doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.15.042

・火理学・

失匹配负波相位差范式探新:波幅与刺激差异的关系研究*

王亚培 戴 红 李雨繁 黃 微 张玉婷 刘旭峰⁴ (空军军医大学军事医学心理系基础心理学教研室 陕西 西安 710032)

摘要 目的:考察失匹配负波(Mismatch Negativity, MMN)相位差范式的波幅与刺激差异的关系,探求具有最大波幅的相位差,为 提高 MMN 的效应量提供理论基础。方法:随机选取 25 名大学生,通过听觉 oddball 范式呈现刺激,其中标准刺激左右声道的相 位差为 0°,偏差刺激的相位差分别为 2.63°、45°、90°、135°、180°;取 Fz、FCz 和 Cz 点的平均波幅进行重复测量方差分析。 结果:剔除异常数据后剩余被试 24 人;刺激差异的主效应显著(P<0.01),当相位差为 180°、135°和 90°时,波幅显著大于 2.63°和 45°(P<0.05),但 2.63°和 45°之间差异不显著(P>0.05),90°之后差异也不显著(P>0.05)。结论:MMN 相位差范 式的波幅在 0°~90°范围内随刺激差异增大而增大,之后趋于稳定;当相位差为 180°时波幅最大,可能是该范式的最佳设置。 关键词:失匹配负波:相位差;波幅:刺激差异

中图分类号:B845 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)15-2984-05

Study on the Relationship between the Amplitude of Mismatch Negativity and the Stimuli Deviation in Interaural Phase Differences*

WANG Ya-pei, DAI Hong, LI Yu-fan, HUANG Wei, ZHANG Yu-ting, LIU Xu-feng[△]

(Department of Basic Psychology, School of Military Medical Psychology, Airforce Medical University of PLA, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: Exploring the relationship between the amplitude of mismatch negativity(MMN) and the stimulus deviation in interaural phase differences (IPD) to find out the IPD with the greatest amplitude, and lay a theoretical foundation for improving the effect size of MMN. **Methods:** The average amplitude in Fz, FCz and Cz was obtained from 25 randomly selected college students and analyzed with repeated measurement analysis of variance. The stimuli was present by the rule of auditory oddball paradigm, in which the IPD of standard stimuli was 0°, and that of the deviant stimuli was 2.63° , 45° , 90° , 135° , 180° respectively. **Results:** There were 24 subjects left after outlier rejection. The main effect of stimuli deviation was significant (P < 0.01). The average amplitude of the IPD of 180°, 135° and 90° was significantly larger than that of 2.63° and 45° (P < 0.05). But the difference between 2.63° and 45° was not statistically significant (P > 0.05). The difference between 180° , 135° and 90° was not statistically significant again (P > 0.05). Conclusion: The amplitude of IPD MMN mounts up with increasing stimuli deviation in the range of 0° to 90° , and then plateaus out. 180° is likely to be the optimal IPD of deviant stimulus for its greatest amplitude.

Key words: Mismatch negativity; Interaural phase difference; Amplitude; Stimuli deviation

Chinese Library Classification(CLC): B845 Document code: A Article ID: 1673-6273(2019)15-2984-05

前言

失匹配负波(mismatch negativity, MMN)是一种反映大脑 自动化加工能力的事件相关电位 (event-related potential, ERP),当声音刺激序列(标准刺激)中出现可觉察的变化(偏差 刺激)时,大脑便会自动产生反应^[1]。偏差刺激可以是频率、强度 等简单偏差,也可以是相位差(interaural phase difference)等复 杂偏差,当前研究中使用较多的是前者四。

MMN 是精神分裂症的生物标记之一^[53],但 Meta 分析发 现在精神分裂症的首次发病人群和高危人群中,简单范式的效 应量都不大^[67]。当前,探索新的较为理想的范式已成为临床研 究中亟待解决的问题^[8]。而相位差范式是一个值得尝试的研究 方向。Matthews 等人的研究发现当偏差刺激与标准刺激的差异 较小时(偏差刺激左右声道的相位差为 2.63°,标准刺激为

