

精神分裂症神经系统软体征的系统综述

丁 瑞 赵幸福 王 栋 程灶火

【摘要】目的 收集国内外 2000 年 - 2014 年公开发表的关于精神分裂症神经系统软体征 (neurological soft signs, NSS) 的文献, 综述精神分裂症 NSS 主要研究领域的最新研究成果, 为今后研究精神分裂症 NSS 提供新的视角和相关理论依据。方法 计算机检索 PubMed、Embase、中国知网以及万方数据库, 检索精神分裂症神经系统软体征的相关文献。由 2 位评价员按纳入与排除标准筛选文献, 评价纳入研究质量并提取原始资料后, 综述精神分裂症神经系统软体征的主要研究成果。结果 共检索到相关文献 407 篇, 最终纳入 25 篇。结果显示精神分裂症 NSS 与精神分裂症阴性症状以及患者认知功能存在一定的相关性, NSS 也渐渐显示出潜在的脑区皮层相关性, 同时被认为是潜在的精神分裂症内表型之一。结论 神经系统软体征对精神分裂症病理机制的确定具有一定的理论意义, 同时对精神分裂症临床工作的完善具有指导作用; 建议今后的研究对协变量做出更好的控制, 拓展被试样本的年龄跨度, 增加纵向研究和遗传学证据。

【关键词】 神经系统软体征; 精神分裂症; 认知功能; 内表型

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.022

Neurological soft signs in patients with schizophrenia: a systematic review

DING Rui¹, ZHAO Xing-fu², WANG Dong², CHENG Zao-huo²

¹Academy of Humanity and Management, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

²Wuxi Mental Health Center, Wuxi 214151, China

【Abstract】Objective To collect published literatures about neurological soft signs (NSS) of schizophrenia and review the latest development in mainly fields of NSS in patients with schizophrenia based on the papers published from 2000 to 2014 at home and abroad, with an attempt to provide a new prospective and related theoretical evidence for studying NSS in patients with schizophrenia.

Methods Major online database including PubMed, Embase, CNKI and Wanfang data were searched with the key words "neurological soft signs" and "schizophrenia". The literatures were filtered according to the inclusion-exclusion criteria, independently by two raters who then extracted key information, on the basis of papers enrolled and evaluated through Critical Appraisal Skill Program, as foundation of the review. **Results** Finally 25 studies were enrolled among 407 papers searched. The analysis shows that the NSS of schizophrenia is to some extent correlated with negative symptoms and neurocognition functions in patients with the disorder, and NSS showed the significant correlation with cortex; NSS has been considered as one of the potential endophenotype of schizophrenia.

Conclusion NSS has been of some significance on developing pathogenesis of schizophrenia and helping improve clinical practice of the disorder. Further studies are suggested that covariates should be controlled more strictly, and age range be extended into early-onset patients, with increasing longitudinal study and genetics evidence.

【Key words】 Neurological soft signs; Schizophrenia; Cognition function; Endophenotype

自 Kraepelin 提出早发性痴呆这一精神分裂症的早期名称以来, 精神分裂症一直被认为是一组病因未明的神经精神病性综合征, 以一系列神经认知和心理生理缺陷为主要特征^[1]。神经系统软体征 (neurological soft signs, NSS) 作为一种神经系统功能缺陷, 一直

被广泛关注。近年来关于 NSS 的研究为精神分裂症的精神病理机制及其诊疗提供了重要参考^[2]。

传统上, NSS 被定义为一组轻微的神系统功能障碍体征。在精神分裂症患者中, NSS 主要表现为感觉统合、运动控制以及抑制功能的缺陷^[3], 其可能反映了大脑皮层-皮层下环路的一般性功能紊乱, 但缺乏具有特异性的脑区定位^[4]。近年的研究提示 NSS 具有可测查的脑区异常, 传统对 NSS 的假设已慢慢被纠正过来, 现普遍认为其具有可辨别的脑区皮层相关性^[5]。NSS 在很多精神障碍中均可能

项目基金: 江苏省自然科学基金 (BK2012545)

作者单位: 241002 芜湖, 皖南医学院 (丁 瑞); 214151 无锡精神卫生中心 (赵幸福, 程灶火, 王 栋)

通信作者: 赵幸福, Email: drzxf@hotmail.com

被检出,如精神谱系障碍、孤独谱系障碍以及强迫障碍^[6-7];同时 NSS 也可能发生在健康人群中,尤其是老年人群^[8]。但大量研究显示精神分裂症患者 NSS 发生率为 50%~73%,远高于其在健康人群中 5% 的发生率,也高于其他精神障碍患者^[1-2]。2007 年 Compton 等^[9]研究发现精神分裂症患者的亲属相对于健康人群也有更高的 NSS 发生率,但其高发的原因并未得到一致结论。

