

# 内表型方法在精神疾病研究中的应用

陈楚侨<sup>1,2</sup> 杨斌让<sup>3</sup> 王亚<sup>4,5</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院心理研究所神经心理学与应用认知神经科学实验室, 北京 100101)

(<sup>2</sup>中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室, 北京 100101) (<sup>3</sup>深圳市儿童医院, 深圳 518026)

(<sup>4</sup>中山大学心理系, 广州 510275) (<sup>5</sup>中山大学生命科学学院, 广州 510275)

**摘要** 精神疾病在很大程度上受到遗传的影响, 而对疾病的遗传学研究却没有得到一致的结论, 内表型正是在这一背景下提出。内表型是可以通过生化测试或显微镜检查发现的内在的表现型, 即内表型不是很明显的、外在的而是微观的、内在的, 内表型比疾病的外在表现更接近疾病的生物学基础, 更少受到外在因素的影响, 因而通过内表型来研究疾病的遗传基因有着显著的优势。现有的精神疾病诊断和分类标准都是以临床症状和行为描述为基础的, 缺少生物学基础, 基于内表型的分析对建立疾病的诊断和分类的生物学基础是非常重要的。内表型可以是神经生理的, 生物化学的, 神经解剖的, 认知的, 神经心理学的测量。作为内表型需要满足与疾病共同存在, 可遗传, 状态独立, 在家庭中和疾病共分离, 在病人未发病亲属中比一般人群的比率要高等标准。该文在介绍了内表型的概念, 说明了内表型的原理, 优点与用处, 以及作为内表型需要满足的标准之后, 进而以几种常见的精神疾病(多动症、精神分裂症、抑郁症)为例说明了目前认知内表型研究的进展, 其中反应抑制和工作记忆可以作为多动症的内表型, 注意、言语记忆和工作记忆可以作为精神分裂症和抑郁症的内表型, 文章回顾了它们作为内表型所满足的标准的相关文献。最后对内表型的研究做出了展望。

**关键词** 内表型, 精神疾病, 原理, 标准, 认知。

**分类号** B845

## 1 前言

精神疾病是一种世界性的疾病, 发病率高, 难治愈, 而且给人们带来很大的经济负担<sup>[1]</sup>。尽管经过了多年的研究, 其病原还是不太清楚, 大量的家系研究和双生子研究表明遗传在其中起了十分重要的作用<sup>[2-5]</sup>。但是在分子遗传学层面的关联分析和连锁分析研究对导致某种精神疾病产生的基因却没有发现一致的结果<sup>[4,6]</sup>。这导致了研究者采用其它策略来研究精神分裂症的遗传基础, 其中之一就是寻找中间标记或内表型。

## 2 内表型

### 2.1 内表型的概念

内表型(endophenotype)的概念早在20世纪70年代就由Gottesman和Shields提出了, 他们把它描述为可以通过“生化测试或显微镜检查”发现的内在的表现型, 也就是说内表型不是很明显的、外

在的而是微观的、内在的<sup>[7]</sup>, 是介于基因型和表现型之间的。所以在精神医学中, 把复杂的行为还原(reduce)为它的一些成分, 如神经生理的、生物化学的、认知的等被叫做是内表型的方法, 这些内表型不是指症状或疾病的临床分型。精神疾病的描述、基因和其疾病过程之间存在空白, 内表型的概念因此而产生(见图1)。

内表型用于探讨疾病过程的原理如下: 在多基因遗传病中, 理论上与表现型有关的易感基因的数量是和疾病临床表现型的复杂性和遗传学研究的难度直接相关的。如果与某一疾病相关联的表现型是高度特异的, 而且相对于行为表现来说, 它代表着更直接和更基本的性状, 那么造成这些性状(内表型)变异所需要的基因数量要比那些引起精神病临床表现所需要的基因数量更少(见图2)。内表型提供了可以分辨临床表现型的“下游”性状和基因的“上游”结果, 在原理上, 它有助于发现传递疾病易感性的、假定的多基因体系中的可能基因<sup>[7]</sup>。

尽管内表型这一概念具有很大的优势, 但是很

收稿日期: 2007-12-31

通讯作者: 陈楚侨, E-mail: rckchan@psych.ac.cn

多年都没有引起重视，直到运用现行分类系统的基因连锁和关联研究和动物模型的发展到现在都不太成功，这一概念及其用途才重新被认识。内表型可以是神经生理的，生物化学的，神经解剖的，认知

的，神经心理学的测量<sup>[7]</sup>。另外一些术语如“中间表现型”、“生物学标记”、“亚临床特征”及“易感性标记”都和内表型具有相同的意义。

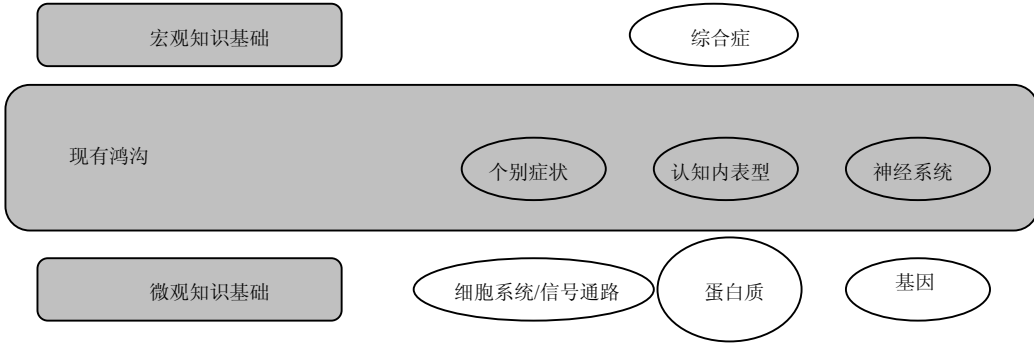


图 1 精神疾病知识与病因之间的鸿沟<sup>[8]</sup>

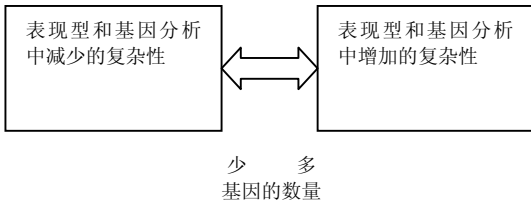


图 2 对有复杂遗传机制的疾病的基因分析的内表型途径的原理<sup>[7, 8]</sup>

### 2.2 内表型的优点与用处

内表型是一种与 DSM-IV 或 ICD-10 所界定的疾病典型行为症状间接相关的、携带有遗传负荷的潜在的数量性状<sup>[9, 10]</sup>（即性状的变异呈连续性，个体之间的界限不明显，很难明确分组）。（1）与行为表现型相比，它与潜在的遗传学基础具有更密切的关系<sup>[10]</sup>，可预示发展为某种疾病的可能性；它受基因效应的直接影响，由比引起疾病临床表现的遗传基础更为简单的遗传因素所决定。通过它进行遗传学研究可减少症状的复杂性和行为的多样性的影响<sup>[11]</sup>。（2）从理论上讲，它比疾病本身受更少的遗传学和环境危险因素的影响，在研究单个基因的作用时可减少异质性的影响从而使候选基因的关联研究结果更可靠，而且用它可分辨出家系中包括未发病的成员在内的所有有问题的家庭成员，从而使遗传学研究中系谱的统计功效增大<sup>[10, 12, 13]</sup>；通过它可以发现疾病的可能不同的生物学差异（疾病异质性）。

（3）它处于基因到疾病通路的中间环节，可弥补从基因到疾病发展过程中巨大的间隙，有助于阐释或修订可能有问题的关于疾病的病理生理学基础，并可以在生理学、神经生物学或认知水平上进行测量<sup>[7]</sup>。图 3 显示了精神分裂症疾病和病因之间的复杂关系及内表型在弥补疾病到基因的间隙中的作用。

