

· 精神分裂症专题 ·

首发精神分裂症神经软体征与认知功能的相关性

王碧馨 袁念 袁廉 邹思蕴 赵雪莉 吕笑丽 袁颖 张广亚 殷铭 李哲 杜向东
215137 苏州大学附属广济医院 苏州市广济医院精神科(王碧馨、袁念、袁廉、邹思蕴、赵雪莉、
吕笑丽、袁颖、张广亚、殷铭、李哲、杜向东); 221000 徐州医科大学(赵雪莉)

通信作者: 杜向东, Email: xiangdong-du@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.007

【摘要】目的 探索研究神经系统软体征(NSS)与认知功能在首发精神分裂症患者与健康人群中的差异及相关性。**方法** 2015年10月至2016年4月选取36例首次发作精神分裂症患者和37名健康对照,采用剑桥心理自动化成套测试(CANTAB)中的快速视觉信息处理(RVP)、剑桥袋球(SOC)项目进行认知功能评定,分析两组注意、记忆以及执行功能的差异。采用剑桥神经系统检查(CNI)软体征测试分量表检测两组间神经系统软体征的差异,并了解NSS与临床症状以及认知功能之间的相关性。**结果** 精神分裂症组与健康对照组相比,除SOC测验中的平均步数(4步)差异无统计学意义($P > 0.05$)以外,RVP及SOC各项指标的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。精神分裂症患者CNI软体征测试分量表总分9.50(7.00, 13.75)分、原始反射分2.00(2.00, 2.00)分、运动协调分8.00(5.00, 11.75)分均显著高于健康对照组4.00(3.00, 5.00)、2.00(2.00, 2.00)、2.00(0, 3.00)分,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CNI软体征测试分量表总分与年龄($r=0.553, P < 0.001$)呈中等程度正相关,与性别、受教育年限无相关性($P > 0.05$)。在控制了年龄后,CNI软体征测试分量表原始反射分与PANSS阴性症状得分呈中等程度正相关($r=0.412, P=0.024$);运动协调分与RVP各项均有相关性($P < 0.05$),与SOC最少步数完成的任务数呈中等程度负相关($r=-0.419, P=0.001$);总分与RVP各项均有相关性($P < 0.05$),与SOC最少步数完成的任务数呈弱负相关($r=-0.395, P=0.002$)。**结论** 首发精神分裂症患者NSS及认知功能均有不同程度损害,且两者之间存在一定相关性。

【关键词】 精神分裂症; 神经系统软体征; 认知功能

基金项目: 苏州市临床医学专家团队引进项目(SZYJTD201715); 苏州市临床医学中心(Szzx201509); 苏州市临床重点病种诊疗技术专项(LCZX201515); 苏州市科技发展计划项目(SYSD2017135)

Relationship between neurological soft signs and cognition function in first-episode schizophrenia

Wang Bixin, Yuan Nian, Yuan Lian, Zou Siyun, Zhao Xueli, Lyu Xiaoli, Yuan Ying, Zhang Guangya, Yin Ming, Li Zhe, Du Xiangdong

Department of Psychiatry, the Affiliated Guangji Hospital of Soochow University, Suzhou 215137, China (Wang BX, Yuan N, Yuan L, Zou SY, Lyu XL, Yuan Y, Zhang GY, Yin M, Li Z, Du XD); Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China (Zhao XL)

