

精神分裂症核心认知损伤的非药物治疗*

冯家欣^{1)**} 谢彦鸿^{2)**} 李伊¹⁾ 林佛香¹⁾ 黄敏芳³⁾ 王钦文²⁾ 王正春^{1,2)***}

(¹) 宁波大学教师教育学院, 宁波 315211; ²) 宁波大学医学部基础医学院, 宁波 315211;

³) 宁波大学附属康宁医院药物临床试验质量管理规范办公室, 宁波 315100)

摘要 精神分裂症是一种以阳性症状、阴性症状和认知功能损害为核心的重性精神障碍, 其中认知损伤严重影响患者的社会功能与预后。尽管抗精神病药物对阳性症状有效, 但对认知改善作用有限, 且长期使用可能引发代谢综合征等不良反应, 因此探索安全有效的非药物治疗成为研究热点。本文系统综述了6种非药物干预策略, 认知矫正治疗(CRT)、重复经颅磁刺激(rTMS)、经颅直流电刺激(tDCS)、电针治疗(EA)、有氧运动(AE)和光疗(LT), 在改善精神分裂症患者认知功能方面的研究进展与临床证据。CRT通过任务训练增强神经可塑性, 改善执行功能和社会认知。rTMS和tDCS通过调节皮层兴奋性和神经网络连接, 对工作记忆和注意力具有潜在改善作用。EA结合针灸与电刺激, 调节脑源性神经营养因子(BDNF)水平, 改善记忆功能, 适用于药物难治性患者。AE通过增强海马可塑性改善记忆与注意力, 适合作为基础干预。LT在动物模型中显示出良好前景, 但临床研究尚处于起步阶段。此外, 本文还探讨了联合干预策略及未来个体化治疗、关键期干预和多模态整合的发展趋势, 旨在为临床和科研提供系统参考, 推动非药物干预在精神分裂症认知康复中的应用与研究。

关键词 精神分裂症, 认知损伤, 非药物治疗

中图分类号 R749.05, R7494

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0180

CSTR: 32369.14.pibb.20250180

精神分裂症(schizophrenia, SZ)是一种高度异质性的严重精神疾病, 主要表现为思维、情感和认知功能的损害。该疾病在人群中的发病率约为1%, 不仅给患者及其家庭带来沉重负担, 也对社会医疗系统造成巨大压力。SZ具有易复发、病情迁延不愈的特点, 严重影响患者的心理社会功能和生活质量^[1]。

认知功能可以分为记忆、运算、时空定向、语言理解和表达能力以及执行能力等认知域^[2]。认知功能障碍指由各种原因导致的不同程度的认知功能损伤。20世纪, 研究者提出将认知功能障碍与阳性、阴性症状并列, 作为精神分裂症的第三核心症状^[3], SZ患者不仅存在广泛的整体认知功能损害, 还可能出现特定功能领域的损害^[4]。值得注意的是, 认知功能损伤是SZ预后的敏感预测因子, 也是患者恢复社会功能、重返正常生活的重要决定因素^[5-7]。SZ的认知损伤涉及多个认知领域, 包括注意力、记忆力(尤其是工作记忆)、执行功能、学习能力和社会认知等^[8]。SZ的认知损伤更为广

泛且持续, 这些损伤在疾病的早期阶段甚至发病前就可能出现, 具有稳定性, 不随着症状的缓解完全恢复。

SZ认知功能损伤作为决定患者社会功能预后的核心特征, 其防治已成为当前临床和基础研究人员的焦点。现有抗精神病药物虽能够对大多数患者的阳性症状有效, 但其对认知损伤的改善作用有限^[1, 9-10], 且长期使用可能引发代谢综合征等不良反应。值得注意的是, 药物治疗往往导致锥体外系反应, 常导致患者拒绝或停止药物治疗, 降低患者治疗依从性。药物治疗导致的治疗中断往往会使病情恶化或者复发风险增加。基于上述原因, 非药物干预技术迅速发展, 形成多维度治疗方案。本文系统梳理新型的非药物干预技术在改善SZ患者认知

* 宁波市卫生健康科技计划(2024Y17), 宁波市自然科学基金公益项目(2022S027)和宁波大学王宽诚幸福基金资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 0574-88609589, E-mail: wangzhengchun@nbu.edu.cn

收稿日期: 2025-04-23, 接受日期: 2025-07-21

功能损伤中的研究进展, 重点解析认知矫正治疗 (cognitive remediation therapy, CRT)、重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)、电针 (electro-

acupuncture, EA) 治疗、有氧运动 (aerobic exercise, AE) 及光疗 (light therapy, LT) 等干预的临床证据及技术进展, 以期为临床实践提供参考框架 (图1)。

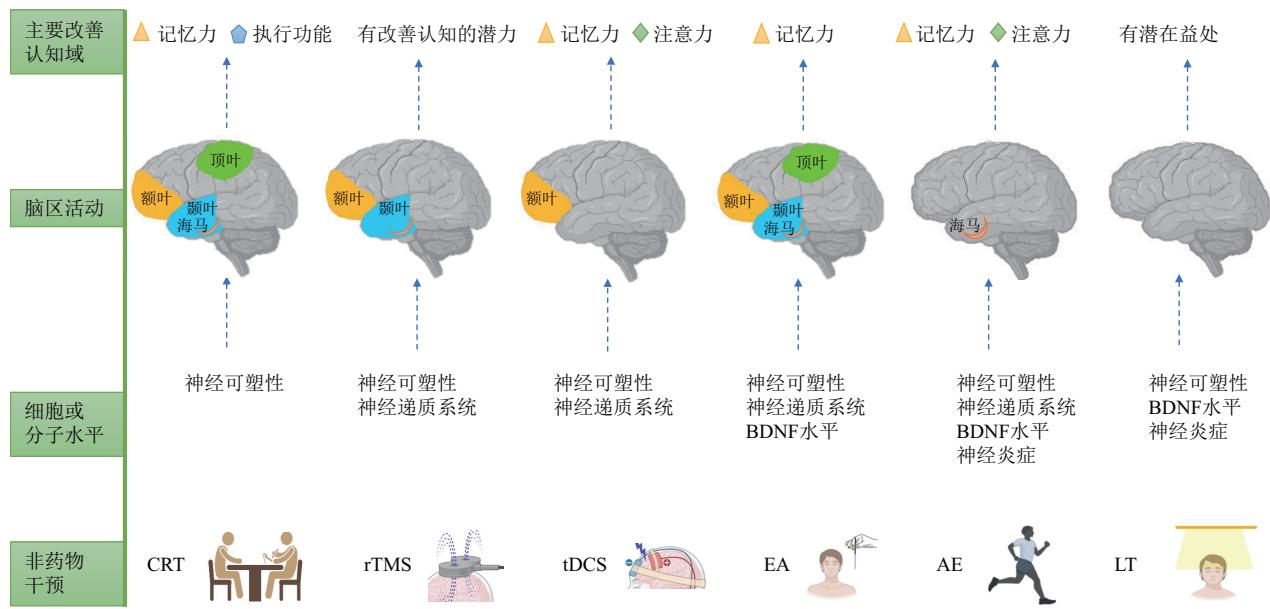


Fig. 1 Core mechanisms and intervention framework of non-pharmacological treatments for cognitive impairment in schizophrenia^[11-16]

图1 精神分裂症认知损伤非药物治疗的核心机制与干预框架^[11-16]

BDNF: 脑源性神经营养因子; rTMS: 重复经颅磁刺激; CRT: 认知矫正治疗; AE: 有氧运动; LT: 光疗; EA: 电针治疗; tDCS: 经颅直流电刺激。虚线箭头表明潜在机制, 部分关联需更多临床验证。

1 认知矫正治疗 (CRT)

CRT是针对SZ患者认知缺陷的一种治疗方法, 通过强化训练提高患者的问题解决和信息处理能力^[17]。传统的CRT是用“纸和笔”, 近年来计算机化认知矫正治疗 (computerized cognitive remediation therapy, CCRT) 逐渐发展起来, 并且有研究显示, 其改善SZ认知功能的程度与传统CRT相当, 但更方便^[18]。CRT是SZ认知损伤治疗中具有最高推荐等级的循证干预措施之一^[19]。

传统CRT主要依据神经认知矫正治疗手册(汉化版)开展训练, 其核心训练内容聚焦于认知灵活性、工作记忆训练(如n-back任务)和执行功能训练(如威斯康星卡片分类测试(Wisconsin card sorting test, WCST)模拟任务)三大模块,

