

精神分裂症认知功能损害的研究进展

张曦元^{1,2}, 魏博宇², 党伟^{3*}

¹西安医学院研究生处, 陕西 西安

²西安市精神卫生中心早期干预三科, 陕西 西安

³西安市精神卫生中心老年医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月9日

摘要

与精神分裂症其他的精神症状相对比, 认知功能的损伤更加难以治愈, 并且这种损伤存在于疾病发展的每个阶段, 对患者日后独立生活、参与工作以及正常社交等均造成一定的影响。精神分裂症患者的认知功能损害, 主要涉及注意、记忆、思维和信息整合等方面。精神分裂症患者认知功能受损的机制常与脑结构异常、神经化学因子异常、代谢水平紊乱、性激素分泌改变、免疫相关因素异常以及肠道菌群异常有关。因此明确认知功能损害的机制, 对认知功能进行正确评估, 进一步挖掘改善认知功能的相关治疗对于临床诊疗工作至关重要, 本文围绕精神分裂症认知功能损害的研究进展进行综述。

关键词

精神分裂症, 认知功能损害, 认知功能评估, 影响因素

Research Progress on Cognitive Impairment in Schizophrenia

Xiyuan Zhang^{1,2}, Boyu Wei², Wei Dang^{3*}

¹Graduate Studies Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²The 3rd Department of Early Intervention, Xi'an Mental Health Center, Xi'an Shaanxi

³Department of Geriatric Medicine, Xi'an Mental Health Center, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 9th, 2025

Abstract

Compared with other psychiatric symptoms of schizophrenia, cognitive impairment is more difficult

*通讯作者。

文章引用: 张曦元, 魏博宇, 党伟. 精神分裂症认知功能损害的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1070-1079.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541030

to cure, and this impairment exists at every stage of disease development, which has a certain impact on patients' future independent living, participation in work, and normal social interactions. The cognitive impairment of patients with schizophrenia mainly involves aspects such as attention, memory, thinking, and information integration. The mechanism of cognitive impairment in patients with schizophrenia is often related to abnormalities in brain structure, neurochemical factors, metabolic disorders, changes in sex hormone secretion, immune related factors, and gut microbiota. Therefore, clarifying the mechanism of cognitive impairment, correctly evaluating cognitive function, and further exploring relevant treatments to improve cognitive function are crucial for clinical diagnosis and treatment. This article reviews the research progress on cognitive impairment in schizophrenia.

Keywords

Schizophrenia, Cognitive Impairment, Cognitive Function Assessment, Influencing Factors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 精神分裂症的认知功能受损概述

精神分裂症是一种多发于青壮年时期,且治疗难度较大的重型精神疾病。具有慢性起病、迁延不愈等特点。据一些报道显示,该疾病的终身患病率达到千分之 3.8~8.4,这种疾病的治疗和康复已经成为世界公认的公共卫生问题[1],疾病对患者个人、家庭以及社会均造成沉重负担。

精神分裂症主要临床表现包括阳性症状(妄想、幻觉、言语行为障碍)、阴性症状(情感表达减少或意志力减退)和认知功能障碍(注意力、工作记忆和执行功能缺陷)[2],认知功能受损相比于幻觉、妄想、情绪不稳定等其他症状,要早 7~9 年出现,并随着疾病的发展日益恶化[3]。85%的精神分裂症患者都会出现认知功能障碍[4]。与其他例如幻听、妄想等精神症状相对比,认知功能的损伤更加难以治愈,并且这种损伤存在于疾病发展的每个阶段,对患者日后独立生活、参与工作以及正常社交等均造成一定影响[5]。临床工作中发现,越来越多的缓解期、巩固期的患者将治疗重点放在记忆力、注意力的改善以及尽快回归生活工作等方面,故本研究对近 3 年精神分裂症认知功能受损相关的新进展进行综述,以期精神分裂症认知症状的了解以及治疗提供新的依据和更加便利的方向。

2. 精神分裂症认知功能损害特点

认知功能包括对社交信息的认知加工、归因解释以及适应性反应等,是推测和判断他人心理状态、行为动机及意向的过程,是指导自身的社会行为的高级认知过程[6]。精神分裂症患者的认知功能损害,主要涉及注意、记忆、思维和信息整合等方面[7]。

注意力是认知功能最为重要的基础,它能够辅助工作执行能力以及言语交流能力,其在记忆形成与社交功能方面的作用至关重要。与健康人群相比,在疾病的早期,患者的注意力呈持续性下降趋势[8]。精神分裂症患者的注意力障碍主要包括选择障碍、注意力缺陷和注意专注转移困难[9]。

