

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.20.013

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂对青少年抑郁患者 认知功能的影响*

何兆宇, 符巍[△], 吴胜

(重庆市精神卫生中心, 重庆 400036)

摘要:目的 探讨选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)类药物治疗青少年抑郁的效果及对认知功能的影响。方法 收集2013年至2016年在某中心就诊的青少年抑郁患者50例作为观察组,并予SSRIs中的氟西汀或帕罗西汀单药治疗。观察组在药物治疗前和治疗8周后各进行1次汉密尔顿抑郁量表(HAMD,24项版)、临床记忆量表(CMS)、威斯康星卡片分类测验(WCST)等测定,对照组(同期无抑郁的青少年50名)仅入组时测量1次。结果 观察组治疗前与对照组,以及观察组治疗前后WCST几个主要指标、临床记忆量表各项评分比较,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);观察组治疗后与对照组WCST完成分类数、正确应答数、错误应答数,临床记忆量表的联想学习、图像记忆、图像再认情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);WCST的总应答数、持续错误应答数,临床记忆量表的指向记忆、人像特点回忆、记忆商数差异较治疗前有改善($P<0.05$)。结论 常用的SSRIs类药物氟西汀及帕罗西汀在改善青少年抑郁患者抑郁情绪的同时,对记忆功能及执行功能也有不同程度的改善作用,故患者部分认知功能指标和正常同龄人无明显差异。

关键词:选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;青少年抑郁;认知功能;汉密尔顿抑郁量表;临床记忆量表;威斯康星卡片分类测验

中图分类号:R969.4;R971+.43

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)20-0037-04

Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Cognitive Function in Adolescent Patients with Depression

He Zhaoyu, Fu Wei, Wu Sheng

(Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 400036)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs) in the treatment of adolescent patients with depression and its effect on cognitive function. **Methods** Totally 50 adolescent patients with depression admitted to a center from 2013 to 2016 were collected as the observation group, and the patients were treated with SSRI single drug such as fluoxetine or paroxetine. In the observation group, the HAMD(24 items edition), CMS and WCST were measured before treatment and after 8 weeks of treatment. In the control group(50 teenagers without depression), the above indexes were measured only 1 time when selected.

*基金项目:重庆市医学科研项目[2012-2-28]。

第一作者:何兆宇,男,大学本科,主治医师,研究方向为精神疾病防治,(电话)023-65502737(电子信箱)582875303@qq.com。

[△]通信作者:符巍,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为精神疾病防治,(电话)023-67535243(电子信箱)570753552@qq.com。

- [4] 周一鸣,陈军,陈红光,等. 地氟醚和七氟醚麻醉对肝癌患者围术期血浆细胞因子水平的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016,24(16):2600-2603.
- [5] Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, et al. Post-hepatectomy liver failure in patients with colorectal liver metastases[J]. Surgery Today, 2015,45(10):1218.
- [6] 张涛,郭庆林. 不同浓度七氟醚联合丙泊酚麻醉对腹腔镜肝癌切除术患者术后苏醒及安全性的影响[J]. 实用癌症杂志, 2017,32(11):458-460.
- [7] 贾丽,许晓梅,韩建雄. NUPR1蛋白在肝癌中的表达水平及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2017,29(6):40-43.
- [8] 武健,唐建成. 不同麻醉方法对糖尿病患者肝癌切除术后肾功能的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2016,22(2):127-130.
- [9] 韩秀国,马宽生,夏锋,等. 肝硬化肝癌和无肝硬化肝癌患者围术期肝衰竭和死亡的相关因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2016,15(6):605-614.
- [10] Wolter S, Duprée A, Coelius C, et al. Influence of Liver Disease on Perioperative Outcome After Bariatric Surgery in a Northern German Cohort[J]. Obesity Surgery, 2016,27(1):1-6.
- [11] 朱维刚. 肝脾联合切除对肝癌伴肝硬化脾功能亢进患者肝功能和免疫指标的影响[J]. 中国实验诊断学, 2015,19(1):108-110.
- [12] 朱春兰,侍晶晶,陈晓月. 肝癌合并肝硬化行腹腔镜下肝癌切除手术的配合与体会[J]. 解放军医药杂志, 2016,28(S1):94-95.
- [13] 康忠奎,陈旭,谢先锋,等. 瑞芬太尼复合七氟醚或异丙酚对肝脏缺血/再灌注损伤的保护[J]. 实用医院临床杂志, 2016,13(5):150-152.
- [14] Guo Z, Zhang J, Jiang JH, et al. Obesity does not influence outcomes in hepatocellular carcinoma patients following curative hepatectomy[J]. PLoS One, 2015,10(5):e0125649.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-03-05)

