

精神分裂症的认知神经科学治疗研究进展介绍——与记忆有关的任务选取

费召辉¹, 孙婷婷¹, 宋小军², 王湘¹

(1.中南大学湘雅二医院医学心理学研究所,湖南 长沙 410011;

2.武警湖南总队心理工作办公室,湖南 长沙 410003)

【摘要】 Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia(CNTRICS)的目的是确立一些认知神经科学领域的新方法和新手段,将其有效的转化到精神分裂症认知功能的临床研究和精神药物的开发之中,并最终改善精神分裂症患者的认知和社会功能。本文介绍了 CNTRICS 确定的与记忆有关的三个认知结构:执行控制,工作记忆和长时记忆,以及相关的实验范式和研究成果。

【关键词】 CNTRICS; 精神分裂症; 认知功能; 记忆

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2012)01-0037-05

An Introduction to the Development of Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia—Tasks Related with Memory

FEI Zhao-hui, SUN Ting-ting, SONG Xiao-jun, WANG Xiang

The Medical Psychological Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 The aim of Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS) is to identify a set of new methods and ways in cognitive neuroscience domain, translate them into clinical research of cognition in schizophrenia and psychotropic drug development process, and finally improve cognitive and social function of schizophrenia patients. This article presents three cognitive constructs about memory in CNTRICS: Executive Control, Working Memory and Long-term Memory, and related experiment paradigms and research achievements.

【Key words】 CNTRICS; Schizophrenia; Cognition; Memory

认知缺陷是精神分裂症的核心特征之一,因而如何对精神分裂症患者认知功能进行标准化的评定,并且将其作为实施临床干预的依据,越来越引起了研究者的重视。美国国立精神卫生研究所 2003 年发起的“改善精神分裂症认知功能的测量与治疗研究(Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, MATRICS)”,选定了七个不同的认知结构以及 10 个相应的神经心理测验,作为精神分裂症神经认知疗效评定的新标准^[1]。但是, MATRICS 选取的大都是采用纸笔的经典测验,虽然能很好地反映相关的心理机制,但不能分离出与不同神经结构有关的特异性认知加工过程,也不太适用于近年来飞速发展的一些认知神经科学研究技术。在这种背景下,“改善精神分裂症认知功能的认知神经科学治疗研究”(Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, CNTRICS)应运而生。

CNTRICS 的目的是将现代认知神经科学技术与心理测量相结合,分别在认知、社会与情感领域选取一些方法和工具,将运用于动物模型以及在活体进行的认知神经科学研究的成果,有效地转化到精神分裂症认知功能的临床研究之中,并期待能最终改善患者的认知和社会功能。其基本工作

流程为:①根据对精神分裂症患者及动物模型的研究,确定一系列特异性的认知加工过程及相关的神经机制;②根据心理测量学指标,临床应用的实际效果及实施的便利性等来选取一些方法和工具,并制定相应的优化方法,在精神分裂症患者行为能力与操作水平整体下降的基础上,使其仍可特异性地分离并测量出患者在相应认知加工过程中的缺陷;③最终建立起一系列可以同时作为行为学测量工具和无创性神经功能影像(如 fMRI, ERP, MEG 等)实验范式的方法和工具,来测量患者在靶认知加工过程的功能水平^[2]。

到目前为止, CNTRICS 的工作已进行了两个部分。第一部分的工作已经完成,共举行了三次会议,在第一次会议中确定了研究精神分裂症患者认知功能的六个结构,分别是知觉,注意,执行控制,工作记忆,长时记忆和社会/情绪加工。第二次会议确立了 CNTRICS 实验工具在测量学方面的可接受标准。第三次会议则根据不同的认知结构征集实验任务,并从提名的认知任务中选取一些任务范式,按照所制定的标准进行优化改进。所有的提名任务需在认知结构效度,神经系统,药理学和行为学过程,动物模型,精神分裂症患者的行为操作水平和心理测量数据等方面满足一定的要求^[3]。第二部分的工作正在进行当中,主要希望能确定一些精神分裂症的影像学生物标记,发展相应的功能影像测量范式,以及对动物模型的选取及建立进行统一。