大量的结构式工具可被用来评估 NSS 的严重程度,包括 Woods 量表(the Woods Scale)、简明神经学检查(the Condensed Neurological Examination, CNE)、改良量化神经学量表(the Modified Quantified Neurological Scale, MQNS)、海德堡量表(Heidelberg Scale)、剑桥神经病学目录分量表(Cambridge Neurological Inventory, CNI)、神经软体征量表(the Neurological Soft Sign Scale, NSSs)、简明运动量表(Brief Motor Scale, BMS)和神经功能评估量表(Neurological Evaluation Scale, NES)。上述量表各有利弊, NES 因其具有良好的心理测量学属性和便捷的操作性,在研究中得到较其他工具更加广泛的应用^[2]。NES 包括 25 个条目,分别评估被试神经软体征的 4 个方面:神经系统基本功能、感觉统合、运动协调以及复杂序列运动功能^[3]。

一直以来,精神分裂症 NSS 得到广泛的关注和深入的研究,其研究主要集中在以下三个方面: NSS 与精神分裂症患者的精神症状以及神经认知功能缺陷的关系、NSS 的脑形态学研究及其作为精神分裂症内表型的研究。本文就以上三个方面近年来的发展,结合影响精神分裂症 NSS 的协变量做一系统综述,以期对未来本领域的研究和临床实践提供借鉴。

1 材料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、PubMed 以及 Embase.com 查找精神分裂症神经系统软体征的相关文献,检索时限均从各数据库建库至 2015 年 1 月 1 日。以主题词结合自由词的方式进行检索,具体检索词包括“精神分裂症”、“神经系统软体征”、“schizophrenia”、“neurological soft signs”、“softsigns”以及“NSS”检索式为“神经系统软体征 AND 精神分裂症”、“((((neurological soft signs) OR soft signs) OR NSS)) AND schizophrenia”。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准

①原始量性研究;②2000 年 - 2014 年公开发表的关于精神分裂症 NSS 的相关文

献;③被试的选择和病例诊断有明确标准:原始研究被试为精神分裂症患者,若存在对照组,则对照组被试需要在性别以及年龄上严格与病例组匹配;病例需符合《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) 中精神分裂症诊断标准;④各研究对样本大小有明确的描述;⑤NSS 的评价工具有良好的信效度;⑥中文或英文文献。

1.2.2 排除标准

①对于研究内容相近的文献通读全文,删除年份较旧的文献;②数据不完整,设计有缺陷(如未能合理地控制或处理混淆变量的影响)的文献;③个案研究和评论性文章。

1.2.3 文献筛选、资料提取和质量评价

由 2 名评价员(丁瑞 & 王栋)根据纳入排除标准独立筛选文献,提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量,并交叉核对,若遇分歧,通过讨论或由第三方(赵幸福)再次审核。采用预先制定的资料提取表提取资料,主要提取内容包括:①纳入研究的基本情况;②纳入患者的基本特征;③研究设计类型及方法学特征;④NSS 评价工具。根据 Critical Appraisal Skill Program(CASP)^[10]评价纳入研究的方法学质量。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出相关中英文文献 407 篇,剔除重复文献后余 249 篇,根据文献纳入和排除标准最终纳入 25 篇,纳入文献中发表于 2008 年 - 2014 年的有 15 篇,占有纳入文献的 60%,文献筛选流程及结果见图 1。

