

论著·临床研究

计算机化认知矫正治疗对精神分裂症患者认知功能的影响

胡国芹¹, 杨程青², 吕钦谕², 赵 静², 朱明环³, 易正辉^{2#}, 戴兴海^{1#}

1. 上海市黄浦区精神卫生中心精神科, 上海 200011; 2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科, 上海 200030; 3. 上海市浦东新区精神卫生中心精神科, 上海 200122

[摘要] **目的**·探讨计算机化认知矫正治疗(computerized cognitive correction therapy, CCRT)辅助疗法对慢性精神分裂症患者认知功能的疗效及对血浆脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptors B, TrK-B)表达水平的影响。**方法**·纳入上海市黄浦区精神卫生中心慢性精神分裂症患者162例,按随机数字表随机分为CCRT组和对对照组,每组各81例。对照组以常规抗精神病药物治疗,CCRT组以CCRT联合常规抗精神病药物治疗,治疗时间持续12周。2组在入组时及治疗12周后予神经心理状态评定量表评估认知功能,亲和素-生物素复合酶联免疫吸附试验检测血浆BDNF和TrK-B表达水平。基线期认知功能和血浆BDNF及TrK-B蛋白表达水平2组间比较采用配对样本 t 检验,2组治疗后与基线期、治疗后2组间认知功能和血浆BDNF及TrK-B蛋白表达水平数据比较使用重复测量方差分析。治疗前后认知功能的改善与蛋白表达改变的相关性用一般线性模型。**结果**·CCRT组和对对照组实际各完成77例。基线期,2组认知功能各维度,BDNF和TrK-B表达水平差异比较无统计学意义;治疗12周后,2组认知功能各维度($P=0.000$),BDNF($P=0.007$)和TrK-B($P=0.015$)表达水平差异有统计学意义;组内比较发现:CCRT组治疗12周与基线期认知功能各维度($P=0.000$),BDNF($P=0.002$)和TrK-B($P=0.000$)表达水平比较差异有统计学意义,对照组治疗12周后认知功能各维度,BDNF和其TrK-B表达水平较基线期比较差异无统计学意义。BDNF蛋白表达水平的改变与词汇学习($r^2=1.598$, $P=0.019$)、故事复述($r^2=1.495$, $P=0.038$)、数字广度($r^2=1.855$, $P=0.004$)、故事回忆($r^2=1.459$, $P=0.047$)和注意功能($r^2=1.673$, $P=0.012$)改善有显著相关性,TrK-B蛋白表达水平的改变与图画命名的改善有显著相关性($r^2=1.582$, $P=0.034$)。**结论**·CCRT辅助治疗对慢性精神分裂症患者认知功能各维度有显著疗效,且部分认知功能的改善与血浆BDNF和TrK-B表达水平的改变显著相关。

[关键词] 精神分裂症;计算机化认知矫正治疗;BDNF;TrK-B;认知功能**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.05.010 **[中图分类号]** R749.302 **[文献标志码]** A

Effects of computerized cognitive correction therapy on cognitive function of schizophrenia

HU Guo-qin¹, YANG Cheng-qing², LÜ Qin-yu², ZHAO Jing², ZHU Ming-huan³, YI Zheng-hui^{2#}, DAI Xin-hai^{1#}

1. Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center of Huangpu District, Shanghai 200011, China; 2. Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 3. Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center of Pudong District, Shanghai 200122, China

