

强迫症患者前瞻记忆缺损程度 对 SSRI 疗效的预测作用

韦臻^{1,2}, 余嘉盛², 阮中强², 阳琼^{3*}

(1. 南方医科大学附属深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518028;

2. 华南师范大学心理学院/心理应用研究中心, 广东 广州 510631;

3. 广州医科大学附属脑科医院, 广东 广州 510370

*通信作者: 阳琼, E-mail: 15851780@qq.com)

【摘要】 目的 探究强迫症患者前瞻记忆缺损程度对选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)疗效的预测作用。方法 选择符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》修订版(DSM-IV-TR)强迫症诊断标准的30例强迫症患者为研究对象,对患者进行为期4周的SSRIs药物治疗。采用耶鲁布朗强迫症状量表(Y-BOCS)评定患者治疗前后强迫症状的严重程度,以Y-BOCS总评分减分率评定疗效,并比较患者治疗前后基于事件、基于时间和基于活动的前瞻记忆任务正确率。**结果** 治疗后,强迫症患者Y-BOCS总评分低于治疗前[(27.07±4.63)分 vs. (24.87±5.93)分, $F(1, 29)=4.984, P=0.033$],基于事件和基于时间的前瞻记忆任务正确率高于治疗前[(0.78±0.21) vs. (0.88±0.11), $F(1, 29)=9.022, P=0.005$; (0.81±0.17) vs. (0.91±0.11), $F(1, 29)=9.063, P=0.005$],患者基线基于事件的前瞻记忆任务正确率与Y-BOCS总评分减分率呈正相关($r=0.478, P=0.014$),基线基于事件的前瞻记忆水平可正向预测SSRIs疗效($\beta=0.441, P=0.014$)。**结论** 强迫症患者基线基于事件的前瞻记忆水平可预测SSRIs疗效,前瞻记忆水平越高,SSRIs疗效越好。

【关键词】 强迫症;前瞻记忆;SSRIs;预测疗效

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

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20210512001

Predictive role of the degree of prospective memory impairment on treatment response to SSRIs in patients with obsessive-compulsive disorder

Wei Zhen^{1,2}, Yu Jiasheng², Ruan Zhongqiang², Yang Qiong^{3*}

(1. Affiliated Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518028, China;

2. School of Psychology/Center for Studies of Psychological Application, South China Normal University, Guangzhou 510631, China;

3. Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China

*Corresponding author: Yang Qiong, E-mail: 15851780@qq.com)

【Abstract】 Objective To explore the predictive role of the degree of prospective memory impairment on the treatment response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in patients with obsessive-compulsive disorder. **Methods** A total of 30 patients with obsessive-compulsive disorder who met the diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR) were selected, and all patients were treated with SSRIs for 4 weeks. The severity of obsessive-compulsive symptom was assessed using Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), and the efficacy was evaluated by the reduction rate of Y-BOCS score. Moreover, the performance of event-based, time-based and activity-based prospective memory tasks were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the total Y-BOCS score of patients was lower than before treatment [(27.07±4.63) vs. (24.87±5.93), $F(1, 29)=4.984, P=0.033$], meantime, the performance of event- and time- based prospective memory tasks was improved [(0.78±0.21) vs. (0.88±0.11), $F(1, 29)=9.022, P=0.005$; (0.81±0.17) vs. (0.91±0.11), $F(1, 29)=9.063, P=0.005$]. Correlation analysis showed that the performance of event-based prospective memory at baseline was positively correlated with the reduction of Y-BOCS score ($r=0.478, P=0.014$). The event-based prospective memory performance at baseline could positively predict the treatment response to SSRIs treatment in patients ($\beta=0.441, P=0.014$). **Conclusion** The event-based prospective memory function of patients with obsessive-compulsive disorder can positively predict SSRIs treatment outcome, and patients with better prospective memory performance yield better treatment responses.