由于记忆和执行控制功能一直是精神分裂症认知功能

【基金项目】 国家自然科学基金青年基金(30700236);教育部高校博士点基金(20070533067);湖南省科技厅科技计划项目(2010SK3123);中南大学人文社科杰青专项资助(2011RWSK013)

通讯作者:王湘

缺陷的热门研究领域,本文拟根据 CNTRICS 的第一部分工作,对执行控制,工作记忆和长时记忆这三个认知结构及其操作性定义,相应的推荐进行研究的认知任务及其既往研究成果做一综述。

1 执行控制

执行控制是指允许个体灵活而又动态地调整自身行为操作,以对外在环境需求和内在目标状态的改变做出反应的加工机制。CNTRICS 确定的有关执行功能的两个认知结构是:规则的生成和选择(Rule Generation and Selection)和控制的动态调整(Dynamic Adjustments in Control)^[4]。

1.1 规则的生成和选择

其操作性定义是:“根据外源性或者内源性线索来激活任务相关的目标或者规则,并以一种非常容易理解的方式对其进行表征和保持,在保持期间这些规则信息会控制注意与反应的选择”。CNTRICS 收到的提名任务有:1-2 AX-CPT, Groton 迷宫学习测验 (Groton Maze Learning Test), CANTAB 维度内/维度外任务 (CANTAB Intradimensional/ Extradimensional task), 以及转换 Stroop 任务(Switching Stroop Task)。由于 1-2 AX-CPT 缺少临床和基础方面的研究,同时也无法确定 Groton 迷宫学习测验是否能够测量出个体规则的生成和选择功能,这两个任务被排除在外^[4]。

1.1.1 维度内/维度外任务 该任务与威斯康星卡片分类测验相似,任务材料由颜色填充的图形和白线两个知觉维度组成。在电脑屏幕四个位置中的任意两个位置会出现两个图形,被试通过触摸不同图形后的反馈来学习不同任务阶段下的规则,以及规则间的转换,当连续作答正确数达到一定数量后就会进入下一个阶段。其中,维度内任务只测试被试对同一种维度内(颜色填充的图形或者白线)不同规则的学习能力,它由七个阶段组成,难度逐渐增加,主要反映了规则的生成和保持能力。而维度外任务包括两个阶段,被试需要在两个维度之间进行转换,这体现的是规则的转换和选择能力^[5]。行为学研究表明,慢性精神分裂症患者相对于脑损伤病人,在维度内和维度外转换阶段操作均受损严重,而外侧前额叶损伤的病人主要是维度外转换功能受损,额叶损伤病人在该任务中与正常控制组无显著差异^[5]。功能影像研究发现,眶额皮层是转换学习过程的关键脑区,腹内侧纹状体和后侧顶叶也参与到该加工,而腹外侧前额叶在维度外转换学习阶段有重要作用^[6]。药理学研究发现不同的激素在被试的不同任务阶段有不同的调控作用,多巴胺的衰竭会影响被试在维度内转换阶段的行为操作,但不会影响到维度外转换阶段^[7],而去甲肾上腺素的调控作用只特异性的作用于维度外转换操作阶段^[8]。目前也建立了许多与该任务有关的动物模型。

1.1.2 转换 Stroop 任务 该任务是经典 Stroop 任务的一个变式,有两种反应维度(字义与颜色)及三种刺激类型:①一致性刺激(congruent):两个维度表示相同的反应(如用红色写的“红”字);②中性刺激(neutral):刺激只有一个维度(如红色的一列字母 X);③非一致性刺激(incongruent):两种维度表示着不同的反应(如用蓝色写的“红”字)。该任务的特点在于