[Abstract] **Objective**·To explore the effects of computerized cognitive correction therapy (CCRT) on the cognitive function of patients with chronic schizophrenia and the effects on plasma brain-derived nerve growth factor (BDNF) and tyrosine kinase receptors B (TrK-B). **Methods**·162 patients with chronic schizophrenia from Shanghai Mental Health Center of Huangpu District were randomly divided into CCRT group and control group according to the random number table method. 81 patients in the control group were treated with the conventional antipsychotic drugs, and 81 patients in the CCRT group were given CCRT combined with the conventional antipsychotic treatment. The period of treatments is 12 weeks. The cognitive function by Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), detection of plasma BDNF and TrK-B expression levels by avidinbiotincomplex-Enzyme Linked Immune Sorbent Assay (ABC-ELISA) were assessed at the baseline and at the end of the 12th week. Paired sample t -test was applied to compare the cognitive function, plasma BDNF and TrK-B protein expression levels in the baseline between the two groups, and the repeated measurements variance analysis was used to compare the cognitive function and plasma BDNF and TrK-B protein expression levels between the two groups after treatment and change within the group. The correlation between the improvement of cognitive function and the change of protein expression levels used a general linear model. **Results**·The CCRT group and the control group actually completed 77 cases each. At the baseline, there was no statistically significant difference among cognitive function, BDNF and TrK-B between the two groups; after 12 weeks of treatment, cognitive function ($P=0.000$), BDNF ($P=0.007$) and TrK-B ($P=0.015$) expression level was statistically different between the CCRT and the control group; for CCRT group, cognitive function ($P=0.000$), BDNF ($P=0.002$) and TrK-B ($P=0.000$) expression level was significantly different after 12 weeks of

[基金项目] 上海市黄浦区科学技术委员会科研计划项目(HKQ201813),上海市黄浦区卫生计生系统专业人才培养计划(2019GG11),上海市卫生健康委员会科研课题(20194Y0406)。**[作者简介]** 胡国芹(1990—),女,主治医师,硕士;电子信箱:huguoqin1990@126.com。**[通信作者]** 易正辉, yizhenghui1971@163.com。戴兴海, 电子信箱: daixh@139.com。#为共同通信作者。**[Funding Information]** Shanghai Huangpu District Science and Technology Commission Scientific Research Project (HKQ201813); Shanghai Huangpu District Health and Family Planning Professional Talent Echelon Training Plan (2019GG11); Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Committee (20194Y0406)。**[Corresponding Author]** YI Zheng-hui, E-mail: yizhenghui1971@163.com. DAI Xin-hai, E-mail: daixh@139.com. #Co-corresponding authors.

treatment compared with the baseline, but not in the control group. The change of BDNF protein expression level is significantly correlated with the improvement of vocabulary learning ($r^2=1.598$, $P=0.019$), story retelling ($r^2=1.495$, $P=0.038$), digital breadth ($r^2=1.855$, $P=0.004$), story recall ($r^2=1.459$, $P=0.047$) and attention function ($r^2=1.673$, $P=0.012$). The change of TrK-B protein expression level is significantly correlated with the improvement of picture naming ($r^2=1.582$, $P=0.034$). **Conclusion** The use of CCRT in the adjuvant treatment of antipsychotic treatment for schizophrenia patients has a significant effect on cognitive function. The improvement of some cognitive functions are significantly related to the changes in the plasma BDNF and its TrK-B expression levels.

[Key words] schizophrenia; computerized cognitive remediation therapy; brain derived neurotrophic factor (BDNF); tyrosine kinase receptor B (TrK-B); cognitive function

众多研究显示认知功能障碍已经成为目前慢性精神分裂症患者的主要症状之一,也是影响患者社会功能康复和疾病预后的重要因素^[1]。近年来慢性精神分裂症患者认知功能的障碍越来越受到社会的普遍关注。目前针对精神分裂症认知功能损害的治疗手段大致可以分为3大类:①药物治疗:传统抗精神病药对认知功能有进一步损害,而新型抗精神病药对认知功能的改善作用仍较弱^[2]。②重复经颅磁刺激(repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS):Iimori等^[3]研究发现rTMS治疗对精神分裂症患者的认知功能没有显著疗效。③认知行为治疗:很难真正达到持久、稳定的效果^[4]。由于药物治疗、物理治疗和心理治疗效果均不能令人满意,所以很多研究者希望寻找新的治疗方法,来恢复精神分裂症患者的认知功能。在这一背景下产生了计算机认知矫正治疗(computer cognitive remediation therapy, CCRT)。CCRT是通过对认知矫正治疗(cognitive remediation therapy, CRT)的治疗内容进行优化、改编,再通过计算机程序进行处理的认知治疗方法^[5]。

