

抑郁症患者急性期治疗前后临床症状和工作记忆变化 及两者的相关性

周佳 吕浩 王亮 丰雷 周晶晶

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 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室(周佳、吕浩、丰雷、周晶晶); 100069 北京, 人脑保护高精尖创新中心 首都医科大学(周佳、吕浩、丰雷、周晶晶); 100101 北京, 中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所)(王亮); 100049 北京, 中国科学院大学心理学系(王亮)

通信作者: 周晶晶, Email: fishjj_0907@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.12.004

【摘要】 **目的** 探讨抑郁症患者急性期治疗前后临床症状与工作记忆的变化及两者的相关性。**方法** 招募2017年7月至2019年12月就诊于首都医科大学附属北京安定医院门诊的抑郁症患者, 均采用草酸艾司西酞普兰10~20 mg/d治疗, 随访12周。基线及12周末采用自定顺序指示任务(SOPT)和延迟回忆任务评估工作记忆, 采用汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17)量表评估临床症状。采用 χ^2 检验、Wilcoxon秩和检验及Spearman相关分析比较各指标的变化及两者的相关性。**结果** 共招募抑郁症患者139例, 其中73例完成12周随访。基线工作记忆精度在K2负载条件下与焦虑症状具有相关性($r=-0.171$, $P<0.05$)。工作记忆容量与焦虑症状具有相关性($r=-0.189$, $P<0.05$)。12周末43例(58.9%)完全缓解; 缓解组的HAMD-17减分值[16.00(12.00, 19.00)分]与未缓解组[8.00(4.00, 11.00)分]比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。缓解组与未缓解组的抑郁症状[7.00(6.00, 9.00)分比5.00(3.00, 5.00)分]、焦虑症状[4.00(3.00, 6.00)分比2.00(1.00, 4.00)分]、睡眠症状[1.00(0, 3.00)分比1.00(0, 2.00)分]、躯体症状[2.00(1.00, 3.00)分比1.00(0, 3.00)分]的减分值比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 随访12周后, HAMD-17总分及各维度变化值与工作记忆各维度变化值无相关性($P>0.05$)。**结论** 抑郁症患者的焦虑症状与工作记忆相关, 急性期治疗前后临床症状及工作记忆变化无相关性。

【关键词】 抑郁症; 工作记忆; 认知

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1307200); 北京市属医院科研培育计划(PX2020073); 首都卫生发展科研专项(2020-2-1171); 北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划(QMS20191904)

Changes of clinical symptoms and working memory in patients with depression before and after treatment in acute phase and their correlation

Zhou Jia, Lyu Hao, Wang Liang, Feng Lei, Zhou Jingjing
The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhou J, Lyu H, Feng L, Zhou JJ); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Zhou J, Lyu H, Feng L, Zhou JJ); Key Lab of Mental Health, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China (Wang L); Major of psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China (Wang L)
Corresponding author: Zhou Jingjing, Email: fishjj_0907@163.com

【Abstract】 Objective To explore the changes of clinical symptoms and working memory in patients with depression before and after treatment in the acute phase and their correlation. **Methods** Patients with depression, who were admitted to the outpatient clinic of Beijing Anding Hospital affiliated to Capital Medical University from July 2017 to December 2019, were recruited, given 10–20 mg/d Escitalopram oxalate treatment per day, and followed up for 12 weeks. At baseline and the end of the 12th week, self-ordered pointing task (SOPT) and delayed recall task were used to evaluate working memory, and the HAMD-17 scale was used to evaluate clinical symptoms. Chi-square test, Wilcoxon rank sum test and Spearman correlation analysis were