通过言语强化、无错化学习、解决问题、个体化指导等有针对性的训练来改善患者认知功能。相比之下, CCRT在此基础上进一步拓展, 不仅涵盖了上述三大模块, 还特别强化了社会认知的训练等模块化方案, 结合虚拟现实(virtual reality, VR)社交场景模拟与认知策略重塑, 同步采用渐进式任务升级(如从单任务到多任务切换)及脑电生物反馈技术, 实现神经可塑性的定向强化从而形成了更为全面的训练体系, 以期在改善认知功能的同时, 促进患者社会功能的恢复和提升。CRT对SZ患者执行功能的改善效应已获多项研究证实。基于WCST的评估数据显示, 接受CRT的干预组在执行功能上较对照组呈现统计学显著改善^[20]。针对慢性SZ住院患者的随机对照试验进一步证实, 在改善认知功能等方面, 为期3个月的标准化CRT干预比常规的

职业和娱乐治疗更为有效^[21]。近年来，随着数字技术的发展，CCRT逐渐显现出临床应用优势。CCRT也可改善SZ患者精神状态，提升认知功能、社会功能及生命质量，并且轻度认知功能损害的患者经CCRT后认知功能改善率更高^[22-24]。另外，有研究讨论了CCRT的作用机制，CCRT能够显著改善慢性SZ患者的认知功能和社会能力，其效果优于单纯的药物治疗，这种改善可能与CCRT对大脑激活和灰质密度的改善有关^[25]。CCRT作为一种有效的干预措施，能够显著改善SZ患者的认知功能和阴性症状，并可能通过提高胶质细胞源性神经营养因子（glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF）水平发挥作用，但需要注意这项研究仅限于长期住院的男性患者，结果的普遍性可能有限^[26]。另外，在CRT与CCRT的疗效比较研究中证明了CCRT和CRT均能显著改善慢性SZ患者认知功能，主要表现在记忆、执行功能、精神运动速度方面，但CCRT在空间记忆方面较CRT有优势，CRT在精神运动方面较CCRT有优势^[27]，提

示不同干预模式可能存在特异性神经通路激活机制。值得关注的是，CRT的临床应用边界正随干预技术创新持续拓展。针对老年SZ患者的纵向研究进一步扩展了CRT的应用范畴。晚年SZ患者认知矫正的研究表明，密集、长期且灵活的CRT在晚年SZ患者中是可行的，并且耐受性良好，尤其是在改善执行功能方面显示出潜力^[28]。

目前，CRT越来越多地被用于精神障碍患者认知功能损害的康复治疗（表1）。CRT在改善SZ患者的认知和功能方面是有效的，并且具有良好的可接受性^[29]。以上研究都表明，CRT与药物联合应用可以获得更多显著治疗效果，可以使患者症状获得明显减少，改善患者社会功能和提升认知功能。这主要是由于结合认知行为疗法，可以加强患者对于疾病的整体认知以及了解，改变患者出现的歪曲认知以及病态观念，进而使患者出现的怪异行为、诡异思维获得明显缓解。基于个体认知特征制定强度、频次和干预模式的精准化认知矫正方案，可能成为未来SZ认知康复的重要发展方向。

Table 1 Effects of cognitive remediation therapy on cognition in patients with schizophrenia

表1 认知矫正治疗对精神分裂症患者认知的影响

持续时间	样本量/例	结果			参考文献
		记忆力	注意力	执行功能	
4次/周，持续3个月	180	↑	NA	↑	[27]
5次/周，持续3个月	126	NA	NA	↑	[21]
5次/周，持续3个月	104	NA	NA	↑	[20]
7次/周，持续8周	86	↑	↑	↑	[23]
4次/周，持续12周	311	↑	↑	NA	[24]
5次/周，持续12周	120	↑	↑	↑	[22]
5次/周，持续6周	120	↑	NA	↑	[25]
5次/周，持续8周	40	↑	↑	↑	[26]
2次/周，持续12周	34	↑	NA	↑	[28]

↑：改善；NA：没有提到。

2 重复经颅磁刺激（rTMS）治疗

rTMS是一种非侵入性脑刺激技术，能够调节离散皮层区域的活动，允许直接操纵局部大脑和间接操纵目标相关神经网络^[12]。早期研究表明，使用不同的刺激频率（Hz），可能会产生不同的效果。研究人员观察到，高频rTMS (>5 Hz) 进行的rTMS导致皮质兴奋性增加。低频rTMs (<1 Hz) 刺激被认为会导致皮层抑制^[30-32]。左侧背外侧前额叶皮层（dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）

振荡减缓是SZ的一个早期病理生理生物标志物，与症状严重程度和认知障碍相关^[33]，DLPFC上的rTMS可能是SZ认知损伤的一种潜在的治疗手段。

研究发现，接受额外rTMS治疗的SZ患者的认知功能有了显著改善^[34]。Güleken等^[35]进行了为期4周的随机双盲假对照研究，研究发现，对双侧DLPFC进行20 Hz rTMS确实可能会改善注意力、言语工作记忆，以及提升在干扰效应下将感知设置转换为新指令的能力以及信息处理速度，但它对SZ患者的一些执行功能，如计划、抽象推理、

概念形成、集合维持和集合转移没有任何积极的影响^[35]。另一项随机对照研究表明, 10Hz rTMS 联合药物治疗可针对性改善慢性SZ患者的注意和执行功能障碍, 但对核心记忆缺陷的改善作用有限^[36]。有研究对左侧DLPFC进行4周的20Hz rTMS干预, 证明可以改善伴有听觉幻觉的SZ患者的知识功能, 尤其是即时记忆^[37]。机制研究表明, 针对DLPFC的rTMS能够显著改善首发SZ患者的抑制控制能力, 这主要是通过恢复关键脑区的正激活和增强负激活来实现的, 但这项研究未使用标准化的认知评估工具, 无法确定rTMS对其他认知领域的具体影响^[38]。除了刺激DLPFC, 还有研究刺激右侧眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC), 结果证明, 1Hz rTMS对首发SZ患者的临床症状和认知功能有改善效果, 但在这项研究中需要注意, rTMS和假刺激组仅在改善SZ认知功能的测量与治疗研究共识的认知量表(Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery, MCCB)的总分上有显著差异, 在其他认知领域(如处理速度、注意力、工作记忆等)未发现显著的组间差异^[39]。

尽管部分研究观察到rTMS对特定认知维度的改善效应, 但现有证据仍存在显著异质性。在言语学习与记忆、注意力、执行功能方面, 一项大规模的多中心研究未能证明高频rTMS在改善SZ患者认知功能方面的显著优势。随着时间的推移, 真rTMS组和假rTMS组在多个认知领域都有所改善, 而真rTMS没有显著的优势^[40]。Mittrach等^[41]将

32名患者随机分配到rTMS刺激组和假刺激组, rTMS刺激组在2周内接受10次10Hz rTMS, 假刺激组在刺激部位没有引起触觉, 并保证没有发生实质性的皮质刺激。两组患者在执行功能、注意力、视觉运动整合和一般智力等没有显著差异, 结果未证明rTMS治疗对认知表现有积极影响^[41]。值得注意的是, 这两项研究的干预时间都少于4周, 这可能是因为2、3周干预不足以诱导稳定的神经重塑, 需要4周以上累积效应。另有研究在首次发作SZ患者中发现, 1Hz rTMS和假刺激rTMS组在可重复性成套神经心理状态测验(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)总分和即时记忆上没有显著差异, 说明rTMS对神经认知功能的改善不显著^[42]。这可能是由于刺激频率以及刺激部位不同导致的。

rTMS无疑是相对安全便捷的, 但不同研究得出的结论有差异, 其对SZ患者的认知损伤的改善仍需要进一步验证(表2)。这种矛盾可能源于刺激参数的差异、评估工具敏感性和覆盖范围的局限性以及患者的异质性(包括患者的病程长短、疾病严重程度差异, 以及个体在大脑结构和功能基础上的不同)。例如, 高频(10~20Hz)刺激左侧DLPFC可能通过增强局部兴奋性改善部分认知功能, 而短疗程或双侧刺激及其他部位的刺激可能因神经可塑性不足或网络调控复杂性导致效果受限。首发SZ患者和慢性SZ患者对rTMS的反应可能存在差异。未来需通过标准化刺激方案、精准分层入组及多维评估体系进一步验证疗效, 并探索rTMS与其他干预手段的协同机制, 以实现个体化认知康

Table 2 Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition in patients with schizophrenia
表2 重复经颅磁刺激对精神分裂症患者认知的影响

刺激参数	治疗时长	样本量/例	结果			参考文献
			记忆力	注意力	执行功能	
左侧DLPFC, 10 Hz	10次/2周	32	-	-	-	[41]
左侧DLPFC, 10 Hz	15次/3周	156	-	-	-	[40]
左侧DLPFC, 20 Hz	15 min/d, 8周	54	↑	↑	↑	[34]
左侧DLPFC, 10 Hz	20次/4周	96	-	↑	↑	[36]
两侧DLPFC, 20 Hz	20次/4周	21	↑	↑	-	[35]
左侧DLPFC, 20 Hz	20次/4周	60	↑	NA	NA	[37]
右侧OFC, 1 Hz	20次 ^a	89	-	-	-	[39]
左侧DLPFC, 10 Hz	20次 ^a	150	NA	NA	↑	[38]
右侧OFC, 1 Hz	20次/4周	85	-	NA	NA	[42]

