

## · 精神分裂症专题 ·

## 失匹配负波对精神分裂症不同阶段识别作用的研究进展

秦湘琴 侯文鹏 李先宾 王传跃

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病  
诊断与治疗北京市重点实验室 北京脑重大疾病研究院精神分裂症研究所

通信作者:王传跃, Email: wang.cy@163.net

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.006

**【摘要】** 精神分裂症及早期精神病的识别严重依赖症状学的主观判断, 缺乏可应用于临床的生物标志。失匹配负波是由大脑对听觉刺激的变化超过特定阈值进行自动反应所产生的、在慢性精神分裂症中具有明确而突出的缺陷, 但其相关指标在早期精神病中的研究尚处于早期阶段。现拟梳理听觉失匹配负波相关指标在识别精神分裂症不同阶段中的应用进展, 为进一步地深入研究提供参考。

**【关键词】** 精神分裂症; 失匹配负波; 综述

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81971287); 首都卫生发展科研专项项目(首发2018-2-2123); 北京市医院管理局扬帆计划临床技术创新项目(XMLX201807)

### Research progress of mismatch negativity in the recognition of different stages of schizophrenia

Qin Xiangqin, Hou Wenpeng, Li Xianbin, Wang Chuanyue

The National Clinical Research Center for Mental Disorders and Beijing Key Laboratory of Mental Disorders and Beijing Institute for Brain Disorders Center of Schizophrenia, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Wang Chuanyue, Email: wang.cy@163.net

**【Abstract】** The identification of schizophrenia and early psychosis depends heavily on the subjective judgment of symptomatology, and there is a lack of biomarkers that can be used in clinic. Mismatch negativity is generated by the brain's automatic response to the change of auditory stimulation beyond a specific threshold, which has a clear and prominent defect in chronic schizophrenia, but the study of its related indicators in early psychosis is still in the early stage. This paper aims to summarize the application progress of related indicators of auditory mismatch negativity in the recognition of different stages of schizophrenia, and provide references for further research.

**【Key words】** Schizophrenia; Mismatch negativity; Review

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81971287); The Capital Health Development Research Special Funding Project (2018-2-2123); Beijing Municipal Hospital Authority "Yangfan Plan" Clinical Technology Innovation Project (XMLX201807)

精神分裂症常起病于青春晚期和成年早期, 终身患病率约为1%, 复发率、致残率较高, 患者的社会功能受损严重, 且可造成患者至少13~15年的预期寿命损失<sup>[1-2]</sup>。早期精神病通常包括首发精神分裂症(first-episode schizophrenia, FES)患者以及精神病临床高危(clinical-high risk for psychosis, CHR)人群<sup>[3]</sup>。识别早期精神病个体并及时给予干预是降低精神分裂症发病风险、改善患者预后的关键途径, 但目前精神分裂症及早期精神病的识别仍然依赖于症状学的主观判断, 缺乏临床可用的生物标志。

失匹配负波(mismatch negativity, MMN)是基于

Oddball范式产生的事件相关电位组分, 是当一系列未受注意的相同且重复的标准刺激被不规律的偏差刺激中断时所引起, 反映了标准刺激和偏差刺激诱发的脑电波差异的绝对值<sup>[4]</sup>, 是基于大脑对声音刺激自动记忆的比较过程的结果。Oddball范式中, 常用的偏差刺激类型为持续时间MMN(duration MMN, dMMN)、频率MMN(frequency MMN, fMMN)以及强度MMN(intensity MMN, iMMN)。MMN时域分析指标包括振幅、潜伏期, 时频分析指标包括能量、试次间相干性(inter-trial coherence, ITC)等。MMN振幅在精神分裂症患者中具有明显缺陷<sup>[5]</sup>, 但MMN相

