

工作记忆在重性抑郁症患者社会功能损害中的中介作用

吕浩 丰雷 王刚

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心

通信作者: 王刚, Email: gangwangdoc@gmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.12.004

【摘要】目的 探讨抑郁症患者工作记忆对社会功能影响的中介作用。**方法** 本研究为横断面观察研究,连续纳入北京安定医院2017年6月至2018年8月符合美国精神障碍诊断与统计手册第IV版(DSM-IV)诊断标准的抑郁症患者149例,采用患者健康问卷(PHQ-9)、席汉残疾量表(SDS)、自定顺序指示任务(SOPT,包括总点击次数)分别评估其抑郁严重程度、社会功能和工作记忆,利用层次回归模型检验工作记忆在抑郁严重程度和社会功能之间的中介作用。**结果** (1)PHQ-9总分与SDS总分呈正相关($r=0.41, P < 0.01$),与SOPT总点击次数呈正相关($r=0.19, P < 0.05$),SDS总分与SOPT总点击次数呈正相关($r=0.16, P < 0.05$)。(2)层次回归模型结果及bootstrap结果显示,SOPT总点击次数在PHQ-9总分与SDS总分存在部分的中介作用,中介效应占比为4.09%。**结论** 抑郁症患者的社会功能的确受到工作记忆的中介作用影响,但只是部分的中介效应。

【关键词】 抑郁症; 工作记忆; 社会功能; 中介作用

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1307200); 国家科技重大专项重大新药创制(2018ZX09734005); 北京市医院管理局“青苗”计划专项(QML20181904)

Mediating effect of working memory in the impairment of social function in patients with depressive disorder

Lyu Hao, Feng Lei, Wang Gang

China Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Wang Gang, Email: gangwangdoc@gmail.com

【Abstract】Objectives To investigate the mediating effect of working memory on social function in patients with depressive disorder. **Methods** This study is a cross-sectional study. A total of 149 depressive disorder patients who met the DSM-IV diagnostic criteria were included in Beijing Anding Hospital from June 2017 to August 2018. The Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Sheehan Disability Scale (SDS), and Self-ordered Pointing Task (SOPT) were applied to evaluate patients' depression severity and social function. Hierarchical regression model was used to test the mediating effect of working memory between depression severity and social function. **Results** (1) The PHQ-9 total score was positively correlated with the SDS total score ($r=0.41, P < 0.01$), with the click numbers of SOPT ($r=0.19, P < 0.05$), and the SDS total score was positively correlated with the click numbers of SOPT ($r=0.16, P < 0.05$). (2) The results of hierarchical regression model and bootstrap showed that the total number of SOPT clicks had partial mediating effect on the total score of PHQ-9 and SDS, and the proportion of mediating effect was 4.09%. **Conclusions** The social function of patients with depressive disorder is indeed affected by the mediating effect of working memory, but it is only a partial mediating effect.

【Key words】 Depressive disorder; Working memory; Social function; Mediating effect

Fund Programs: National Key Research & Development Program of China (2016YFC1307200); National Science and Technology Major Projects for "Major New Drugs Innovation and Development" (2018ZX09734005-003); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Youth Plan (QML20181904)

研究表明,重性抑郁症患者存在注意、言语功能、工作记忆等认知功能损害和社会功能损害^[1],其中工作记忆是认知功能受损比较明显的一个维度^[2]。工作记忆是暂时存储当前相关任务信息的容量有限的认知系统,在个体的学习、推理、问题解决等高级认知活动中有重要作用^[3]。重性抑郁症患者的社会功能损害不仅与抑郁严重程度呈正相关,而且还受到认知功能的影响^[4-6]。然而,重性抑郁症患者的社会功能不仅受到上述两个因素的单独作用,还会存在抑郁严重程度会通过认知功能的中介作用影响社会功能的情况^[7-9]。

目前研究中很少关注工作记忆的中介作用。重性抑郁症患者工作记忆损害表现在多个方面,相关证据表明,重性抑郁症患者的工作记忆广度^[10-11]、更新能力^[12]等方面都出现不同程度的损害,然而,这些方面是否对社会功能产生影响,目前研究中并未看到相关报道。本研究采用自定顺序指示任务(self-ordered pointing task, SOPT)测量重性抑郁症患者的工作记忆,考察工作记忆在抑郁严重程度和社会功能之间的中介作用。