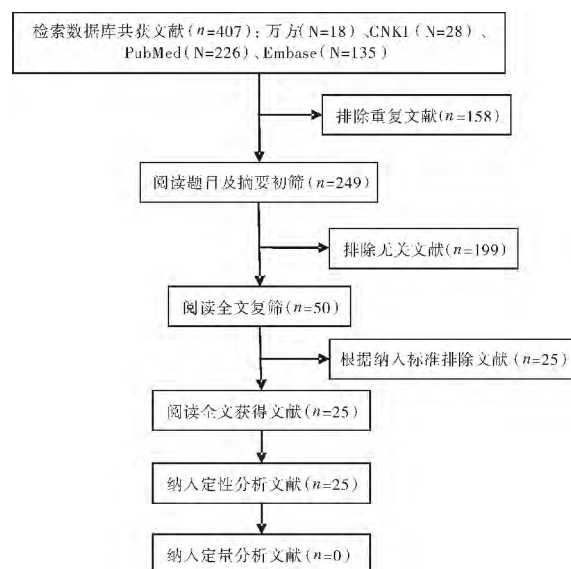


图 1 文献检索和纳入流程图

2.2 纳入研究的基本特征及质量评估

纳入研究总体质量中等以上,纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	研究类型	样本量 Case/Control(s)	年龄[M(SD) Case/Control(s)	症状[M(SD)]	NSS 评价工具
Arabzadeh 2014 ^[18]	原始研究	30/30	29.3(7.0) /31.8(6.5)	-	NES
Chan 2009 ^[17]	原始研究	118/160	40.23(12) /25.87(8.76)	-	CNI
Chan 2011 ^[8]	原始研究	109/56/15	65.07(2.80) /73.91(2.79) /83.40(3.12)	-	CNI
Chen 2000 ^[34]	原始研究	15/21/26	31.6(6.4) /30.5(7.4) /30.5(5.4)	PANSS: P: 12.2(4.4) N: 14.7(5.8)	CNI
Compton 2007 ^[9]	原始研究	73/44/54	32.4(9.7) /43.2(15.5) /44.8(11.3)	PANSS: P: 18.2(9.9) N: 22.0(6.3)	NES
Dazzan 2005 ^[21]	原始研究	19/24	31(10) /30(8)	-	NES
Dazzan 2008 ^[39]	原始研究	310/239	28(22-98) /29(19-40)	SCAN: P: 5.9(4.3) N: 0.4(0.7)	NES
Hirjak 2012 ^[28]	原始研究	20/-	24.5(4.4) /-	BPRS: 23.7(6.8) SAPS: 21.7(14.2) SANS: 30.2(20.5)	Heidelberg scale
Hyde 2007 ^[31]	原始研究	302/346	36.5(9.2) /34.5(10.6)	-	NES
Janssen 2009 ^[23]	原始研究	70/-	16.3(1.7) /-	PANSS: P: 25.3(5.6) N: 23.4(7.2)	NES
Jahn 2006 ^[36]	原始研究	82/33	29.6(7.0) /29.2(5.1)	BPRS: 40.1(11.2)	BMS
Lawrie 2001 ^[33]	原始研究	152/30/35	21/21/21	-	NES
Mohr 2003 ^[15]	原始研究	33/28	30.9(8.9) /31.2(10.0)	BPRS: 26.5(7.0) /27.2(7.8) SANS: 33.6(18.9) /31.8(20.6)	NES
Mouchet - Mages 2011 ^[26]	原始研究	52/-	26.3(7.09) /-	PANSS: 89.31(19.64)	Standardized neurological examination ^[40]
Niethammer 2000 ^[35]	原始研究	13/17 ^a	31.5(10.1) /31.1(9)	-	Heidelberg scale
Prikryl 2012 ^[12]	原始研究	68/-	22.5(5.0) /-	PANSS: P: 23.43(5.84) N: 25.91(9.50)	NES
Solanki 2012 ^[19]	原始研究	50/30	-	-	CNI
Rao 2008 ^[5]	原始研究	10/-	22.9(2.0) /-	-	FEP task
Sanders 2006 ^[31]	原始研究	96/-	45(16-80) /-	-	NES
Sewell 2010 ^[3]	原始研究	93/-	41.2(9.4) /-	-	NES
Thomann 2009 ^[22]	原始研究	42/22	27.7(5.8) /27.6(3.5)	PANSS: 53.2(10.4)	Heidelberg scale
Whitty 2003 ^[11]	原始研究	97/-	-	-	NES
Zefiro 2012 ^[20]	原始研究	242/155	30.4(10.8) /36.8(12.8)	-	NES
程章 2012 ^[41]	原始研究	42/46	21(3) /20(2)	PANSS: P: 19.8(9.1) N: 22.4(7.4)	CNI
杨文 2013 ^[42]	原始研究	60/60	16(1) /15.9(1.0)	BPRS: 41.6(6.6)	CNI

注: ^a 病例组为 13 对同卵双生子 双生子其中一方患有精神分裂症; 对照组为 17 对未患精神障碍的同卵双生子

NES: NeurologicalEvaluationScales; CNI: CambridgeNeurologicalInventory; PANSS: Positiveand Negative Symptoms Scale; P: Positive; N: Negative; SCAN: Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; SANS: Scale for Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for Assessment of Positive Symptoms; BMS: Brief Motor Scale; FEP task: Fist - edge - palm task.