关指标在早期精神病中的研究尚处于早期阶段。本文介绍MMN与精神分裂症的关系及MMN相关指标在慢性精神分裂症、早期精神病中的研究进展。

### 一、MMN与精神分裂症的关系

除了经典的多巴胺假说外,谷氨酸假说在精神分裂症的发生、发展中越来越受到重视<sup>[6-7]</sup>。谷氨酸假说主要诠释了精神分裂症阴性症状以及认知障碍表现,离子型谷氨酸受体-N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)的非竞争性拮抗剂苯环己哌啶与氯胺酮能诱发精神分裂症样症状,不仅包括健康人群的阳性症状和思维障碍,还包括阴性症状与认知障碍<sup>[8]</sup>。NMDAR功能低下是谷氨酸假说的主要机制,在成熟的皮质神经元当中,NMDAR是GABA能中间神经元上的离子型谷氨酸受体。谷氨酸是中枢神经系统内兴奋性神经递质,皮质谷氨酸能锥体细胞通过突触前膜释放谷氨酰胺能神经递质,作用于GABA能中间神经元突触后膜上的NMDAR,从而产生突触后膜电位,介导谷氨酰胺能兴奋性神经传递,并能通过诱导突触可塑性在学习和记忆中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。

MMN反映了声音感知、注意和记忆所必需的听觉中的感觉回声记忆,其产生常定位于初级以及次级听觉皮层,主要反映大脑皮质NMDAR活性。MMN主要是由皮层内生长抑素阳性(somatostatin-positive)的GABA能中间神经元与锥体细胞通过NMDAR相互作用而产生,精神分裂症患者皮质功能受损导致NMDAR功能障碍,从而造成兴奋/抑制神经传递受损,可发现MMN受到相应程度的损伤<sup>[9-10]</sup>。

皮质谷氨酸能锥体细胞和GABA能中间神经元之间形成了广泛的突触联系,相互作用产生theta(4~7 Hz)以及gamma(> 30 Hz)频段的神经振荡活动,在调节锥体细胞活动以及维持大脑皮层回路的兴奋/抑制平衡中发挥重要作用。在精神分裂症患者中,皮质体积减小导致锥体细胞树突棘丢失,造成GABA能中间神经元的兴奋性输入减少,从而减少了抑制性神经递质的释放,这些改变导致了异常的神经振荡活动和脑网络功能障碍,进而造成认知障碍和阴性症状<sup>[11-12]</sup>。精神分裂症患者额叶皮层gamma振荡显著降低与任务执行能力以及工作记忆障碍有关,而theta振荡损伤通常与情景记忆密切相关,且theta与gamma振荡来源于大脑相同脑区,两者相互耦合,精神分裂症患者中两者的异常耦合过程亦会导致认知功能障碍<sup>[13-14]</sup>。事件相关电位时频分析提示MMN主要映射theta频带<sup>[15]</sup>,在MMN受

损的患者中同样存在theta频带相关指标如能量和ITC的缺陷。

### 二、MMN在慢性精神分裂症中的研究现状

慢性精神分裂症病程通常>5年<sup>[16]</sup>,多数以情感淡漠、社会退缩以及认知功能受损为主要临床表现。慢性精神分裂症病程迁延,患者需要反复住院治疗,通常残留较多阴性症状,且无论是否接受治疗,患者均表现出相同脑区皮层灰质的减少,其中主要涉及颞叶及前额叶<sup>[17]</sup>。多数慢性精神分裂症患者在工作、学习以及社会关系等方面的功能严重受损<sup>[18]</sup>。慢性精神分裂症患者的信息处理速度、工作记忆及执行功能等神经认知普遍受损,可作为研究慢性精神分裂症的内表型。另外,电生理指标如P300、MMN以及P50等具有较好的稳定和独立性,是最具有研究前景的内表型<sup>[19]</sup>。

