



## 精神障碍的神经电生理循证医学证据\*

汤翔嵘<sup>1,2)\*\*</sup> 王晓刚<sup>2)\*\*</sup> 陈桃林<sup>1,3)\*\*\*</sup> 张森辰<sup>2)</sup> 郑重<sup>4)</sup> 罗跃嘉<sup>5)</sup> 龚启勇<sup>1,3)</sup>

<sup>(1)</sup> 四川大学华西医院放射科华西磁共振研究中心, 成都 610041; <sup>(2)</sup> 西南民族大学教育学与心理学学院, 成都 610041;

<sup>(3)</sup> 四川大学公共管理学院社会学与心理学系, 成都 610065; <sup>(4)</sup> 四川大学华西医院心理卫生中心, 成都 610041;

<sup>(5)</sup> 北京师范大学心理学部, 北京 100875)

**摘要** 寻找客观标记物是精神医学研究最重要的课题之一, 近期融合了循证医学的神经电生理研究为此提供了重要的途径, 并取得了较为可观的研究成果, 然而现有的研究结果仍然存在较多争议, 难以取得一致共识. 本文全面总结和归纳了结合以元分析 (meta-analysis) 为代表的循证医学方法和以脑电图 (electroencephalography) 为代表的神经电生理技术的精神障碍相关脑电研究成果, 将事件相关电位划分为早期和晚期成分, 并结合定量 EEG 分析, 从感知加工、认知控制、情绪反应和社会认知等不同认知过程出发, 系统分析和评述了精神障碍患者及高危人群的神经认知功能异常情况. 我们发现: 精神分裂症患者存在从早期到晚期的各种感知、情感和社会认知方面的缺陷, 注意缺陷/多动障碍 (ADHD) 患者存在从早期到晚期的认知控制缺陷, 焦虑和强迫障碍患者则存在早期的认知控制缺陷, 而孤独症谱系障碍 (ASD) 患者则存在早期的感知加工和社会认知缺陷. 此外, 反映注意资源分配和认知加工速度的 P300 异常特征跨越了多个诊断类型, 这表明该脑电成分可能反映了精神障碍的一般性认知缺陷. 未来研究可利用多中心大样本数据库探寻精神疾病的神经电生理客观标记物, 并融合先进的多模态精神影像技术和机器学习等人工智能方法, 进一步增强精神障碍生物标记物的可靠性和有效性.

**关键词** 精神障碍, 循证医学, 元分析, 事件相关电位, 定量脑电图, 生物标记物

**中图分类号** B84, B842, R4

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0399

精神障碍是一种以认知功能、情绪调节、社会行为等方面的临床显著异常为特征的综合征, 反映了个体在心理、生物或社会功能发展过程中的障碍<sup>[1]</sup>. 大规模流行病学调查发现, 全世界共有 9.7 亿精神障碍患者<sup>[2]</sup>, 中国精神障碍患病率已经高达 9.3%, 国内成人精神障碍终生患病率高达 16.6%<sup>[3]</sup>. 在 2010 年至 2030 年, 精神疾病造成的全球经济产出累计损失预计将达到 16 万亿美元, 相当于 2010 年全球 GDP 的 25%<sup>[4]</sup>. 然而, 精神障碍的病理机制复杂且症状表现多样, 这给该领域的基础研究和临床实践带来了许多困难. 此外, 传统的临床诊断方法还受到临床工作者主观因素的影响, 难以在客观评估精神障碍症状表现的基础之上深入研究精神障碍的病理机制. 寻找精神障碍的客观生物标记物是解决上述问题的一个重要路径.

生物标记物 (biomarker) 是可以重复测量且能够反映患者医学状态的客观指标, 能够通过确诊疾病和追踪病程来帮助临床医师、流行病学家和科

研人员研究各类疾病、预测疾病发生发展、确定治疗目标和评估药物疗效<sup>[5-6]</sup>. 目前最受关注的精神障碍生物标记物主要来自脑电图 (electroencephalography, EEG) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等非侵入性神经电生理或成像技术. 研究人员借助上述工具寻找与特定精神障碍存在关联的神经结构和功能状态, 并在此基础上寻找基于生物学的客观指标或生物标记物<sup>[7]</sup>. 相较于 MRI, EEG 设备更为低廉且更易推广, 并且能够灵敏有效地评估认知加工的各个阶

\* 国家重点研发计划项目 (2018YFC1704605), 国家自然科学基金 (81401398), 四川省科技厅应用基础研究计划项目 (2019YJ0049), 四川省卫生健康委员会普及应用项目 (19PJ080), 教育部人文社科项目 (17XJC190005) 和西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金 (2018SQN36) 资助项目.

\*\* 并列第一作者.

\*\*\* 通讯联系人.

Tel: 028-85423817, E-mail: tlchen@scu.edu.cn

收稿日期: 2020-11-05, 接受日期: 2021-03-26

段. 极高的时间分辨率也使 EEG 在认知神经科学中得到了广泛的运用, 这类研究更是积累了可观的精神障碍神经电生理证据. 近年来, 为了更加精准地评估精神障碍患者及高风险人群的认知功能特征, 研究者结合 EEG 技术和元分析 (meta-analysis) 方法开展精神障碍的神经电生理循证医学研究, 这些工作也为建立和完善精神障碍的新型诊断框架提供了更为客观且可靠的生物标记物.

精神障碍的神经电生理循证医学研究在识别精神分裂症、注意缺陷/多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)、焦虑及强迫障碍、孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 的客观生物标记物上取得了可观的成就, 也为评估精神障碍患者和高风险人群的认知功能缺陷提供了可靠的实证资料. 然而, 现有的精神障碍神经电生理循证医学研究视角各异, 大多数研究仅探讨了某种精神障碍在单一类型 ERP 成分或 EEG 频段上的异常情况, 从而难以在理论建构和临床实践中形成针对精神障碍患者认知功能缺陷的一致观点. 根据 EEG 的时域、频域特征及其所反映的认知活动来整合各类 EEG 研究成果, 不仅有助于形成对特定精神障碍认知功能损伤的系统性认识, 还有助于横向比较各类精神障碍的认知缺陷, 进而确立新的精神障碍诊断框架和疾病聚类.

本文将综合当前的神经电生理循证医学研究成果, 根据 ERP 的时域和功能特征将其划分为早期的 P50、P100、N100、N170、N2 等成分, 以及晚期的 P300、N400 等成分, 这些成分能够反映感知加工、认知控制、注意分配、情绪反应和语义加工过程. 此外, 本文还根据定量 EEG 的频域特征将其划分为从低频到高频的 delta、theta、alpha、beta 和 gamma 振荡, 从而全面地述评各类精神障碍在不同阶段 ERP 和不同频段 EEG 上的异常情况, 分析精神障碍患者在不同认知功能存在异常结果的一致性问题, 最后总结当前神经电生理循证医学研究的局限并且对未来的研究提出合理化建议.

## 1 基于元分析的精神障碍 EEG 客观生物标记物

### 1.1 精神障碍 EEG 生物标记物

EEG 通过将电极放置在头皮上的多个位置来测量神经元同步放电所产生的电势, 可以检测大脑皮层和一些皮层下区域产生的电位<sup>[8]</sup>, 从而提供大脑中神经活动在毫秒范围内的可靠信息<sup>[9]</sup>. 在精

神障碍的脑电研究中, 事件相关电位 (event-related potential, ERP) 和定量脑电图 (quantitative EEG) 是最常使用的两个结果变量, 二者之间的主要区别来自于不同的信号处理方法<sup>[10]</sup>: 一方面, ERP 由 EEG 在一些数据周期内的活动计算得到, 并且充分利用了脑电技术固有的高时间分辨率优势. 这些被选择的数据周期在时间上锁定于一些感兴趣事件, 例如外部的刺激或被试的反应, 而时间锁定的数据周期被平均后可以产生单独的 ERP 波形. 另一方面, 定量 EEG 中通常涉及由快速傅里叶变换及其变式从 EEG 中分离得到功率谱, 这些功率谱可以捕获发生在不同频带的脑电信息, 并且能够反映认知加工活动的不同方面. 此外, EEG 设备低廉且易于操作, 并且其成本远低于 MRI 和 MEG, 可以经济有效地分析大脑的电生理特征<sup>[11]</sup>, 这也使得 EEG 有望在神经科学的基础研究以及个体医疗的临床实践当中得到广泛的应用.

### 1.2 基于元分析的精神障碍 EEG 客观生物标记物

尽管 EEG 技术可以评估精神疾病患者认知缺陷特征, 但不同 EEG 研究常会得到相互混淆的结果<sup>[12]</sup>. 因此, 研究人员需要整合众多独立研究的结果, 从而获得更为可靠的研究结论. 元分析是一种有效、客观、科学地分析和综合不同研究结果的方法, 能够帮助研究者从大量的研究中提取高质量和准确的数据, 其研究结果在循证医学中处于最高的证据等级<sup>[13]</sup>. 元分析通常包含以下 4 个步骤<sup>[14]</sup>: a. 根据研究主题确定研究范围和比较组. b. 计算出每一个研究中能够反映效应估计值的统计量. c. 选择固定或随机效应模型来综合各个研究的效应估计值<sup>[15]</sup>, 并且评估效应估计值的一致性. d. 评估所纳入研究的各类偏差, 并检查各类临床特征 (如疾病亚型和症状表现等) 和方法学特征 (如刺激类型、电极位点和诱发范式等) 对结果的影响, 最终帮助研究人员客观地调查疾病的患病率和发病率、衡量诊断方法的准确性、评估治疗干预效果、分析疾病病程以及各类关联因素<sup>[14]</sup>.

作为 EEG 的两类重要结果变量之一, ERP 主要由 EEG 中对于内外部事件时间锁定的电压偏转所定义, 因此可根据 ERP 成分出现的时间窗和该成分是否处于有意识的加工阶段将其划分为早期加工和晚期加工成分. 根据不同成分所反映的认知功能, 可进一步将上述成分划归为感知加工、认知控制、注意分配、情绪反应和语义加工 5 大类别. 这

一领域的研究主要集中于精神分裂症、ADHD、焦虑和强迫障碍以及ASD(表1,表2)。此外,定量EEG也为了解精神障碍患者的异常神经振荡模式提供了富有价值的信息,并且可根据频段特征将其划分为从低频到高频的delta、theta、alpha、beta和gamma五种神经振荡。这一领域研究的热点是ADHD、精神分裂症和抑郁障碍这三种精神疾病(表3)。

## 2 基于ERP早期成分的精神障碍循证医学证据

早期加工成分指呈现刺激或执行反应之后300 ms内所产生的ERP成分,位于认知加工的早期或前注意阶段。精神障碍的神经电生理循证医学研究关注的早期成分有P50、P100、N100、P200、N170、N2、N250、失匹配负波(mismatch negativity, MMN)和错误相关负波(error-related negativity, ERN),这些成分可以反映感觉门控、面孔识别、知觉检测和认知控制等功能。比较精神障碍患者和健康对照在上述成分振幅和潜伏期上的差异有助于认识患者在相应认知功能上的异常情况(表1)。

### 2.1 听觉加工ERP成分

听觉加工ERP成分包括P50、N100和P200,这些成分可用于评估听觉门控和注意调控功能。P50是记录于头皮中央电极的正向电位偏转,其峰值出现于刺激呈现后40~80 ms<sup>[16]</sup>。呈现成对相同的滴答声时可以诱发P50成分,第二个滴答声诱发的P50振幅(S2)通常会比第一个振幅(S1)更小,该现象被称作P50抑制,并且可以反映过滤重复或无关感官信息的听觉门控能力<sup>[16-17]</sup>。P50抑制主要由S1和S2的比值所度量<sup>[18-22]</sup>,也可由S1和S2的差值所反映,S2/S1越小、S1-S2越大表明P50抑制越强<sup>[23-24]</sup>。N100与P200分别是峰值出现于刺激呈现后75~150 ms的负向偏转和150~250 ms的正向偏转<sup>[25]</sup>,主要记录于前额中央电极。二者还受到自上而下的注意调控,也可作为反映注意功能的ERP成分<sup>[25-26]</sup>。

听觉加工的ERP研究是精神分裂症等精神障碍循证医学研究的热点课题<sup>[18-22, 24, 27]</sup>,这与精神分裂症患者在感觉-知觉方面的异常有关,例如,精神分裂症患者存在较大的知觉负荷和较弱的现实检验力<sup>[24]</sup>。因此,笔者将对精神分裂症的听觉ERP元分析研究进行述评,再分别介绍创伤后应激障碍

(post-traumatic stress disorder, PTSD)<sup>[28]</sup>和双相障碍<sup>[23-24]</sup>的循证医学研究成果。