（4）病人和他们没有发病的家属都在这些测量上有一定程度的表现，所以用它们来进行量化的连锁分析比较理想<sup>[14]</sup>。

内表型的用处较多，现在在各种精神疾病中都进行了广泛的研究，精神分裂症的内表型研究相对较多。内表型在诊断、分类和动物模型的发展中都会有帮助。现行精神医学中的疾病分类系统是为了临床描述和交流的需要根据可以观察到的临床现象和行为描述为基础进行的，但是它们不是以疾病的基因或生物病理的测量为基础的，所以包含了很多混淆因素，导致疾病本身的异质性非常大，给精神疾病的神经生物学和遗传方面的研究带来了困难。基于内表型的分析对建立疾病的诊断和分类的生物学基础是非常重要的。比如精神分裂症是一种多基因遗传的疾病<sup>[15]</sup>，所以表现型受到多种基因、环境等各种因素的影响，给精神分裂症遗传基因的研究带来了较大的困难。对这些疾病进行内表型研究将会更好地理解澄清多基因遗传病的遗传学特征。一旦确认了疾病的某个内表型，就可以定位影响内表型的基因，从而分辨出影响疾病易感性的生物学

途径<sup>[10]</sup>。内表型对于动物模型的发展也有独特的帮助：(1) 动物不能进行主观症状的报告，因此以客观的内表型来进行测量更加准确；(2) 由于内表型

和生物学基础及基因联系的更近，因此受到其它因素的影响较少，因此在动物中发展出来的模型可能更加适用于人类的情况<sup>[7, 11, 14]</sup>。

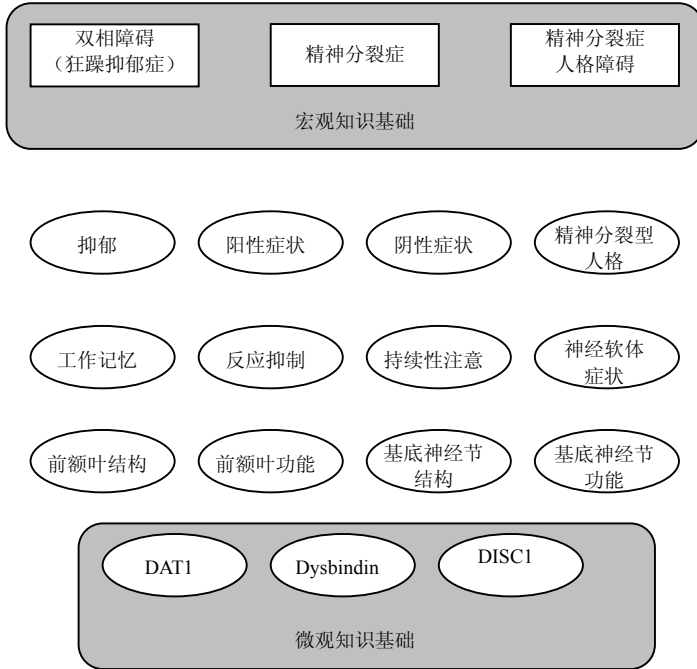


图3 精神分裂症知识与病因之间的复杂关系<sup>[8]</sup>

### 2.3 内表型的标准

为了使内表型更好地发挥作用，需要满足一定的标准，不同的研究者或团体提出了不同的标准<sup>[7, 10, 14, 16]</sup>，最常用的是 Gottesman 和 Gould 提出的标准<sup>[7]</sup>：

- (1) 与疾病共同存在。内表型有助于理解疾病的异质性状态，但不一定存在于所有的病例中，也不一定具有疾病特异性；
- (2) 内表型是可遗传的；
- (3) 内表型是状态独立的（无论疾病是否处于活动状态都能表现出来）；可用具有较好心理测量学属性的工具进行测量，在一段时间段内表现出相对的稳定性，更可能是一种特质而不是一种状态；
- (4) 在家庭中，内表型和疾病共分离；
- (5) 在受疾病影响的家庭成员中的内表型在未受疾病影响的家庭成员中比一般人群中的比率要高。其中最重要的特点是可遗传性和稳定性（和状态相独立）<sup>[14]</sup>。

在满足了上面这些标准后，一般就认为内表型和疾病与共同的基因相联系<sup>[17]</sup>，需要指出的是，我们并不预期所有的病人都表现出内表型，而且也不

是所有有这些缺损的人都有精神疾病的症状<sup>[11]</sup>。

在其它领域，运用内表型途径已经取得了一定的成果，在精神医学领域，正在努力寻找潜在的内表型，较少研究能够满足内表型的所有标准，用内表型方法进行的一些关联和连锁研究取得了初步的结果。潜在内表型也用来发展动物模型以及对病人从分类诊断上来区分亚型。

### 3 内表型在精神疾病中的研究

下面我们综述了内表型在几种常见的精神疾病中的研究进展情况，从人的全程发展的角度来说，儿童期的精神疾病有多动症（Attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD），孤独症（autism），成年期有精神分裂症和抑郁症，老年期有老年痴呆等，本文主要综述了多动症、精神分裂症和抑郁症的内表型研究情况。

#### 3.1 多动症的潜在认知内表型

##### 3.1.1 反应抑制

Barkley 基于额叶执行功能提出抑制功能缺陷是

ADHD的核心缺陷<sup>[18]</sup>。负责执行功能的额叶功能障碍被认为是ADHD儿童行为模式的主要原因<sup>[19, 20]</sup>。反应抑制用三个任务来测量,即反应/不反应任务(Go/no-go Task)、停止信号任务(Stop Signal Task)和Stroop字色干扰任务(Stroop Word Color Task)。

#### (1) 与疾病共同存在

杨斌让的研究发现ADHD组儿童存在反应抑制功能障碍<sup>[21]</sup>。Go/no-go任务中的正确反应时变异、Stroop字色任务中的时间和错误干扰得分在三组儿童中存在显著性差异,表现为ADHD组儿童比对照组儿童出错的机会更大、对刺激的反应波动更大、由于受到干扰出错的机会更多及对停止信号做反应的时间更长。

测量反应抑制的指标都一致说明ADHD组儿童存在反应抑制功能障碍。Oosterlaan等<sup>[22]</sup>对包括456个年龄在6~12岁的儿童用停止信号任务测试反应抑制的研究进行的Meta分析表明,ADHD组儿童的平均反应时加权效应大小为0.49、抑制功能斜度加权效应大小0.94、停止信号反应时(SSRT)的加权效应大小为0.64。Willcutt等<sup>[23]</sup>报道了同样相似的研究。他对83个研究、3734个ADHD儿童和2969个对照儿童的执行功能进行了Meta分析,发现停止信号任务的SSRT加权效应大小为0.61、CPT中的误按键数的效应大小为0.51。另一篇停止信号任务的Meta分析报道平均反应时加权效应大小ADHD儿童为0.52、成人为0.02,反应时标准差加权效应儿童为0.72、成人为0.44,SSRT加权效应大小ADHD儿童为0.58、成人为0.79<sup>[24]</sup>。Homack和Ricco对22篇Stroop字色测试研究进行Meta分析<sup>[25]</sup>后发现相对于对照组儿童,ADHD儿童色任务加权效应为-0.65、字任务加权效应为-0.60、字-色任务加权效应为-0.52、干扰得分加权效应为-0.75,效应均为中等程度。van Mourik等<sup>[26]</sup>对17篇1395个研究对象(年龄在6~27岁)的Stroop字色任务结果进行分析后得到的加权效应大小分别为色0.58、字任务0.49、干扰得分为0.35。在Hervey等<sup>[27]</sup>对33篇成年ADHD患者进行神经心理学测试研究的Meta分析中,Conners CPT任务的误按键错误率加权效应大小为0.63,传统CPT的加权效应为0.26,两者之间的差异考虑是由于Conners CPT的高信号概率和快速反应要求可以启动冲动反应模式;停止信号任务的SSRT加权效应为0.85、Stroop字色任务的干扰得分加权效应为0.15。

#### (2) 稳定性

研究表明,用于测量反应抑制的任务大多具有较好的稳定性。在ADHD儿童中进行的稳定性研究较少,下面简单介绍正常人及相关群体中的稳定性研究。在对47个11岁儿童进行Go/no-go任务测试后,Kuntsi等<sup>[28]</sup>报道在快条件下(ISI为1秒)误按率重测相关系数为0.67、平均反应为0.85、反应时变异为0.82,在慢条件下(ISI为8秒),则分别为0.56、0.63和0.53。

