

难治性抑郁症与首发未用药抑郁症患者 认知功能比较

郑朝盾^{1,2}, 陈映梅^{1,2}, 谭就维^{1,2}, 刘国雄^{1,2}, 蔡颖莲^{1,2}, 蓝晓凤^{1,2}, 周燕玲^{1,2*}

(1. 广州医科大学附属脑科医院, 广东 广州 510370;

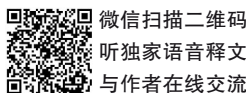
2. 广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心, 广东 广州 510370

*通信作者: 周燕玲, E-mail: zhouyily@aliyun.com)

【摘要】目的 探究难治性抑郁症患者与首发未用药抑郁症患者认知功能的差异, 并分析抑郁症临床症状严重程度与认知功能的关系, 为改善预后提供参考。**方法** 连续入组 2016 年 11 月–2019 年 12 月在广州市某医院门诊就诊的首发未用药抑郁症患者 119 例、难治性抑郁症患者 82 例, 并从社区招募 71 名健康人群作为健康对照组。采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (HAMD-17) 及汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评估被试的抑郁及焦虑症状, 采用精神分裂症认知功能成套测验共识版 (MCCB) 评估认知功能, 包括处理速度、工作记忆、语言学习与记忆、视觉学习与记忆。采用多元协方差分析比较三组认知功能的差异, 采用偏相关分析分别探索两组患者组内 HAMD-17、HAMA 评分与 MCCB 四个维度评分的关系。**结果** 难治性抑郁症组和首发未用药抑郁症组 MCCB 的处理速度、视觉学习与记忆评分均低于健康对照组, 难治性抑郁症组的工作记忆评分低于健康对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01); 难治性抑郁症组的处理速度、视觉学习与记忆评分均低于首发未用药抑郁症组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01)。偏相关分析结果显示, 两组患者同组内 HAMD-17、HAMA 评分与 MCCB 四个认知功能维度评分均无相关性 (P 均 > 0.05)。**结论** 与首发未用药抑郁症患者和健康人群相比, 难治性抑郁症患者的处理速度、视觉学习与记忆功能损伤更突出。而首发未用药抑郁症患者与难治性抑郁症患者, 认知功能缺陷与抑郁、焦虑严重程度无相关性。

【关键词】 重性抑郁障碍; 难治性抑郁; 认知功能; 首发

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210123001

Comparison of cognitive function in patients with treatment-resistant depression and drug-naïve first-episode major depressive disorder

Zheng Chaodun^{1,2}, Chen Yingmei^{1,2}, Tan Jiwei^{1,2}, Liu Guoxiong^{1,2}, Cai Yinglian^{1,2}, Lan Xiaofeng^{1,2}, Zhou Yanling^{1,2*}

(1. The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China;

2. Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou

510370, China

*Corresponding author: Zhou Yanling, E-mail: zhouyily@aliyun.com)

【Abstract】 Objective To explore the differences of cognitive function in patients with treatment-resistant depression and drug-naïve first-episode major depressive disorder, and to examine the relationship between severity of clinical symptoms and cognitive function, so as to provide references for prognosis improvement. **Methods** From November 2016 to December 2019, 119 patients with drug-naïve first-episode major depressive disorder and 82 patients with treatment-resistant depression in a hospital in Guangzhou were enrolled, meantime, another 71 healthy individuals recruited from the community were set as healthy control group. Clinical symptoms were assessed using Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA). Cognitive domains, including speed of processing, working memory, verbal learning and memory, and visual learning and memory were measured with the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). Multiple covariance analysis was used to compare the differences in cognitive function among three groups. Thereafter, partial correlation analysis was performed within patient groups to explore the relationship of HAMD-17/HAMA score with the four dimensions of MCCB. **Results** The speed of processing, visual learning and memory scores of treatment-resistant depression group and drug-naïve first-episode depression group were lower than