#### 2.1.1 精神分裂症

精神分裂症(schizophrenia)是一种异质性的临床综合征,精神分裂症患者在认知、行为和情感方面存在一系列的功能障碍,典型症状包括妄想、幻觉、言语紊乱、行为紧张和紊乱、以情绪表达减少和动力缺乏为代表的阴性症状等<sup>[1]</sup>。其中的视听觉认知缺陷可通过P50和N100等早期感知觉ERP成分所反映。

现有研究发现,相对于对照组,精神分裂症患者<sup>[19-22, 24]</sup>及其亲属<sup>[18, 22, 24]</sup>的P50抑制显著更小。此外,有研究者通过系统综述和元分析发现,高风险被试的P50和N100振幅总体上小于健康对照<sup>[27]</sup>。这表明精神分裂症早期的注意门控上存在严重缺陷,无法抑制或过滤无关听觉刺激信息可能是导致精神分裂症患者知觉过载和现实检验力缺失(例如出现幻听等症状)的重要原因。另外,PTSD也存在听觉门控的缺陷,并且主要表现为PTSD患者P50抑制的明显减弱(显著小于健康对照组)<sup>[28]</sup>。这一现象可能与闪回和创伤再体验等症状有关,反映了以持续侵入性症状、警觉和反应性的显著改变为特征的PTSD<sup>[1]</sup>与以幻听等为主要特征的精神分裂症存在相近的感觉-知觉异常<sup>[28]</sup>。然而,针对高风险样本的元分析发现,高风险转化型与高风险未转化型被试的P50、N100比值或差值不存在显著的差异<sup>[27]</sup>,这表明P50抑制作为高风险人群预后指标的价值有限。

#### 2.1.2 双相障碍

双相障碍(bipolar disorder)和精神分裂症两者常被认为是一种思维障碍(thought disorder)<sup>[29]</sup>,两者可能存在相似的病理生理机制<sup>[30]</sup>。探究双相障碍的P50特征不仅有助于评估双相障碍患者的注意门控功能,并且还能够辨析双相障碍与精神分裂症之间的相似性和差异性,从而为建立和完善新型的跨诊断框架提供可靠的神经电生理学证据<sup>[29]</sup>。

现有研究发现,相对于健康对照,双相障碍患者的S2/S1值增加且S1-S2值降低<sup>[23-24]</sup>,这表明双相障碍患者也存在P50抑制的减弱,即存在听觉门控的缺陷。其中,伴有精神病的双相患者和无精神病双相患者的S2/S1值均显著增加<sup>[23]</sup>,但两组患者的S2/S1值无显著差异<sup>[24]</sup>,这暗示P50无法区分双相障碍中的精神病性亚型。此外,发病期和缓解期双相患者的S2/S1值均显著大于健康对照,并且发

病期患者的S2/S1效应更大<sup>[24]</sup>，这一结果表明处于发病阶段的患者在感觉门控上的缺陷会更加突出。最后，精神分裂症患者的S2/S1显著大于双相障碍患者<sup>[24]</sup>，这表明精神分裂症患者在听觉门控上的损伤较双相患者更大。

综上所述，P50特征有潜力用于精神分裂症患者和遗传高风险者的鉴别诊断，并对精神分裂症和双相障碍进行区分，还能够反映双相障碍的不同发展阶段，但是无法对双相障碍进行精神病性的亚型分析，也不能对精神分裂症的临床高风险人群进行预测。

## 2.2 视觉加工ERP成分

视觉加工ERP成分包括P100、N170、N250，这些成分主要被用于评估感觉门控、面孔加工和注意调控功能。P100是记录于侧枕电极的正向电位偏转，其峰值出现于呈现视觉刺激后80~130 ms<sup>[31]</sup>，被认为反映了认知加工的感觉门控和注意调控功能<sup>[32]</sup>。N170成分是记录于外侧顶枕部电极的负向偏转，其峰值出现于刺激后约170 ms<sup>[33]</sup>，反映了个体对面孔结构的视觉编码，并且具有右半球偏侧化的特征<sup>[34]</sup>。相较于面孔刺激诱发的N170，非面孔刺激诱发的N170振幅更小且潜伏期更长<sup>[35]</sup>。N250是一种记录于下颞部电极的面孔加工ERP成分，其峰值大约位于刺激呈现后250 ms<sup>[36-37]</sup>。该领域的研究通常借助P100、N170和N250等ERP成分考察精神障碍和ASD等患者的情绪信息加工和面孔识别等功能的异常特征。

### 2.2.1 精神分裂症

精神分裂症的视觉ERP研究重点关注了患者的社会 and 情绪认知功能<sup>[38-39]</sup>。其中，面孔刺激诱发的P100、N170和N250振幅可用于评估社会认知功能，而操纵刺激的情绪效价还可以评估早期的情绪认知功能。

现有研究发现，相对于健康对照，精神分裂症患者的中性和愉快面孔诱发P100振幅显著下降，但消极面孔诱发P100振幅无显著变化<sup>[38]</sup>，这表明精神分裂症患者的面孔加工缺陷起始于视觉加工的极早期，并且该缺陷具有情绪特异性。此外，患者还存在面孔诱发N170振幅和N250振幅显著下降<sup>[39]</sup>，并且N170和N250成分的效应量无显著差异，这暗示精神分裂症患者可能存在面孔结构编码功能的缺陷。这些研究结果表明，精神分裂症患者在情绪和社会信息的早期加工上存在缺陷。然而，现有研究尚未充分阐明信息加工过程中上述三类成

分的关系，并且未能确定较早期成分的异常在多大程度上引发了更晚期成分的异常。此外，当前针对P100振幅的元分析仅限于愉快、中性和恐惧这三种情绪<sup>[38]</sup>，并且未能考察情绪的强度对于N170和N250的影响<sup>[39]</sup>。

### 2.2.2 孤独症谱系障碍

除研究精神分裂症患者在面孔和情绪加工上的异常外，视觉ERP元分析研究还探讨了ASD患者在社交情感互动和维系人际关系方面的缺陷<sup>[40]</sup>，这类缺陷可由N170成分的非典型性所反映。Kang等<sup>[40]</sup>采用元分析方法，从23个研究中比较分析了374名ASD患者和359名健康对照的面孔反应相关N170成分，结果发现ASD患者的N170潜伏期显著长于健康对照。此外，年龄与大脑半球存在交互效应，在年龄较大被试的左半球和智力商数得分较高被试的右半球上，患者N170振幅小于健康对照，在成人样本的两个半球和老年人被试的右半球上，ASD患者N170潜伏期较健康对照更长<sup>[40]</sup>。该结果表明，N170非典型性尤其是N170潜伏期的延长有潜力作为衡量患者社交沟通障碍的候选生物标记物。这些研究证明了ASD患者和精神分裂症患者一样存在面孔加工方面的缺陷，具体表现为N170的非典型性尤其是潜伏期的延长。然而，能否通过N170振幅和潜伏期来确定ASD和精神分裂症等人群的特异性，还需进一步研究。

### 2.2.3 注意缺陷/多动障碍

视觉ERP的元分析研究还考察了ADHD患者在注意维持和行为调控方面存在的缺陷<sup>[41]</sup>，这些研究关注了P100、N100和P200评估ADHD患者注意调控功能的可用性。

ADHD的主要症状包括难以维持注意力、回避需要持续投入精神努力的工作、无法安静地从事休闲活动，以及经常打断他人的对话等<sup>[1]</sup>。为探究高级认知对患者感觉加工的调控作用，Kaiser等<sup>[41]</sup>采用元分析方法，从10个研究中比较了172名ADHD患者和126名健康对照在视觉和听觉模态下Go-P100的潜伏期，发现患者的Go-P100潜伏期显著短于对照组。然而，两类人群在NoGo-P100、N100和P200成分上的振幅和潜伏期均无显著差异。此外，刺激模态、被试年龄、药物治疗和并发症等临床特征显著调节Go-P100潜伏期效应。Kaiser等认为Go-P100潜伏期的缩短表明ADHD患者未能成功对感觉信息加工进行有效的注意调控。然而，鉴于目前针对P100元分析研究发现了较多

的临床和方法学影响因素, 并且各个亚组包含的研究数量差异较大, 因此P100用于识别ADHD患者的临床效用仍需要得到进一步的验证。

### 2.3 知觉检测ERP成分

MMN是从偏差刺激和标准刺激诱发波型中计算得到的差异波, 主要记录于前额中部和头皮中央的电极, 其峰值出现于刺激后约150~250 ms<sup>[42]</sup>。通过在规律呈现的“标准”刺激中随机插入“偏差”刺激可诱发出MMN, 从而测量个体检测听觉模式变化的能力。偏差刺激通常在感知上与标准刺激有所不同, 例如强度、音高或者音色等, 也可以在更为抽象的层面上与标准刺激存在差异, 例如语法违背等<sup>[42]</sup>。MMN反映了大脑在连续呈现的刺激之间进行自动比较的能力, 也提供了衡量感觉学习和知觉准确性的电生理指标<sup>[43]</sup>。

精神分裂症是最受MMN循证医学研究关注的精神障碍, 这可能与精神分裂症患者在知觉检测上的缺陷有关, 并且主要反映为幻觉和妄想这两大临床症状<sup>[44]</sup>。笔者将根据研究结果的收敛程度, 先述评精神分裂症的MMN循证医学证据<sup>[18, 27, 44-47]</sup>, 之后介绍ASD相关的MMN研究成果<sup>[48]</sup>。

#### 2.3.1 精神分裂症

精神分裂症的MMN特征受到了研究者的广泛关注, 共有6项元分析研究分别关注了精神分裂症患者<sup>[44-47]</sup>和高风险人群<sup>[18, 27, 47]</sup>的MMN振幅特征, 以及影响MMN振幅的临床<sup>[44-45, 47]</sup>和方法学<sup>[45-47]</sup>因素。

当前知觉检测ERP领域的核心是评估精神分裂症患者以及高风险人群的MMN特征。众多元分析研究一致发现, 相对健康对照, 精神分裂症患者存在MMN振幅显著且稳定的降低<sup>[44-47]</sup>。此外, 临床高风险者的MMN振幅也显著小于健康对照<sup>[47]</sup>, 并且高风险转化者的MMN振幅也显著小于高风险未转化者<sup>[27, 47]</sup>。然而, 近期也有研究发现, 患者亲属与健康对照的MMN振幅无显著性差异<sup>[18, 47]</sup>。上述结果表明, MMN振幅的下降可用于识别精神分裂症患者和高风险人群, 但该指标作为精神分裂症内表型的价值较为有限。

知觉检测ERP研究的另一个重心是探明最优的MMN诱发参数和其他影响MMN效应的因素, 从而让MMN更好地服务于临床实践。现有研究表明, 简单偏差刺激(即偏差刺激仅在一个维度上与标准刺激存在不同)能够在对照实验中诱发出最大MMN效应<sup>[46]</sup>。其中, 相较于频率和强度偏差, 持

续时间偏差能够诱发最大的MMN效应<sup>[45-47]</sup>。此外, 元回归分析发现MMN效应与P3b效应存在显著相关<sup>[46]</sup>, 这表明精神分裂症中的MMN缺陷和P3b缺陷在一定程度上共享相同的机制。最后, 疾病持续时间<sup>[45, 47]</sup>、症状评分<sup>[44]</sup>与MMN效应均无显著相关, 这暗示MMN缺陷或许不随病程呈渐进式发展, 并且与外显症状表现无关。

上述研究结果表明, MMN振幅的下降可作为识别精神分裂症患者和临床高风险人群的可靠ERP特征, 并且有潜力成为精神分裂症临床高风险人群的预后指标。然而, MMN识别遗传高风险人群的敏感性欠佳, 其作为内表型标记的效用需要在后续研究中进行更为针对性的评估<sup>[47]</sup>。此外, 持续时间偏差能诱发出最强的MMN效应, 这暗示持续时间偏差的刺激有望在临床实践中发挥更为重要的作用。最后, MMN振幅与症状的严重程度和持续时间无明显的关联, 这可能是由样本异质性和追踪研究较少所致, 未来可采用曲线拟合方法或开展大型追踪研究来探明MMN振幅与疾病病程以及症状严重程度之间的关系。