【Keywords】 Obsessive-compulsive disorder; Prospective memory; SSRIs; Outcome prediction

临床治疗强迫症普遍采用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs),其作用机制是调节患者5-HT系统、抑制5-HT的再摄取^[1],目前SSRIs治疗强迫症的有效性已得到反复的临床验证。而“摇头丸”(3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA)是一种选择性5-羟色胺神经毒素,过去对MDMA服用者前瞻记忆的研究显示,其前瞻记忆存在异常,且服用的次数及频率与前瞻记忆表现呈负相关^[2-3]。此外,动物实验结果显示,MDMA可引起5-HT大量释放,而频繁给药可能引起5-HT系统的神经毒性作用^[4]。神经影像学研究表明,长期服用MDMA会造成顶叶、颞叶、枕叶、前扣带、后扣带、丘脑、海马等区域的5-HT转运体水平降低^[5]。在此基础上,一些研究者认为5-HT在海马和额叶加工区域的损伤是前瞻记忆缺损的潜在机制^[6-8]。前瞻记忆是对未来将要执行的行为和意图的记忆,即对实现延迟意图的记忆^[9]。多项临床研究均显示,强迫症患者的前瞻记忆功能受损^[10-12]。因此,5-HT可能是强迫症患者前瞻记忆受损在神经生化层面的潜在基础,患者前瞻记忆功能水平或许可反映其基线5-HT系统紊乱程度,前瞻记忆功能对5-HT系统后续改善程度有潜在的预测作用,即强迫症患者基线前瞻记忆水平对SSRIs疗效具有潜在的预测作用。本研究通过对强迫症患者给予持续4周SSRIs治疗,探究前瞻记忆缺损的神经生化基础以及基线前瞻记忆水平对接受SSRIs治疗的强迫症患者症状改善程度的预测作用。

1 对象与方法

1.1 对象

于2019年1月-2020年1月在广州医科大学附属脑科医院情感障碍科门诊就诊的患者中招募强迫症患者作为研究对象。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》修订版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision, DSM-IV-TR)强迫症诊断标准,由两位精神科医生共同诊断;②耶鲁布朗强迫症状量表(Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS)总评分 ≥ 16 分;③汉族;④年龄16~60岁;⑤受教育年限 ≥ 6 年;⑥了解本研究的内容,愿意参与并完成整个实验;⑦近三个月内无电休克治疗史。排除标准:①有重大躯体疾病史或神经系统疾病史;②合

并其他精神障碍;③主观报告可能正在服用影响认知功能的药物或接受相关治疗;④怀孕或备孕者、哺乳期女性;⑤有酒精或药物滥用史。符合入组标准且不符合排除标准共30例。患者在参与实验前签署知情同意书。本研究通过广州医科大学附属脑科医院医学伦理委员会审查。

1.2 方法

1.2.1 实验材料

采用自编问卷收集患者的一般人口学信息,包括性别、年龄和受教育年限。

采用韦氏成人智力量表(Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-RC)中的数字广度、常识、相似性和算术4个分测验评定患者的智商(intelligence quotient, IQ)水平。

采用状态-特质焦虑问卷(State-Trait Anxiety Inventory, STAI)评定患者的焦虑程度,STAI包括状态焦虑(T-AI)和特质焦虑(T-AI)两个分量表。采用贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory, BDI)评定患者的抑郁程度。采用Y-BOCS评定患者主观报告的强迫症症状严重程度,以Y-BOCS总评分减分率作为判定SSRIs疗效的指标,Y-BOCS总评分减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。

前瞻记忆任务实验材料:采用Wang等^[13]所使用材料,包括93个词语和20张数字图片。语义条件:从高频词汇表中挑选出88个不含动物名的词语,均为四字词语(如直接选举、田径运动)或成语(如大材小用、安居乐业),判断某词语是否为成语的标准是其是否记录在成语词典中,此外,还挑选出5个带动物名的词语,分别包含虎、马、鱼、鼠、鸡。词汇显示字体采用标准的50号大小,颜色为白色字体显示在黑色的背景上。感知条件:制作模糊数字图片,数字包括0、2、4、6、8,图片中数字均处于两个白杠之间,有的图片中的数字形状是规则的(如图1),有的数字形状是不规则的(如图2),还有的图片中数字下方会另外呈现一个白色向下箭头(如图3)。

