

工作记忆缺陷在首发精神分裂症早期诊断中的作用

李璇子¹, 余生林¹, 邝启杰¹, 毕泰勇², 宗昆仑¹, 邓畅杰¹, 郑英君^{1*}

(1. 广州医科大学附属脑科医院, 广东 广州 510370;

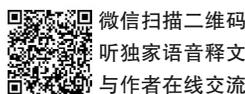
2. 遵义医科大学管理学院, 贵州 遵义 563006

*通信作者: 郑英君, E-mail: brainzheng@163.com)

【摘要】目的 探讨在不同认知负荷下首发精神分裂症患者的工作记忆损伤及其与症状学和社会功能的关系, 为精神分裂症的早期诊断提供参考。**方法** 纳入 2016 年 9 月-2017 年 7 月在广州医科大学附属脑科医院门诊就诊且符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-IV) 精神分裂症诊断标准的首发精神分裂症患者 32 例, 同时纳入健康人员 35 例作为对照组, 采用阳性和阴性症状量表(PANSS)及个体和社会功能量表(PSP)对患者组的临床症状进行评估, 两组均完成面孔和房屋的延迟匹配样本任务, 测量其视觉工作记忆, 分析其与临床症状的相关性。**结果** 精神分裂症患者的面孔和房屋工作记忆均受损(F 均 >16 , $P<0.01$)。在房屋工作记忆的准确性上, 患者组和对照组之间的差异随记忆负荷增大而减小(F 均 >9 , $P<0.01$)。患者组工作记忆的表现与病程、症状严重程度、抗精神病药物剂量无相关性($P>0.05$)。**结论** 首发精神分裂症患者存在视觉工作记忆缺陷, 而面孔工作记忆缺陷不易受认知负荷的影响, 可能可作为精神分裂症早期诊断的依据之一。

【关键词】 认知负荷; 视觉工作记忆; 面孔认知; 首发精神分裂症

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/scjsws20200724001

Study of working memory deficit on the diagnosis of first-episode schizophrenia

Li Xuanzi¹, She Shenglin¹, Kuang Qijie¹, Bi Taiyong², Zong Kunlun¹, Deng Chanjie¹, Zheng Yingjun^{1*}

(1. The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China;

2. School of Management, Zunyi Medical University, Guizhou 563006, China

*Corresponding author: Zheng Yingjun, E-mail: brainzheng@163.com)

【Abstract】 Objective To explore the working memory deficit of first-episode schizophrenia patients perceived different cognitive loads, and to analyze its relationship with symptomatology and social function, so as to provide reference for early diagnosis of schizophrenia. **Methods** 32 outpatients with first-episode schizophrenia in the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University from September 2016 to July 2017 who met the diagnostic criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) were recruited, meanwhile, another 35 healthy individuals were also enrolled as control group. Patients were assessed using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Personal and Social Performance scale (PSP). The visual working memory of all selected subjects was assessed by completing delayed match-to-sample tasks consisted of pairs of faces and houses. Then the correlation analysis was used to elucidate the relationship between the visual working memory and clinical symptoms of patients. **Results** Schizophrenic patients had impaired working memory for faces and houses ($F>16$, $P<0.01$). The difference in accuracy of house working memory between patients and healthy controls was gradually narrowed with the increase of memory loads ($F>9$, $P<0.01$). The performance of working memory in patient group was not correlated with course of disease, severity of symptoms, or dose of antipsychotic drugs ($P>0.05$). **Conclusion** First-episode schizophrenia patients have visual working memory deficit, in which face working memory deficits are not affected by cognitive load, so it may be one of the basis for early diagnosis of schizophrenia.