used to compare the changes of each index and the correlation between them. **Results** A total of 139 patients with depression were recruited, among which 73 patients completed 12 weeks follow-up. Anxiety symptoms are related to working memory accuracy under K2 load conditions ($r=-0.171, P < 0.05$) and are related to working memory capacity ($r=-0.89, P < 0.05$). At the end of the 12th week, 43 patients (58.9%) had a complete remission. There was a statistically significant difference in the decrease of HAMD-17 score between the remission group [16.00 (12.00, 19.00)] and the non-remission group [8.00 (4.00, 11.00)] ($P < 0.05$). There was statistically significant difference in the depressive symptoms [7.00 (6.00, 9.00) vs 5.00 (3.00, 5.00)], anxiety symptoms [4.00 (3.00, 6.00) vs 2.00 (1.00, 4.00)], insomnia symptoms [1.00 (0, 3.00) vs 1.00 (0, 2.00)], and somatic symptoms [2.00 (1.00, 3.00) vs 1.00 (0, 3.00)] between remission group and non-remission group (all $P < 0.05$). After 12 weeks of follow-up, The total score of HAMD-17 and the change value of each dimension had no correlation with the change value of each dimension of working memory ($P > 0.05$). **Conclusions** Anxiety symptoms of patients with depression are related to working memory. There is no correlation between clinical symptoms and working memory changes before and after treatment in the acute phase.

【Key words】 Major depressive disorder; Working memory; Cognition

Fund programs: National Key Research & Development Program of China (2016YFC1307200); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2020073); Capital's Funds for Health Improvement and Research (2020-2-1171); Youth Program of Beijing Hospitals Authority (QMS20191904)

抑郁症是一种高自杀率、高自残率的精神疾病, 根据 2017 年的调查数据, 全球范围内约有 3.5 亿人遭受抑郁症的困扰^[1]。抑郁症患者通常表现出情绪低落、兴趣减退等核心症状, 除此之外, 还通常伴随着认知功能和社会功能的损害^[2]。工作记忆是一个暂时存储相关信息的容量有限的认知系统^[3-4], 是人类认知系统的核心之一, 在学习、推理、完成复杂任务等方面有重要的作用。研究表明, 工作记忆的损害是抑郁症患者认知功能损害的突出表现。抑郁症患者在工作记忆容量^[5-6]、认知资源分配^[7-8]、加工内容^[9]、更新信息能力^[10]等方面均有不同程度的损害。

目前, 抑郁症的治疗主要关注的还是患者核心症状的缓解, 虽然传统的抗抑郁剂能改善部分患者的加工速度、短时记忆、视觉空间功能等认知功能, 但是有些患者仍然受到执行功能、注意等方面的困扰^[11], 而导致这种结果的原因可能与药物选择、研究周期及亚临床特征的差异等因素相关。既往大量研究显示, 认知功能的改善可能独立于抑郁核心症状之外, 抑郁症状可能是认知损害的一个独立的风险因素^[12]。既往围绕抑郁症状及认知功能开展了大量研究^[13], 而工作记忆作为认知系统的核心, 其是否受到抑郁症状变化的影响以及两者间改善趋势是否相同尚未明确。本研究通过开展前瞻性随访研究, 旨在进一步探讨抑郁症患者急性期治疗前后抑郁症状与工作记忆的变化及两者的相关性。

一、对象与方法

1. 研究对象: 本研究是一项单中心、前瞻性研究, 纳入 2017 年 7 月至 2019 年 12 月就诊于首都医

科大学附属北京安定医院门诊的抑郁症患者, 研究共计入组 139 例, 其中 73 例完成了 12 周随访。本研究得到首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会的批准(伦理号: 2017-24), 所有受试者在试验前均充分知情并签署知情同意书。

纳入标准(7 条均需符合): (1) 门诊患者, 年龄 18 ~ 55 岁, 性别不限; (2) 符合美国精神疾病诊断和统计手册第 IV 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, the Fourth Edition, DSM-IV) 重性抑郁障碍诊断标准[简明国际神经精神访谈 (mini-international neuropsychiatric interview, M.I.N.I.) 5.0.0 完整访谈]; (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 PHQ-9 总分 ≥ 10 分, 且汉密尔顿抑郁量表 17 项 (17-items Hamilton depression scale, HAMD-17) 总分 ≥ 14 分; (5) 小学以上文化程度, 能理解量表的内容; (6) 患者本人签署知情同意书。

排除标准(符合 1 条即可排除): (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者、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) 既往曾有酒、药依赖及急性中毒史的患者; (4) 妊娠期或哺乳期女性患者; (5) 研究者认为患者目前具有严重自杀风险者, HAMD-17 自杀条目分 ≥ 3 分; (6) 目前有严重的躯体疾病, 研究者认为不适合入组本项研究; (7) 色弱或色盲。