精神分裂症患者的记忆力在发病前就已经出现下降,且在其他症状稳定后仍持续存在记忆力下降的情况[8]。记忆主要包括短时记忆(工作记忆)和长时记忆[10]。在精神分裂症患者中,短时记忆障碍使他们无法正常存储和操纵信息[11]。长时记忆又分为外显记忆以及内隐记忆,外显记忆障碍是精神分裂症患者认知功能受损较为严重的一种方式,其受损程度可作为疾病功能预后的较强预测因素之一[10]。而有研究

表明,长时记忆中的内隐记忆在精神分裂症患者中保留程度较为完整,有一部分患者在內隐记忆测试上表现近乎完美或仅对程序性学习任务有轻微的损害[12]。

执行功能反映的是解决问题的能力,它主要体现为应用抽象思维、协同其他认知的能力,即“推理和解决问题的能力”。执行功能在精神分裂症的前驱期下降的并不明显。首发精神疾病患者的执行功能下降明显,随着病程的延长,执行能力会持续下滑[13]。执行功能受损是导致行为能力缺陷、做事效率降低和自主权丧失的主要原因[14]。

精神分裂症患者存在广泛的认知功能障碍[15]。而社会认知因素(social cognition)在精神分裂症与神经认知功能(neuro cognition)之间起着连接桥梁作用,是影响和预测精神分裂症患者社会功能转归的关键因素,有助于理解精神分裂症脑-行为关系[16]。

3. 认知功能的评估

认知功能评估可通过脑的加工速度及其敏感性的测量,评估脑皮层的功能和协作。关于认知功能评估的方法包括3类,包括量表评估法、脑电生理学评估法、脑功能成像法[17]。

3.1. 量表评估

目前临床精神分裂症常用的认知功能评定包括采用成套综合性认知障碍筛查、单项认知功能测验。

3.1.1. 认知成套测验

MATRICES 共识认知成套测验(the MATRICES consensus cognitive battery, MCCB)是2004年由美国国家精神卫生研究所组建的一套主要用于测量精神分裂症患者的认知功能的标准方法[18]。该量表共10个子测验,分别测试7个认知功能维度,评估时长约60~90 min [19]。MCCB 目前是美国精神分裂症临床试验中认知功能评估的标准工具,随后被翻译成中国[20]、巴西[21]、西班牙[22]等版本并得到验证,在临床中广泛使用。MCCB 在中国精神分裂症患者中具有良好的内部一致性和可接受的可靠性,量表的 ICC 为0.95,目前是使用最广泛的测评工具之一。

3.1.2. 单项认知功能测验

目前常见的单项认知功能测验包括:连线测试、言语流畅性测试、正向或逆向数字广度测试、数字符号测试、Stroop 色词实验、威斯康星卡片分类测验、霍普金斯词汇学习测验、简易视觉空间记忆测验、逻辑记忆测验等[23]。由于精神分裂症认知功能受损纬度较为广泛,虽单项测试评估精细度较高,但评估时所整体花费时间较久,部分患者配合度差,同时由于分散评估的特性,难以整体对损伤程度进行归纳总结,故目前临床中仍大量使用成套神经心理测验进行评估。

3.2. 脑功能成像法

主要是磁共振功能在精神分裂症患者中的使用,磁共振功能作为一种先进的检测手段,能够无创的、精准定位检查大脑结构及与精神分裂症疾病相关的脑功能区域。研究显示,左侧前额叶的激活负责语言加工活动,前额叶和顶叶的激活主要负责注意力和记忆力的加工,还有一些跨认知活动是需要多个脑区协同完成的[24]。

3.3. 脑电生理评估法

脑电生理学评估法通过脑电生理学评估法来反映脑神经系统的功能状态,最常见的是脑电波(electroencephalogram, EEG)监测和事件相关电位检查。其优点是操作无创性,且较量表评估法结果更加客观和稳定,具有“科学性”;相较脑功能成像法成本低廉,更利于采集及分析大样本数据。脑电图是检

查大脑皮层的自发电活动；事件相关电位检查(event-related potential, ERP)作为一种特殊的脑诱发电位，与脑功能成像法相比，具有更高时间分辨率，能够反映脑认知加工的动态过程[25]。

4. 精神分裂症认知功能受损的发病机制

研究发现，通过应用抗精神病类型药物对首发未用药精神分裂症患者进行治疗，其阳性症状能够获得缓解，但是其部分阴性症状和认知功能受到的损伤却无明显改善。因此探究精神分裂症患者认知功能受损的影响因素对于精神分裂症患者的预后情况是十分重要的。

4.1. 脑结构异常

精神分裂症的病理基础是神经的不正常发育，主要表现为脑结构异常，多数患者出现了非特异性脑结构病变[26]。认知功能障碍往往与脑结构异常有关。同时也有其他影像学研究发现，前额叶背外侧皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)及其他区域功能障碍与精神分裂症的阴性症状和认知损害缺损有密切联系[27]。早期研究中发现认知障碍与灰质结构改变有关，近期研究将其精确到皮质部位，如枕部、内侧顶叶、外侧颞叶、前额叶、边缘区域如扣带回和海马、皮质下区域如尾状结构和小脑结构[28]。