【Keywords】 Cognitive load; Visual working memory; Face perception; First-episode schizophrenia

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目名称: 在“鸡尾酒会”环境下精神分裂症患者言语识别能力障碍的心理和神经机制, 项目编号: 81671334); 广州市卫生健康委员会西医类—一般引导项目(项目名称: 精神分裂症视觉失匹配负波事件相关电位及视觉任务下加工缺损特征, 项目编号: 20191A011041); 广州市科学研究计划项目(项目名称: 精神分裂症面孔情绪认知障碍的神经机制研究, 项目编号: 201904010267)

精神分裂症是一种伴有多重认知功能障碍的复杂疾病, 其认知功能障碍包括注意力、记忆力、执行功能等方面受损。已有研究者对既往研究进行元分析发现, 精神分裂症患者所有通道的工作记忆均出现损伤^[1]。但有关精神分裂症患者对不同刺激

的工作记忆(如面孔)的研究相对较少,且记忆负荷对患者工作记忆损伤的影响尚不清楚。当前对精神分裂症患者面孔加工的研究主要集中在面孔知觉、面孔情绪、身份的匹配和识别等低水平认知功能上^[2-4]。而既往研究也表明,精神分裂症患者的面孔认知加工受损,一项 MRI 研究显示,精神分裂症患者梭状回的灰质体积较健康对照组小,对面孔刺激的神经反应弱于健康对照组^[5];事件相关电位研究显示,精神分裂症患者对面孔刺激的 N170 波幅下降,提示其面孔加工受损^[6]。虽然目前有大量研究提示面孔认知障碍可能是精神分裂症的特异性认知标记^[5-7],但还不确定精神分裂症患者的工作记忆缺陷是否与面孔加工有关。本课题组既往使用视觉搜索范式的研究结果显示,首发精神分裂症患者对面孔身份和面孔情绪的搜索准确率低于对照组^[8]。但该实验样本量较小,且视觉搜索任务关注的是面孔刺激的注意加工,侧重于注意力方面的认知损伤,而对记忆的检测需要使用匹配样本范式^[9]。故本研究扩大样本量,且仅纳入首发精神分裂症患者,以避免抗精神病药物蓄积和疾病慢性化等因素对研究结果的混淆。使用延迟匹配样本范式(delayed matching-to-sample tasks, DMTS)检测首发精神分裂症患者的面孔工作记忆是否受损及其与工作记忆负荷的关系,探讨工作记忆在精神分裂症早期诊断中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

研究纳入 2016 年 9 月-2017 年 7 月在广州医科大学附属脑科医院(广州市惠爱医院)门诊就诊的首发精神分裂症患者 32 例,入组标准:①年龄 18~50 岁,受教育年限 ≥ 9 年;②符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)中精神分裂症的诊断标准;③总病程 ≤ 2 年,规律服用抗精神病药物时间少于 2 个月;④半年内未接受过电休克治疗;⑤视力或矫正视力正常。排除标准:①合并其他躯体疾病或神经性疾病;②存在药物滥用或成瘾。同期通过海报招募正常对照被试 35 例。入组标准:①年龄 18~50 岁,且性别、年龄及受教育年限与患者组匹配;②无任何符合 DSM-IV 轴 I 诊断

的疾病史;③未使用过对中枢神经系统有影响的药物;④视力或矫正视力正常。排除标准:①患有重大躯体疾病或神经性疾病;②存在药物滥用或成瘾。本研究经过广州医科大学附属脑科医院伦理委员会审核批准,所有受试者均已签署知情同意书。

1.2 评定工具

采用自制一般情况调查表收集患者组与对照组的一般人口学资料,包括性别、年龄、受教育年限等。

采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)^[10]评估首发精神分裂症患者的精神病性症状。该量表共 33 个条目,其中 30 个条目组成三个分量表,包括阳性症状分量表(7 个条目),阴性症状分量表(7 个条目)和一般精神病性症状分量表(16 个条目)。另外 3 个条目是评估攻击危险性的补充项目。该量表采用李科特 7 级评分,从 1(无症状)到 7(极重度),评分越高表明症状越严重。经过临床测试, PANSS 具有良好的信度和效度^[11]。