2. 研究方法: (1) 治疗方案。本研究所纳入的抑郁症患者均接受草酸艾司西酞普兰治疗, 药物剂量由门诊医生根据患者的抑郁严重程度进行调整。起始剂量为 5 ~ 10 mg/d, 研究期间药物最高使

用剂量为 20 mg/d。12 周随访期间禁止合并其他抗抑郁药物、心境稳定剂和抗精神病类药物。允许使用苯二氮草类或非苯二氮草类药物治疗失眠, 评估前 24 h 禁用, 允许使用治疗躯体疾病的药物。(2) 诊断及评估工具。① M.I.N.I.^[14]: 其是美国 Sheehan 和 Lecrubier 开发的一个简单、有效和可靠的定式访谈工具, 针对 DSM-IV 的 16 种轴 I 精神障碍和 1 种人格障碍, 其中包含抑郁发作^[15]。M.I.N.I. 具有良好的信效度和较高的研究者一致性, 本研究使用 M.I.N.I. 作为确定诊断工具, 为患者建立 DSM-IV 诊断。② HAMD-17^[13]: 其是目前临床中应用最普遍的抑郁症状他评量表, 具有良好的信度和效度, 能较好地反映患者的临床症状严重程度^[16]。本研究使用的是 17 条目版本, 每个条目采用 0~2 级或 0~4 级评分不等, 总分范围为 0~52 分, 分数越高表明患者的抑郁严重程度越重。该量表包括 4 个维度, 分别为抑郁症状(条目 1, 2, 3, 7, 8)、焦虑症状(条目 9, 10, 11, 15, 17)、睡眠症状(条目 4, 5, 6)、躯体症状(条目 12, 13, 14, 16)。完全缓解的划界分为 HAMD-17 总分 ≤ 7 分。

3. 工作记忆评估: (1) 空间工作记忆。采用自定顺序指示任务(self-ordered pointing task, SOPT) 评估患者的空间工作记忆功能, 该任务最初用于评估额叶脑损伤患者的工作记忆情况^[17]。本实验采用计算机化的方式进行, 具体见图 1。电脑屏幕中央呈现 12 张图片, 图片按 3×4 的方式排列, 每张图片的大小一样。要求受试者以最少的次数点击所有图片, 每点击一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, 因此点击过的位置会变黑。① 总点击次数(click numbers, CN): 受试者在点击图片过程中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 次, 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。② 广度分(span): 即第 1 次重复点击之前的点击次数, 可评估受试者同时最多可容纳多少个组块信息, 类似于阅读广度或数字广度, 即言语信息的存储, 这里表示的是图片广度, 是空间信息的存储能力, 广度分越高说明受试者在同一时间内存储的信息越多, 工作记忆的功能越好。③ 12 次点击中的错误分(errors): 即前 12 次点击中有多少次重复点击, 可以反映受试者的监控能力^[18], 错误分越高表示监控能力越差。(2) 工作记忆精度及容量。采用 Zhang 等^[19] 的延迟回忆任务(delay recall task), 即色环任务。见图 2。受试者坐在距离电脑屏幕约 57 cm 的位置上, 首先, 屏幕中央呈现“+”(大小为 0.2°) 以固定受试者的注视点, 呈现时长为 402~599 ms。接着呈现 1 或 2 或 4 或 6 个正方形色块(大小为 1°) 500 ms(记忆刺激), 即 4 种负载条件(K1、K2、K4、K6) 随机呈现, 要求受试者记忆所有色块的颜色; 所有色块呈现在一个大小为 4.5° 的虚拟圆环内, 以防止色块超出受试者的视野, 色块之间的空间距离至少为 2°; 色块消失后, 经过 1 000 ms 的延时后出现一个大小为 8.2° 的色环, 色环的宽度为 2.2°, 并在色块的位置出现与色块大小一致的黑色正方形, 其中一个正方形的边框较其他更粗, 要求受试者回忆加粗边框位置的颜色(探测刺激), 在色环上用鼠标做出选择, 并按“空格”确定, 经过 500 ms 空白屏后, 则进入下一个试次, 若 60 s 内未做出反应, 同样进入下一试次。通过这项实验可以计算受试者每种负载条件下做出反应的颜色值与目标值之间的距离, 反映了受试者所报告颜色的错误程度。利用最大似然估计拟合每个受试者每种