1. MMN时域指标在慢性精神分裂症中的应用:已有大量研究证明,MMN振幅在慢性精神分裂症患者中存在显著且稳定的损害,区分度度可达到1.0及以上<sup>[20-21]</sup>。Light等<sup>[22]</sup>通过测量341例精神分裂症患者以及205名健康对照者的电生理指标发现,相较于其他生物标志如P50、前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)等,MMN振幅显示出更高的区分度,即使在1年后随访时,MMN仍显示出稳定的区分效应,且随着症状缓解,MMN损伤并没有呈现出相应的改善。以上结果表明,在精神分裂症一系列神经认知以及神经生理指标等内表型中,MMN是受时间推移和症状波动影响最小的生理指标,其也被美国国立精神卫生研究所发起的“改善精神分裂症认知功能的认知神经科学治疗研究”认为精神分裂症最成熟的潜在生物标志之一<sup>[23]</sup>。dMMN与fMMN在慢性精神分裂症中的改变并不一致,有研究者在FES和慢性精神分裂症中均检测出了dMMN的缺陷,而fMMN受损只在慢性精神分裂症患者中存在<sup>[24]</sup>,这与Jiao等<sup>[25]</sup>的研究结果一致,表明dMMN可能是精神分裂症早期的特征标志,反映了大脑发育过程的改变,而非进行性脑病理学变化;fMMN则可能是一个反映疾病慢性化的标志,与患者的神经认知功能密切相关。基线期MMN振幅对于预测精神分裂症患者症状严重程度以及疾病的转归和预后具有重要意义。研究者通过构建结构方程模型,发现dMMN对于慢性精神分裂症患者的认知和阴性症状均有中等效应的直接影响,且通过直接影响阴性症状,间接导致了患者功能结局的受损<sup>[26]</sup>。可能原因是较小的MMN振幅提示NMDAR系统的弹性更

弱,更容易受到大脑内神经递质紊乱的影响<sup>[27-28]</sup>,认知障碍和阴性症状也更严重。

2. MMN时频指标在慢性精神分裂症中的应用:在慢性精神分裂症患者中,不同的MMN偏差刺激类型与theta频带不同指标的相关性并不一致,fMMN主要与单次试验能量的降低有关,iMMN缺陷只与ITC有关,而dMMN与两者均表现出相关性<sup>[15]</sup>。研究者认为,这可能与听觉丘脑分化为组织学方面不同的核心神经元以及基质成分(即丘系/非丘系)相一致。核心神经元对频率变化敏感,提供“驱动性”的神经输入,诱导电流(单次试验能量)的产生以及听觉皮层神经元的相位重置。基质神经元表现出较差的频率敏感性,但对于听觉输入强度和模式变化敏感,主要作为皮层的调节器,而不是驱动因素,故主要引起iMMN和dMMN下的ITC改变,慢性精神分裂症患者对偏差刺激诱导的theta频带活性异常表明听觉皮层的输入受损以及听觉皮层网络中的局部处理受损<sup>[29]</sup>。研究者通过检测参加精神分裂症遗传学联盟研究的706例慢性精神分裂症患者与615名健康对照的MMN时频指标显示,标准刺激与偏差刺激(如dMMN)下的theta平均诱发能量对于两者的区分效应分别为0.15、0.74,而ITC对于两者的区分效应分别为0.50、1.01。虽然在标准刺激下也观察到了慢性精神分裂症患者theta频带平均诱发能量以及ITC的降低,但其所致缺陷明显较偏差刺激低,这可能是由于慢性精神分裂症患者早期听觉处理缺陷主要是由偏差检测障碍所驱动,偏差刺激相关的脑电活动与高级认知的几个关键领域(执行功能、非言语记忆、社会认知、病前功能)和临床功能(住院次数)密切相关<sup>[30]</sup>。

### 三、MMN在早期精神病中的研究现状

早期精神病包括发病前期、前驱期综合征阶段以及精神病发作至首次接受药物治疗的5年时间内的个体。发病前期的目标人群是精神分裂症患者的一级青少年亲属,发病前期人群的界定是基于遗传风险模型,且尚无临床症状,故对这类人群不做临床评估<sup>[3]</sup>。前驱期综合征阶段主要指CHR,是指在诊断为精神分裂症之前(多数为1~5年)表现为不明原因的社会功能退缩、学习工作能力下降以及易激惹等认知及行为异常,即表现为“精神病风险综合征”的一类人群<sup>[31]</sup>,其中大约有36%的CHR患者在3年内进展为精神病<sup>[32]</sup>。FES是精神分裂症发作到首次接受治疗5年时间内的个体<sup>[3]</sup>。