#### 2.3.2 孤独症谱系障碍

为考察ASD患者的听觉加工缺陷, 并且评估年龄、言语智商和刺激材料对于MMN振幅的影响, Schwartz等<sup>[48]</sup>在67项实验中比较了307名ASD患者和359名健康对照的MMN振幅, 发现ASD患者的MMN振幅显著小于健康对照。元回归分析还发现, 年龄占MMN振幅效应量方差的25%, 可显著正向预测MMN效应, 但言语智商无法显著预测MMN效应, 这表明年龄对于MMN振幅的影响不能仅由不同年龄被试在言语智商上的差异所解释。此外, 仅在采用非语音刺激时, ASD患者的MMN振幅显著小于对照组, 但语音/非语音刺激这两种条件下的MMN效应量并无显著差异。

除此之外, MMN缺陷还可能与认知障碍(例如发展性阅读障碍)有关, Gu等<sup>[49]</sup>汇总了81项有关发展性阅读障碍的MMN研究成果, 并且根据刺激类型(言语、非言语)和被试年龄(成人、儿童)对患者和健康对照进行分组, 发现在采用语音刺激时, 儿童和成人患者的MMN振幅均显著小于健康对照<sup>[49]</sup>, 这表明儿童和成人的语音加工均存在缺陷。在采用非语音刺激时, 仅成人患者的MMN振幅显著小于健康对照, 并且该效应仅出现于采用至少3个连续刺激组成的音调模式时<sup>[49]</sup>, 这暗示成人患者还存在非语音的听觉加工缺陷, 并

且与诱发MMN的刺激类型有关。

上述研究暗示, ASD可能和阅读障碍患者一样存在语音加工和听觉加工的缺陷, 而且这类缺陷并不随年龄的增长而消失。因此, 在ASD和阅读障碍的诊断中可综合评估患者在语音和非语音听觉加工上的缺陷情况。此外, 未来还应同时采用语音和非语音刺激以考察各个年龄段患者的听觉加工能力, 以进一步揭示ASD在发展过程中的听觉损伤模式。

## 2.4 认知控制ERP成分

认知控制的代表性ERP成分为N2和ERN, 这两类成分可用于评估精神障碍患者的反应控制和错误检测功能。N2是记录于头皮前部电极的负向电位偏转, 其峰值出现于刺激后200~350 ms, N2包括了大量的子成分, 且通常被划分为控制相关和失匹配相关两大亚成分<sup>[50]</sup>。控制相关N2通常由各种类型的反应抑制任务诱发, 可作为评估冲突和反应控制的临床生物学标志<sup>[50-51]</sup>。ERN也称错误负波(error negativity, Ne), 是记录于前额中央电极的反应锁时负向偏转, 其峰值出现于执行错误反应后150 ms内。ERN反映了检测错误的认知功能, 尤其是无意识的错误加工<sup>[52]</sup>。

ADHD、焦虑障碍和强迫障碍是最受该领域研究关注的精神障碍类型, 该领域重点关注了ADHD的抑制功能缺陷<sup>[41, 53-55]</sup>, 并且还考察了ERN振幅和强迫症状<sup>[53, 56-58]</sup>、焦虑症状<sup>[53, 58-59]</sup>之间的关联。此外, 一项元分析研究还分析了精神分裂症的错误检测功能<sup>[60]</sup>。

### 2.4.1 注意缺陷/多动障碍

去抑制被认为是ADHD患者的核心特征, 这一特征被认为可由ERN和N2的振幅所反映。元分析研究发现, 相对于健康对照, ADHD患者的ERN振幅显著减小<sup>[53-54]</sup>, 但也有同类研究未能在ADHD患者中发现显著的ERN振幅下降<sup>[41]</sup>, 并且ADHD患者和健康对照的N2振幅不存在显著差异<sup>[41, 61]</sup>, 这可能由于ADHD样本内部存在较强的异质性, 需要针对特定的症状或亚型来开展研究。鉴于N2和ERN振幅反映了冲突控制和错误检测功能, 研究者认为N2和ERN振幅下降应该能够在其他存在类似的去抑制特征的精神疾病患者中得到体现。一项涵盖了多种诊断类型的最新元分析研究发现, 冲动性、物质使用障碍患者表现出ERN振幅的显著减小<sup>[53]</sup>。此外, 另一项元分析研究也在冲动性、暴力行为和反社会人格障碍患者中发现了

N2振幅的显著下降<sup>[55]</sup>。这些结果暗示ERN和N2振幅的下降可能与ADHD、冲动性等多种诊断类型的去抑制特征存在关联<sup>[53]</sup>, 并且有潜力作为评估去抑制特征的跨诊断指标。然而, 目前针对去抑制特征的神经电生理学研究尚不全面, 当前研究聚焦于ADHD以及一系列反社会行为, 不同的元分析证据研究也尚未达成共识<sup>[41, 53-54]</sup>, 并且仍有一些与去抑制特征有关的诊断类型未得到充分的研究。因此, 未来仍有必要在更为丰富的诊断类型中验证两类成分与去抑制特征的关系。

### 2.4.2 焦虑及强迫障碍

焦虑障碍是以具有过度恐惧和焦虑为特征的障碍以及相关的行为障碍<sup>[1]</sup>。此外, 强迫障碍患者会感受到反复、持续、侵入性和不必要的内心想法和心理冲突, 同时会陷入焦虑和痛苦之中, 并且常常被迫执行重复的行为或心理活动, 从而应对强迫思维, 减少内心的焦虑和痛苦<sup>[1]</sup>。焦虑和强迫症状背后的认知功能缺陷也可由ERN振幅的增加所反映。众多元分析研究一致发现, 焦虑症状<sup>[53, 58-59]</sup>和强迫症状<sup>[53, 56-58]</sup>与ERN振幅有显著正向相关, 并且强迫样本中的ERN效应较焦虑样本显著更大<sup>[58]</sup>。在调节效应方面, 性别显著调节ERN-焦虑症状相关的效应, 但对ERN-强迫症状相关的调节效应不显著<sup>[58]</sup>, 这进一步表明强迫症状可区别于焦虑症状。此外, 强迫症状还表现出任务依赖的ERN效应, 并且只有反应-冲突任务(response-conflict task)中存在显著的ERN-强迫症状相关<sup>[56-57]</sup>。这些结果表明, ERN振幅与强迫和焦虑症状存在正向关联, 并且与强迫症状的关系更为密切<sup>[58]</sup>。在理论解释上, 研究者认为, ERN增强可能暗示强迫个体对错误信号过于敏感, 并且倾向于采取更加保守即注重准确性的反应策略<sup>[57]</sup>, 而焦虑样本的ERN增强则被认为源于个体主动的目标维持机制的减弱以及基于需要的补偿性反应控制的增强<sup>[59]</sup>。此外, 现有元分析研究尚未包含足够全面的恐惧症样本<sup>[53]</sup>, 因此尚不能确定ERN振幅是否与恐惧症存在关联。

### 2.4.3 精神分裂症

精神分裂症患者在认知控制方面的异常也受到了研究者的关注。Martin等<sup>[60]</sup>通过元分析研究考察了患者和高风险人群的ERN特征, 并且探究了影响ERN振幅的临床和方法学因素<sup>[60]</sup>。该文作者分析了25项研究中541名精神分裂症患者和409名健康对照, 以及169名高风险被试和216名对照

被试的ERN结果,发现患者组和高风险组的ERN振幅均显著小于各自的对照组.此外,针对患者的ERN原始研究之间存在显著的异质性,亚组分析发现诱发任务的调节效应显著,具体表现为非言语任务(Flanker、Go/No-go)的ERN效应显著大于言语任务(如Stroop),其他各类临床因素的调节效应均不显著.上述研究表明,精神障碍患者及高风险人群在前意识阶段的认知控制上存在明显的错误检测功能缺陷,这一现象可反映为ERN振幅的显著下降,并且该效应在非言语任务中最大.这暗示ERN振幅有潜力成为评估精神分裂症以及疾病易感性的一个有效指标.但鉴于上述元分析研究当中针对患者亲属人群的原始研究较少,因此ERN振幅用于鉴别精神障碍遗传高风险者的效用仍需得到进一步验证.

## 2.5 基于ERP早期成分的精神障碍循证医学证据小结

早期ERP成分能够反映个体在前注意阶段的认知加工情况,通过归纳(表1)发现:目前基于早期成分的精神障碍循证医学研究主要集中于精神分裂症、ADHD、焦虑障碍、强迫障碍和ASD这5种精神疾病.首先,精神分裂症患者存在感觉-知觉的显著缺陷,涉及听觉门控、面孔识别和听觉检测

功能的缺陷,主要表现为P50抑制减弱<sup>[18-22, 24]</sup>、P100振幅下降<sup>[38]</sup>、N170振幅下降<sup>[39]</sup>、MMN振幅下降<sup>[18, 27, 44-47]</sup>,这些成分所反映的缺陷可能进一步导致了幻觉、妄想和现实检验力缺失等精神病性症状.精神分裂症还存在认知控制功能的缺陷,具体表现为ERN振幅的下降<sup>[60]</sup>.此外,PTSD与双相障碍存在与精神分裂症一致的听觉门控缺陷,这类缺陷同样表现为P50抑制的减弱<sup>[23-24, 28]</sup>.第二,ADHD存在认知控制缺陷,这一缺陷表现为ERN振幅<sup>[53]</sup>的下降,然而,针对ADHD的ERN元分析证据仍存在混淆,并且ERN和N2振幅的缺陷被发现于多种精神障碍当中,这暗示ERN和N2可能反映了跨越多种诊断类型的去抑制特征<sup>[53, 55, 61]</sup>.第三,强迫症状<sup>[53, 56-58]</sup>和焦虑症状<sup>[53, 58-59]</sup>与ERN振幅存在较强关联,这暗示两类症状背后存在认知控制和反应策略的异常,即补偿性反应控制的过度增强和对错误信号的过度敏感.最后,针对ASD的ERP循证医学研究相对较少,现有的元分析研究提供了ASD患者在面孔识别和听觉检测方面存在缺陷的证据,这些缺陷具体反映为N170振幅下降<sup>[40]</sup>、N170潜伏期延长<sup>[40]</sup>和MMN振幅下降<sup>[48]</sup>,并且还受到年龄<sup>[40, 48]</sup>和刺激类型<sup>[48]</sup>的影响.

Table 1 Evidence-based medical evidence for mental disorders based on early components of ERP

表1 基于ERP早期成分的精神障碍循证医学证据汇总

诊断类型	评估人群	主要发现	参考文献
精神分裂症	临床、亲属	P50抑制减弱	[18-22, 24]
	临床	中性和愉快面孔诱发的P100振幅下降、N170振幅和N250振幅下降	[38-39]
	临床、亚临床	MMN振幅下降	[18, 27, 44-47]
	临床、亲属、亚临床	ERN振幅下降	[60]
创伤后应激障碍(PTSD)	临床	P50抑制减弱	[28]
双相障碍	临床	P50抑制减弱	[23-24]
孤独症谱系障碍(ASD)	临床	N170振幅下降和潜伏期延长	[40]
	临床	MMN振幅下降	[48]
发展性阅读障碍	临床	MMN振幅下降	[49]
注意缺陷/多动障碍(ADHD)	临床	P100潜伏期缩短	[41]
	临床、亚临床	ERN振幅下降	[41, 53-54]
外化谱系	临床、亚临床	ERN振幅下降	[53]
	临床、亚临床	N2振幅下降	[55, 61]
内化谱系	临床	ERN振幅增大	[53]
强迫障碍	临床、亚临床	ERN振幅增加	[53, 56-58]
焦虑障碍	临床、亚临床	ERN振幅增加	[53, 58-59]

### 3 基于ERP晚期成分的精神障碍循证医学证据

晚期加工成分是指呈现刺激或执行反应300 ms之后所产生的ERP成分,处于有意识的认知加工阶段.精神障碍的神经电生理循证医学研究的热点晚期成分有P300、错误正电位(error positivity, Pe)、反馈负波(feedback negativity, FN)、N400和晚正电位(late positive potential, LPP),这些成分可反映认知加工中的注意分配、认知控制、语义加工和情绪反应功能.比较精神障碍患者和健康对照被试在晚期成分振幅和潜伏期上的差异有助于探明患者在上述认知功能上的异常情况(表2).

#### 3.1 注意相关ERP成分

最具代表性且最受关注的注意相关ERP成分为P300.该成分诱发于刺激呈现后300~600 ms之间,通常被划分为P3a和P3b两种子成分<sup>[62]</sup>.其中,P3a反映了任务处理过程中由刺激驱动的前额注意机制,而P3b反映了注意相关的颞顶部活动,并且可能与随后的工作记忆有关<sup>[63]</sup>.然而,由于P300事实上包含了多种子成分,研究者发现难以将P300与特定的认知过程联系起来,并且倾向于认为P300反映了多种认知加工的总和<sup>[64]</sup>.因此,P300的振幅与潜伏期似乎更适合作为衡量注意资源分配与认知加工速度的一般性脑电指标<sup>[63]</sup>,而非用于评估针对特定对象的认知加工活动.