基金项目: 国家自然科学基金(项目名称: BDNF 介导海马神经重塑在氯胺酮治疗抑郁-疼痛共病种的作用研究, 项目编号: 81801343), 广东基础与应用基础研究基金(项目名称: 基于“犬尿酸-谷氨酸”通路探讨氯胺酮抗抑郁的作用机制, 项目编号: 2019A1515011366)

those of healthy control group, and the working memory score of the treatment-resistant depression group was lower than that of the healthy control group, with statistical significance ($P < 0.05$ or 0.01). The speed of processing, visual learning and memory scores of treatment-resistant depression group were significantly lower than those of drug-naive first-episode depression group ($P < 0.05$ or 0.01). Partial correlation analysis within patient groups found that HAMD-17/HAMA total score had no correlation with the four dimensions of MCCB ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with drug-naive first-episode major depressive disorder patients and healthy controls, the impairments of speed of processing, visual learning and memory are more severe in patients with treatment-resistant depression. Moreover, the cognitive function impairment in patients with drug-naive first-episode major depressive disorder and treatment-resistant depression has no correlation with the severity of depressive and anxious symptoms.

【Keywords】 Major depressive disorder; Treatment-resistant depression; Cognitive function; First-episode

抑郁症是最常见的精神障碍,全球抑郁症患病人数达 3.5 亿^[1]。我国流行病学调查显示抑郁症终生患病率为 6.9%^[2]。抗抑郁药物是治疗抑郁症的首选方案,但是仍有约 30% 患者经过规范抗抑郁治疗后无明显改善,成为难治性抑郁症患者^[3]。难治性抑郁症可导致高致残率、高自杀率、高死亡率,对患者个人、家庭及社会造成严重危害。认知功能受损是抑郁症的一个核心症状,抑郁症患者存在不同程度的记忆力、注意力、理解能力及执行能力等功能下降,尤其是慢性化或者反复发作的患者认知功能损害明显^[4]。

既往研究显示,难治性抑郁症患者的抽象概括、概念转换、抑制能力、问题解决明显差于非难治性抑郁症患者和健康对照组^[5-7],上述研究中的非难治性抑郁症患者多为非首发或目前在服用抗抑郁药或曾用抗抑郁药的抑郁症患者,不能排除病程、抗抑郁药等对认知功能的影响。其中一项研究分析了难治性抑郁患者和首发未用药抑郁症患者认知功能的差异,但该研究主要关注的认知功能维度为执行功能^[5]。根据既往研究报道,处理速度、工作记忆、学习记忆等也是常见的抑郁障碍患者认知功能受损的维度^[8],因此,本研究着重探究难治性抑郁症、首发未用药抑郁症患者及健康人群在处理速度、工作记忆、语言学习与记忆、视觉学习与记忆方面的认知功能差异,并分析上述维度认知功能与抑郁症状、焦虑症状的关系,旨在进一步了解难治性抑郁症患者认知功能特点,为临床采取干预措施改善功能预后提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2016 年 11 月-2019 年 12 月在广州某医院门诊就诊的首发未用药抑郁症患者及难治性抑郁症患者。纳入标准:① 18~65 岁;② 符合《精神障碍

诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)诊断标准的重性抑郁障碍患者,由具有 5 年以上临床经验的精神科医师使用 DSM-IV 患者版的结构化临床定式访谈进行诊断;③ 汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)评分 ≥ 17 ;④ 首发未用药抑郁症患者定义为首次抑郁发作,病程 ≤ 2 年,且从未服用精神科药物者;⑤ 难治性抑郁症患者定义为曾经服用至少两种不同种类的抗抑郁药足剂量足疗程治疗无效者(足剂量是指最大推荐剂量的 2/3 以上,足疗程是指足剂量治疗 4 周以上,慢性抑郁症需要治疗 8 周以上)^[9]。排除标准:① 患有其他重性精神障碍;② 有神经系统疾病史;③ 目前患有严重不稳定的躯体疾病;④ 无法理解和完成认知功能测试。符合入组标准且不符合排除标准的首发未用药抑郁症患者共 147 例、难治性抑郁症患者共 102 例,其中 28 例首发未用药抑郁症患者和 20 例难治性抑郁症患者认为没必要参与评估、评估时间长等原因拒绝入组。最终共 119 例首发未用药抑郁症患者和 82 例难治性抑郁症患者入组并完成评估。