2.3 精神分裂症的 NSS 与精神症状以及神经认知功能的关系

2.3.1 精神分裂症的 NSS 与精神症状 NSS 与精神分裂症精神症状的关系一直以来都是研究的重点,目前大部分研究指出精神分裂症的 NSS 与其阴性症状显著相关,而与其阳性症状的关系尚无统一结论,但多倾向于两者之间无相关关系^[8]。Chan 等^[11]对 34 个关于精神分裂症 NSS 的研究进行了 Meta 分析,发现 NSS 量表总评分与精神分裂症患者的阴性症状评分以及精神症状总评分呈正相关($r=0.252$ $\rho.327$, P 均 <0.05)。Chan 等^[8]在一定程度上验证了 Bombin 等的研究结论:相较于以阳性症状为主的患者,精神分裂症阴性症状患者的 NSS 更加突出。虽然精神分裂症患者的 NSS 与其阳性症状无直接的相关关系,但有研究报告显示 NSS 会随着患者阳性症状的缓解而得到改善^[11],这可能是因为 NSS 受到患者阳性症状的间接影响。Prikryl 等^[12]对首发精神分裂症患者进行的研究显示,患者 NES 总评分以及分量表评分会随着患者症状进入缓解期而下降($Z=2.33$, $P=0.02$),而症状未达到缓解期标准患者的 NES 总评分则出现上升($Z=2.20$, $P=0.03$)。但 Sewell 等^[3]对 NES 的因素分析却发现,因素一(包括视听整合、记忆、皮肤书写等)与阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)的阳性症状评分呈负相关($r=-0.23$, $P<0.05$)。

2.3.2 精神分裂症的 NSS 与神经认知功能 神经认知功能障碍现已被认为是精神分裂症的核心症状之一,主要表现在认知的多个领域,如注意、执行功能、工作记忆、情景记忆、感觉加工等^[13],其在精神分裂症患者中的发生率达 75%^[14]。同时有研究表明,精神分裂症患者的神经认知缺陷在视觉运动加工、语义记忆及言语学习等方面表现得更加明显^[15]。精神分裂症 NSS 与其神经认知功能的关系近年来受到越来越多的关注和重视。Mohr 等^[16]对首发精神分裂症患者的 NSS 与其神经认知功能表现的关系进行了研究,发现两者显著相关($-0.48 < t < -0.23$, P 均 <0.05),患者的 NSS 能够预测其在神经心理测评上的总体表现,但无法预测其具体表现。Chan 等^[17]利用结构方程模型对精神分裂症患者的 NSS 及其与神经认知功能之间的关系进行了分析,发现精神分裂症患者的 NSS 与执行注意功能($r=-0.56$, $P<0.01$)、语义记忆($r=-0.47$, $P<0.01$)以及视觉记忆($r=-0.54$, $P<0.01$)显著相关。虽然有大量的研究支持精神分裂症的 NSS 与神

经认知功能存在显著的相关关系($0.476 < r < 0.583$, P 均 <0.01 ; $0.375 < r < 0.422$, P 均 <0.05)^[18-19],但患者的认知功能会受到年龄、受教育程度、性别和社会经济地位等人口学变量的影响,NSS 作为神经系统功能则不会受以上因素影响^[9];同时在健康人群中也发现 NSS 与神经认知功能显著相关^[9],这些都使得在精神分裂症患者中发现的这种相关关系显得并不牢靠。针对此,Zefiro 等^[20]进行了一次大样本研究,病例组为首发精神分裂症的流行病学样本,以正常人群为对照组,研究根据 NES 评分将两组被试分为 NSS 低损伤组、中等损伤组和高损伤组,研究发现:①在精神分裂症患者组中,基于各个分量表评分的不同损伤组在认知领域的总体表现均显示出显著差异($F=235$ $\rho.001 < P < 0.02$);而在对照组中,只有基于感觉统合(Sensory Integrative)评分和序列运动(Motor Sequencing)评分的损伤组之间的认知总体表现才显示出显著差异($F=151$ $\rho.03 < P < 0.04$);②精神分裂症患者组中,NSS 不同损伤组的记忆、言语能力、视知觉及执行功能有显著差异($5.6 \leq F \leq 17.0$ $\rho.001 < P < 0.002$),而对照组则未表现出上述结果。Zefiro 的研究运用创新式的分组方法从一个全新的角度论证了 NSS 与神经认知功能的关系,所得结果也与之前的研究基本一致,并得到了后来研究的支持^[3]。