P300特征是精神障碍ERP循证医学研究的重要主题.现有研究聚焦于精神分裂症<sup>[18, 20, 65-69]</sup>、物质相关障碍<sup>[70-73]</sup>、PTSD<sup>[28, 74]</sup>、ADHD<sup>[41, 75]</sup>的P300特征,发现这些精神疾病普遍表现出P300振幅下降和/或潜伏期延长.下面按精神障碍类型和证据的一致程度对P300的元分析研究进行述评.

##### 3.1.1 精神分裂症

精神分裂症患者的P300特征受到了研究者的广泛关注,共有7项元分析研究分别考察了精神分裂症患者和高风险人群的P300波形<sup>[18, 20, 65-67]</sup>以及影响P300的临床因素<sup>[20, 68-69]</sup>.现有研究发现,相对于健康对照,精神分裂症患者存在P300振幅的显著下降<sup>[20, 65-66]</sup>,并且左半球的P300效应显著大于右半球<sup>[65]</sup>.此外,相比于对照组,患者亲属的P300振幅显著减小并且潜伏期显著延长<sup>[18, 67]</sup>.上述结果表明,P300波形尤其是P300振幅有潜力区分精神分裂症患者和健康人群,并且可以用于遗传

高风险人群的鉴别诊断.

注意相关ERP研究的另一个重心是探明影响P300的临床因素,从而更准确地理解P300波形的临床意义.现有研究表明,偏执亚型的P300振幅效应较其他亚型有显著的增强<sup>[68]</sup>,并且重度患者的P300潜伏期较中度患者有显著的延长<sup>[68]</sup>.然而,现有的研究未能在药物治疗和疾病持续时间的结果上达成一致<sup>[20, 68-69]</sup>.其中,一项纳入随访研究的元分析发现<sup>[69]</sup>,相较于未经药物治疗的患者,经过药物治疗的患者P300振幅显著更大并且潜伏期显著缩短,这表明药物治疗能够缓解精神分裂症患者的注意分配功能的缺陷.

综上所述,P300波形的异常尤其是P300振幅的降低有潜力作为精神分裂症患者和遗传高风险者的神经生物学内表型,可以有效地反映精神分裂症患者在认知功能尤其是注意资源分配方面的缺陷,并且有望用于评估药物治疗对患者认知功能的影响.然而,在考察P300振幅作为高风险人群预后指标上,目前原始研究数量仍然很少<sup>[27]</sup>,并且有关疾病病程和药物治疗的元分析仍然存在一定的矛盾,未来还需开展针对精神分裂症高风险者和用药患者的追踪研究来探明P300用于预测精神分裂症发病风险和评估治疗效果的可行性.

##### 3.1.2 物质相关障碍

除精神分裂症外,物质相关障碍的P300特征也受到了研究者的重视.当前针对物质相关障碍的注意相关ERP研究的重点是探查物质使用障碍<sup>[70-71]</sup>患者、酒精使用障碍<sup>[72-73]</sup>患者和家族史阳性者的P300特征.现有研究发现,相对于健康对照,物质使用障碍<sup>[70]</sup>和酒精使用障碍<sup>[73]</sup>患者的P300振幅显著均下降,并且酒精使用障碍<sup>[73]</sup>患者的P300潜伏期显著延长,这表明上述两种物质相关障碍患者存在认知资源分配和/或认知加工速度的缺陷,并且P300振幅和潜伏期有潜力用于识别出上述两种精神障碍的患者.除直接比较P300的振幅和潜伏期之外, Little等<sup>[71]</sup>还评估了物质使用障碍患者在不同刺激条件下的P300振幅.发现相较于中性刺激,成瘾相关刺激能诱发出更大的P300振幅,并且患者组的P300增强效应显著大于控制组,这暗示物质相关障碍患者在加工任务相关信息时存在更低的注意资源分配效率,并且会将更多的认知资源投入至有关成瘾物的信息,因此P300振幅还可以用于评估这类患者的动机性注意.最后,物质使用障碍<sup>[70]</sup>和酒精使用障碍<sup>[72]</sup>的家族史阳性者

也存在P300振幅的显著减小,这暗示P300振幅的降低还有望反映遗传性物质成瘾和酒精成瘾所致的认知功能和精神病理异常,未来研究可进一步寻找与P300相关联的基因和大脑解剖结构,从而验证P300振幅作为物质使用障碍的神经生物学内表型的可靠性。

### 3.1.3 创伤后应激障碍

PTSD患者的注意功能也得到了研究者的重视<sup>[28, 74]</sup>,考察P300在鉴别诊断中的分类准确率也有助于探明该成分的临床应用价值<sup>[74]</sup>。两项元分析研究一致地发现,在加工中性刺激时,PTSD患者的P300振幅显著小于控制组<sup>[28, 74]</sup>。在加工创伤刺激时,PTSD患者的P300振幅显著大于控制组<sup>[28, 74]</sup>。这些结果一致地表明PTSD患者存在背景依赖的认知加工分离,具体表现为对中性刺激加工的减弱、对创伤相关刺激或创伤线索背景下呈现的中性刺激加工的增强。此外,其中一项元分析研究还以ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)来衡量分类准确率,发现创伤刺激诱发的P3a、P3b、P3wm的振幅均具有较高的AUC值<sup>[74]</sup>,这表明3类子成分的振幅具有较高的分类准确性,有望用于PTSD的辅助诊断,未来还应开展更多良好控制的诊断类研究来确定P300成分的临床效用。

### 3.1.4 注意缺陷/多动障碍

针对注意/缺陷多动障碍的元分析研究也获得了一致的循证医学证据。Szurmi等<sup>[75]</sup>分析了6项研究中154名ADHD患者和140名健康对照的P300振幅,发现ADHD患者的P300振幅显著小于对照组,元回归分析还发现年龄和性别显著调节P300的振幅效应,样本年龄和女性比例越大,两组被试的P300振幅差异越大。最新的一项相关研究也得到了一致的结果,Kaiser等<sup>[41]</sup>分别考察了ADHD患者和健康对照Go、Cue、NoGo刺激诱发的P300振幅和潜伏期。发现与健康对照相比,ADHD患者的Cue-P300振幅更小、Go-P300潜伏期更长、NoGo-P300振幅更小且潜伏期更长,并且年龄显著调节cue-P300的振幅效应,成人样本的P300振幅效应较儿童和青少年样本更大。这些结果表明,与精神分裂症、物质相关障碍和PTSD一致,ADHD也存在以P300为表征的注意分配功能缺陷。

## 3.2 认知控制ERP成分

晚期的认知控制ERP成分主要包括Pe和FN,可用于评估精神障碍患者对行为结果的错误和反馈

加工。Pe是紧随于ERN之后在中央顶部电极记录得到的正向成分,其峰值位于错误反应后约200~400 ms<sup>[76]</sup>。在功能解释上,Pe被认为反映了检测错误的认知功能尤其是有意识的错误加工<sup>[52]</sup>。FN也称反馈相关负波(feedback-related negativity, FRN),是记录于前额中央电极的负向偏转<sup>[77]</sup>。该成分由金钱损失等消极反馈所诱发,能够反映对行为结果好与坏的二元分类,其峰值出现在反馈呈现后约250 ms<sup>[77]</sup>。此外,个体表现出行为反应后对奖赏预期与实际反馈不符时,FRN振幅相较于预期与行为反馈相符时的振幅也会更大<sup>[78]</sup>。

晚期认知控制ERP循证医学研究提供了ADHD<sup>[41, 54]</sup>、抑郁障碍<sup>[79-80]</sup>和精神分裂症<sup>[60]</sup>在错误检测和反馈加工上存在缺陷的证据,这些研究发现ADHD患者存在Pe振幅的下降,抑郁障碍患者可能存在FRN振幅的下降。下面按精神障碍类型对Pe和FN的元分析研究进行述评。

### 3.2.1 注意缺陷/多动障碍

两项元分析研究考察了ADHD患者的错误和反馈加工特征,一致发现ADHD患者的Pe振幅小于健康人群,且仅有Go/No-go任务可在ADHD患者中诱发出显著的Pe振幅效应<sup>[41, 54]</sup>。由于针对Pe的独立研究结果之间存在不一致,因此需要用元分析来进行评估,Geburek等<sup>[54]</sup>为此比较分析了7项研究中166名ADHD患者和161名健康对照在Flanker和Go/No-go两种任务下的Pe振幅差异,发现在Flanker范式中两组被试的Pe振幅无显著差异,但在Go/No-go范式中ADHD患者的Pe振幅显著小于健康对照。有关任务范式的结果也得到了Kaiser等<sup>[41]</sup>的验证,他们考察了23项研究中的330名ADHD患者和360名健康对照,也发现患者的Pe振幅显著小于控制组,并且诱发任务显著调节Pe的振幅效应,这一效应表现为Go/No-go范式的Pe效应显著大于Flanker任务的Pe效应<sup>[41]</sup>。上述结果暗示ADHD患者存在晚期的认知控制和行为抑制缺陷,并且这些缺陷可能会进一步导致执行控制和自我调节等功能的障碍。由于ERN振幅可能随年龄增长而增强<sup>[81]</sup>,并且Pe振幅随着年龄增长趋于稳定<sup>[82]</sup>,为增进对ADHD患者认知控制功能的认识,未来还可在生命全程背景下探讨ERN、Pe等认知控制ERP成分以及症状表现之间的关联,从而为ADHD的精准医疗提供证据支持。

### 3.2.2 精神分裂症

研究者们还关注了精神分裂症患者及高风险人群的Pe和FN振幅的特征,由于针对精神障碍的Pe和FN独立研究结果之间存在差异,有必要对已有的Pe和FN研究进行系统的定量综合,从而可靠地评估精神病性障碍的认知控制缺陷. Martin等<sup>[60]</sup>为此分别分析了12项和5项研究中精神分裂症患者的Pe和FN振幅特征,并且比较了7项研究中精神分裂症高风险者和健康对照的Pe振幅.该研究发现患者与健康对照的Pe和FN振幅均无显著性差异,高风险人群与健康对照的Pe振幅也不存在显著性差异.仅在高风险样本中,波型提取方法(差异波*v.s.* 错误试次)对Pe振幅的调节效应显著,计算差异波的情况下精神分裂症患者的Pe振幅较健康对照更小.该研究未能发现其他显著调节Pe和FN振幅效应的临床和方法学因素.

上述研究结果初步表明,精神障碍患者在晚期的认知控制、奖赏和反馈加工方面不存在明显的功能性损伤. Martin等<sup>[60]</sup>认为,Pe振幅正常表明精神障碍患者能够根据任务要求有意识地监控行为并提升活动绩效,从而在部分程度上弥补自身在早期感知加工和行为控制上的缺陷.此外, FN振幅正常表明患者能够正常加工愉悦的反馈刺激,并且产生与常人无异的身心反应,因此必要的外部奖赏机制或许将有助于开展针对精神障碍的社会心理康复工作<sup>[60]</sup>.鉴于目前针对Pe和FN的研究较少,因此上述研究仅能提供这一主题的初步结论,未来还需更多研究来探讨各类临床和方法学因子对这两类ERP成分的影响.

### 3.2.3 抑郁障碍

两项针对FN振幅的元分析研究考察了抑郁症患者的认知控制功能,并且一致发现抑郁症患者存在FN振幅的下降<sup>[79-80]</sup>,但这一效应取决于研究者所使用的诱发任务和所选样本的年龄特征.

为评估FN振幅效应在不同患者群体和方法学特征之间的稳定性, Moran等<sup>[79]</sup>分析了16项研究中的抑郁症患者和健康对照的FN特征,发现抑郁症患者和健康被试的FN振幅无显著性差异.然而,该研究发现,任务范式(赌徒任务*v.s.* 其他任务)显著调节FN的振幅效应,仅在采用赌徒任务时抑郁被试的FN振幅显著小于对照组.与上述结果一致, Keren等<sup>[80]</sup>采用元分析方法,在12项涉及抑郁症患者及高风险者的研究中发现了显著的FN振幅下降.亚组分析发现,仅在小于18岁的样本中存

在显著的FN振幅效应,但不同年龄亚组之间的效应值差异未达到显著水平<sup>[80]</sup>,这些结果说明抑郁症患者存在以FN振幅为表征的反馈和奖赏加工缺陷.研究者认为FN振幅下降可能与抑郁症的快感缺失症状有关<sup>[83]</sup>,但目前很少有FN研究测量了这一症状的严重程度<sup>[80]</sup>.未来研究可进一步考察FN振幅与快感缺失症状之间的关联,从而明确FN振幅的临床意义.此外,抑郁症患者的FN振幅降低还具有任务依赖的特征<sup>[79-80]</sup>,在未来的研究和应用中需要着重关注赌徒任务在诱发FN成分中的作用.

