

执行功能与注意缺陷多动障碍

王勇慧 周晓林 王玉凤 杨炯炯

执行功能是指个体在实现某一特定目标时,以灵活、优化的方式控制多种认知加工过程协同操作的认知神经机制^[1]。对执行功能的研究是当前认知神经科学研究的前沿问题之一。近年来,不断有来自临床观察和试验研究的证据,支持注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)患者在执行功能方面存在某些障碍。1997 年美国学者 Barkley 提出了解释 ADHD 执行功能的神经心理模型,使研究者们进一步关注执行功能与 ADHD 之间的关系。现就执行功能的类型、相应的行为研究范式、脑机制及有关 ADHD 执行功能的理论模型,以及当前关于 ADHD 执行功能研究的焦点问题及主要成果等进行综述。

一、执行功能的主要类型及脑机制

现已得到普遍认可的执行功能的类型包括下面几个方面:(1)注意和抑制。即注意与任务相关的信息和加工过程,同时抑制无关信息。(2)任务管理。指在加工复杂任务时,将注意在不同任务中进行切换。(3)工作记忆。对信息进行暂时的存储和操纵。(4)计划。规划目标行为的加工序列。(5)监控。更新和检查工作记忆的内容,以决定下一步加工序列^[1,2]。

执行功能的完成,可能依赖前额叶皮层与其他皮层及皮层下区域之间动态的交互作用^[3]。被认为与执行功能有关的脑结构有,包括背外侧前额叶皮层、眶额叶、前扣带回和基底神经节等在内的额叶—纹状体环路,以及小脑等^[4,5]。然而在不同的执行功能中,所依赖的脑区各有侧重。如在注意和抑制加工过程中,主要需要前扣带回的激活,背外侧前额叶皮层也有不同程度的参与;在反应抑制过程中,主要有背外侧前额叶皮层的活动;而任务管理则需要背外侧前额叶皮层和前扣带回的激活,但前扣带回不占优势;在完成对任务的监控时,有右侧背外侧前额叶皮层的激活等^[1]。更确切地讲,不同的执行功能是脑的不同区域协同操作的结果。

小脑执行功能的研究是近年来认知神经科学所取得的一个新进展。对小脑损伤患者的神经心理研究显示,这些患者在许多通常认为与额叶关系紧密的执行功能诸方面都表

现出缺失^[4];对 ADHD 儿童的脑结构成像研究也显示,患儿的小脑蚓部体积小于正常对照组儿童^[6]。

二、ADHD 与执行功能障碍

脑结构和功能成像的研究显示,ADHD 患者的额叶—纹状体环路与正常群体之间存在差异^[5]。ADHD 患者是否具有执行功能障碍,执行功能障碍与其临床症状之间有何关系,以下几种解释 ADHD 功能缺损的理论模型应运而生。

1. 有关 ADHD 执行功能的理论模型:目前大致有两个,一个是 Barkley 在 1997 年提出的执行功能的神经心理模型;另一个是 Sergeant 等在 2000 年提出的认知—能量模型。Barkley^[7]的理论模型,将行为抑制定义为 ADHD 的最根本缺损,并指出可将 ADHD 的三种核心症状——注意分散或不能维持注意、冲动性、多动性描述为行为抑制的不同类型。由 ADHD 的抑制障碍进而导致了四个主要执行神经心理功能的缺损,如工作记忆、情感/动机控制、语言内化和重构(引起新异选择反应的能力)。Barkley 还提出行为抑制主要有三个相互联系的加工过程,即抑制对一个事件原先的优势反应、终止一个正在进行的反应和干扰控制。而 Sergeant 等^[8]则认为,认知—能量模型可能更能恰当地描述 ADHD 的功能缺损。该模型由三级水平构成:最低一级包括编码、中央加工和反应(运动)结构;第二级由三个能量库(即唤醒、激活和作用力)组成;第三级是管理或执行功能系统。认为 ADHD 患者在第一级水平的编码和中央加工过程中没有缺损,但在反应(运动)结构上却有缺损表现。在第二级水平上,ADHD 的主要缺损在激活库,在一定程度上也与作用力库相关。从本质上讲,这个模型认为 ADHD 最重要的缺损是能量因素,是在能量的维持和资源分配上发生缺损,并由此产生了不能抑制行为这个二级症状。

