·临床研究·

首发精神分裂症患者认知任务处理过程中前额叶脑激活特征研究

胡旭强，牟兰，汪宏，王士良，沈仲夏

【摘要】**目的**　基于功能性近红外光谱（fNIRS）探究首发精神分裂症患者和健康人认知任务处理过程中前额叶皮质活动，探讨脑区激活差异及患者的脑激活特征与精神症状之间的相关性。**方法**　纳入首发精神分裂症患者和健康人群，各 45 例。采用阳性和阴性精神症状评定量表评估精神分裂症的临床症状，所有受试者均完成 fNIRS 认知激活任务—语言流畅性测试任务，并通过 fNIRS 检测，提取任务下氧合血红蛋白（Oxy-Hb）浓度变化的信息。**结果**　在认知任务处理过程中，首发精神分裂症患者和健康人群在广泛前额叶皮质区域的激活差异有统计学意义（$P<0.05$）。首发精神分裂症患者左、右眶额皮质区域的 Oxy-Hb 浓度与阴性症状量表评分呈负相关（均 $P<0.05$）。**结论**　首发精神分裂症患者和健康人群在广泛前额叶皮质的激活存在差异，且部分脑区激活程度与阴性症状有相关性。

【关键词】　首发精神分裂症；功能性近红外光谱；认知任务；前额叶；氧合血红蛋白
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.012
【中图分类号】　R749.3　【文献标志码】　A　【文章编号】　1671-0800(2025)07-0707-04

精神分裂症（Schizophrenia，SCZ）是一种严重的精神障碍，以幻觉和妄想等精神症状及认知、感觉处理、社会心理功能障碍为特征[1]。其独立且持续的核心临床特征是认知功能受损，并会出现在疾病发病前[2]。认知障碍可跨越多个领域，包括处理速度、工作记忆、执行功能、注意力和社会认知[3]。目前首发 SCZ 的额叶皮质活动在认知任务中仍未明确。近年来，功能性近红外光谱（functional near-infrared spectroscopy，fNIRS）正成为一个新的热点，它能通过近红外光来检测脱氧血红蛋白、含氧血红蛋白（oxygenated hemoglobin，Oxy-Hb）浓度的变化[4]，在涉及认知任务相关血流动力学的研究中已被广泛应用[5]。言语流畅性测试（verbal fluency task，VFT）能反映执行功能，即推理能力和知觉速度[6]，是目前常用的一种认知任务，可用于 SCZ 患者认知功能的研究并可反应 SCZ 患者在执行认知任务时前额叶激活情况[7]。本研究拟使用言语流畅性任务作为 fNIRS 认知激活任务，通过 fNIRS 观察首发 SCZ 患者在行 VFT 任务时的各脑区激活差异，并探索与临床症状的相关性，现报道如下。

基金项目：　湖州市公益研究计划项目（2022GYB09）
作者单位：　313000 浙江省湖州，湖州市第三人民医院
通信作者：　沈仲夏，Email：snowszx@sina.com

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2022 年 5 月至 2024 年 5 月于湖州市第三人民医院就诊的 SCZ 患者 45 例。入组标准：（1）符合《精神障碍诊断与统计手册第五版》[8]中关于 SCZ 的诊断标准；（2）汉族；（3）首次发病，未采用相关药物治疗，病程短于 6 个月；（4）右利手；（5）年龄 18 ～ 60 岁；（6）小学及以上受教育程度；（7）阳性和阴性精神症状评定量表（positive and negative syndrome scale，PANSS）总分≥60 分。排除标准：（1）其他精神疾病；（2）药物、酒精滥用或依赖史；（3）6 个月内接受电休克治疗等；（4）妊娠期或哺乳期妇女；（5）患严重器质性疾病及脑器质性疾病者。另选取同期健康体检者 45 名为对照组（HC 组），纳入标准：（1）无精神疾病史；（2）从未服用任何精神药物。本研究获得湖州市第三人民医院医学伦理委员会批准[（2023）伦审第（51）号]，所有患者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　临床量表评估　采用 PANSS [9] 量表进行评估，包括阴性量表、阳性量表及一般精神病理量表评估精神分裂症患者临床症状。