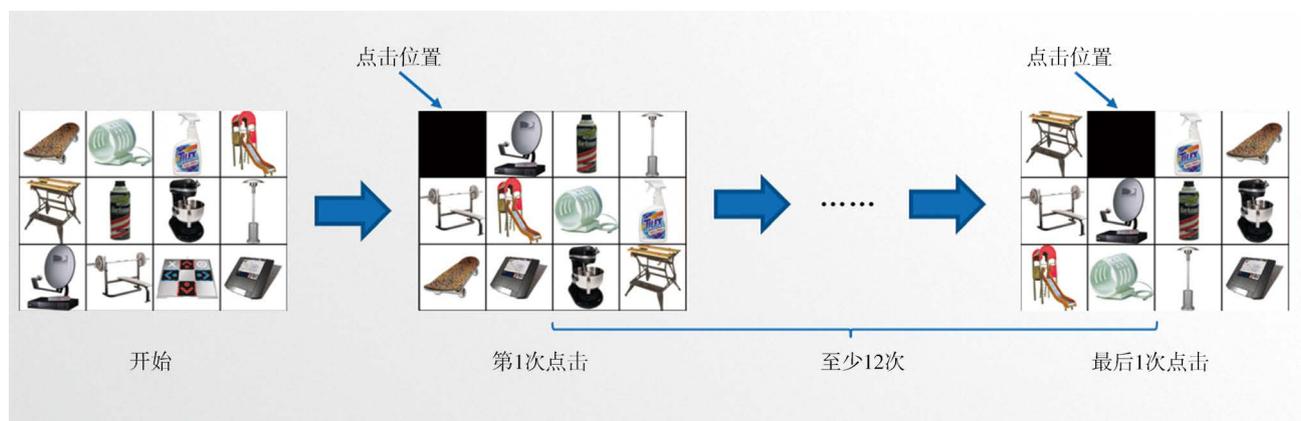


图1 自定顺序指示任务(SOPT)任务流程

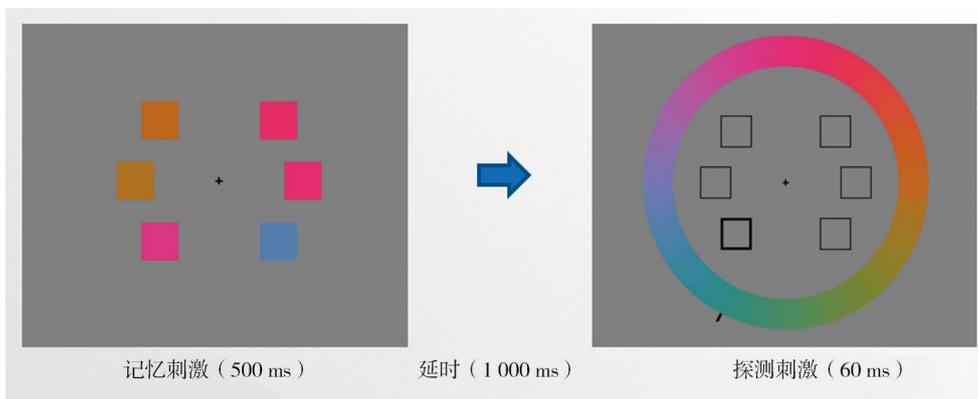


图2 延迟回忆任务流程

负载条件下的数据,本研究使用Bays等^[20]的交换模型(swap model),其可分离工作记忆容量和精度。

4. 统计学方法:采用SAS 9.4统计软件对本研究数据进行分析,量表评分及各负载变化值为基线与12周末水平的差值。采用Shapiro-Wilk对计量资料进行正态性检验,不符合正态性的计量资料用中位数及四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 进行统计描述,符合正态性的计量资料用均数 \pm 标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述,根据正态性检验结果,采用 t 检验或者Wilcoxon秩和检验进行组间比较;计数资料用频数和百分数(%)进行统计描述,采用 χ^2 检验进行组间比较;采用Spearman相关进行相关分析。检验水准为双侧, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