以上这两个模型都提到了 ADHD 存在抑制功能的缺损,但争论的焦点是,抑制究竟在障碍中占据怎样的地位,是核心还是边缘,抑制是否能解释 ADHD 的主要临床症状,这些是研究者们近来普遍关注并力图解决的问题。

2. 关于研究 ADHD 执行功能的行为试验方法:在行为水平上考察被试者的执行功能,一般会根据不同的研究目的而相应地采用不同的试验任务。在考察注意控制的执行加工能力时,通常采用的是 Stroop 测验或 Stroop 测验的各种变式;另一个是 Luria 的手游戏(1964),即要求被试者做出一个与试验实施者不同的动作。在这个任务中,被试者要同时注意试验实施者的动作,并抑制模仿主试者的趋势。在检验反应抑制的能力时,采用的研究范式包括反应/不反应任务

基金项目:国家攀登计划资助项目(95-专-09);国家自然科学基金资助项目(30070260);教育部博士点基金资助项目(99000127);科学技术重点项目基金资助项目(01002);人文社会科学重点研究基地重大项目基金资助项目;高等学校骨干教师基金资助项目

作者单位:100871 北京大学心理学系(王勇慧、周晓林、杨炯炯),北京大学精神卫生研究所(王玉凤)

(Go/NoGo task)、停止信号任务(Stop Signal task)和眼动任务等^[1,2]。最能体现被试者任务管理能力的试验方法是双作业任务,要求被试者迅速、准确地在两个不同任务中切换注意。比如,可以在屏幕上呈现一系列数字,要求被试者对第 1 个数加 3,而对第 2 个数减 3,对第 3 个数再加 3,对第 4 个数再减 3,依次往复。在检验复杂任务的任务管理时,例如定势转换,则可使用威斯康星卡片分类任务(WCST)。因为完成这个任务也要求被试者能适当地将注意从一个特定的刺激范畴转换到另一个范畴中去^[1]。此外,N-back 测验的范式及 Jacoby 记忆的变式,被普遍用来考察包括监控等执行加工在内的工作记忆;河内塔(TOH)和伦敦塔(TOL)测验用来检测计划及解决问题的能力等^[2,5]。

3. 当前 ADHD 执行功能研究的主要问题:从当前关于 ADHD 执行功能的各种研究报告中可以看出,研究的问题主要集中在以下几个方面:(1)抑制功能缺损是否为 ADHD 的普遍特征。Barkley^[7]曾指出,抑制不能是区分 ADHD 症状与其他症状的核心,而 ADHD 正是与抑制缺陷有关的不能延迟反应的结果。为了证明其理论模型的有效性,研究者们围绕 ADHD 抑制功能进行了大量的研究。结果大都证实,ADHD 患者具有抑制功能缺损^[9-13]。比如,有研究显示,在完成停止信号任务中,对照组无论是在抑制反应概率,还是在平均反应时上都优于 ADHD 儿童组(6~12 岁的男孩),证明 ADHD 男孩具有抑制功能缺陷^[9]。事件相关电位(ERPs)的研究也证实,健康儿童的右额叶区在对所有停止信号产生的 N₂₀₀波幅,以及对所有反应刺激产生的 P₃₀₀波幅都明显大于 ADHD 儿童组^[10]。在一组对成人 ADHD 患者中进行的包括 Stroop、抑制控制及 N-back 在内的六项执行功能的测验中,同样也发现了抑制功能的缺陷^[11]。近期又有一项采用眼动技术的研究证明,与精神分裂症患者不同,ADHD 患者工作记忆缺损轻于抑制功能缺损^[12]。此外,采用功能性核磁共振技术(fMRI)也显示,ADHD 患者(成人)在完成 Stroop 变式任务时,未能激活前扣带回皮层^[13];而前扣带回皮层对完成注意和抑制的执行加工非常重要。现有研究结果普遍提示,ADHD 患者具有抑制功能障碍。但是抑制功能在不同类型的 ADHD 患者中的特点如何,还缺乏一致性的试验验证。(2)抑制功能缺损是否是 ADHD 的特有特征。研究的结果是否定的。例如,Oosterlaan 等^[14]以 ADHD、精神分裂症、焦虑症和正常儿童为对象,采用变化任务(即在接收到停止信号时,要求被试者抑制正在进行的反应,同时发出一个新的反应),考察被试者的反应抑制和反应重启的能力;结果显示并非只有 ADHD 患者在反应抑制和反应重启方面受损。Overtom 等^[15]以 ADHD 儿童和与其年龄相匹配的正常儿童为对象,对注意、抑制以及冲动性等问题进行了系统的研究,同时考察了行为反应与 ERPs 之间的关系;发现所有被试者额叶的 N₂波幅,在非靶刺激(需要抑制反应)中均高于靶刺激,其中只有伴对抗挑衅性行为障碍的 ADHD 儿童的 N₂波幅与正常组之间的差异有显著性。(3)抑制功能缺损是否是 ADHD 最