Corresponding author: Du Xiangdong, Email: xiangdong-du@163.com

【Abstract】 Objectives To investigate the differences and correlations between the neurological soft signs (NSS) and cognitive functions for first-episode schizophrenia patients. **Methods** From October 2015 to April 2016, 36 patients with first-episode schizophrenia and 37 healthy controls were selected. Subjects' cognitive functions were assessed using the Rapid Visual Information Processing (RVP) and Stockings of Cambridge (SOC) in the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Cognitive function assessment was performed to analyze differences in attention, memory, and executive function between the two groups. The Cambridge Neurological Inventory's (CNI) soft sign subscale was used to detect differences in neurological soft signs between the two groups and to understand the association between NSS and clinical symptoms and cognitive function. **Results** Compared with the healthy control group, the schizophrenia group's average number of moves in the SOC test (4 moves) was not statistically significantly different ($P > 0.05$), while all the other RVP and SOC indicators were statistically significantly different ($P < 0.05$). The total score of CNI soft signs, the original reflex score and the exercise coordination score in the schizophrenia group were 9.50 (7.00, 13.75), 2.00 (2.00, 2.00), and 8.00 (5.00, 11.75), respectively, which were all significantly higher than those of the healthy control group [4.00 (3.00, 5.00), 2.00 (2.00, 2.00), 2.00 (0, 3.00), $P < 0.05$]. The total

score of the CNI soft sign subscale was moderately positively correlated with age ($r=0.553$, $P < 0.001$), and had no correlation with gender and years of education ($P > 0.05$). Controlling for age, the primary reflex score of the CNI soft sign subscale was moderately positively correlated with the negative symptom score in the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, $r=0.412$, $P=0.024$). The motor coordination score was correlated with RVP ($P < 0.05$), and was moderately negative related to the number of tasks completed with the minimum number of SOC moves ($r=-0.419$, $P=0.001$). The total score of the CNI soft sign subscale was correlated with all RVP indicators ($P < 0.05$) and was slightly negatively related to the number of tasks completed with the minimum number of SOC moves ($r=-0.395$, $P=0.002$). **Conclusions** NSS and cognitive function both have different degrees of damages in patients with first-episode schizophrenia. And there is a certain correlation between the two.

【Key words】 Schizophrenia; Neurological soft signs; Cognitive function

Fund programs: Introduction Project of Suzhou Clinical Expert Team (SZYJTD201715); Suzhou Key Medical Center (Szzx201509); Key Diagnosis and Treatment Program of Suzhou (LCZX201515); Suzhou Science and Technology Project (SYSD2017135)

精神分裂症是一组常见的重性精神障碍,具有认知、思维、情感、行为等多方面精神活动的显著异常,并导致明显的职业和社会功能损害,发病机制尚不明确^[1]。神经系统软体征(neurological soft signs, NSS)是指微小但可观察到的运动和感觉功能障碍,缺乏明确的脑部定位。有证据表明,NSS可能是精神分裂症患者的特质性指标^[2]。近年来,已有众多研究发现,精神分裂症患者存在认知功能障碍,且对患者的社会功能损害有长期影响,但具体机制还不十分明朗^[3-4]。有研究提示,精神分裂症患者特定的神经系统功能障碍能够预测特定的认知功能缺陷^[5-6]。也有研究表明,精神分裂症患者的NSS与整体认知功能相关^[7]。目前,国内关于精神分裂症患者NSS与认知功能关系的报道相对较少,且存在一定差异。综上,本研究选取首次发病的精神分裂症患者和健康对照人群,探究NSS与认知功能的相关性,为寻找精神分裂症的筛查工具和评价指标提供线索。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2015年10月至2016年4月苏州市广济医院门诊及住院首次发病的36例精神分裂症患者纳入精神分裂症组。纳入标准:(1)年龄18~60岁;(2)初中及以上文化程度;(3)无重大躯体疾病或可能干扰实验评估的疾病;(4)从未服用过任何抗精神病药、抗抑郁药、镇静催眠类药物或其他影响中枢神经系统的药物;(5)符合精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)精神分裂症的诊断标准;(6)阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评分 ≥ 60 分。36例患者中,男性19例,女性15例;年龄18~55岁,平均(29.71 ± 8.35)岁,平均受教育年限(12.47 ± 3.06)年。

选择同期通过海报招募的健康志愿者37名纳

入健康对照组。入组标准:(1)年龄18~60岁;(2)既往及当前无精神疾病、躯体疾病或可能干扰实验评估的疾病;(3)一级亲属中无精神障碍或遗传性神经系统疾病;(4)无药物依赖史,既往及当前未服用过任何影响中枢神经系统的药物。37名健康受试者中,男性14人,女性23人;年龄18~40岁,平均(28.03 ± 7.19)岁;平均受教育年限(13.31 ± 2.12)年。两组性别、年龄、平均受教育年限比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究经院伦理委员会批准,所有受试者均了解本试验的研究目的,并自愿签署知情同意书。

