

# 计算机化认知矫正训练对精神分裂症的随机对照试验

廖力维, 丁焯, 吴旭, 周一平, 潘桂花

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心康复一科, 上海200030)

**【摘要】** 目的: 评估计算机化认知矫正训练对成年精神分裂症患者的精神症状和认知功能疗效。方法: 通过随机对照试验, 59名成年精神分裂症患者被分为常规药物治疗和计算机化认知矫正训练加药物的合并治疗组, 采用简明精神病评定量表(BPRS)和成套认知功能测评系统评估精神症状和认知功能的改变。结果: 与单一药物治疗组(分别为 $7.5 \pm 1.9$ 和 $11.9 \pm 4.2$ )相比, 30次合并治疗明显提高了精神分裂症患者对数字序列(正序)( $8.41 \pm 1.43$ )和Stroop词语( $14.1 \pm 1.9$ )测试得分( $P < 0.05$ ), 对精神症状疗效不明显。结论: 计算机化认知矫正训练可以改善精神分裂症患者部分言语工作记忆和执行抑制功能。

**【关键词】** 计算机化认知矫正治疗; 精神分裂症; 随机对照试验

中图分类号: R395.5

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2016.05.042

## A Randomized Controlled Trial of the Computerized Cognitive Remediation Therapy to Adult Schizophrenia

LIAO Li-wei, DING Ye, WU Xu, ZHOU Yi-ping, PAN Gui-hua

Department of Rehabilitation, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China

**【Abstract】** Objective: To evaluate efficacy of the Computerized Cognitive Remediation Therapy to adult patients with schizophrenia. Methods: In a randomized controlled trial, 59 adult patients with schizophrenia received 30 sessions of combined treatment of the Computerized Cognitive Remediation Therapy and antipsychotics or monotherapy of antipsychotic. Outcome measures included Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS) and a set of computerized cognitive tests measuring processing speed, attention, verbal working memory, visual memory and selective inhibition. Results: Compared to monotherapy of antipsychotic, the combined therapy improved the patients on digital sequence test and Stroop-word task( $P < 0.05$ ). While the combined therapy showed little efficacy on psychiatric symptoms. Conclusion: the Computerized Cognitive Remediation Therapy may improve verbal working memory and selective attention of adult patients with schizophrenia.

**【Key words】** Computerized cognitive remediation therapy; Schizophrenia; Randomized controlled trial

精神分裂症是一种常见的严重精神障碍, 涉及到情感、认知和行为等多方面的异常。目前精神分裂症主要的治疗方法是抗精神病药物和改良电休克治疗, 但是这两种治疗对认知症状疗效有限, 甚至会导致脑结构损害, 加重认知损害<sup>[1,2]</sup>。因此, 有必要针对精神分裂症患者的认知功能缺陷症状发展更有针对性的治疗, 以改善其症状和预后。

认知矫正治疗是一种可以更持久和全面地改善认知活动过程(注意、记忆、执行功能, 社会认知或元认知), 基于行为训练的治疗方法<sup>[3]</sup>。国外研究提示, 认知矫正治疗对成年精神分裂症患者的认知功能具有明确的中度疗效, 但针对首发精神分裂症患者的认知功能的疗效还不明确<sup>[4,5]</sup>; 认知矫正治疗也早被纳入美国的精神分裂症的治疗指南推荐之一<sup>[6]</sup>。

国内个别随机对照试验提示, 认知矫正治疗对

改善精神分裂症患者的个别认知功能维度具有一定疗效<sup>[7-10]</sup>。但是设计严谨的相关干预研究数量仍然很少, 认知矫正治疗方法不一, 并缺少成套认知功能测评。本研究通过随机对照试验, 采用计算机化认知矫正训练, 对成年精神分裂症患者开展疗效研究, 兹报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