4.2. 神经递质活动紊乱

神经递质作为化学信使，通过调节神经元之间的信号传递，直接影响大脑的信息处理、记忆、学习、决策、注意力等认知功能，神经递质一般分为胆碱类(乙酰胆碱等)、单胺类(多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺等)、氨基酸类(谷氨酸、 γ -氨基丁酸等)、神经肽类(内啡肽、P 物质等)、嘌呤类(腺苷三磷酸、腺苷等)、脂类(前列腺素等)

单胺类递质功能失调：多巴胺能系统由多巴胺和多巴胺受体组成，根据受体的生化和药理学性质，可分为 D1 类受体家族(D1R、D5R)和 D2 类受体家族(D2R、D3R、D4R)。D1/D5R 主要分布在前额叶皮质(Prefrontal cortex, PFC)，能够调节工作记忆过程，当认知功能出现损害时，PFC 中 D1/D5R 表达水平降低[29]。5-HT 能系统由 5-HT 和 5-HT 受体(5-HTR)组成。5-HT 作为一种神经递质，活性正常化对认知功能有积极作用[30]。5-HT 能系统在不同的部位对认知的影响不同，如 PFC 中的 5-HT 能系统与工作记忆、学习、注意力、决策能力等方面有关，海马中的 5-HT 能系统与记忆过程、空间导航、决策能力和社会关系等方面有关[31]。去甲肾上腺素能神经元起源于蓝斑，投射到前脑的许多部位，包括皮质、小脑、杏仁核、海马、基底节、丘脑和下丘脑等[32]。适度水平下的 NE 通过激活 PFC 突触后 α 2-AR 来抑制神经元的过度活动，进而维持正常的认知功能，而在应激状态下，高水平的 NE 被释放，NE 与 α 1 和 β -AR 结合促使神经元过度活动，从而引起记忆操作方面的认知损害[33]。组胺指存在于组织中的胺，由组胺酸脱羧酶合成，其首先在神经系统外被发现[34]。组胺在中枢神经系统中的生物合成和释放。由组胺 H3R 通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A (protein kinaseA, PKA)依赖性途径调节的[35]。H3R 可调节对认知功能至关重要的多种神经递质(包括组胺、DA 和 ACH 等)的合成和释放[36]。组胺能神经元支配前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)和海马参与学习和记忆过程，H3R 拮抗剂可以增强动物的多个认知域[37]。临床研究发现，SCH 患者的脑脊液中 N-甲基组胺增强，并在 SCH 患者的大脑中观察到 H3R 的异常表达[38]。

胆碱类递质紊乱：胆碱能系统由基底前脑、脑桥被盖区神经元、纹状体中间神经元、脑神经核、前庭核团、节前纤维和运动神经元组成，参与调节与认知功能相关的区域，如大脑皮层和海马、纹状体等[39]，常见的胆碱能递质为乙酰胆碱，它的异常分泌也会引起认知功能发生变化。

氨基酸类递质异常：大脑皮层 GABA 主要来源是 PV 神经元，它们能够协调复杂神经元活动，GABA 能中间神经元在大脑皮层和海马中产生低频(θ 和 α)和高频(β 和 γ)的节律性振荡是大脑皮层网络正常运动

的基本机制,并支持各种高阶信息过程,包括意识、注意力、突触可塑性、感知以及包括学习和记忆在内的认知过程[40]。在精神分裂症患者中,PV 阳性神经元节律性、兴奋性的降低可能会限制大脑皮层处理和存储信息的能力,从而导致出现认知、阳性和阴性症状[41]。

神经肽类异常:目前精神分裂症认知功能损害与神经肽类相关实验及文献资料还较少,但已有研究发现精神分裂症患者认知功能与神经肽类物质有一定的关联性[42]新近的研究发现,外源性神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)能促进体内海马神经生成,从而对大脑可塑性有重要调节作用[43]。

4.3. 遗传因素

众所周知,精神分裂症具有遗传的特点。精神分裂症认知障碍具有高度的遗传性。相关研究表明,精神分裂症认知障碍患者的亲属存在一定程度的认知缺陷[44]精神分裂症可能通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传机制,调控 NRG1、BDNF 等基因表达,导致神经发育异常和认知障碍[45]。同时,一些遗传因素作用于胎儿期或儿童期神经发育,导致额叶-边缘系统连接异常,表现为持续性的认知缺陷。

4.4. 神经可塑性异常

脑源性神经营养因子(BDNF)水平下降:BDNF,即脑源性神经营养因子,对胚胎期神经元的生存、分化、突起生长、连接及可塑性起着维持作用,BDNF 广泛表达于成年哺乳动物的海马体 and 大脑皮层[46];BDNF 还参与了 SCZ 发病过程中的多巴胺能系统的过度激活[47];外周血 BDNF 水平与工作记忆、注意力和执行功能等认知功能水平呈正相关,因此 BDNF 可以作为 SCZ 患者认知功能的生物标志物[48]。