面向广州社区招募健康人群。由具有 5 年以上临床经验的精神科医师使用 DSM-IV 非患者版的结构化临床定式访谈进行筛选。纳入标准:① 年龄 18~65 岁;② 临床症状、体征及相关辅助检查显示身体健康;③ 入组时 HAMD-17 评分 < 7 分,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxious Scale, HAMA)评分 < 7 分。排除标准:① 有个人或者家族精神病史;② 无法理解和完成认知功能测试。从招募人群中选择与本研究纳入的抑郁症患者性别、年龄、受教育年限匹配的健康人群 71 名作为健康对照组。本研究经过广州医科大学附属脑科医院伦理委员会审核批准[伦理审批号:(2016)第(030)号],所有被试均签署知情同意书。

1.2 评定工具

采用自编问卷收集被试的年龄、性别、受教育年限、身高、体重、总病程等一般信息。

采用 HAMD-17 评定抑郁症状。共 17 个条目,大部分条目采用 0~4 分 5 级评分法,少数条目采用 0~2 级 3 级评分法。各条目评分之和为总评分,总评分越高表示抑郁症状越严重。

采用 HAMA 评定焦虑症状。共 14 个条目,采用 0~4 分 5 级评分法。各条目评分之和为总评分,总评分越高表示焦虑症状越严重。

采用精神分裂症认知功能成套测验共识版 (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB) 评估认知功能。目前尚未检索到 MCCB 在抑郁障碍人群中的信效度研究,但有较多研究将该量表应用于情绪障碍如抑郁症、双相情感障碍患者认知功能的评估^[10-12]。根据既往研究报道,处理速度、工作记忆、学习记忆等是常见的抑郁障碍患者认知功能受损的维度^[8]。本研究选取了 MCCB 其中 7 个测验评定认知功能:处理速度,包括连线测验、符号编码及语义流畅性 3 项分测验;工作记忆,包括字母数字序列及空间广度 2 项分测验;语言学习与记忆,即言语记忆分测验;视觉学习与记忆,即视觉记忆分测验。将各测验原始分转换为 T 分(均数为 50,标准差为 10),评分越高表示认知功能越好。

1.3 评定方法

被试入组后由筛选入组的医师在安静的心理测量室完成临床症状及认知功能评定,所有评定在同一天内完成,耗时约 45 min。主试在项目开始前进行统一培训,一致性检验良好,组内相关系数 (ICC) > 0.85。

1.4 统计方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析。计量资料组间比较采用两独立样本 *t* 检验或方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。三组认知功能比较采用多元协方差分析,协变量为一般资料、HAMA、HAMD-17 评分,多重比较以 Bonferroni 校正 *P* 值。分别对两组患者组内 HAMD-17 及 HAMA 评分与 MCCB 评分进行偏相关分析。在不同特征患者的症状及认知功能比较中,为了两亚组样本量较为均衡,年龄、总病程是根据患者组内的中位数进行分亚组。所有项目均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般资料

首发未用药抑郁症组、难治性抑郁症组及健康对照组年龄、体重指数、婚姻和工作情况差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01),难治性抑郁症患者组总病程长于首发未用药抑郁症组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 HAMD-17、HAMA 及 MCCB 评分比较

首发未用药抑郁症组、难治性抑郁症组及健康对照组 HAMD-17、HAMA、处理速度、工作记忆、视觉学习与记忆评分差异均有统计学意义 ($F=732.786$ 、 297.183 、 27.179 、 3.793 、 17.402 , $P < 0.05$ 或 0.01)。进一步两两比较显示,难治性抑郁症组和首发未用药抑郁症组的处理速度、视觉学习与记忆评分均低于健康对照组,难治性抑郁症组的工作记忆评分低于健康对照组 ($P < 0.05$ 或 0.01);难治性抑郁症组的处理速度、视觉学习与记忆评分均低于首发未用药抑郁症组 ($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 2。