Results Before treatment, there were significant differences in the score of main indexes of WCS and the score of CMS between the observation group and the control group, and the difference before and after treatment in the observation group was also significant ($P < 0.01$). There was no significant difference in the WCST (the number of classification completed, the number of correct responses and the number of error responses), or the CMS (association learning, image memory and image recognition) between the observation group and the control group after treatment ($P > 0.05$). The scores of total responses and the number of persistent error responses in WCST, and the directional memory, the memory of the portrait features and the difference of the memory quotient in CMS in the observation group were better than those before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The commonly used SSRIs drugs fluoxetine and paroxetine can improve the depressive mood of adolescent patients with depression. At the same time, they also can improve memory function and executive function to some extent. Some patients' cognitive function indicators are not significantly different from normal peers.

Key words: selective serotonin reuptake inhibitors; adolescent depression; cognitive function; HAMD; CMS; WCST

抑郁发作为常见精神疾病,是现代社会中常见且致残率极高的心理障碍,以抑郁心境为主要特点。抑郁性障碍患者的症状表现多样化,即以“三低”(心境低落、思维迟缓、意志减退)为主要特征的情绪障碍,且伴悲观情绪,自我评价低,兴趣减退,接触被动,影响进食进饮,常伴有焦虑情绪,自感身体多处、多种不适,严重的可出现自杀企图和自杀行为,对自身、家庭及社会造成严重的不良影响。近些年,青少年抑郁患者逐渐增多,13岁青少年的抑郁发病率约为2%,到18岁则飙升至17%^[1]。抑郁患者认知功能损害主要是记忆力、注意力下降和执行功能受损,尤以额叶相关的执行功能损害最突出^[2]。认知功能损害,将会影响青少年的学业,给自身和家庭造成严重的影响。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)可选择性地抑制突触前膜对5-羟色胺(5-HT)的回收,能改善抑郁症状和认知功能^[3-4]。氟西汀和帕罗西汀均为较常用的SSRIs类药物,本研究中观察了两药对青少年抑郁患者认知功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:首次抑郁发作或复发;入组前1个月内未进行过抗抑郁治疗,也未服用其他精神类药物;符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(DSM-IV)重性抑郁发作诊断标准^[5];年龄14~20岁;汉密尔顿抑郁量表(HAMD)24项评分 ≥ 21 分;能配合完成测评。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及对照者本着自愿原则参与本研究,均签署知情同意书,对个体的测验结果保密。

排除标准:严重器质性疾病;有酒精及药物依赖;有躁狂发作或其他精神疾病;色盲、色弱或上肢活动不利。

病例选择与分组:选择2013年至2016年在我中心就诊的青少年抑郁患者50例作为观察组,按组中男女比例、年龄、文化程度、家庭收入匹配选取同期无抑郁青少年(HAMD 24项评分 < 8 分)50名作为对照组。两组受试者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

本研究为前瞻性研究,采用随机数字表法,在遵守《儿童权利公约》基础上,对入组者进行评测并予以《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》推荐使用的SSRIs药物治疗^[6],氟西汀^[7-8]和帕罗西汀^[9-13]在青少年群体已有使用,故本研究中选其分别单药治疗。观察组患者均从小剂量起始口服盐酸氟西汀片(商品名百忧解,礼来苏州制药有限公司,国药准字J20120001,规格为每片20 mg)或盐酸帕罗西汀片(商品名舒坦罗,浙江尖峰药业有限公司,国药准字H20040533,规格为每片20 mg),逐渐加量,氟西汀平均用量(36.40 ± 10.76)mg和帕罗西汀平均用量(38.40 ± 12.14)mg,均在安全范围内,2周内达到治疗剂量。