1. MMN时域指标在早期精神病中的应用:虽然MMN振幅在慢性精神分裂症患者中受损明显,但在早期精神病中的区分效度却不尽人意。健康对照与CHR之间MMN振幅差异的相关结论不一,大多数研究表明CHR的MMN振幅较健康对照降低,但仍有小部分研究提示两者之间无显著差异。Erickson等<sup>[20]</sup>通过一项Meta分析显示,对于CHR以及FES患者,MMN振幅的区分效应值分别为0.40、0.42。无论何种亚型的MMN,均不能有效区分CHR与FES患者,但dMMN、fMMN双偏差指标能够有效预测CHR转化为精神病的时间<sup>[33]</sup>。Bodatsch等<sup>[34]</sup>在一项纳入62例CHR、67名健康对照、33例FES的研究中发现,不管最后是否转化为精神病,在基线时CHR与健康对照或者FES的dMMN振幅比较,差异均无统计学意义;而在经过平均32个月的随访期后发现,与非转化者和健康对照相比,转化为首发精神病的CHR患者的MMN振幅显著降低,这与Brockhaus-Dumke等<sup>[35]</sup>的研究结果一致,后者甚至发现部分CHR表现出较健康对照更大的MMN振幅,这可能是由于CHR样本量较小以及样本之间的异质性所致。另外,CHR属于回顾性概念,患者在这个过渡时期所处的阶段不同以及使用MMN范式的差别可能也会导致研究结果不一致。一项针对FES患者MMN的Meta分析显示,至少10项研究表明,在FES和健康对照中dMMN有轻到中度的区分效应值(0.47);但是,仅考虑其中6项匹配了IQ值或者受教育年限的研究时,效应值则从0.47降至0.36,表明病前智商或者受教育年限是精神分裂症患者MMN缺陷的一个调节因素。这可能是由于疾病特性导致患者功能下降,使整个患病群体更有可能中断学业,接受更短的教育年限。对于智商或者受教育年限的匹配可能会导致矫枉过正,因为发病前智商与对照组相似的患者可能功能维持较好,并不能代表整个精神分裂症人群<sup>[36]</sup>。有研究者认为,MMN在精神分裂症诊断后的1~2年之内会呈现进行性的恶化,这种进展在关键时期后将会稳定在一定水平之内,这可能与精神分裂症发病后早期大脑进行性的病理生理改变有关系<sup>[37]</sup>。既往研究发现,抑郁症患者同样存在NMDAR缺陷<sup>[8]</sup>,表明抑郁症与精神分裂症可能存在重叠的神经病理机制。精神分裂症早期患者通常表现出抑郁、焦虑等非特异性阈下症状,难以与抑郁症鉴别。研究发现,与健康对照相比,dMMN在FES患者中显著降低,且与临床症状的严重程度呈负相关,而抑郁症患者dMMN幅值未见异

常<sup>[38]</sup>,提示dMMN可能辅助鉴别精神分裂症和抑郁症。

2. MMN时频指标在早期精神病中的应用:目前,关于MMN时频指标在早期精神病中的研究较少。一项研究发现,MMN时域分析指标即振幅在慢性精神分裂症患者与健康对照之间有较高的区分效应尺度,而在早期精神病与健康对照之间的分区效应度则不超过0.5,鉴于MMN主要映射theta诱发能量,该研究首次分析了MMN标准刺激下的theta诱发能量,发现在FES与慢性精神分裂症患者中均存在显著且稳定的theta诱发能量缺陷,且theta诱发能量与工作记忆显著相关,表明theta诱发能量更能反映精神分裂症发生、发展的潜在机制。相较于健康被试,theta诱发能量对于FES和慢性精神分裂症患者的区分效应值分别为0.74、0.81<sup>[24]</sup>,两组患者的theta诱发能量缺陷比较差异无统计学意义。目前鲜有研究探讨CHR个体与theta诱发能量或者其他MMN时频指标之间的关系。虽有研究表明听觉MMN主要映射theta频段,且与生长抑素阳性的GABA能中间神经元与锥体细胞相互作用密切相关,但早期精神病theta诱发能量的研究仍处于探索阶段。以上研究表明,MMN振幅缺陷在精神分裂症不同疾病阶段有着良好的区分效度以及相较于时间推移的稳定性和相对于症状波动的独立性,且不同疾病阶段对应不同亚型MMN的损伤,这可能与疾病进展过程中各个脑区受损的先后顺序和严重程度不同以及神经认知功能障碍有关。MMN时频指标反映了神经元之间相互作用的潜在异常,对于揭示早期精神病大脑病变机制、深入了解疾病发生、发展过程至关重要。MMN在精神分裂症一系列内表型中是最有价值的潜在生物标志,可靠性好,重复性高。早期精神病患者同样存在MMN缺陷,进一步纯化样本可能有助于提高结果一致性,MMN是否能有效识别早期精神病个体以及有效预测精神病转化尚待进一步验证。