每个刺激的指导语是随机变化的。在每个刺激出现前都会呈现一个与任务规则有关的视觉或听觉线索,来提示被试是读字的本身还是字的颜色。可以通过计算不同刺激类型下的行为水平来反映被试的错误后调整及冲突适应能力^[4]。此外,该任务还对指导语与刺激呈现之间的延迟时间进行了不同的设定(比如,1s 和 5s 两种延迟时间),通过比较被试在不同延迟条件下的行为操作水平,来判断相应的规则保持能力。在颜色命名任务的反应正确率以及反应时间方面,精神分裂症患者组与正常对照组存在着显著差异,而且上述差异没有与延迟时间产生交互作用,表明患者在不同延迟条件下的功能损害是类似的^[9]。脑影像方面,颜色命名与词语命名任务相比,会引起正常被试线索相关的背外侧前额叶的激活增强现象,这可能是因为任务的规则表征存储在前额叶皮层内,颜色命名任务需要个体更多的自上而下的控制来支持规则的表征^[10]。在动物模型方面,已建立了猴子的“类 Stroop”任务模型,但该范式在动物和人类中的认知神经机制之间同源性的问题,还需进一步的研究。

1.2 控制的动态调整

其操作性定义是:“监测正在加工的冲突或错误,确定需要控制调整的类型,并参与到冲突和错误的控制处理”。提名任务有:注意网络任务(Attention Networks Task), Simon 任务(Simon Task), 不断尝试 Stroop 任务 (Trial-by-trial Stroop Task)和中止信号任务(Stop Signal Task)。前三个任务的认知结构类似,都是研究个体的冲突适应和错误后调整能力。其中,不断尝试 Stroop 任务广泛的应用于与控制的动态调整相关的认知和神经机制的研究,以及精神分裂症方面的研究,因而被确定为候选任务之一。而中止信号任务可以测量个体的反应抑制能力,与上面的任务互补^[4]。

1.2.1 不断尝试 Stroop 任务 该任务的基本设计与上面提到的 Stroop 任务一样,但可以采用特定的计算方法来研究被试面对出现的冲突和错误时,是如何进行适应性行为调整的能力^[4]。在 Stroop 任务及其类似的任务中,当出现反应错误时,精神分裂症患者和正常被试都会在随后的刺激中表现出错误后反应延迟现象,但精神分裂症患者的延迟现象更显著。前扣带回在个体的冲突和错误适应加工中有重要作用,颜色命名较词语命名任务可以引起正常被试前扣带回更强的激活。而精神分裂症患者在任务中表现出错误和冲突相关的前扣带回激活降低^[11]。被试服用抗精神药物可以降低其在任务中 ERN 和 N2 成分的波幅,以及错误后延迟现象和犯错误数目,同时可以提高个体的冲突适应能力^[12]。对猴子的研究发现,背外侧前额叶参与到冲突引起的行为性调整,并且负责调节与冲突体验相关的信息的编码和保持^[13]。

1.2.2 中止信号任务 被试需要对任务中出现的两种刺激作出不同的按键反应(比如,出现字母“X”按左键,出现字母“O”就按右键)。但在有的刺激呈现过程中,会出现一个“中止信号”,这时不管是哪种刺激,被试都不要按键反应^[4]。该任务测量的是个体中止运动反应和冲动性控制的能力,这可以用中止信号反应时间(SSRT)来表示^[4]。行为学研究表明,精神分裂症患者表现出抑制控制能力的缺失,患者的中止正确率要

显著的低于正常控制组水平,中止反应时间也更长^[15]。而脑损伤的研究发现,额叶在抑制控制中具有重要作用,其中内侧前额叶皮层的损伤会影响到病人的中止反应能力和 SSRT^[15]。该任务也可以有效的测量个体的冲动性。比如,ADHD 患者在该任务中就表现出抑制功能的缺陷,其 SSRT 显著的低于正常组,而哌醋甲酯可以提高患者在该任务中的 SSRT 值,并能显著的改善抑制控制能力^[16]。动物模型的研究结果基本与人类实验的结果一致,眶额皮层和下丘脑核的损伤会影响到老鼠的中止反应能力^[17]。

