在疾病发展过程中起重要作用。克雷佩林认为要真正的了解精神分裂症必须把症状及其潜在的神经病理基础联系起来;但将不同类型的精神分裂症症状混为一谈,会掩盖症状的异质性,混淆其病理机制的差异性。克雷佩林、布鲁勒等人认为相同症状表现及病程的患者亦具有相同的病理过

程,临床工作者及科研人员根据疾病生物学特性对疾病症状进行分型。目前有关精神分裂症症状因子分析认为将精神分裂症症状分为三个临床综合征更有利于疾病的理解及其病理机制的研究。三个临床综合征主要包括阳性症状(幻觉妄想)、阴性症状(言语贫乏、自发运动减少及情感淡漠等)和解体症状(思维形式障碍、怪异行为及不恰当情感)<sup>[1]</sup>。meta分析发现阴性症状可能与背外侧和腹外侧前额叶皮质及腹侧纹状体有关;阳性症状可能与内侧前额皮质及内侧颞叶有关;解体症状则可能与背外侧前额叶有关<sup>[2]</sup>。但目前各类研究结果存在异质性,各症

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81671335)

通讯作者:薛志敏, X.Zhimin@163.com

状群相关神经病理机制并不明确。本研究根据首发精神分裂症患者的主诉症状将患者分为以阳性症状为主型(阳性症状组)和以阴性症状为主型(阴性症状组),探讨不同症状类型精神分裂症可能的症状相关神经生物学机制,以期对不同临床表现的患者提供个体化治疗措施。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

1.1.1 首发精神分裂症 为2009年10月至2012年12月中南大学湘雅二医院精神科首发精神分裂症住院患者。入组标准:(1)年龄18至45岁;(2)符合美国精神障碍诊断与统计手册第4版(Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, DSM-IV)精神分裂症首次发作的诊断标准;(3)病程 $\leq 18$ 月;(4)汉族,右利手;(5)受教育程度 $\geq 9$ 年。排除标准:(1)研究期间正使用抗精神病药物以外的其他处方药;(2)合并有严重的躯体疾病,怀孕、接受电休克治疗;(3)存在MRI禁忌症,或者MRI检查发现脑结构异常;(4)酒精、药物滥用或依赖史,或目前被诊断为物质所致精神障碍;(5)昏迷史及神经疾病史。

对符合上述标准的患者进行精神状况评估,并根据阳性症状量表(Scale for Assessment of Positive Symptoms, SAPS)<sup>[3]</sup>和阴性症状量表(Scale for Assessment of Negative Symptoms, SANS)<sup>[4]</sup>分为以下两组:阳性症状组(Positive Symptoms, PS;  $n=35$ ), SAPS中幻觉总评或妄想总评评分大于等于3分,其余分量表总评分及SANS评分小于3分。阴性症状组(Negative Symptoms, NS;  $n=17$ ), SANS分量表评分大于等于3分, SAPS评分小于3分。

1.1.2 健康对照(Healthy Controls, HC) 为同期从社区招募的志愿者38人。入组标准:(1)年龄18至45岁;(2)汉族,右利手;(3)受教育程度 $\geq 9$ 年。排除标准:(1)既往曾患精神疾病或有精神疾病家族史;(2)符合DSM-IV轴I障碍任何精神疾病的诊断标准;(3)合并有严重的躯体疾病,怀孕;(4)存在MRI禁忌证,或者MRI检查发现脑结构异常;(5)物质滥用史;(6)昏迷史及神经疾病史。

该研究通过中南大学湘雅二医院医学研究伦理委员会批准;所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 临床资料评估 采用DSM-IV轴I障碍临床定式检查(患者版)(Structured Clinical Interview for

DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition; SCID-P)对患者进行筛查<sup>[5]</sup>,采用DSM-IV轴I障碍临床定式检查(非患者版)(Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders, Non-patient version; SCID-NP)对正常对照进行筛查以排除轴I障碍<sup>[6]</sup>;记录包括年龄、性别、受教育水平在内人口学基本资料;采用中国版韦氏成人智力量表的常识和数字符号测验进行智力评估<sup>[7]</sup>;采用SAPS和SANS量表分别对患者最近一个月的阳性症状、阴性症状及一般精神病性症状进行评估。记录患者的诊断、病程、疗程及抗精神病药物使用情况并计算所服用药物的氯丙嗪(CPZ)等效剂量。为了最大程度地减小病程和抗精神病药物对脑功能的影响,病程和抗精神病药物治疗时间相对较短的首发精神分裂症患者优先入组。

