

· 综 述 ·

精神分裂症患者执行功能损伤特点的研究进展

李梦蝶, 杨晓敏, 佟 靛, 鲍天昊*

(昆明医科大学附属精神卫生中心, 云南省精神病医院, 云南 昆明 650224)

*通信作者: 鲍天昊, E-mail: baotianhao@126.com)

【摘要】 为进一步研究精神分裂症患者认知功能障碍各子领域损伤的特点, 本文对执行功能这一子领域的损伤特点进行定性系统综述, 为深入研究精神分裂症患者各认知领域发生机制提供参考, 并为精神分裂症患者执行功能损伤提供临床诊疗指导。本综述将从精神分裂症患者执行功能损伤的评定方法、临床表现、与其他精神症状和其他认知功能障碍的关系、涉及机制和药物治疗等方面进行阐述。

【关键词】 精神分裂症; 执行功能; 认知功能; 发病机制; 治疗

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20200703001

Research progress on the characteristics of executive function impairment in schizophrenia patients

Li Mengdie, Yang Xiaomin, Tong Liang, Bao Tianhao*

(The Mental Health Center Affiliated to Kunming Medical University, The Mental Hospital of Yunnan, Kunming 650224, China)

*Corresponding author: Bao Tianhao, E-mail: baotianhao@126.com)

【Abstract】 In order to further study the characteristics of cognitive impairments across several cognitive domains in schizophrenia patients, this paper made a qualitative and systematic review on the characteristics of impairment in the sub-domains of executive function, which provided references for the in-depth study of the pathogenesis of various cognitive domains in schizophrenia, and provided advice for clinical diagnosis and treatment of executive function impairment in schizophrenia patients. Therefore, this review elaborated executive function impairment in schizophrenia patients one by one from the aspects of assessment methods, clinical manifestations, relationship with other mental symptoms and other cognitive disorders, mechanism and clinical treatment.

【Keywords】 Schizophrenia; Executive function; Cognitive function; Pathogenesis; Treatment

精神分裂症是一种慢性衰退性的, 以情感、认知和行为症状为特征的神经精神疾病, 约占世界人口的1%^[1]。精神分裂症患者认知功能障碍是当今的研究热点, 对认知功能障碍的早期识别与治疗面

临巨大挑战。Meisenzahl等^[2]认为, 对精神分裂症的诊断应考虑将认知功能障碍纳入其中。精神分裂症患者最重要的认知功能障碍是执行功能损伤^[3], 这可能是因为执行功能损伤发病年龄较早, 即早期执行功能困难是儿童或青少年发病的多种临床疾病的突出特征^[4-5], 并且执行功能是与精神分裂症长期缓解状态有关的认知领域^[6-7]。目前, 尽管已有部分学者^[8-9]对精神分裂症患者执行功能这一认知领域进行研究, 但仍缺乏对精神分裂症患者执行功能的特点进行系统阐述和归纳总结的相关文献。因此, 本定性系统综述通过汇总相关资料, 包括发病机制、临床特点以及药物治疗等, 从而为精神分裂症患者执行功能损伤的干预提供理论

基金项目: 国家自然科学基金项目(项目名称: miR-21/MACF1信号轴在机体运动改善TBI所致认知障碍过程中的机制研究; 项目编号: 81860236); 昆明市“春城拔尖人才”专项(项目名称: 基于经颅磁刺激对精神分裂症临床诊疗策略的创新研究); 昆明市卫生科技人才培养项目暨“十百千”工程项目(项目名称: microRNAs在自主运动对精神分裂症认知损害影响过程中的机制——从基础到临床; 项目编号: 2020-培养类别-00); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金(项目名称: miR-124-CREB-BCL2通路在自主跑轮运动改善精神分裂症小鼠认知损害中的机制研究; 项目编号: 2017FE467); 昆明市卫生计生委医药卫生科技计划项目(项目名称: 氯氮平所致血糖代谢异常生物学机制研究; 项目编号: 2018-03-09-004)