1.3 观察指标及疗效判定标准

执行功能:采用威斯康星卡片分类测验(WCST)评定。WCST被认为是测定额叶执行功能的标准测验,共128张卡片,按照颜色、形状和图形数量的不同而绘制。首先在受试者面前呈现4张卡片,分别代表4个不同的

表1 两组受试者一般资料比较($n = 50$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	文化程度(例)			家庭收入(例)			
			初中	高中	大学及以上	< 1000 元	1000~4999元	5000~9999元	≥ 10000 元
对照组	25/25	16.31 ± 1.56	12	30	8	3	11	30	6
观察组	17/33	16.37 ± 1.47	13	33	4	4	10	28	8
χ^2/t 值	2.627	0.864		1.516				0.545	
P 值	0.105	0.387		0.469				0.909	

类别,要求受试者将卡片分类到中间的4个图片下方。操作时不把分类规则告诉受试者,但反馈给受试者分类是否正确,让受试者自己找出规则。当受试者连续6个任务都判断正确时,则完成1个分类数,并进行记录。选取总测验数、完成分类数、正确应答数、错误应答数、持续性错误数等5个因子进行评定。

记忆功能:采用临床记忆量表(CMS)评定。临床记忆量表由5个分测验组成,即指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认和人像特点联系回忆。所有受试者均按记忆量表完成这5项分测验,计算出原始分,转换成量表分。

临床疗效^[14]:参考汉密尔顿抑郁量表(24项版)评分减分率评定,减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈, $\geq 50\%$ 且 $< 75\%$ 为显效, $\geq 25\%$ 且 $< 50\%$ 为有效, $< 25\%$ 为无效。总显效=痊愈+显效,总有效=痊愈+显效+有效。

上述测试,观察组在治疗前及治疗8周后各进行

1次,对照组仅在入组时进行1次。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组患者治疗前HAMD评分为 (29.9 ± 5.24) 分,经过氟西汀和帕罗西汀足量足疗程治疗后,在第8周时复测降为 (8.56 ± 4.35) 分,差异有统计学意义($P < 0.01$)。根据HAMD减分率计算,痊愈24例,显效22例,有效3例,无效1例,总显效率为92.00%,总有效率为98.00%。

2.2 WCST及CMS评分

两组受试者均完成正确分类6次或用完128张卡片完成WCST测验,结果见表2及表3。

表2 两组受试者WCST评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=50$)

组别	总应答数	完成分类数	正确应答数	错误应答数	持续性错误数
对照组	102.50 ± 12.70	5.74 ± 0.66	71.96 ± 5.47	30.54 ± 10.83	14.86 ± 7.85
观察组 治疗前	117.56 ± 11.22	3.70 ± 2.60	59.60 ± 20.98	57.92 ± 30.23	40.06 ± 26.12
治疗后	107.44 ± 12.03	5.60 ± 1.01	74.10 ± 5.77	33.32 ± 12.55	19.10 ± 11.34
t_1	5.864^{**}	-5.783^{**}	-5.072^{**}	6.606^{**}	6.307^{**}
t_2	-6.284^{**}	5.381^{**}	4.032^{**}	-6.029^{**}	-6.533^{**}
t_3	-1.997^*	0.819	-1.904	-1.186	-2.173^*

注: t_1 为观察组治疗前后比较, t_2 为观察组治疗前与对照组比较, t_3 为观察组治疗后与对照组比较。 $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$ 。表3同。

表3 两组受试者CMS评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=50$)