采用个体和社会功能量表(Personal and Social Performance scale, PSP)^[12]评估首发精神分裂症患者的社会功能,总评分范围 0~100 分,71~100 分表示患者社会功能和人际交往无困难或有轻微困难,31~70 分表示患者社会功能和人际交往能力有不同程度的受损,30 分以下表示患者社会功能及人际交往能力低下。PSP 中文版由司天梅等^[13]完成翻译并于 2006 年通过信度和效度测试后开始广泛地应用于临床研究。

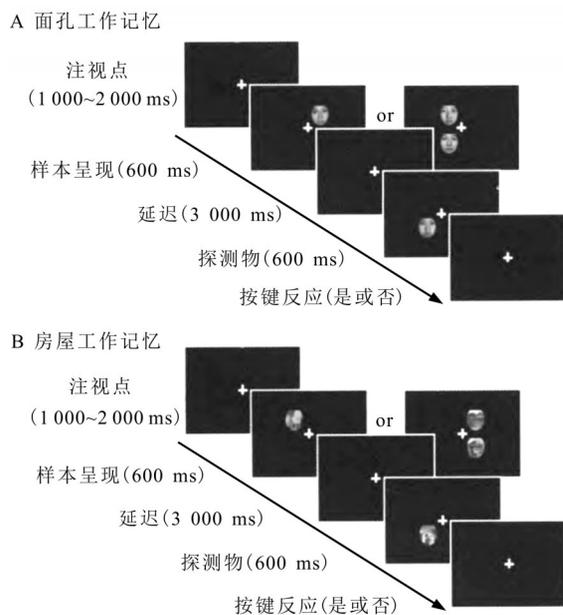
1.3 研究方法

1.3.1 实验材料

从中国面孔情绪图片系统(Chinese Facial Affective Picture System, CFAPS)^[14]中选出 64 个中性表情面孔,男女各 32 张。将所有面孔的外部特征(头发、耳朵和脸部轮廓)裁剪掉,所有图片大小保持一致,200 \times 250 像素,每张图片的亮度和对比度通过 Photoshop 软件匹配。通过搜索引擎从互联网上选择 64 张房屋图片。所有图片都转换为灰度图,大小与面孔图片一致,且亮度和对比度也相匹配。

1.3.2 实验程序

被试静坐于屏蔽外界声音和光线刺激的实验室中,眼睛与刺激呈现屏幕的距离为 85 cm,完成延迟匹配样本任务以测量其视觉工作记忆。实验任务包含两部分:第一部分采用面孔作为刺激材料,第二部分采用房屋作为刺激材料。两部分实验仅在刺激材料上存在差异,实验程序设置完全一致。每个试次时,在视野中随机的 1 个或 2 个位置呈现刺激图片 600 ms(若为面孔刺激,则目标面孔性别一致),此后间隔 3000 ms,要求被试在这段时间内保持对刺激图片的记忆。随后在屏幕中央呈现一张图片 600 ms 作为探测刺激,被试需快速判断该刺激是否与记忆刺激一致,若一致则按“N”键,不一致则按“M”键。被试作出反应后才能进入下一个试次。正式实验开始前,被试在指导下进行练习直至确保其了解实验任务。每个被试需完成 6 个组块的实验任务,每一个组块包括 40 个试次,其中 3 个组块的实验刺激为面孔,另外 3 个组块的实验刺激为房屋。每个组块中一半试次需记忆 1 个刺激(低负荷),另一半试次需记忆 2 个刺激(高负荷)。实验过程见图 1。



注:图 1A 为面孔工作记忆任务示意图;
图 1B 为房屋工作记忆任务示意图
图 1 实验过程示意图

1.4 统计方法

采用 SPSS 19.0 进行统计分析,首先,对患者组和对照组的人口学资料进行独立样本 *t* 检验和 χ^2 检验。其次,导出行为实验数据后,剔除实验中反应

时超过 3 秒的试次,然后以准确率和反应时为因变量进行 2(组别:患者组/对照组) \times 2(任务类型:面孔/房屋) \times 2(记忆负荷:低/高)的重复测量方差分析,其中组别为组间变量,任务类型和记忆负荷为组内变量。最后,将患者组的临床症状评分与面孔和房屋的工作记忆能力进行 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组被试一般人口学资料和患者组临床资料