神经细胞黏附分子(NCAM)为糖蛋白的一种,与突触可塑性、神经突起生长以及脑发育之间具有紧密关联[49];NCAM 在精神分裂症中处于低水平,并且与海马体体积之间呈正相关,与阳性症状呈负相关,而 NCAM 水平降低可导致精神分裂症患者海马发育和症状严重程度度的改变,而海马体发育异常会直接影响认知功能[50]。

4.5. 代谢水平紊乱

据报道,高氧化水平的 LDL-C 会破坏脑中的微血管屏障,造成认知功能损伤[51]。其中原因可能为高水平的 LDL-C 会加重机体内胆固醇在动脉壁的堆积程度,促进动脉粥样硬化,使脑部动脉血供减少,脑部组织发生缺血、缺氧,增加认知损伤风险。LDL-C 具有逆向转运胆固醇的作用,其水平降低会增加脂质沉积进而增加血脑屏障的通透性,从而扩散高碳酸物质至血管外,进而造成神经胶质细胞和神经元损伤影响认知[52]。

大脑中由胰岛素介导的糖代谢异常可能与精神分裂症的发病机制有关。尸检研究观察到,精神分裂症患者额叶皮质胰岛素受体(β -亚单位)表达减少[53],信号转导蛋白 Akt1 活性降低和下游信号蛋白 GSK-3 β 和 mTOR 磷酸化降低以及胰岛素降解酶在背外侧前额叶皮质的神经元表达减少证实了精神分裂症患者胰岛素功能异常[54]。而且脑胰岛素抵抗在精神分裂症学习记忆障碍中起作用[55]。

4.6. 性激素水平异常

有报道称,PRL 参与了人体的多项免疫调节,并且一些免疫细胞也能够表达 PRL 受体,有学者推测,PRL 水平上升可能通过对小胶质细胞的作用增加炎性细胞因子的分泌,进而出现神经毒性作用,促进精神分裂症的发生与发展,并造成认知损伤[56]。

4.7. 免疫相关因素异常

高水平的 IL-6 可促进海马体的神经退行性病变和结构重塑相关过程,影响情绪、学习和记忆等认知

功能[57]; 炎症还可以通过促进白细胞外渗、破坏星形胶质细胞、诱导巨噬细胞分泌趋化因子募集免疫细胞等多个途径破坏血脑屏障结构, 从而引发中枢神经系统障碍并加重认知障碍[58]。

4.8. 肠道菌群相关因素异常

精神分裂症患者的肠道菌群与健康人群存在差异。Nguyen 等研究显示, 在门的水平上, 与健康对照组相比, 慢性精神分裂症患者的变形菌的丰度更低; 在属的水平上, 慢性精神分裂症患者的厌氧菌的丰度更高, 而嗜血杆菌、萨特氏菌和梭状芽孢杆菌的丰度更低[59]。这一结果为慢性精神分裂症患者肠道菌群组成的改变提供了证据。肠道菌群是人体内最多样化的微生物群落, 通过肠-脑轴维持双向通信, 肠道中的细菌可以通过调节血清素能、去甲肾上腺素能、多巴胺能、谷氨酸能和 GABA 能神经传递来影响大脑认知功能[60]。

5. 精神分裂症认知功能影响因素

5.1. 病程与发病年龄

精神分裂症多起病于青壮年时期, 发病年龄越早, 认知损害越为严重, 且恢复难度较大; 病程时间越长, 操作智商等认知功能就会出现进一步下降, 可能随着患病时间增加, 年龄增长, 大脑细胞出现凋亡, 也会加重认知功能障碍[61]。

5.2. 疾病的症状纬度

精神分裂症的阴性症状, 例如情感淡漠、社交退缩等与认知功能损害显著相关, 因患者长期不愿与他人接触, 退缩, 主动性下降, 导致参与认知活动的动机下降, 进而加重损害[62]。同时幻觉等阳性症状虽不会直接影响认知, 但可能会通过干扰注意力集中间接导致认知能力变差。

6. 精神分裂症认知受损的相关治疗。

精神分裂症的治疗通常包括药物治疗、物理治疗以及心理治疗。

6.1. 抗精神病药物

目前大部分临床医生多采用非典型抗精神病药物(atypical antipsychotics, AAs)治疗。药物改善精神症状的同时也能够改善认知功能, 但多数 AAs 也存在一些不可忽视的问题, 如容易影响体重和代谢等, 其中以氯氮平和奥氮平较为突出[63]。除此之外, AAs 的长期应用也容易引起精神分裂症患者泌乳素水平升高, 尤其是利培酮、帕利哌酮及氨磺必利等药物[64]。代谢水平紊乱以及泌乳素水平异常也会导致认知功能损伤, 因此, 如何有效预防以及治疗代谢综合征以及高泌乳素血症成为了我们下一步的治疗关键。例如: 二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线用药, 部分研究发现, 二甲双胍可以改善 2 型糖尿病和非 2 型糖尿病患者的认知功能[65]。随着研究不断深入, 一些研究发现二甲双胍对 SZ 认知功能障碍具有改善作用[66]。