组别	指向记忆	联想学习	图像记忆	图像再认	人像特点回忆	记忆商数
对照组	17.92 ± 1.66	17.44 ± 1.81	17.40 ± 1.70	17.82 ± 1.56	17.90 ± 1.59	91.20 ± 4.59
观察组 治疗前	14.52 ± 2.24	14.78 ± 2.04	14.08 ± 2.23	13.62 ± 2.47	13.58 ± 2.24	75.96 ± 10.65
治疗后	17.14 ± 1.52	17.10 ± 1.53	17.34 ± 1.88	17.40 ± 2.37	17.16 ± 1.36	89.14 ± 5.19
t_1	-9.040^{**}	-7.493^{**}	-9.417^{**}	-8.346^{**}	-10.586^{**}	-9.049^{**}
t_2	8.609^{**}	6.893^{**}	8.368^{**}	10.178^{**}	11.106^{**}	9.291^{**}
t_3	2.443^*	1.015	0.167	1.048	2.497^*	2.104^*

2.3 安全性

在观察周期内,观察组患者均无明显不良反应,患者均能耐受,故帕罗西汀和氟西汀治疗抑郁是安全的,同时也无脱落病例。

3 讨论

抑郁为易复发,隐匿性强,发病率及致残率高的精神疾病,除了给患者自身、家庭造成痛苦外,也给社会造成不良影响。5-HT能系统缺陷学说是抑郁发作的主要发病机制^[15]。抑郁患者认知功能损害,记忆功能、注意力和执行功能受损明显,生物学基础是导致海马体积萎缩及功能损害^[16]、前额叶功能异常^[17]。

本研究结果显示,经氟西汀和帕罗西汀治疗后,观察组患者抑郁症状有效改善,HAMD评分显著降低($P < 0.01$),总显效率及总有效率均超过90%。SSRIs类药物对5-HT具有高度选择性,可选择性抑制突触前膜对5-HT的再摄取^[18],使得突触间隙的5-HT聚集而发挥抗抑郁作用。由于SSRIs药物对去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)、组胺及胆碱能神经影响较小,故不良反应较少,耐受性好^[18],除在成年抑郁患者中有广泛使用和作为推荐用药^[19]外,还被推荐作为儿童及青少年抑郁一线用药^[6,20]。

本研究同时显示,观察组患者治疗前与对照组受试

者的 WCST 几个主要指标、临床记忆量表各项评分均有显著差异 ($P < 0.01$)。这与既往研究符合,显示抑郁与认知受损往往会同时出现,抑郁症状的出现会致使患者认知功能衰退^[21-22]。观察组治疗前后的 WCST、临床记忆量表各项评分差异显著 ($P < 0.01$),观察组治疗后与对照组的 WCST 完成分类数、正确应答数、错误应答数,临床记忆量表的联想学习、图像记忆、图像再认项比较,无明显差异 ($P > 0.05$),部分指标虽无差异,但都较治疗前有改善。研究结果表明,氟西汀及帕罗西汀在改善青少年抑郁患者抑郁情绪的同时,也能不同程度地改善记忆功能及执行功能,故患者部分认知功能指标和正常同龄人无明显差异。这与目前国内外抗抑郁药物改善成人认知功能研究基本一致^[23]。其改善认知功能作用机制除了抑郁情绪改善以外,还与 SSRIs 类药物本身可以改善认知功能有关,其机制是由于 SSRIs 类药物 5-HT 的高选择性,5-HT 聚集可改善因突触间歇 5-HT 水平降低,导致记忆损害,从而改善认知功能^[23-24]。

青少年正处于生长发育阶段,也处于学习科学知识的黄金年龄,认知功能的损害会影响其学业,加大其以后在社会竞争中的困难。因此,能否改善青少年抑郁患者的认知功能至关重要。本研究结果显示,认知功能损害与抑郁症状严重程度存在关联,抑郁情绪缓解可减轻认知功能损害,使用 SSRIs 类药物可有效缓解青少年抑郁患者的抑郁症状,改善认知功能,尽可能减少对学业的影响。

综上所述,常用 SSRIs 类药物氟西汀和帕罗西汀治疗青少年抑郁安全有效,可缓解抑郁症状,改善认知功能。但本研究受限于样本量小、地域局限、研究周期短(只有 8 周),如果进一步扩大样本量,采用多中心,研究周期进一步延伸,将会为治疗青少年抑郁发作和认知功能恢复提供更全面的数据,也将为临床治疗提供更详实的参考依据。