^{*}基金项目:"十三五"军队后勤科研计划重点项目(BWS16J012) 作者简介:王亚培(1987-),硕士研究生,主要研究方向:精神障碍评估, E-mail: wangyapei2006@163.com △通讯作者:刘旭峰(1971-),博士生导师,教授,主要研究方向:心理选拔与精神障碍评估, E-mail: Illfmmu@fmmu.edu.cn,电话:029-84711611 (收稿日期:2019-02-27 接受日期:2019-03-23)

0°),即可在精神分裂症患者中发现大的效应量^[9,10]。但需要注 意的是,Matthews 等人认为 MMN 的波幅与刺激差异成反比 (这可能是其选择较小相位差的原因)。而以往简单范式的研究 表明,一定范围内波幅随刺激差异增大而增大,在健康群体中 尤为如此^[11-15]。同时健康群体中波幅越大,在和患者的对照中效 应量也越大^[10,14,16,17]。因此,在检验相位差范式在首次发病人群 和高危人群中的效应量之前,先理清波幅与刺激差异的关系, 找到具有最大波幅的相位差是很有必要的。

材料与方法

1.1 研究对象

本研究采用被试内设计,随机选取空军军医大学本科和研究生学员 25 人,其中男生 20 人,女生 5 人。年龄范围在 20~ 32 岁之间。所有被试均已通过《中国人民解放军院校招收学员 体格检查标准》,排除:0 严重躯体疾病或酒精等物质滥用史; 0 其他精神或神经系统疾病史;0 头部创伤史;0 家族精神疾 病史;0 听力障碍。所有被试均在了解实验目的和内容的前提 下签署了知情同意书。本研究已获得空军军医大学第一附属医 院伦理委员会审批(批件文号:KY20182047-F-1 号),并通过中 国临床试验注册中心审核(注册号:ChiCTR1800019761)。

1.2 刺激材料

采用 Adobe Audition CC 2018 生成 50 ms、600 Hz、75 dB SPL(10 ms 上升 / 下降时间)的纯音,刺激间隔(stimulus onset asynchrony)为 550 ms,通过 Hifiman RE-600 入耳式耳机同时 输入两耳。标准刺激左右声道间的相位差为 0°;偏差刺激的 相位差从 2.63°~180°不等(由正 / 余玄波的解析式可知,同 频率声波的相位差以 180°为周期)。实验采用 oddball 范式, 分两个组块(block)进行,每个组块刺激总数均为 1000 个,其 中标准刺激占 70%,偏差刺激分为 3 种,各占 10%。组块 A 的 偏差刺激为 2.63°、90°、180°; 组块 B 的偏差刺激为 45°、 90°、135°。90°重复出现,一方面是为了进行对比,以检验所 在组块不同是否会对刺激造成影响;另一方面,也使得两组中 标准刺激的数量相等。为平衡顺序效应和记忆效应,两组块通 过随机数字表交替进行,且间隔至少 10 分钟。刺激通过 E-prime 2.0 以伪随机方式呈现,前 30 个刺激为标准刺激,之后 每个偏差刺激前至少有两个标准刺激⁽¹⁸⁾。

1.3 实验流程

本实验在密闭的电生理实验室内进行。被试进入实验室后 先用温水清洁头皮,去除油脂,而后佩戴电极帽,涂抹电极膏。 准备完毕后让被试坐在舒适的靠背椅上,观看自选的配有字幕 的默片,同时要求其忽略声音刺激。

1.4 数据采集与分析

实验设备为 Neuroscan Amps 放大器,使用基于国际 10-20 系统的 32 导电极帽采集被试的连续脑电。参考电极为鼻尖,同 时在左眼眶上下及两眼外眦 1 cm 左右记录垂直和水平眼电。 采集方式为 DC,带宽为 0~200 Hz,采样率为 1000 Hz。实验中 Fz、Cz、FCz 等中央电极的阻抗均在 5 kΩ 以下,其余电极在 10 kΩ 以下。数据离线分析通过 EEGlab 14.1 和 letswave 7.0 工具包进 行,滤波设置为 butterworth 4 阶滤波,带通为 0.1~20 Hz。分段 时间为 -100~450 ms,基线为刺激前 100 ms。叠加平均前将波 幅超过± 75 μV 的成分剔除,并以双侧乳突的平均值为基准进 行重参考⁽⁹⁾。MMN 通过偏差刺激的 ERP 减去标准刺激的 ERP 得到。