1.2.2　VFT　包括 3 个阶段：30 s 的准备休息期、60 s 的正式任务期和 70 s 的恢复休息期。在准备和恢复

休息期间，参与者需要大声重复念出数字 1 ～ 5。而在正式任务期间，参与者需保持端坐，并在 20 s 内，分别用“花”、“河”、“江”这三个汉字进行组词。

1.2.3 fNIRS 测量 采用日本日立公司生产的 ETG-ONE 型功能近红外光谱成像仪测量。该装置配置了 22 个通道，包括 8 个发射探头和 7 个接收探头，这些探头以 3×5 的模式排列在受试者的前额叶区域，相邻发射探头与接收探头间距为 3 cm。测量点位于头皮下 2 ～ 3 cm，采样率为 10 Hz。探头的安置根据脑电 10-20 系统，并对准眉心向两边延展。记录参与者在 VFT 任务中皮层激活的情况，根据比尔兰伯特定律计算间接得出大脑皮层中 Oxy-Hb 浓度。根据既往研究[10]将通道检测的位置划分为如下 8 个感兴趣区域（region of interest，ROI）：右背外侧前额叶皮质（right dorsolateral prefrontal cortex，rDLPFC）、左背外侧前额叶皮质（left dorsolateral prefrontal cortex，lDLPFC）、右腹外侧前额叶皮质（right ventral lateral prefrontal cortex，rVLPFC）、左腹外侧前额叶皮质（right ventral lateral prefrontal cortex，lVLPFC）、右额极皮质（right frontal polar cortex，rFPC）、左额极皮质（left frontal polar cortex，lFPC）、右眶额皮质（right Orbitofrontal cortex，rOFC）及左眶额皮质（left orbitofrontal cortex，lOFC）。

1.3 fNIRS 数据处理 采用 MATLAB 软件进行数据分析。使用基于 MATLAB 软件的 NIRS_KIT 工具箱对 fNIRS 数据进行预处理[11]。首先对原始数据进行去漂移，然后进行运动伪迹校正，通过三阶巴特沃斯带通滤波器（0.001 ～ 0.1 Hz）进行滤波，最后基于过滤后的光学数据，依照改进的 Beer Lambert 定律[12]将光探测器收集的光信号换算为 Oxy-Hb 浓度值。通过任务期间 Oxy-Hb 的平均值减去任务前后休息期 Oxy-Hb 的平均值计算得到皮层的激活值。

1.4 统计方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验。计量资料采用 Shapiro- Wilk 方法检验数据是否服从正态性分布，服从正态性分布的数据以均值±标准差表示，组间比较使用独立样本 t 检验；不服从正态性分布的数据以中位数及四分位数间距[M（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较使用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 相关分析法进行变量间的相关性分析。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料资料比较 两组受教育时间、年龄、性别差异均无统计学意义（均 P > 0.05），见表 1。

2.2 两组 VFT 期间血流动力学情况 相对于任务前后休息期，HC 组在任务期间的 8 个感兴趣脑区氧合血红蛋白增加（均 P < 0.05），SCZ 组在部分 lDLPFC、lVLPFC 区域增加（均 P < 0.05），见图 1。

2.3 两组脑激活情况 两组在 VFT 诱导的平均 Oxy-Hb 变化值在前额叶的 8 个感兴趣区差异均有统计学意义（均 P < 0.05），见图 2。

2.4 SCZ 组中 Oxy-Hb 激活水平与 PANSS 评分的相关性 SCZ 组左、右眶额皮质区域的 Oxy-Hb 激活值与 PANSS 阴性症状量表评分呈负相关（r=−0.560、−0.314，均 P < 0.05），其余脑区的 Oxy-Hb 激活值与 PANSS 阴性症状量表评分、阳性症状量表评分、一般精神病理量表评分均无明显相关（均 P > 0.05）。

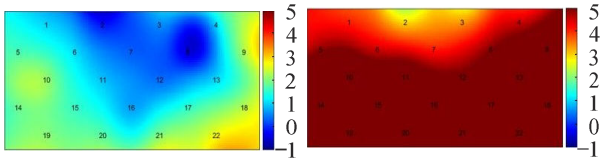
3 讨论

本研究采用 fNIRS 测量的 Oxy-Hb 指标直接比较了健康成人和首发精神分裂症患者任务态脑激活的变化情况，这不仅加强了当下对首发精神分裂症的神经病理学的理解，也为研究该疾病提供了新的证据。本研究选用的 VFT 范式，它涉及语言检索、注意力、工作记忆等执行功能[13]，也可评估语言提取和处理能力[14]。Oxy-Hb 激活的减少，可能与精神疾病患者缺乏动力、神经血管耦合发生病变等有关[15]，也可能是因为执行障碍是精神分裂症的核心病理特征之一。本研究结果显示，相比于任务前后休息期，HC 组在执行 VFT 任务的前额叶皮质激活广泛，但 SCZ 组激活程度差，表明前额叶皮质局部功能活动