参考,进而促进伴有认知功能障碍的精神分裂症患者回归社会。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方数据库、PubMed和Web of science,对2017年1月-2020年7月国内外有关精神分裂症患者执行功能或认知功能的研究进行收集与归纳。分别对中文和英文数据库进行检索,中文检索以“精神分裂症”“执行功能”“认知功能”“发病机制”“抗精神病药”为主题词进行检索,英文检索以“Schizophrenia”“Executive Function”“Cognitive Dysfunction”“Mechanism”“Psychotropic Drugs”为主题词进行检索。中文检索式为:精神分裂症 and 执行功能+认知功能 and 机制+治疗;英文检索式为:(“Schizophrenia”OR“Schizophrenias”OR“schizophrenic disorders”OR“disorder schizophrenic”OR“disorders schizophrenic”OR“dementia praecox”)AND(“executive function”OR“executive functions”OR“executive functions”OR“functions executive”OR“executive control”OR“executive controls”OR“cognitive dysfunction”OR“cognitive dysfunctions”OR“dysfunction cognitive”OR“dysfunctions cognitive”OR“cognitive impairments”)AND(“Mechanism”)AND(“psychotropic drugs”OR“drugs psychotropic”OR“Psychopharmaceuticals”OR“psychoactive agents”)。

1.2 文献纳入排除标准

纳入标准:①研究对象为符合精神分裂症诊断标准的患者;②研究内容为精神分裂症患者执行功能或认知功能损伤,包括发病机制、临床特点和药物治疗等方面;③中英文文献;④文献观点、选题新颖。排除标准:①重复发表或重复检出的文献;②无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选与质量评估

由2名研究者独立对文献进行检索,再交叉审核,综合检出文献,若对是否纳入存在争议,征求指导老师的意见。并由2名研究者分别进行筛选及质量评估,通过阅读题目及摘要进行初步筛查,再通过阅读全文,严格按照纳入排除标准筛选符合要求的文献。

2 结果

2.1 纳入文献结果

初步检索共获取文献2772篇,其中英文文献1749篇,中文文献1023篇。通过排除重复文献、阅读文题和摘要,筛选出文献676篇;通过阅读全文,排除641篇细节内容不符合要求的文献,最终共纳入文献35篇。见图1。

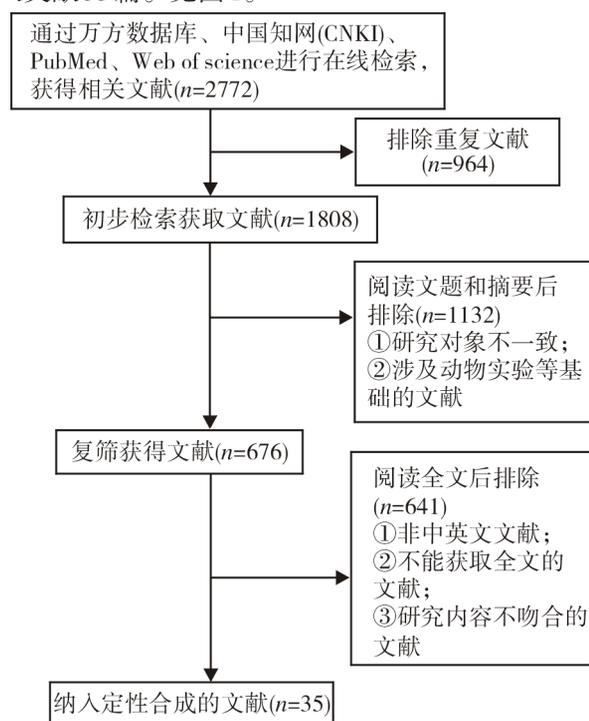


图1 文献检索流程图

2.2 执行功能的定义及评定方法

执行功能是指个体在完成复杂的任务时,能够有意识和有效地控制思维与行为,使认知系统能够协调有序地进行,进而实现既定目标的一系列高级认知能力。早期额叶损伤尤其是前额叶皮质(PFC)损伤是执行功能障碍重要的神经病理基础。随着医学技术的发展,已证实执行功能障碍可能涉及多个脑区域,包括前额叶、扣带前回、基底节、丘脑、小脑等均参与执行控制。