多数研究^[6-9]表明,CCRT能改善精神分裂症患者的认知功能,并且疗效在治疗结束后一段时间内依然存在。然而,与这些令人鼓舞的发现相反,Dickinson等^[10]研究发现,CCRT组在一系列认知和功能结果测量方面的表现并没有明显好于对照组。另一项研究^[11]重复了类似的结果,即CCRT后认知功能量表的评分并没有改善,并且从照料者的评估角度来看,CCRT并没有取得预期效果。综上所述,CCRT对精神分裂症认知功能改善的研究结果不尽一致。慢性精神分裂症主要以认知功能损害为主,也是目前国际公认的治疗难点,严重影响其预后和回归社会。本研究对慢性精神分裂症患者进行CCRT,以探讨CCRT对认知功能的作用和相关机制,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究所需样本量计算采用单侧检验,设定检验水准 $\alpha=0.05$,检验效能 $1-\beta=0.85$,脱落率以10%计算,根据

Gpower计算软件,所需样本量为每组各81例。

纳入2018年1月—2019年1月在上海市黄浦区精神卫生中心住院的精神分裂症患者162例。入组标准:①年龄18~55岁,汉族,男女不限。②符合美国精神障碍诊断与统计手册(*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, DSM-V)精神分裂症诊断标准。③病程或者持续接受抗精神病药物治疗>2年,病情稳定至少1个月。④阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)<70分。⑤采用中国修订韦氏成人智力量表(Wechsler Adult Intelligence Scale Revised in China, WAIS-RC)评估患者智力水平^[12],智商(intelligence quotient, IQ)>80。⑥文化、社会及受教育背景足以理解知情同意和研究内容。排除标准:①合并符合DSM-V除精神分裂症以外的诊断。②中枢神经系统器质性疾病。③过去2个月有存在酒精(乙醇)或其他物质依赖或滥用者,使社会和认知功能显著缺损。④在过去1年中,有丧偶等重大生活事件。⑤严重自杀企图者,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale-17, HAMD-17)量表第3项“自杀”≥3分。⑥当前患者严重的不稳定的躯体疾病。⑦孕妇和哺乳期女性。⑧近1个月接受过改良电抽搐治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)、rTMS治疗者。⑨既往接受过连续3个月以上系统心理治疗无效者。

本研究在美国临床试验注册中心网站(www.clinicaltrials.gov)注册,注册号为NCT03772951。研究通过上海市黄浦区精神卫生中心伦理委员会的批准(批文号:2018-06-001)。知情同意书由所有患者和监护人同时签署。

1.2 研究方法

1.2.1 分组与评估方法 按照随机数字表将162例慢性精神分裂症患者分为病例组(CCRT组)81例和对照组(health control group, HC组)81例。入组时对患者精神症状的评定至少由2名副高级职称以上的精神科医师进行诊断。医生和患者对治疗方法均采用双盲。对照组予以常规抗精神病药物治疗,CCRT组予以CCRT联合常规抗

精神病药物治疗。2组统一在入组时、治疗12周末以神经心理状态评定量表(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)评估认知功能,亲和素-生物素复合酶联免疫吸附试验(avidinbiotincomplex-enzyme linked immune sorbent assay, ABC-ELISA)检测血浆脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptors B, TrK-B)表达水平。

1.2.2 CCRT 按认知矫正治疗的治疗手册进行,该治疗手册最初由澳大利亚学者Delahunty和Moric制定^[13],北京回龙观医院对其进行汉化。治疗手册包括3个部分,分别是认知转换模块、工作记忆模块、计划模块。CCRT治疗频次:4次/周,每次45 min,共12周。

(1) 认知转换模块:这是针对执行功能中的认知灵活性部分。在其中的2个阶段中,提供了一系列由易到难的任务让患者完成。强调让患者练习在2个不同的认知过程之间的转换,以及对一个认知过程的保持。以其中的数字任务为例。在一张数字表中,要求患者按治疗师的指令从上到下对每一行数字挑出奇数或偶数,指令随机出现。患者在接受一个指令后,必须对目前的认知过程进行保持;而接到另一个指令后,就必须相应地转换到另一个认知过程中去。通过该模块的练习,患者将在认知转换和保持、自我监督、行为的自我调整等技能方面有所提高。