1.5 统计学处理

根据总平均图及相关文献^{II8},本研究对Fz、FCz、Cz点的平 均波幅进行重复测量方差分析,时间窗口为80~210 ms;统计 软件为 SPSS 25.0,自由度矫正采用 Greenhouse-Geisser 法,事 后成对比较采用 LSD 法,显著性水平为0.05。25 名被试中有1 名因数据为异常值而被剔除。

2 结果

2.1 原始 ERP

如图 1 所示,A、B 两组的标准刺激与偏差刺激在 Fz、Cz 和 FCz 点均诱发出了 P1、N1、P2 等听觉成分。

2.2 MMN 的平均波幅比较

如图 2、表 1 所示,平均波幅随刺激差异增大而增大。刺激 差异的主效应显著(F=4.153, P=0.002, η_{p}^{2} =0.153),其中相位差 为 2.63°和 45°时,平均波幅差异不显著(P=0.735),但均显著 小于其他相位差(P<0.05);90°之后差异不显著(P>0.05)。 90°A 与 90°B的MMN波形一致,平均波幅差异不显著 (P=0.972)。电极的主效应也显著(F=4.918,P=0.012, η_{p}^{2} =0. 176);Fz处平均波幅最大,FCz次之,Cz最小,其中Fz与FCz 差异不显著(P=0.134),但均显著大于Cz(P<0.01)。刺激差异 与电极的交互不显著(F=0.440,P=0.815, η_{p}^{2} =0.019)。

3 讨论

本研究发现 MMN 相位差范式的波幅在 0°~90°范围 内随刺激差异增大而增大,之后趋于稳定。两组 90°不存在差 异,说明所在组块不同不会对刺激造成影响,波幅差异主要是 由相位差不同造成的。本研究结果与 Matthews 等人的假设相 反,但与以往简单范式的研究相同[11-14]。Sams 等人的研究中,当 刺激差异在 2~16 Hz 范围内变化时,波幅经历了从无到有,再 到增大的过程^[11]。Näätänen 等人的研究中,当刺激差异在 3~ 23 dB 以及 5~320 Hz 范围内变化时, MMN 波幅也逐渐增大[12,13]。 Javitt 等人的研究中, 当刺激差异在 20~3000 Hz 范围内变化 时,波幅先随刺激差异增大而增大,之后趋于稳定[4]。该现象也 与 MMN 的神经机制相符合。根据 "预测编码说 "(Predictive Coding hypothesis),预先出现的刺激会在脑中产生记忆痕迹, 大脑通过对其特征的分析形成对后续刺激的预测模型;当预测 发生错误时,模型即做出调整和更新,MMN 即是这一过程或 结果的反映[1,19]。因此,刺激差异越大,模型需要调整的幅度就越 大,MMN的波幅也就越大,一定程度之后趋于稳定。

本研究对于推进 MMN 在精神分裂症中的研究和应用具 有一定的理论意义。首先,Avissar 等人(2018)的 Meta 分析(简 单范式和复杂范式均包含在内)表明 MMN 的效应量与其在健 康群体中的波幅呈正相关^[10]。统计学上,效应量代表着两总体 的差异程度,其值越大就越容易将两个群体区分开来^[20]。本研 究发现当偏差刺激的相位差为 180°时,波幅显著大于 Matthews 等人使用的 2.63°,因此效应量也可能更大。这对于 提升 MMN 的筛查和诊断价值具有一定帮助。其次,关于精神 分裂症的一级亲属是否存在 MMN 的波幅缺陷,以往研究并不