-: 无影响; ↑: 改善; NA: 没有提到; DLPFC: 背外侧前额叶皮层; OFC: 眶额叶皮层。^a频次数据基于原始研究报告, 未提及具体干预周期。

复策略。

3 经颅直流电刺激 (tDCS) 治疗

tDCS 是通过在头颅表面特定部位放置阴极和阳极电极片，传导低强度 (1~2 mA) 直流电，对阳极下的皮层起兴奋作用，而对阴极下的皮层起抑制作用，从而实现对大脑神经活动的调节作用^[43]。近年来，tDCS 改善 SZ 认知功能的相关研究也在不断增加。

研究表明，tDCS 和 rTMS 通过增加 DLPFC 活动可能有效改善正常人的认知功能，并减少 SZ 患者的认知缺陷^[44]，尤其是对工作记忆的改善。在中国 SZ 患者中进行的 tDCS 研究显示，10 次治疗后短期内真 tDCS 与假 tDCS 在认知和症状改善上无显著差异，但 2 周后真 tDCS 组在某些认知测试中表现更佳。这一发现突显了 tDCS 可能对认知功能具有长期的积极影响，且这种影响可能在治疗后的一段时间内逐渐显现^[45]。此现象在其他研究中也有观察到，这支持了 tDCS 可能在治疗后一段时间内对认知功能有增强作用的观点，tDCS 可能通过影响神经可塑性来改善认知障碍，尤其是在工作记忆方面^[46-47]。

另外，Mervis 等^[48] 在综述中总结了 tDCS 阳极刺激对行为测量的注意力和工作记忆方面有小的正面效应，而阴极刺激对行为测量的认知能力有小

的正面效应。一项双盲、随机、对照试验，证明了左前额叶的 tDCS 可以显著减轻 SZ 患者的症状严重程度，并在治疗后 4 周内维持这种效果。此外，tDCS 还能够改善患者的工作记忆性能^[49]。另一项研究证明，双侧双极非平衡前额 tDCS 是一种有效的非药物治疗方法，能够显著改善 SZ 患者的阴性症状和工作记忆，但并未发现它对其他认知领域的改善^[50]。还有研究对比了左侧 DLPFC 和左侧颞上回 (superior temporal sulcus, STS) 阳极刺激对 SZ 患者的影响。结果发现，虽然两种阳极刺激方法都可以对 SZ 患者的精神病性症状产生积极影响。但左侧 DLPFC 接受阳极 tDCS 刺激的患者，在神经认知测试中表现出显著改善，而左侧 STS 接受阳极 tDCS 刺激的患者未发现这种改善^[51]。

综上所述，tDCS 作为一种非侵入性脑刺激技术，在改善 SZ 患者认知训练结果方面显示出了潜力（表 3）。现有研究表明，tDCS 不仅能够改善工作记忆、注意力等核心认知功能，还可能通过调节 DLPFC 活动产生持续的神经调控效应。然而，当前研究仍存在一些局限性：tDCS 的最佳刺激参数尚未达成共识并且现有研究的样本量普遍较小，随访时间较短，难以全面评估长期疗效和安全性。未来的研究需要进一步研究来确定 tDCS 治疗的最佳强度范围和持续时间，并需要更大样本的研究来确认 tDCS 在 SZ 认知功能上的作用。

Table 3 Effects of transcranial direct current stimulation on cognition in patients with schizophrenia
表3 经颅直流电刺激对精神分裂症患者认知的影响

刺激参数	治疗时长	样本量/例	结果			参考文献
			记忆力	注意力	执行功能	
NA	NA	NA	↑	NA	NA	[44]
NA	NA	NA	↑	↑	NA	[48]
阳极F3, 阴极Fp2, 2 mA, 30 min	第1天, 第14天	49	↑	↑	NA	[47]
阳极F3, 阴极F4, 2 mA, 30 min	1次/10 d	56	↑	↑	NA	[46]
阳极F3, 阴极Fp2, 2 mA, 20 min	10次/2周	45	↑	↑	NA	[45]
阳极F3, 阴极Cz, 2 mA, 20 min	2次/5 d	19	↑	NA	NA	[49]
阳极F3, 阴极Fp2, 2 mA, 20 min	15次/3周	50	↑	NA	NA	[50]
阳极F3, 2 mA, 20 min	2次/5 d	43	↑	NA	NA	[51]

↑：改善；NA：没有提到；Fp2：右侧眶额叶皮层；F3：左侧背外侧前额叶皮层；F4：右侧背外侧前额叶皮层；Cz：中央点。

4 电针 (EA) 治疗

EA 是针灸疗法的一种，将电刺激与针灸相结

合。其原理是通过电针仪器输出电流，施加于人体特定部位，依据毫针针刺得气的原理来预防和治疗疾病。在中国已广泛用于治疗 SZ^[14]。

研究表明, EA疗法在改善SZ患者认知功能方面具有协同增效作用, 其联合干预模式展现出多维度神经调控优势。多项研究表明, EA疗法不仅在整体认知层面表现出色, 还在特定认知功能领域展现出显著效果。在整体认知层面, 针对偏执型SZ患者, 头针联合EA干预可显著提升MCCB总分^[52]。在执行功能维度上, 李明等^[53]采用EA联合rTMS的干预方案, 通过WCST评估发现: 两组治疗后认知功能比较有显著性差异, 治疗组疗效优于对照组。在信息处理速度与注意力方面, 针对P300成分的研究显示, 利培酮联合EA组治疗后P300潜伏期N2和P3均较对照组显著缩短。研究最终得出结论: EA在改善SZ症状的同时可更好地调节认知功能, 较单一药物治疗疗效更好^[54]。在记忆功能方面, 有研究证明了涤痰汤加减(中药)联合EA治疗在改善难治性SZ患者的记忆上比仅使用氯氮平治疗效果好^[55]。谢威^[56]的随机对照研究进一步验证EA对记忆功能的调控作用。结果发现, 治疗6周后, 两组RBANS评分高于治疗前, 且研究组高于对照组, 差异均有统计学意义。机制研究还发现, 尼莫地平联合EA疗法减轻SZ患者精神症状, 改善其脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、同型半胱氨酸、白介

素-6水平, 且不增加不良反应, 安全性较好^[56]。这与以往的研究一致, EA治疗可以改善SZ患者认知功能, 尤其是记忆方面。EA治疗的认知改善与BDNF水平的增加呈正相关, 这也表明BDNF可能作为EA治疗后认知结果的生物标志物^[57]。除此之外, 近年来, 还有研究者对比了EA治疗和EA联合低频脉冲电刺激对SZ患者认知功能的影响, 结果证明, 无论是单一EA治疗还是联合治疗, 都能改善SZ患者的认知功能, 但EA联合低频脉冲电刺激效果要优于单一EA治疗^[58]。

目前, EA在临床上的应用十分广泛, 其临床应用已积累显著循证证据(表4)。其中百会穴频繁出现在多个研究中, 常与其他穴位组合使用, 显示出对记忆力、注意力和执行功能的改善效果。而太阳穴可能与注意力的改善有关。此外, 电流强度和频率的个体化调整是提高疗效的关键。需要根据患者耐受性调整电流强度以及根据治疗目标选择合适的频率。以上研究说明, EA在与物理或药物疗法的联合应用中可通过多靶点神经调控机制显著改善患者的整体认知功能, 为SZ认知障碍的整合治疗提供了新路径。基于现有临床证据的效价比评估, 推荐将EA纳入SZ认知康复的标准化治疗方案, 作为药物疗法的有效补充干预手段。

Table 4 Effects of electro-acupuncture on cognition in patients with schizophrenia

表4 电针治疗对精神分裂症患者认知的影响

刺激参数	持续时间	样本量/例	结果			参考文献
			记忆力	注意力	执行功能	
百会、印堂、神庭穴, 1.33~1.67 Hz	24次/疗程, 持续3个疗程	64	NA	NA	↑	[53]
百会、印堂、双侧太阳穴, 1.33~1.5 Hz	5次/周, 持续6周	86	NA	↑	NA	[54]
百会、神庭穴, 20~80 Hz	3次/周, 持续4周	61	↑	NA	NA	[57]
督脉百会穴至曲鬓穴上2/5、前神聪穴与悬厘穴下2/5, 3.33~5 Hz	10次/疗程, 持续3个疗程	60	↑	NA	NA	[52]
百会、印堂、双侧太阳穴, 1.33~1.5 Hz	5次/周, 持续6周	80	↑	↑	NA	[56]
百会、太阳、曲池、合谷、太冲穴, 20 Hz	6次/周, 持续3个月	98	↑	↑	NA	[58]
印堂、水沟、内关、百会穴	5次/周	92	↑	NA	NA	[55]

↑: 改善; NA: 没有提到。

5 有氧运动(AE)