入组标准: ①以国际疾病分类第10版(International Classification of Diseases, 10th edition, ICD-10)-F20精神分裂症一节作为诊断标准, 诊断由至少两名精神科副主任或一名主任医师做出。②入组前服用至少一种抗精神病药物达6周, 并且在研究期间, 抗精神病药物种类、剂量保持不变。③年龄在18~65岁。④韦氏成人智力测验智商 $>90$ 分。⑤获取患者或监护人的知情同意书。

排除标准: ①共病心境障碍、分裂情感性障碍,

**【基金项目】** 2014年上海市精神卫生中心院级课题(基金号: 2014-YJ-02)

通讯作者: 潘桂花, pan\_gui\_hua888@126.com

共病人格障碍、精神发育迟滞,共病酒或阿片类物质依赖。②有头部外伤史,冲动或自伤风险高。③入组前1月和研究期间接受过改良电休克治疗。

## 1.2 工具

简明精神病评定量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS): BPRS可分成5个因子,分别是焦虑抑郁、缺乏活力、思维障碍、激活性、敌对猜疑。

临床总体印象-疾病严重度(Clinical global impression-severity, CGI-S): 8等级(0-7分)评分制的他评量表,得分越高,疾病越严重。

计算机化成套认知功能测评(A battery of computerized cognitive test, ACCT): 采用由广州康泽医疗科技有限公司开发的计算机化成套认知功能测评系统。该系统可以对个体的五个认知功能维度进行测评,分别如下。

①加工速度: 连线测验(在4分钟内,要求个体把25个数字球由小到大依次点击,用时越短,成绩越好)、符号检索(在2分钟内,判断两个目标符号能否在后面一组符号中找到,得分为正确答案数减去错误答案数)和编码测验(在2分钟内,根据目标符号选择相对应的数字,记录正确选择的个数)。

②注意: 持续操作测验(在3分钟内,首先要求个体记住一个目标形状,之后会连续出现一系列的形状,当出现目标形状时,个体需要快速按下电脑键盘的‘空格’键作为回应。共25个目标刺激,记录正确反应的个数)。

③言语工作记忆: 数字广度(在5分钟内,依次回忆屏幕上出现的阿拉伯数字,记录正确回忆的最多的数字个数)和数字序列(在5分钟内,倒序回忆屏幕上出现的阿拉伯数字,记录正确回忆的最多的数字个数)。

④视觉记忆: 空间广度(在4分钟内,依次点击屏幕上曾闪亮的方块,记录正确回忆的最多的方块数)和空间广度倒背(在4分钟内,倒序点击屏幕上曾闪亮的方块,记录正确回忆的最多的方块数)。

⑤执行抑制: Stroop词语(在3分钟内,当屏幕上出现的黑白文字的意义和电脑念出的字‘相同’时,按电脑键盘的‘空格’键作为回应,记录正确回应的次数)、Stroop色词(在3分钟内,当屏幕上出现的彩色文字的意义和电脑念出的字‘相同’时,按电脑键盘的‘空格’键作为回应,记录正确回应的次数)和Stroop词色(在3分钟内,当屏幕上文字的颜色和电脑念出的字‘相同’时,按电脑键盘的‘空格’键作为回应,记录正确回应的次数)。

## 1.3 过程

从2015年7月至2016年2月,本研究小组在某精神专科医院病房征募合格的精神分裂症患者。对合格的研究对象,按照简单随机化的方法,以计算机生成的随机数字对个体进行赋值,按照尾数为奇数进入合并治疗组(CCRT+抗精神病药物),尾数为偶数进入对照组(抗精神病药物单一治疗)进行分组。

本研究的CCRT治疗师事先接受培训并熟练掌握了CCRT相关操作,具有国家二级心理咨询师资质。所有研究对象在治疗前、后( $\pm 2$ 天)接受了量表和认知功能测评。本研究得到了研究单位所属伦理委员会的批准,并获得了所有研究对象或监护人的书面知情同意书。