1.2.2 MRI数据采集 MRI数据采集在中南大学湘雅二医院放射科磁共振室内完成。使用荷兰飞利浦3.0T医学磁共振成像系统(3.0-Tesla Philips Achieva whole-body MRI scanner; Philips, The Netherlands),在标准的头线圈内完成扫描。扫描时受试者仰卧,保持全身静止不动,处于放松状态,用配套的泡沫垫限制头部的运动。使用梯度回波平面成像(echo-planar imaging, EPI)序列从轴状面扫描高分辨率的全脑功能像,扫描参数:重复时间(repetition time, TR)为2000 ms,回波时间(echo time, TE)为30 ms,翻转角(flip angle, FA)为90°,层厚(slice thickness)为4 mm,层间距为0 mm,层数为36,共采集250个脑容积。

1.2.3 MRI数据预处理 MRI数据分析基于MATLAB 7.10 (the Math Works)平台,以SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)处理脑功能图像。考虑匀场效应,即磁场达到稳态的时间,剔除前2个时点的图像;时间矫正(slice timing):由于每层(slice)获取的时点不同,对剩余248时点的图像进行时间矫正;头动校正(realignment):X、Y、Z三个方向的平移移动均小于1 mm,旋转均小于1°的研究对象纳入进一步分析;标准化(normalize):将所有受试者的fMRI图像与SPM8的标准EPI模板进行标准化,以 $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ 大小为体素单元对fMRI数据进行重采样;平滑(smooth):使用 $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$  FWHM的高斯核函数对标准化后的图像进行空间平滑,从而降低空间噪声,提高信噪比,并减少空间标准化带来的误差。

1.2.4 MRI数据统计分析 第一水平分析(the first level analysis),或称为个体水平分析。其目的

在于通过对每个个体进行逐像素分析,检测出在0-back及2-back状态下激活的脑区。

第二水平分析(the second level analysis),或称为组间水平分析。其目的在于通过单因素方差分析,检测出阳性症状组、阴性症状组及健康对照三组之间脑区激活的差异。

1.2.5 人口学资料和临床资料统计分析 一般人口学资料和临床资料的分析采用SPSS 16.0。采用单因素方差分析对三组被试的年龄、教育年限、韦氏成人智力测验的常识分量表及数字符号分量表、0-back及2-back任务正确反应时进行分析。采用卡方检验对三组被试的性别构成比及0-back和2-back任务的正确反应率进行分析。采用独立样本 $t$ 检验对两个患者组的SAPS评分、SANS评分、病程、疗程及氯丙嗪等效剂量进行分析。

## 2 结 果

### 2.1 人口学资料特征

三组被试人口资料和临床特征见表1。

三组被试之间的韦氏成人智力测验常识分量表及数字符号分量表存在统计学差异。post-hoc检验(LSD)显示PS( $P=0.004$ )组和NS( $P<0.001$ )组的常识分量表的得分明显低于HC组,而两组患者组并无

显著统计学差异( $P=0.195$ );PS( $P<0.001$ )组和NS( $P<0.001$ )组的数字符号分量表的得分明显低于HC组,而两组患者组并无显著统计学差异( $P=0.429$ )。

三组被试之间在完成N-back行为学任务时,0-back正确反应率和正确反应时间以及2-back正确反应率及正确反应时均存在显著统计学差异。Post-hoc检验显示PS组和NS组的0-back和2-back反应正确率显著低于HC组,而两组患者组并无显著统计学差异。Post-hoc检验(LSD)显示PS组及NS组的0-back及2-back正确反应时显著长于HC组,而两组患者组之间并无显著统计学差异。同时发现三组受试者在执行N-back工作记忆任务时,随工作记忆负荷增加其反应正确率下降,正确反应时间延长。

52例首发精神分裂症患者(包括阳性症状组及阴性症状组)的抗精神病药物服药情况如下:1例患者接受典型抗精神病药物治疗(舒必利),48例患者接受非典型抗精神病药物治疗(利培酮、奥氮平、喹硫平、氯氮平、阿立哌唑、齐拉西酮),3例患者同时接受典型和非典型抗精神病药物治疗。两组患者之间的病程、疗程及等效氯丙嗪剂量无明显统计学差异;但是其幻觉妄想评分及SANS评分存在显著统计学差异。