2. 方法:(1)临床评估:入组当天,采用DSM-IV轴I障碍临床定式检查(Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders, SCID)对患者及健康受试者进行筛查、诊断和评定。采用PANSS对精神分裂症患者进行临床症状评估。由一致性检验合格的3位精神科医师进行评定。(2)NSS评估:入组当天,由一位经过训练的医师采用剑桥神经系统检查(Cambridge Neurological Inventory, CNI)软体征测试分量表中的11项进行评估。具体分为:①原始反射:努嘴反射、握持反射以及掌颞反射;②运动协调:指鼻测验、拇指敲击、拇指相对、镜像运动一、轮替运动、镜像运动二、拳-边-掌测验以及交替拳掌运动。评分以0分表示被试无异常,1分表示轻度异常,2分表示有明确异常表现。(3)认知功能评估:入组当天,由一位经过训练的医师采用剑桥神经心理自动化成套测试(The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB)的2个分测验以评估精神分裂症患者及健康受试者的认知功能。①快速视觉信息处理(Rapid Visual Information Processing, RVP)评估注意力。测验中,在屏幕中央会以每分钟100个的速度随机出现2~9的数字,当出现屏幕

上的目标序列(3-5-7、2-4-6、4-6-8)时,被试者需按下按键以记录。软件自动记录潜伏期、正确率及总错误数;②剑桥袋球(Stockings of Cambridge, SOC)评估执行功能。被试需根据软件提供的模板来移动3个彩球,以最少的步数达到与模板相同的摆列。任务难度从最少步数2步逐渐增加到3步、4步以及5步。

3.统计学方法:采用SPSS 23.0软件进行统计学分析处理。采用单样本Kolmogorov-Smirnov检验检验计量资料的正态性,符合正态分布者,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,不符合正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。正态分布的资料采用Pearson相关性分析,采用偏相关性分析,排除年龄、性别、受教育年限等混杂因素的影响。偏态分布的资料及等级变量资料采用Spearman相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.两组人群认知功能评分比较:见表1。RVP测试中,精神分裂症组总错误数、平均潜伏期均显著高于健康对照组($P < 0.05$),正确率显著低于对照组($P < 0.05$);SOC测试中,精神分裂症组最少步数完成的任务数显著低于健康对照组($P < 0.05$),且平均步数(5步)显著高于健康对照组($P < 0.05$)。

2.两组人群CNI软体征测试分量表评分比较:见表2。精神分裂症患者CNI软体征测试分量表总分及运动协调分显著高于健康对照组($P < 0.05$);原始反射分两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.精神分裂症患者NSS与一般资料、认知功能及病情评分的相关性:见表3。CNI软体征测试分量表总分与年龄呈中等程度正相关($r_s=0.553, P < 0.01$),与性别、受教育年限无相关性($P > 0.05$)。在控制了年龄后,进一步分析显示,原始反射分只与PANSS阴性症状得分呈中等程度正相关;运动协调分与RVP正确率呈弱负相关,与RVP总错误数呈弱正相关,与RVP平均潜伏期呈中等程度正相关,与SOC最少步数完成的任务数呈中等程度负相关,与其他指标无相关性;CNI软体征测试分量表总分与RVP正确率呈弱负相关,与RVP总错误数呈弱正相关,与RVP平均潜伏期呈中等程度正相关,与SOC最少步数完成的任务数呈弱负相关,与其他指标均无相关性($P > 0.05$)。