停止信号任务同样显示出中等到高等程度的稳定性,其重测相关系数在表现出外化行为障碍的儿童中为0.61~0.79<sup>[29]</sup>。

Yasuaki对Stroop色-字测试进行了重测信度研究<sup>[30]</sup>,结果显示间隔1年后的重测相关系数在0.60~0.89。

#### (3) 可遗传性

多项研究发现单卵双生子测试中的表现一致率显著高于异卵双生子。在对237对近6岁的双生子进行持续注意和抑制功能的研究中,Groot等<sup>[31]</sup>发现在Go/no-go任务中正确反应的反应时的相关系数在同卵双生子男孩中为0.64、女孩中为0.5,在异卵双生子男孩中为0.25、女孩中为0.16,漏按率相关系数分别为0.27、0.42、0.07和0.03,正确反应时的遗传度为0.54。Nigg等<sup>[32]</sup>对包括ADHD在内的176个先证者儿童的386名亲属研究表明,先证者与同胞的相关系数及与所有的亲属的相关系数在停止信号任务的SSRT上分别为0.45和0.19,在反应时变异上分别为0.29和0.16,在Stroop任务干扰得分上与母亲的相关系数为0.16;此外,ADHD先证者的母亲在反应时变异、女性ADHD先证者的母亲在SSRT中存在损伤。

Doyle等<sup>[12]</sup>发现,在与ADHD有关的执行功能和注意能力的遗传度波动于0~88%,没有发现显著性的研究可能是统计效能不足而不能发现小到中等程度的遗传度,并认为由于测量的信度或误差可能会影响遗传度的研究<sup>[33]</sup>,虽然测量的遗传度从目前研究来看小于ADHD的遗传度,但相对于影响临床表现的基因来说,如果只有少数的基因影响执行功能,那么在内表型的研究还是很有用的。

#### (4) 在家族-遗传学上和疾病存在交叉

ADHD儿童的反应抑制能力与其有没有ADHD家庭史明显相关<sup>[21]</sup>。在反应抑制测试中,Go/no-go、停止信号任务和Stroop色-字测试中表示抑制功能的多项指标在ADHD(H+)、ADHD(H-)和正常对照

组儿童之间有显著性差异,经Bonferroni校正后仍有统计学意义。一般模式为ADHD (H-) 组儿童表现界于ADHD (H+) 和正常对照组儿童之间。Scheffe事后检验显示,在Stroop色-字测试中反应时干扰得分在ADHD (H+) 和ADHD (H-) 组儿童之间存在显著性差异,两组比较效应大小为0.52,提示有ADHD家庭史的先证者比没有家庭史的先证者在反应抑制功能存在更为严重的损伤,说明反应抑制受到遗传因素的影响。

根据在停止信号任务的SSRT的得分, Crosbie和Schachar把88个ADHD儿童分为三组<sup>[34]</sup>,其中得分最高的三分之一被认为是抑制功能差的,得分最低的三分之一被认为是抑制功能较好的,这两组儿童各为27人,在年龄和性别上对他们进行了匹配。分别对这两组儿童和26个对照组儿童的ADHD家族史进行的调查发现,ADHD的患病率在抑制功能差的ADHD儿童的家庭比在抑制功能好的ADHD儿童的家庭 ( $p<0.03$ ) 和对照组儿童的家庭 ( $p=0.004$ ) 中更高,分别为48.1%、18.5%和7.7%,后两者之间没有显著性差异;在以抑制功能不同的两组为因变量的Logistic回归中,只有ADHD的家族史对模型具有显著意义,也就是说,只有ADHD的家族史能很好地预测ADHD儿童按抑制功能不同的分组情况。

采用双变量遗传度分析,Chhabildas采用双变量遗传度分析方法研究发现包括反应抑制在内的执行功能缺陷与ADHD症状之间存在明显的共遗传<sup>[35]</sup>,总的来说,共同的遗传因素影响极端的ADHD症状和神经心理学缺陷之间的关系,但没有发现环境因素的显著影响。Coolidge等<sup>[36]</sup>也报道了同样的结果,遗传因素所能解释的ADHD和执行功能缺陷共同发生的83%的变异。ADHD患病同胞对研究数据表明同胞对在反应抑制和注意控制功能测试上存在显著的相关 ( $r=0.4$ )<sup>[37]</sup>。Kuntsi和Stevenson报道了在评定的多动行为和停止信号反应时变异之间存在共同的遗传学基础<sup>[38]</sup>。

在对ADHD女孩先证者的ADHD亲属(106人)、未患病亲属(189人)和对照组女孩的亲属(243人)进行神经心理学测试后,Doyle等<sup>[39]</sup>发现从总体上这些测试可以把ADHD亲属和ADHD先证者未患病的亲属从正常对照组中区分出来;ADHD先证者的未患病亲属在Stroop色-字测试中的色-字任务和干扰得分上存在损伤;多重家庭的ADHD先证者的未患

病亲属在色任务中存在损伤。

在候选基因和反应抑制缺陷之间也有阳性报道。Langley等<sup>[40]</sup>对133个ADHD儿童进行研究发现,携带有DRD4 7次重复等位基因的ADHD儿童在停止信号任务中比不携带此等位基因的儿童更快地做出反应。Auerbach等<sup>[41]</sup>对64个1岁的婴儿测试了DRD4基因与持续注意和信息加工的关系,发现携带有DRDR4 7次重复等位基因的婴儿比没有此基因的婴儿显示出更少的持续注意和好奇偏好,此外,在DRD4和色氨酸转运体启动子(5-HTTLPR)基因在持续注意的测试中存在交互作用。Fossella等<sup>[42]</sup>研究了DRD4、DAT、COMT和MAOA多态性和执行注意之间的关联,结果显示这些基因多态性和执行注意的效能之间存在轻度关联,但与反应时等总体表现无关。

### 3.1.2 工作记忆

工作记忆是指对与任务有关的新信息的暂时存储、保持与操作,并与其它存储在长时间记忆中的信息进行整合的能力。它是一个动态的、同时满足加工和存储需要的活动系统,把以前存储的信息和新的信息进行整合和解释,被看作是在线计算和显示结果的“便笺存储器(Scratch Pad)”。Barkley<sup>[18]</sup>认为ADHD儿童的行为抑制缺陷导致了工作记忆功能的继发损伤。

#### (1) 与疾病共同存在

ADHD儿童在工作记忆功能测试存在一致性的损伤<sup>[21]</sup>。在顺背数字、倒背数字、言语2-Back、Corsi木块任务中ADHD儿童表现明显地比正常对照组儿童差。效应大小在言语工作记忆中为0.68~1.28,空间工作记忆效应大小为0.58~1.87。Willcutt等<sup>[23]</sup>Meta分析显示ADHD儿童言语工作记忆加权效应为0.55、空间工作记忆为0.63。Martinussen等<sup>[43]</sup>对26个ADHD工作记忆研究进行的Meta分析表明,空间存储加权效应大小为0.85,空间中央执行为1.06,言语存储为0.47,言语中央执行为0.43。

#### (2) 稳定性

现有的数据显示,用于测试工作记忆功能的任务具有较好的时间稳定性。在ADHD儿童中进行的稳定性研究较少,下面简单介绍在正常人中进行的稳定性研究。韦氏儿童智力测验中数字广度平均间隔约4周的重测信度城市为0.609,农村为0.686<sup>[44]</sup>。Beblo等<sup>[45]</sup>报道Corsi木块任务的变式木块抑制测试在健康成人中的重测系数为0.81。对70个平均年龄

为21岁的成人进行两次间隔一周的视空间n-Back测试, Hockey和Geffen发现<sup>[46]</sup>在反应时重测系数表现为高度一致, 0-Back为0.857、1-Back为0.787、2-Back为0.691、3-Back为0.806; 在准确率表现为两次测试之间的一致性为中等程度, 0-Back为0.519、1-Back为0.493、2-Back准确率为0.538、3-Back为0.732, 说明当工作记忆承受大的负荷后, 表现更为准确。

### (3) 可遗传性

双生子研究表明工作记忆具有遗传学基础。Ando等<sup>[47]</sup>对年龄在16~29岁的143对同卵双生子和93对异卵双生子的记忆和执行功能进行测试, 结果显示空间贮存、空间执行、言语贮存、言语执行相关系数在同卵双生子和异卵双生子分别为0.5和0.04、0.5和0.22、0.45和0.34、0.44和0.23, 空间贮存、空间执行、言语贮存和言语执行的遗传度分别为0.45、0.49、0.48和0.43, 其中, 共同的遗传因素可以解释贮存和执行成分的11~43%的变异, 而且通路特异性和存贮特异性的遗传因素可解释7~30%的变异, 这说明多种遗传因素影响空间和言语工作记忆过程。