二、结果

1. 治疗前后抑郁症急性期患者基本情况:本研究基线共计入组139例抑郁症患者,73例完成12周干预及随访。73例患者中,男性21例(28.77%),中位年龄为27.0岁,41例(56.16%)教育程度为大学,11例(15.07%)有家族史,中位总病程为1.68年,中位首发年龄为24.0岁;基线中位HAMD-17总分为20.0分,干预后为7.0分。见表1。

2. 基线抑郁症状与工作记忆各维度的相关性:治疗前人群(139例)的工作记忆精度在K2负载条件下与焦虑症状具有相关性($r = -0.171, P < 0.05$)。工作记忆容量与焦虑症状具有相关性($r = -0.89, P < 0.05$)。工作记忆其他维度与抑郁症其他核心症状无相关性($P > 0.05$)。见表2。

3. 12周末缓解组与未缓解组临床症状及相对于基线的变化情况:将12周末随访人群(73例)分为未缓解组(30例,41.1%)和完全缓解组(43例,58.9%),缓解组与未缓解组的HAMD-17减分值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);缓解组与未缓解组的抑郁症状、焦虑症状、睡眠症状、躯体症状的减

分值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。工作记忆各维度变化差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。随访12周后,HAMD-17总分及各维度变化值与工作记忆各维度变化值无相关性($P > 0.05$)。见表4。缓解组与未缓解组的抗抑郁药物剂量比较 $[5.0(5.0, 10.0)\text{mg/d}$ 比 $5.0(5.0, 7.5)\text{mg/d}]$,差异无统计学意义($Z = -0.261, P > 0.05$)。缓解组有5例合并睡眠药,未缓解组有3例合并睡眠药。

讨论 本研究表明,一定负载条件下的工作记忆精度及工作记忆容量与焦虑症状相关,该结果与既往关于焦虑和工作记忆能力相关性的研究结果相一致^[21]。焦虑是个体预计将来可能会有某种威胁或不良后果时所产生的一种紧张、担心、烦恼、害怕等方面的不愉快的情绪体验。加工效能理论认为担心会优先占用工作记忆存储量,使加工当前任务可用的注意资源减少^[22]。双重认知控制理论认为焦虑改变了目标导向和刺激驱动的注意系统之间的平衡,当注意信息中存在显著的干扰刺激时,焦虑被试更是通过自下而上的注意控制抑制干扰信息^[23]。本研究及既往研究结果均证实焦虑症状与工作记忆精度及工作记忆容量密切相关。

虽然本研究结果显示完成12周随访的大部分抑郁症患者的临床症状能够得到完全缓解(58.90%),12周末的HAMD-17得分远低于基线评分,但抑郁症患者的工作记忆能够随着抑郁严重程度缓解有效改善,即抑郁症患者工作记忆或者认知功能的改善慢于症状的缓解,从而使工作记忆损害成为一种残留症状^[24]。本研究所得到的结果与大多数研究者^[11]以及临床医生的共识一致。为进一步证明抑郁症患者工作记忆的改善独立于抑郁严重程度缓解,本研究对12周末的HAMD-17总分及各维度相对于基线的变化值与工作记忆各维度变化进行相关性分析,同样未发现两者相关,这也与