### 3.3 情绪反应和语义加工ERP成分

LPP是产生于刺激呈现后约600 ms的持续正向偏转,主要记录于中线电极<sup>[84]</sup>.LPP与情绪刺激的主观效价有关,相对于中性刺激,愉快或悲伤刺激诱发的LPP的振幅会有显著的增强.而其持续时间也是量化情绪反应和情绪调节的一种新指标<sup>[85]</sup>.N400是记录于中央顶部电极的负向成分,峰值出现于刺激呈现后约200~600 ms之间<sup>[86]</sup>.相较于以语义上有关的单词或句子为引导的单词,以语义上无关的单词或句子为引导的单词可以诱发出更大的N400成分,且单词和句子诱发N400成分非常相似<sup>[86]</sup>.因此,N400有潜力成为评估精神障碍患者的语义加工能力的ERP指标.

有两项元分析研究分别考察了精神分裂症患者的情绪反应<sup>[87]</sup>和语义加工<sup>[88]</sup>功能,这两项研究分别关注了精神分裂症患者的情绪性P3和LPP振幅特征,以及语义N400的振幅和潜伏期特征.由于自我报告和临床评估难以直接分析精神分裂症患者的即时情绪加工特征,导致研究者难以形成对精神分裂症患者情感体验特征的一致理解.为解决这一问题, Castro等<sup>[87]</sup>分析了13项研究中339名精神分裂症患者和331名健康对照在不同情绪刺激条件下的P3b和LPP,发现精神分裂症患者的消极刺激诱发P3b和LPP振幅显著小于健康对照,但两组被试的积极和中性P3b和LPP振幅无显著性差异.此外,刺激图像对消极成分的调节效应显著,面孔刺激诱发的振幅效应更大.上述研究结果暗示,精神分裂症患者的注意相关缺陷特定于刺激物的情绪效价,并且加工消极面孔的缺陷发生于视觉加工的晚期.

为探明精神分裂症患者在语义加工不同阶段的缺陷特征, Wang等<sup>[88]</sup>纳入了刺激呈现异步性(stimulus onset asynchrony, SOA)小于500 ms的N400研究来考察患者的早期语义激活特征,并且

纳入了SOA大于500 ms或者采用了语句背景的研究来考察患者的晚期语境加工。研究发现, 相对于健康对照, 患者的N400振幅显著减小并且潜伏期显著延长。此外, 仅在背景语义一致并且SOA大于500 ms时, 患者的N400振幅显著小于健康对照, 这表明患者在加工晚期的语义一致信息上存在缺陷。然而, 其他语义一致性条件和SOA条件下则不存在显著的N400振幅差异, 这表明两组被试在处理语义网络内远程节点与密切关联节点信息的过程中不存在明显的差异, 并且能够正常加工晚期的语义不一致信息。

由于情绪效价对于精神病态者LPP振幅的影响尚不明确, 需要采用元分析的方法来评估精神病态者的情绪加工和LPP特征。Vallet等<sup>[89]</sup>为此分析了13项研究中474名精神病态者和100名健康对照的LPP振幅, 发现精神病态者的LPP振幅显著小于健康对照组。此外, 情绪效价显著调节LPP的振幅效应, 精神病态者的消极和情绪性LPP振幅均显著小于健康对照, 但两组被试的积极和中性LPP振幅不存在显著性差异。上述结果表明精神病态患者的消极刺激加工存在异常。

### 3.4 基于ERP晚期成分的精神障碍循证医学证据小结

晚期ERP成分能够反映个体在有意识认知加

工阶段的情况, 通过归纳(表2)发现: 目前基于晚期成分的精神障碍循证医学研究主要集中于精神分裂症、物质相关障碍、ADHD、抑郁障碍、PTSD。首先, 精神分裂症<sup>[20, 65-66]</sup>、物质相关障碍<sup>[70-73]</sup>、PTSD<sup>[28, 74]</sup>、ADHD<sup>[41, 75]</sup>均存在注意分配和工作记忆方面的缺陷, 具体表现为P300振幅的下降和/或潜伏期的延长。鉴于P300波形的异常还出现于双相障碍<sup>[90]</sup>、ASD<sup>[91]</sup>、反社会型人格障碍<sup>[92]</sup>和惊恐障碍<sup>[93]</sup>等诊断类型中, 这些证据暗示P300成分可能反映了精神障碍的一般性认知功能缺陷, 并且可能与跨诊断框架中的高阶因子有关。其次, 精神分裂症还存在N400振幅下降和潜伏期延长所表征的语义信息加工缺陷<sup>[88]</sup>, 并且和精神病态均存在消极刺激诱发的LPP振幅下降所表征的情绪加工异常<sup>[87, 89]</sup>。然而, 精神分裂症在有意识的认知控制活动中不存在明显的缺陷, 并且能够正常加工奖赏和反馈信息, 这些特征也由正常的Pe和FN振幅所反映<sup>[60]</sup>。第三, ADHD患者存在有意识认知控制的缺陷<sup>[41, 54]</sup>, 这一缺陷主要表现为Go/No-Go任务下ADHD患者Pe振幅的下降。最后, 抑郁障碍存在有意识反馈加工的缺陷, 这一缺陷可通过FN振幅的下降来反映<sup>[79-80]</sup>。尽管FN振幅下降被认为可能与抑郁障碍的快感缺失症状有关, 但这一假设仍需得到实证研究的检验。

Table 2 Evidence-based medical evidence for mental disorders based on late components of ERP

表2 基于ERP晚期成分的精神障碍循证医学证据汇总

诊断类型	评估人群	主要发现	参考文献
精神分裂症	临床、亲属	P300振幅下降和潜伏期延长	[20, 65-66]
	临床、亚临床	Pe和FN振幅正常	[60]
	临床	消极刺激诱发的LPP振幅下降	[87]
	临床	N400振幅下降和潜伏期延长	[88]
物质使用障碍	临床、亲属	P300振幅下降	[70-71]
酒精使用障碍	临床、亲属	P300振幅下降和潜伏期延长	[72-73]
创伤后应激障碍 (PTSD)	临床	P300振幅下降 (中性刺激), P300振幅增加 (创伤刺激)	[28, 74]
注意缺陷/多动障碍 (ADHD)	临床	P300振幅下降和潜伏期延长	[41, 75]
	临床	Pe振幅下降	[41, 54]
抑郁障碍	临床、亚临床	FN振幅下降	[79-80]
双相障碍	临床	P300振幅下降且潜伏期延长	[90]
精神病态	临床、亚临床	消极刺激诱发的LPP振幅下降	[89]
孤独症谱系障碍 (ASD)	临床	P3b振幅下降	[91]
反社会型人格障碍	临床、亚临床	P300振幅下降和潜伏期延长	[92]
惊恐障碍	临床	P300振幅下降	[93]

## 4 基于定量EEG的精神障碍循证医学证据

在功率谱分析当中,研究者可以根据EEG信号在不同频段内的活动情况对其进行分类<sup>[10]</sup>,常用于功率分析的频段通常包括delta (1~4 Hz), theta (4~8 Hz), alpha (9~12 Hz), beta (13~30 Hz)和gamma (大于30 Hz),不同的频带被认为与不同的认知活动有关.其中, delta振荡与决策和注意过程有关<sup>[94]</sup>, theta振荡与认知控制和工作记忆有关<sup>[95]</sup>, alpha振荡可以反映自上而下的抑制和控制加工<sup>[96]</sup>, beta振荡被认为与感觉门控和运

动控制有关<sup>[97]</sup>, gamma振荡则与知觉和注意等认知功能有关<sup>[98]</sup>.比较患者和健康对照在脑电功率差异有助于探明患者在不同频段神经振荡和相应认知功能上的异常情况(表3).

当前定量EEG循证医学研究的热点是ADHD<sup>[99-102]</sup>、精神分裂症<sup>[103-104]</sup>和抑郁障碍<sup>[105-106]</sup>,发现ADHD存在theta振荡的增强和beta振荡的减弱,精神分裂症存在delta和theta振荡的增强.此外,抑郁障碍可能存在增强的前额叶alpha不对称性,但该效应受年龄、性别和疾病严重程度的影响.

Table 3 Evidence-based medical evidence for mental disorders based on quantitative EEG

表3 基于定量EEG的精神障碍循证医学证据汇总

诊断类型	评估人群	主要发现	参考文献
注意缺陷/多动障碍 (ADHD)	临床	theta振荡增强和beta振荡减弱	[99-102]
外化谱系	临床、亚临床	delta和theta增强, beta活动减弱	[100]
精神分裂症	临床	delta和theta振荡增强	[103-104]
抑郁障碍	临床、亚临床	左侧alpha振荡相对更强	[105-106]

### 4.1 注意缺陷/多动障碍

当前关于ADHD的定量EEG研究聚焦于ADHD患者在theta和beta振荡上的缺陷,尤其关注theta和beta之比(theta/beta ratio, TBR)这一指标作为临床生物标记物的可靠性.现有研究发现,相对于健康对照,ADHD患者存在theta活动的显著增强<sup>[99-101]</sup>、beta活动的显著减弱<sup>[100-101]</sup>和TBR指数的显著增大<sup>[101-102]</sup>,这表明TBR指数可以用于区分ADHD患者和健康对照.此外,一项基于跨诊断视角的研究采用了元分析方法,考察了以执行控制缺陷为特征的外化谱系(externalizing spectrum)人群,发现外化患者的delta和theta活动显著增强, beta活动显著减弱, alpha和gamma活动有边缘显著的减弱<sup>[100]</sup>.然而,仅ADHD患者存在delta和theta振荡的增强,并且仅反社会行为患者存在alpha振荡的减弱,但两类患者均存在beta振荡的减弱<sup>[100]</sup>.这表明外化患者总体上存在低频振荡的增强和低频振荡的减弱,但低频活动增强主要出现于ADHD当中.针对低频振荡增强和高频振荡减弱这一现象,研究者认为这反映了外化谱系患者较低的警觉和唤醒水平,而患者过度活跃和冲动行为可能是为了维持自身唤醒水平的补偿机制<sup>[100]</sup>.

### 4.2 精神分裂症

针对精神分裂症的定量EEG循证医学研究涉及了多个EEG频段,但主要聚焦于精神分裂症的delta和theta这两类低频振荡的特征,以求为开发精神分裂症的临床诊断工具提供循证医学证据.

为了考察精神分裂症患者和健康人群在EEG各个频段上是否存在一致性的异常, Boutros等<sup>[103]</sup>比较了精神分裂症患者和健康对照在delta、theta、alpha和beta频段上的特征,发现患者表现出delta、theta和beta振荡的显著增强,以及alpha振荡的显著下降.此外,他们还分离出一个非药物治疗亚组,发现非药物治疗组的delta和theta振荡同样存在显著的增强.与上述研究一致, delta和theta增强的结果也得到了另一项元分析研究的验证<sup>[104]</sup>.此外,该研究还发现了疾病病程对低频振荡的调节效应,慢性患者的delta和theta增强效应均显著强于首发患者<sup>[104]</sup>.这些结果暗示精神分裂症患者存在低频振荡的明显增强.