常规用于评定执行功能的神经心理学测验较多,如威斯康星卡片分类测验(WCST)、Stroop字色干扰测验、语词流畅性测验、连线测验、河内塔测验(TOH)、韦氏量表字母数字排序子测验(LNS)、数字广度测验(DST)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)。然而大多为广泛的认知功能测试,不具有特异性。WCST主要评定被试者额叶的执行功能和抽象思维能力,Marquine等^[10]认为WCST对执行功能评定具有较高的特异性。

2.3 执行功能损伤与精神分裂症症状的关系

数十年来,大多数学者对精神分裂症患者认知功能损伤与精神症状之间的关系持一致观点,即相比于精神分裂症患者的其他精神病性症状,认知功能损伤与阴性症状的关系似乎更密切。Ojeda 等^[11]对 165 例精神分裂症患者进行临床症状量表和神经认知量表评定,使用结构方程模型测量神经认知与临床症状的关系,结果表明患者的认知因素与阴性症状存在复杂的相互作用。Zhou 等^[12]对 75 例精神分裂症患者的临床试验结果显示,适当减少抗精神病药物剂量后,患者阳性症状未改善或恶化,但加工速度、工作记忆和阴性症状均得以改善。以上结果提示,精神分裂症患者的执行功能与阴性症状之间存在交互作用,二者往往同向改善或同向恶化。此外,精神分裂症患者执行功能可能随阴性症状的改善而改善,这将为临床治疗带来双重收益。

2.4 执行功能损伤与其他认知功能的关系

国内外学者在神经解剖及生物遗传学等方面的研究显示,精神分裂症患者的执行功能、注意力和记忆力三者之间相互关联。

2.4.1 执行功能与注意力

Penadés 等^[13]的荟萃分析显示,5-羟色胺转运蛋白(5-HTT)基因多态性与执行功能和持续性注意力之间存在显著关联,即纯合子(L/L)等位基因携带者表现出更好的执行功能和更差的注意力,而S基因携带者则表现出更好的持续注意力。提示执行功能和注意力两大认知领域可能受同一基因组调控,并相互影响、相互制约。

2.4.2 执行功能与记忆力

研究表明,精神分裂症患者都存在一定的记忆损伤,并且这种损伤是广泛的,而不是选择性的。执行功能和记忆功能往往是研究者主要关注的两大认知领域,且二者存在交互作用。在精神分裂症患者执行功能损伤中,工作记忆可能是最明显的认知损伤^[14-15],工作记忆障碍涉及左、右额叶极区和颞叶内区、海马区等多个脑区域^[16-17]。作为大脑中主要的谷氨酸转运蛋白,兴奋性氨基酸转运蛋白2(EAAT2)主要在星形胶质细胞中表达,星形胶质细胞的丢失或死亡会导致短期记忆、空间参考学习和长期记忆的早期缺陷;若神经元EAAT2丢失,则导致迟发性空间参考长期记忆的缺陷,并在一定程度上影响工

作记忆^[18]。因此,执行功能和记忆功能之间的关系密不可分。

2.5 精神分裂症患者执行功能损伤的发病机制

2.5.1 遗传学方面

Nkam 等^[19]探讨多巴胺受体(DRD2)基因的四个单核苷酸多态性(SNPs)(rs6275、rs6277、rs2242592和rs1800497)和儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因(COMT)中的两个SNPs(rs4680和rs165599)与精神分裂症患者的选择性注意和执行功能之间的相互作用,结果表明DRD2基因rs6275与精神分裂症的选择性注意障碍有关,提示多巴胺基因在精神分裂症患者的认知功能障碍中起重要作用。Alshammari 等^[20]动物模型研究显示,纤维母细胞生长因子14(Fgf14)的基因缺失导致海马CA1区的小清蛋白(parvalbumin, PV)间神经元丢失,作为认知功能的关键区域,其细胞表型与谷氨酸脱羧酶67(GAD67)和泡状GABA转运蛋白(VGAT)表达下降有关,同时也与海马CA1抑制回路中断、体内伽马频率振荡降低和工作记忆受损相关,提示认知过程高度依赖于脑γ-氨基丁酸(GABA)间神经元功能的完整性。同时,PV间神经元的功能降低和皮层回路中GABA能突触的破坏导致与认知障碍相关的网络活动不同步。Han 等^[21]对神经前体细胞表达的发育下调蛋白4(NEdd4)基因与精神分裂症患者认知功能障碍之间的关系进行研究,结果表明NEdd4基因中rs2303579和rs62043855的多态性与认知功能障碍有关,提示NEdd4基因的变异会影响精神分裂症患者的认知功能。