越来越多的研究发现, 体育锻炼作为一种非药物治疗方法, 不仅有利于改善SZ患者的阳性和阴性症状、认知功能、生活质量和社会功能。此外, AE还有利于减少与SZ相关的身体健康问题, 并抵消抗精神病药物的副作用^[15]。

基于运动神经可塑性理论, 近年来研究系统揭示了AE对SZ多维认知功能的调控作用。最近一项荟萃分析证明了体育锻炼对SZ认知功能的改善效果, 并且目前的证据表明, AE对SZ患者的认知功能改善效果最为显著, 特别是在注意力、工作记忆和社会认知方面^[59]。这与另一项荟萃分析的结论一致, 但两者在体育锻炼对认知改善领域的看法上不一致。这项荟萃分析认为, 处理速度、注意力和

视觉学习记忆在体育锻炼后有显著改善，而工作记忆、语言学习记忆、推理和问题解决以及社会认知没有显著效果^[60]。高振勇等^[61]开展的随机对照研究显示，为期5个月的中等强度AE干预可显著提升慢性SZ患者的记忆功能。实验组在RBANS量表的即刻记忆和延时记忆及总分维度改善显著优于对照组。这一发现与Firth等^[62]的荟萃分析形成印证：运动干预组整体认知功能显著提高，其中工作记忆与注意力改善尤为显著。并且由体育活动专业人员监督的锻炼计划在改善整体认知方面比那些没有监督的锻炼计划更有效，可能是由于受试者的运动参与增加^[62]。

在执行功能维度，张肃等^[63]对首发SZ患者的干预研究发现，1 h/d规律AE使WCST测试呈现显著组间差异。此外，研究者认为，对首发SZ患者在常规药物治疗基础上施加规律性AE干预，在一定程度上也有助于患者认知和社会功能的康复^[63]。Shimada等^[64]的研究旨在评估个体和团体AE对SZ患者认知功能的综合影响。他们的研究表明，接受个体和团体AE的患者在认知、内在动

机、精神症状和人际关系方面均有显著改善。随后研究进一步评估了AE频次对SZ患者认知功能的影响，AE组在认知测试的各个领域和综合评分上的改善更为显著。尽管在运动组之间的两两比较中，认知功能的变化没有显著差异。但高频次运动似乎比低频次运动在BACS评分上获益更多^[65]。一项随机对照实验将126名SZ患者随机分为高强度AE间歇组（高强度AE+常规治疗）和对照组（电脑模拟体育活动+常规治疗），进行12周的干预，采用MCCB来评估认知功能，结果证明高强度AE对认知功能有益^[66]。

目前的结果表明，AE对SZ患者的认知功能有改善作用（表5）。因此，AE疗法作为一种简便易行的非药物辅助治疗手段，可成为慢性SZ患者临床治疗干预的推荐方法。但哪类AE、何种运动强度更适合于改善SZ患者的认知，还需要进一步探索。并且在今后的研究中需进一步扩大样本量，完善混杂因素的控制，进一步明确AE改善SZ患者认知功能的相关生物学机制，为SZ的康复治疗提供更多客观科学依据。

Table 5 Effects of aerobic exercise on cognition in patients with schizophrenia
表5 有氧运动干预对精神分裂症患者认知的影响

持续时间	样本量/例	结果			参考文献
		记忆力	注意力	执行功能	
1 h/d	80	NA	NA	↑	[63]
2次/周，持续12周	126	↑	↑	NA	[66]
NA	NA	↑	↑	NA	[62]
2次/周，持续12周	32	↑	↑	↑	[64]
2次/周，持续12周；3次/周，持续12周；2次/周，持续24周	40	↑	↑	↑	[65]
3次/周，持续5个月	40	↑	NA	NA	[61]
NA	NA	↑	↑	NA	[59]
NA	NA	↑	↑	NA	[60]

↑：改善；NA：没有提到。

6 光疗 (LT)

LT是利用人工或自然光源，通过不同时长和不同强度的光线照射防治疾病的一种物理治疗方法，具有副作用小、成本低、安全性高等优势。LT在SZ相关的认知障碍中的应用仍处于研究阶段^[67]，尚未广泛应用于临床实践。然而，一些初步的研究表明，LT可能对改善SZ患者认知功能具有潜在益处。

Aichhorn等^[68]做了一项评估(bright light

therapy, BLT)治疗残留亚型SZ患者的安全性和耐受性的研究。采用了1 h/d, 5 d/周，持续4周，10 000 Lux的强光疗法对10名SZ患者进行干预。评估工具采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)。研究发现，随着时间的推移，阴性量表评分显著改善。但这只是一个初步的研究，所使用的样本量较少、且没有与对照组进行比较、无认知量表评估，因此需要进一步的大规模研究来验证BLT在SZ阴性症状治疗和认知功能中的效果。Roopram等^[69]为调查BLT的效果和可行性做了一项有对照组的研究。研究中干

预组接受 5 000 Lux BLT+常规治疗, 对照组只接受常规治疗。研究没有发现 BLT 对 SZ 的阳性和阴性分量表有显著影响, 并且研究无认知量表评估。然而, 值得注意的是, 强光干预后, PANSS (这个量表用来评估 SZ 临床症状) 的一般精神病理学量表显著增加, 表明精神症状的总体严重程度增加^[69]。在这项研究中, 强光干预并未对 SZ 产生积极影响, 但这仅仅是一项研究的结果, 还需要进一步的研究来确认这些发现。Kheradmand 等^[70] 研究了低强度激光治疗 (low-level laser therapy, LLLT) 对慢性 SZ 患者认知功能障碍的有效性。研究采用简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 筛查认知功能障碍, 采用 PANSS 评定患者的阳性和阴性症状。17 名 SZ 患者被随机分配到治疗组, 15 名分配到假治疗对照组。受试者暴露于 LLLT 头盔型激光器或相同类型的头盔 3 次/周, 连续 2 周, 共 6 次。结果发现, 慢性 SZ 患者接受 LLLT 治疗后, 虽然认知功能障碍、阳性和阴性症状均无显著性改善, 但是抑郁/焦虑子量表在 6 个疗程后显示出显著降低^[70]。

在一项动物试验中, 研究者对亚慢性 MK-801 处理小鼠的认知缺陷使用 BLT 和氯氮平 (clozapine, CLZ) 联合治疗。CLZ 和 CLZ+LT 治疗均提高了亚慢性 MK-801 处理小鼠在认知行为测试中的表现, 且 CLZ+LT 的持续效果比单独使用 CLZ 更长, 可持续至少 2 个月^[71]。另有研究发现, 幼年期 BLT 减轻了亚慢性 MK-801 诱导的认知障碍。而成年期长期 BLT 对 SZ 相关认知障碍小鼠的认知障碍的改善作用有限^[72]。进一步的机制研究揭示, LT 可能通过增加海马区的树突棘密度和突触相关蛋白质的表达、提高 BDNF 及其相关信号通路的活性、促进海马齿状回和侧脑室区域的神经发生以及减少神经炎症, 改善 SZ 小鼠的认知损伤。进一步的分子机制研究表明, 长期 LT 能够显著改善亚慢性 MK-801 诱导的小鼠认知缺陷, 是通过上调 BDNF/p-CREB/p-ERK 信号通路实现的, 可能是

激活了与学习和记忆相关的分子机制, 从而对认知障碍产生积极影响^[16]。

LT 用于 SZ 认知损伤的临床报道非常有限, 现有研究不仅样本量小 (如表 6 中最大样本量仅 32 例), 且证据有效性不足, 与动物实验结果存在显著不一致性。这种差异可能源于多个方面。首先, SZ 动物模型 (如 MK-801 暴露小鼠) 虽能模拟部分症状, 但无法复制人类大脑神经网络的复杂性及神经递质系统的精细调节机制^[71], 例如人类前额叶-默认网络的异常连接难以在动物模型中完全重现; 其次, 动物模型所处环境相对单一, 其神经可塑性易受 LT 影响, 而人类神经可塑性受生活方式、认知训练、药物使用等多因素调控, 削弱了 LT 的单一干预效应^[16]; 此外, 动物实验中 LT 参数 (如强度、时长、频率) 与临床实践存在差异, 如动物实验常用 3 000 Lux 强光而临床多采用 10 000 Lux, 可能影响疗效转化^[68-69]; 最后, 动物实验择特定发育阶段 (如幼年期) 进行干预^[72], 而人类患者接受治疗时疾病阶段各异。