## 1.4 方法

本研究采用的计算机化认知矫正训练系统(CCRT)仍然采用由广州康泽医疗科技有限公司开发的系统。该系统的训练内容包含如下方面。

①工作记忆: 硬币蜂巢(通过记忆硬币从小到大出现的位置,依次找出硬币)、雁南飞(对飞过两种不同颜色的大雁进行记忆,选择两种颜色的大雁各几只)、双重视觉记忆(根据提示记住两种不同物品出现的位置,倒计时后快速找出相应的位置和物品)、卫星探索(通过快速搜索并计算出屏幕中呈现的物品数量并回答)、深度记忆回溯(通过比较当前图片与前面第二个图片是否一致来做答)、怪物花园(对花园中怪物出现的位置进行记忆,帮助工人以最短的路程绕开怪物找到花朵所在地)、姓名配对(尽可能多的记住陌生面孔的名字,点击头像或名字来匹配)、记忆矩阵(对方格中有色方块位置的记忆,准确找出所有出现过的方块)、文字回溯(判断当前的字是否与前一个字是否相同,做出按键反应)和视空间回溯(判断当前的图型是否与前一个图型是否相同,做出按键反应)。

②注意: 迷途小鱼(通过对指定小鱼的头部方向做出相应的反应)、颜色Stroop(通过对字的颜色和意义的理解来匹配是否相同)、顺序搜索(根据给出的规则,依次找到不同号码的球体,直到找完为止)、单双数(通过系统提示找出数字序列中的单数或双数)、速度匹配(在快速呈现的图片中找出某类物品)、速度分类(快速找出屏幕中不断闪现的物品是否和提示的物品一至,按空格键来做出回应)和双重规则[通过对出现在不同位置(左侧或右侧)的数字作出不同的反应(如左侧判断颜色、右侧判断单双数)]。

③推理/问题解决:规则分类(通过排除法找到图案的规则,找到后系统会改变规则再重新找)、文字序列(根据系统提示的规则,找出多个汉字所有可能的排列顺序)、数字推理(通过前后数字的规律找出屏幕中问号处的缺失数字)、立方体(根据屏幕中出现的两组图型算出两组图型中所包含的小立方块的个数,除了看得见的外,还需要数出看不见的方块)和序列组合(根据系统提示的规则,找出多个物品所有可能的排列顺序)。

④加工速度:顺序闪记(对屏幕中出现的牌按从小到大的顺序依次找出来)和鹰眼狩猎(共22道题,屏幕中会出现小鸟的位置和一个数字,在一定的时间内记忆,排除干扰迅速搜索屏幕中出现的小鸟位置和点击正确的数字)。

⑤社会认知:速度表情识别(通过对不同人的面部表情变化来识别情绪)。

⑥计算能力:黑板挑战(快速、准确的判断两个数字或两个公式运算结果的大小)、加法风暴(又快又准的计算两个数相加的结果)、减法风暴(又快又准的计算两个数相减的结果)、乘法风暴(又快又准的计算两个数相乘的结果)和除法风暴(又快又准的计算两个数相除的结果)。

该训练系统遵循由易到难的原则,采用了脚手架式训练、语音强化、无错化学习、信息处理策略和阳性强化等多种认知矫正技术等。该系统的三十个训练任务大多源自经典的认知评估/训练任务,训练任务针对的认知功能维度大多以两两组合的形式呈现给治疗对象。

具体训练设置:每天一次训练,每次25~40分钟(超时由工作人员手动中止训练);以30次作为一个疗程。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的一般情况

本研究最初纳入62名研究对象,其中合并治疗组脱落2例,对照组脱落1例,在最终分析时仅采用了符合方案集的样本(合并治疗组=31,对照组=28)。研究对象均为汉族,两组患者在基线的一般人口社会学信息、临床症状和认知功能等具有可比性(见表1和表2)。

在两组抗精神病药物的用药方面,对照组单药治疗7例,两药合并19例,三药合并2例,相当于氯丙嗪平均460毫克/日;合并治疗组单药治疗5例,两药合并22例,三药合并4例,相当于氯丙嗪平均440