讨论 精神分裂症患者表现出明显的认知功能缺陷,且认知功能障碍在精神症状出现之前已经存在,并伴随着精神分裂症整个病程^[8]。有学者认为,认知功能缺陷可能是精神分裂症的素质性表型,精神分裂症认知功能的评估及其与临床症状等的相关性成为研究热点之一。CANTAB独立于语言和文化,能够对精神分裂症患者的多项认知功能进行很好的评价。其中RVP测验评估被试视觉保持记忆,完成测试需依靠良好的选择注意和工作记忆能力,对一般执行功能的检测也较为敏感,在过去几年中,RVP已经被证明是评估被试持续关注能力的有效测试任务。本研究表明首发精神分裂症患者RVP测试与健康对照组有显著差别,与既往研究相一致^[9]。正电子发射断层扫描(PET)的局部脑血流量提示,大脑额叶、顶叶及梭状回参与了RVP测试即持续注

表1 两组人群认知功能的比较

组别	例数	快速视觉信息处理(RVP)			剑桥袋球(SOC)		
		正确率 [$M(P_{25}, P_{75})$]	总错误数 [$M(P_{25}, P_{75})$]	平均潜伏期 [$s, M(P_{25}, P_{75})$]	以最少步数完成的 任务数($\bar{x} \pm s$)	平均步数(4步) [$M(P_{25}, P_{75})$]	平均步数(5步) [$M(P_{25}, P_{75})$]
精神分裂症组	36	0.38(0.24, 0.56)	5.00(2.00, 11.00)	763.00(654.48, 902.75)	6.07 ± 2.05	6.38(5.25, 6.75)	7.88(5.94, 8.94)
健康对照组	37	0.73(0.65, 0.80)	2.00(1.00, 4.00)	397.88(366.65, 450.03)	8.27 ± 1.98	5.50(5.25, 6.50)	6.50(5.25, 7.00)
Z/t值		5.094	2.951	5.952	-4.362	1.333	-2.984
P值		<0.001	0.003	<0.001	<0.001	0.182	0.003

表2 两组人群CNI软体征测试分量表评分比较[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	原始反射分	运动协调分	总分
精神分裂症组	36	2.00(2.00, 2.00)	8.00(5.00, 11.75)	9.50(7.00, 13.75)
健康对照组	37	2.00(2.00, 2.00)	2.00(0, 3.00)	4.00(3.00, 5.00)
Z值		0.776	5.571	5.680
P值		0.438	<0.001	<0.001

表3 精神分裂症患者神经系统软体征与认知功能、病情的相关性(r_s 值)

量表	原始反射	运动协调	总分
快速视觉信息处理			
正确率	-0.056	-0.391 ^b	-0.382 ^b
总错误数	-0.059	0.282 ^a	0.280 ^a
平均潜伏期	0.022	0.483 ^b	0.477 ^b
剑桥袋球			
以最少步数完成的任务数	0.144	-0.419 ^b	-0.395 ^b
平均步数(4步)	-0.125	0.234	0.205
平均步数(5步)	-0.088	0.149	0.178
阳性与阴性症状量表			
阳性症状	0.083	0.026	0.018
阴性症状	0.412 ^a	-0.062	-0.023
一般精神病理	0.224	-0.026	-0.027
总分	0.325	-0.033	-0.021

注:^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

意的过程^[10]。有研究表明,持续注意涉及大脑前额叶、顶叶、丘脑及尾状核等的功能^[11]。本研究设置的另一项认知评估指标SOC测试,评估被试计划方面的执行功能和行为抑制功能,它需要空间能力和规划能力。本研究中,SOC测试最少步数完成的任务数及平均步数(5步)得分在两组间差异有统计学意义,而平均步数(4步)差异无统计学意义,也与既往研究也相一致^[10]。有研究表明,SOC测试最困难的5步测试与智商相关^[12],且能够测试额叶的相关功能^[13],提示精神分裂症患者在首次发作时即存在复杂执行功能障碍。结合既往研究及本研究结果提示,首发精神分裂症患者可能存在大脑额叶、顶叶等功能障碍,且以记忆力、注意力、执行功能、行为抑制功能受损的形式表现。