关于 NSS 的脑形态学研究也为精神分裂症 NSS 与其神经认知功能缺陷的相关关系提供了一定的证据。利用 NES 进行的研究发现,感觉统合体征(Sensory Integrative Signs)与患者额叶以及颞叶相关区域的功能显著相关($P < 0.002$)^[21-22],运动协调体征(Motor Coordination signs)则与患者的皮层下组织如基底神经节有关^[21],另外有研究提示序列运动体征(Motor Sequencing Signs)与患者尾状核显著相关($t=-4.0$, $P < 0.05$)^[23]。众所周知,这些皮层以及皮层下脑区在神经认知功能的发挥中扮演着重要角色。近年来研究结果较为一致的是额叶与 NSS 的关系,序列运动体征中的检查条目“拳-边-掌”可以被看作是额叶功能的表现^[5]。精神分裂症的 NSS 和神经认知功能的研究都指向同一缺陷:患者背外侧前额叶皮层的功能紊乱^[3];这个发现也得到了 Niendam 等^[24]研究的支持,该研究发现相较于正常对照组,精神分裂症患者及其高危人群在认知任务中都出现了背外侧前额叶激活程度的降低。上述发现与前人的研究基本一致^[9],提示精神分裂症 NSS 和其神经认知缺陷可能具有相同的精神病理学基础。

2.4 精神分裂症 NSS 的脑形态学研究 从 NSS 的传统定义来看,NSS 缺乏具有特异性的脑区定位^[31],然而临床上仍然通过检查额叶、顶叶、颞叶和枕叶的某些功能来实现对 NSS 的评估。虽然传统认为 NSS 的定位价值很低,但早期仍有研究发现 NSS 中的运动持续(Motor Perseveration)与背外侧前额叶皮层的损伤相关^[25]。近年来由于磁共振成像等先进技术的广泛应用,越来越多的研究提供了 NSS 具有明确脑区相关性的证据^[1 21-22]。

精神分裂症 NSS 的脑形态学研究对于大脑皮层以及皮层下组织都有涉及。在首发精神分裂症患者中观察到了患者下额叶以及双侧中央前回体积的减小,而这些患者都表现出了一定程度的神经软体征^[22 26]。另有研究发现,首发精神分裂症患者的 NSS 与颞叶以及顶叶均显著相关($3.39 \leq t \leq 4.54$, P 均 < 0.001)^[22]。研究发现精神分裂症 NSS 的神经基础并不只局限于大脑的皮层组织,也可能涉及皮层下区域^[27]。如在涉及小脑 NSS 的研究中,发现精神分裂症患者双侧小脑体积减小,与患者 NSS 的运动调节分量表评分显著相关($Z = 4.55$, $P < 0.034$)^[26]。其他的皮层下组织如尾状核^[23]、基底神经节以及丘脑^[28]与 NSS 的关系,也得到实证研究的支持。

Zhao 等^[27]对 21 个 NSS 的磁共振研究进行了 Meta 分析,发现 NSS 与患者中央前回、小脑、额下回以及丘脑组织之间显著相关,支持将 NSS 定义为精神障碍的“小脑-丘脑-前额叶”脑网络模型功能紊乱的表现形式。

2.5 NSS 作为精神分裂症的内表型研究 内表型介于基因型和表现型之间,内表型的优势明显,比疾病本身更少地受到遗传和环境因素的影响,同时又比疾病的外在行为表现更加接近疾病的生物学基础,因此其对于精神疾病的基因学和病因学研究以及疾病诊断和分类的生物学基础的建立具有重要意义。

Gottesman 等^[29]于 2003 年正式提出了内表型需满足的标准:①可遗传;②状态独立,具备稳定性;③与疾病共存;④患者亲属的内表型比其在一般人群中的比率高;⑤在家系中,内表型和疾病相分离。上述标准中,“可遗传”和“稳定性”是最重要的两点。精神分裂症的内表型研究由来已久,近年来越来越多的研究提示 NSS 有希望成为精神分裂症的潜在内表型之一。关于精神分裂症 NSS 遗传性的研究较为少见,Sanders 等^[30]利用 NES 评估了来自具有精神谱系障碍病史的 8 个家庭的 96 个被试的 NSS,发现 NSS 的遗传估计具有统计学意义,尤其是