2 工作记忆

工作记忆指目标相关信息的暂时性储存和加工。工作记忆缺陷一直被认为是精神分裂症的核心症状之一,这主要体现在目标维持 (Goal Maintenance) 和干扰控制 (Interference Control) 两方面^[18]。

2.1 目标维持

其操作定义与规则的生成和选择的相同。提名任务包括:AX-持续性操作任务/圆点图形期待任务 (AX-Continuous Performance Task /Dot Pattern Expectancy task, AX-CPT/DPX), 概率逆向学习任务 (Probabilistic Reversal Learning) 和操作/对称广度任务 (Operation/Symmetry Span Tasks)。CNTRICS 工作组认为概率逆向学习任务过于复杂,其行为学结果易受多个因素的影响,而操作/对称广度任务更适合用来测量工作记忆中的干扰控制部分^[18]。

2.1.1 AX-持续性操作任务/圆点图形期待任务 AX-CPT 是在 CPT 的基础上改进而来的,共有 AX,AY,BX 和 BY 四种条件类型。其中字母“A”,“B”为线索刺激,字母“X”,“Y”是探测刺激。只有 AX 条件下的探测刺激 X 才是目标刺激,而其他条件下的探测刺激都是非目标刺激 (比如,BX 中的 X,以及 AY 和 BY 中的 Y)。被试需要根据不同的任务规则,对目标刺激和非目标刺激作出不同的反应^[19]。DPX 与 AX-PCT 相似,但采用的是圆点图形作为刺激,这可以减少被试对刺激的熟悉性。同时,圆点图形之间还存在着相似性,这样任务的难度也有所增加。而且,该任务还提高了 AY 和 BX 条件类型所占的比例,这样可以更好的测量个体对信息的表征和保持能力^[18]。采用 AX-CPT 的行为学研究表明,在 AX 和 BX 条件下,精神分裂症患者的正确率显著的低于控制组被试,这可能与患者在选择性的注意保持功能方面存在特异性缺陷有关,因为精神分裂症患者较其他精神疾病患者在 BX 条件下的错误率要高^[19]。脑影像方面,当被试在延迟期内保持线索信息,以及克服自动性反应时,控制组会有左侧背外侧前额叶的激活增强,而精神分裂症患者组未发现这种显著激活,这表明患者存在着联系过程的障碍^[20]。低剂量的安非他明可以提高被试的目标信息维持能力,这表明可以通过调节多巴胺的含量来影响个体的工作记忆水平^[21]。而在一项猴子的 AX-CPT 研究中发现,猴子在 AX 和 BY 条件中会犯更多的错误,这与人类的研究结果类似^[22]。

2.2 干扰控制

其操作性定义是:“保护工作记忆中存储的内容信息,以

免受到内在表征或者外在刺激的竞争干扰”。提名的任务有近探测任务 (Recent Probes Task), 操作/对称广度任务 (Operation/Symmetry Span Tasks), 当前无关记忆的抑制任务 (Inhibition of Currently Irrelevant Memories Task) 和忽略—抑制任务 (Ignore Suppress Task)。其中,当前无关记忆的抑制任务涉及到的认知结构过于复杂,而且更适合研究情景记忆中的干扰控制,而忽略—抑制任务虽然理论上可以很好的测量干扰控制,但却缺少这方面的基础研究^[18]。

2.2.1 近探测任务 任务的每个试次开始都是先呈现几个刺激项目,并指导被试记住它们,随后呈现一个探测刺激,要求被试判断该刺激是否是之前识记的项目之一,并作出相应的按键反应。其中,有的探测刺激与该试次中需识记的刺激项目均不匹配,却与上一个试次中需识记的刺激项目之一匹配 (这种刺激称为近负性探测刺激)。与非近负性探测刺激 (这种探测刺激与当前和上一个试次中的任何一个识记刺激项目都不匹配) 相比,被试需要更多的时间来对近负性探测刺激作出反应^[23]。这种时间上的差异是由于近负性探测刺激的高度熟悉性造成了工作记忆中信息加工的冲突,冲突的解决需要个体花费更多的认知资源^[18]。脑影像研究发现,左侧前额叶在近探测任务和直接遗忘任务中均有显著的激活,这表明该脑区参与到不同任务下的前摄干扰的控制加工。当个体面对相似的近探测刺激时,该脑区的激活具有信息选择的功能^[23]。脑损伤实验证实,左侧额下回的损伤显著的影响到患者在任务中的反应时间和正确率,这与脑影像的结果基本一致,这表明在面对选择性竞争时,左侧额下回可能对相关信息的选择具有一般性的非记忆性功能^[24]。