一、对象与方法

1. 研究对象:本研究为横断面观察研究,连续纳入2017年6月至2018年8月首都医科大学附属北京安定医院门诊就诊的重性抑郁症患者。入组标准:(1)年龄18~55岁,性别不限;(2)符合美国精神障碍诊断与统计手册第IV版(DSM-IV)重性抑郁障碍诊断标准[通过简明国际神经精神访谈第五版(Mini International Neuropsychiatric Interview 5.0.0, MINI5.0.0)问卷诊断证实],不伴有精神病性症状;(3)本次发作未经抗抑郁药系统治疗或近14 d累积使用抗抑郁药治疗不超过7 d;(4)筛选时患者健康问卷(Patient Health Questionnaire, PHQ-9)总分 ≥ 10 分。排除标准:(1)既往明确的躁狂或轻躁狂发作;(2)既往诊断双相情感障碍、精神分裂症、分裂情感性精神障碍及其他疾病伴发的精神障碍者;(3)既往有酒药依赖及急性中毒史的患者;(4)目前有严重躯体疾病研究者认为不适合入组本项研究;(5)本次发作规律服用抗抑郁药。本研究方案经首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会审核批准(审批号:201889XG-6)。

2. 研究工具:(1)采用MINI5.0.0^[13]进行精神检查,PHQ-9^[14]评估患者的抑郁严重程度,席汉残疾

量表(Sheehan Disability Scale, SDS)^[15]评估患者的社会功能,包括工作/学习、社交生活、家庭生活/家庭责任以及总分4个方面。(2)采用SOPT^[16]评估患者的工作记忆。该测验基于matlab的psychtoolbox工具包编写程序,采用计算机化的方式进行,任务流程如图1所示。电脑屏幕中央呈现12张图片,要求受试者以最少的次数点击所有图片,每点击1次所有图片均会变换位置,为了防止受试者连续点击同一个位置,因此此次所点击的位置会变黑。受试者可能会因为遗忘造成重复点击,因此,完成这项实验的最少点击次数为12,以总点击次数作为工作记忆的评价指标之一,次数越多表明工作记忆受损越严重。另外,同时采集如下指标:①广度分,即第1次重复点击之前的点击次数,可评估患者同时最多可容纳多少个组块信息;②12次点击中的错误分,即前12次点击中有多少次重复点击,可以反映患者的监控能力^[16]。实验要求患者以自己最适合的速度进行,无时间限制。正式实验共5组图片,每组图片内容各不相同,完成整个实验5~8 min。

3. 统计学方法:采用SPSS 20.0软件对数据进行统计学分析,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。一般人口学资料采用描述统计。相关分析采用Pearson或Spearman相关,在相关显著性的基础上,以重性抑郁症患者的临床症状即PHQ-9总分为自变量,社会功能即SDS的总分及各条目分、工作记忆的各项评估指标作为因变量,年龄、性别、学历作为协变量,采用简单线性回归检验PHQ-9对各因变量的影响。如果PHQ-9分别显著影响SDS总分和各因子分,则采用层次线性回归模型分别检验工作记忆各项指标在PHQ-9和SDS总分及各条目分之间的中介作用。为确定工作记忆所占中介效应的比例,采用SPSS插件process中的Model 4进行bootstrap检验,在控制年龄、性别、学历的情况下,可进一步检验工作记忆在抑郁严重程度与社会功能之间的中介作用是否显著。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 患者构成及各测验得分描述统计:本研究共纳入149例重性抑郁症患者,患者的性别、学历、年龄构成及PHQ-9总分、SDS总分及各因子分、SOPT各指标得分见表1。