参考文献:

- [1] 张郭莺,杨彦春,黄 颐,等.成都市 6~16 岁儿童青少年抑郁障碍的流行病学调查[J].中国心理卫生杂志,2010,24(3):211-214.
- [2] 杜巧荣,左丽娜,张红玲,等.首发抑郁症患者认知功能三个月随访研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2011,5(22):6608-6611.
- [3] 张 彦,陈 玫,杨来启,等.芪参复康胶囊和氟西汀治疗首发抑郁症临床疗效及认知功能的影响[J].陕西中医,2012,33(8):1028-1032.
- [4] 周建华.文拉法辛与帕罗西汀对首次发病抑郁症患者抑郁症状、认知功能的改善作用比较[J].现代中西医结合杂志,2014,23(3):288-290.
- [5] 美国精神病学会.精神障碍诊断与统计手册[M].第 4 版.

北京:北京大学出版社,1994:130-131.

- [6] 李凌江,马 辛.中国抑郁障碍防治指南[M].第 2 版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:93-94.
- [7] 任思思,徐 卫,明 华.氟西汀治疗儿童青少年抑郁症疗效和安全性的 Meta 分析[J].医药导报,2018,37(2):239-243.
- [8] 李小晶,甘颖妍,朱海霞,等.氟西汀联合多塞平治疗儿童抑郁症疗效及安全性观察[J].山东医药,2017,57(20):90-92.
- [9] 李 进.帕罗西汀联合阿立哌唑治疗青少年学生强迫症的疗效观察[J].中国全科医学,2011,14(3):331-332.
- [10] 徐 青.帕罗西汀联合认知行为疗法治疗青少年强迫症疗效分析[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(12):58-59.
- [11] 孙永菊.帕罗西汀结合心理干预治疗青少年社交焦虑症的临床疗效[J].中国健康心理学杂志,2015,23(11):1623-1625.
- [12] 孙乃建.帕罗西汀联合认知行为疗法治疗青少年强迫症疗效观察[J].临床合理用药,2017,10(31):68-69.
- [13] 吴祖勤,李 静,简宇涵,等.青少年抑郁症患者认知功能损害特点及治疗进展[J].现代医学与健康研究电子杂志,2017,1(8):197-198.
- [14] 杨蜀云,全映波.抗抑郁剂联合催眠疗法对首发抑郁症的疗效比较[J].精神医学杂志,2009,22(6):440-441.
- [15] 施慎逊.选择性 5-羟色胺回收抑制剂在抑郁症治疗中的应用[J].中国新药与临床杂志,1998,17(2):43-45.
- [16] Pimontel MA, Culang-Reinlieb ME, Morimoto SS, et al. Executive dysfunction and treatment response in late-life depression[J]. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2012, 27(9):893-899.
- [17] Markowski VP, Reeve EA, Onos K, et al. Effects of prenatal exposure to sodium arsenite on motor and food-motivated behaviors from birth to adulthood in C57BL6/J mice[J]. Neurotoxicology & Teratology, 2012, 34(2):221-231.
- [18] 姜 红,韩 迎.抗抑郁药物新进展[J].中国药房,2004,15(5):308-310.
- [19] 桑俊飞.抑郁症治疗药物研究的最新进展[J].中国医药指南,2015,13(14):42-43.
- [20] Hazell P. Depression in children and adolescents[J]. American Family Physician, 2003, 67(3):577-579.
- [21] Luo H, Han G, Wang J, et al. Common Aging Signature in the Peripheral Blood of Vascular Dementia and Alzheimer's Disease[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(6):3596-3605.
- [22] Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, et al. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective[J]. Alzheimers Research & Therapy, 2012, 4(1):6-7.
- [23] 谢新风,邓书禄,李德波,等.抑郁症的认知功能损害[J].中国健康心理学杂志,2018,26(2):311-316.
- [24] 王 星,黄起壬,李梦倩.SSRI 和 SNRI 类抗抑郁药对初诊抑郁症患者认知功能、甲状腺激素和促甲状腺激素的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2009,30(22):2811-2812.

(收稿日期:2018-04-13)