#### 四、小结

MMN作为精神分裂症生物标志的研究尚处于早期阶段,虽然MMN振幅在慢性精神分裂症患者中是最可靠的潜在生物标志,有较高的稳定性和独立性,且部分研究证明MMN对于预测早期精神病风险及转化、诊断和跟踪疾病进展、反映抗精神病药物疗效有一定效果,但部分结果尚需要重复验证。MMN时频指标如能量在FES与慢性精神分裂症患者均有显著的缺陷,目前鲜有临床高危患者相关研

究,故精神病临床高危患者中MMN时频指标的变化及影响因素可能是未来的研究方向。精神分裂症的诊断仍处于症状学层面,主观性强,易受自身因素以及环境等方面的影响,因此,精神分裂症诊断生物标志的开发势在必行。

**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** 文献调研与整理、论文撰写为秦湘琴,修订与质量控制为侯文鹏、李先宾、王传跃

#### 参 考 文 献

- [1] Hjørthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(4): 295-301. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30078-0.
- [2] Pan YJ, Yeh LL, Chan HY, et al. Excess mortality and shortened life expectancy in people with major mental illnesses in Taiwan[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2020, 29: e156. DOI: 10.1017/S2045796020000694.
- [3] National Centre of Excellence in Youth Mental Health. Australian clinical guidelines for early psychosis[EB/OL]. (2016-06-01) [2021-11-01]. <https://guide.medlive.cn/guideline/15217>.
- [4] Kim S, Jeon H, Jang KI, et al. Mismatch negativity and cortical thickness in patients with schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(2): 425-435. DOI: 10.1093/schbul/sby041.
- [5] Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, et al. Reduced auditory mismatch negativity reflects impaired deviance detection in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(4): 937-946. DOI: 10.1093/schbul/sbaa006.
- [6] McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment[J]. *World Psychiatry*, 2020, 19(1): 15-33. DOI: 10.1002/wps.20693.
- [7] Kumar J, Liddle EB, Fernandes CC, et al. Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(4): 873-882. DOI: 10.1038/s41380-018-0104-7.
- [8] Adell A. Brain NMDA receptors in schizophrenia and depression[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 947. DOI: 10.3390/biom10060947.
- [9] Womelsdorf T, Valiante TA, Sahin NT, et al. Dynamic circuit motifs underlying rhythmic gain control, gating and integration[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(8): 1031-1039. DOI: 10.1038/nn.3764.
- [10] Javitt DC, Freedman R. Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(1): 17-31. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13121691.
- [11] Xu MY, Wong AHC. GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5): 733-753. DOI: 10.1038/aps.2017.172.
- [12] McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-an overview[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(2): 201-210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360.
- [13] Alekseichuk I, Turi Z, Amador de Lara G, et al. Spatial working memory in humans depends on theta and high gamma synchronization in the prefrontal cortex[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(12): 1513-1521. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.035.