LT 作为一种具有神经可塑性调控潜力的非药物疗法, 可通过上调 BDNF/p-CREB 信号通路、改善海马神经发生等机制, 成为 SZ 认知损伤传统干预的重要补充^[16]。动物研究提示, 早期干预 (如青春期) 可能增强 LT 效果, 未来研究可以尝试需将 LT 干预提前至青春期神经发育关键期, 借助该阶段较高的神经可塑性提升临床疗效^[72]。譬如, 针对遗传高危青少年, 采用针对性 LT 方案进行早期干预, 同时纵向跟踪预后。此外, 需通过构建更多样化的动物模型 (如针对阴性症状的慢性社会应激模型), 明确 LT 对不同 SZ 亚型的作用差异, 并参考 MK-801 模型中 LT 对 N- 甲基-D- 天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 通路的调控机制, 在临床研究中按患者 NMDA 受体功能状态 (如血清谷氨酸水平) 分组, 以促进动物实验结果的转化^[16]。此外, 需开展多中心、大样本 (≥ 100 例) 且随访期 ≥ 6 个月的纵向研究, 采用 10 000 Lux 强

Table 6 Effects of light therapy on cognition in patients with schizophrenia

表 6 光疗对精神分裂症患者认知的影响

持续时间	光照强度	样本量/例	结果			参考文献
			记忆力	注意力	执行功能	
5 d/周, 持续4周	10 000 Lux	10	NA	NA	NA	[68]
前5 d 8:00~8:30接受LT, 后9 d不接受	5 000 Lux	20	-	-	-	[69]
3次/周, 持续2周	LLLT	32	-	-	-	[70]

-: 无影响; ↑: 改善; NA: 没有提到; LLLT: 低强度激光治疗。

光 (1 h/d, 持续 4 周以上) 的标准化参数, 结合 MCCB 量表及功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术, 系统评估 LT 对记忆力、执行功能等认知域的改善效应。

7 药物疗法与非药物疗法的对比

通过对药物疗法与非药物疗法的对比分析可以看出 (表 7), 药物疗法主要通过调节神经递质水平 (如多巴胺、5-羟色胺、谷氨酸和 γ 氨基丁酸等) 来发挥作用, 虽然对 SZ 的阳性症状有较好的

疗效, 但在改善认知功能方面效果有限, 且长期使用可能引发代谢综合征等不良反应, 降低患者的治疗依从性。而非药物疗法则通过多种机制, 如调节神经网络、增强神经可塑性等, 对认知功能有显著改善作用, 且减少了药物治疗可能带来的不良反应, 具有较高的可行性和安全性。非药物疗法中的 CRT 具有较高的循证医学证据, 适用于慢性患者, 物理刺激疗法 (如 rTMS、tDCS、EA) 和 AE 等则在改善特定认知领域方面表现出潜力, 尤其适用于首发患者或药物难治性患者, LT 作为一种新兴技术, 也显示出一定的应用前景。

Table 7 Comparison between pharmacological and non-pharmacological therapies for schizophrenia
表7 精神分裂症药物疗法与非药物疗法的对比

疗法	机制	优点	缺点	可行性	参考文献
药物疗法	调节神经递质水平 (如多巴胺、5-HT、谷氨酸和 GABA 等)	对阳性症状有效 起效相对较快	对认知功能的改善作用有限, 长期使用可能引发不良反应	精神分裂症的一线治疗手段, 已被广泛应用于临床实践	[10]
非药物疗法	调节神经递质水平、调节神经网络、增强神经可塑性等	对认知功能有显著改善作用, 减少药物治疗可能带来的不良反应	部分疗法需要较长的治疗周期, 治疗效果可能因人而异	在临床应用中具有较高的可行性和安全性	[11-16]

8 不同治疗方法的对比分析

非药物治疗方法在改善 SZ 认知损伤中展现出差异化的疗效 (表 8)。

CRT 重塑默认网络连接, 改善社会认知。rTMS 改善工作记忆, 尤其适用于伴有阴性症状的患者。tDCS 有效提升工作记忆容量, 但需优化刺激参数。EA 通过调节脑区连接强度, 改善执行功能, 对药物难治性患者具有潜在价值。AE 通过 BDNF 介导的突触重塑, 显著改善情景记忆, 推荐用于早期干预阶段。LT 作为一种新兴技术, 在动物模型中效果显著, 但其临床疗效需进一步验证。这些方法在改善认知功能、减轻症状、提高生活质量等方面各具特色, 为 SZ 患者提供了多元化的治疗选择。但值得注意的是, 当前研究对非药物疗法的长期效应探索不足, 如 rTMS 的维持效应可能依赖定期强化治疗, 而 CRT 的认知重塑效应或具有更长半衰期^[15]。未来需设计至少 6 个月随访的随机对照试验, 以明确起效动力学特征。

同为物理刺激方式, rTMS 是非侵入性的磁场

脉冲, tDCS 是 1~2 mA 的低强度直流电, EA 则是电针刺激 (针刺与电流的结合)。在对 SZ 认知损伤的过程中, 三者均通过不同刺激方式调节神经可塑性 (如 rTMS 和 tDCS 调节皮层兴奋性、EA 通过电刺激增加 BDNF 水平), 以改善执行功能和工作记忆等认知领域 (表 8)。rTMS 和 tDCS 主要通过调节皮层兴奋性来增强神经可塑性, 适用于首发 SZ 患者或以阴性症状为主的患者; 而 EA 通过增加 BDNF 水平和改善血液分布来促进神经可塑性, 对药物难治性 SZ 患者具有潜在价值。与物理刺激疗法相比, CRT 通过认知任务训练, 重塑大脑默认网络连接, 改善社会认知和执行功能, 具有较高的循证医学证据, 适用于慢性 SZ 患者。AE 则通过运动增加海马的可塑性和 BDNF 水平, 改善认知功能, 简便易行, 对整体健康有益, 适用于慢性患者。LT 作为一种新兴技术, 通过光线照射促进神经可塑性, 提高 BDNF 及其相关信号通路活性, 减轻神经炎症, 具有潜在的临床应用价值, 但需要进一步研究验证其疗效。

Table 8 Comparison of various non-pharmacological treatment approaches for cognitive impairment in schizophrenia¹⁾
表8 精神分裂症认知损伤的各类非药物治疗手段对比¹⁾

治疗原理	治疗方法	主要改善认知领域	核心机制	起效时间	临床推荐强度	最佳适用场景	参考文献
认知训练	CRT	记忆力、执行功能	影响大脑的神经可塑性	较慢(通常需要持续8~12周)	最高推荐等级的循证干预措施之一	慢性精神分裂症患者	[11, 19-28]
物理刺激	rTMS	对认知改善有潜力, 但研究结果不一致	皮层兴奋性调节、前额叶-海马连接增强	中等(4周及以上)	辅助治疗	首发患者或以阴性症状为主的患者	[12, 33-41]
	tDCS	记忆力、注意力	NMDA受体介导增强神经可塑性	较快(5 d及以上)	辅助治疗	首发患者或以阴性症状为主的患者	[13, 44-51]
运动干预	EA	记忆力	提高BDNF水平、改善血流和神经分布	中等(4周及以上)	中西医联合选择	药物难治性患者	[14, 52-58]
	AE	记忆力、注意力	增加海马的可塑性、BDNF通路激活	较慢(通常需要12周)	基础辅助治疗	慢性精神分裂症患者	[15, 59-66]
光学干预	LT	可能对认知功能有潜在益处, 但证据有限	促进神经可塑性, 提高BDNF及其相关信号通路活性, 减轻神经炎症	中等(4周以上)	探索性治疗	早期干预	[16, 71-72]

¹⁾ 现有研究多关注短期疗效, 起效时间与维持效应数据有限; CRT等少数疗法的长期效应见文献[21]。CRT: 认知矫正治疗; rTMS: 重复经颅磁刺激; tDCS: 经颅直流电刺激; EA: 电针治疗; AE: 有氧运动; LT: 光疗。

9 联合干预模块

联合干预通过结合多种治疗方法, 能够发挥协同作用, 增强治疗效果(表9)。联合干预可能通过增强神经可塑性、提升情绪和动机以及多系统的

协同作用来改善SZ患者的认知功能和功能表现。如EA调节BDNF水平^[14], 而rTMS调控前额叶-海马连接^[12], 二者协同可能修复涉及记忆与执行功能的多节点网络。未来的研究可以进一步探索这些机制, 以优化联合干预方案, 提高治疗效果。

Table 9 Application of combined non-pharmacological interventions
表9 非药物疗法联合干预应用

联合干预方法	潜在增效机制	结果	参考文献
EA+rTMS	EA调节BDNF水平+rTMS增强前额叶-海马环路连接→协同改善认知功能	联合治疗效果明显优于药物治疗组	[53]
CRT+AE	增加脑血流与BDNF→增强CRT诱导的神经可塑性	带来额外的认知改善	[73]
CRT+tDCS	tDCS预激活DLPFC→增强CRT诱导的神经可塑性	带来额外的认知改善	[73]
EA+低频脉冲电刺激	双重电刺激叠加→增强穴位局部微循环及中枢神经兴奋性	联合治疗效果优于单一电针治疗	[58]
CRT+体育锻炼	运动增加海马可塑性与BDNF→增强CRT诱导的神经可塑性	比单独使用更有效	[19, 59]