6.2. 物理治疗

临床常用的物理治疗包括重复经颅磁刺激治疗、多参数无抽搐电休克治疗、经颅直流电刺激等。甄凤亚等发现用 10 Hz 重复经颅磁刺激刺激左侧前额叶背外侧皮质区, 认知功能改善明显[67]。精神分裂症的发生与多巴胺、5-羟色胺功能异常密切相关[68]。MECT 利用适量脉冲电流刺激患者大脑皮层放电, 改善 5-羟色胺与多巴胺等神经递质紊乱情况, 缓解精神症状, 改善认知功能[69]。既往研究显示, 经颅直流电刺激可通过阳极刺激大脑皮质, 改变神经元膜内外电位差, 促使神经细胞兴奋和放电, 进而调节大脑皮质活动, 改善患者的认知功能[70]。

6.3. 心理治疗

一篇心理治疗改善精神分裂症患者功能的荟萃分析显示, 心理干预总体上对患者的功能起到了积极作用, 尤其是认知行为疗法的效果相对显著, 同时该分析还指出在精神分裂症急性症状得到缓解后, 患者更愿意接受改善功能的心理干预措施[71]。

6.4. 运动治疗

对于精神分裂症患者而言, 运动能显著改善患者多个维度的认知, 如有氧运动对工作记忆、处理速度和注意过程均有较大的改善作用, 2018 年运动被纳入欧洲精神病学协会(European Psychiatric Association, EPA)相关指南中[72]。研究认为, 运动通过改善精神疾病患者的海马功能而显著提高认知功能, 同时对阳性症状和阴性症状也有较好的治疗作用[73]。

7. 总结与展望

认知功能与我们的日常生活密不可分, 是我们工作、学习、生活中最为重要的一环。综上所述, 我们接诊精神分裂症患者后需要: 1) 早做评估、早期干预、早做沟通; 2) 根据不同患者的不同症状探索更多的受损机制, 为未来创造出更多评估受损程度的工具与方法以及药物治疗提供数据及理论支持; 3) 拓展新的治疗思路, 不再仅拘泥于精神科药物治疗, 根据目前已知的机制尝试其他相关科室药物治疗以及拓宽非药物治疗方法; 4) 根据不同认知功能受损的特点进行个体化康复治疗, 帮助患者尽早回归正常的社交和职业功能; 5) 不同的精神疾病患者的认知功能受损具有很多共同特点, 期待本综述为其他精神疾病的治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] 黄兢, 唐慧, 伍海珊, 等. 精神分裂症疾病负担及药物治疗现状困境[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(11): 16-21+26.
- [2] Rund, B.R., Barder, H.E., Evensen, J., Haahr, U., ten Velden Hegelstad, W., Joa, I., Johannessen, J.O., et al., (2016) Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-Year Follow-Up of First-Episode Patients, *Schizophrenia Bulletin*, **42**, 87-95.
- [3] Sun, C.-H., Jiang, W.-L., Cai, D., et al. (2021) Adjunctive Multi-Session Transcranial Direct Current Stimulation for Neurocognitive Dysfunction in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, **66**, Article 102887.
- [4] 林永雄, 谭华辉, 陈美兰. 首发精神分裂症患者血清 HMGB1 与 IL-1 β IL-6TNF- α 水平相关性研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2022, 28(3): 19-22.
- [5] 杨平, 邱晶, 朱晓敏, 等. 慢性精神分裂症患者认知功能及静息态脑功能局部一致性研究[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(1): 32-37.
- [6] Fiuza, B.C., Maria, S.C.D., Margarida, A.O.D., et al. (2021) Investigating Potential Associations between Neurocognition/Social Cognition and Oxidative Stress in Schizophrenia. *Psychiatry Research*, **298**, Article 113832.
- [7] 王怡君, 何婷玉, 罗晓玉, 等. 精神分裂症工作记忆认知过程及影像学相关研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(5): 788-790+799.
- [8] 邢梦娟, 刘燕, 龙彬, 等. 有氧运动对精神分裂症认知功能影响机制的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(6): 381-385.
- [9] Chadia, H., Pascale, S., Hala, S., et al. (2021) General Description of Cognitive Deficits in Schizophrenia and Assessment Tools in Lebanon: A Scoping Review. *Schizophrenia Research: Cognition*, **25**, Article 100199.
- [10] Guo, J.Y., Ragland, J.D. and Carter, C.S. (2018) Memory and Cognition in Schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, **24**, 633-642. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0231-1>
- [11] Landgraf, S., Steingen, J., Eppert, Y., Niedermeyer, U., van der Meer, E. and Krueger, F. (2011) Temporal Information Processing in Short- and Long-Term Memory of Patients with Schizophrenia. *PLOS ONE*, **6**, e26140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026140>
- [12] Spataro, P., Saraulli, D., Cestari, V., Costanzi, M., Sciarretta, A. and Rossi-Arnaud, C. (2016) Implicit Memory in

- Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Comprehensive Psychiatry*, **69**, 136-144. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.05.013>
- [13] Harvey, P.D. and Isner, E.C. (2020) Cognition, Social Cognition, and Functional Capacity in Early-Onset Schizophrenia. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, **29**, 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.008>
 - [14] Kerns, J.G., Nuechterlein, K.H., Braver, T.S. and Barch, D.M. (2008) Executive Functioning Component Mechanisms and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **64**, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.027>
 - [15] 魏景汉, 罗跃嘉. 认知事件相关脑电位教程[M]. 北京: 经济日报出版社, 2002: 2-5.
 - [16] Das, P., Calhoun, V. and Malhi, G.S. (2012) Mentalizing in Male Schizophrenia Patients Is Compromised by Virtue of Dysfunctional Connectivity between Task-Positive and Task-Negative Networks. *Schizophrenia Research*, **140**, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.023>
 - [17] 杜欣, 李嘉慧, 熊冬生, 等. 认知负载状态下的精神分裂症患者脑电图特异性研究[J]. 生物医学工程杂志, 2020, 37(1): 45-53.
 - [18] Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., *et al.* (2004) Approaching a Consensus Cognitive Battery for Clinical Trials in Schizophrenia: The NIMH-MATRICES Conference to Select Cognitive Domains and Test Criteria. *Biological Psychiatry*, **56**, 301-307. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.023>
 - [19] Wang, L., Huang, Y., Hung, C., Chen, C., Chen, Y., Lee, P., *et al.* (2016) The Chinese Version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Data of a Large-Scale Mandarin-Speaking Population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **32**, 289-296. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw100>
 - [20] Shi, C., Kang, L., Yao, S., Ma, Y., Li, T., Liang, Y., *et al.* (2015) The MATRICES Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-Norming and Standardization in China. *Schizophrenia Research*, **169**, 109-115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.003>
 - [21] Fonseca, A.O., Berberian, A.A., de Meneses-Gaya, C., Gadelha, A., de O. Vicente, M., Nuechterlein, K.H., *et al.* (2017) The Brazilian Standardization of the MATRICES Consensus Cognitive Battery (MCCB): Psychometric Study. *Schizophrenia Research*, **185**, 148-153. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.006>
 - [22] Rodriguez-Jimenez, R., Bagny, A., Garcia-Navarro, C., Aparicio, A.I., Lopez-Anton, R., Moreno-Ortega, M., *et al.* (2012) The MATRICES Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-Norming and Standardization in Spain. *Schizophrenia Research*, **134**, 279-284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.026>
 - [23] 张毅, 陈美娟, 徐斐康, 等. 抗精神病药物对精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(1): 21-22.
 - [24] 朱岩, 李斌, 杨越琪, 等. 复杂网络在精神分裂症患者脑功能分析中的应用综述[J]. 现代仪器与医疗, 2021, 27(3): 89-92.
 - [25] Ahuja, S., Gupta, R.K., Damodharan, D., Philip, M., Venkatasubramanian, G., Keshavan, M.S., *et al.* (2020) Effect of Music Listening on P300 Event-Related Potential in Patients with Schizophrenia: A Pilot Study. *Schizophrenia Research*, **216**, 85-96. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.12.026>
 - [26] 王雪, 周郁秋, 刘东玮, 等. 精神分裂症不同时期认知功能损害特点及干预方式的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(32): 4121-4125.
 - [27] Weiden, P.J. (2015) Helping Patients with Mental Illness Get Back to Work. *American Journal of Psychiatry*, **172**, 817-819. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15060836>
 - [28] Kirschner, M., Shafiei, G., Markello, R.D., Makowski, C., Talpalaru, A., Hodzic-Santor, B., *et al.* (2020) Latent Clinical-Anatomical Dimensions of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **46**, 1426-1438. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa097>
 - [29] 史磊, 唐宏. 精神分裂症认知功能损害的神经生化机制[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(2): 182-186.
 - [30] McCorvy, J.D. and Roth, B.L. (2015) Structure and Function of Serotonin G Protein-Coupled Receptors. *Pharmacology & therapeutics*, **150**, 129-142.
 - [31] Charnay, Y. and Leger, L. (2010) Brain Serotonergic Circuitries. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **12**, 471-487. <https://doi.org/10.31887/dcns.2010.12.4/ycharnay>
 - [32] Vladimir, M., Anna, E., Keva, G. *et al.* (2017) The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, **8**, Article 42.
 - [33] Arnsten, A.F.T., Wang, M.J. and Paspalas, C.D. (2012) Neuromodulation of Thought: Flexibilities and Vulnerabilities in Prefrontal Cortical Network Synapses. *Neuron*, **76**, 223-239. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.038>
 - [34] Garbarg, M., Barbin, G., Feger, J. and Schwartz, J. (1974) Histaminergic Pathway in Rat Brain Evidenced by Lesions of the Medial Forebrain Bundle. *Science*, **186**, 833-835. <https://doi.org/10.1126/science.186.4166.833>