2.5.2 神经生化方面

精神分裂症患者的多巴胺(DA)能神经传递和功能均存在异常。Rao 等^[22]选取13例未服药精神分裂症患者和13名健康志愿者,使用正电子发射断层扫描(PET)检查前扣带皮层(ACC)和背外侧前额叶皮质(DLPFC)中的DA释放情况。结果显示,相比于健康志愿者,精神分裂症患者在执行认知任务时ACC和DLPFC的DA释放降低,提示大脑ACC和DLPFC区域DA的释放降低或过度消耗可能与执行功能损伤相关。Cai 等^[23]研究表明,在精神分裂症患者前额叶皮层和血液中发现的细胞因子和细胞间粘附分子-1(ICAM1)的增加可能与认知功能障碍有关,即可溶性ICAM1的升高与言语记忆功能呈负相关。以上研究提示,前额叶皮层(PFC)是精神分

裂症发病的重要解剖学基础,其神经递质或细胞因子等内环境的变化引发了精神分裂症阳性症状、阴性症状和认知功能损伤,因此,对精神分裂症患者予以药物或物理治疗以改变脑内神经递质浓度可能有助于控制其精神症状,并在一定程度上改善认知功能。

2.5.3 神经心理学基础

执行功能是一组神经认知技能,要求个体不断学习和调整以适应新的环境及变化,并采取行动以实现复杂的社会功能,通常包括抑制性控制、工作记忆和认知灵活性^[5]。执行功能分为“冷”执行功能和“热”执行功能。“冷”执行功能是在情绪相对中性、冷静的情绪下执行任务,其生理结构主要位于PFC;“热”执行功能是在积极、热情的情绪下执行任务,更多涉及腹侧PFC^[24]。再一次证实PFC在认知功能尤其是执行功能中的重要地位。Schonert-Reichl等^[25]研究表明,正念冥想可以提高执行功能,其结合了认知训练的各个方面和情绪调节,可作为临床改善患者执行功能的辅助治疗。

2.5.4 其他

精神分裂症患者认知功能损害的可能机制牵涉广泛。Hindocha等^[26]采用随机、双盲、安慰剂对照的交叉设计方法对40例自愿使用大麻的精神分裂症患者进行研究,结果表明,大麻中导致精神分裂症患者认知功能损害的主要成分是9-四氢大麻酚(THC),而大麻二酚(CBD)则被发现具有保护认知功能的作用,这一发现或许可以为精神分裂症患者认知功能损伤的治疗提供新的选择。Montalvo等^[27]对门诊精神分裂症患者的血浆中糖化血红蛋白(HbA1c)水平与认知功能的关系进行研究,结果显示,相比于健康对照组,精神分裂症患者HbA1c水平更高,说明HbA1c水平与执行功能、视觉记忆和注意力等认知功能存在负相关,提示血浆中HbA1c水平或许可作为精神分裂症患者认知功能损伤或执行功能损伤的客观指标。

2.6 精神分裂症患者认知功能损伤的药物疗法

自氯丙嗪问世以来,抗精神病药在精神分裂症的治疗中一直占据主导地位。然而,研究认为,相比于第一代抗精神病药,看似安全、有效的第二代抗精神病药对精神分裂症患者认知功能的改善似乎也未达到令人满意的疗效^[28-30]。因此,改善认知

功能损伤的新药研发面临更多挑战^[31]。精神分裂症是一种多基因、多神经递质系统障碍的复杂性神经精神疾病^[32]。故许多研究人员致力于从遗传学、神经生物学和病理生理学等方面进行大量研究^[33-35]。