本研究表明,精神分裂症患者比健康人群存在更多的NSS,且在运动协调方面与健康人群存在差异,与既往研究相一致^[14]。以往认为NSS没有明确的脑区病理性定位,然而近年来有研究表明,NSS的存在提示脑区激活异常,尤其是大脑皮层的中央前回和內上回^[15]。NSS评估的原始反射分,反映中枢神经系统的整体功能;运动协调分主要反映额叶、顶叶的相关功能。上述大脑皮层及皮层下组织,也与认知功能相关,提示精神分裂症认知功能缺损和NSS阳性可能具有相同的精神病理学基础,两者可能指向同一缺陷:背外侧前额叶皮层功能紊乱^[16]。这与本研究中认知功能RVP及SOC指向的病理损害相一致,进一步的相关性分析也得出了同样的结论。有研究提示,NSS和认知功能在精神分裂症患者

者及健康人群中均存在相关性,但在健康人群中相关性相对较小,由此推测NSS与认知功能评价的是相似的大脑功能^[19]。NSS与认知功能联系密切,尤其是在持续注意力减退、抑制力减弱等方面,提示精神分裂症患者存在前额叶-顶叶-丘脑环路的中枢神经系统功能失调。

本研究及既往研究均表明,CNI软体征测试分量表评分随着年龄的增加而增加,当控制了年龄影响后,NSS与认知功能仍旧存在相关性^[17]。Alamiri等^[18]研究调查了3万多名7岁儿童的NSS与认知功能之间的关系,研究表明NSS高分的儿童认知测试得分较低,与本研究在首发精神分裂症患者中观察到的结果相一致,提示NSS不仅与认知功能发展密切相关,而且可能预示着神经系统发育异常。

部分研究对于阴性症状与神经系统软体征之间的相关性给出了肯定的结果^[20],然而也有研究显示无相关性^[21-22]。本研究中,CNI软体征测试分量表原始反射得分与阴性症状具有相关性,而运动控制得分及总分与阴性症状无相关性。Behere^[23]研究也得出了同样的结论,而且该研究还表明,原始反射分与背外侧前额叶体积和社会功能呈负相关。本研究中运动控制得分与临床症状不相关,与RVP得分相关。提示运动控制得分可能反映更特定认知功能损害,而原始反射得分与阴性症状相关,反映的是更广泛的神经系统功能损伤,两个指标所指向的脑区可能不同。

尽管如此,在解释结果时应该考虑本研究的一些局限性。首先,本研究样本量较小,低样本量破坏了进行更复杂多变量分析的可能性,需要更进一步实施更大样本量的对照研究,才能够对结果进行更深入的解释。其次,本实验测试的认知维度较少,采用更多维度的认知功能测定,能够更好地评价NSS与不同认知功能之间的关系。最后,本研究为横断面研究,设置纵向研究能够更好地反映NSS在精神分裂症发生发展及与临床症状之间的关系。

综上所述,与健康人群相比,NSS阳性在精神分裂症患者中更常见,且与注意力、记忆力、复杂执行功能和行为抑制功能相关的认知功能损害存在关联,提示精神分裂症患者存在特定脑区中枢神经系统异常。未来研究应采取更好的脑区定位方式,确定NSS阳性和认知功能缺损的特定脑区损害定位,开发更简便易行的临床诊疗工具和评价指标,为精神分裂症的临床诊断和精准治疗提供思路。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为王碧馨、袁念、袁廉, 研究准备、数据分析、数据解释、论文撰写为王碧馨, 数据搜集、数据整理为邹思蕴、赵雪莉、吕笑丽, 提供案例、提供分析工具、获取资助为袁颖、张广亚、殷铭、李哲, 论文修订为杜向东、吕笑丽