表 1 抑郁症患者治疗前后各项目评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	治疗前(n=73)	治疗后(n=73)	Z 值	P 值
HAMD(分)				
总分	20.00(18.00, 23.00)	7.00(4.00, 12.00)	18.470	< 0.001
抑郁症状	9.00(8.00, 11.00)	3.00(1.00, 4.50)	1 305.000	< 0.001
焦虑症状	6.00(4.00, 7.00)	2.00(1.00, 3.00)	1 180.000	< 0.001
睡眠症状	3.00(2.00, 5.00)	1.00(0, 2.00)	536.500	< 0.001
躯体症状	3.00(2.00, 5.00)	1.00(1.00, 2.00)	828.000	< 0.001
SOPT(次)				
总点击次数	16.00(13.60, 17.40)	15.60(13.40, 17.00)	-231.500	0.168
广度分	9.80(8.40, 10.80)	10.40(9.00, 11.40)	1.427	0.158
错误分	2.40(1.60, 3.40)	2.00(1.20, 2.80)	-376.500	0.013
延迟回忆任务				
工作记忆精度负载 1	14.05(9.63, 20.02)	15.16(10.83, 21.37)	339.000	0.057
工作记忆精度负载 2	7.24(5.10, 9.51)	8.96(6.19, 11.25)	508.000	0.004
工作记忆精度负载 4	5.46(3.43, 7.87)	5.36(3.29, 7.51)	-77.000	0.669
工作记忆精度负载 6	4.13(2.45, 7.44)	3.31(2.27, 5.80)	-284.000	0.112
工作记忆容量	2.50(1.98, 2.75)	2.53(2.08, 2.90)	185.000	0.303

注: HAMD 汉密尔顿抑郁量表; SOPT 自定顺序指示任务

表 2 抑郁症患者基线抑郁症状与工作记忆各维度的相关性(r 值)

项目	HAMD-17					总病程	首发年龄
	总分	抑郁症状	焦虑症状	睡眠症状	躯体症状		
SOPT(次)							
总点击次数	0.011	0.098	-0.029	0.121	-0.106	-0.079	0.026
广度分	0.122	0.125	0.087	-0.041	0.025	0.148	-0.013
错误分	-0.071	-0.058	-0.006	0.067	-0.032	-0.141	-0.023
延迟回忆任务							
工作记忆精度负载 1	-0.100	0.007	-0.151	-0.053	-0.09	0.023	-0.093
工作记忆精度负载 2	-0.080	-0.002	-0.171	0.038	-0.085	0.036	-0.115
工作记忆精度负载 4	-0.003	0.069	0.009	-0.080	-0.091	0.017	-0.076
工作记忆精度负载 6	-0.004	-0.108	0.052	0.004	-0.004	-0.114	0.139
工作记忆容量	-0.018	0.099	-0.189	0.090	-0.020	0.059	-0.024

注: HAMD 汉密尔顿抑郁量表; SOPT 自定顺序指示任务

Shilyansky 等^[25]的研究结果一致。

工作记忆变化与抑郁症状缓解的不一致性可能是由以下几个原因导致。(1) 本研究选择的治疗药物艾司西酞普兰作为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂在既往研究及临床应用中均被证明能够有效缓解患者的情绪低落等核心症状^[26]。但认知症状与去甲肾上腺素(NE) 和多巴胺(DA) 等神经递质关系更为密切, 艾司西酞普兰作为对于 5-羟色胺高亲和力的药物, 可能对于认知功能特别是工作记忆的改善作用不明显^[27]。既往研究显示, 工作记忆涉及的主要脑区是背外侧前额叶皮层, 且目前研究并不清楚其中的分子机制。相关研究表明, 其与 α 、 β 、 γ 等波的神经振荡有关^[28], 而现有抗抑郁药物对上述的各种波如何产生影响还不得而知。(2) 本研究作

为一项前瞻性研究, 被试者在研究期间除使用草酸艾司西酞普兰治疗外, 允许合并部分助眠药物, 包括苯二氮草类药物, 是否上述药物本身也会对于认知功能造成损伤也需要特别关注。(3) 本研究的研究周期为 12 周, 按照抑郁症的病程划分仅仅是急性期的结束, 这一阶段的治疗还是以抑郁症状的缓解为主要目标, 因而工作记忆的改善并不是很明显, 延长研究周期观察抑郁症患者工作记忆的自然变化是否有改善还需要进一步探索。

本研究存在一定局限性, 一方面本研究设计为治疗前后比较, 未设置对照组; 另一方面, 样本来源为单中心, 样本量相对小, 脱落率较高, 对可靠性产生一定影响, 有待于未来在多中心进一步开展大规模全疾病周期的长期队列观察。