表 1 研究对象一般资料比较

项 目	首发未用药抑郁症组 (<i>n</i> =119)	难治性抑郁症组 (<i>n</i> =82)	健康对照组 (<i>n</i> =71)	<i>F</i> / <i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	30.32±10.05	35.69±11.48	32.24±11.37	6.291	0.002
总病程(月)	12.52±8.76	93.53±83.70	-	65.282	<0.010
体重指数	20.73±3.03	22.69±3.44	22.62±4.70	9.627	<0.010
受教育年限(年)	12.32±3.26	11.93±3.60	11.76±2.43	0.894	0.410
性别[<i>n</i> (%)]					
男性	55(46.22)	40(48.78)	41(57.75)		
女性	64(53.78)	42(51.22)	30(42.25)	2.434	0.296
婚姻状况[<i>n</i> (%)]					
已婚	68(57.14)	39(47.56)	44(61.97)		
单身	51(42.86)	43(52.44)	27(38.03)	6.637	0.036
工作情况[<i>n</i> (%)]					
有工作	58(48.74)	34(41.46)	65(91.55)		
无工作	61(51.26)	48(58.54)	6(8.45)	46.108	<0.010
是否吸烟[<i>n</i> (%)]					
是	19(15.97)	13(15.85)	20(28.17)		
否	100(84.03)	69(84.15)	51(71.83)	5.091	0.078

2.3 认知功能与临床症状相关分析

偏相关分析结果显示,控制了年龄、体重指数后,两组患者组内HAMD-17及HAMA评分与MCCB四个认知功能维度评分均无相关性(P 均 >0.05)。

2.4 不同特征的患者 HAMD-17、HAMA 和 MCCB 评分比较

在首发未用药抑郁症患者中,女性HAMA评分($t=-2.632, P=0.010$)更高,吸烟患者HAMD-17评分

($t=-2.219, P=0.028$)更高,年龄 <27 岁者($t=2.466, P=0.015$)和已婚者($t=-2.043, P=0.043$)MCCB的处理速度评分更高。其他不同一般资料及临床特征的患者HAMD-17、HAMA和MCCB各维度评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表3。

在难治性抑郁症患者中,年龄 <35 岁的患者语言学习与记忆评分更高,差异有统计学意义($t=2.591, P=0.011$)。其他不同一般资料及临床特征的患者HAMD-17、HAMA和MCCB各维度评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表4。

表2 三组HAMD-17、HAMA和MCCB评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	HAMD-17评分	HAMA评分	MCCB评分			
			处理速度	工作记忆	语言学习与记忆	视觉学习与记忆
①首发未用药抑郁组($n=119$)	22.68±4.80	19.83±6.28	45.06±9.32	40.03±10.51	39.62±9.30	40.45±11.31
②难治性抑郁组($n=82$)	23.52±5.34	19.82±6.50	37.09±11.81	37.48±10.42	39.17±13.36	37.07±10.36
③健康对照组($n=71$)	0.33±0.61	0.32±0.78	48.86±9.90	42.14±10.47	49.30±9.52	47.30±10.22
F	732.786	297.183	27.179	3.793	22.303	17.402
P	<0.010	<0.010	<0.010	0.024	0.410	0.036
事后检验	① $>$ ③,② $>$ ③	① $>$ ③,② $>$ ③	③ $>$ ①,③ $>$ ②,① $>$ ②	③ $>$ ②	-	③ $>$ ①,③ $>$ ②,① $>$ ②

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表17项版;HAMA,汉密尔顿焦虑量表;MCCB,精神分裂症认知功能成套测验共识版