其中的“运动软体征”。但是 Hyde 等^[31]的研究却只在精神分裂症患者的健康亲属中发现了极为有限的遗传性。作为精神分裂症的内表型,NSS 必须在一段时间内具有相对稳定性,不受疾病活动状态的影响。在疾病发展过程中的各个阶段以及不同年龄段的精神分裂症患者中,NSS 均有检出^[32],同时在精神分裂症高危人群中,如分裂型人格障碍患者^[33]和精神谱系障碍的健康亲属中,也发现了一定程度的 NSS^[34]。Niethammer 等^[35]的单卵双生子研究(其中有 13 对双生子为单方面患有精神谱系障碍,17 对为健康对照)发现,未受疾病影响的单卵双生子的 NSS 量表总评分高于健康对照组,低于患病双生子($F = 6.0$, $P = 0.02$)。大量的家系研究也提示,精神谱系障碍患者的健康亲属 NSS 的受损程度普遍高于健康家庭人群,却低于患者^[32]。

关于 NSS 作为精神分裂症内表型的研究虽然尚未得到公认一致的结论,但却推动了精神分裂症内表型研究的进展,并为精神分裂症遗传基因的确证及其精神病理学的进一步发展提供了一个清晰的方向和重要参考。

2.6 精神分裂症 NSS 的协变量 在精神分裂症 NSS 的研究中存在很多的混淆因素,如人口统计学变量(年龄、性别、受教育程度等)、药物、病程、利手、治疗情况、共病等^[1],且关于混淆因素的研究并未得到一致的结论。其中关注较多的混淆因素有年龄、药物、病程等。有研究发现抗精神病药剂量^[9]和安定药物的剂量^[36]与 NSS 的严重程度之间并无显著关系,但 Merriam 等^[37]却报告抗精神病药的高剂量与患者前额叶体征(Prefrontal Sign)的恶化以及顶叶体征(Parietal Sign)的好转显著相关。而病程对于 NSS 的严重程度和流行率的影响也尚无一致结论,既有研究表示软体征在疾病发展过程中会持续存在或者恶化^[38],也有研究发现在精神分裂症首次发病 6 个月后,软体征出现了好转^[10]。目前得到较为一致的结论是年龄对于 NSS 的影响,随着年龄的增长,神经系统会出现各项能力的减退^[39]。

3 讨 论

本系统综述发现,NSS 在精神分裂症中的发生率高于其在健康人群和其他精神障碍患者中的发生率,对精神分裂症的精神病理机制研究具有重要的意义。多个研究均提示 NSS 和精神分裂症的神经认知功能存在显著的相关关系,软体征和认知的具体领域,如工作记忆、执行功能等,相关性更加突出;相对于精神分裂症 NSS 总评分,NSS 各分量表评分

与具体认知功能的联系更加紧密。综述发现精神分裂症患者的 NSS 以及神经认知功能^[24]与精神分裂症的精神症状均存在一定程度的相关,尤其是阴性症状,大部分的研究提示其与精神分裂症 NSS 显著相关。同时,脑形态学的发展也为 NSS 与精神分裂症神经认知功能之间的关系提供了证据,另外脑形态学研究的发展也渐渐表明 NSS 并不“软”,相反,其具有潜在的脑区定位和脑网络通路的异常。作为精神分裂症潜在的内表型之一,NSS 也得到了关注,精神分裂症的遗传学研究给出了 NSS 具有一定家系遗传性的证据,这些研究表明 NSS 有望成为精神分裂症的生物学指标之一。

然而就目前来说,研究还需要进一步拓展以及更加深入。影响精神分裂症 NSS 的混淆变量复杂多样,大多数研究中对其的控制不足,且目前专门致力于 NSS 协变量的研究较少,需要更多的研究以深入了解 NSS 与其混淆因素的关系,才能设计出更加合理的实验,得到关于 NSS 的更为准确、稳定的结果,方能为临床治疗提供更加切合实际的指导。本综述发现对首发以及慢性精神分裂症患者 NSS 的研究较为丰富,缺少对早发型精神分裂症 NSS 的研究,在以后的研究中需要补充;纳入的大多数研究为横断面研究,纵向研究较少,需要增加这类型的研究以探讨精神分裂症患者 NSS 随病情变化受到的影响以及其对不同治疗方案的反应。NSS 作为精神分裂症内表型的研究得到了很大的发展,但是关于 NSS 的遗传学证据较少,关于 NSS 的基因学的研究更是缺乏。另外脑形态学研究也需进一步深入,在形成脑网络异常假说的基础上进一步进行数据挖掘,从而为精神分裂症病因学研究提供新的视角,为精神分裂症的临床诊断分类提供新的依据,也为其治疗提供更加准确的指导,减少疾病恶化的风险,改善用药,制定更加合理的诊疗计划,改善患者的预后。