毫克/日,两组用药数量的构成比的组间差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 临床特征

两组研究对象在研究期间的精神症状都存在改善,但组间差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 合并治疗和对照组基线的人口社会学/临床特征比较

变量	合并治疗组 (N=31)	对照组 (N=28)	$t/\chi^2$ 值	P值
性别(男/女)	17/14	15/13	0.01	0.922
年龄	41.3±9.65	43.2±8.79	-0.788	0.434
婚姻(其它/已婚)	23/8	16/12	1.909	0.167
文化程度(<9/>9年)	3/28	5/24	0.287	0.592
工作(其它/在职)	20/11	19/9	0.073	0.787
总病程(年)	10.31±4.4	12.67±5.92	-1.75	0.085
CGI-S	5.54±0.29	5.78±0.75	-1.65	0.104
BPRS总分	41±8	43±9	-0.90	0.370

注:BPRS:简明精神病评定量表,CGI-S:临床总体印象-严重程度

表2 合并治疗和对照组基线认知功能比较

	合并治疗组 (N=31)	对照组 (N=28)	t值	P值
连线测验时间(秒)	45.5±13.7	41.6±14.3	1.07	0.290
符号检索	21.9±0.4	22.1±0.5	1.782	0.079
编码测验	33.2±9.1	31.6±9.3	0.667	0.507
持续操作测验	15.3±3.5	16.4±1.8	-1.49	0.141
数字序列(正序)	7.81±2.13	8.01±1.43	-0.418	0.677
数字序列(倒序)	6.72±1.84	7.31±1.63	-1.30	0.200
空间广度(顺行)	6.3±1.8	6.7±1.3	-0.97	0.336
空间广度倒背	5.4±1.6	6.1±1.1	-1.94	0.058
Stroop 词语	11.0±2.9	10.1±3.7	1.05	0.300
Stroop 色词	13.1±5.2	12.2±6.1	0.61	0.543
Stroop 词色	11.9±4.3	11.2±4.8	0.59	0.560

表3 合并治疗和对照组随访时的认知功能比较

	合并治疗组 (N=31)	对照组 (N=28)	t值	P值
连线测验时间(秒)	37.1±6.2	40.2±6.7	-1.846	0.070
符号检索	23.2±1.3	22.5±1.6	1.851	0.070
编码测验	35.6±10.7	32.4±11.1	1.130	0.264
持续操作测验	17.3±2.6	16.8±3.1	0.673	0.503
数字序列(正序)	8.41±1.4	7.5±1.9	2.090	0.040
数字序列(倒序)	7.6±2.1	7.4±1.5	0.417	0.678
空间广度(顺行)	7.1±1.4	6.8±1.6	0.768	0.445
空间广度倒背	6.1±0.9	5.9±0.7	0.945	0.348
Stroop 词语	14.1±1.9	11.9±4.2	2.635	0.011
Stroop 色词	14.7±4.2	12.9±6.8	1.236	0.221
Stroop 词色	13.2±5.7	12.2±3.8	0.783	0.436

### 2.3 认知功能

在研究结束时,与对照组相比,合并治疗组在数字序列和Stroop 词语测试得分更高,差异有统计学

意义( $P<0.05$ )。从另一方面看,与药物单一治疗相比,合并治疗对患者的数字序列的疗效的效应值为0.54,对Stroop词语测试的效应值为0.64。见表3。

### 3 讨 论

目前公认精神分裂症患者在加工速度、注意/警觉、工作记忆、言语学习、视觉学习、推理/问题解决和社会认知等存在认知功能损害<sup>[11]</sup>。对于慢性期的精神分裂症患者而言,即使接受了有效的抗精神病药物和康复训练,但是如果患者的认知功能缺陷明显,那么其预后越差<sup>[11]</sup>。

本研究采用了计算机化认知矫正训练系统(CCRT)作为干预手段。结果提示,与抗精神病药物单一治疗相比,CCRT和抗精神病药物的合并治疗对改善精神分裂症患者的言语工作记忆和执行抑制功能维度具有中度的疗效。这和此前的国内外研究结果有所印证<sup>[4,7]</sup>。