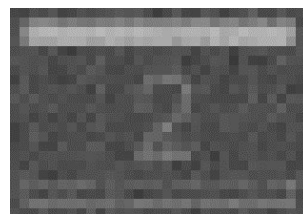


图1 感知条件形状规则的模糊数字

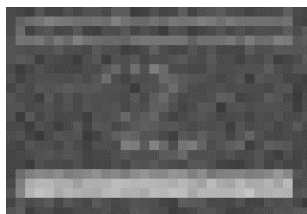


图2 感知条件形状不规则的模糊数字

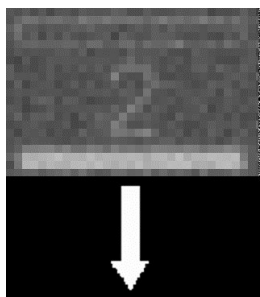


图3 感知条件包含向下箭头的模糊数字

1.2.2 实验设计

采用2(观测时间点:治疗前、治疗后)×3(前瞻记忆任务类型:基于时间、基于事件、基于活动)的被试内实验设计。

1.2.3 实验程序

对被试进行为期4周的SSRIs治疗,由临床医生根据患者病情选择帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明中的一种药物进行治疗。于治疗前后进行Y-BOCS评

定,采用前瞻记忆范式测量被试的前瞻记忆水平。

在完成“进行中任务”(on-going task)的过程中,被试需在特定情境或时间点执行延迟意图,即前瞻记忆任务,记录并计算被试前瞻记忆任务正确率。进行中任务包含感知和语义两种条件:语义条件下要求被试判断所呈现的四字词语是否为成语,如果是成语,就按“J”键,如果不是成语,就按“F”键;感知条件下要求被试判断所呈现的模糊数字图片是否为“0”,并按键反应。

前瞻记忆任务分为基于事件的前瞻记忆(event-based prospective memory, EPM)、基于时间的前瞻记忆(time-based prospective memory, TPM)和基于活动的前瞻记忆(activity-based prospective memory, APM)。EPM任务要求当呈现的四字词语包含动物的名称或者数字下方出现白色箭头时,按空格键反应;TPM任务要求被试根据屏幕左下角呈现的标准时钟在每整分钟按空格键反应;APM任务要求被试结束每节任务后都要按回车键退出,共4个试次。组合各条件进行中任务和各类型前瞻记忆任务,进行感知条件下EPM任务(PE_EV)、语义条件下EPM任务(SE_EV)、感知条件下TPM任务(PE_TI)、语义条件下TPM任务(SE_TI)和APM任务。计算前瞻记忆任务的平均正确率。见图4。