2. SOPT的中介效应分析:见表2, 3。表2列出了PHQ-9总分与SDS总分及各因子分、SOPT各指标得分之间的相关性分析结果。在控制性别、学历、年龄等协变量的情况下,结果显示,PHQ-9总分与SDS总分呈正相关($r=0.41, P < 0.01$),与SOPT总点击次数呈正相关($r=0.19, P < 0.05$),SDS总分与SOPT总点击次数呈正相关($r=0.16, P < 0.05$)。表3的层次回归模型结果显示,PHQ-9总分对SDS总分($B=0.60, t=5.45, P < 0.01$)和SOPT总点击次数($B=0.16, t=2.35, P < 0.05$)的影响具有统计学意义,SOPT总点击次数对SDS总分($B=0.28, t=2.00, P < 0.05$)的影响具有统计学意义,表明存在SOPT总点击次数的中介作用。当PHQ-9总分与SOPT总点击次数同时放入回归模型后,PHQ-9总分对SDS总分的影响依然有统计学意义($B=0.57, t=5.13, P < 0.01$),但SOPT总点击次数作用不具有统计学意义($B=0.15, t=1.15, P=0.25$),表明SOPT总点击次数只存在部分中介作用。bootstrap结果显示,SOPT总点击次数在重性抑郁症患者社会功能的中介效应95%CI=-0.03~0.08,表明虽然存在中介效应,但中介效应所占总效应的比例并不显著,仅为4.09%,PHQ-9的直接效应占比为95.91%。

PHQ-9总分与SDS各因子分具有相关性(均 $P < 0.01$),但与广度分和错误分无相关性(均 $P >$

0.05),且SDS各因子分与广度分和错误分同样不具有相关性(均 $P > 0.05$)。为进一步考察抑郁严重程度和工作记忆的交互作用,即调节效应的影响,将交互项放入回归模型,调节效应不具有统计学意义($\Delta R^2 < 0.01, P=0.91$)。

讨论 工作记忆是影响重性抑郁症患者社会功能恢复的重要因素。本研究结果显示,重性抑郁症患者的整体社会功能除了受到抑郁严重程度的直接影响外,还受到SOPT总点击次数中介作用的影响,但各条目分只受到抑郁严重程度的影响,SOPT总点击次数的间接影响并不显著。另外,SOPT广度分、错误分并不受到抑郁严重程度的影响,同时也不对任何社会功能产生中介作用。

Fried和Nesse^[17]认为,认知功能是影响社会功能的第二重要因素,仅次于抑郁严重程度的影响,但是,针对不同的社会功能,抑郁严重程度和认知功能的影响程度并不相同。最新的一项研究显示,认知功能对整体社会功能的影响程度高于抑郁的核心症状,相反,针对工作而言,认知功能仅是第二重要影响因素^[18],但均可以明确的是,认知功能对重性抑郁症患者的社会功能的确存在影响。从本研究的结果来看,的确证实了Fried和Nesse^[17]的观点。但是另一方面却与Levada和Trojan^[18]的研究存在矛盾,既未发现工作记忆针对整体社会功能的

表2 抑郁症患者PHQ-9总分、SDS总分及各因子分和SOPT各指标的相关性(r值)

项目	PHQ-9总分	SDS评分				SOPT		
		总分	工作/学习	社交生活	家庭生活/家庭责任	总点击次数	广度分	错误分
PHQ-9总分	-	-	-	-	-	-	-	-
SDS总分	0.41 ^a	-	-	-	-	-	-	-
SDS工作/学习	0.41 ^a	0.81 ^a	-	-	-	-	-	-
SDS社交生活	0.41 ^a	0.82 ^a	0.56 ^a	-	-	-	-	-
SDS家庭生活/家庭责任	0.20 ^b	0.80 ^a	0.43 ^a	0.49 ^a	-	-	-	-
总点击次数	0.19 ^b	0.16 ^b	0.14	0.15	0.11	-	-	-
广度分	-0.05	-0.10	-0.05	-0.07	-0.13	-0.64 ^a	-	-
错误分	0.05	0.08	0.05	0.04	0.09	0.75 ^a	-0.85 ^a	-

注:PHQ-9患者健康问卷;SDS 席汉残疾量表;SOPT 自定顺序指示任务;^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$; -无数据