CRT: 认知矫正治疗; CCRT: 计算机化认知矫正治疗; rTMS: 重复经颅磁刺激; tDCS: 经颅直流电刺激; EA: 电针; AE: 有氧运动。

10 总结与展望

CRT在临床中已被广泛使用。CRT可能与大脑结构和功能的变化有关, 尤其是在前额叶和丘脑区域, 或通过影响大脑的神经可塑性改善认知功能^[11]。rTMS改善SZ认知功能, 机制可能涉及神经可塑性变化、神经网络功能调节、神经化学环境的调整以及大脑结构重塑^[12]。tDCS在治疗一段时间之后, 对工作记忆等认知功能有积极作用, 这可

能通过NMDA受体介导影响长时程增强, 改变突触强度, 从而影响长期记忆形成, 增强神经可塑性^[13]。EA治疗通过增加BDNF的水平、改善血液流变学指标及血液和神经分布, 改善患者认知功能^[14]。运动通过多途径对患者认知功能产生积极作用, 如增加海马可塑性、增加BDNF水平、刺激神经发生等^[15]。值得注意的是, LT作为一种新兴治疗手段, 已被证实能在拟SZ小鼠中显著改善认知损伤, 但临床转化, 还需突破光照参数优化与长

期安全性验证难题。

尽管SZ认知功能干预领域的研究已取得一系列显著进展，但现有成果在临床转化过程中，以及如何进一步优化疗效等方面，仍面临诸多挑战。从治疗方法优化与拓展的角度，未来研究应聚焦于多模态协同治疗策略的探索。研究表明，将CRT与体育活动有机结合的干预措施，展现出了超越单一干预手段的显著优势^[19, 59]。同时，AE疗法和rTMS等方法，作为认知矫正的辅助手段，在增强治疗效果方面具有巨大潜力^[73]。然而，目前这些联合治疗方案在具体实施过程中，仍缺乏精准的量化标准和规范化流程。为解决这一问题，开展多中心、大规模的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）尤为关键。通过这类实验，能够确定不同治疗方法的最佳参数设置，从而为临床实践提供科学可靠的依据。此外，利用机器学习和人工智能技术的优势，基于患者的个体特征（包括但不限于遗传背景、神经生物学指标、临床症状特点等）进行深度分析，进而实现治疗参数的个性化优化，最终达到精准治疗的目标。值得关注的是，当前研究样本异质性问题在一定程度上影响了研究结果的普适性和可靠性。建议构建国际多中心研究网络，采用统一的认知评估工具和标准化干预方案，以确保研究数据的可比性，从而提高研究结果的可信度和推广价值。在研究范式革新方面，可通过虚拟现实技术构建高生态效度的认知任务场景，通过眼动追踪与运动轨迹分析技术，捕捉患者认知过程中的微观行为特征；此外，开发可穿戴设备（如智能手环等）并应用于精神分裂症认知功能研究，实现对认知相关生理指标的实时、动态采集，为疾病的检查和治疗效果评估提供更为全面、客观的依据。从神经发育的角度来看，重视关键期干预对于改善SZ患者的认知功能具有深远意义。Shang等^[72]的研究指出，在幼年阶段进行LT，其对神经发育的调节作用更为显著，这为SZ的早期干预提供了新的思路。基于神经发育假说，SZ的发病与神经发育关键期的异常密切相关，青春期作为大脑发育、重建和成熟的关键窗口，也是SZ症状开始显现的高危时期。因此，利用LT在关键期进行针对性干预，有望通过调节神经可塑性，重塑神经连接，从而更好地改善SZ患者的认知功能及预后。未来研究亟需探索将LT干预“关口前移”的临床策略，如在遗传高风险儿童或出现前驱期症状的青少年中，开展前瞻性研究，评估特定参数

（如强度、时长、时段）的LT能否延缓或预防认知损伤的发生。并且未来的研究应聚焦于关键期LT的最佳参数设置、干预时长及长期效果评估，推动基础研究成果向临床应用的转化。

综上所述，未来SZ认知功能干预领域的研究，需要在多模态协同治疗、精准治疗、研究样本同质化、研究范式革新以及关键期干预等多个方面协同，突破现有局限，从而推动该领域的研究成果更好地服务于临床实践。

参 考 文 献

- [1] McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes O D. Schizophrenia—an overview. *JAMA Psychiatry*, 2020, **77**(2): 201-210
- [2] Wallin A, Kettunen P, Johansson P M, et al. Cognitive medicine - a new approach in health care science. *BMC Psychiatry*, 2018, **18**(1): 42
- [3] Gallhofer B, Bauer U, LIS S, et al. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1996, **6**: 13-20
- [4] Dickinson D, Ragland J D, Gold J M, et al. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David?. *Biol Psychiatry*, 2008, **64**(9): 823-827
- [5] Fett A K, Viechtbauer W, Dominguez M D, et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, **35**(3): 573-588
- [6] Galderisi S, Rucci P, Kirkpatrick B, et al. Interplay among psychopathologic variables, personal resources, context-related factors, and real-life functioning in individuals with schizophrenia: a network analysis. *JAMA Psychiatry*, 2018, **75**(4): 396-404
- [7] Deste G, Vita A, Nibbio G, et al. Autistic symptoms and social cognition predict real-world outcomes in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry*, 2020, **11**: 524
- [8] Vita A, Barlati S, Cavallaro R, et al. Definition, assessment and treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia: expert opinion and practical recommendations. *Front Psychiatry*, 2024, **15**: 1451832
- [9] Xu M Y, Wong A H C. GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, **39**(5): 733-753
- [10] 韦石凤, 马登磊, 李林, 等. 精神分裂症药物治疗研究进展. *中国新药与临床杂志*, 2023, **42**(4): 209-215
- [11] Wei S F, Ma D L, Li L, et al. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2023, **42**(4): 209-215
- [12] Penadés R, González-Rodríguez A, Catalán R, et al. Neuroimaging studies of cognitive remediation in schizophrenia: a systematic and critical review. *World J Psychiatry*, 2017, **7**(1): 34-43

- [12] Brandt S J, Oral H Y, Arellano-Bravo C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a therapeutic and probe in schizophrenia: examining the role of neuroimaging and future directions. *Neurotherapeutics*, 2021, **18**(2): 827-844
- [13] Kronberg G, Bridi M, Abel T, et al. Direct current stimulation modulates LTP and LTD: activity dependence and dendritic effects. *Brain Stimul*, 2017, **10**(1): 51-58
- [14] Huang Z H, Fang Y, Yu Q, et al. Efficacy and duration of electro-acupuncture combined with conventional antipsychotics for schizophrenia. *World J Tradit Chin Med*, 2023, **9**(2): 212-223
- [15] Girdler S J, Confino J E, Woesner M E. Exercise as a treatment for schizophrenia: a review. *Psychopharmacol Bull*, 2019, **49**(1): 56-69
- [16] Cui K, Zhou Y, Zhang L, et al. Light treatment ameliorates sub-chronic MK-801-induced cognitive deficits in mice through up-regulating BDNF/p-CREB/p-ERK signaling pathway. *Mol Neurobiol*, 2025, **62**(5): 5947-5960
- [17] Wykes T, van der Gaag M. Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis—cognitive remediation therapy (CRT)?. *Clin Psychol Rev*, 2001, **21**(8): 1227-1256
- [18] Donohoe G, Dillon R, Hargreaves A, et al. Effectiveness of a low support, remotely accessible, cognitive remediation training programme for chronic psychosis: cognitive, functional and cortical outcomes from a single blind randomised controlled trial. *Psychol Med*, 2018, **48**(5): 751-764
- [19] Calzavara-Pinton I, Nibbio G, Barlati S, et al. Treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia spectrum disorders: new evidence, challenges, and future perspectives. *Brain Sci*, 2024, **14**(8): 791
- [20] 张丹, 刘莉, 欧建君, 等. 认知矫正治疗对精神分裂症患者认知功能和服药依从性的影响. 第三军医大学学报, 2015, **37**(16): 1682-1684
Zhang D, Liu L, Ou J J, et al. *J Third Mil Med Univ*, 2015, **37**(16): 1682-1684
- [21] Lu H, Li Y, Li F, et al. Randomized controlled trial on adjunctive cognitive remediation therapy for chronically hospitalized patients with schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2012, **24**(3): 149-154
- [22] 胡建军, 孔燕, 孙喜蓉, 等. 计算机化认知矫正治疗对慢性精神分裂症患者认知功能和生活质量影响. 国际精神病学杂志, 2024, **51**(5): 1397-1400, 1404
Hu J J, Kong Y, Sun X R, et al. *J Int Psychiatry*, 2024, **51**(5): 1397-1400, 1404
- [23] 朱春燕, 孙继军, 汤剑平, 等. 计算机辅助认知矫正治疗对康复期精神分裂症患者认知功能、自尊水平及社会功能的影响. 中国全科医学, 2018, **21**(16): 2003-2008
Zhu C Y, Sun J J, Tang J P, et al. *Chin Gen Pract*, 2018, **21**(16): 2003-2008
- [24] 张洁, 范宏振, 朱小林, 等. 计算机认知矫正治疗对不同程度认知功能损害精神分裂症患者的临床效应差异. 中华精神科杂志, 2020, **53**(4): 328-334
Zhang J, Fan H Z, Zhu X L, et al. *Chin J Psychiatry*, 2020, **53**(4): 328-334
- [25] Hu J J, Sun X R, Ni S M, et al. Computerized cognitive remediation therapy on cognitive impairment and social function in patients with chronic schizophrenia. *World J Psychiatry*, 2024, **14**(6): 884-893
- [26] Zhang P, Chen L, Qin Q, et al. Enhanced computerized cognitive remediation therapy improved cognitive function, negative symptoms, and GDNF in male long-term inpatients with schizophrenia. *Front Psychiatry*, 2024, **15**: 1477285
- [27] 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, **43**(3): 140-145
Tan S P, Zou Y Z, Wang J, et al. *Chin J Psychiatry*, 2010, **43**(3): 140-145
- [28] Golas A C, Elgallab B M, Abdool P S, et al. Cognitive remediation for patients with late-life schizophrenia: a follow-up pilot study. *Int Psychogeriatr*, 2025, **37**(2): 100006
- [29] Vita A, Barlati S, Ceraso A, et al. Acceptability of cognitive remediation for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med*, 2023, **53**(8): 3661-3671
- [30] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1997, **48**(5): 1398-1403
- [31] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann E M, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 1994, **117** (Pt 4): 847-858
- [32] Lefaucheur J P, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 2014, **125**(11): 2150-2206
- [33] Donati F L, Mayeli A, Nascimento Couto B A, et al. Prefrontal oscillatory slowing in early-course schizophrenia is associated with worse cognitive performance and negative symptoms: a transcranial magnetic stimulation-electroencephalography study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2025, **10**(2): 158-166
- [34] 冯春梅. 观察重复经颅磁刺激治疗对精神分裂症认知功能的影响. 养生保健指南, 2019(11): 8
Feng C M. *Health Guide*, 2019(11): 8
- [35] Güleken M D, Akbaş T, Erden S Ç, et al. The effect of bilateral high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive functions in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*, 2020, **22**: 100183
- [36] 程粉. 辅助高频重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症患者阴性症状及认知功能影响[D]. 新乡: 新乡医学院, 2020
Cheng F. *Effect of Auxiliary High-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Negative Symptom and Cognitive Function in Patients With Chronic Schizophrenia* [D]. Xinxiang: Xinxiang Medical University, 2020
- [37] Mao J, Fan K, Zhang Y, et al. 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) may improve cognitive function: an