两组被试的性别、利手、年龄和受教育年限差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 患者组与对照组一般资料、治疗情况和量表评分比较

项 目	患者组 (n=32)	对照组 (n=35)	χ^2/t	P
性别(男/女)	17/15	18/17	0.019	0.890
利手(右/左)	30/2	33/2	0.009	0.926
年龄(岁)	25.0 \pm 6.7	24.4 \pm 5.0	0.418	0.677
受教育年限(年)	11.2 \pm 3.2	11.8 \pm 3.1	-0.795	0.429
病程(月)	8.7 \pm 7.2	-	-	-
抗精神病药物 剂量(mg)	217.4 \pm 230.4	-	-	-
PANSS 总评分	65.6 \pm 15.0	-	-	-
阳性症状	17.6 \pm 5.1	-	-	-
阴性症状	13.7 \pm 4.1	-	-	-
一般症状	34.3 \pm 8.6	-	-	-
PSP 总评分	55.4 \pm 15.3	-	-	-

注:抗精神病药物剂量换算为氯丙嗪当量;PANSS,阳性和阴性症状量表;PSP,个体和社会功能量表

2.2 两组行为学比较

与对照组相比,首发精神分裂症患者在房屋和面孔工作记忆任务上的准确率均较低,反应时更长。事后检验结果显示,在房屋工作记忆低负荷情况下,患者组和对照组准确率差异较大,差异有统计学意义($I-J=0.123, P<0.01$);高负荷情况下,患者组和对照组准确率差异较小,差异有统计学意义($I-J=0.058, P=0.010$)。见表 2。

对准确率的结果进行 2(组别:患者组/对照组) \times 2(任务类型:面孔/房屋) \times 2(记忆负荷:低/高)的重复测量方差分析。结果显示,组别、任务类型和记忆负荷之间存在三重交互作用 [$F_{(1,65)}=5.265, P=0.025$]。面孔任务中,记忆负荷和组别之间不存在交互作用($P>0.05$)。记忆负荷和组别的主效应之间存在交互作用(F 均 $>16, P<0.01$);在房屋任务

中,记忆负荷和组别存在交互作用 [$F_{(1,65)}=7.388, P=0.008$]。对反应时的结果进行 2(组别:患者组/对照组)×2(任务类型:面孔/房屋)×2(记忆负荷:低/高)重复测量方差分析。组别、任务类型和记忆负

荷之间不存在三重交互作用 [$F_{(1,65)}=0.300, P=0.586$]。组别、任务类型、记忆负荷两两之间不存在交互作用 ($F<2.3, P>0.1$),记忆负荷和组别的主效应之间具有交互作用 (F 均 $>9, P<0.01$)。见表 3。

表 2 工作记忆测试结果($\bar{x}\pm s$)

项 目	准确率		反应时(s)	
	患者组	对照组	患者组	对照组
面孔工作记忆任务				
低负荷	0.777±0.128	0.876±0.114	0.723±0.262	0.542±0.197
高负荷	0.617±0.092	0.705±0.071	0.806±0.276	0.648±0.212
房屋工作记忆任务				
低负荷	0.778±0.154	0.901±0.106	0.703±0.277	0.515±0.201
高负荷	0.645±0.090	0.703±0.092	0.772±0.275	0.625±0.179

表 3 重复测量方差分析

项 目	F	P
准确率		
任务类型	3.520	0.065
记忆负荷	251.950	<0.010
组别	16.676	<0.010
任务类型*记忆负荷	<0.010	0.997
任务类型*组别	0.033	0.856
记忆负荷*组别	3.233	0.077
任务类型*记忆负荷*组别	5.265	0.025
反应时		
任务类型	3.580	0.063
记忆负荷	78.562	<0.010
组别	9.549	0.003
任务类型*记忆负荷	0.124	0.726
任务类型*组别	0.004	0.948
记忆负荷*组别	2.282	0.136
任务类型*记忆负荷*组别	0.300	0.586