本研究纳入了近 15 年来公开发表的关于精神分裂症 NSS 的文献 25 篇,综述了精神分裂症 NSS 的各个研究主题,较为全面地反映了近年来此领域的研究现状,对该领域研究的限制和不足也做了简单的概括,以期对未来的研究和方向提供一定的参考。本次综述纳入的研究未包括未发表的研究,难以规避发表偏倚,且对于精神分裂症的各个研究主题未进行 Meta 分析,故今后研究将着重于对精神分裂症 NSS 的原始研究进行定量分析以及更深入的讨论。

参 考 文 献

- [1] Chan RC, Xu T, Heinrichs W, et al. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis [J]. *Schizophr Bull*, 2010, 36(6): 1089-1104.
- [2] Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later [J]. *Schizophr Bull*, 2005, 31(4): 962-977.
- [3] Sewell R, Perry EB Jr, Karper LP, et al. Clinical significance of neurological soft signs in schizophrenia: factor analysis of the neurological evaluation scale [J]. *Schizophr Res*, 2010, 124(1-3): 1-12.
- [4] Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia [J]. *Psychiatry Research*, 1989, 27(3): 335-350.
- [5] Rao H, Di X, Chan RC, et al. A regulation role of the prefrontal cortex in the fist-edge-palm task: evidence from functional connectivity analysis [J]. *Neuroimage*, 2008, 41(4): 1345-1351.
- [6] Tani P, Lindberg N, Appelberg B, et al. Clinical neurological abnormalities in young adults with Asperger syndrome [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006, 60(2): 253-255.
- [7] Hollander E, Kaplan A, Schmeidler J, et al. Neurological soft signs as predictors of treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2005, 17(4): 472-477.
- [8] Chan RC, Xu T, Li HJ, et al. Neurological abnormalities and neurocognitive functions in healthy elder people: a structural equation modeling analysis [J]. *Behav Brain Funct*, 2011, 7: 32.
- [9] Compton MT, Bollini AM, McKenzie ML, et al. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and nonpsychiatric controls [J]. *Schizophr Res*, 2007, 94(1-3): 64-73.
- [10] Ibbotson T, Grimshaw J, Grant A. Evaluation of a programme of workshop for promoting the teaching of critical appraisal skills [J]. *Med Educ*, 1998, 32(5): 486-491.
- [11] Whitty P, Clarke M, Browne S, et al. Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: state versus trait phenomena [J]. *Psychol Med*, 2003, 33(8): 1479-1484.
- [12] Prikrýl R, Cesková E, Tronerova S, et al. Dynamics of neurological soft signs and its relationship to clinical course in patients with first-episode schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2012, 200(2-3): 67-72.
- [13] Kurtz MM, Seltzer JC, Shagan DS, et al. Computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: what is the active ingredient [J]. *Schizophr Res*, 2007, 89(1-3): 251-260.
- [14] Harvey KE, Galletly CA, Field C, et al. The effects of verbalization on cognitive performance in schizophrenia: A pilot study using tasks from the Delis Kaplan Executive Function System [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2009, 19(5): 733-741.
- [15] Albus M, Hubmann W, Mohr F, et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 5-year follow-up study [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006, 256(7): 442-451.
- [16] Mohr F, Hubmann W, Albus M, et al. Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first-episode schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2003, 121(1): 21-30.