参 考 文 献

- [1] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2018; 300.
- [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. DOI: 10.1093/schbul/sbi028.
- [3] Schulz SC, Murray A. Assessing cognitive impairment in patients with schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77 Suppl 2: 3-7. DOI: 10.4088/JCP.14074su1c.01.
- [4] Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, et al. Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2017, 71(5): 294-300. DOI: 10.1111/pcn.12474.
- [5] Arango C, Bartko JJ, Gold JM, et al. Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 1999, 156(9): 1349-1357. DOI: 10.1176/ajp.156.9.1349.
- [6] 冯映映, 胡晓华, 田艳, 等. 缓解期精神分裂症患者及其一级非患病亲属神经系统软体征比较研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(2): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2017.02.005.
Feng YY, Hu XH, Tian Y, et al. Comparative study of neurological soft signs in remittent schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2017, 43(2): 85-88.
- [7] Mohr F, Hubmann W, Albus M, et al. Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia[J]. Psychia Res, 2003, 121: 21-30. DOI: 10.1016/s0165-1781(03)00203-8.
- [8] Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: Clinical and Functional Outcomes in Schizophrenia[J]. Can J Psychiatry, 2014, 59(1): 5-12. DOI: 10.1177/070674371405900103.
- [9] 崔立谦, 陈壮飞, 蒋莉君, 等. 剑桥神经心理自动化成套测试在偏执型精神分裂症与双相障碍躁狂患者中的应用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(5): 424-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2011.05.014.
Cui LQ, Chen ZF, Jiang LJ, et al. Preliminary application of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery in patients with paranoid schizophrenia and bipolar mania in China[J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2011, 20(5): 424-427.
- [10] Coull JT, Frith CD, Frackowiak RS, et al. A front-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory[J]. Neuropsychological, 1996, 34: 1085-95. DOI: 10.1016/0028-3932(96)00029-2.
- [11] Fan LY, Gau SS, Chou TL. Neural correlates of inhibitory control and visual processing in youths with attention deficit hyperactivity disorder: a counting Stroop functional MRI study[J]. Psychol Med, 2014, 44(12): 2661-2671. DOI: 10.1017/S0033291714000038.
- [12] Torgersen J, Flaatten H, Engelsen BA, et al. Clinical Validation of Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery in a Norwegian Epilepsy Population[J]. J Behav Brain Sci, 2012, 2: 108-116. DOI: 10.4236/jbbs.2012.21013.
- [13] Beats BC, Sahakina BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed[J]. Psychol Med, 1996, 26: 591-603. DOI: 10.1017/S0033291700035662.
- [14] Bachmann S, Degen C, Geider FJ, et al. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis[J]. Front Psychia, 2014, 5: 185. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00185.
- [15] Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, et al. The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first episode psychoses[J]. Brain, 2004, 127(Pt1): 143-153. DOI: 10.1093/brain/awh015.
- [16] Sewell RA, Perry EJ, Craig F, et al. Markers of neurodevelopmental impairments in early-onset psychosis[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 1793-1798. DOI: 10.2147/NDT.S83904.
- [17] Christina J, Herold, Celine Z, et al. Neurological soft signs (NSS) and cognitive impairment in chronic schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2019, 16: 17-24. DOI: 10.1016/j.schres.2018.12.002.
- [18] Alamiri B, Nelson C, Fitzmaurice GM, et al. Neurological soft signs and cognitive performance in early childhood[J]. Dev Psychol, 2018, 54(11): 2043-2052. DOI: 10.1037/dev0000566.
- [19] 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(2): 159-164. DOI: 10.1016/j.schres.2012.09.016.
- [20] 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. DOI: 10.1016/S0739-7240(99)00054-5.
- [21] Bersani G, Orlandi V, Gherardelli S, et al. Cannabis and neurological soft signs in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology[J]. Psychopathology, 2002, 35(5): 289-295. DOI: 10.1159/000067064.
- [22] Yazici AH, Demir B, Yazici KM, et al. Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings[J]. Schizophr Res, 2002, 58(2): 241-246. DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00338-3.
- [23] Behere RV. Dorsolateral prefrontal lobe volume and neurological soft signs as predictors of clinical social and functional outcome in schizophrenia: a longitudinal study[J]. Indian J Psychiatry, 2013, 55(2): 111-116. DOI: 10.4103/0019-5545.111445.

(收稿日期: 2019-02-01)

(本文编辑: 赵金鑫)