表3 抑郁症患者SOPT总点击次数的中介效应分析

因变量	自变量	B值	t值	R值	R ² 值	F值
SDS总分	PHQ-9总分	0.60	5.45 ^a	0.41	0.17	29.65 ^a
总点击次数	PHQ-9总分	0.16	2.35 ^b	0.19	0.36	5.51 ^b
SDS总分	PHQ-9总分	0.57	5.13 ^a	0.42	0.18	15.52 ^a
	总点击次数	0.15	1.15	-	-	-

注:SOPT 自定顺序指示任务;SDS 席汉残疾量表;PHQ-9 患者健康问卷;^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$; -无数据

第一位作用,也未发现针对工作的第二位作用,可能原因是工作记忆只是认知功能的一个方面,而且Levada和Trojan的研究中并不包括工作记忆。工作记忆作为高级的认知功能,对其他认知功能的加工有重要作用,因此,Levada和Trojan^[18]逻辑上认为,可以从注意、执行功能等认知功能侧面反映出工作记忆会对社会功能各个方面的影响。但是,注意、执行功能甚至短时记忆等并不能完全反映工作记忆对重性抑郁症患者社会功能的影响,SOPT是测量工作记忆的传统范式,其指标之一点击总数可以从整体上考察重性抑郁症患者的工作记忆。因此,本研究拓宽了认知功能的范围,证实了工作记忆同样对社会功能的恢复产生影响。

另一方面,当抑郁严重程度和认知功能相关指标同时放入回归模型中,即可考察认知功能的中介作用。虽然有研究已经证实,认知功能确实存在中介作用,例如执行功能、加工速度等^[8, 19],但是仍未考虑工作记忆的中介作用。本研究的层次回归模型结果显示,在PHQ-9总分和SOPT总点击次数同时放入模型的情况下,抑郁严重程度对社会功能的影响依然显著,表明工作记忆对社会功能的影响只有部分的中介作用,也即说明重性抑郁症患者的社会功能受到抑郁严重程度和抑郁严重程度经过工作记忆的中介条件两条路径的影响,同样验证了Fried和Nesse^[17]的观点。需要注意,工作记忆的中介效应比例仅占总效应的4.09%,由此可见,工作记忆对社会功能的影响远不如重性抑郁症状的直接影响。

然而,本研究的其他统计结果差异并不显著。工作记忆作为一种高级的认知功能,预测应该对“工作/学习”这一条目有更显著的影响,但是,本研究仅发现工作记忆对整体社会功能有影响。以往研究中发现其他认知功能对“工作”有显著的影响,可能是以下两个原因造成本研究结果的差异。一是患者的年龄偏小,且集中在30岁左右,根据认知发展理论^[20],这一年龄可能是个体认知、工作、学习的顶峰阶段;二是患者的学历,本研究中纳入的患者大学及以上学历者占81.9%,导致工作记忆的损害并不明显。另外,SOPT任务中的另外两个指标广度分和错误分不仅对社会功能无影响,而且与抑郁严重程度也不相关,这可能也与上述两个原因有关,也可能是这两个指标并不适合作为评价重性抑郁症患者工作记忆的指标。

目前研究显示,认知功能的恢复明显滞后情绪的改善,而这进一步又会影响到社会功能的恢复,严重情况下可能导致抑郁的复发,有研究者提出,应当将患者认知功能的恢复当作新的目标^[21]。因此,本研究的临床意义在于如何通过改善患者的工作记忆来改善患者的社会功能。目前,基于工作记忆理论发展出的工作记忆训练可以显著改善患者工作记忆及其他认知功能^[22]。然而,本研究也存在其他一些不足之处,首先是工作记忆是个复杂的概念,单靠一个试验并不能完全测量所有方面,未来研究应当针对工作记忆容量和精度以及言语工作记忆等方面考察对社会功能的影响。二是纳入的患者年龄和学历较为集中,这两个因素对工作记忆有显著的影响,未来研究可以纳入高年龄(≥ 55 岁)和低学历(高中及以下)的患者,可能会更加明确工作记忆的中介作用。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计、数据收集与分析、论文撰写为吕浩,论文修订为丰雷、王刚