(2) 工作记忆模块:主要针对执行功能中的工作记忆部分。该部分有16个阶段,亦按由易到难的原则设置了一系列的任务由患者完成。强调患者同时保持多个信息过程,并在此过程中训练进行转换和排序的能力。以延迟反应任务为例。要求患者按一定顺序对一个较为复杂的图形进行描述,如“田”,然后向患者提供另一些图形让患者比较其异同,并用相应手势表示。在该任务中患者必须按一定顺序记住原图形,然后对新图形进行认知和比较。通过该模块的练习,患者在诸如工作记忆、顺序、整体认知、语言表述、行为的自我调整和自我监督等技能上得到相应的提高。

(3) 计划模块:大量工作记忆模式的任务及工作记忆练习将在计划模式中继续,但计划模块中的材料更难,更复杂。在工作记忆模块中,是对确定的认知过程进行反复训练;而在计划模式中,强调在以目标取向的方式中运用这些过程。以积木任务为例。根据指导者的指令,患者要用不同的形状、大小、颜色的积木搭出不同的积木塔。在这一过程中,患者在指导者帮助下根据目标设定子目标,如颜色选择、大小选择、形状选择和顺序确

定等,通过设定子目标的训练,提高了患者形成计划的能力。

1.2.3 RBANS评价 由专业人员应用RBANS评价2组间认知功能状况,RBANS是由Randolph等^[14]开发用来测量认知功能的工具,具有测查时间短(完成全部测查只需25~30 min)、被试合作性好、测查工具方便携带等优点。张保华等^[15]对量表进行翻译,具有良好的信效度。RBANS对精神分裂症^[16]和有认知损害的其他精神障碍均有较好的识别效果。RBANS量表包含5个方面,由12个分测验组成,包括即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意功能、延时记忆、注意功能、延时记忆等。

1.2.4 ABC-ELISA测定 采用ABC-ELISA法测定BDNF和TrK-B蛋白表达水平。用抗人BDNF和TrK-B单抗包被于酶标板上,标准品和样品中的BDNF和TrK-B与单抗结合,加入生物素化的抗人BDNF和TrK-B,形成免疫复合物连接在板上,辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素与生物素结合,加入底物工作液,显蓝色,最后加终止液硫酸,测 D 值(450 nm),BDNF和TrK-B浓度与 D 值成正比,通过绘制标准曲线求出标本中BDNF和TrK-B浓度。

1.3 统计学方法

应用SPSS 17.0软件,符合正态分布的定量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,基线定量资料组间比较采用 t 检验,率的比较用 $R \times C$ 列联表检验。基线期认知功能和血浆BDNF及TrK-B蛋白表达水平2组间采用配对样本 t 检验,2组治疗后与基线期、治疗后2组间认知功能和血浆BDNF,以及TrK-B蛋白表达水平数据比较使用重复测量方差分析。重复测量方差分析重测变量如不符合球形检验,参看多变量检验Pillai结果,采用SNK进行事后检验。治疗前后认知功能的改善与蛋白表达的改变之间的相关性用一般线性模型。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者人口学信息

CCRT组入组81例,失访4例(1例由于眼睛适应不了电脑,1例由于躯体疾病退出,2例无法坚持认知测试),实际入组77例;HC组入组81例,失访4例(4例无法坚持认知测试),实际入组77例。

剔除失访数据后,对入组患者数据进行分析。CCRT组和HC组比较,在性别、年龄和病程、受教育年限及PANSS总分的差异均无统计学意义(表1)。

表1 2组患者人口统计学信息的比较

Tab 1 Comparison of demographic information of the two groups

Indicator	CCRT group (n=77)	HC group (n=77)	χ^2/t value	df	P value
male/female/n	35/42	34/43	0.026	1	0.871
Age/year	34.14±7.41	36.23±7.18	-1.778	152	0.077
Duration/year	13.27±7.11	12.81±4.84	0.477	152	0.634
Education/year	9.05±2.43	9.36±2.53	-0.780	152	0.436
PANSS total/score	57.94±4.72	58.03±4.82	-0.118	152	0.906