根本的缺损。比较有代表性的一项研究是采用任务切换范式,对 ADHD 儿童与正常儿童的任务管理能力进行比较^[16];结果显示,ADHD 儿童较正常儿童需要更长的时间完成任务切换,反映出 ADHD 执行控制的缺损。而完成任务切换的时间延长,主要是由抑制加工的缺损所导致。这是因为 ADHD 儿童在协调双重任务中的困难,主要是由任务的不匹配性造成的(如报告数字“3”或“1,1,1”的个数等)。这种结果恰与抑制缺损为核心的模型相一致。尽管上述试验结果为以抑制缺损来解释 ADHD 的功能缺损提供了一定的支持,但更多的试验证据还有待收集。(4)执行功能测验对 ADHD 临床诊断的适用性如何。在诸多研究中,涉及 TOL 和流畅性(Fluency)测验(通常包括词语、语义、图案和动作等)的研究较有特色。Culbertson 等^[17]通过对 TOL 测验的研究结果认为,此项测验可作为一种标准的评估儿童执行功能的方法,并能比较稳定地将 ADHD 儿童从正常儿童中区分出来。Cohen 等^[18]的研究显示,单纯 ADHD 儿童在词语流畅性任务上与正常儿童并没有显著差别,但在有语音阅读障碍的儿童中表现出与正常群体间的差距。在以往研究中,ADHD 儿童出现成绩受损,很可能是因为所研究的 ADHD 患儿本身伴有语音阅读障碍的结果。然而,Sergeant 等^[5]对近 10 年来有关几种主要障碍儿童(包括 ADHD、孤独症、对抗行为及抽动症等)的执行功能的研究进行了分析,认为 Stroop、工作记忆、WCST、TOL 和流畅性等测验都存在一个特异性问题,即如何使用这些测验将 ADHD 从其他障碍和正常儿童中有效的区分出来。ADHD 与其他障碍儿童在这些测验上的差异还有待更为深入的比较分析。

综上所述,执行功能的缺损目前已成为对 ADHD 患者认知神经功能研究的主流问题。这些缺损尤其是抑制功能的缺损,已在各种试验任务中得到证实。然而抑制功能缺损是否是 ADHD 患者最根本的缺损,以及抑制功能缺损在多大程度上能解释 ADHD 的症状表现等,这些都是有待进一步验证的问题。对这些问题的研究不仅能推动 ADHD 研究理论的深化,对临床诊断和治疗也有深远的意义。

参 考 文 献

- 1 Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res*, 2001, 39:147-165.
- 2 Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 1999, 283:1657-1661.
- 3 Carpenter PA, Just MA, Reichle ED. Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10: 195-196.
- 4 Karatekin C, Lazareff JA, Asarnow RF. Relevance of the cerebellar hemispheres for executive functions. *Pediatr Neurol*, 2000, 22:106-112.
- 5 Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Behav Brain Res*, 2002, 130:3-28.
- 6 Berquin PC, Geddes JN, Jacobsen LK, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*, 1998, 50:1087-1093.
- 7 Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 1997,