3 讨 论

既往多项研究显示,精神分裂症患者的工作记忆功能受损^[1-2],但不同刺激的工作记忆缺陷之间是否存在差异仍未有统一结论。本研究通过延迟匹配样本任务检查精神分裂症患者和对照组的视觉工作记忆能力,探索精神分裂症患者在在工作记忆前是否存在编码面孔刺激的缺陷,从而导致其面孔工作记忆缺陷更严重。本研究结果显示,与对照组相比,首发精神分裂症患者在房屋和面孔工作记忆任务上的准确率均较低,反应时更长,表明其面孔和房屋工作记忆均受损,与既往研究结果一致,精神分裂症患者在多种任务中均存在工作记忆缺陷^[1-4]。提示精神分裂症患者的工作记忆缺陷是普遍存在而并不受任务的影响。

2.3 患者组工作记忆表现与症状评分的相关性

Pearson 相关分析结果显示,患者组在面孔及房屋工作记忆任务中的准确率与反应时表现与病程、症状评分和抗精神病药物剂量无相关性 (P 均 >0.05)。见表 4。

本研究结果显示,首发精神分裂症患者在房屋和面孔工作记忆任务上的表现有一定差异,即面孔工作记忆的受损不受记忆负荷的影响。这一结果说明,面孔记忆负荷可能是判断首发精神分裂症患者工作记忆损伤更稳定的指标。此外,Green 等^[4]研究也显示,通过改变延迟来操纵记忆负荷并不影响

表 4 患者组工作记忆任务的准确率和反应时与症状评分的相关分析

项 目	病程(月)	抗精神病药物 剂量(mg)	PANSS			PSP	
			阳性症状	阴性症状	总评分	总评分	
面孔工作记忆任务	准确率(低)	0.197	-0.125	0.324	0.143	0.171	0.155
	准确率(高)	0.134	-0.079	0.243	0.048	0.075	-0.025
	反应时(低)	-0.170	0.232	-0.110	-0.021	0.018	-0.227
	反应时(高)	-0.094	0.150	-0.067	0.071	0.083	-0.319
房屋工作记忆任务	准确率(低)	0.124	-0.123	0.222	-0.079	0.020	0.286
	准确率(高)	0.146	-0.167	0.290	-0.227	0.013	0.323
	反应时(低)	-0.124	0.101	-0.111	-0.239	-0.029	-0.116
	反应时(高)	-0.031	0.174	-0.041	-0.075	0.073	-0.117

注:低,低记忆负荷;高,高记忆负荷;抗精神病药物剂量换算为氯丙嗪当量;PANSS,阳性和阴性症状量表;PSP,个体和社会功能量表

精神分裂症患者的工作记忆缺陷。虽然本研究与既往研究结果一致,均表明精神分裂症患者的工作记忆缺陷不受记忆负荷的影响,但本次研究通过改变项目的数量来控制内存负载,即使在高负荷条件下,受试者在两种刺激下的表现都远高于随机水平,而本研究相比其他研究设置的记忆负荷相对较低,也未能排除地板效应的可能。故未来拟增加记忆负荷再次进行试验。