精神分裂症的低频振荡增强被认为反映了高级水平突触增益的降低,并且与精神障碍患者的阴性或慢性症状有关<sup>[107]</sup>.研究者指出,未来有必要确定统一的研究程序,通过大规模的多中心研究来验证delta和theta振荡在精神分裂症鉴别诊断中的

有用性, 并且量化二者在精神分裂症诊断中的敏感性与特异性<sup>[104]</sup>。

### 4.3 抑郁障碍

抑郁症的定量 EEG 元分析研究关注了前额 alpha 波的不对称性 (frontal alpha asymmetry, FAA)。左侧 FAA 减小表明左半球的脑电活动去同步化和左侧皮层活动增强<sup>[105]</sup>, 这被认为与趋近动机有关<sup>[108]</sup>; 左侧 FAA 增大则表明右半球的脑电活动去同步化和右侧皮层活动增强<sup>[105]</sup>, 这被认为与回避动机有关<sup>[108]</sup>。由于独立研究的结果存在差异, 需要通过元分析来评估 FAA 特征, Thibodeau 等<sup>[106]</sup>为此分析了 31 项研究中共计 2 761 名抑郁、焦虑、共病者及健康对照的 FAA 指数, 发现抑郁者和焦虑者的 FAA 显著大于健康对照, 但是共病者和健康对照的 FAA 无显著性差异。该项研究纳入了较为异质的样本, 并且未能充分探讨各类临床和方法学变量对于研究异质性的贡献, 这导致结果的可靠性存在局限。此外, 近期元分析研究比较了 16 项研究中 1 883 名重度抑郁障碍患者和 2 161 名健康对照的 FAA 指数, 发现两组被试之间的 FAA 不存在显著性差异<sup>[105]</sup>, 但原始研究之间存在显著的异质性。由于各类临床和方法学变量均无法解释异质性的来源, 因此研究者还对一项包含 1 244 名重度抑郁障碍患者的大型横断面数据<sup>[109]</sup>进行了分析, 并且发现了抑郁样本中性别、年龄和疾病严重程度的交互作用<sup>[105]</sup>, 这暗示抑郁症人群的 FAA 异常模式可能受到上述 3 类变量的共同影响。这些结果表明, FAA 在重度抑郁障碍中的诊断价值可能较为有限, 未来应关注性别、年龄和症状对 FAA 的交互影响, 并且关注 FAA 在研究领域和疾病预后上的效用, 而非将其作为临床诊断工具。

### 4.4 基于定量 EEG 的精神障碍循证医学证据小结

EEG 振荡也能提供大脑神经活动的信息, 通过归纳 (表 3) 发现: 目前定量 EEG 的精神障碍循证医学研究相对较少, 主要集中于 ADHD、精神分裂症和抑郁障碍这 3 种精神疾病。首先, ADHD 患者可能存在过低的唤醒水平, 这一特征表现为以 theta 为代表的低频振荡增强<sup>[99-101]</sup>, 以 beta 为代表的高频振荡减弱<sup>[100-101]</sup>, 以及 theta 和 beta 比值的增大<sup>[101-102]</sup>, 而 ADHD 以及外化谱系患者的抑制功能缺陷可能是一种维持自身唤醒水平的补偿机制。其次, 精神分裂症也存在对感觉门控缺陷的补偿机制, 主要表现为 delta 和 theta 两类低频振荡的增强<sup>[103-104]</sup>。最后, 抑郁障碍存在退缩动机的增强,

具体表现为相对更强的左半球 alpha 振荡, 即更大的左半球 FAA<sup>[105-106]</sup>。然而, 抑郁障碍的 FAA 模式还受到性别、年龄和疾病严重程度的交互影响<sup>[105]</sup>, 其应用潜力主要在于研究领域和疾病预后, 而不是作为临床诊断工具。

## 5 总结与展望

### 5.1 精神障碍的神经电生理循证医学研究总结

针对当前精神障碍的神经电生理循证医学研究视角各异并且难以在理论建构和临床实践中形成一致观点的问题, 本文综合了现有的 EEG 元分析研究成果, 总结了精神障碍患者及高危人群从早期到晚加工当中感知加工、认知控制、注意分配、情绪反应和语义加工方面的 ERP 异常特征, 以及从低频到高频 EEG 振荡的异常情况, 发现目前精神障碍的神经电生理循证医学研究主要集中于精神分裂症、ADHD、强迫及焦虑障碍和 ASD, 最受关注的 ERP 成分包括 P50、MMN、ERN、P300, 而最受关注的 EEG 频段包括 delta 振荡、theta 振荡、alpha 振荡和 beta 振荡。

精神分裂症是最受神经电生理循证医学研究关注的精神障碍, 这可能是由于精神分裂症的症状表现和病理生理特征较为复杂, 需要从多个视角来进行研究。结合早期 ERP、晚期 ERP 和定量 EEG 研究证据来看, 精神分裂症在认知加工的各个阶段均存在明显的功能缺陷, 涉及感知加工、认知控制、社会和情绪认知这 4 个维度。首先, 感知加工缺陷主要表现为听觉通道“P50-MMN-P300”振幅的下降<sup>[18-22, 24, 27, 44-47, 65-66]</sup>。此外, 精神分裂症的阴性症状还可能反映为 delta 和 theta 等低频振荡的增强<sup>[103-104]</sup>。在认知控制的前意识阶段, 精神分裂症存在 ERN 振幅下降所表征的错误检测缺陷<sup>[60]</sup>。然而, 在意识阶段, 精神分裂症却表现出以正常 Pe 和 FN 振幅为表征的错误检测和反馈加工功能<sup>[60]</sup>, 这可能暗示精神分裂症存在针对早期认知控制缺陷的补偿机制, 这使其在意识阶段能够表现出正常的任务表现水平。在社会认知方面则涉及“P100-N170-N250”振幅下降所表征的面孔识别缺陷<sup>[38-39]</sup>。最后, 精神分裂症还存在情绪特异的阶段性加工损伤: 在早期阶段存在以 P100 振幅下降为表征的积极信息加工缺陷, 在晚期阶段则存在以 LPP 振幅下降为表征的消极信息加工缺陷。

ADHD 的认知缺陷也是精神障碍的神经电生理循证医学研究的热点。这可能是由于 ADHD 存在

着最为凸显的去抑制特征,这一缺陷也由“ERN-Pe”振幅的下降所反映<sup>[41, 53-54]</sup>.此外,ADHD患者还存在更低的警觉和唤醒水平,这也由theta振荡增强和beta振荡减弱所反映<sup>[99-102]</sup>.然而,针对ADHD的ERN元分析证据仍存在相互混淆的结果<sup>[41, 53-54]</sup>,这可能是由于这一疾病存在显著的异质性,因此未来有必要围绕去抑制特征对ADHD的疾病亚型和症状表现进行针对性的研究,以探明现有研究结果的矛盾之处.最后,除ADHD之外,诸如冲动性、反社会人格障碍等多种精神疾病也存在ERN和N2振幅的下降<sup>[53, 61]</sup>,这暗示以ERN为表征的去抑制特征可能是一种跨诊断特征,可作为诸如外化谱系等跨诊断维度的一个构成因子.

强迫障碍和焦虑障碍都与控制功能的过度增强有关,表现为ERN振幅与强迫症状<sup>[53, 56-58]</sup>和焦虑症状<sup>[53, 58-59]</sup>的显著正向关联.此外,抑郁障碍患者在赌徒任务背景下也存在FN振幅的显著下降,这一现象被认为与抑郁障碍患者的快感缺失症状有关,但目前仍缺乏FN振幅与快感缺失存在关联的直接证据.最后,抑郁障碍患者还存在更强的回避动机,这一异常表现为更大的左侧FAA<sup>[105-106]</sup>.鉴于当前针对抑郁障碍的元分析证据逐渐汇聚于更为具体的症状表现,未来研究可更有针对性地探讨上述电生理指标和快感缺失和回避倾向等抑郁症状之间的关联,以明确上述FN和FAA脑电指标的临床意义.

ASD存在面孔识别和注意分配等功能的缺陷,具体表现为N170振幅下降和潜伏期的延长<sup>[40]</sup>、P3b振幅的下降<sup>[91]</sup>.此外,ASD和发展性阅读障碍还存在听觉和语音加工的缺陷,主要表现为MMN振幅的下降<sup>[48-49]</sup>.此外,两种疾病的MMN缺陷可能还受到年龄<sup>[40, 48]</sup>和言语信息<sup>[48-49]</sup>的影响.鉴于当前针对ASD的神经电生理循证医学证据较为有限,目前难以根据研究结果对这一诊断类型的认知缺陷全貌进行推断.总之,ASD等神经发育疾病的神经电生理学特征还需要得到更充分的研究,并且未来应着重关注这类神经发育类疾病的神经电生理指标随年龄增长和言语发展而变化的普遍模式.

最后,P300振幅和潜伏期的异常存在于多种精神障碍之中,这暗示该成分可能反映了精神障碍患者的一般性认知功能缺陷,并且可能与高阶的跨诊断谱系存在关联.针对P300的研究发现物质相关障碍和PTSD还存在效价依赖的注意资源分配模式,患者会将更多的认知资源分配于物质和创伤相

关刺激,并且将更少的认知资源分配至中性刺激,具体表现为物质和创伤相关刺激诱发P300振幅增加,以及中性刺激诱发P300振幅下降<sup>[28, 71, 74]</sup>.P300振幅的异常可能与物质相关障碍患者对物质相关线索的动机性注意以及PTSD患者对于创伤相关信息的压力与不适有关.

总之,上述神经电生理循证医学研究在一定程度上揭示了精神障碍从早期到晚期认知加工的ERP异常特征,以及从低频到高频EEG振荡的异常情况.这些精神障碍的神经电生理循证医学研究已经发现了一系列富有价值的脑电客观标记特征,但这些特征仍不能直接用于临床实践.这是因为当前的研究主要对患者组和对照组的EEG特征进行差异检验或置信区间估计,其结果无法直接用于个性化医疗中的鉴别诊断,亟需探索用于衡量脑电特征诊断的准确性和特异性的客观指标.因此,精神障碍的神经电生理循证医学证据仍需要得到将来更多基础和临床研究的进一步的重复验证和临床检验.

## 5.2 精神障碍的神经电生理循证医学研究展望

当前精神障碍相关研究的热点是在研究领域标准(research domain criteria)和跨诊断因子(transdiagnostic factor)框架下,综合基因组学、神经科学及临床观察结果,以实现基于神经科学证据的精神障碍诊断分类,从而促进基础研究和改善临床实践<sup>[110-111]</sup>.这不仅有助于在跨诊断的视角下更为全面地把握精神障碍的认知缺陷特征,还有助于为开发精神障碍的生物标记物准备更为可靠的候选指标.针对这一领域目前存在的上述问题,未来研究可着眼于以下3个方向.

a. 多样化脑电指标的精神障碍神经电生理研究:虽然ERP可以反映与内部或外部事件紧密关联的神经电活动,但由此来推断ERP特征所反映的认知功能仍然存在一定局限.这是因为在提取特定的ERP波形时,研究人员通常会通过叠加平均法来除去EEG信号内与任务无关的噪声.然而,这一方法同时也会消除与某些认知活动存在关联的EEG震荡,从而导致难以全面可靠地探究被试的认知加工特征.此外,EEG震荡也有可能受到内部或外部事件的影响,从而在特定时间窗口内形成同步化或去同步化<sup>[10]</sup>.鉴于此,未来研究可以充分结合事件相关电位、定量EEG和事件相关频谱扰动(event-related spectral perturbation, ERSP)等多样化的测量指标<sup>[10, 112]</sup>,从而深入挖掘EEG信号当中的时域和频域信息,以深化对精神障碍认知缺

陷的认识. 此外, 新的数学分析工具也可以在一定程度上基于 EEG 信号推测大脑功能连接状态<sup>[113]</sup>, 从而进一步挖掘 EEG 中的丰富信息. 总之, 结合多样化指标既有助于在基础研究中丰富对精神障碍认知缺陷的认知, 更有助于在临床工作中充分利用 EEG 工具进行精神障碍的预防、诊断和治疗实践.

b. 精神障碍的神经电生理的大数据多中心研究: 元分析结果虽然是最高等级证据, 但远不是金标准, 其结果的可靠性受制于原始研究本身的质量和取样范围, 尚不能直接用于临床. 因此, 研究者需要谨慎对待元分析研究中一致和不一致的结果. 针对精神障碍的循证医学领域中需要研究的特定问题, 目前更为理想的方法是在统一研究方法和实验参数的前提下, 对所有被试的大脑活动数据进行大型的联合分析, 通过多中心 mega 分析验证元分析研究结果. 目前针对 EEG 的大型多中心 mega 研究尚处于起步阶段, 目前最具有代表性的素材是针对抗抑郁药物治疗的 iSPOT-D<sup>[109]</sup> 和 EMBARC<sup>[114]</sup> 大型数据库. 相较于 EEG, 基于 MRI 的大型多中心研究起步更早, 最有代表性的 ENIGMA<sup>[115]</sup> 大型多中心临床数据库已用于 ASD<sup>[116]</sup>、双相障碍<sup>[117]</sup>、强迫障碍<sup>[118]</sup> 和 ADHD<sup>[119]</sup> 的 mega 研究当中. 多中心 mega 分析针对的是各个研究站点的原始数据, 并且在数据搜集和分析流程上更为标准化, 这使得其相较于 meta 分析而言更为可靠. 因此, 多中心 mega 分析有望在精神障碍的神经电生理循证医学研究中发挥极其重要的作用.

c. 多模态和人工智能的精神障碍生物标记研究: 为了给个体层面的疾病识别和分类提供辅助诊疗工具, 近年来, 许多研究使用了人工智能的机器学习 (machine learning) 方法来训练适用于 EEG 的分类器, 这一方法已被用于开发识别精神分裂症<sup>[120]</sup> 和 PTSD<sup>[121]</sup> 的 EEG 分类器. 此外, 随着深度学习 (deep learning) 算法的发展, 新型的卷积神经网络 (convolutional neural network) 模型也被用于开发适用于抑郁症<sup>[122]</sup> 和 ADHD<sup>[123]</sup> 的 EEG 神经网络模型. 然而, 上述研究通常只采用小样本的 EEG 数据集来训练模型, 并且对模型临床效用的考察主要依赖于比较不同算法下的模型分类准确率, 仍缺乏其他来源的证据来验证分类器的可靠性. 针对这些问题, 目前最有前景的研究方向是将人工智能方法融入至多中心的大数据研究之中, 并且结合多模态影像数据来评估辅助诊疗工具的收敛效率. 例如, 基于 EMBARC 数据库, 有两项研究

结合机器学习、静息态 EEG 和 MRI 探究了“舍曲林”治疗的神经生物学特征, 并且考察了静息态 EEG 和 MRI 生物标记物的收敛效率<sup>[124-125]</sup>. 这两项研究结果综合后为“舍曲林”疗效预测模型提供了跨模态收敛效率的证据, 其成果有助于提供针对抗抑郁治疗反应的跨模态预测工具.