表2 2组治疗前后认知功能的比较(分)

Tab2 Comparison of cognitive function between the two groups before and after treatment (score)

Indicator	Baseline		12th week	
	CCRT group (n=77)	HC group (n=77)	CCRT group (n=77)	HC group (n=77)
Vocabulary learning	8.32±4.84	8.14±4.37	22.38±6.49 ^{①②}	8.90±6.51
Story telling	4.38±3.55	4.45±3.63	11.87±4.70 ^{①②}	5.35±4.68
Graphic copy	12.13±5.49	12.43±5.53	18.55±1.71 ^{①②}	12.92±5.55
Line positioning	7.77±5.50	7.90±5.52	14.68±2.71 ^{①②}	8.12±5.69
Picture naming	7.29±2.54	7.42±2.57	9.04±1.06 ^{①②}	7.69±2.51
Semantic test	7.92±3.86	7.55±3.74	14.43±4.91 ^{①②}	7.68±3.82
Digital breadth	10.48±4.05	10.35±3.92	14.51±1.68 ^{①②}	10.53±4.11
Coding test	10.57±7.95	10.09±8.90	29.61±11.83 ^{①②}	11.48±10.23
Vocabulary recall	0.79±1.22	0.83±1.23	4.27±2.46 ^{①②}	1.16±1.94
Vocabulary recognition	10.83±5.66	10.16±6.00	18.44±1.73 ^{①②}	10.39±6.25
Story memory	1.56±2.04	1.71±2.10	6.66±3.20 ^{①②}	2.04±2.56
Graphic recognition	4.29±3.51	4.19±3.61	11.19±5.13 ^{①②}	4.65±4.50
Immediate memory	45.35±6.95	44.90±6.89	77.51±18.06 ^{①②}	48.29±15.97
Visual breadth	65.91±16.19	66.86±16.08	96.78±12.16 ^{①②}	69.14±18.24
Speech function	64.21±15.24	64.35±15.01	84.62±10.97 ^{①②}	66.60±14.17
Attention function	74.06±17.06	73.69±17.19	100.69±12.90 ^{①②}	75.56±18.06
Delay memory	48.62±9.91	48.14±9.08	87.64±17.41 ^{①②}	51.84±17.26
RBANS total score	298.16±48.23	297.94±47.95	447.19±49.15 ^{①②}	311.35±68.10
RBANS conversion points	53.13±7.77	53.09±7.61	85.96±12.10 ^{①②}	56.43±13.00

Note: ^①P=0.000 (each dimension of RBANS), compared with baseline of the CCRT group. ^②P=0.000 (each dimension of RBANS), compared with the HC group at the 12th week.

2.3 2组患者治疗前后血浆相关指标对比

2组患者在治疗前后血浆BDNF、TrK-B蛋白表达差异无统计学意义。组间两两比较结果显示:CCRT组治疗12周末与基线期血浆BDNF($t=-3.081$, $P=0.002$)、TrK-B($t=-3.847$, $P=0.000$)蛋白表达水平比较差异有统计学意义;2组在治疗12周末血浆BDNF($t=2.753$, $P=0.007$)、TrK-B($t=2.460$, $P=0.015$)蛋白表达水平比较差异有统计学意义。HC组治疗前后血浆BDNF、TrK-B蛋白表达差异无统计学意义(表3)。

2.2 2组患者间认知功能的比较

2组患者治疗结果见表2。治疗前RBANS评分,各维度间差异无统计学意义。组间两两比较结果显示:CCRT组的治疗12周末和基线期RBANS各维度评分相比差异有统计学意义(均 $P=0.000$);CCRT组和HC组在治疗12周末的RBANS各维度评分比较差异有统计学意义(均 $P=0.000$);HC组的治疗12周末与基线期认知功能比较各维度评分比较差异无统计学意义。

表3 2组治疗前后BDNF、TrK-B蛋白表达水平的比较(pg/mL)

Tab 3 Comparison of BDNF and TrK-B protein expression levels between the two groups before and after treatment (pg/mL)

Indicator	Baseline		12th week	
	CCRT group (n=77)	HC group (n=77)	CCRT group (n=77)	HC group (n=77)
BDNF	520.74±210.37	532.03±226.04	660.87±339.18 ^{①②}	534.94±214.70
TrK-B	390.10±292.70	404.35±319.01	663.14±549.80 ^{③④}	493.78±250.32

Note: BDNF (^①P=0.002)、TrK-B (^③P=0.000), compared with baseline of the CCRT group; BDNF (^②P=0.007)、TrK-B (^④P=0.015), compared with the HC group at the 12th week.