参 考 文 献

- [1] Petersen JZ, Porter RJ, Miskowiak KW. Clinical characteristics associated with the discrepancy between subjective and objective cognitive impairment in depression[J]. *J Affect Disord*, 2019, 246: 763-774. DOI: 10.1016/j.jad.2018.12.105.
- [2] Yüksel D, Dietsche B, Konrad C, et al. Neural correlates of working memory in first episode and recurrent depression: an fMRI study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84(Pt A): 39-49. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.02.003.
- [3] Baddeley A. Working Memory[J]. *Curr Biol*, 2010, 20(4): R136-R140. DOI: 10.1016/j.cub.2009.12.014.
- [4] Cambridge OR, Knight MJ, Mills N, et al. The clinical relationship between cognitive impairment and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269: 157-171. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.033.
- [5] Evans VC, Iverson GL, Yatham LN, et al. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review[J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(12): 1359-1370. DOI: 10.4088/JCP.13r08939.
- [6] Knight MJ, Air T, Baune BT. The role of cognitive impairment in psychosocial functioning in remitted depression[J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 129-134. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.051.
- [7] Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R, et al. Mediators of the association between depression and role functioning[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2008, 118(6): 451-458. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01285.x.
- [8] Brewster GS, Peterson L, Roker R, et al. Depressive symptoms, cognition, and everyday function among community-residing older adults[J]. *J Aging Health*, 2017, 29(3): 367-388. DOI: 10.1177/0898264316635587.

- [9] Woo YS, Rosenblat JD, Kakar R, et al. Cognitive deficits as a mediator of poor occupational function in remitted major depressive disorder patients[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14 (1): 1-16. DOI: 10.9758/cpn.2016.14.1.1.
- [10] Trapp W, Dotterweich S, Hintner L, et al. Speed and capacity of working memory and executive function in schizophrenia compared to unipolar depression[J]. *Schizophr Res Cogn*, 2017, 10: 1-6. DOI: 10.1016/j.scog.2017.07.002.
- [11] Dumas M, Smolders C, Brunfaut E, et al. Dual task performance of working memory and postural control in major depressive disorder[J]. *Neuropsychology*, 2012, 26(1): 110-118. DOI: 10.1037/a0026181.
- [12] Owens M, Koster EH, Derakshan N. Impaired filtering of irrelevant information in dysphoria: an ERP study[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2012, 7(7): 752-763. DOI: 10.1093/scan/nsr050.
- [13] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 [J]. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 Suppl 20: 22-33. DOI: 10.4088/JCP.v59n0105.
- [14] Katzelnick DJ, Duffy FF, Chung H, et al. Depression outcomes in psychiatric clinical practice: using a self-rated measure of depression severity[J]. *Psychiatr Serv*, 2011, 62(8): 929-935. DOI: 10.1176/ps.62.8.pss6208_0929.
- [15] Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996, 11 Suppl 3: 89-95. DOI: 10.1097/00004850-199606003-00015.
- [16] Ross TP, Hanouskova E, Giarla K, et al. The reliability and validity of the self-ordered pointing task[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2007, 22(4): 449-458. DOI: 10.1016/j.acn.2007.01.023.
- [17] Fried EI, Nesse RM. The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90311. DOI: 10.1371/journal.pone.0090311.
- [18] Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: crucial data from a ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram[J]. *J Affect Disord*, 2019, 250: 114-122. DOI: 10.1016/j.jad.2019.03.040.
- [19] McIntyre RS, Soczynska JZ, Woldeyohannes HO, et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project[J]. *Compr Psychiatry*, 2015, 56: 279-282. DOI: 10.1016/j.comppsy.2014.08.051.
- [20] Cowan N. Mental objects in working memory: development of basic capacity or of cognitive completion?[J]. *Adv Child DevBehav*, 2017, 52: 81-104. DOI: 10.1016/bs.acdb.2016.12.001.
- [21] Bortolato B, Miskowiak KW, Kohler CA, et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression?[J]. *BMC Med*, 2016, 14: 9. DOI: 10.1186/s12916-016-0560-3.
- [22] Owens M, Koster EH, Derakshan N. Improving attention control in dysphoria through cognitive training: Transfer effects on working memory capacity and filtering efficiency[J]. *Psychophysiology*, 2013, 50(3): 297-307. DOI: 10.1111/psyp.12010.

(收稿日期: 2019-10-20)
(本文编辑: 赵金鑫)