表3 不同特征的首发未用药抑郁症患者 HAMD-17、HAMA 和 MCCB 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	HAMD-17评分	HAMA评分	MCCB评分				
			处理速度	工作记忆	语言学习与记忆	视觉学习与记忆	
性别	男性($n=55$)	21.90±4.17	18.34±5.60 ^a	45.77±9.90	40.23±12.10	40.60±9.32	42.08±10.92
	女性($n=64$)	23.45±5.21	21.20±6.32	44.27±8.71	39.83±8.92	38.70±9.28	39.04±11.63
年龄	<27 岁($n=61$)	23.32±4.86	19.42±6.34	47.09±9.61 ^a	38.34±10.43	38.30±8.86	40.15±11.20
	≥ 27 岁($n=58$)	22.21±4.67	20.24±6.03	42.95±8.50	41.81±10.28	40.94±9.61	40.70±11.52
婚姻状况	单身($n=68$)	23.11±4.67	19.38±6.20	43.47±8.62 ^a	39.63±10.34	38.62±8.73	40.30±11.02
	已婚($n=51$)	22.28±4.90	20.42±6.04	47.04±9.76	40.63±10.67	40.90±10.03	40.62±11.92
是否吸烟	不吸烟($n=100$)	24.94±4.46 ^a	19.42±6.10	45.11±9.47	39.85±10.02	39.50±9.22	39.90±11.63
	吸烟($n=19$)	22.27±4.70	22.32±6.17	44.53±7.85	40.42±13.10	39.72±10.17	43.34±9.55
工作情况	有工作($n=61$)	22.29±5.09	19.71±6.14	46.52±8.65	41.48±10.75	40.81±9.32	41.52±11.07
	无工作($n=58$)	23.18±4.49	19.92±6.19	43.52±9.66	38.57±10.07	38.38±9.20	39.44±11.57
受教育年限	≤ 12 年($n=68$)	22.97±5.09	19.53±5.83	45.09±10.36	39.76±11.42	40.18±9.34	40.81±12.43
	>12 年($n=51$)	22.45±4.38	20.19±6.58	40.29±9.11	40.29±9.11	38.75±9.27	39.98±9.76
总病程	≤ 6 月($n=64$)	22.69±4.85	19.92±6.37	44.55±10.28	40.36±10.54	39.25±10.67	40.25±11.73
	>6 月($n=55$)	22.81±4.76	19.69±5.93	45.49±7.99	39.56±10.45	39.93±7.48	40.69±10.95

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表17项版;HAMA,汉密尔顿焦虑量表;MCCB,精神分裂症认知功能成套测验共识版;^a $P<0.05$

表4 不同特征的难治性抑郁症患者 HAMD-17、HAMA 和 MCCB 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	HAMD-17评分	HAMA评分	MCCB评分				
			处理速度	工作记忆	语言学习与记忆	视觉学习与记忆	
性别	男性($n=40$)	22.89±4.58	18.98±6.39	38.65±11.99	38.95±11.03	38.68±13.29	37.53±11.43
	女性($n=42$)	24.17±5.86	20.64±8.37	35.55±11.57	36.02±9.72	39.67±13.66	36.71±9.34
年龄	<35 岁($n=43$)	23.40±5.42	18.76±7.59	35.32±10.03	36.80±10.29	43.14±12.92 ^a	35.73±10.66
	≥ 35 岁($n=39$)	23.74±5.15	21.02±7.24	39.01±13.38	38.24±10.57	35.70±13.03	38.81±9.83
婚姻状况	单身($n=39$)	23.71±5.47	18.85±8.26	36.69±11.62	37.26±11.54	36.87±13.33	36.03±9.71
	已婚($n=43$)	23.37±5.16	20.72±6.65	37.40±12.10	37.63±9.43	41.28±13.28	38.12±10.97

续表4:

组别	HAMD-17 评分	HAMA 评分	MCCB 评分				
			处理速度	工作记忆	语言学习与记忆	视觉学习与记忆	
是否吸烟	不吸烟(n=69)	23.56±5.32	19.79±7.60	37.06±12.56	38.33±10.21	39.10±14.01	37.93±10.14
	吸烟(n=13)	22.92±5.24	20.00±6.98	37.08±9.49	32.77±10.67	39.62±10.00	32.85±10.87
工作情况	有工作(n=34)	23.44±5.11	19.56±7.18	38.32±9.66	38.29±10.67	40.97±10.41	35.91±10.08
	无工作(n=48)	23.60±5.45	20.02±7.73	36.17±13.15	36.85±10.31	37.92±15.16	37.98±10.79
受教育年限	≤12年(n=46)	24.07±5.07	20.27±7.13	38.76±12.89	39.28±11.17	41.54±13.60	36.91±11.08
	>12年(n=36)	22.86±5.54	19.28±7.94	34.89±10.02	35.11±8.99	36.17±12.71	37.36±9.55
总病程	≤72月(n=44)	24.29±5.83	21.29±7.86	35.70±11.73	38.41±9.34	39.77±13.59	37.72±11.47
	>72月(n=38)	22.65±4.47	18.13±6.69	38.63±11.86	36.34±11.58	38.50±13.35	36.42±11.01