2.4 认知功能的改善与血浆相关指标变化的相关性

对认知功能各维度的改善情况与血浆BDNF和TrK-B蛋白表达水平的改变进行相关分析, 结果发现BDNF蛋白表达水平的改变与词汇学习 ($r^2=1.598, P=0.019$), 故事复述 ($r^2=1.495, P=0.038$), 数字广度 ($r^2=1.855, P=0.004$), 故事回忆 ($r^2=1.459, P=0.047$) 和注意功能 ($r^2=1.673, P=0.012$) 的改善有显著相关性, TrK-B蛋白表达水平的改变与图画命名的改善有显著相关性 ($r^2=1.582, P=0.034$), 详见表4。

表4 BDNF、TrK-B蛋白表达水平变化与认知功能改善的相关性分析
Tab 4 Correlation analysis between changes in BDNF and TrK-B protein expression levels and improvement of cognitive function

Indicator	BDNF		TrK-B	
	r^2	P	r^2	P
Vocabulary learning	1.598	0.019	0.959	0.594
Story telling	1.495	0.038	1.187	0.251
Graphic copy	1.144	0.280	1.017	0.494
Line positioning	1.271	0.144	1.095	0.369
Picture naming	1.439	0.053	1.582	0.034
Semantic test	1.310	0.115	0.862	0.762
Digital breadth	1.855	0.004	1.423	0.079
Coding test	1.397	0.069	1.192	0.246
Vocabulary recall	1.353	0.090	1.283	0.160
Vocabulary recognition	1.170	0.246	1.348	0.116
Story memory	1.459	0.047	1.077	0.396
Graphic recognition	1.366	0.083	1.052	0.435
Immediate memory	1.496	0.037	1.142	0.305
Visual breadth	1.077	0.380	0.971	0.572
Speech function	1.118	0.316	1.267	0.173
Attention function	1.673	0.012	1.469	0.062
Delay memory	1.174	0.241	0.926	0.652
RBANS total score	1.402	0.067	1.140	0.307
RBANS conversion points	1.306	0.118	1.053	0.434

3 讨论

慢性精神分裂症患者由于长期住院、不接触社会, 很多患者残留阴性症状和认知功能障碍, 导致患者社会功能退缩。目前大多数医生比较注重精神分裂症患者的阳性症状, 使用抗精神病药物的治疗效果也相对较好, 但是对阴性症状和认知功能的重视程度还是不够, 药物治疗、物理治疗和心理治疗的效果也不理想。因此, 需要寻找切实有效的治疗方法, 给慢性精神分裂症的认知功能和阴性症状带来质的改变, 从而改善慢性精神分裂症患者的预后, 提高生活质量。

本研究重复测量方差分析结果显示, 治疗12周末CCRT组与HC组相比RBANS各维度评分差异有统计学意义 ($P=0.000$), CCRT组治疗12周末与基线期比较RBANS各维度评分差异有统计学意义 ($P=0.000$), HC组治疗前后RBANS各维度差异无统计学意义。提示慢性精神分裂症患者通过坚持CCRT, 可以显著降低精神分裂症患者认知功能的受损程度。本研究与既往国内外某些研究结果一致。目前国内关于CCRT对精神分裂症认知功能的疗效研究差不多有19项^[17], 结果均支持CCRT对精神分裂症认知功能障碍有显著疗效。截至2019年, 国外关于CCRT对精神分裂症认知功能影响的研究有40项, Reser等^[18]进行了meta分析, 在40篇文章中总共纳入1 681名精神分裂症患者执行CCRT, 约56%患者可以从获益。也有个别研究^[19]提示CCRT对精神分裂症的认知功能改善相比对照组并无显著效果。总结阴性结果的原因, 各个研究所采用的CCRT技术不同; 入组患者的年龄分布、临床症状、认知水平、病程长短等不同; 训练时长从25~120 min, 每周1~5次, 持续3~6个月不等; 认知功能评定工具如MCCB、威斯康星卡片分类测验 (Wisconsin Card Sort test, WCST)、WAIS、RBANS等也不尽相同, 这些因素都有可能研究结果不同。