表1 首发精神分裂症阳性症状组、阴性症状组和健康对照的人口学资料和临床特征( $n=90$ )

变量	PS( $n=35$ )		NS( $n=17$ )		HC( $n=38$ )		统计分析(双尾)			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	$F/t/\chi^2$	$df1$	$df2$	$P$
年龄(岁)	24.54	6.92	22.59	4.42	24.34	6.37	0.606	2	87	0.548
教育(年)	12.16	2.29	11.74	2.17	13.20	2.47	2.945	2	87	0.058
WAIS-I	17.06	5.18	15.24	4.72	20.29	4.25	8.066	2	87	0.001
WAIS-DSC	66.91	16.76	63.00	14.69	88.21	17.33	20.498	2	87	<0.001
0-back 正确反应时(s)	0.55	0.09	0.52	0.08	0.47	0.05	11.985	2	87	<0.001
2-back 正确反应时(s)	0.74	0.14	0.73	0.17	0.64	0.13	6.019	2	87	0.004
幻觉妄想评分	5.49	1.72	1.06	1.71	—	—	8.713			<0.001
SANS	15.60	13.59	55.35	20.30	—	—	-7.319			<0.001
病程(月)	7.73	4.59	9.64	5.15	—	—	-1.292			0.207
疗程(天)	10.77	7.38	10.65	10.73	—	—	0.049			0.961
CPZ等效剂量(mg)	269.38	222.50	291.18	215.23	—	—	-0.335			0.739
性别(男/女)	20/15		11/6		19/19		1.087			0.581
0-back 正确反应率	0.89		0.88		0.96		52.675			<0.001
2-back 正确反应率	0.64		0.57		0.79		90.549			<0.001

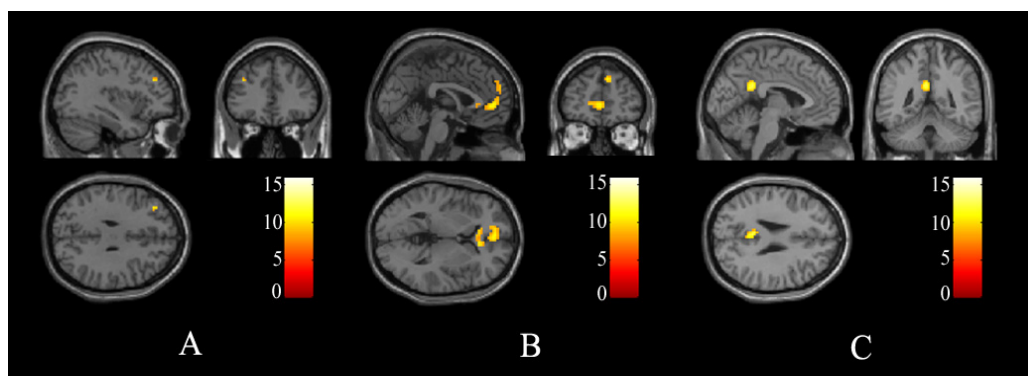
注:“—”表示不适用;WAIS-I:中国版韦氏成人智力量表的常识分量表;WAIS-DSC:中国版韦氏成人智力量表的数字符号分量表;SANS:阴性症状量表;CPZ:氯丙嗪。

### 2.2 任务态功能磁共振结果

结果发现三组间差别脑区均集中在左侧大脑半球,分别是背外侧前额叶皮质(DLPFC),内侧前额叶

皮质/后扣带皮质(MPFC/PCC)及前扣带皮质(ACC)(图1)。其坐标及 $Z$ 值见表2。





注:从左到右依次是:左侧背外侧前额叶皮质、左侧内侧前额叶皮质/前扣带皮质、左侧后扣带皮质。(one-way ANOVA,  $P < 0.001$ , 未校正)。彩带代表  $F$  值。

图1 三组受试者在完成2-back任务时任务时脑区活动存在显著性差异的脑区

表2 三组受试者在完成2-back任务时任务时脑区活动存在显著性差异的脑区(one way ANOVA,  $P < 0.001$ , 未校正)