注: HAMD-17, 汉密尔顿抑郁量表 17 项版; HAMA, 汉密尔顿焦虑量表; MCCB, 精神分裂症认知功能成套测验共识版; *P<0.05

3 讨 论

本研究结果显示, 首发未用药抑郁症及难治性抑郁症患者的处理速度、视觉学习与记忆功能差于健康对照组; 难治性抑郁症患者工作记忆差于健康对照组; 与首发未用药抑郁症患者相比, 难治性抑郁症患者的处理速度、视觉学习与记忆功能受损更严重。另外, 首发未用药抑郁症及难治性抑郁症患者的认知功能受损与抑郁症状、焦虑症状严重程度无相关性, 其可能是抑郁症的独立症状。

认知功能受损是抑郁症的核心症状, 有研究认为抑郁症首次发作之前就存在认知功能下降^[13], 疾病持续时间及抑郁发作次数对认知功能影响较大^[14]。年龄与认知功能关系密切, 年龄大的患者比年龄小的患者认知功能更差, 本研究结果也提示年龄小于 27 岁的首发未用药抑郁症患者处理速度优于 27 岁以上的患者; 年龄小于 35 岁的难治性患者语言学习与记忆功能优于 35 岁以上的患者。Douglas 等^[15]研究显示, 抑郁症发病持续时间与听觉记忆、视觉记忆呈负相关; 抑郁发作次数与听觉记忆、视觉记忆、言语和视觉空间操作记忆等功能下降有关。难治性抑郁症患者治疗无效, 长时间存在抑郁症状, 可能与大脑持续性存在氧化应激、神经营养因子失衡、炎性因子水平失调有关^[16-18]。这些因素加速了神经元凋亡, 影响了神经元发生及存活, 对大脑功能造成伤害。因此, 难治性抑郁症患者比非难治性抑郁症患者的认知功能受损更严重。神经影像学研究表明, 与非难治性抑郁症患者相比, 难治性抑郁症患者的海马体积更小, 前额叶皮层变薄, 额叶内侧回、前扣带回、边缘脑叶、颞叶等脑区的功能连接减少^[19-22]。这些脑区结构及功能异常与认知功能损伤有关, 如前额叶异常与执行功能损伤有关, 海马、扣带回、内侧颞叶异常与记忆功能损伤有关, 额顶网络连接、扣带回异常与注意缺陷有

关^[23-24]。本研究中, 难治性抑郁症患者的处理速度及视觉学习与记忆功能比首发未用药抑郁症患者更差, 与既往研究报道基本一致。

有研究表明, 在抑郁症缓解期仍存在持续性认知功能损伤, 且与抑郁症状无关^[25-26]。本研究结果显示, 不管是首发未用药抑郁症患者还是难治性抑郁症患者, 认知功能与抑郁症状或焦虑症状均无相关性, 支持认知功能是抑郁症的特征性指标的观点。但是对于此部分结果需要审慎解读, 由于本研究纳入的首发未用药抑郁症患者和难治性抑郁症患者均为中重度抑郁程度, 并不能代表一般抑郁症人群的临床症状和认知功能水平, 这可能是本研究临床症状和认知功能的相关性分析中未发现统计学显著性的原因。

综上所述, 本研究结果提示难治性抑郁症患者和首发未用药抑郁症患者均存在严重的认知功能受损, 难治性抑郁症患者的处理速度及视觉学习与记忆功能损伤更突出; 认知功能受损与抑郁症状及焦虑症状无相关性, 认知功能受损可能是抑郁症的特征性症状。本研究仍存在一定的不足之处: ①本研究为横断面研究, 不能直接反映抑郁症患者认知功能的演变过程; ②仅研究了处理速度、记忆、学习功能, 缺少对注意力、推理与问题解决能力的评估; ③由于本项目是同一时间段纳入门诊就诊的首发未用药抑郁症患者和难治性抑郁症患者, 该时间段内符合入组标准且同意入组的患者样本量不同, 造成了不同组患者的样本量差别大。未来需要关注难治性抑郁症患者的全面认知维度, 并对认知功能损伤的生物学基础及异常脑机制进一步研究。

参考文献

- [1] WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates [EB/OL]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>, 2017-02-14.