- exploratory study of schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Heliyon*, 2023, **9**(9): e19912
- [38] Yu S, Wang S, Sun H. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on inhibitory control in first-episode schizophrenia: behavioral and neural mechanisms. *Front Psychiatry*, 2024, **15**: 1496562
- [39] Hu Q, Jiao X, Zhou J, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the right orbitofrontal cortex for patients with first-episode schizophrenia: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Psychiatry Res*, 2023, **330**: 115600
- [40] Hasan A, Guse B, Cordes J, et al. Cognitive effects of high-frequency rTMS in schizophrenia patients with predominant negative symptoms: results from a multicenter randomized sham-controlled trial. *Schizophr Bull*, 2016, **42**(3): 608-618
- [41] Mittrach M, Thünker J, Winterer G, et al. The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function. *Pharmacopsychiatry*, 2010, **43**(3): 110-117
- [42] Hu Q, Jiao X, Wei Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve negative symptoms and/or neurocognitive impairments in the first psychosis episode: a randomized controlled trial. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024, **133**: 111017
- [43] 朱田园, 钱禛颖, 焦雄, 等. 精神病临床高危人群认知功能损伤的非侵入性脑刺激治疗研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, **45**(4): 246-249
- Zhu TY, Qian ZY, Jiao X, et al. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2019, **45**(4): 246-249
- [44] Brunoni A R, Vanderhasselt M A. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*, 2014, **86**: 1-9
- [45] Smith R C, Md W L, Wang Y, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on cognition and symptoms in Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2020, **284**: 112617
- [46] Jeon D W, Jung D U, Kim S J, et al. Adjunct transcranial direct current stimulation improves cognitive function in patients with schizophrenia: a double-blind 12-week study. *Schizophr Res*, 2018, **197**: 378-385
- [47] Orlov N D, Tracy D K, Joyce D, et al. Stimulating cognition in schizophrenia: a controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. *Brain Stimul*, 2017, **10**(3): 560-566
- [48] Mervis J E, Capizzi R J, Boroda E, et al. Transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: a quantitative review of cognitive outcomes. *Front Hum Neurosci*, 2017, **11**: 44
- [49] Meiron O, David J, Yaniv A. Left prefrontal transcranial direct-current stimulation reduces symptom-severity and acutely enhances working memory in schizophrenia. *Neurosci Lett*, 2021, **755**: 135912
- [50] Lisoni J, Baldacci G, Nibbio G, et al. Effects of bilateral, bipolar-nonbalanced, frontal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on negative symptoms and neurocognition in a sample of patients living with schizophrenia: results of a randomized double-blind sham-controlled trial. *J Psychiatr Res*, 2022, **155**: 430-442
- [51] Yamada Y, Narita Z, Inagawa T, et al. Electrode montage for transcranial direct current stimulation governs its effect on symptoms and functionality in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 2023, **14**: 1243859
- [52] 李群, 田野. 头针配合电针对偏执型精神分裂症患者认知功能的影响. *中国现代药物应用*, 2020, **14**(3): 104-106
- Li Q, Tian Y. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2020, **14**(3): 104-106
- [53] 李明, 王学员. 电针配合重复经颅磁刺激治疗精神分裂症认知功能障碍32例. *陕西中医*, 2011, **32**(6): 729-731
- Li M, Wang XY. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2011, **32**(6): 729-731
- [54] 范洪峰. 利培酮联合电针疗法对精神分裂症的疗效及P300的影响. *精神医学杂志*, 2015, **28**(1): 43-45
- Fan HF. *J Psychiatry*, 2015, **28**(1): 43-45
- [55] 蒋妮. 涤痰汤加减+电针治疗难治性精神分裂症的效果及对认知功能的改善探讨. *中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生*, 2024(11): 172-175
- Jiang N. *Abstract Edition of Chinese Science and Technology Journal Database (Medicine & Health)*, 2024(11): 172-175
- [56] 谢威. 尼莫地平联合电针疗法改善精神分裂症患者认知功能的临床对照研究. *检验医学与临床*, 2023, **20**(9): 1198-1200, 1204
- Xie W. *Lab Med Clin*, 2023, **20**(9): 1198-1200, 1204
- [57] Sun Z L, Liu J, Guo W, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels associate with cognitive improvement in patients with schizophrenia treated with electroacupuncture. *Psychiatry Res*, 2016, **244**: 370-375
- [58] 徐慧楠. 电针联合低频脉冲电刺激对精神分裂症患者认知能力、症状和预后的影响. *实用中西医结合临床*, 2023, **23**(23): 19-22
- Xu H N. *Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med*, 2023, **23**(23): 19-22
- [59] Deste G, Corbo D, Nibbio G, et al. Impact of physical exercise alone or in combination with cognitive remediation on cognitive functions in people with schizophrenia: a qualitative critical review. *Brain Sci*, 2023, **13**(2): 320
- [60] Lak M, Jafarpour A, Shahrbaf M A, et al. The effect of physical exercise on cognitive function in schizophrenia patients: a GRADE assessed systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Schizophr Res*, 2024, **271**: 81-90
- [61] 高振勇, 韩露, 朱晓敏, 等. 有氧运动对慢性精神分裂症患者认知功能及静息态脑功能的影响. *国际精神病学杂志*, 2023, **50**(5): 978-982
- Gao Z Y, Han L, Zhu X M, et al. *J Int Psychiatry*, 2023, **50**(5): 978-982
- [62] Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 2017, **43**(3): 546-556
- [63] 张肃, 倪晓梅, 张新安. 有氧运动对改善首发精神分裂症患者