脑区	大小	F值	Z值	P值 未校正	MNI坐标 x y z
左侧					
背外侧前额叶皮质	5	9.67	3.52	<0.001	-36 36 30
内侧前额叶皮质/前扣带皮质	227	10.77	3.73	<0.001	-9 51 6
后扣带皮质	57	12.17	3.98	<0.001	-3 -45 27

我们通过 Rest 软件分别提取每位受试者 DLPFC、MPFC/ACC 及 PCC 的脑区的 BOLD 信号。基于 SPSS16.0 使用 post-hoc 检验 (LSD) 比较三组之间 BOLD 信号的差异。Post-hoc 检验显示健康对照组

的左侧 MPFC/ACC 及 PCC 的 BOLD 信号显著低于阳性症状组及阴性症状组,而两组患者组间无统计学差异。就 DLPFC 而言,Post-hoc 检验显示阴性症状组的 BOLD 信号显著高于阳性症状组及健康对照组,而阳性症状组及健康对照组之间并无统计学差异(表3)。同时我们发现 DLPFC 的 BOLD 信号与幻觉妄想评分呈显著负相关( $r = -0.495$ ,  $P = 0.003$ ),而与阴性症状评分呈显著正相关( $r = 0.361$ ,  $P = 0.033$ ); DLPFC ( $r = -0.260$ ,  $P = 0.035$ )、MPFC/ACC ( $r = -0.421$ ,  $P < 0.001$ )、PCC ( $r = -0.350$ ,  $P = 0.004$ ) 三者的 BOLD 信号均与 2-back 正确反应率呈显著负相关。

表3 PS组、NS组和HC组三组受试者存在显著性差异脑区的BOLD信号(平均值, mean $\pm$ SD)组间差异

脑区	PS	NS	HC	P值		
				HC vs. PS	HC vs. NS	PS vs. NS
DLPFC	0.309 $\pm$ 0.456	1.133 $\pm$ 0.780	0.199 $\pm$ 0.318	0.420	<0.001	<0.001
MPFC/ACC	-0.441 $\pm$ 0.447	-0.114 $\pm$ 0.749	-1.019 $\pm$ 0.476	<0.001	<0.001	0.083
PCC	-0.613 $\pm$ 0.412	-0.699 $\pm$ 0.618	-1.217 $\pm$ 0.487	<0.001	0.002	0.620

### 3 讨 论

本研究为减少疾病的异质性,将首发精神分裂症患者分为阳性症状组(幻觉妄想)和阴性症状组(言语贫乏、自发运动减少及情感淡漠),对其可能的神经生物学基础进行研究。本研究发现在给予 N-back 工作记忆任务时,三组间激活差异脑区为左侧 DLPFC、MPFC/ACC 及 PCC; NS 组 DLPFC 激活显著高于 PS 组及 HC 组, NS 组及 PS 组 MPFC/ACC 及 PCC 抑制下降; DLPFC 活动与幻觉妄想评分呈显著负相关,与阴性症状评分呈显著正相关; DLPFC、MPFC/ACC、PCC 三者脑区活动均与 2-back 正确反应率呈显著负相关。

大量的研究发现 DLPFC 与精神分裂症认知功

能障碍有关<sup>[8-10]</sup>。精神分裂症患者在执行工作记忆任务时,反应时间长且反应正确率低;且随工作记忆负荷增加,其工作记忆执行越差,本研究支持上述研究成果。Maonach 等人发现在执行工作记忆任务时,与健康对照相比较而言, DLPFC 在精神分裂症患者中激活增强且与工作记忆执行情况呈正相关<sup>[11-13]</sup>。研究发现背外侧前额叶 D1 受体与 N-back 工作记忆任务呈负相关,说明在完成工作记忆任务时 D1 受体代偿性上调<sup>[14]</sup>。与健康对照相比,精神分裂症患者在执行认知任务时需调用更多的前额叶资源。本研究发现在给予 N-back 工作记忆时, DLPFC 在两组患者组激活增强,阴性症状组激活尤甚,且 DLPFC 激活程度与 2-back 正确反应率呈负相关,结果支持以前的研究结论。同时发现 DLPFC 激活程度与