总之, 未来精神障碍的神经电生理循证医学研究的热点发展方向将是基于人工智能和多模态影像技术的大型多中心研究. 这一方向的发展不仅将得益于人工智能算法的不断更新优化, 还依赖于对多模态影像数据的深入挖掘和充分利用, 更离不开人工智能算法与多模态数据的有机融合. 最后, 未来还应重视神经电生理循证医学研究成果向临床实践领域的有效转化, 而得益于 EEG 固有的高性价比和便捷性, 结合可靠的神经电生理标记和便携式脑电设备也将为精神障碍的个性化医疗发挥不可替代的作用.

## 参 考 文 献

- [1] Francesmonneris A, Pincus H, First M. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth edition). Washington DC: American Psychiatric Association, 2013: 19-24
- [2] Disease G B D, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, **392**(10159): 1789-1858
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, **6**(3): 211-224
- [4] Bloom D, Cafiero E, Jane Llopis E, *et al.* The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011: 26-27
- [5] Davis J, Maes M, Andreazza A, *et al.* Towards a classification of biomarkers of neuropsychiatric disease: from encompass to compass. *Mol Psychiatry*, 2015, **20**(2): 152-153
- [6] Chen T, Chen Z, Gong Q. White matter-based structural brain network of major depression. *Adv Exp Med Biol*, 2021, **1305**: 35-55
- [7] Rashid B, Calhoun V. Towards a brain-based predictome of mental illness. *Hum Brain Mapp*, 2020, **41**(12): 3468-3535
- [8] Banaschewski T, Brandeis D. Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry*, 2007, **48**(5): 415-435
- [9] Michel C M, Murray M M. Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool. *NeuroImage*, 2012, **61**(2): 371-385
- [10] Loo S K, Lenartowicz A, Makeig S. Research review: use of EEG

- biomarkers in child psychiatry research - current state and future directions. *J Child Psychol Psychiatry*, 2016, **57**(1): 4-17
- [11] Perera M P N, Bailey N W, Herring S E, *et al.* Electrophysiology of obsessive compulsive disorder: a systematic review of the electroencephalographic literature. *J Anxiety Disord*, 2019, **62**: 1-14
- [12] Clark A P, Bontemps A P, Batky B D, *et al.* Psychopathy and neurodynamic brain functioning: a review of EEG research. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, **103**: 352-373
- [13] Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol*, 2018, **71**(2): 103-112
- [14] McKenzie J E, Beller E M, Forbes A B. Introduction to systematic reviews and meta-analysis. *Respirology*, 2016, **21**(4): 626-637
- [15] Borenstein M, Hedges L V, Higgins J P, *et al.* A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods*, 2010, **1**(2): 97-111
- [16] Waldo M, Gerhardt G, Baker N, *et al.* Auditory sensory gating and catecholamine metabolism in schizophrenic and normal subjects. *Psychiatry Res*, 1992, **44**(1): 21-32
- [17] Potter D, Summerfelt A, Gold J, *et al.* Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2006, **32**(4): 692-700
- [18] Earls H A, Curran T, Mittal V. A meta-analytic review of auditory event-related potential components as endophenotypes for schizophrenia: perspectives from first-degree relatives. *Schizophr Bull*, 2016, **42**(6): 1504-1516
- [19] Chang W P, Arfken C L, Sangal M P, *et al.* Probing the relative contribution of the first and second responses to sensory gating indices: a meta-analysis. *Psychophysiology*, 2011, **48**(7): 980-992
- [20] Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, *et al.* Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2004, **70**(2-3): 315-329
- [21] Patterson J V, Hetrick W P, Boutros N N, *et al.* P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Res*, 2008, **158**(2): 226-247
- [22] De Wilde O M, Bour L J, Dingemans P M, *et al.* A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr Res*, 2007, **97**(1-3): 137-151
- [23] Cheng C H, Chan P S, Liu C Y, *et al.* Auditory sensory gating in patients with bipolar disorders: a meta-analysis. *J Affect Disord*, 2016, **203**: 199-203
- [24] Atagun M I, Drukker M, Hall M H, *et al.* Meta-analysis of auditory P50 sensory gating in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2020, **300**: 111078
- [25] Crowley K E, Colrain I M. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clin Neurophysiol*, 2004, **115**(4): 732-744
- [26] Rosburg T, Boutros N N, Ford J M. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia--a critical review. *Psychiatry Res*, 2008, **161**(3): 259-274
- [27] Bodatsch M, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J, *et al.* Forecasting psychosis by event-related potentials--systematic review and specific meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 2015, **77**(11): 951-958
- [28] Karl A, Malta L S, Maercker A. Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol*, 2006, **71**(2): 123-147
- [29] Kotov R, Jonas K G, Carpenter W T, *et al.* Validity and utility of hierarchical taxonomy of psychopathology (HiTOP): I. *Psychosis superspectrum*. *World Psychiatry*, 2020, **19**(2): 151-172
- [30] Olincy A, Martin L. Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *Am J Psychiatry*, 2005, **162**(1): 43-49
- [31] Hillyard S A, Anllo-Vento L. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(3): 781-787
- [32] Luck S J, Woodman G F, Vogel E K. Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci*, 2000, **4**(11): 432-440
- [33] Bentin S, Allison T, Puce A, *et al.* Electrophysiological studies of face perception in humans. *J Cognit Neurosci*, 1996, **8**(6): 551-565
- [34] Eimer M, Holmes A. Event-related brain potential correlates of emotional face processing. *Neuropsychologia*, 2007, **45**(1): 15-31
- [35] Feuerriegel D, Churches O, Hofmann J, *et al.* The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: a systematic review. *Clin Neurophysiol*, 2015, **126**(6): 1141-1158
- [36] Schweinberger S R, Pickering E C, Jentsch I, *et al.* Event-related brain potential evidence for a response of inferior temporal cortex to familiar face repetitions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2002, **14**(3): 398-409
- [37] Tanaka J W, Curran T, Porterfield A L, *et al.* Activation of preexisting and acquired face representations: the N250 event-related potential as an index of face familiarity. *J Cognit Neurosci*, 2006, **18**(9): 1488-1497
- [38] Earls H A, Curran T, Mittal V. Deficits in early stages of face processing in schizophrenia: a systematic review of the p100 component. *Schizophr Bull*, 2016, **42**(2): 519-527
- [39] McCleery A, Lee J, Joshi A, *et al.* Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2015, **77**(2): 116-126
- [40] Kang E, Keifer C M, Levy E J, *et al.* Atypicality of the N170 event-related potential in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2018, **3**(8): 657-666
- [41] Kaiser A, Aggensteiner P M, Baumeister S, *et al.* Earlier versus later cognitive event-related potentials (ERPs) in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, **112**: 117-134
- [42] Naatanen R, Paavilainen P, Rinne T, *et al.* The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol*, 2007, **118**(12): 2544-2590
- [43] Garrido M I, Kilner J M, Stephan K E, *et al.* The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol*, 2009, **120**(3): 453-463
- [44] Erickson M A, Albrecht M, Ruffe A, *et al.* No association between

- symptom severity and MMN impairment in schizophrenia: a meta-analytic approach. *Schizophr Res Cogn*, 2017, **9**: 13-17
- [45] Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 2005, **76**(1): 1-23
- [46] Avissar M, Xie S, Vail B, *et al.* Meta-analysis of mismatch negativity to simple versus complex deviants in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2018, **191**: 25-34
- [47] Erickson M A, Ruffle A, Gold J M. A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia: from clinical risk to disease specificity and progression. *Biol Psychiatry*, 2016, **79**(12): 980-987
- [48] Schwartz S, Shinn-Cunningham B, Tager-Flusberg H. Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, **87**: 106-117
- [49] Gu C, Bi H Y. Auditory processing deficit in individuals with dyslexia: a meta-analysis of mismatch negativity. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, **116**: 396-405
- [50] Folstein J R, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*, 2008, **45**(1): 152-170
- [51] Chen T, Kendrick K M, Feng C, *et al.* Dissociable early attentional control mechanisms underlying cognitive and affective conflicts. *Sci Rep*, 2016, **28**(6): 37633
- [52] Nieuwenhuis S, Ridderinkhof K R, Blom J, *et al.* Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, 2001, **38**(5): 752-760
- [53] Pasion R, Barbosa F. ERN as a transdiagnostic marker of the internalizing-externalizing spectrum: a dissociable meta-analytic effect. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, **103**: 133-149
- [54] Geburek A J, Rist F, Gediga G, *et al.* Electrophysiological indices of error monitoring in juvenile and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)--a meta-analytic appraisal. *Int J Psychophysiol*, 2013, **87**(3): 349-362
- [55] Pasion R, Prata C, Fernandes M, *et al.* N2 amplitude modulation across the antisocial spectrum: a meta-analysis. *Rev Neurosci*, 2019, **30**(7): 781-794
- [56] Mathews C A, Perez V B, Delucchi K L, *et al.* Error-related negativity in individuals with obsessive-compulsive symptoms: toward an understanding of hoarding behaviors. *Biol Psychol*, 2012, **89**(2): 487-494
- [57] Riesel A. The erring brain: error-related negativity as an endophenotype for OCD-A review and meta-analysis. *Psychophysiology*, 2019, **56**(4): e13348
- [58] Moser J S, Moran T P, Kneip C, *et al.* Sex moderates the association between symptoms of anxiety, but not obsessive compulsive disorder, and error-monitoring brain activity: a meta-analytic review. *Psychophysiology*, 2016, **53**(1): 21-29
- [59] Moser J S, Moran T P, Schroder H S, *et al.* On the relationship between anxiety and error monitoring: a meta-analysis and conceptual framework. *Front Hum Neurosci*, 2013, **7**: 466
- [60] Martin E A, McCleery A, Moore M M, *et al.* ERP indices of performance monitoring and feedback processing in psychosis: a meta-analysis. *Int J Psychophysiol*, 2018, **132**(Pt B): 365-378
- [61] Hoyniak C P, Petersen I T. A meta-analytic evaluation of the N2 component as an endophenotype of response inhibition and externalizing psychopathology in childhood. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, **103**: 200-215
- [62] Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 2001, **38**(3): 557-577
- [63] Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 2007, **118**(10): 2128-2148
- [64] Van Dinteren R, Arns M, Jongsma M L, *et al.* P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 2014, **9**(2): e87347
- [65] Jeon Y W, Polich J. P300 asymmetry in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, 2001, **104**(1): 61-74
- [66] Chen K C, Lee I H, Yang Y K, *et al.* P300 waveform and dopamine transporter availability: a controlled EEG and SPECT study in medication-naive patients with schizophrenia and a meta-analysis. *Psychol Med*, 2014, **44**(10): 2151-2162
- [67] Bramon E, McDonald C, Croft R J, *et al.* Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *NeuroImage*, 2005, **27**(4): 960-968
- [68] Jeon Y W, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 2003, **40**(5): 684-701
- [69] Su L, Cai Y, Shi S, *et al.* Meta-analysis of studies in China about changes in P300 latency and amplitude that occur in patients with schizophrenia during treatment with antipsychotic medication. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2012, **24**(4): 200-207
- [70] Euser A S, Arends L R, Evans B E, *et al.* The P300 event-related brain potential as a neurobiological endophenotype for substance use disorders: a meta-analytic investigation. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, **36**(1): 572-603
- [71] Littel M, Euser A S, Munafo M R, *et al.* Electrophysiological indices of biased cognitive processing of substance-related cues: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, **36**(8): 1803-1816
- [72] Polich J, Pollock V E, Bloom F E. Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychol Bull*, 1994, **115**(1): 55-73
- [73] Hamidovic A, Wang Y. The P300 in alcohol use disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, **95**: 109716
- [74] Johnson J D, Allana T N, Medlin M D, *et al.* Meta-analytic review of P3 components in posttraumatic stress disorder and their clinical utility. *Clin EEG Neurosci*, 2013, **44**(2): 112-134
- [75] Szurombi B, Czobor P, Komlosi S, *et al.* P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*, 2011, **41**(7): 1529-1538
- [76] Michelini G, Kitsune G L, Cheung C H, *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder remission is linked to better neurophysiological error detection and attention-vigilance