表 3 12 周末缓解组与未缓解组抑郁症患者各项目评分变化值比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	未缓解组(n=30)	缓解组(n=43)	Z 值	P 值
HAMD 评分				
总分减分值	8.00(4.00, 1.00)	16.00(12.00, 19.00)	-5.625	< 0.001
抑郁症状减分值	5.00(3.00, 5.00)	7.00(6.00, 9.00)	-5.253	< 0.001
焦虑症状减分值	2.00(1.00, 4.00)	4.00(3.00, 6.00)	-3.434	0.001
睡眠症状减分值	1.00(0, 2.00)	1.00(0, 3.00)	-1.986	0.047
躯体症状减分值	1.00(0, 3.00)	2.00(1.00, 3.00)	-3.114	0.002
SOPT(次)				
总点击次数变化	-0.80(-3.40, 1.00)	-0.60(-2.20, 1.60)	-0.841	0.400
广度分变化	0.30(-1.60, 2.00)	0.40(-1.40, 1.80)	-0.286	0.775
错误分变化	-0.10(-1.20, 0.80)	-0.40(-1.20, 0.20)	0.511	0.610
延迟回忆任务				
工作记忆精度负载 1 变化	3.56(-1.03, 6.99)	1.50(-5.36, 6.98)	1.068	0.286
工作记忆精度负载 2 变化	1.07(-0.47, 3.58)	0.75(-0.82, 3.98)	0.264	0.792
工作记忆精度负载 4 变化	-0.33(-2.71, 3.17)	0.12(-1.84, 2.68)	0.103	0.918
工作记忆精度负载 6 变化	-1.56(-4.21, 0.14)	-0.25(-3.12, 3.35)	-1.791	0.073
工作记忆容量变化	0.16(0.06, 0.43)	-0.08(-0.54, 0.47)	1.688	0.092

注: 变化值为 12 周末评分减去基线评分; HAMD 汉密尔顿抑郁量表; SOPT 自定顺序指示任务

表 4 12 周末工作记忆各维度的变化与症状变化的相关性(r 值)

项目	抑郁症状变化	焦虑症状变化	睡眠症状变化	躯体症状变化	HAMD 总分变化
SOPT(次)					
总点击次数变化	0.069	0.116	-0.146	0.075	0.096
广度分变化	-0.076	0.027	0.049	-0.042	-0.023
错误分变化	0.038	-0.029	-0.117	-0.018	-0.022
延迟回忆任务					
工作记忆精度负载 1 变化	0.129	-0.092	0.068	0.08	0.032
工作记忆精度负载 2 变化	-0.075	-0.031	0.137	-0.08	-0.083
工作记忆精度负载 4 变化	-0.092	0.042	0.116	0.078	0.083
工作记忆精度负载 6 变化	0.192	-0.054	0.101	0.072	0.102
工作记忆容量变化	-0.098	-0.011	-0.053	-0.096	-0.067

注: 变化值为 12 周末评分减去基线评分; SOPT 自定顺序指示任务; HAMD 汉密尔顿抑郁量表

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 数据管理及分析、论文撰写为周佳, 实验操作、数据收集、文献检索为吕浩, 试验设计为王亮, 患者推荐入组、数据收集为丰雷, 患者推荐入组、数据收集、研究设计及指导为周晶晶

参 考 文 献

[1] Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world[J]. JAMA, 2017, 317(15): 1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826

[2] 马新英, 吴国兰, 李朝君, 等. 认知情绪调节策略与抑郁症状的相关性[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(6): 677-679. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.06.014.

Ma XY, Wu GL, Li ZJ, et al. Relationship between cognitive emotion regulation strategies and depressive symptom[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2016, 16(6): 677-679.

[3] Eriksson J, Vogel EK, Lansner A, et al. Neurocognitive architecture of working memory[J]. Neuron, 2015, 88(1): 33-46. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.020.

[4] D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory[J]. Annu Rev Psychol, 2015, 66: 115-142. DOI: 10.1146/annurev-psych-010814-015031.

[5] Noort M, Bosch P, Kueppenbender N, et al. Verbal working memory capacity in patients with chronic schizophrenia, chronic depression, and healthy participants[J]. Eur Psychiat, 2010, 25: 222. DOI: 10.1016/S0924-9338(10)70222-4.

[6] Oberauer K, Farrell S, Jarrold C, et al. What limits working memory capacity?[J]. Psychol Bull, 2016, 142(7): 758-799. DOI: 10.1037/bul0000046.