### (4) 在家族-遗传学上和疾病存在交叉

杨斌让研究发现<sup>[21]</sup>, ADHD儿童工作记忆能力表现明显差于正常对照组儿童, ADHD(H-)组儿童表现界于ADHD(H+)和正常对照组儿童之间。Scheffe事后检验表明, 在Corsi木块任务中, ADHD(H+)组儿童比ADHD(H-)组儿童所能记住的木块数更少, 两组之间有显著性差异, 效应大小达高等程度, 提示有ADHD家庭史的先证者比没有家庭史的先证者在工作记忆能力尤其是空间工作能力上存在更为严重的损伤。ADHD(H-)组儿童和正常对照组儿童之间差异也具有显著性意义。说明工作记忆能力具有一定的遗传学基础。

在Doyle等<sup>[39]</sup>发现ADHD先证者的患病亲属在韦氏口算分测验和成就测验(Wide Range Achievement Test—Revised, WRAT-R)的算术分测验中存在损伤, 其未患病的亲属在WART-R算术分测验中存在损伤; 多重家庭的ADHD先证者的未患病亲属在韦氏口算分测验中存在损伤, 这些认知功能的损伤提示ADHD家族易感性的存在。

Fossella等<sup>[42]</sup>发现ADHD的候选基因(DRD4、DAT、COMT和MAOA)多态性和执行注意效率之间有轻度关联, 而执行注意和工作记忆的中央执行存在某种交叉。

## 3.2 精神分裂症和抑郁症

大量研究一致发现在精神分裂症中抑郁是一种常见的症状, 而且在精神分裂症发病时最常见, 在急性症状消失、临床上处于稳定状态时抑郁症状也会减少, 在病情复发的时候又会再次出现<sup>[48]</sup>。精神分裂症中高抑郁症状者和临床抑郁症的神经生物学特点相类似<sup>[49]</sup>。精神分裂症和抑郁症在基因上有重叠, 精神分裂症患者的子女有7%在26岁前会患抑郁症<sup>[50]</sup>; 精神分裂症和抑郁症有着相似的脑的形态学改变, 比如额叶、颞叶及海马容量的降低<sup>[49, 51, 52]</sup>。这些都说明精神分裂和抑郁症有一些共同的易感因素<sup>[53]</sup>, 因此抑郁和精神分裂症不仅仅是共病, 而且可能有着一些共同的病因<sup>[53-56]</sup>, 因而它们可能也有着相同的内表型。下面对这两种疾病的相关文献进行回顾。

### 3.2.1 精神分裂症的潜在认知内表型

持续性注意, 言语记忆和工作记忆是精神分裂症病人比较核心的认知问题, 在他们没发病的家属身上也有表现。这些认知功能的很多测量都表现出稳定性和可遗传性, 所以这些认知测量都被建议为是精神分裂症的潜在内表型<sup>[16]</sup>。

#### 3.2.1.1 持续注意

早在Kraepelin和Bleuler就认为注意缺陷是精神分裂症的核心特征, 后来的实验研究也证实<sup>[16]</sup>。精神分裂症病人在持续注意, 选择性注意等功能上都有缺陷, 目前研究最多, 结果最一致的是持续注意。

持续注意最常用的测量方法是持续反应测试(continuous performance tests, CPT), CPT有很多不同的版本, 其共同特点就是, 被试需要对事先设定的目标进行反应, 这些目标包含在干扰刺激中, 所有这些刺激都以较快的固定速率呈现, 这些CPT任务就是考察在一段较长时间内维持一种准备状态来检测目标刺激并对之做出反应的能力。根据目标已经干扰刺激的不同, CPT分为CPT-X, CPT-AX, CPT-IP(identical pairs), DS-CPT(degrade stimulus CPT)等, 对这些版本特点的介绍请见文献<sup>[57]</sup>。CPT的测量指标从最开始的正确按键率和虚报率, 发展到现在常用的信号检测论的指标: 鉴别力(d')和反应偏向(ln β)<sup>[16]</sup>。

#### (1) 和疾病共同存在

研究发现在慢性精神分裂症病人中的注意力受损, 表现为CPT-IP的表现比正常人差<sup>[58]</sup>, 处于疾病

早期的青年和成年患者也表现出同样的损伤<sup>[58, 59]</sup>。使用另外一个持续注意测试 (Sustained Attention Response to Task, SART) 的研究发现精神分裂症病人在该测试的表现比正常人差<sup>[60, 61]</sup>, 该测试能较好的区分病人和正常人<sup>[60]</sup>。使用 CPT-AX 也发现精神分裂症的持续注意功能存在缺损, 而且在发病期和消退期都比较稳定<sup>[62, 63]</sup>。研究发现精神分裂症在 DS-CPT 测验中的表现也显著低于正常人<sup>[81-83]</sup>。所有这些结果都表明精神分裂症和注意缺损是共同存在的。

(2) 稳定性

有研究发现 CPT 的两个版本 DS-CPT 和 CPT-IP 都有很高的稳定性, 对 DS-CPT 来说, 1 年后重测  $d'$  的稳定性分别为: 精神分裂症病人是 0.65, 控制组是 0.72 (见<sup>[16]</sup>), 对 CPT-IP 来说, 2 年后重测  $d'$  的稳定性是 0.56 到 0.73 (<sup>[64]</sup>, 见<sup>[65]</sup>)。从未服药和停药一段时间的病人都表现出注意力的缺损, CPT 的成绩要显著差于正常人<sup>[63]</sup>。经过药物治疗的病人, 虽然症状有所减轻, 但注意力的缺损表现稳定<sup>[63, 66]</sup>。处于精神分裂症急性期和衰退期的病人在 CPT 上的表现都比正常人差<sup>[67]</sup>。处于疾病前驱期的人群也表现出注意及其它认知功能上的损害 (见<sup>[68]</sup>)。在成年时发展为精神分裂谱系疾病的高危人群早在 12 岁, 还没有表现出任何症状的时候就表现出注意力受损; 而且在其后的 15 年, 注意缺损依然持续, 并是否与发病, 是在家中还是在住院无关<sup>[69]</sup>。由此可见注意力缺损是稳定的, 状态独立的 (state independent)。

(3) 在家族-遗传学上和疾病存在交叉及可遗传性

通过精神分裂症及其家属算出 CPT 和 DS-CPT 的遗传率为 0.48~0.62<sup>[70]</sup>。在 30 个健康家庭中得出 CPT-IP 的遗传率为 0.39 (言语) 到 0.49 (空间)<sup>[64]</sup>, Grove 通过精神分裂症同胞算出 DS-CPT 的  $d'$  遗传率为 0.79<sup>[71]</sup>, 这些初步数据显示 CPT 成绩在正常人和精神分裂症家庭中都至少有中等的遗传率。简单的 CPT 没有发现精神分裂症未发病的一级亲属和正常人之间的差异, 但是稍难一些的 DS-CPT 和 CPT-IP 则发现家属表现较差, 或者家属中表现差的比率要高于普通人群中表现差的比率<sup>[72]</sup>。CPT 在精神分裂症家属中  $d'$  的成绩介于控制组和精神分裂症之间<sup>[70]</sup>, 精神分裂症的父母或同胞中注意力受损的比率都远远高于正常人控制组<sup>[73, 74]</sup>。

3.2.1.2 言语记忆

(1) 和疾病共同存在

言语记忆在精神分裂症, 较轻的精神分裂谱系如分裂型人格障碍, 及精神分裂症家属中都存在一些缺损<sup>[75, 76]</sup>, 在不同的阶段如编码、存储和提取都存在障碍<sup>[76, 77]</sup>。Heinrich 和 Zakzanis 的元分析<sup>[78]</sup>发现, 总体言语记忆的缺损在精神分裂症中表现出最强的效应 ( $d=1.41$ ) (数据来自 31 个研究); Cirillo 等<sup>[76]</sup>综述了 110 多篇研究发现有 101 篇研究发现了精神分裂症病人的言语记忆显著低于正常人, 在记忆的各阶段均受到损伤, 最严重的在编码阶段。