表 1 两组基线资料比较

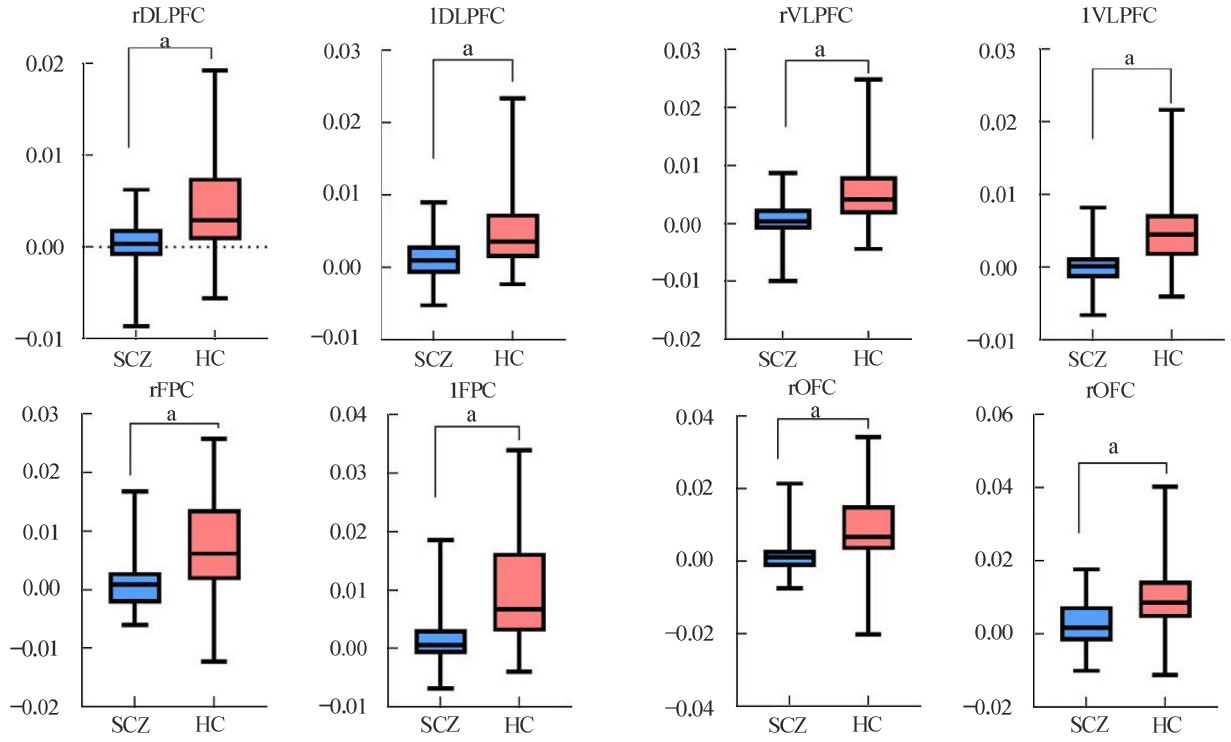
指标	SCZ 组（n=45）	HC 组（n=45）	t（χ^2）值	P 值
年龄（岁）	31.1±10.3	32.9±10.7	0.80	> 0.05
性别（男/女，例）	20/25	19/26	0.05	> 0.05
受教育时间（年）	11.93±3.50	13.31±3.35	1.91	> 0.05