- [35] Bongers, G., Bakker, R.A. and Leurs, R. (2007) Molecular Aspects of the Histamine H₃ Receptor. *Biochemical Pharmacology*, **73**, 1195-1204. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.008>
- [36] Brioni, J.D., Esbenshade, T.A., Garrison, T.R., Bitner, S.R. and Cowart, M.D. (2011) Discovery of Histamine H₃ Antagonists for the Treatment of Cognitive Disorders and Alzheimer's Disease. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **336**, 38-46. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.166876>
- [37] Drutel, G., Peitsaro, N., Karlstedt, K., Wieland, K., Smit, M.J., Timmerman, H., et al. (2001) Identification of Rat H₃ Receptor Isoforms with Different Brain Expression and Signaling Properties. *Molecular Pharmacology*, **59**, 1-8. [https://doi.org/10.1016/s0026-895x\(24\)12349-8](https://doi.org/10.1016/s0026-895x(24)12349-8)
- [38] Rapanelli, M. and Pittenger, C. (2016) Histamine and Histamine Receptors in Tourette Syndrome and Other Neuropsychiatric Conditions. *Neuropharmacology*, **106**, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.019>
- [39] Scarr, E., Gibbons, A.S., Neo, J., Udawela, M. and Dean, B. (2013) Cholinergic Connectivity: It's Implications for Psychiatric Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **7**, Article 55. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00055>
- [40] Buzsáki, G. and Draguhn, A. (2004) Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, **304**, 1926-1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- [41] Vinkers, C.H., Mirza, N.R., Olivier, B. and Kahn, R.S. (2010) The Inhibitory GABA System as a Therapeutic Target for Cognitive Symptoms in Schizophrenia: Investigational Agents in the Pipeline. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **19**, 1217-1233. <https://doi.org/10.1517/13543784.2010.513382>
- [42] 金婷婷. 血清神经肽水平与男性慢性精神分裂症患者临床特征和认知功能关联性研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [43] Thiriet, N., Agasse, F., Nicoleau, C., Guégan, C., Vallette, F., Cadet, J., et al. (2011) NPY Promotes Chemokinesis and Neurogenesis in the Rat Subventricular Zone. *Journal of Neurochemistry*, **116**, 1018-1027. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07154.x>
- [44] Seitz-Holland, J., Wojcik, J.D., Cetin-Karayumak, S., Lyall, A., Pasternak, O., Rath, Y., et al. (2021) Cognitive Deficits and Their White Matter Correlates in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **89**, S368. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.02.916>
- [45] 郭晓惠, 冯磊光. 精神分裂症的表现遗传学研究进展[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(12): 1317-1319.
- [46] Altar, C.A. and DiStefano, P.S. (1998) Neurotrophin Trafficking by Anterograde Transport. *Trends in Neurosciences*, **21**, 433-437. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01273-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01273-9)
- [47] Nieto, R.R., Andrea, C., Sebastian, C., et al. (2021) BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article 662407.
- [48] Ahmed, A.O., Kramer, S., Hofman, N., Flynn, J., Hansen, M., Martin, V., et al. (2021) A Meta-Analysis of Brain-Derived Neurotrophic Factor Effects on Brain Volume in Schizophrenia: Genotype and Serum Levels. *Neuropsychobiology*, **80**, 411-424. <https://doi.org/10.1159/000514126>
- [49] 赖珏, 林荫, 陈怡. 精神分裂症患者血清 NCAM、IGCF-1、Galectin-3 表达水平及与认知功能的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(2): 250-253+275.
- [50] 李娜, 于振剑, 张顺, 等. 慢性精神分裂症患者胰岛素样生长因子-1、神经细胞黏附分子水平与临床症状的相关性及对认知障碍的诊断价值[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(20): 62-65.
- [51] Hitomi, Y., Kawashima, M., Aiba, Y., Nishida, N., Matsushashi, M., Okazaki, H., et al. (2015) Human Primary Biliary Cirrhosis-Susceptible Allele of rs4979462 Enhances *TNFSF15* Expression by Binding NF-1. *Human Genetics*, **134**, 737-747. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1556-3>
- [52] Gulamhusein, A.F. and Hirschfield, G.M. (2019) Primary Biliary Cholangitis: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 93-110. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0226-7>
- [53] Chadha, R. and Meador-Woodruff, J.H. (2020) Downregulated AKT-mTOR Signaling Pathway Proteins in Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **45**, 1059-1067. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0614-2>
- [54] Bernstein, H., Ernst, T., Lendeckel, U., Bukowska, A., Ansorge, S., Stauch, R., et al. (2009) Reduced Neuronal Expression of Insulin-Degrading Enzyme in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Patients with Haloperidol-Treated, Chronic Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, **43**, 1095-1105. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.03.006>
- [55] Wijtenburg, S.A., Kapogiannis, D., Korenic, S.A., Mullins, R.J., Tran, J., Gaston, F.E., et al. (2019) Brain Insulin Resistance and Altered Brain Glucose Are Related to Memory Impairments in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **208**, 324-330. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.031>
- [56] 吴妮妮, 黄冰洁, 张振清, 等. 精神分裂症患者血清性激素水平与阴性症状相关性研究[J]. 临床心身疾病杂志,