2.2.2 操作/对称广度任务 在操作广度任务中,会依次呈现一个数学运算和一个词语 (比如, $(2/1)+1=3?$ BEAR)。被试需要大声读出来,并判断该数学运算是否正确,同时还要记忆该词语,并在最后进行回忆^[18]。而在对称广度任务中,被试在进行对称判断任务的同时,还需要回忆矩阵中所呈现的红色方块的顺序。对称判断任务是呈现给被试一个 8×8 的矩阵,其中有些方框里填充着黑色的方块,被试需要判断黑色方块组成的图形是否与其翻转形式对称^[18]。精神分裂症患者在复杂广度任务中的行为操作水平显著的低于正常对照组,并且显著的相关于患者的症状水平^[25]。而双任务操作虽然激活了与单一任务操作相似的脑区,但被试在双任务下会有背外侧前额叶更强的激活,这表明个体在进行多任务时需要更多的心理资源的参与^[26]。同时在听觉广度测验中发现,纹状体的多巴胺含量与工作记忆负荷存在着显著的正相关,具有工作记忆高负荷的被试的纹状体会产生更多的多巴胺化合物,这有助于我们从神经递质的角度来研究该问题^[27]。

3 长时记忆

长时记忆由信息加工的多个阶段组成,并分别涉及到不同的神经系统。CNTRICS 确定的认知结构是:关系编码和检索 (Relational Encoding and Retrieval) 及项目编码和检索 (Item Encoding and Retrieval)^[28]。

关系编码和检索的操作性定义为:“对刺激/刺激元素的

记忆加工,以及它们是如何与同时发生的背景内容,刺激或者事件产生联系的加工”。提名任务有联想推理范式(Associative Inference Paradigm, AIP),关系和项目的编码和检索任务(Relational and Item Encoding and Retrieval Task, RIER),以及迁移推理范式(Transitive Inference Paradigm, TIP)。虽然TIP在多个领域都取得了良好的研究成果,但是该任务与AIP相比过于复杂,导致其在结构效度中的分数过低,因而被排除在外。

项目编码和检索的操作性定义为:“不论同时呈现的其他内容或者刺激元素怎样,只对特定的刺激或者刺激元素进行记忆加工”。提名的任务包括RIER和当前无关记忆的抑制任务。由于无法确定当前无关记忆的抑制任务的结构效度,因而入选的任务就只有RIER。

3.1 联想推理范式

在该任务中,首先同时呈现A和B两个刺激,A可能是一张面孔图片,而B是一张房子的照片。随后同时呈现相同的刺激B(还是上面出现的房子图片)和新的刺激C(一张新的面孔图片)。这样在学习期间,刺激B就分别与两个不同的刺激A和C形成了直接的联系,同时刺激A和C也通过刺激B形成了间接的联系。而在后面的回忆测验阶段,每次呈现一对刺激,这些刺激物体都在之前出现过。被试需要基于之前习得的联想记忆(AB和BC),以及A和C之间的推理关系,来判断呈现的刺激间是否存在一定的关系^[28]。

在与联系推理任务类似的传递性关系推理任务的研究中发现,精神分裂症患者的关系判断功能受损,但是非关系判断功能还相对较完整^[29],这可能与患者海马区的激活不足有关^[30]。因为推理判断过程中的检索阶段与联系习得阶段相比,会引起正常被试前海马脑区更强的激活^[31]。在不阻断小鼠编码或者检索功能的前提下,海马区的损伤会导致其对间接联系的判断功能受损^[32]。