注：SCZ 组为精神分裂症组，HC 组为对照组



注：A 为 SCZ 组，B 为 HC 组

图 1 VFT 期间血流动力学情况



注：SCZ 为精神分裂症组，HC 为对照组。a$P < 0.05$

图 2　两组不同脑区 Oxy-Hb 变化的箱式图

异常是精神分裂症的特征之一，而认知功能障碍和症状的出现与前额叶皮质功能紊乱有关[16]。

本研究发现两组在左、右背外侧额叶皮质，左、右额极皮质，左、右眶额叶皮质，左、右腹外侧额叶皮质的激活值均存在显著差异，与 Ohi 等[17-18]研究相似，TM 认为精神分裂症患者具有更严重的语义流利缺陷，在 VFT 期间，精神分裂症的前额叶皮质的功能减退明显，但入组患者均在服用药物，故不能排除药物对 fNIRS 数据的影响。有关首发精神分裂症的磁共振研究指出额叶为局部神经异常最明显的区域之一[19]；额叶体积的下降、皮质变薄等变化可能与精神分裂症的神经病理学机制密切相关[20]。而精神分裂症的额叶是最容易受影响，也是涉及临床综合征、认知、思维障碍等高级智能活动的关键区域[21]，额叶结构和功能的破坏会出现鲁莽的行为决策和冲动的情绪，同时该区域功能障碍可能与阴性症状的发生有关[19]。

有研究指出前额叶微回路的破坏被认为在有社交缺陷的精神分裂症的病理生理学中起着至关重要的作用[22]。有关“前额叶-纹状体-黑质回路”理论，认为该回路的损害与精神分裂症精神认知障碍的发病有关，精神分裂症患者通常会出现额叶皮质的多巴胺 D1 受体功能减退，前额叶的多巴胺功能减退与冷漠和认知能力下降等症状有关[23]。本研究相关性分析提示 SCZ 组左、右眶额皮质区域的 Oxy-Hb 激活值与 PANSS 阴性症状量表评分呈负相关（均 $P < 0.05$），即精神分裂症患者在该脑区激活越差，其阴性症状越明显，而在其他差异脑区未发现与 PANSS 评分的相关性。这可能是因为眶额皮质是额叶前下方皮质，与杏仁核、海马、前额叶背外侧等脑区都有功能连接，负责接收感觉和情绪输入信号与决策行为[24]，眶额皮质的损伤与情感淡漠症状密切相关[25]，在 SCZ 患者阴性症状的发展中发挥了重要作用。早期神经发育的标志区域是眶额脑回沟区[26]，侧眶沟与内眶沟都是离断的，这与精神分裂症神经发育异常相关[27]。也有研究指出眶额皮质同时发生的结构和功能变化可能是精神分裂症早期诊断的生物标志物[28]。这些都在一定程度上支持本文结果，即首发精神分裂症眶额叶的低激活与阴性症状有一定的关联性。