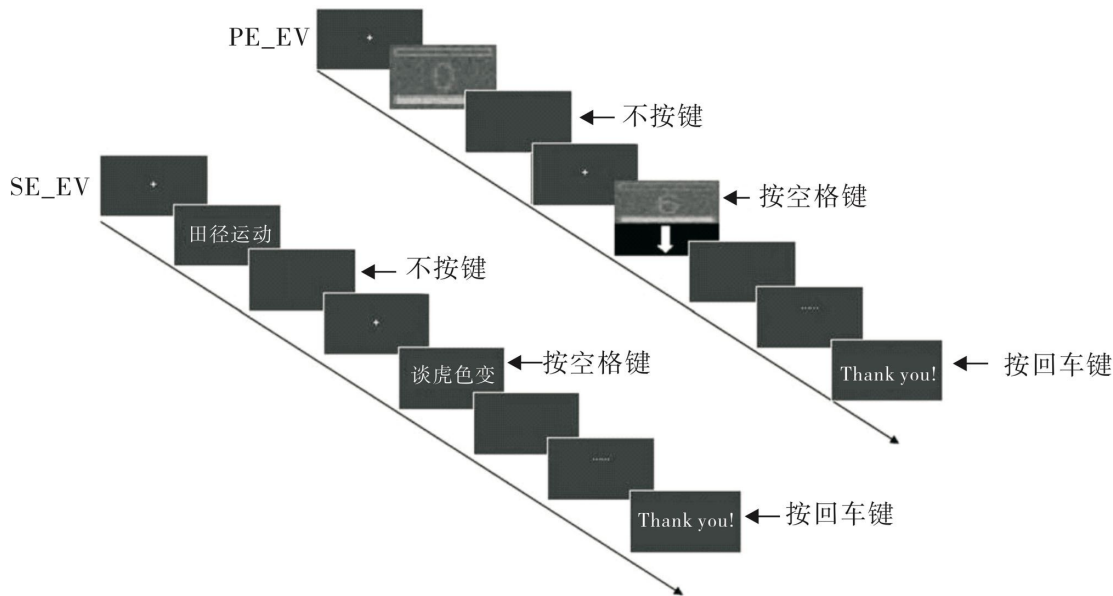


图4 SE_EV、PE_EV及APM任务流程图

1.3 统计方法

采用SPSS 17.0进行统计分析。采用重复测量方差分析比较治疗前后患者前瞻记忆任务正确率和Y-BOCS总评分;控制患者基线Y-BOCS总评分以及其他临床变量(包括BDI评分、S-AI和T-AI评分),

采用皮尔逊相关分析考察患者基线前瞻记忆任务正确率与Y-BOCS总评分减分率的相关性;在相关分析的基础上,采用分层回归进一步检验基线前瞻记忆任务正确率与Y-BOCS总评分减分率之间的关系,即在控制了可能对SSRIs治疗有影响的其他临床变量后,再考察前瞻记忆是否对SSRIs疗效具有

预测作用。第一步:将患者基线期 Y-BOCS 总评分、BDI 评分、S-AI 和 T-AI 分量表评分作为第一层变量纳入回归方程;第二步:将患者三类前瞻记忆任务的基线正确率作为第二层变量纳入回归方程,第二层的纳入采取向前回归方法,根据两层之间 ΔR^2 ,判断前瞻记忆预测效应有无统计学意义。检验标准为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 患者一般资料和临床资料

30 例强迫症患者中,男性 20 例,女性 10 例;年龄(25.93±7.47)岁;受教育年限(12.74±3.47)年;IQ(104.44±16.98)分;BDI 评分(14.22±10.29)分;S-AI 评分(44.35±12.95)分;T-AI 评分(51.95±11.78)分。

2.2 患者前瞻记忆任务表现及 Y-BOCS 总评分

观测时间点对前瞻记忆任务正确率的主效应显著 [$F(1, 29)=10.648, P=0.003, \eta^2=0.269$];同时,前瞻记忆任务类型与观测时间点交互作用显著 [$F(2, 58)=5.054, P=0.009, \eta^2=0.148$]。简单效应分析显示,观测时间点简单主效应在 EPM 和 TPM 任务中显著:在 EPM 任务中,治疗后的正确率高于治疗前 [$F(1, 29)=9.022, P=0.005$];在 TPM 任务中,治疗后的正确率高于治疗前 [$F(1, 29)=9.063, P=0.005$];而在 APM 任务中,治疗前后正确率差异无统计学意义 [$F(1, 29)=0.139, P=0.712$]。观测时间点对 Y-BOCS 总评分的主效应显著 [$F(1, 29)=$

4.984, $P=0.033, \eta^2=0.147$],接受 SSRIs 治疗 4 周后,强迫症患者 Y-BOCS 总评分低于治疗前,减分率为(7.31±19.89)%。治疗前后患者前瞻记忆任务正确率和 Y-BOCS 总评分见表 1。