阴性症状评分呈显著正相关。

本研究发现在给予N-back工作记忆任务时三组间DLPFC功能差异主要在左侧半球。研究者认为记忆的提取和编码对应的脑区是分离的,并将这一现象总结为记忆的编码提取两半球不对称(Hemispheric Encoding Retrieval Asymmetry, HERA)模型<sup>[15]</sup>。HERRA模型认为左侧前额叶主要参与记忆编码,而右侧前额叶主要参与记忆提取。而精神分裂症研究发现与HERA模型相反,精神分裂症患者在执行编码相关任务时,右侧前额叶激活,而执行提取相关任务时,左侧前额叶激活。本研究采用2-back任务侧重于工作记忆的提取,与上述研究发现相符合。另外本研究发现精神分裂症阴性症状评分与韦氏成人智力常识及数字符号评分均呈负相关。亦从侧面说明认知功能障碍可能参与阴性症状的病理生理学基础,提示在阴性症状为主的精神分裂症患者个体化治疗时,辅以相应的认知行为治疗可能会改善疗效及预后。

研究发现精神分裂症患者在静息态及执行认知任务时MPFC/ACC代谢及血流下降<sup>[16-18]</sup>。磁共振波谱分析发现ACC信号减弱(提示神经元完整性下降),MPFC谷氨酸盐信号增加(提示谷氨酸能活动下降)<sup>[19,20]</sup>。给予精神分裂症患者及健康对照静脉用氯胺酮(天门冬氨酸拮抗剂),MPFC/ACC激活增强,且与阳性症状相关<sup>[21-23]</sup>。MPFC/ACC及后扣带皮质(posterior cingulate cortex, PCC)为皮质中线结构,在自我指涉及内在社会认知信息加工过程中起重要作用,其是精神分裂症患者现实检验能力障碍的神经生物学基础<sup>[24,25]</sup>。有假说认为阳性症状与现实检验及监测障碍有关<sup>[26]</sup>。精神分裂症患者现实检验能力受损,其处理外部信息,区分内心世界与外部现实的效力下降,因而其可能是幻觉妄想症状发生的机制<sup>[27]</sup>。现实检验障碍使得动机及注意资源错误分配,导致人类对事物所作评价及选择<sup>[28,29]</sup>。动机或注意资源过度集中于内部想法,不能正确区分想象及客观感知的差别,从而导致幻觉的产生;而动机或注意资源过度分配给外部现实中无关信息,则易导致妄想的产生。本研究发现在给予2-back工作记忆任务时,相较于健康对照而言,两组患者组显示任务相关抑制活动下降。MPFC/ACC及PCC脑区抑制活动下降使得皮质中线结构处于脱抑制状态,其现实检验效能下降可能导致患者在感知及适应外部环境时,其注意力及动机资源错误分配。健康人群静息态研究报道DLPFC与MPFC活动呈反相关,在给予执行控制任务时(如工作记忆任务),DLPFC激

活,而MPFC活动则受抑制<sup>[30]</sup>,本研究结果支持上述结论。DLPFC及MPFC分别为任务正相关网络及任务负相关网络的重要节点,两个网络之间相互协调与竞争,且其相互协调与配合是良好认知表现的神经生物学基础。

本研究与之前关于精神分裂症症状相关研究结果相一致。同时本研究亦对之前的研究有所扩展,主要表现在两个方面。首先本研究尝试采用症状分类法对精神分裂症症状进行细化分类,从而最大限度的减少症状异质性所致的混淆因素。其次,本研究选用首发精神分裂症患者,而非慢性精神分裂症患者,其可以最大限度的减少病程及治疗所造成的影响。

### 参 考 文 献

- 1 Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 1998, 31(2): 113-120
- 2 Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW. The Functional Neuroanatomy of Symptom Dimensions in Schizophrenia: A Qualitative and Quantitative Review of a Persistent Question. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2010, 34(3): 468
- 3 Andreasen N. The scale for the assessment of positive symptoms(SAPS). University of Iowa; Iowa City, 1984
- 4 Andreasen N. The scale for the assessment of negative symptoms(SANS). University of Iowa; Iowa City, 1983
- 5 First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition(SCID-P), version 2. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1995
- 6 First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM - IV Axis I Disorders, Non-patient version. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1994
- 7 Gong YX. Revision of Wechsler's Adult Intelligence Scale in China. *Acta Psychologica Sinica*, 1983, 15(3): 362-370
- 8 Barch DM. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2005, 1: 321-353
- 9 Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 1998, 12(3): 426
- 10 Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 2005, 114(4): 599
- 11 Altamura M, Elvevåg B, Blasi G, et al. Dissociating the effects of sternberg working memory demands in prefrontal cortex. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2007, 154(2): 103-114
- 12 Karlsgodt KH, Glahn DC, van Erp TG, et al. The relationship between performance and fmri signal during working