Fig.1 Original ERP evoked by standard and deviant stimuli



Fig.2 MMN under different IPD conditions

一致。一级亲属是精神分裂症的基因高危人群,与健康人群相 比往往存在注意、记忆、言语、执行功能等方面的问题四。有研 究表明一级亲属的 MMN 波幅显著低于正常人[223],但是也有 研究发现差异并不显著^[24]。Earls 等人(2016)的 Meta 分析结果 显示虽然一级亲属的波幅显著降低(P<0.01),但效应量非常 微弱(Hedge'g=0.26)^[25]。此外,MMN 与症状的关系也需要进一 步探讨。Light 等人(2015)开展的一项超过 800 个被试的研究 发现 MMN 的波幅与阳性和阴性症状的相关性只有 0.08 和 0.1^[26]。Erickson 等人(2017)的 Meta 分析甚至发现 MMN 的效 应量与阳性和阴性症状的相关性都不显著(P>0.05)[27]。而这 样的结果是值得商榷的,仅以幻觉为例,该症状与 MMN 一样 都可以通过的 "预测编码说 "进行解释^[28,29], 而且都受 NMDA 受体的调节[2931],二者理论上应该是相关的,而且也确实有研究 发现 MMN 与幻觉显著相关^[32]。通过文献分析,发现这些研究 中使用的几乎都是简单范式,因此原因可能在于简单范式本身 不够灵敏,不足以反映深层次的大脑功能。相比之下,相位差范 式在行为学上即可检测到患者与正常人之间的差异。比如在利 用相位差判断声源方位的任务中,精神分裂症患者的正确率显 著低于健康组(P=0.009)^[9],在利用相位差提高信号检测能力的 任务上,患者也明显不如正常人(P=0.008)^[33]。因此相位差范式 也许可以弥补以往不足,为探讨 MMN 遗传性,揭示精神分裂 症的病理机制提供更有力的证据。

•	2987	
---	------	--

IPD 2.63°	Average amplitude			Pairwise comparison	
	Fz FCz -0.02± 1.18 0.01± 1.28	FCz	Cz 0.05± 1.30	<i>P</i> value	
		0.01± 1.28		45°	0.735
				90° A	0.037
				90° В	0.033
				135°	0.008
				180°	0.001
45°	-0.16± 0.93	-0.05± 0.95	-0.11± 0.90	90° A	0.013
				90° В	0.013
				135°	0.032
				180°	0.005
90° A	-0.78± 1.06	-0.74± 1.15	-0.64± 1.14	90° В	0.972
				135°	0.645
				180°	0.291
90° B	-0.78± 0.94	-0.76± 0.99	-0.66± 1.14	135°	0.626
				180°	0.219
135°	-0.94± 1.15	-0.88± 1.04	-0.79± 1.06	180°	0.475
180°	-1.11± 1.11	-1.14± 0.99	-1.02± 0.86		

表1 不同相位差条件下的平均波幅比较 ($x \pm s, \mu V, n=24$)

Table 1 Comparison for average amplitude under different IPD conditions ($x \pm s, \mu V, n=24$)

同时本研究也存在不足, MMN 的波幅通常在 0.5~5 μV 左右^[18], 而本研究中最大也未超过 2 μV, 其中原因可能在于标 准刺激与偏差刺激的比率过低(只有 0.7/0.1)。Sato 等人的研究 表明, 当标准刺激与偏差刺激比率为 0.7/0.3 时, 几乎没有 MMN 产生; 当比率增大到 0.95/0.05 时, 波幅逐渐增大^[17]。 Sonnadara 等人的研究也表明标准刺激与偏差刺激的比率越 大, MMN 的波幅就越大^[34]。因此后续应用中,应进一步提高二 者的比率。

MMN 作为一种反应认知功能障碍的指标^[3],在心理学、医 学等领域有着广泛的应用,但以往研究多局限于简单范式。未 来研究中应注重复杂范式的开发和应用,例如在声音中注入情 绪、语言等社会属性,以探索更高级的认知加工过程。另外 MMN 与基因的关系尚未引起足够的重视。比如胆囊收缩素 A 受体(cholecystokinin A receptor)基因与幻觉高度相关^[3],是精 神分裂症的危险因子^[37];Sirh11/Zcchc16 基因参与了注意、工作 记忆等认知功能^[38];补体受体 1 基因 (complement receptor 1 gene)的变异与老年认知功能的减退有关^[38,39];但这些基因与 MMN 有着怎样的联系,尚未有研究进行探讨。这也是后续工 作中需要着重研究的问题。