精神分裂症多基因性表明其在生物学上的异质性,Matsumoto等^[36]试图从全基因组外显子组测序和单核苷酸多态性识别独特亚组,以期为研发新药寻找思路。在国外^[37],虽然已经研究了许多机理的化合物,但目前新研发的药物仍需要与多巴胺D₂受体相互作用,DA受体拮抗剂新型制剂的预期益处似乎对认知功能改善的结局并不可观。为此,Byers等^[38]提出,新型儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂可以作为一种认知增强剂,并通过测量脑脊液(CSF)和额叶皮质中细胞外液(ECF)中DA代谢产物的浓度变化,如高香草酸(HVA)的减少和3,4-二羟基苯基乙酸(DOPAC)的增加,来证明COMT抑制剂对DA能功能的调节作用,进而改善认知功能并提高认知功能的灵活性。

3 总结与展望

对精神分裂症患者执行功能损伤的研究具有重大的理论及实践意义,有助于进一步了解精神分裂症患者认知功能障碍子领域的发病机制及个体特异性情况,从而更详尽地揭示神经-认知-心理机制,为改善患者认知功能各领域的损伤提供个体化诊疗建议。在实践中,研究精神分裂症患者执行功能损伤也可为神经系统疾病、免疫类疾病及其他引起认知功能损伤尤其是执行功能损伤的疾病的治疗提供参考建议。研究表明,精神分裂症的高危儿童也同样存在执行功能损伤^[39],提示对于存在精神分裂症发病风险的儿童进行早期识别及干预,有助于在一定程度上改善精神残疾高发率的情况。

参考文献

- [1] Li P, Snyder GL, Vanover KE. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: past, present and future [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(29): 3385-3403.
- [2] Meisenzahl E, Walger P, Schmidt SJ, et al. Early recognition and prevention of schizophrenia and other psychoses [J]. *Nervenarzt*, 2020, 91(1): 10-17.
- [3] Gobbi E, Cotelli M, Manenti R, et al. Neuropsychological features in patients with severe mental disorders and risk of violence: a prospective multicenter study in Italy [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 289: 113027