另一方面,本研究发现CCRT对精神分裂症患者的精神症状没有明显疗效。这和国外的研究存在不一致,但和国内的研究结果类似<sup>[4,5,7]</sup>。从两组研究对象的平均年龄分别为41和43岁,病程分别为10.3和12.7年来看,本研究的患者属于慢性期的精神分裂症患者。这个特点就可能导致在有限的研究期限内(6周),两组患者的精神症状的改变不足以出现明显的组间差异。

从干预手段来看,本研究采用的CCRT的主要认知功能训练维度均包括在公认的成套精神分裂症认知功能测查-MCCB中<sup>[11,12]</sup>。CCRT是一种以计算机作为载体,以个体大脑的神经可塑性为基础,针对个体大脑特定的神经环路进行训练而改善认知功能的方法。本研究采取CCRT切合了近年国内外认知矫正治疗的发展特点,如与人工认知矫正治疗相比,以计算机作为载体的认知矫正治疗可以更经济实惠地、非侵入性地、实时动态地调整治疗难度/以毫秒级的精度记录训练成绩、标准化地开展,以致疗效最大化和减少人为误差,具有更好的成本-效益等等<sup>[7,13-15]</sup>。迄今为止,CCRT对精神分裂症、双相情感障碍、抑郁症、注意缺陷多动障碍及阿尔采末氏病等等多种精神障碍患者显示了不同程度的改善认知功能的疗效<sup>[15]</sup>。

#### 参 考 文 献

1 Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative Efficacy and Tolerability of 15 Antipsychotic Drugs in Schizophrenia:

A Multiple-Treatments Meta-Analysis. *Lancet*, 2013, 9896: 951-962

2 Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, et al. The Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy in Community Settings. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 1: 244-254

3 Wykes T, Spaulding WD. Thinking About the Future Cognitive Remediation Therapy--What Works and Could we Do Better? *Schizophrenia Bulletin*, 2011, 37(2): S80-90

4 Wykes T, Huddy V, Cellard CA, et al. Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *The American Journal of Psychiatry*, 2011, 5: 472-485

5 Revell ER, Neill JC, Harte MA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Early Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2015, 1-2: 213-222

6 Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L, et al. "Meta-guidelines" for the Management of Patients with Schizophrenia. *CNS Spectrum*, 2013, 3: 150-162

7 谭淑平,邹义壮,王健,等. 认知矫正治疗慢性精神分裂症患者认知功能缺陷的随机对照研究. *中华精神科杂志*, 2010, 3: 140-145

8 李益民,夏镇南,朱宏亮,等. 认知矫正治疗对精神分裂症的影响. *临床精神医学杂志*, 2011, 1: 15-17

9 吕红波,李玉英,李峰,等. 慢性精神分裂症住院患者辅以认知矫正治疗的随机对照研究. *上海精神医学*, 2012, 3: 149-153

10 安翠霞,董玲,王岚,等. 计算机认知矫正治疗对精神分裂症患者认知功能的影响. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 4: 332-335

11 Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *The American Journal of Psychiatry*, 2008, 2: 203-213

12 石川. 中国《Matrics公认认知成套测验》常模筹备会议纪要. *中国心理卫生杂志*, 2009, 3: 228

13 Gomar JJ, Valls E, Radua JA, et al. Multisite, Randomized Controlled Clinical Trial of Computerized Cognitive. *Schizophrenia Bulletin*, 2015, 6: 1387-1396

14 Porter RJ, Bowie CR, Jordan J, et al. Cognitive Remediation as a Treatment for Major Depression: A Rationale, Review of Evidence and Recommendations for Future Research. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2013, 12: 1165-1175

15 Motter JN, Pimontel MA, Rindskopf D, et al. Computerized Cognitive Training and Functional Recovery in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2016, 189: 184-191

(收稿日期:2016-06-21)