综上所诉，精神分裂症患者和健康人相比，任务状态下存在多个脑区自发性活动差异，眶额皮层的脑激活程度降低可能参与了精神分裂症患者阴性症状的病理学机制。本研究不足之处：(1)样本量偏小，缺乏亚组标签（伴或不伴言语性幻听、有无家族史等）；(2)本研究属于横断面研究，未进行随访观察。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突
作者贡献声明 胡旭强、牟兰：实验操作、论文撰写；牟兰、汪宏：数据整理、统计学分析；沈仲夏、王士良：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] OWEN M J, SAWA A, MORTENSEN P B. Schizophrenia[J]. Lancet, 2016, 388(10039): 86-97.
[2] HAINING K T, GAJWANI R, GROSS J, et al. Characterising cognitive heterogeneity in individuals at clinical high-risk for psychosis: A cluster analysis with clinical and functional outcome prediction[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2022, 272(3): 437-448.
[3] GREEN M F, HORAN W P, LEE J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: Current evidence and future directions[J]. World Psychiatry, 2019, 18(2): 146-161.
[4] KIM H Y, SEO K, JEON H J, et al. Application of functional near-infrared spectroscopy to the study of brain function in humans and animal models[J]. Mol Cells, 2017, 40(8): 523-532.
[5] ZHANG K, JIN X Y, HE Y Q, et al. Atypical frontotemporal cortical activity in first-episode adolescent-onset schizophrenia during verbal fluency task: A functional near-infrared spectroscopy study[J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1126131.
[6] GAO C Y, ZHOU H T, LIU J J, et al. Characteristics of frontal activity relevant to cognitive function in bipolar depression: An fNIRS study[J]. Biomed Opt Express, 2022, 13(3): 1551-1563.
[7] FU C H Y, SUCKLING J, WILLIAMS S C R, et al. Effects of psychotic state and task demand on prefrontal function in schizophrenia: An fMRI study of overt verbal fluency[J]. Am J Psychiatry, 2005, 162(3): 485-494.
[8] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders(DSM-5)[M]. Washington DC: American Psychiatric Association Publishing Inc,2013:99.
[9] KAY S R, FISZBEIN A, OPLER L A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 1987, 13(2): 261-276.
[10] XIA D, QUAN W X, WU T N. Optimizing functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) channels for schizophrenic identification during a verbal fluency task using metaheuristic algorithms[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 939411.
[11] HOU X, ZHANG Z, ZHAO C, et al. NIRS-KIT: A MATLAB toolbox for both resting-state and task fNIRS data analysis[J]. Neurophotonics, 2021, 8(1): 010802.
[12] SHAABAN-ALI M, MOMENI M, DENAULT A. Clinical and technical limitations of cerebral and somatic near-infrared spectroscopy as an oxygenation monitor[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2021, 35 (3): 763-779.
[13] WHITESIDE D M, KEALEY T, SEMLA M, et al. Verbal fluency: Language or executive function measure?[J]. Appl Neuropsychol Adult, 2016, 23(1): 29-34.
[14] ALVAREZ J A, EMORY E. Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review[J]. Neuropsychol Rev, 2006, 16(1): 17-42.
[15] WEI Y Y, CHEN Q, CURTIN A, et al. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) as a tool to assist the diagnosis of major psychiatric disorders in a Chinese population[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2021, 271(4): 745-757.
[16] ZHANG Y R, CATTS V S, SHANNON WEICKERT C. Lower antioxidant capacity in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2018, 52(7): 690-698.
[17] OHI K, SHIMADA T, KIHARA H, et al. Impact of familial loading on prefrontal activation in major psychiatric disorders: A near-infrared spectroscopy (NIRS) study[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44268.
[18] TRAN B X, NGUYEN T T, BOYER L, et al. Differentiating people with schizophrenia from healthy controls in a developing Country: An evaluation of portable functional near infrared spectroscopy (fNIRS) as an adjunct diagnostic tool[J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1061284.
[19] YAN W, ZHANG R R, ZHOU M, et al. Relationships between abnormal neural activities and cognitive impairments in patients with drug-naive first-episode schizophrenia[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 283.
[20] 宋慧慧,陈浩,张媛,等.首发精神分裂症患者前额叶皮质背外侧-腹内侧T2 信号强度与外周血白细胞的研究[J].临床精神医学杂志,2021,31(3):192-195.
[21] QIU X L, ZHANG R R, WEN L, et al. Alterations in spontaneous brain activity in drug-Naive first-episode schizophrenia: An anatomical/activation likelihood estimation meta-analysis[J]. Psychiatry Investig, 2022, 19(8): 606-613.
[22] BICKS L K, KOIKE H, AKBARIAN S, et al. Prefrontal cortex and social cognition in mouse and man[J]. Front Psychol, 2015, 6: 1805.
[23] XUE K K, CHEN J L, WEI Y R, et al. Altered static and dynamic functional connectivity of habenula in first-episode, drug-naïve schizophrenia patients, and their association with symptoms including hallucination and anxiety[J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1078779.
[24] BANERJEE A, PARENTE G, TEUTSCH J, et al. Value-guided remapping of sensory cortex by lateral orbitofrontal cortex[J]. Nature, 2020, 585(7824): 245-250.
[25] KNUTSON K M, DAL MONTE O, RAYMONT V, et al. Neural correlates of apathy revealed by lesion mapping in participants with traumatic brain injuries[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(3): 943-953.
[26] NAKAMURA M, NESTOR P G, MCCARLEY R W, et al. Altered orbitofrontal sulcogyral pattern in schizophrenia[J]. Brain, 2007, 130(Pt 3): 693-707.
[27] YOSHIMI A, SUDA A, HAYANO F, et al. Effects of NRG1 genotypes on orbitofrontal sulcogyral patterns in Japanese patients diagnosed with schizophrenia[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2016, 70(7): 261-268.
[28] LI Q, LIU S, CAO X H, et al. Disassociated and concurrent structural and functional abnormalities in the drug-naive first-episode early onset schizophrenia[J]. Brain Imaging Behav, 2022, 16(4): 1627-1635.

收稿日期：2025-04-03
（本文编辑：吴迪汉）