[1] Chan RC, Xu T, Heinrichs W, et al. Neurological soft signs in 562

- [17] Chan RC , Wang Y , Wang L , et al. Neurological soft signs and their relationships to neurocognitive functions: a re - visit with the structural equation modeling design [J]. *PLoS One* 2009 4(12) : e8469.
- [18] Arabzadeh S , Amini H , Tehrani - Doost M , et al. Correlation of neurological soft signs and neurocognitive performance in first episode psychosis [J]. *Psychiatry Res* 2014 220(1 - 2) : 81 - 88.
- [19] Solanki RK , Swami MK , Singh P. An examination of relationship between neurological soft signs and neurocognition [J]. *Asian J Psychiatr* 2012 5(1 - 2) : 43 - 47.
- [20] Zefiro M , Eyeson J , Orr KD , et al. Differential relationship between neurological and cognitive dysfunction in first episode psychosis patients and in healthy individuals [J]. *Schizophr Res* , 2012 , 142(1 - 3) : 159 - 164.
- [21] Dazzan P , Morgan KD , Chitnis X , et al. The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals [J]. *Cereb Cortex* 2005 ,16(8) : 1225 - 1231.
- [22] Thomann PA , Wustenberg T , Santos VD , et al. Neurological soft signs and brain morphology in first - episode schizophrenia [J]. *Psychol Med* 2009 39(3) : 371 - 379.
- [23] Janssen J , Diaz - Caneja A , Reig S , et al. Brain morphology and neurological soft signs in adolescents with first - episode psychosis [J]. *Br J Psychiatry* 2009 ,195(3) : 227 - 233.
- [24] Niendam TA , Lesh TA , Yoon J , et al. Impaired context processing as a potential marker of psychosis risk state [J]. *Psychiatry Res* 2008 221(1) : 13 - 20.
- [25] Luria AR. Two kinds of motor perseveration in massive injury of the frontal lobes [J]. *Brain* , 1965 88: 1 - 10.
- [26] Mouchet - Mages S , Rodrigo S , Cachia A , et al. Correlations of cerebello - thalamo - prefrontal structure and neurological soft signs in patients with first - episode psychosis [J]. *Acta Psychiatr Scand* 2011 ,123(6) : 451 - 458.
- [27] Zhao Q , Li Z , Huang J , et al. Neurological soft signs are not "soft" in brain structure and functional networks: evidence from ALE meta - analysis [J]. *Schizophr Bull* 2013 40(3) : 626 - 641.
- [28] Hirjak D , Wolf RC , Stieltjes B , et al. Neurological soft signs and subcortical brain morphology in recent onset schizophrenia [J]. *J Psychiatr Res* 2012 46(4) : 533 - 539.
- [29] Gottesman II , Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions [J]. *Am J Psychiatry* 2003 , 160(4) : 636 - 645.
- [30] Sanders RD , Joo YH , Almasry L , et al. Are neurologic examination abnormalities heritable? a preliminary study [J]. *Schizophr Res* 2006 86(1 - 3) : 172 - 180.
- [31] Hyde TM , Goldberg TE , Egan MF , et al. Frontal release signs and cognition in people with schizophrenia , their siblings and healthy controls [J]. *Br J Psychiatry* 2007 ,191: 120 - 125.
- [32] Chan RC , Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star [J]. *Neurosci Biobehav Rev* 2008 32(5) : 957 - 971.
- [33] Lawrie SM , Byrne M , Miller P , et al. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia [J]. *Br J Psychiatry* 2001 ,178: 524 - 530.
- [34] Chen YL , Chen YH , Mak FL. Soft neurological signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings [J]. *J Nerv Ment Dis* 2000 ,188(2) : 84 - 89.
- [35] Niethammer R , Weisbrod M , Schiesser S , et al. Genetic influence on laterality in schizophrenia? A twin study of neurological soft signs [J]. *Am J Psychiatry* 2000 ,157(2) : 272 - 274.
- [36] Jahn T , Cohen R , Hubmann W , et al. The Brief Motor Scale (BMS) for the assessment of motor soft signs in schizophrenic psychoses and other psychiatric disorders [J]. *Psychiatry Res* 2006 , 142(2 - 3) : 177 - 189.
- [37] Merriam AE , Kay SR , Opler LA , et al. Neurological signs and the positive - negative dimension in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry* ,1990 28(3) : 181 - 192.
- [38] Dazzan P , Murray RM. Neurological soft signs in first - episode psychosis: a systematic review [J]. *Br J Psychiatry Suppl* 2002 , 43: s50 - 57.
- [39] Dazzan P , Lloyd T , Morgan KD , et al. Neurological abnormalities and cognitive ability in first - episode psychosis [J]. *Br J Psychiatry* 2008 ,193(3) : 197 - 202.
- [40] Krebs MO , Gut - Fayand A , Bourdel M , et al. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia [J]. *Schizophr Res* , 2000 45(3) : 245 - 60.
- [41] 程章 , 韩雪 , 杨磊 等. 首发精神分裂症患者的运动协调功能与前额叶白质及皮质脊髓束完整性 [J]. *中国心理卫生杂志* , 2012 26(8) : 561 - 565.
- [42] 杨文 , 刘靖 , 齐军慧 等. 精神分裂症少年的神经系统软体征、执行功能与临床症状 [J]. *中国心理卫生杂志* 2013 27(6) : 429 - 434.

(收稿日期: 2015 - 10 - 14)

《四川精神卫生》杂志邮发代号: 62-283