CCRT组治疗12周末与基线期血浆BDNF ($t=-3.081, P=0.002$)、TrK-B ($t=-3.847, P=0.000$) 蛋白表达水平相比差异有统计学意义, 2组在治疗第12周末血浆BDNF ($t=2.753, P=0.007$)、TrK-B ($t=2.460, P=0.015$) 蛋白表达水平相比较差异有统计学意义。HC组治疗前后血浆BDNF、TrK-B蛋白表达差异无统计学意义。目前国内外研究者对CCRT产生疗效的原因尚未得出定论, 但提出了各种探索性的理论。Ramsay等^[20]研究发现认知矫正治疗的理论基础是神经可塑性 (neural plasticity, NP), 即神经系统为了主动适应和反映外界环境各种变化, 能够发生结构和功能的改变, 并且维持一段时间。NP具有主动性。脑科学研究告诉我们, 通过适当的刺激和训练, 大脑能极大地改变和重构自己, 变得更加高效^[21]。在处理信息、集中注意力、记忆、创造性思维、解决新问题方面更有效率。因此, NP需要适当的训练。CCRT正是基于该理论, 通过一系列训练, 教授患者学会用于解决问题的信息加工策略, 即提高监督注意系统能力, 改善认知功能^[22]。但NP很难通过简易的手段监测到, 所以需要找到方便监测的指标来反映NP的变化。Habtemariam等^[23]和Wang等^[24]研究表明神经营养因子, 尤其是脑源性神经营养因子BDNF及TrK-B在调节中枢和周围神经系统发育及成长中发挥重要作用, 能支持

神经元成活,促进神经元生长、分化及维持其功能。细胞培养及动物模型研究发现,BDNF与TrK-B能防止或抑制各种损害引起的神经元死亡,它们引起的分化反应可改变神经元的电生理性质和神经细胞的命运。低浓度的BDNF与TrK-B表达水平容易导致受损神经细胞无法及时修复,对大脑正常功能的维持不利。有研究指出,精神分裂症患者脑BDNF浓度与血浆BDNF浓度存在正相关^[25],血液中BDNF浓度可以反映脑中BDNF的表达水平^[26]。因此,血浆BDNF与TrK-B结合发挥生理作用,考虑与中枢神经系统突触可塑性有关。本研究通过一般线性模型分析发现BDNF蛋白表达水平的改变与词汇学习($r^2=1.598$, $P=0.019$)、故事复述($r^2=1.459$, $P=0.038$)、数字广度($r^2=1.855$, $P=0.004$)、故事回忆($r^2=1.459$, $P=0.047$)和注意功能($r^2=1.673$, $P=0.012$)的改善有显著相关性,TrK-B蛋白表达水平的改变与图画命名的改善有显著相关性($r^2=1.582$, $P=0.034$)。提示血浆BDNF与TrK-B表达水平可能作为预测部分认知功能情况

的指标之一。在精神分裂症康复期可以通过检测血浆BDNF与TrK-B表达水平,提前预知词汇学习、故事复述、数字广度、故事回忆、注意功能和图画命名在阳性症状缓解后的可能受损情况,便于提前制定认知功能康复方案时有的放矢。