- [4] Shi R, Sharpe L, Abbott M. A meta-analysis of the relationship between anxiety and attentional control [J]. *Clin Psychol Rev*, 2019, 72: 101754.
- [5] Zelazo PD. Executive function and psychopathology: a neurodevelopmental perspective [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2020, 16: 431-454.
- [6] Johansson M, Hjärthag F, Hellidin L. Cognitive markers related to long-term remission status in schizophrenia spectrum disorders [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 289: 113035.
- [7] Baliga SP, Kamath RM, Kedare JS. Subjective cognitive complaints and its relation to objective cognitive performance, clinical profile, clinical insight, and social functioning in patients of schizophrenia: a cross-sectional study [J]. *Indian J Psychiatry*, 2020, 62(2): 178-185.
- [8] Yang YJ, Luo T, Zhao Y, et al. Altered insulin-like growth factor-2 signaling is associated with psychopathology and cognitive deficits in patients with schizophrenia [J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0226688.
- [9] 付春风.精神分裂症患者执行功能康复性评价分析[J].双足与保健,2018,27(11):59-60.
- [10] Marquine MJ, Yassai-Gonzalez D, Perez-Tejada A, et al. Demographically adjusted normative data for the Wisconsin Card Sorting Test-64 item: Results from the Neuropsychological Norms for the U. S.-Mexico Border Region in Spanish (NP-NUMBRS) project [J]. *Clin Neuropsychol*, 2020: 1-17.
- [11] Ojeda N, Sánchez P, Gómez-Gastiasoro A, et al. An outcome prediction model for schizophrenia: a structural equation modelling approach [J]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 2019, 12(4): 232-241.
- [12] Zhou Y, Li G, Li D, et al. Dose reduction of risperidone and olanzapine can improve cognitive function and negative symptoms in stable schizophrenic patients: a single-blinded, 52-week, randomized controlled study [J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(5): 524-532.
- [13] Penadés R, Bosia M, Catalán R, et al. The role of genetics in cognitive remediation in schizophrenia: a systematic review [J]. *Schizophr Res Cogn*, 2020, 19: 100146.
- [14] Liu XL, Ranganath C, Hsieh LT, et al. Task-specific disruptions in theta oscillations during working memory for temporal order in people with schizophrenia [J]. *J Cogn Neurosci*, 2020: 1-14.
- [15] Doebel S. Rethinking executive function and its development [J]. *Perspect Psychol Sci*, 2020, 15(4): 942-956.
- [16] 昌凡, 李豪喆, 张盛宇, 等. 基于 fNIRS 技术检测脑外伤所致轻度认知功能障碍者工作记忆 [J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1): 52-60.
- [17] Weeks JC, Grady CL, Hasher L, et al. Holding on to the past: older adults show lingering neural activation of no-longer-relevant items in working memory [J]. *J Cogn Neurosci*, 2020: 1-17.
- [18] Sharma A, Kazim SF, Larson CS, et al. Divergent roles of astrocytic versus neuronal EAAT2 deficiency on cognition and overlap with aging and Alzheimer's molecular signatures [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(43): 21800-21811.
- [19] Nkam I, Ramoz N, Breton F, et al. Impact of DRD2/ANKK1 and COMT polymorphisms on attention and cognitive functions in schizophrenia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170147.
- [20] Alshammari TK, Alshammari MA, Nenov MN, et al. Genetic deletion of fibroblast growth factor 14 recapitulates phenotypic alterations underlying cognitive impairment associated with schizophrenia [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(5): e806.
- [21] Han C, Cui K, Bi X, et al. Association between polymorphism of the NEDD4 gene and cognitive dysfunction of schizophrenia patients in Chinese Han population [J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 405.
- [22] Rao N, Northoff G, Tagore A, et al. Impaired prefrontal cortical dopamine release in schizophrenia during a cognitive task: a [11C] FLB 457 positron emission tomography study [J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(3): 670-679.
- [23] Cai HQ, Weickert TW, Catts VS, et al. Altered levels of immune cell adhesion molecules are associated with memory impairment in schizophrenia and healthy controls [J]. *Brain Behav Immun*, 2020.
- [24] Nejati V, Salehinejad MA, Nitsche MA. Interaction of the left dorsolateral prefrontal cortex (l-DLPFC) and right orbitofrontal cortex (OFC) in hot and cold executive functions: evidence from transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Neuroscience*, 2018, 369: 109-123.
- [25] Schonert-Reichl KA, Oberle E, Lawlor MS, et al. Enhancing cognitive and social-emotional development through a simple-to-administer mindfulness-based school program for elementary school children: a randomized controlled trial [J]. *Dev Psychol*, 2015, 51(1): 52-66.
- [26] Hindocha C, Freeman TP, Schafer G, et al. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(3): 325-334.
- [27] Montalvo I, González-Rodríguez A, Cabezas Á, et al. Glycated haemoglobin is associated with poorer cognitive performance in patients with recent-onset psychosis [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 455.
- [28] Duinen MV, Reneerkens OA, Lambrecht L, et al. Treatment of cognitive impairment in schizophrenia: potential value of phosphodiesterase inhibitors in prefrontal dysfunction [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(26): 3813-3828.
- [29] Arce E, Balice-Gordon R, Duvvuri S, et al. A novel approach to evaluate the pharmacodynamics of a selective dopamine D1/D5 receptor partial agonist (PF-06412562) in patients with stable schizophrenia [J]. *J Psychopharmacol*, 2019, 33(10): 1237-1247.
- [30] Orsolini L, De Berardis D, Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020: 1-17.

- [31] DeMartinis N 3rd, Lopez RN, Pickering EH, et al. A proof-of-concept study evaluating the phosphodiesterase 10A inhibitor PF-02545920 in the adjunctive treatment of suboptimally controlled symptoms of schizophrenia [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2019, 39(4): 318-328.
- [32] Al-Nema MY, Gaurav A. Phosphodiesterase as a target for cognition enhancement in schizophrenia [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020.
- [33] Verdoux H, Quiles C, Bon L, et al. Impact of anticholinergic load on functioning and cognitive performances of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers [J]. *Psychol Med*, 2020: 1-9.
- [34] Ahnaou A, Broadbelt T, Biermans R, et al. The phosphodiesterase-4 and glycine transporter-1 inhibitors enhance in vivo hippocampal theta network connectivity and synaptic plasticity, whereas D-serine does not [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 197.
- [35] Terry AV, Callahan PM. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors as therapeutic targets in schizophrenia: update on animal and clinical studies and strategies for the future [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 170: 108053.
- [36] Matsumoto M, Walton NM, Yamada H, et al. The impact of genetics on future drug discovery in schizophrenia [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12(7): 673-686.
- [37] Wang SM, Han C, Lee SJ, et al. Investigational dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(6): 687-698.
- [38] Byers S, Buchler IP, DePasquale M, et al. Novel, non-nitrocatechol catechol-O-methyltransferase inhibitors modulate dopamine neurotransmission in the frontal cortex and improve cognitive flexibility [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020.
- [39] Grover S, Sahoo S, Nehra R. A comparative study of childhood/adolescent and adult onset schizophrenia: does the neurocognitive and psychosocial outcome differ? [J]. *Asian J Psychiatr*, 2019, 43: 160-169.