(2) 稳定性

言语记忆的测量一般是韦氏记忆量表中的逻辑记忆 (logical memory) 和加州言语学习测验 (California Verbal Learning Test)。这些测验是稳定可靠的, 逻辑记忆在正常人中 2 到 12 周的重测信度是 0.74 (即时回忆) 和 0.76 (延时回忆)<sup>[79]</sup>, 加州言语学习测验 3 周的重测信度从 trial 1 到 trial 5 是 0.79 到 0.88<sup>[80]</sup>。在年龄较大的精神分裂症病人中 8 周的重测发现词语学习测验有中等的稳定性 (0.62 到 0.64)<sup>[81]</sup>。4 年的追踪研究发现在精神分裂症病人的一级亲属中言语记忆的缺损也具有较高的稳定性<sup>[82]</sup>。言语记忆障碍是精神分裂症的一个危险因素而不是疾病病程带来的结果<sup>[83]</sup>, 药物虽然会对言语记忆造成一些影响, 但不能完全说明言语记忆缺损是由药物造成的<sup>[84]</sup>。一项研究发现精神分裂症的言语记忆损伤稳定存在, 在疾病消退期的时候其损伤水平和他们的家属相当, 因此作者建议言语记忆作为精神分裂症的内表型<sup>[85]</sup>; Cirillo 等<sup>[76]</sup>的综述也发现精神分裂症病人的陈述记忆缺陷稳定, 其它认知功能、药物、临床症状都不能完全解释该缺陷, 在高危人群及家属中都表现出轻微程度的缺损, 说明它是疾病的一个遗传易感因素。

(3) 在家族-遗传学上和疾病存在交叉及可遗传性

Faraone 等<sup>[82, 86]</sup>发现言语记忆在精神分裂症的家属中存在缺损, Wittorf 等<sup>[85]</sup>也发现言语记忆缺损在精神分裂症家属中存在, 这些说明言语记忆是疾病本身的结果, 不是由药物等因素造成的<sup>[87]</sup>。双生子研究发现逻辑记忆的遗传率在年轻人中是 0.47, 中年人中是 0.63, 老年人中是 0.61。Tuulio-Henrikssen 等<sup>[88]</sup>发现在精神分裂症病人中言语记忆也具有遗传性, 言语学习和记忆效应值较小 (0.21),

再认相对高一些(0.49)。元分析发现精神分裂症未发病的家属在言语学习测试中表现显著差于正常人,在即时回忆中效应值为0.65,在延迟回忆中效应值为0.52<sup>[89]</sup>。

### 3.2.1.3 工作记忆

工作记忆是一个容量有限的起暂时存储和加工作用的存储系统。对工作记忆的特点有两种不同的看法,一种强调在线存储,不需要对存储的内容进行加工,这些任务在很大程度上测量的是 Baddley 模型中的存储缓冲器,这些任务包括空间延迟反应任务,数字或空间广度的顺序记忆;另一种强调对存储的信息进行加工,测量工作记忆中的中央执行成分,在对存储的信息进行某种方式的转换、更新、排序或防止被干扰时需要中央执行的参与,这种测量包括 N-back,数字或空间广度的倒序记忆,自我定序的指向任务(Self-Ordered Pointing task),及数字字母排序任务(Letter-Number Sequencing task, LNS)。

#### (1) 与疾病共同存在

精神分裂症病人在更为复杂的需要存储和加工的工作记忆中表现要比只需要存储的工作记忆更差, Aleman 等<sup>[90]</sup>元分析发现病人在数字广度顺序记忆和控制组相比效应值为0.71,在数字广度逆序记忆上的效应值为0.82;在更为复杂的数字字母广度测试上效应值超过1.4<sup>[91, 92]</sup>。元分析发现病人在言语和空间工作记忆上都表现出缺损,在工作记忆的早期阶段就表现出缺损<sup>[93]</sup>。关于精神分裂症病人工作记忆脑成像研究的元分析发现,病人工作记忆的受损和前额叶的激活量减少有关,还与其它相关脑区的网络连接有关<sup>[94]</sup>。Fuller 等<sup>[95]</sup>认为精神分裂症病人工作记忆的缺损主要是由于信息巩固的速度变慢导致。病人工作记忆的缺损和社会功能有着比较密切的关系<sup>[96, 97]</sup>,所以工作记忆是精神分裂症显著的特征,且有着较大的临床意义。

#### (2) 稳定性

工作记忆缺损在稳定的门诊病人中,较长时间间隔以及在不同的临床状态下都表现得相当稳定<sup>[98-100]</sup>。在首发以及首发未服药的病人中均出现工作记忆的缺损<sup>[101, 102]</sup>,以及相关脑区激活的异常<sup>[103]</sup>。可见,精神分裂症病人工作记忆的缺损不是由其它因素导致的,而且是稳定的。

#### (3) 在未发病家属中存在及可遗传性

研究发现精神分裂症未发病的家属中也存在工

作记忆的缺损,在程度上要比病人轻微,在较为复杂的需要中央执行参与的任务中更加明显,如 Conklin 等<sup>[92]</sup>的研究中,较为复杂的数字字母广度和自我定序的指向任务中,病人家属都比控制组差,而在比较简单的任务中成绩在正常范围内。精神分裂症病人在数字顺背的表现上不比正常人差,而在数字倒背的任务表现显著低于正常人<sup>[104]</sup>。在正常人家家庭中工作记忆的遗传率为0.43到0.49<sup>[47, 105]</sup>,在精神分裂症家庭中的遗传率为0.36到0.42<sup>[88, 106]</sup>。空间工作记忆在正常双生子间和一个发病一个未发病的双生子间的相关都很高且差别不大,说明工作记忆的可遗传性<sup>[107]</sup>。

精神分裂症的研究中,以工作记忆内表型为基础进行的关联和连锁研究已经发现了一些和疾病有关的基因,如 1q41 及 catechol O-methyltransferase (COMT) 等(见文献[7])。

### 3.2.2 抑郁症的潜在认知内表型

抑郁症的认知功能缺损也是被广泛重复验证的, Hasler 等<sup>[4]</sup>建议注意、记忆等认知功能可以作为抑郁症的内表型。

#### 3.2.2.1 注意

##### (1) 与疾病共同存在

认知障碍是抑郁症的特点之一,研究发现抑郁病人的选择性注意障碍<sup>[108]</sup>,年轻抑郁患者在选择注意、抑制和注意转换中均存在缺损(由 Stroop, 威斯康星卡片分类测试,连线测试测得)<sup>[109]</sup>;在不同亚型的抑郁病人中选择性注意和持续性注意表现都比正常人差<sup>[110]</sup>。Tavares 等<sup>[111]</sup>发现重症抑郁的病人的注意转换功能和控制组相比有明显缺损,表现出较大范围的执行功能障碍,这些认知缺损和服药状态无关。

##### (2) 稳定性

抑郁病人的认知功能缺损表现出相当的稳定性,主要表现在不受临床症状及药物的影响,以及一些追踪研究的发现。Williams 等<sup>[112]</sup>在10周的追踪研究中发现抑郁患者的注意力缺损表现出时间上的稳定性。Weiland-Fiedler 等<sup>[113]</sup>研究了消退期抑郁病人的认知功能,发现病人在快速视觉信息加工,空间工作记忆上存在缺陷,在控制了抑郁症状后,持续注意缺损仍然存在,所以持续注意可能是一个易感性标记;另一研究也发现处于消退期的抑郁患者仍然在注意和执行功能的测试中表现出缺损,由此推测注意和执行功能的缺损是抑郁症的一



个特质<sup>[114]</sup>；还有研究发现在表现出前驱期抑郁症状的人群中也出现了注意和集中方面的困难<sup>[115]</sup>。

### 3.2.2.2 言语记忆

#### (1) 与疾病共同存在

言语记忆的缺陷也是抑郁患者的特点之一，主要表现为自由回忆受损，通常在线索回忆和再认上和控制组没有显著差异；而且缺损通常和临床症状没有关系。Fossati 等<sup>[116]</sup>发现抑郁病人在言语记忆障碍的表现为，在自由回忆上显著差于控制组，而在线索回忆和再认时表现完好；他们进一步研究发现首发抑郁患者在言语记忆上没有表现出缺损，而再发的抑郁和双相抑郁却表现出言语记忆的缺损，主要体现在自由回忆<sup>[117]</sup>。Bearden 等<sup>[118]</sup>发现单相抑郁和双相抑郁的病人在言语记忆上的表现都比正常人差，主要表现为编码受损，且两组病人的表现相当，认知功能表现和抑郁程度没有关系，所以不是有临床状态导致的，可能与颞叶部位的生理病变有关。Elderkin-Thompson 等<sup>[119]</sup>发现老年抑郁患者在言语记忆和执行功能中均受损，而且执行功能受损可能对言语功能损伤起到中介作用。