3.2 关系和项目的编码检索任务

该任务由编码任务和检索任务组成。其中,编码任务第一个序列是“特异项目”编码阶段,每个试次都会呈现给被试一个物体,需要被试判断该物体是愉悦还是不愉悦的。在随时的“关系”编码序列中,每个试次呈现三个物体,被试根据重量的大小来判断这三个物体的顺序是否正确。

而在检索任务中,被试首先完成一个是/不是的项目识别测验,需要判断该物体是否在编码期间出现过,测验的识别项目是由编码期间出现过的物体和没有出现过的物体随机组合而成。随后的联想识别测验中的物体均来自编码任务期间的“关系”序列,每次呈现两个物体,被试需要判断这对物体是否属于之前的“关系”编码序列中的同一组^[28]。

在RIER任务中,若精神分裂症患者采用关系编码策略,可以提高其词语编码和检索的能力,同时伴随出现的左侧前额叶的过度激活意味着患者在这方面的低效能^[33]。正常组被试的背外侧前额叶特异性的参与到关系编码的加工,关系和项目的编码均需要腹外侧前额叶的参与^[34]。而关于猴子工作记忆的研究也从侧面证实了前额叶皮层在信息的编码过程

中起着重要作用^[35]。

4 总 结

上述CNTRICS工作组选取的测量任务和方法,与以往经典的行为学测验相比,对于认知神经科学领域的研究具有明显的优势,但也存在一些不足之处。例如,这些方法不像MATRICS选取的那些经典心理测验都经过了大量的研究论证,在心理测量学特征方面(比如,练习效应,天花板/地板效应等)缺乏相应的理想指标,实验任务的样本量往往偏小,还有动物模型和人类研究之间的同源性等问题。但是,随着认知神经科学领域的快速发展,有些任务和方法已经很好的应用到了精神分裂症的临床研究当中。不难预见,这些标准的认知神经科学研究工具和方法在有关精神分裂症认知功能受损的临床对照研究中应用会越来越多,而统一的工具使用将促进更为一致准确的结论的得出,未来据此进行的新药开发研制将最终改变精神分裂症患者认知缺陷的治疗现状。

参 考 文 献

- 1 Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 2004, 56: 301-307
- 2 Carter CS, Barch DM. Cognitive neuroscience-based approaches to measuring and improving treatment effects on cognition in schizophrenia: the CNTRICS initiative. *Schizophr Bull*, 2007, 33: 1131-1137
- 3 Deanna MB, Cameron SC, et al. Selecting paradigms from cognitive neuroscience for translation into use in clinical trials: Proceedings of the third CNTRICS meeting. *Schizophrenia Bulletin*, 2009, 35: 109-114
- 4 Deanna MB, Todd SB, et al. CNTRICS final task selection: Executive control. *Schizophrenia Bulletin*, 2009, 35: 115-135
- 5 Pantelis C, Barber FZ, Barnes TR, et al. Comparison of set-shifting ability in patients with chronic schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophr Res*, 1999, 37: 251-270
- 6 Clarke HF, Walker SC, Dalley JW, et al. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion is behaviorally and neurochemically specific. *Cereb Cortex*, 2007, 17: 18-27
- 7 Crofts HS, Dalley JW, Collins P, et al. Differential effects of 6-OHDA lesions of the frontal cortex and caudate nucleus on the ability to acquire an attentional set. *Cereb Cortex*, 2001, 11: 1015-1026
- 8 Middleton HC, Sharma A, Agouzoul D, et al. Idazoxan potentiates rather than antagonizes some of the cognitive effects of clonidine. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999, 145: 401-411
- 9 Cohen JD, Barch DM, Carter C, et al. Context-processing deficits in schizophrenia: Converging evidence from three

- theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol*, 1999, 108: 120–133
- 10 Donohue SE, Wendelken C, Bunge SA. Neural correlates of preparation for action select as a function of specific task demands. *J Cogn Neurosci*, 2008, 20: 694–706
- 11 Polli FE, Barton JJ, Thakkar KN, et al. Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain*, 2008, 131: 971–986
- 12 Jordi R, Antoni Rodríguez-Fornells, Thomas F Münte, et al. A neurophysiological study of the detrimental effects of alprazolam on human action monitoring. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2005, 25: 554–565
- 13 Mansouri FA, Buckley MJ, Tanaka K. Mnemonic function of the dorsolateral prefrontal cortex in conflict-induced behavioral adjustment. *Science*, 2007, 318: 987–990
- 14 Floden D, Stuss DT. Inhibitory control is slowed in patients with right superior medial frontal damage. *J Cogn Neurosci*, 2006, 18: 1843–1849
- 15 Enticott PG, Ogloff JR, Bradshaw JL. Response inhibition and impulsivity in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2008, 157: 251–254
- 16 Aron AR, Dowson JH, Sahakian BJ, et al. Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2003, 54: 1465–1468
- 17 Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, et al. Stop-signal reaction-time task performance: Role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex*, 2008, 18: 178–188
- 18 Deanna MB, Marc GB, et al. CNTRICS final task selection: Working memory. *Schizophrenia Bulletin*, 2009, 35: 136–152
- 19 Barch D, Carter C, MacDonald A, et al. Context processing deficits in schizophrenia: Diagnostic specificity, four-week course, and relationships to clinical symptoms. *J Abnorm Psychol*, 2003, 112: 132–143
- 20 Mac Donald AW III, Carter CS. Event-related fMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 2003, 112: 689–697
- 21 Goldman-Rakic PS, Muly EC, Williams GV. D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev*, 2000, 31: 295–301
- 22 Dias EC, McGinnis T, Smiley JF, et al. Changing plans: Neural correlates of executive control in monkey and human frontal cortex. *Exp Brain Res*, 2006, 174: 279–291
- 23 Nee DE, Jonides J, Berman MG. Neural mechanisms of proactive interference-resolution. *Neuroimage*, 2007, 38: 740–751
- 24 Thompson-Schill SL, Jonides J, Marshuetz C, et al. Effects of frontal lobe damage on interference effects in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2002, 2: 109–120
- 25 Berenbaum H, Kerns JG, Vernon LL, Gomez JJ. Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: I. Verbal communication disturbances. *Psychiatry Res*, 2008, 159: 147–156
- 26 Bunge SA, Klingberg T, Jacobsen RB, Gabrieli JD. A resource model of the neural basis of executive working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 3573–3578
- 27 Cools R, Gibbs SE, Miyakawa A, et al. Working memory capacity predicts dopamine synthesis capacity in the human striatum. *J Neurosci*, 2008, 28: 1208–1212
- 28 John DR, Roshan C, et al. CNTRICS final task selection: Long-term memory. *Schizophrenia Bulletin*, 2009, 35: 197–212
- 29 Titone D, Ditman T, Holzman PS, et al. Transitive inference in schizophrenia: Impairments in relational memory organization. *Schizophr Res*, 2004, 68: 235–247
- 30 Preston AR, Shrager Y, Dudukovic NM, et al. Hippocampal contribution to the novel use of relational information in declarative memory. *Hippocampus*, 2004, 14: 148–152
- 31 Ongur D, Cullen TJ, Wolf DH, et al. The neural basis of relational memory deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63: 356–365
- 32 Bunsey M, Eichenbaum H. Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*, 1996, 379: 255–257
- 33 Ragland JD, Gur RC, Valdez JN, et al. Levels-of-processing effect on frontotemporal function in schizophrenia during word encoding and recognition. *Am J Psychiatry*, 2005, 162: 1840–1848
- 34 Murray LJ, Ranganath C. The dorsolateral prefrontal cortex contributes to successful relational memory encoding. *J Neurosci*, 2007, 27: 5515–5522
- 35 Ninokura Y, Mushiaki H, Tanji J. Integration of temporal order and object information in the monkey lateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 2004, 91: 555–560

(收稿日期: 2011-07-02)