[7] Constantinidis C, Klingberg T. The neuroscience of working memory capacity and training[J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(7): 438-449. DOI: 10.1038/nrn.2016.43.

[8] 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.

[9] Levens SM, Gotlib IH. Updating emotional content in recovered depressed individuals: evaluating deficits in emotion processing

- following a depressive episode[J]. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 2015, 48: 156-163. DOI: 10.1016/j.jbtep.2015.03.009.
- [10] Ekman M, Fiebach CJ, Melzer C, et al. Different roles of direct and indirect frontoparietal pathways for individual working memory capacity[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(10): 2894-2903. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1376-14.2016.
- [11] Miskowiak KW, Ott CV, Petersen JZ, et al. Systematic review of randomized controlled trials of candidate treatments for cognitive impairment in depression and methodological challenges in the field[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(12): 1845-1867. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.09.641.
- [12] Miyake A, Friedman NP. The nature and organization of individual differences in executive functions: four general conclusions[J]. *Curr Dir Psychol Sci*, 2012, 21(1): 8-14. DOI: 10.1177/0963721411429458.
- [13] 荣蓉, 王学义. 抑郁症患者认知损害相关因素的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2016, 16(3): 263-266. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.03.005.
Rong R, Wang XY. Research progress of cognitive impairment related factors in patients with depression[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2016, 16(3): 263-266.
- [14] Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, et al. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MIND). Concordance and causes for discordance with the CID[J]. *Eur Psychiatry*, 1998, 13(1): 26-34. DOI: 10.1016/s0924-9338(97)86748-x.
- [15] 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; quiz 34-57.
- [16] Lin J, Wang X, Dong F, et al. Validation of the Chinese version of the Hamilton Rating Scale for Depression in adults with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 89: 148-152. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.10.009.
- [17] Petrides M, Milner B. Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man[J]. *Neuropsychologia*, 1982, 20(3): 249-262. DOI: 10.1016/0028-3932(82)90100-2.
- [18] 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.
- [19] Zhang W, Luck SJ. Discrete fixed-resolution representations in visual working memory[J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 233-235. DOI: 10.1038/nature06860.
- [20] Bays PM, Catalao RF, Husain M. The precision of visual working memory is set by allocation of a shared resource[J]. *J Vis*, 2009, 9(10): 7.1-7.11. DOI: 10.1167/9.10.7.
- [21] Moran TP. Anxiety and working memory capacity: a meta-analysis and narrative review[J]. *Psychol Bull*, 2016, 142(8): 831-864. DOI: 10.1037/bul0000051.
- [22] 孙国晓, 张力为. 加工效能理论到注意控制理论: 焦虑-运动表现的新诠释[J]. *心理科学进展*, 2013, 21(10): 1851-1864. DOI: 10.3724/sp.J.1042.2013.01851.
Sun GX, Zhang LW. Processing efficiency theory to attentional control theory: new perspective for anxiety-performance relationship in sports psychology[J]. *Advance in Psychological Science*, 2013, 21(10): 1851-1864.
- [23] Braver TS, Gray JR, Burgess GC. Explaining the many varieties of working memory variation: dual mechanisms of cognitive control[M]// Conway ARA, Jarrold C, Kane MJ, et al. *Variation in working memory*. Oxford: Oxford University Press, 2007: 76-106.
- [24] Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler 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.
- [25] Shilyansky C, Williams LM, Gyurak A, et al. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(5): 425-435. DOI: 10.1016/s2215-0366(16)00012-2.
- [26] Ebrahimzadeh M, Mansari ME, Blier P. Synergistic effect of aripiprazole and escitalopram in increasing serotonin but not norepinephrine neurotransmission in the rat hippocampus[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 146: 12-18. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.006.
- [27] Stahl SM. 精神药理学摘要: 神经科学基础与临床应用[M]. 司天梅, 黄继忠, 于欣, 译. 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.
- [28] Miller EK, Lundqvist M, Bastos AM. Working memory 2.0 [J]. *Neuron*, 2018, 100(2): 463-475. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.023.

(收稿日期: 2021-06-30)

(本文编辑: 赵金鑫)