2021, 27(3): 6-9.

- [57] Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W. and Kelley, K.W. (2008) From Inflammation to Sickness and Depression: When the Immune System Subjugates the Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**, 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- [58] Van Dyken, P. and Baptiste, L. (2018) Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. *Frontiers in neuroscience*, **12**, Article 930.
- [59] Nguyen, T.T., Kosciulek, T., Maldonado, Y., Daly, R.E., Martin, A.S., McDonald, D., *et al.* (2019) Differences in Gut Microbiome Composition between Persons with Chronic Schizophrenia and Healthy Comparison Subjects. *Schizophrenia Research*, **204**, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.09.014>
- [60] Daniel, N., Genua, F., Jenab, M., *et al.* (2023) The Role of the Gut Microbiome in the Development of Hepatobiliary Cancers. *Hepatology*, **80**, 1252-1269.
- [61] 李博文, 何金娜. 精神分裂症患者认知功能损害的影响因素分析[J]. 中国医药科学, 2019, 9(9): 247-250.
- [62] 温红霞, 史战明, 谭小林, 等. 精神分裂症认知功能影响因素研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(3): 454-456.
- [63] Carli, M., Kolachalam, S., Longoni, B., Pintauro, A., Baldini, M., Aringhieri, S., *et al.* (2021) Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals*, **14**, Article 238. <https://doi.org/10.3390/ph14030238>
- [64] Zhu, Y., Zhang, C., Siafis, S., *et al.* (2021) Prolactin Levels Influenced by Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Schizophrenia Research*, **237**, 20-25.
- [65] Chow, E., Yang, A., Chung, C.H.L. and Chan, J.C.N. (2022) A Clinical Perspective of the Multifaceted Mechanism of Metformin in Diabetes, Infections, Cognitive Dysfunction, and Cancer. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 442. <https://doi.org/10.3390/ph15040442>
- [66] Horvath, G., Kis, G., Kekesi, G., Büki, A., Adlan, L.G., Szűcs, E., *et al.* (2021) Interaction of Clozapine with Metformin in a Schizophrenia Rat Model. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 16862. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96478-2>
- [67] 甄凤亚, 王硕, 周子璇, 等. 不同部位重复经颅磁刺激治疗对精神分裂症阴性症状及认知功能的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(1): 1-4.
- [68] Sağlam, Y., Ermiş, Ç., Tunçtürk, M., Turan, S., Karakuş, O.B., Alarslan, S., *et al.* (2022) Neurocognitive and Social Cognitive Impairments in Remission and Symptomatic States of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, **32**, 1621-1631. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-01977-w>.
- [69] 范桂红, 何俊, 庞高峰, 等. 无抽搐电休克疗法对精神分裂症患者的治疗效果和脑内及不同脑区神经递质水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(3): 325-330.
- [70] Brunoni, A.R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M.S., Rizzerio, B.G. and Fregni, F. (2011) A Systematic Review on Reporting and Assessment of Adverse Effects Associated with Transcranial Direct Current Stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **14**, 1133-1145. <https://doi.org/10.1017/s1461145710001690>
- [71] Bighelli, I., Wallis, S., Reitmeir, C., Schwermann, F., Salahuddin, N.H. and Leucht, S. (2022) Effects of Psychological Treatments on Functioning in People with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **273**, 779-810. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01526-1>
- [72] Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Veronese, N., Solmi, M., *et al.* (2018) EPA Guidance on Physical Activity as a Treatment for Severe Mental Illness: A Meta-Review of the Evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), Supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *European Psychiatry*, **54**, 124-144. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.004>
- [73] Firth, J., Stubbs, B., Rosenbaumet, S., *et al.* (2017) Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, **43**, 546-556.