综上所述,慢性精神分裂症患者在常规抗精神病药物治疗基础上辅以CCRT,可以有效地改善认知功能,其中词汇学习、故事复述、数字广度、故事回忆和注意功能的改善与血浆BDNF蛋白表达水平的改变显著相关,图画命名的改善与TrK-B蛋白表达水平的改变显著相关。本研究尚存在一些不足:首先,CCRT治疗12周后没有对认知功能进行定期随访,对后期认知功能的维持状况可能无法全面掌握;其次,在设置HC组的时候,应该加设无明显作用的计算机化活动作为对照,排除计算机化活动手段带来的偏倚。后期,可以通过优化治疗方案,深入探究CCRT治疗对精神分裂症的认知功能的疗效和相关机制。

参·考·文·献

- [1] Turetsky BI, Bilker WB, Siegel SJ, et al. Profile of auditory information-processing deficits in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2009, 165(1/2): 27-37.
- [2] Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function[J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(8): 1182-1191.
- [3] Iimori T, Nakajima S, Miyazaki T, et al. Effectiveness of the prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive profiles in depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease: a systematic review[J]. *Prog Neuro - Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 88: 31-40.
- [4] Rector NA, Beck AT. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2012, 200(10): 832-839.
- [5] 屈英,肖广荣,马永珩,等. 认知矫正治疗对慢性精神分裂症患者临床症状和社会功能的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(52): 10553-10556.
- [6] 谭淑平,邹义壮,王健,等. 认知矫正治疗慢性精神分裂症患者认知功能缺陷的随机对照研究[J]. *中华精神科杂志*, 2010, 43(3): 140-145.
- [7] Tan SP, Liu DT. A review of the Chinese literature on cognitive remediation in psychosis[J]. *Asian J Psychiatry*, 2016, 22: 129-134.
- [8] Fernandez-Gonzalo S, Turon M, Jodar M, et al. A new computerized cognitive and social cognition training specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder in early stages of illness: a pilot study[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 228(3): 501-509.
- [9] Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(9): 866-876.
- [10] Dickinson D, Tenhula W, Morris S, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(2): 170-180.
- [11] Ibrahim I, Tobar S, Fathi W, et al. Randomized controlled trial of adjunctive Valproate for cognitive remediation in early course schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 118: 66-72.
- [12] 王健,邹义壮,崔界峰,等. 韦氏成人智力量表第四版中文版的信度和结构效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27(9): 692-697.
- [13] Morice R, Delahunty A. Frontal/executive impairments in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 1996, 22(1): 125-137.
- [14] Randolph C, Tierney MC, Mohr E, et al. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1998, 20(3): 310-319.
- [15] 张保华,谭云龙,张五芳,等. 重复性成套神经心理状态测验的信度、效度分析[J]. *中国心理卫生杂志*, 2008, 22(12): 865-869.
- [16] Wilk CM, Gold JM, Bartko JJ, et al. Test-retest stability of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(5): 838-844.
- [17] 刘燕,沈辉,邓红玉,等. 精神分裂症认知矫正治疗新进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(7): 515-519.
- [18] Reser MP, Slikboer R, Rossell SL. A systematic review of factors that influence the efficacy of cognitive remediation therapy in schizophrenia[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2019, 53(7): 624-641.
- [19] Gomar JJ, Valls E, Radua J, et al. A multisite, randomized controlled clinical trial of computerized cognitive remediation therapy for schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2015, 41(6): 1387-1396.
- [20] Ramsay IS, MacDonald AW 3rd. Brain correlates of cognitive remediation in schizophrenia: activation likelihood analysis shows preliminary evidence of neural target engagement[J]. *Schizophr Bull*, 2015, 41(6): 1276-1284.
- [21] Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms[J]. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16(1): 27-34.
- [22] Eisenberg DP, Berman KF. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 258-277.
- [23] Habtemariam S. The brain-derived neurotrophic factor in neuronal plasticity and neuroregeneration: new pharmacological concepts for old and new drugs[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(6): 983-984.
- [24] Wang Q, Shao F, Wang WW. Region-dependent alterations in cognitive function and ERK1/2 signaling in the PFC in rats after social defeat stress[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 9870985.
- [25] Pillai A, Kale A, Joshi S, et al. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(4): 535-539.
- [26] Klein AB, Williamson R, Santini MA, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(3): 347-353.

[收稿日期] 2020-08-13

[本文编辑] 徐 敏