表 1 患者前瞻记忆任务正确率及 Y-BOCS 总评分比较($\bar{x}\pm s$)

时 间	正确率			Y-BOCS
	EPM	TPM	APM	总评分(分)
治疗前	0.78±0.21	0.81±0.17	0.98±0.08	27.07±4.63
治疗后	0.88±0.11	0.91±0.11	0.97±0.09	24.87±5.93

注: EPM, 基于事件的前瞻记忆; TPM, 基于时间的前瞻记忆; APM, 基于活动的前瞻记忆; Y-BOCS, 耶鲁布朗强迫症量表

2.3 基线前瞻记忆与症状变化的相关性

基线 TPM 任务正确率($r=0.252, P=0.214$)和 APM 任务正确率($r=0.060, P=0.772$)与 Y-BOCS 总评分减分率的相关性均无统计学意义,基线 EMP 任务正确率与 Y-BOCS 总评分减分率呈正相关($r=0.478, P=0.014$)。

2.4 基线前瞻记忆对症状变化的预测

第一层模型效应无统计学意义 [$F(4, 25)=1.748, P=0.171$],鉴于相关分析结果中,仅基线 EMP 任务正确率与 Y-BOCS 总评分减分率呈正相关,第二层模型仅纳入 EMP,而排除 TPM ($P=0.677$)和 APM ($P=0.730$),模型效应显著 [$F(5, 24)=3.161, P=0.025$]。纳入 EMP 后,模型对疗效预测的效应有统计学意义 ($\Delta R^2=0.179, P=0.014$)。基线 EMP 任务正确率可正向预测 SSRIs 疗效($\beta=0.441, P=0.014$)。见表 2。

表 2 SSRIs 治疗效果分层回归模型

模 型	预测因子	SE	β	t	P	ΔR^2	R^2	F	P
第一步:							0.219	1.748	0.171
	BDI 评分	0.444	-0.426	-1.854	0.076				
	S-AI 评分	0.510	-0.004	-0.011	0.991				
	T-AI 评分	0.606	0.033	0.091	0.928				
第二步:	基线 Y-BOCS 评分	0.787	0.351	1.915	0.067				
						0.179	0.397	7.107	0.014
	BDI 评分	0.399	-0.407	-1.974	0.060				
	S-AI 评分	0.458	0.038	0.126	0.901				
	T-AI 评分	0.553	-0.128	-0.391	0.700				
	基线 Y-BOCS 评分	0.715	0.421	2.529	0.018				
	EPM	15.978	0.441	2.666	0.014				

注: BDI, 贝克抑郁量表; S-AI, 状态焦虑分量表; T-AI, 特质焦虑分量表; Y-BOCS, 耶鲁布朗强迫症量表; EPM, 基于事件的前瞻记忆

3 讨 论

本研究表明,强迫症患者 EMP 表现是对 SSRIs 治疗反应的一个有效预测指标,患者 EMP 表现越好,提示药物疗效越好,其缺损程度能预测 SSRIs 对

强迫症的疗效。本研究中,经过 4 周的 SSRIs 治疗后,强迫症患者 EPM 和 TPM 任务正确率高于治疗前,而 Y-BOCS 总评分低于治疗前,说明采取的 SSRIs 治疗是有效的,且有助于改善患者的前瞻记忆功

能,与既往研究结果一致,即前瞻记忆缺损是由部分脑区 5-HT 损坏所致^[6-8]。此外,控制患者基线 Y-BOCS 总评分、BDI、S-AI 和 T-AI 评分后,基线 EPM 任务正确率与 Y-BOCS 总评分减分率呈正相关($r=0.478, P=0.014$),说明基线前瞻记忆水平与 SSRI 疗效有关,尤其是 EMP 功能;进一步通过分层回归分析建立预测 SSRI 疗效的模型,显示 EPM 水平可正向预测 SSRI 疗效($\beta=0.441, P=0.014$),说明患者的前瞻记忆能反映 SSRI 治疗效果,对疗效具有预测作用,这与研究预期一致。