- 认知与社会功能的疗效观察. 中国现代医学杂志, 2014, **24**(30): 71-75
Zhang S, Ni X M, Zhang X A. China J Mod Med, 2014, **24**(30): 71-75
- [64] Shimada T, Ito S, Makabe A, et al. Aerobic exercise and cognitive functioning in schizophrenia: a pilot randomized controlled trial. Psychiatry Res, 2019, **282**: 112638
- [65] Shimada T, Ito S, Makabe A, et al. Aerobic exercise and cognitive functioning in schizophrenia: findings of dose-response analysis from a pilot randomized controlled trial. Schizophr Res, 2022, **243**: 443-445
- [66] Engh J A, Andersen E, Holmen T L, et al. Effects of high-intensity aerobic exercise on psychotic symptoms and neurocognition in outpatients with schizophrenia: study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 2015, **16**: 557
- [67] 陈佳颖, 张丽芝, 王正春. 光通过多种机制改善认知损伤. 生物化学与生物物理进展, 2023, **50**(10): 2349-2364
Chen J Y, Zhang L Z, Wang Z C. Prog Biochem Biophys, 2023, **50**(10): 2349-2364
- [68] Aichhorn W, Stelzig-Schoeler R, Geretsegger C, et al. Bright light therapy for negative symptoms in schizophrenia: a pilot study. J Clin Psychiatry, 2007, **68**(7): 1146
[69] Roopram S M, Burger A M, van Dijk D A, et al. A pilot study of bright light therapy in schizophrenia. Psychiatry Res, 2016, **245**: 317-320
- [70] Kheradmand A, Tabeie F, Seif P, et al. Effect of low-level laser therapy (LLLT) on cognitive impairment among patients with chronic schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. Lasers Med Sci, 2022, **37**(6): 2717-2725
- [71] Zhang L, Zhou Y, Xie Y, et al. Adjunctive clozapine with bright light mitigates cognitive deficits by synaptic plasticity and neurogenesis in sub-chronic MK-801 treated mice. Pharmacol Biochem Behav, 2024, **243**: 173821
- [72] Shang Q, Zhang L, Xiao B, et al. Juvenile bright light exposure ameliorates adult behavioral abnormalities by enhancing neurogenesis in a N-methyl-D-aspartate receptor dysfunction mouse model relevant for cognitive impairment in schizophrenia. Behav Brain Res, 2024, **472**: 115157
- [73] Green M F, Horan W P, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. World Psychiatry, 2019, **18**(2): 146-161

Non-pharmacological Treatments for Core Cognitive Impairment in Schizophrenia*

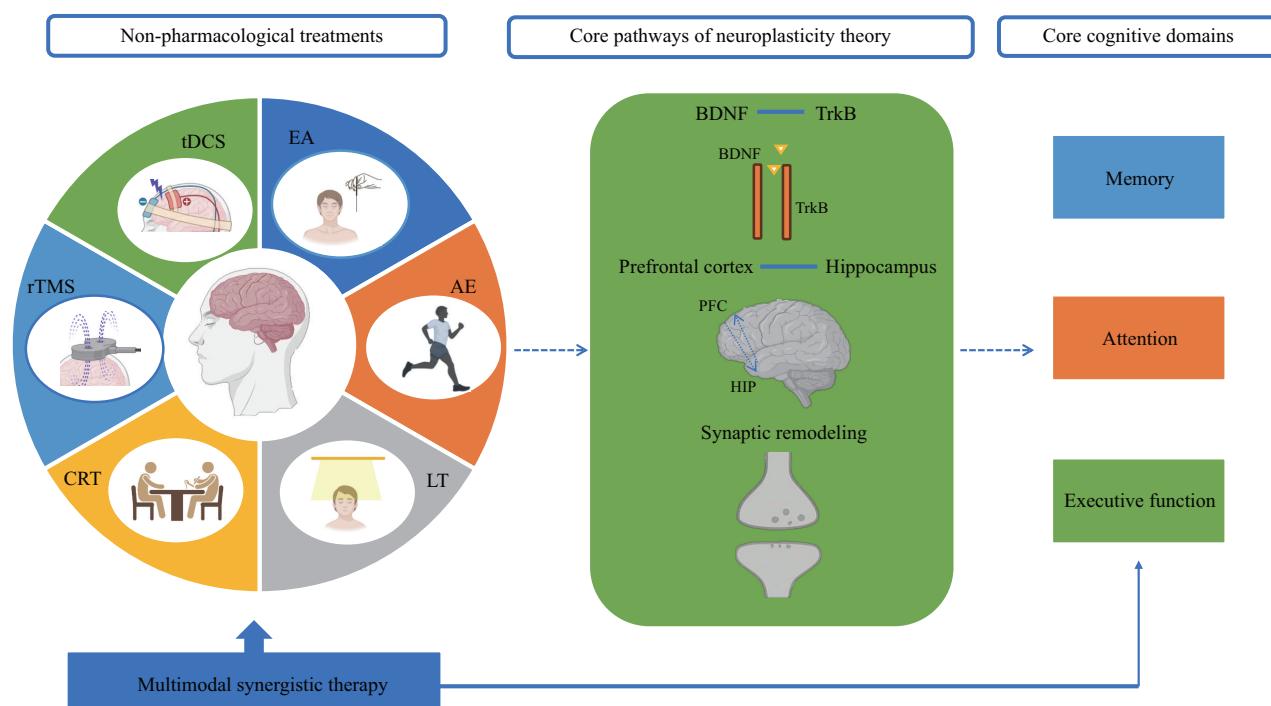
FENG Jia-Xin^{1)**}, XIE Yan-Hong^{2)**}, LI Yi¹, LIN Fo-Xiang¹, HUANG Min-Fang³,
WANG Qin-Wen², WANG Zheng-Chun^{1,2)***}

(¹College of Teacher Education, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

²Basic Medical Sciences, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

³Good Clinical Practice Office, The Affiliated Kangning Hospital of Ningbo University, Ningbo 315100, China)

Graphical abstract



Abstract Schizophrenia is a severe psychiatric disorder characterized by positive symptoms (*e.g.*, hallucinations), negative symptoms (*e.g.*, social withdrawal), and cognitive impairments. Among these, cognitive impairment is a core feature that severely compromises patients' social functioning and long-term prognosis. Antipsychotics, the first-line treatment for schizophrenia, are generally effective in managing positive symptoms.

* This work was supported by grants from the Ningbo Health Science and Technology Program (2024Y17), the Ningbo Natural Science Foundation Public Welfare Project (2022S027), and the K. C. Wong Foundation for Happiness of Ningbo University.

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-574-88609589, E-mail: wangzhengchun@nbu.edu.cn

Received: April 23, 2025 Accepted: July 21, 2025

However, their efficacy in alleviating negative symptoms and cognitive deficits remains limited. Moreover, long-term use may lead to metabolic syndrome and extrapyramidal side effects. Consequently, non-pharmacological interventions have garnered increasing attention as alternative or adjunctive strategies for cognitive remediation in schizophrenia. In recent years, techniques grounded in neuroplasticity theory have advanced rapidly. These interventions aim to alleviate cognitive impairments by modulating neural circuits (*e.g.*, enhancing prefrontal-hippocampal connectivity) and synaptic plasticity (*e.g.*, modulating the BDNF/TrkB pathway) from multiple dimensions. Such approaches not only enhance cognitive function but also reduce medication-related adverse effects and improve treatment compliance. This article comprehensively reviews the clinical evidence and recent technological advances in non-pharmacological interventions targeting cognitive impairments in schizophrenia. The interventions discussed include cognitive remediation therapy (CRT), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), electro-acupuncture (EA), aerobic exercise (AE), and light therapy (LT). CRT, the most extensively studied and evidence-based intervention, uses structured cognitive training tasks to enhance neuroplasticity and has consistently demonstrated efficacy in improving executive function and social cognition. Both rTMS and tDCS are non-invasive brain stimulation techniques that modulate cortical excitability and neural network connectivity. While rTMS has shown promise in improving working memory and attention—particularly in patients with prominent negative symptoms—its clinical efficacy remains inconsistent, likely due to variability in stimulation parameters and patient heterogeneity. In contrast, tDCS has demonstrated encouraging effects on working memory and attention with a relatively rapid onset, although optimal stimulation protocols have yet to be standardized. EA, which combines traditional acupuncture with electrical stimulation, has been shown to improve memory function, possibly through upregulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and enhanced cerebral blood flow. It may be especially useful in treatment-resistant cases. AE is a low-cost and widely accessible intervention that promotes hippocampal neuroplasticity and BDNF expression, thereby improving memory and attention. It is recommended as a foundational adjunctive therapy, particularly for patients with chronic schizophrenia. LT, although still experimental, has yielded promising results in animal models by modulating neuroinflammation and enhancing neurogenesis via the BDNF/CREB signaling pathway. However, clinical evidence remains limited, necessitating further large-scale trials to validate its efficacy and safety. In addition to reviewing individual interventions, this article highlights the potential of combination strategies—such as CRT combined with AE or rTMS—to produce synergistic cognitive benefits. Future directions include the development of personalized treatment protocols, early intervention during neurodevelopmental windows (*e.g.*, adolescence), and the integration of biomarkers and neuroimaging to guide therapeutic decisions. This synthesis aims to provide clinicians and researchers with a comprehensive framework for advancing non-pharmacological cognitive rehabilitation in schizophrenia.

Key words schizophrenia, cognitive impairment, non-pharmacological treatments

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0180

CSTR: 32369.14.pibb.20250180