综上所述,本研究考察了 MMN 相位差范式的波幅与刺激 差异的关系,发现当相位差为 180° 时波幅最大,很可能是该 范式的最佳设置。接下来将在精神分裂症的首次发病人群和高 危人群中的检验该范式的效应量,以及进一步探讨与症状和基 因的关系,为推进 MMN 的临床应用提供理论依据。

参考文献(References)

- Fishman YI. The mechanisms and meaning of the mismatch negativity
 [J]. Brain Topogr, 2014, 27(4): 500-526
- [2] Michie PT, Malmierca MS, Harms L, et al. The neurobiology of MMN and implications for schizophrenia[J]. Biol Psychol, 2016, 116: 90-97

[3] Owens EM, Bachman P, Glahn DC, et al. Electrophysiological Endophenotypes for Schizophrenia[J]. Harv Rev Psychiatry, 2016, 24(2): 129-147

- [4] Näätänen R, Shiga T, Asano S, et al. Mismatch negativity (MMN) deficiency: A break-through biomarker in predicting psychosis onset[J]. Int J Psychophysiol, 2015, 95(3): 338-344
- [5] DiLalla LF, McCrary M, Diaz E. A review of endophenotypes in schizophrenia and autism: The next phase for understanding genetic etiologies [J]. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet, 2017, 175 (3): 354-361
- [6] Haigh SM, Coffman BA, Salisbury DF. Mismatch Negativity in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analysis [J]. Clin EEG Neurosci, 2017, 48(1): 3-10
- [7] Erickson MA, Ruffle A, Gold JM. A Meta-Analysis of Mismatch Negativity in Schizophrenia: From Clinical Risk to Disease Specificity and Progression[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(12): 980-987
- [8] Schall U. Is it time to move mismatch negativity into the clinic?[J]. Biol Psychol, 2016, 116: 41-46
- [9] Matthews N, Todd J, Budd TW, et al. Auditory lateralization in schizophrenia - Mismatch negativity and behavioral evidence of a selective impairment in encoding interaural time cues [J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(4): 833-844
- [10] Avissar M, Xie S, Vail B, et al. Meta-analysis of mismatch negativity to simple versus complex deviants in schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2018, 191: 25-34
- [11] Sams M, Paavilainen P, Alho K, et al. Auditory frequency discrimination and event-related potentials [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials, 1985, 62(6): 437-448
- [12] Näätänen R, Paavilainen P, Alho K, et al. Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain?[J]. Neurosci Lett, 1989, 98(2): 217-221

- [13] Tiitinen H, May P, Reinikainen K, et al. Attentive novelty detection in human is governed by pre-attentive sensory memory [J]. Nature, 1994, 372(6501): 90-92
- [14] Javitt DC, Grochowski S, Shelley A-M, et al. Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect, 1998, 108(2): 143-153
- [15] Horton J, Millar A, Labelle A, et al. MMN responsivity to manipulations of frequency and duration deviants in chronic, clozapine-treated schizophrenia patients[J]. Schizophr Res, 2011, 126(1-3): 202-211
- [16] Shelley AM, Silipo G, Javitt DC. Diminished responsiveness of ERPs in schizophrenic subjects to changes in auditory stimulation parameters: Implications for theories of cortical dysfunction [J]. Schizophr Res, 1999, 37(1): 65-79
- [17] Sato Y, Yabe H, Todd J, et al. Impairment in activation of a frontal attention-switch mechanism in schizophrenic patients [J]. Biol Psychol, 2003, 62(1): 49-63
- [18] Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 [J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(11): 1883-1908
- [19] Wacongne C. A predictive coding account of MMN reduction in schizophrenia[J]. Biol Psychol, 2016, 116: 68-74
- [20] 胡竹菁, 戴海琦. 心理学实验研究的效果大小 [J]. 心理学探新, 2017, 37(1): 70-77
- [21] Lepock JR, Mizrahi R, Korostil M, et al. Event-Related Potentials in the Clinical High-Risk (CHR) State for Psychosis: A Systematic Review[J]. Clin EEG Neurosci, 2018
- [22] Anıl Yağcıoğlu AE, Yıldız M, Şevik AE, et al. Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: A family study [J]. Schizophr Res, 2011, 130(1-3): 195-202
- [23] Lee SH, Sung K, Lee KS, et al. Mismatch negativity is a stronger indicator of functional outcomes than neurocognition or theory of mind in patients with schizophrenia [J]. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry, 2014, 48: 213-219
- [24] Kim M, Kim SN, Lee S, et al. Impaired mismatch negativity is associated with current functional status rather than genetic vulnerability to schizophrenia [J]. Psychiatry Res- Neuroimaging, 2014, 222(1-2): 100-106
- [25] Earls HA, Curran T, Mittal V. A Meta-analytic Review of Auditory Event-Related Potential Components as Endophenotypes for Schizophrenia: Perspectives from First-Degree Relatives [J].