- [14] Chen CM, Stanford AD, Mao X, et al. GABA level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 531-539. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.03.007.
- [15] Lee M, Sehatpour P, Hoptman MJ, et al. Neural mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11): 1585-1593. DOI: 10.1038/mp.2017.3.
- [16] Stone WS, Cai B, Liu X, et al. Association between the duration of untreated psychosis and selective cognitive performance in community-dwelling individuals with chronic untreated schizophrenia in rural China[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(11): 1116-1126. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1619.
- [17] Liu N, Xiao Y, Zhang W, et al. Characteristics of gray matter alterations in never-treated and treated chronic schizophrenia patients[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 136. DOI: 10.1038/s41398-020-0828-4.
- [18] Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature[J]. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(10): 1409-1416. DOI: 10.1176/ajp.151.10.1409.
- [19] Hederih J, Nuninga JO, van Eijk K, et al. Genetic underpinnings of schizophrenia-related electroencephalographical intermediate phenotypes: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 104: 110001. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110001.
- [20] Erickson MA, Ruffle A, Gold JM. A Meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia: from clinical risk to disease specificity and progression[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(12): 980-987. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.025.
- [21] Hirt V, Schubring D, Schalinski I, et al. Mismatch negativity and cognitive performance in the course of schizophrenia[J]. *Int J Psychophysiol*, 2019, 145: 30-39. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.01.006.
- [22] Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ, et al. Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e39434. DOI: 10.1371/journal.pone.0039434.
- [23] Butler PD, Chen Y, Ford JM, et al. Perceptual measurement in schizophrenia: promising electrophysiology and neuroimaging paradigms from CNTRICS[J]. *Schizophr Bull*, 2012, 38(1): 81-91. DOI: 10.1093/schbul/sbr106.
- [24] Xiong YB, Bo QJ, Wang CM, et al. Differential of frequency and duration mismatch negativity and theta power deficits in first-episode and chronic schizophrenia[J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 37. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00037.
- [25] Jiao X, Hu Q, Tang Y, et al. Test-retest reliability of mismatch negativity and gamma-band auditory steady-state response in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2022, 240: 165-174. DOI: 10.1016/j.schres.2021.12.042.
- [26] Koshiyama D, Thomas ML, Miyakoshi M, et al. Hierarchical pathways from sensory processing to cognitive, clinical, and functional impairments in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(2): 373-385. DOI: 10.1093/schbul/sbaa116.
- [27] Kantrowitz JT, Epstein ML, Lee M, et al. Improvement in mismatch negativity generation during d-serine treatment in schizophrenia: correlation with symptoms[J]. *Schizophr Res*, 2018, 191: 70-79. DOI: 10.1016/j.schres.2017.02.027.
- [28] de la Salle S, Shah D, Choueiry J, et al. NMDA receptor antagonist effects on speech-related mismatch negativity and its underlying oscillatory and source activity in healthy humans[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 455. DOI: 10.3389/fphar.2019.00455.
- [29] Viaene AN, Petrof I, Sherman SM. Synaptic properties of thalamic input to layers 2/3 and 4 of primary somatosensory and auditory cortices[J]. *J Neurophysiol*, 2011, 105(1): 279-292. DOI: 10.1152/jn.00747.2010.
- [30] Hochberger WC, Joshi YB, Zhang W, et al. Decomposing the constituent oscillatory dynamics underlying mismatch negativity generation in schizophrenia: distinct relationships to clinical and cognitive functioning[J]. *Int J Psychophysiol*, 2019, 145: 23-29. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2018.12.014.
- [31] Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(1): 107-120. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.269.
- [32] Cannon TD. How schizophrenia develops: cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis[J]. *Trends Cogn Sci*, 2015, 19(12): 744-756. DOI: 10.1016/j.tics.2015.09.009.
- [33] Perez VB, Woods SW, Roach BJ, et al. Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(6): 459-469. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.07.038.
- [34] Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, et al. Prediction of psychosis by mismatch negativity[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(10): 959-966. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.09.057.
- [35] Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop R, et al. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2005, 73(2/3): 297-310. DOI: 10.1016/j.schres.2004.05.016.
- [36] Haigh SM, Coffman BA, Salisbury DF. Mismatch negativity in first-episode schizophrenia: a Meta-analysis[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2017, 48(1): 3-10. DOI: 10.1177/1550059416645980.
- [37] Lho SK, Kim M, Park J, et al. Progressive impairment of mismatch negativity is reflective of underlying pathophysiological changes in patients with first-episode psychosis[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 587. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00587.
- [38] 沈梦婷, 张选红, 钱祺颖, 等. 精神分裂症与抑郁症失匹配负波异常的对照研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(8): 1041-1045. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.08.007. Shen MT, Zhang XH, Qian ZY, et al. Comparison of mismatch negativity in patients with schizophrenia and depression[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2021, 41(8): 1041-1045.

(收稿日期: 2021-12-29)

(本文编辑: 赵金鑫)