#### (2) 稳定性

Neu 等<sup>[120]</sup>发现不同亚型的抑郁患者在认知功能（言语记忆等）的缺损相似，且在时间上表现得稳定，抑郁症状有改善时，认知缺损仍然持续；Airaksinen 等<sup>[121]</sup>在一个 3 年的追踪研究中有同样的发现，抑郁病人的社会功能有一定的改善，但言语记忆却没有恢复。Gallassi 等<sup>[122]</sup>发现晚发抑郁患者的认知功能（主要是记忆）和控制组相比表现出缺损，处于消退期的病人表现出同样的模式，6 个月追踪研究发现有些成绩有了显著提高，但在逻辑记忆，言语记忆等测试中仍然表现出缺损。

### 3.2.2.3 工作记忆

#### (1) 与疾病共同存在

在一个较早的元分析研究中就发现了抑郁病人有工作记忆或短时记忆的障碍<sup>[123]</sup>，近期的研究更有类似发现。Harvey 等<sup>[109]</sup>发现年轻抑郁患者在工作记忆任务 N-back 范式中，0back 表现完好，在 1, 2, 3back 的表现都差于控制组，所以这些病人在工作记忆的更新能力存在缺陷；研究发现在重症抑郁症患者中，工作记忆任务 1, 2, 3back 的表现和控制组相比反应时更长，正确率更低，表现出工作记忆中的中央执行受损<sup>[109, 124]</sup>。Tavares 等<sup>[111]</sup>发现重症抑郁的病人在工作记忆和控制组相比有明显缺损，表现

出较大范围的执行功能障碍，而且这些认知缺损和服药状态无关。

#### (2) 稳定性

在已经恢复的病人中也发现记忆缺陷仍然存在<sup>[125]</sup>；Williams 等<sup>[112]</sup>的追踪研究表明抑郁患者的短时记忆障碍表现出时间上的稳定性。Adler 等<sup>[126]</sup>的研究发现在基线时有 53% 的病人表现出轻度认知缺损（MCI），主要是短时记忆和视觉空间能力，在半年追踪时，总体状态没有明显改善，仍然有 44% 的人满足 MCI 的标准，认知缺损和功能水平，抑郁状态之间没有明显的关系；另一项 2 个月的追踪研究发现临床症状表现有好转，但是认知障碍却持续存在<sup>[127]</sup>；在老年抑郁患者中也是如此，在抑郁症状得到改善后执行功能障碍持续存在<sup>[128]</sup>。

这些认知功能在抑郁症家庭中的遗传性及在未发病的家属中的研究比较少。

## 4 小结和展望

对精神疾病进行的传统的遗传研究，试图直接把疾病和遗传基因联系起来，因为疾病本身受遗传以外很多其它因素的影响，疾病本身的诊断和分类主要是依据临床表现和行为描述，没有比较严格的生物学基础，所以传统的遗传研究到目前来说，没有取得令人满意的结果。

内表型处于疾病和遗传基因之间，与遗传基因的联系更密切，受到外界的影响更少，因此内表型方法对研究遗传机制复杂的精神疾病来说有着独特的优势，在精神医学领域也受到了越来越多的关注和重视。虽然在 20 世纪 70 年代提出后一度被忽略（在 MEDLINE 中搜索 2000 年前只有 16 个条目），但 2000~2002 年就有 62 个条目<sup>[7]</sup>，到现在已经有上千个条目，表明它的重要性已经得到了认识。

它在精神医学中的应用还处在初步阶段，现在还在探索哪些指标可以作为内表型，国外有一大型的多中心合作项目精神分裂遗传研究联盟正在进行相关研究<sup>[14]</sup>，在找到合适的指标作为内表型后，再以此进行遗传基因的研究，以及根据内表型的研究成果对目前不完善的诊断及分类系统进行修正将会是以后的发展方向。已经有以内表型为基础的研究发现了一些相关的与疾病相联系的基因<sup>[129, 130]</sup>，我们相信在不久的将来，通过内表型途径的研究，我们可以破解精神疾病的遗传学之谜。

## 参考文献

- 1 Shastry B S. Schizophrenia: A genetic perspective. *International Journal of Molecular Medicine*, 2002, 9: 207~212
- 2 Faraone S V, Biederman J. Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 1998, 44: 951~958
- 3 Gjone H, Stevenson J, Sundet J M. Genetic influence on parent reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1996, 35: 588~596
- 4 Hasler G, Drevets W C, Manji H K, et al. Discovering Endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29: 1~17
- 5 Kendler K S, Diehl S R. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 1993, 19: 261~285
- 6 Tsuang M T, Owen M J. Molecular and population genetics of schizophrenia. In: Davis K L, Charney D D, Coyle J T, et al., ed. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress: American College of Neuropsychopharmacology*, 2002. 671~687
- 7 Gottesman I I, Gould T D. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160: 636~645
- 8 陈楚桥. 精神分裂症遗传和临床症状的桥梁——内表型. 第301次香山会议. 北京, 香山, 2007-4-23~25
- 9 Leboyer M, Leboyer M, Bellivier F, et al. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends in Neurosciences*, 1998, 21: 102~105
- 10 Almasy L, Blangero J. Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *American Journal of Medical Genetics: Part B*, 2001, 105: 42~44
- 11 Gould T D, Gottesman I I. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes, Brain and Behavior*, 2006, 5: 113~119
- 12 Doyle A E, Faraone S V, Seidman L J, et al. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2005, 46: 774~803
- 13 Doyle A E, Willcutt E G, Seidman L J, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biological Psychiatry*, 2005, 57: 1324~1335
- 14 Braff D L, Freedman R, Schork N J, et al. Deconstructing schizophrenia: An overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 2007, 33: 21~32
- 15 Gottesman I I, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1967, 58: 199~205
- 16 Gur R E, Calkins M E, Gur R C, et al. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 2007, 33: 49~68
- 17 Waldman I D. Statistical approaches to complex phenotypes: Evaluating neuropsychological endophenotypes for Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 2005, 57: 1347~1356
- 18 Barkley R A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 1997, 121: 65~94
- 19 Pennington B F, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1996, 37: 51~87
- 20 Oosterlaan J, Sergeant J A. Inhibition in ADHD, aggressive, and anxious children: A biologically based model of child psychopathology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1996, 21: 19~36
- 21 杨斌让. 注意缺陷多动障碍的认知内表现型研究. 广州: 中山大学博士学位论文, 2007
- 22 Oosterlaan J, Logan G D, Sergeant J A. Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD + CD, anxious, and control children: a meta-analysis of studies with the stop task. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1998, 39: 411~425
- 23 Willcutt E G, Doyle A E, Nigg J T, et al. Validity of the executive function theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 2005, 57: 1336~1346
- 24 Lijffijt M, Kenemans J L, van Engeland H, et al. A Meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/ hyperactivity disorder: Deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology*, 2005, 114: 216~222
- 25 Homack S, Riccio C A. A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2004, 19: 725~743
- 26 van Mourik R, Oosterlaan J, Sergeant J A. The Stroop revisited: a meta-analysis of interference control in AD/HD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2005, 46: 150~165
- 27 Hervey A S, Epstein J N, Curry J F. Neuropsychology of adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A meta-analytic review. *Neuropsychology*, 2004, 18: 485~503
- 28 Kuntsi J, Rijdsdijk F, Ronald A, et al. Genetic influences on the stability of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from early to middle childhood. *Biological Psychiatry*, 2005, 57: 647~654
- 29 Kindlon D, Mezzacappa E, Earls F. Psychometric properties of impulsivity measures: Temporal stability, validity and factor structure. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1995, 36: 645~661
- 30 Yasuaki U. Cognitive interference and intelligence: Reexamination of the measures of SCWT. *Japanese Journal of Educational Psychology*, 1972, 20: 92~100
- 31 Groot A S, de Sonneville LMJ, Stins J F, et al. Familial influence on sustained attention and inhibition in preschoolers. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2004, 45: 306~314
- 32 Nigg J T, Blaskey L, Stawicki J, et al. Evaluating

- endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: Results for parents and siblings of children with DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of Abnormal Psychology*, 2004, 113: 614~625
- 33 Kuntsi J, Rogers H, Swinard G, et al. Reaction time, inhibition, working memory and 'delay aversion' performance: genetic influences and their interpretation. *Psychological Medicine*, 2006, 36: 1613~1624
- 34 Crosbie J, Schachar R. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *The American Journal of Psychiatry*, 2001, 158: 1884~1890
- 35 Chhabildas N A. A twin study of the validity of the executive function theory of ADHD. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 2003
- 36 Coolidge F C, Thede L L, Young S E. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: A preliminary investigation. *Developmental neuropsychology*, 2000, 17: 273~287
- 37 Slaats-Willems D, Swaab-Barneveld H, de-Sonneville L, et al. Deficient Response Inhibition as a Cognitive Endophenotype of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2003, 42: 1242~1248
- 38 Kuntsi J, Stevenson J. Psychological mechanisms in hyperactivity: II The role of genetic factors. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2001, 42: 211~219
- 39 Doyle A E, Biederman J, Seidman L J, et al. Neuropsychological functioning in relatives of girls with and without ADHD. *Psychological Medicine*, 2005, 35: 1121~1132
- 40 Langley K, Marshall L, van den Bree M, et al. Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *The American Journal of Psychiatry*, 2004, 161: 133~138
- 41 Auerbach J G, Benjamin J, Faroy M, et al. DRD4 related to infant attention and information processing: A developmental link to ADHD? *Psychiatric Genetics*, 2001, 11: 31~35
- 42 Fossella J, Sommer T, Fan J, et al. Assessing the molecular genetics of attentional networks. *BMC Neuroscience*, 2002, 3: doi:10.1186/1471-2202-1183-1114
- 43 Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, et al. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2005, 44: 377~384
- 44 龚耀先, 蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表. 长沙: 湖南地图出版社, 1993
- 45 Bebko T, Macek C, Brinkers I, et al. A new approach in clinical neuropsychology to the assessment of spatial working memory: The block suppression test. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 2004, 26: 105~114
- 46 Hockey A, Geffen G. The concurrent validity and test-retest reliability of a visuospatial working memory task. *Intelligence*, 2004, 32: 591~605
- 47 Ando J, Ono Y, Wright M J. Genetic structure of spatial and working memory. *Behavioral Genetics*, 2001, 31: 615~624
- 48 Kohler C, Gur R C, Swanson C L, et al. Depression in schizophrenia: I. Association with neuropsychological deficits. *Biological Psychiatry*, 1998, 43: 165~172
- 49 Kohler C, Swanson C L, Gur R C, et al. Depression in schizophrenia: II. MRI and PET findings. *Biological Psychiatry*, 1998, 43: 173~180
- 50 Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Squires-Wheeler E, et al. Early life precursors of psychiatric outcomes in adulthood of subjects at risk for schizophrenia or affective disorders. *Psychiatry Research*, 1991, 39: 239~256
- 51 Weinberger D R. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 1999, 45: 395~402
- 52 Heckers S, Stone D, Walsh J, et al. Differential hippocampal expression of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 messenger RNA in bipolar disorder and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2002, 59: 521~529
- 53 Hafner H, Maurer K, Trendler G, et al. Schizophrenia and depression: Challenging the paradigm of two separate disease - A controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 2005, 77: 11~24
- 54 Crow T J. A continuum of psychosis, one human gene, and not much else - the case for homogeneity. *Schizophrenia Research*, 1995, 17: 135~145
- 55 Crow T J. Nature of the genetic contribution to psychotic illness: a continuum viewpoint. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 1990, 81: 401~408
- 56 Craddock N, Owen M J. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 2005, 186: 364~366
- 57 Chen W J, Faraone S V. Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 2000, 97: 52~57
- 58 Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur D B, et al. Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*, 1997, 68: 343~359
- 59 Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur DB, et al. The hillside study of risk and early detection in schizophrenia: an introduction. *British Journal of Psychiatry*, 1998, 172: 26~32
- 60 Chan RCK, Chen EYH, Cheung EFC, et al. A study of sensitivity of the Sustained Attention to Response Task in patients with schizophrenia. *The Clinical Neuropsychologist*, 2004, 18: 114~121
- 61 Chan RCK, Chen EYH, Cheung EFC, et al. The components of executive functioning in a cohort of patients with chronic schizophrenia: a multiple single-case study design. *Schizophrenia Research*, 2006, 81: 173~189
- 62 Epstein J I, Keffe RSE, Roitman S L, et al. Impact of neuroleptic medications on continuous performance test measures in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 1996, 39: 902~905
- 63 Finkelstein JR, Cannon T D, Gur R E, et al. Attentional dysfunctions in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *Journal of Abnormal Psychology*, 1997, 106: 203~212

- 64 Cornblatt B A, Risch N J, Faris G, et al. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP). I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, 1988, 26: 223-238
- 65 Cornblatt B A, Malhotra A K. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 2001, 105: 11-15
- 66 Liu S K, Chen W J, Chang C J, et al. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: A trial of Risperidone versus Haloperidol. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 22: 311-319
- 67 Asarnow R F, MacCrimmon D J. Residual performance deficit in clinically remitted schizophrenia: A marker of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 1978, 87: 597-608
- 68 Smith C W, Cornblatt B. Attention deficits in the development of schizophrenia: Recent evidence from genetic high-risk and prodromal studies. *Current Psychosis & Therapeutics Reports*, 2005, 3: 152-156
- 69 Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, et al. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Developmental Psychopathology*, 1999, 11: 487-508
- 70 Chen W J, Liu S K, Chang C J, et al. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 1998, 155: 1214-1220
- 71 Grove W M, Lebow B S, Clementz B A, et al. Familial prevalence and coaggregation of schizotypy indicators: A multitrait family study. *Journal of Abnormal Psychology*, 1991, 100: 115-121
- 72 Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts S A, et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychosis: The New York high-risk Project. *The American Journal of Psychiatry*, 2000, 157: 1416-1422
- 73 Chen W J, Chang C H, Liu S K, et al. Sustained attention deficits in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: A recurrence risk ratio analysis. *Biological Psychiatry*, 2004, 55: 995-1000
- 74 Egan M F, Goldberg T E, Gscheidle T, et al. Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157: 1309-1316
- 75 Siever L, Davis K L. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *The American Journal of Psychiatry*, 2004, 161: 398-413
- 76 Cirillo M A, Seidman L J. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: From clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review*, 2003, 13: 43-77
- 77 Gold J M, Randolph C, Carpenter C J, et al. Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 1992, 101: 487-494
- 78 Heinrichs R W, Zakzanis K K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 1998, 12: 426-445
- 79 Wechsler D. WMS-III administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation, 1997
- 80 Delis D, Kramer J, Kaplan E, et al. California Verbal Learning Test: Second edition. Adult version. Manual. New York: NY: The Psychological Corporation, 2000
- 81 Harvey P D, Palmer B W, Heaton R K, et al. Stability of cognitive performance in older patients with schizophrenia: an 8-week test-retest study. *The American Journal of Psychiatry*, 2005, 162: 110-117
- 82 Faraone S V, Seidman L J, Kremen W S, et al. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study. *Journal of Abnormal Psychology*, 1999, 108: 176-181
- 83 Joyce E. Origins of cognitive dysfunction in schizophrenia: clues from age at onset. *British Journal of Psychiatry*, 2005, 186: 93-95
- 84 Brebion G, Bressan R A, Amador X, et al. Medications and verbal memory impairment in schizophrenia: the role of anticholinergic drugs. *Psychological Medicine*, 2004, 34: 369-374
- 85 Wittorf A, Klingberg S, Wiedemann G. Secondary verbal memory: a potential endophenotype of schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*, 2004, 38: 601-612
- 86 Faraone S V, Seidman L J, Kremen W S, et al. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 1995, 104: 286-304
- 87 Weiss A P, Heckers S. Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scandinavian Journal of Psychology*, 2001, 42: 239-250
- 88 Tuulio-Henriksson A, Haukka J, Partonen T, et al. Heritability and number of quantitative trait loci of neurocognitive functions in families with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, Part B*, 2002, 114: 483-490
- 89 Whyte M C, McIntosh A M, Johnstone E C, et al. Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 2005, 78: 13-26
- 90 Aleman A, Hijman R, de Haan EHF, et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 1999, 156: 1358-1366
- 91 Perry W, Heaton R K, Potterat E, et al. Working memory in schizophrenia: Transient "online" storage versus executive functioning. *Schizophrenia Bulletin*, 2001, 27: 157-176
- 92 Conklin H, Curtis C, Calkins M, et al. Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, 2005, 43: 930-942
- 93 Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 2005, 114: 599-611
- 94 Glahn D, Ragland J, Abramoff A, et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging

- studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 2005, 25: 60-69
- 95 Fuller R, Luck S, McMahon R, et al. Working memory consolidation is abnormally slow in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 2005, 114: 279-290
- 96 Green M F, Kern R S, Braff D L, et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 2000, 26: 119-136
- 97 Kopelowicz A, Liberman R P, Venture J, et al. Neurocognitive correlates of recovery from schizophrenia. *Psychological Medicine*, 2005, 35: 1165-1173
- 98 Heaton R K, Gladsjo J A, Palmer B W, et al. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2001, 58: 24-32
- 99 Hill S K, Schuepbach D, Herbener ES, et al. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2004, 68: 49-63
- 100 Park S, Puschel J, Sauter B H, et al. Spatial selective attention and inhibition in schizophrenia patients during acute psychosis and at 4-month follow-up. *Biological Psychiatry*, 2002, 51: 498-506
- 101 Hutton S B, Puri B K, Duncan L J, et al. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 1998, 28: 463-473
- 102 Lussier I, Stip E. Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2001, 48: 45-55
- 103 Barch D M, Carter C S, Braver T S, et al. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2001, 58: 280-288
- 104 Conklin H, Curtis C, Katsanis J, et al. Verbal Working Memory Impairment in Schizophrenia Patients and Their First-Degree Relatives: Evidence From the Digit Span Task. *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157: 275-277
- 105 Hansell N K, Wright M J, Luciano M, et al. Genetic Covariation Between Event-Related Potential (ERP) and Behavioral Non-ERP Measures of Working Memory, Processing Speed, and IQ. *Behavior Genetics*, 2005, 35: 695-706
- 106 Tuulio-Henriksson A, Arajarvi R, Partonen T, et al. Familial loading associates with impairment in visual span among healthy siblings of schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 2003, 54: 623-628
- 107 Glahn D C, Therman S, Manninen M, et al. Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2003, 53: 624-626
- 108 Landro N I, Stiles T C, Sletvold H. Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavior Neurology*, 2001, 14: 233-240
- 109 Harvey P O, Le Bastard G, Pochon J B, et al. Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 2004, 38: 567-576
- 110 Politis A, Lykouras L, Mourtzouchou P, et al. Attentional disturbances in patients with unipolar psychotic depression: a selective and sustained attention study. *Comprehensive Psychiatry*, 2004, 45: 452-459
- 111 Tavares JVT, Clark L, Cannon D M, et al. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar depression. *Biological Psychiatry*, 2007, 62: 917-924
- 112 Williams R A, Hagerty B M, Cimprich B, et al. Changes in directed attention and short-term memory in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 2000, 34: 227-238
- 113 Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorders*, 2004, 82: 253-358
- 114 Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Lepow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders*, 2005, 89: 125-135
- 115 Hagerty B M, Williams R A, Liken M. Prodromal symptoms of recurrent major depressive episodes: a quantitative analysis. *American Journal of Orthopsychiatry*, 1997, 67: 308-314
- 116 Fossati P, Coyette F, Ergis A M, et al. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *Journal of Affective Disorders*, 2002, 68: 261-271
- 117 Fossati P, Harvey P O, Le Bastard G, et al. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research*, 2004, 38: 137-144
- 118 Bearden C, Freimer NB. Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime? *Trends in Genetics*, 2006, 22: 306-313
- 119 Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, et al. Executive dysfunction and memory in old patients with major and minor depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2007, 22: 261-270
- 120 Neu P, Kiessler U, Schlattmann P, et al. Time-related cognitive deficiency in four different types of depression. *Psychiatry Research*, 2001, 103: 237-247
- 121 Airaksinen E, Wahlén A, Larsson M, et al. Cognitive and social functioning in recovery from depression: Results from a population-based three-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 2006, 96: 107-110
- 122 Gallassi R, Sarro R D, Morreale A, et al. Memory impairment in patients with late-onset major depression: The effect of antidepressant therapy. *Journal of Affective Disorders*, 2006, 91: 243-250
- 123 Burt D B, Zembar M J, Niederehe G. Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 1995, 117: 285-305
- 124 Rose E J, Ebmeier K P. Pattern of impaired working memory during major depression. *Journal of Affective Disorders*, 2006, 90: 149-161
- 125 Roiser J P, Rubinstein J S, Sahakian B J. Cognition in depression. In: Spilberg H, editor. *Psychiatry*. Abingdon:

- Medicine Publishing Company, 2003
- 126 Adler G, Chwalek K, Jajcevic A. Six-month course of mild cognitive impairment and affective symptoms in late-life depression. *European Psychiatry*, 2004, 19: 502~505
- 127 Garcia-Toro M, Talavera J A, Gonzalez E, et al. Audioverbal cognitive dysfunction in depression. Factors involved. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2003, 27: 37~42
- 128 Alexopoulos G, Katz I R, Bruce M L, et al. Remission in depressed geriatric primary care patients: a report from the PROSPECT study. *The American Journal of Psychiatry*, 2005, 162: 718~724
- 129 Gasperoni T L, Ekelund J, Huttunen M, et al. Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *American Journal of medical Genetics*, 2003, 116: 8~16
- 130 Hallmayer JF, Kalaydjieva L, Badcock J, et al. Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. *American Journal of medical Genetics*, 2005, 77: 468~476

## Application of Endophenotype Approach in Psychiatric Research

CHAN Raymond CK<sup>1,2</sup> YANG Bin-Rang<sup>3</sup> WANG Ya<sup>4,5</sup>

*(<sup>1</sup>Neuropsychology and Applied Cognitive Neuroscience Laboratory, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)*

*(<sup>2</sup>Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)*

*(<sup>3</sup>Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, China)*

*(<sup>4</sup>Department of Psychology, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, China)*

*(<sup>5</sup>School of Life Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, China)*

**Abstract** The identification of genes that contribute to a susceptibility to psychiatric disorders has been elusive using conventional genetic approaches. One problem to gene finding is that we cannot identify carriers of genes in the absence of manifest symptoms. Also, psychiatric diagnoses are likely to be heterogeneous in that not all people with the same diagnosis carry the same susceptibility genes. A new direction that appears encouraging is the identification of neurobiological or neurobehavioral characteristics associated with schizophrenia, or endophenotypes, that may be more closely linked to gene expression. Endophenotypes are internal phenotypes discovered by a "biochemical test or microscopic examination", they are not the obvious and external but the microscopic and internal, endophenotypes are more approach the biological basis than the external manifestations, less affected by other factors, so it has obvious advantages in studying the genetics of psychiatric disease. And the present diagnostic and classification systems are based on clinical manifestations and behavioral descriptions, lack of biological basis, the endophenotype approach is of great importance in establishing the neurobiological basis of diagnostic and classification systems. Endophenotypes can be neurophysiologic, biochemical, neuroanatomical, cognitive, and neuropsychological measures. To be an endophenotype, it must fulfill some criteria: associate with the disease, heritable, stable or state-independent, cosegregate in the family, endophenotypes should have a higher rate in nonpsychotic relatives than in general population. The paper introduced the concept of endophenotype, illustrated its rationale, advantages and usefulness, and the criteria that must be fulfilled, then take three common psychiatric diseases as examples to demonstrate the research development of endophenotypes, e.g., response inhibition and working memory as endophenotypes of attention deficit/hyperactivity disorder, attention, verbal memory and working memory as endophenotypes of schizophrenia and depression. At last, it points out the future directions of endophenotype research.

**Key words:** endophenotype, psychiatric disease, rationale, criteria, cognitive.