- [2] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [3] Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 53(8): 649-659.
- [4] 王丹丹, 李凌江. 抑郁症患者认知功能障碍的研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2015, 48(2): 115-118.
- [5] Rao D, Xu G, Lu Z, et al. Comparative study of cognitive function between treatment-resistant depressive patients and first-episode depressive patients[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 3411-3417.
- [6] 简炜颖, 关力杰, 黄建伟, 等. 难治性抑郁症与首发抑郁症患者认知功能的对比研究[J]. *天津医药*, 2017, 45(12): 1275-1278.
- [7] 喻妍, 杨栋, 赵靖平, 等. 难治性抑郁症认知功能的研究[J]. *中国临床心理学杂志*, 2015, 23(1): 101-103, 146.
- [8] Pan Z, Park C, Brietzke E, et al. Cognitive impairment in major depressive disorder[J]. *CNS Spectr*, 2019, 24(1): 22-29.
- [9] McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach[J]. *J Affect Disord*, 2014, 156: 1-7.
- [10] Zhou Y, Zheng W, Liu W, et al. Neurocognitive effects of six ketamine infusions and the association with antidepressant response in patients with unipolar and bipolar depression[J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(10): 1118-1126.
- [11] Zhou Y, Zheng W, Liu W, et al. Cross-sectional relationship between kynurenine pathway metabolites and cognitive function in major depressive disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 101: 72-79.
- [12] 赖顺凯, 钟舒明, 张一靓, 等. 双相障碍 II 型抑郁发作患者认知功能损伤特征研究[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(6): 479-485.
- [13] Dotson VM, McClintock SM, Verhaeghen P, et al. Depression and cognitive control across the lifespan: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuropsychol Rev*, 2020, 30(4): 461-467.
- [14] Grützner TM, Sharma A, Listunova L, et al. Neurocognitive performance in patients with depression compared to healthy controls: association of clinical variables and remission state[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 271: 343-350.
- [15] Douglas KM, Porter RJ. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2009, 43(12): 1105-1117.
- [16] Strawbridge R, Hodsoll J, Powell TR, et al. Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression[J]. *J Affect Disord*, 2019, 246: 42-51.
- [17] Huang X, Huang X, Zhou Y, et al. Association of serum BDNF levels with psychotic symptom in chronic patients with treatment-resistant depression in a Chinese Han population[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 257: 279-283.
- [18] Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 76: 197-205.
- [19] Abdallah CG, Jackowski A, Sato JR, et al. Prefrontal cortical GABA abnormalities are associated with reduced hippocampal volume in major depressive disorder[J]. *Eur Neuropsychopharm*, 2015, 25(8): 1082-1090.
- [20] Phillips JL, Batten LA, Tremblay P, et al. A prospective, longitudinal study of the effect of remission on cortical thickness and hippocampal volume in patients with treatment-resistant depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8): pyv037.
- [21] Yamamura T, Okamoto Y, Okada G, et al. Association of thalamic hyperactivity with treatment-resistant depression and poor response in early treatment for major depression: a resting-state fMRI study using fractional amplitude of low-frequency fluctuations[J]. *Transl Psychiat*, 2016, 6(3): e754.
- [22] He Z, Cui Q, Zheng J, et al. Frequency-specific alterations in functional connectivity in treatment-resistant and -sensitive major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 82: 30-39.
- [23] Tu PC, Chen LF, Hsieh JC, et al. Regional cortical thinning in patients with major depressive disorder: a surface-based morphometry study[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 202(3): 206-213.
- [24] Molendijk ML, van Tol MJ, Penninx BW, et al. BDNF val66met affects hippocampal volume and emotion-related hippocampal memory activity[J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2(1): e74.
- [25] Allott K, Fisher CA, Amminger GP, et al. Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar[J]. *Brain Behav*, 2016, 6(10): e00527.
- [26] Bhardwaj A, Wilkinson P, Srivastava C, et al. Cognitive deficits in euthymic patients with recurrent depression[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2010, 198(7): 513-515.

(收稿日期:2021-01-23)

(本文编辑:戴浩然)