由于精神分裂症患者面孔工作记忆加工受损,因此可以假设:精神分裂症患者在在工作记忆的编码和保持阶段,可能会出现面孔刺激特异性的问题,导致面孔工作记忆的缺陷与其他刺激相比可能更为严重^[15-16]。这一假设是基于精神分裂症患者在视觉加工过程中存在与面部识别相关的缺陷而提出的,这种缺陷可能会影响视觉工作记忆。首先,既往的研究揭示了精神分裂症患者视觉加工中存在与面部识别相关的缺陷,这可能会影响一个或多个面部工作记忆过程。如 White 等^[5]研究显示,精神分裂症患者梭状回的灰质体积比健康对照组小;Wilson 等^[6]研究表明,精神分裂症患者对面孔刺激的 N170 波幅下降,均提示其面孔加工受损。而本研究结果表明,面孔工作记忆的受损不受记忆负荷的影响,刺激加工的精确度可能不会影响视觉工作记忆,本研究的结论为该假设提供了一定的证据。但进一步的相关分析显示,患者组在任务中的表现与症状严重程度、社会功能评分之间无相关性,说明其工作记忆缺损独立于疾病存在。精神分裂症患者的病程、抗精神病药物剂量、症状严重程度与其工作记忆缺陷之间没有相关性,这与既往相关荟萃分析结果一致^[2,17],且可重复验证,提示工作记忆缺陷可能是精神分裂症的早期诊断指标,即使症状不明显,工作记忆缺陷也是精神分裂症高风险的潜在指标。

综上所述,首发精神分裂症患者的面孔工作记忆缺陷更不易受认知负荷的影响,且工作记忆的表现和症状严重程度无相关性,均说明面孔工作记忆缺陷可能可作为精神分裂症早期诊断的依据之一。但本研究仅使用面孔和房屋刺激,未收集其他大量非面孔刺激的数据,且研究的设计并未涵盖工作记忆的整个范围,高负荷为两个记忆项目,当需要记忆三个或更多项目时,结果可能会发生变化。故后续需要进一步的研究来检验使用更高记忆负荷的精神分裂症患者与刺激相关的工作记忆缺陷,采用更多的实验范式及影像学方法来进一步研究精神分裂症的工作记忆障碍。

参考文献

- [1] Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis[J]. *J Abnorm Psychol*, 2005, 114(4): 599-611.
- [2] Martin F, Baudouin JY, Tiberghien G, et al. Processing emotional expression and facial identity in schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2005, 134 (1): 43-53.
- [3] Bortolon C, Capdevielle D, Raffard S. Face recognition in schizophrenia disorder: a comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 53: 79-107.
- [4] Green MF, Horan WP, Lee J, et al. Social cognition in schizophrenia[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(10): 620-631.
- [5] White TP, Borgan F, Ralley O, et al. You looking at me? Interpreting social cues in schizophrenia [J]. *Psychol Med*, 2016, 46(1): 149-160.
- [6] Wilson CA, Koenig JI. Social interaction and social withdrawal in rodents as readouts for investigating the negative symptoms of schizophrenia [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24 (5) : 759-773.
- [7] Bechi M, Bosia M, Spangaro M, et al. Combined social cognitive and neurocognitive rehabilitation strategies in schizophrenia: neuropsychological and psychopathological influences on theory of mind improvement [J]. *Psychol Med*, 2015, 45(15): 3147-3157.
- [8] She S, Zhang B, Li X, et al. Face-related visual search deficits in first-episode schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 256: 144-149.
- [9] Lett TA, Voineskos AN, Kennedy JL, et al. Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75 (5) : 361-370.
- [10] Kay SR, Fiszbein A, Oppler LA, et al. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 1987, 13(2): 261-276.
- [11] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(1): 45-47.
- [12] Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, 101(4): 323-329.
- [13] 司天梅, 舒良, 田成华, 等. 个体和社会功能量表中文版在精神分裂症患者中的信效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23(11): 790-794.
- [14] 龚翔, 黄宇霞, 王妍, 等. 中国面孔表情图片系统的修订[J]. *中国心理卫生杂志*, 2011, 25(1): 40-46.
- [15] She S, Zhang B, Mi L, et al. Stimuli may have little impact on the deficit of visual working memory accuracy in first-episode schizophrenia[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 481-489.
- [16] Catherine B, Delphine C, Raffard S. Face recognition in schizophrenia disorder: a comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 53: 79-107.
- [17] Sprenger A, Friedrich M, Nagel M, et al. Advanced analysis of free visual exploration patterns in schizophrenia [J]. *Front Psychol*, 2013, 4: 737.

(收稿日期:2020-07-24)

(本文编辑:戴浩然)