(收稿日期:2020-07-23)

(本文编辑:陈霞)

(上接第 341 页)

参考文献

- [1] 黄悦琦, 洪武, 邱美慧, 等. 中国双相情感障碍不同躁狂发作亚型危险因素的现状调查 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(12): 927-932.
- [2] Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey [J]. *Lancet*, 2009, 373(9680): 2041-2053.
- [3] Hajda M, Kamaradova D, Prasko J. Self-stigma, treatment adherence, and medication discontinuation in patients with bipolar disorders in remission—a cross-sectional study [J]. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*, 2015, 57(1): 6-11.
- [4] 胡坚强, 张文武, 徐银儿, 等. 社区维持治疗期双相障碍患者的服药依从性调查 [J]. *现代实用医学*, 2013, 25(12): 1354-1355.
- [5] Hawke LD, Parikh SV, Michalak EE. Stigma and bipolar disorder: a review of the literature [J]. *J Affect Disorders*, 2013, 150(2): 181-191.
- [6] 李茂生, 邬志美. 我国重性精神疾病患者病耻感问题及对策分析 [J]. *中国医学伦理学*, 2017, 30(3): 383-387.
- [7] Levy B, Tsoy E, Brodt M, et al. Stigma, social anxiety, and illness severity in bipolar disorder: implications for treatment [J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2015, 27(1): 55-64.
- [8] Karambelkar SS, Panchal BN, Vala AU. A study of experiences of stigma and discrimination in patients with schizophrenia and bipolar mood disorder [J]. *Indian J Psychiat*, 2016, 32(2): 143-148.
- [9] Wolkenstein L, Meyer TD. Attitudes of young people toward depression and mania [J]. *Psychol Psychother*, 2008, 81(1): 15-31.
- [10] 曾庆枝, 何燕玲, 田泓, 等. 精神病患者病耻感评估量表的初步编制 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23(9): 634-637, 642.
- [11] 徐晖. 精神分裂症患者病耻感及其与服药依从性关系的研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- [12] 高萍. 精神分裂症患者病耻感与其就医行为的相关性研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2016.
- [13] 马兆峰. 抑郁症患者的病耻感与社会功能、服药依从性的相关研究 [J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2016, 38(6): 421-424.
- [14] Lembke A, Ketter TA. Impaired recognition of facial emotion in mania [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(2): 302-304.
- [15] Bates JA, Whitehead R, Bolge SC, et al. Correlates of medication adherence among patients with bipolar disorder: results of the bipolar evaluation of satisfaction and tolerability (BEST) study: a nationwide cross-sectional survey [J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2010, 12(5): 333-338.
- [16] González-Pinto A, Reed C, Novick D, et al. Assessment of medication adherence in a cohort of patients with bipolar disorder [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2010, 43(7): 263-270.
- [17] Morselli PL, Elgie R. GAMIAN-Europe/BEAM survey I - Global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders [J]. *Bipolar Disord*, 2003, 5(4): 265-278.
- [18] Strauss JL, Johnson SL. Role of treatment alliance in the clinical management of bipolar disorder: stronger alliances prospectively predict fewer manic symptoms [J]. *Psychiatry Res*, 2006, 145(2-3): 215-223.
- [19] 叶嘉恩, 林莲琴, 山赞, 等. 缓解期双相情感障碍患者社会功能的相关研究 [J]. *中国现代医生*, 2018, 56(1): 88-91.

(收稿日期:2020-06-10)

(本文编辑:吴俊林)