- 121:65-94.
- 8 Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, 24:7-12.
 - 9 Rubia K, Oosterlaan J, Sergeant JA, et al. Inhibitory dysfunction in hyperactive boys. *Behav Brain Res*, 1998, 94:25-32.
 - 10 Pliszka SR, Liotti M, Woldorff MG. Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biol Psychiatry*, 2000, 48:238-246.
 - 11 Vassileva JL, Vongher JM, Fischer M, et al. Executive function deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Biol Psychiatry*, 2000, 47:S130.
 - 12 Ross RG, Harris JG, Olincy A, et al. Eye movement task measures inhibition and spatial working memory in adults with schizophrenia, ADHD, and a normal comparison group. *Psychiatry Res*, 2000, 95:35-42.
 - 13 Bush G, Frazier JA, Rauch SL, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 1999, 45:1542-1552.
 - 14 Oosterlaan J, Sergeant JA. Response inhibition and response re-engagement in attention-deficit/hyperactivity disorder, disruptive, anxious and normal children. *Behav Brain Res*, 1998, 94:33-43.
 - 15 Overtom CC, Verbaten MN, Kemner C, et al. Associations between event-related potentials and measures of attention and inhibition in the Continuous Performance Task in children with ADHD and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998, 37:977-985.
 - 16 Cepeda NJ, Cepeda ML, Kramer AF. Task switching and attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 2000, 28:213-226.
 - 17 Culbertson WC, Zillmer EA. The tower of London^{DX}a standardized approach to assessing executive functioning in children. *Arch Clin Neuropsychol*, 1998, 13:285-301.
 - 18 Cohen MJ, Morgan AM, Vaughn M, et al. Verbal fluency in children: developmental issues and differential validity in distinguishing children with attention-deficit hyperactivity disorder and two subtypes of dyslexia. *Arch Clin Neuropsychol*, 1999, 14:433-443.

(收稿日期:2002-01-21)
(本文编辑:刘宏林)

病例报告

药源性多发性周围神经损害三例

韦德会 梁剑辉 韦盛中 周干 唐毓鸿

例 1 男,49 岁。因精神分裂症复发于 1997 年 3 月 12 日第 3 次入本院。体检及神经系统检查无特殊,给予氯氮平 250 mg/d 治疗。1998 年 1 月出现双下肢从远端起麻木无力,胀痛,小腿肌肉松弛,轻度萎缩,膝以下痛,触觉减退,步履缓慢。当时氯氮平为 150 mg/d。考虑为氯氮平所致周围神经性损害。即改为舒必利 0.4 g/d,口服维生素 B₁、维生素 B₆,肌注维生素 B₁0.1 g,B₁₂500 μg/d,注射 1 个月;隔 15 天进行第 2 个月的治疗,共 3 个月。治疗后麻木减轻,袜套感不明显,能小跑,但剧烈运动不能。2002 年 1 月 16 日肌电图示:周围神经性损害。

例 2 男,52 岁。因精神分裂症复发于 1993 年 11 月 13 日第 2 次入院。经氯丙嗪治疗(最高剂量为 375 mg/d)于 1994 年 11 月 25 日诉四肢麻木、胀痛。查双侧肘及膝以下痛,触觉减退,运动受限,肌张力稍高,无肌萎缩。考虑为氯丙嗪所致周围神经受损(当时氯丙嗪为 200 mg/d)。即改为舒必利 0.4 g/d,治疗方法同例 1。疼痛消失,其他症状明显减轻,但剧烈运动仍不行。因精神分裂症复发,舒必

利加量至 1.2 g 无效,改用氯氮平 200 mg/d。虽症状控制,但以上神经损害症状加重,走路似鸭步样。氯氮平减至 100 mg/d,并重复上述治疗。但除胀麻感减轻外,其他症状无改善。2002 年 1 月 17 日脑电图示:周围神经性损害。

例 3 男,31 岁。因精神分裂症复发于 1996 年 5 月第 1 次入院。体检及神经系统检查无异常。予氯丙嗪治疗(最高剂量 450 mg/d)。1997 年 6 月诉双足麻木,当时氯丙嗪为 150 mg/d。查双下肢稍苍白,膝以下痛,触觉减退,小腿肌松弛,张力下降。经神经科专家会诊为药源性周围神经炎。按例 1 方法给 B 族维生素,并肌注胞磷胆碱 0.2 g/d 1 个月,疼痛消失,其他症状明显减轻。因精神分裂症反复,用氯普噍吨及氯丙嗪治疗使神经受损症状加重,并累及上肢,肘和膝以下有明显的手套和袜套感,步态欠稳,大小鱼际肌轻度萎缩,呈对称性,以远端为重。即改奋乃静 8 mg/d,继续上述 B 族维生素治疗,口服哌甲酯 20 mg/d,共 45 天,同时加强功能锻炼。3 个月后功能基本恢复,但剧烈运动仍困难。因已出院,未能作肌电图检查。

作者单位 547016 广西河池地区复退军人医院精神科(韦德会、梁剑辉、韦盛中、唐毓鸿);广西河池地区人民医院肌电图室(周干)

(收稿日期:2002-04-15)
(本文编辑:刘宏林)