Schizophr Bull, 2016, 42(6): 1504-1516

- [26] Light GA, Swerdlow NR, Thomas ML, et al. Validation of mismatch negativity and P3a for use in multi-site studies of schizophrenia: Characterization of demographic, clinical, cognitive, and functional correlates in COGS-2[J]. Schizophr Res, 2015, 163(1): 63-72
- [27] Erickson MA, Albrecht M, Ruffle A, et al. No association between symptom severity and MMN impairment in schizophrenia: A meta-analytic approach[J]. Schizophr Res Cogn, 2017, 9(May): 13-17
- [28] Horga G, Schatz KC, Abi-Dargham A, et al. Deficits in Predictive Coding Underlie Hallucinations in Schizophrenia [J]. J Neurosci, 2014, 34(24): 8072-8082
- [29] Brown HR, Frith CD, Friston KJ, et al. The Computational Anatomy of Psychosis[J]. Front Psychiatry, 2013, 4(May)
- [30] Rosburg T, Kreitschmann-Andermahr I. The effects of ketamine on the mismatch negativity (MMN) in humans - A meta-analysis[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(2): 1387-1394
- [31] Avissar M, Javitt D. Mismatch negativity: A simple and useful biomarker of N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)-type glutamate dysfunction in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2018, 191: 1-4
- [32] Knott VJ, Borracci G, Fisher DJ, et al. Effects of auditory hallucinations on the mismatch negativity (MMN) in schizophrenia as measured by a modified 'optimal' multi-feature paradigm [J]. Int J Psychophysiol, 2011, 81(3): 245-251
- [33] Matthews N, Todd J, Mannion DJ, et al. Impaired processing of binaural temporal cues to auditory scene analysis in schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2013, 146(1-3): 344-348
- [34] Sonnadara RR, Alain C, Trainor LJ. Effects of spatial separation and stimulus probability on the event-related potentials elicited by occasional changes in sound location [J]. Brain Res, 2006, 1071 (1): 175-185
- [35] Näätänen R, Sussman ES, Salisbury D, et al. Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction [J]. Brain Topogr, 2014, 27(4): 451-466
- [36] Zheng C, Fu Q, Shen Y, et al. Investigation of allelic heterogeneity of the CCK-A receptor gene in paranoid schizophrenia [J]. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet, 2012, 159 B(6): 741-747
- [37] 王薇, 崔海敏, 赵斌, 等. 胆囊收缩素及受体基因多态性与精神分裂症的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(9): 1641-1644
- [38] Furuse T, Yoshikawa M, Wakana S, et al. Cognitive Function Related to the Sirh11/Zcchc16 Gene Acquired from an LTR Retrotransposon in Eutherians[J]. PLOS Genet, 2015, 11(9): e1005521
- [39] Jukema JW, Stott DJ, Mooijaart SP, et al. Association of complement receptor 1 gene polymorphisms with cognitive function [J]. Physiol Genomics, 2017, 50(2): 102-103