- processes. *Biol Psychiatry*, 2016, **80**(12): 923-932
- [77] Hajcak G, Moser J S, Holroyd C B, *et al.* The feedback-related negativity reflects the binary evaluation of good versus bad outcomes. *Biol Psychol*, 2006, **71**(2): 148-154
- [78] Hajcak G, Moser J S, Holroyd C B, *et al.* It's worse than you thought: the feedback negativity and violations of reward prediction in gambling tasks. *Psychophysiology*, 2007, **44**(6): 905-912
- [79] Moran T P, Schroder H S, Kneip C, *et al.* Meta-analysis and psychophysiology: a tutorial using depression and action-monitoring event-related potentials. *Int J Psychophysiol*, 2017, **111**: 17-32
- [80] Keren H, O'callaghan G, Vidal-Ribas P, *et al.* Reward processing in depression: a conceptual and meta-analytic review across fMRI and EEG studies. *Am J Psychiatry*, 2018, **175**(11): 1111-1120
- [81] Segalowitz S J, Dywan J. Individual differences and developmental change in the ERN response: implications for models of ACC function. *Psychol Res*, 2009, **73**(6): 857-870
- [82] Wiersema J R, Van Der Meere J J, Roeyers H. Developmental changes in error monitoring: an event-related potential study. *Neuropsychologia*, 2007, **45**(8): 1649-1657
- [83] Zhang B, Lin P, Shi H, *et al.* Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain Imaging Behav*, 2016, **10**(3): 920-939
- [84] Hajcak G, Macnamara A, Olvet D M. Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review. *Dev Neuropsychol*, 2010, **35**(2): 129-155
- [85] Liu Y, Huang H, McGinnis-Deweese M, *et al.* Neural substrate of the late positive potential in emotional processing. *J Neurosci*, 2012, **32**(42): 14563-14572
- [86] Kutas M, Federmeier K D. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annu Rev Psychol*, 2011, **62**: 621-647
- [87] Castro M K, Bailey D H, Zinger J F, *et al.* Late electrophysiological potentials and emotion in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Res*, 2019, **211**: 21-31
- [88] Wang K, Cheung E F, Gong Q Y, *et al.* Semantic processing disturbance in patients with schizophrenia: a meta-analysis of the N400 component. *Plos One*, 2011, **6**(10): e25435
- [89] Vallet W, Hone-Blanchet A, Brunelin J. Abnormalities of the late positive potential during emotional processing in individuals with psychopathic traits: a meta-analysis. *Psychol Med*, 2020, **50**(12): 2085-2095
- [90] Wada M, Kurose S, Miyazaki T, *et al.* The P300 event-related potential in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 2019, **256**: 234-249
- [91] Cui T, Wang P P, Liu S, *et al.* P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017, **26**(2): 177-190
- [92] Gao Y, Raine A. P3 event-related potential impairments in antisocial and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Biol Psychol*, 2009, **82**(3): 199-210
- [93] Howe A S, Pinto A, De Luca V. Meta-analysis of P300 waveform in panic disorder. *Exp Brain Res*, 2014, **232**(10): 3221-3232
- [94] Guntekin B, Basar E. Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *Int J Psychophysiol*, 2016, **103**: 43-52
- [95] Sauseng P, Griesmayr B, Freunberger R, *et al.* Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, **34**(7): 1015-1022
- [96] Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*, 2007, **53**(1): 63-88
- [97] Pogosyan A, Gaynor L D, Eusebio A, *et al.* Boosting cortical activity at beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol*, 2009, **19**(19): 1637-1641
- [98] Uhlhaas P J, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 2010, **11**(2): 100-113
- [99] Boutros N, Fraenkel L, Feingold A. A four-step approach for developing diagnostic tests in psychiatry: EEG in ADHD as a test case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2005, **17**(4): 455-464
- [100] Rudo-Hutt A S. Electroencephalography and externalizing behavior: a meta-analysis. *Biol Psychol*, 2015, **105**: 1-19
- [101] Snyder S M, Hall J R. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol*, 2006, **23**(5): 440-455
- [102] Arns M, Conners C K, Kraemer H C. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*, 2013, **17**(5): 374-383
- [103] Boutros N N, Arfken C, Galderisi S, *et al.* The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res*, 2008, **99**(1-3): 225-237
- [104] Galderisi S, Mucci A, Volpe U, *et al.* Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci*, 2009, **40**(2): 62-77
- [105] Van Der Vinne N, Vollebregt M A, Van Putten M, *et al.* Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: fact or fiction? A meta-analysis. *Neuroimage Clin*, 2017, **16**: 79-87
- [106] Thibodeau R, Jorgensen R S, Kim S. Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol*, 2006, **115**(4): 715-729
- [107] Ranlund S, Nottage J, Shaikh M, *et al.* Resting EEG in psychosis and at-risk populations--a possible endophenotype?. *Schizophr Res*, 2014, **153**(1-3): 96-102
- [108] Kelley N J, Hortensius R, Schutter D, *et al.* The relationship of approach/avoidance motivation and asymmetric frontal cortical activity: a review of studies manipulating frontal asymmetry. *Int J Psychophysiol*, 2017, **119**: 19-30
- [109] Arns M, Bruder G, Hegerl U, *et al.* EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study. *Clin Neurophysiol*, 2016, **127**(1): 509-519
- [110] Insel T, Cuthbert B, Garvey M, *et al.* Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on

- mental disorders. *Am J Psychiatry*, 2010, **167**(7): 748-751
- [111] Krueger R F, Eaton N R. Transdiagnostic factors of mental disorders. *World Psychiatry*, 2015, **14**(1): 27-29
- [112] Al-Ezzi A, Kamel N, Faye I, *et al.* Review of EEG, ERP, and brain connectivity estimators as predictive biomarkers of social anxiety disorder. *Front Psychol*, 2020, **11**: 730
- [113] Nowicka A, Cygan H B, Tacikowski P, *et al.* Name recognition in autism: EEG evidence of altered patterns of brain activity and connectivity. *Mol Autism*, 2016, **7**(1): 38
- [114] Trivedi M H, Mcgrath P J, Fava M, *et al.* Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care (EMBARC): rationale and design. *J Psychiatr Res*, 2016, **78**: 11-23
- [115] Thompson P M, Jahanshad N, Ching C R K, *et al.* ENIGMA and global neuroscience: a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry*, 2020, **10**(1): 100
- [116] Van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, *et al.* Cortical and subcortical brain morphometry differences between patients with autism spectrum disorder and healthy individuals across the lifespan: results from the ENIGMA ASD working group. *Am J Psychiatry*, 2018, **175**(4): 359-369
- [117] Hibar D P, Westlye L T, Doan N T, *et al.* Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA bipolar disorder working group. *Mol Psychiatry*, 2018, **23**(4): 932-942
- [118] Boedhoe P S W, Schmaal L, Abe Y, *et al.* Cortical abnormalities associated with pediatric and adult obsessive-compulsive disorder: findings from the ENIGMA obsessive-compulsive disorder working group. *Am J Psychiatry*, 2018, **175**(5): 453-462
- [119] Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes J P, *et al.* Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Am J Psychiatry*, 2019, **176**(7): 531-542
- [120] Santos-Mayo L, San-Jose-Revuelta L M, Arribas J I. A computer-aided diagnosis system with EEG based on the P3b wave during an auditory odd-ball task in schizophrenia. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2017, **64**(2): 395-407
- [121] Kim Y W, Kim S, Shim M, *et al.* Riemannian classifier enhances the accuracy of machine-learning-based diagnosis of PTSD using resting EEG. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, **102**: 109960
- [122] Acharya U R, Oh S L, Hagiwara Y, *et al.* Automated EEG-based screening of depression using deep convolutional neural network. *Comput Methods Programs Biomed*, 2018, **161**: 103-113
- [123] Dubreuil-Vall L, Ruffini G, Camprodon J A. Deep learning convolutional neural networks discriminate adult ADHD from healthy individuals on the basis of event-related spectral EEG. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 251
- [124] Fonzo G A, Etkin A, Zhang Y, *et al.* Brain regulation of emotional conflict predicts antidepressant treatment response for depression. *Nat Hum Behav*, 2019, **3**(12): 1319-1331
- [125] Wu W, Zhang Y, Jiang J, *et al.* An electroencephalographic signature predicts antidepressant response in major depression. *Nat Biotechnol*, 2020, **38**(4): 439-447

## Evidence-based Medicine Biomarkers of Neuroelectrophysiology for Mental Disorders\*

TANG Xiang-Rong<sup>1,2)\*\*</sup>, WANG Xiao-Gang<sup>2)\*\*</sup>, CHEN Tao-Lin<sup>1,3)\*\*\*</sup>, ZHANG Miao-Chen<sup>2)</sup>,  
ZHENG Zhong<sup>4)</sup>, LUO Yue-Jia<sup>5)</sup>, GONG Qi-Yong<sup>1,3)</sup>

<sup>1)</sup>Huaxi MR Research Center (HMRRC), West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;

<sup>2)</sup>College of Education and Psychology, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China;

<sup>3)</sup>Department of Sociality and Psychology, School of Public Administration, Sichuan University, Chengdu 610065, China;

<sup>4)</sup>Center for Educational and Health Psychology, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

<sup>5)</sup>Faculty of Psychology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**Abstract** Identifying the objective biological markers is one of the most important scientific goals in psychiatric research. Recently, neuroelectrophysiological studies incorporating evidence-based medicine has provided an important approach and achieved abundant results to achieve this goal. However, there are still many controversies among current evidences, and it is difficult to reach a consensus. This article comprehensively summarized the results of psychiatric studies on mental disorders which combined the method of evidence-based medicine represented by meta-analysis and the neuroelectrophysiological technique represented by electroencephalography (EEG). To systematically analyze and summarize the neurocognitive dysfunction of mental disorders and high-risk groups, event-related potential (ERP) components are divided into early and late components including different cognitive activities such as perception processing, cognitive control, emotional response, and social cognition. Evidence based on quantitative EEG analysis are also discussed. We found that schizophrenia has defects in most of cognitive processes including perception, emotion and sociality, which indexed by amplitude reduction in most of the early and late components including P50, MMN, P300 and LPP. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has defects in cognitive control indexed by amplitude reduction in the early and late components including the ERN and Pe. Anxiety and obsessive-compulsive disorder have defects in early cognitive control, while autism spectrum disorder (ASD) has defects in early perceptual processing and social cognition indexed by amplitude reduction of N170 and FN. In addition, abnormal P300 reflexing the impaired cognitive processing speed and attention resource allocation were found across multiple diagnosis types, which indicate that this ERP component may reflect the general cognitive deficits of mental disorders. The neuroelectrophysiological studies on evidence-based medicine for mental disorders has discovered a series of valuable ERPs or EEG objective marker features, but these features still cannot be directly used in the diagnosis of personalized medicine, until these features have been identified as objective biomarkers with high accuracy and specificity in further research and clinical practice. Future research can use multi-center database to seek the electrophysiological objective markers for mental disorders, and the integrated research combining advanced technologies including multi-modal psychoradiology and artificial intelligence methods including machine learning can further enhance the reliability and validity of biological markers of mental disorders.

**Key words** mental disorder, evidence-based medicine, meta-analysis, event-related potential, quantitative EEG, biomarker

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0399

---

\* This work was supported by grants from National Key Research and Development Project (2018YFC1704605), The National Natural Science Foundation of China (81401398), Sichuan Science and Technology Program (2019YJ0049), Sichuan Provincial Health and Family Planning Commission (19PJ080), The Ministry of Education of Humanities and Social Science project(17XJC190005)and the Fundamental Research Funds for the Central Universities, Southwest Minzu University (2018SQN36).

\*\* These authors contributed equally to this work.

\*\*\* Corresponding author.

Tel: 86-28-85423817, E-mail: tlchen@scu.edu.cn

Received: November 5, 2020 Accepted: March 26, 2021