- memory in patients with schizophrenia, unaffected co-twins, and control subjects. *Schizophrenia Research*, 2007, 89(1): 191-197
- 13 Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, et al. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fmri. *Biological Psychiatry*, 1999, 45(9): 1128-1137
  - 14 Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, et al. Prefrontal dopamine d1 receptors and working memory in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 2002, 22(9): 3708-3719
  - 15 Habib R, Nyberg L, Tulving E. Hemispheric asymmetries of memory: The her a model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, 2003, 7(6): 241-245
  - 16 Carter CS, MacDonald AW, Ross LL, et al. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: An event-related fmri study. *American Journal of Psychiatry*, 2001, 158(9): 1423-1428
  - 17 Haznedar MM, Buchsbaum MS, Luu C, et al. Decreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1997, 154: 682-684
  - 18 Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia: Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the tower of london. *Archives of General Psychiatry*, 1992, 49(12): 943
  - 19 Ende G, Braus DF, Walter S, et al. Effects of age, medication, and illness duration on the n-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2000
  - 20 Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, et al. Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 1997, 54(10): 959
  - 21 Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, et al. Association of  
(上接第435页)
  - 21 Yao YW, Wang LJ, Yip SW, et al. Impaired decision-making under risk is associated with gaming-specific inhibition deficits among college students with Internet gaming disorder. *Psychiatry Research*, 2015, 229(1-2): 302-309
  - 22 Argyriou E, Davison CB, Lee TT. Response inhibition and internet gaming disorder: a meta-analysis. *Addictive Behaviors*, 2017, 71: 54-60
  - 23 Littel M, Van dBI, Luijten M, et al. Error processing and response inhibition in excessive computer game players: an event-related potential study. *Addiction Biology*, 2012, 17(5): 934-947
  - 24 Basak C, Boot WR, Voss MW, et al. Can training in a real-time strategy videogame attenuate cognitive decline in older adults? *Psychology & Aging*, 2008, 23(4): 765-777
  - ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *American Journal of Psychiatry*, 1997, 154(6): 805-811
  - 22 Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, et al. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*, 1995, 6(6): 869-872
  - 23 Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, et al. Effects of noncompetitive nmda receptor blockade on anterior cingulate cerebral blood flow in volunteers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(12): 2275-2282
  - 24 Taylor SF, Welsh RC, Chen AC, et al. Medial frontal hyperactivity in reality distortion. *Biological Psychiatry*, 2007, 61(10): 1171-1178
  - 25 Vinogradov S, Luks TL, Schulman BJ, et al. Deficit in a neural correlate of reality monitoring in schizophrenia patients. *Cerebral Cortex*, 2008, 18(11): 2532-2539
  - 26 Frith CD. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Psychology Press, 1992
  - 27 Fisher DJ, Labelle A, Knott VJ. Auditory hallucinations and the mismatch negativity: Processing speech and non-speech sounds in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 2008, 70(1): 3
  - 28 Holt DJ, Lakshmanan B, Freudenreich O, et al. Dysfunction of a cortical midline network during emotional appraisals in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2011, 37(1): 164-176
  - 29 Ventura R, Morrone C, Puglisi-Allegra S. Prefrontal/accumbal catecholamine system determines motivational salience attribution to both reward-and aversion-related stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(12): 5181-5186
  - 30 Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106(4): 1279-1284
- (收稿日期:2017-09-20)
- 
- 25 Colzato LS, Van den Wildenberg WPM, Zmigrod S, et al. Action video gaming and cognitive control: playing first person shooter games is associated with improvement in working memory but not action inhibition. *Psychological Research*, 2013, 77(2): 234-239
  - 26 Van Muijden J, Band GPH, Bernhard H. Online games training aging brains: limited transfer to cognitive control functions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2012, 6(221): 1-13
  - 27 Dye MW, Green CS, Bavelier D. The development of attention skills in action video game players. *Neuropsychologia*, 2009, 47(8-9): 1780-1789
  - 28 张豹, 区弦. 电子游戏经验对优势反应抑制能力的影响. *嘉应学院学报*, 2012, 30(7): 79-82
- (收稿日期:2017-09-29)