已有研究表明,前瞻记忆缺损的精神疾病患者存在两个共同点:一是患者前额区大都有损伤;二是缺损多由前瞻性因素造成,即前瞻记忆缺损大多源于延迟意图保持、检索和执行过程所涉及的因素,如转换功能、监控和反应抑制^[14]。研究显示,使用神经影像学工具记录患者治疗前后各脑区激活模式,并考察其对帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明等 SSRI 药物疗效预测效果,前扣带回和眶额叶皮层的激活模式是预测 SSRI 疗效的有效指标,治疗前脑区激活越少疗效越好^[15]。Takeda 等^[16]运用近红外光谱测量强迫症患者在 Stroop 任务中前额皮层的氧合血红蛋白变化,结果显示,对 SSRI 有反应的患者在 Stroop 不一致任务和语言流畅性测试中前额皮层激活更少,而在 Stroop 一致任务中,对 SSRI 有反应与无反应者差异无统计学意义,Stroop 不一致任务与一致任务的区别在于,前者涉及更多的反应抑制功能,提示反应抑制执行功能对 SSRI 疗效具有潜在预测作用。因此,前瞻记忆水平可能是通过反映强迫症患者的前额皮层激活模式和反应抑制功能来预测 SSRI 疗效。

长期服用 MDMA 会造成服用者 5-HT 转运体减少,并导致前瞻记忆缺损,且这种缺损是独立于执行功能和回溯性记忆影响的^[2-5],因此,前瞻记忆对 SSRI 疗效的预测可能是通过反映基线 5-HT 系统紊乱程度,进而预测个体对作用于 5-HT 系统的 SSRI 的反应。本研究探讨了强迫症患者前瞻记忆缺损程度作为 SSRI 疗效预测指标的潜在可能性,有助于加深对 SSRI 治疗强迫症机制的理解。本研究局限性在于:首先,目前并无能直接证明前瞻记忆水平与 5-HT 关系的研究报道,需要更多研究考察 5-HT 在前瞻记忆中的作用;其次,样本量较小,未来的研究可扩大样本量,增加研究结果的推广性。

参考文献

[1] Zai G, Brandl EJ, Müller DJ, et al. Pharmacogenetics of

antidepressant treatment in obsessive-compulsive disorder: an update and implications for clinicians [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(8): 1147-1157.

- [2] Hadjithyvelou F, Fisk JE, Montgomery C, et al. Prospective memory functioning among ecstasy/polydrug users: evidence from the Cambridge Prospective Memory Test (CAMPRMPT) [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 215(4): 761-774.
- [3] Zakzanis KK, Young DA, Campbell Z. Prospective memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users [J]. *Cogn Neuropsychiatry*, 2003, 8(2): 141-153.
- [4] Commins DL, Vosmer G, Virus RM, et al. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, 241(1): 338-345.
- [5] Müller F, Brändle R, Liechti ME, et al. Neuroimaging of chronic MDMA ("ecstasy") effects: a meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 96: 10-20.
- [6] Heffernan TM, Jarvis H, Rodgers J, et al. Prospective memory, everyday cognitive failure and central executive function in recreational users of ecstasy [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2001, 16(8): 607-612.
- [7] Parrott AC. MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational 'Ecstasy' users [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(8): 1466-1484.
- [8] Rendell PG, Gray TJ, Henry JD, et al. Prospective memory impairment in "ecstasy" (MDMA) users [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 194(4): 497-504.
- [9] Brandimonte ME, Einstein GO, McDaniel MA. Prospective memory: theory and applications [M]. New York, NY: Lawrence Erlbaum Associates, 1996: 1-11.
- [10] Racsmany M, Demeter G, Csigo K, et al. An experimental study of prospective memory in obsessive-compulsive disorder [J]. *J Clin Exp Neuropsych*, 2011, 33(1): 85-91.
- [11] Yang TX, Peng ZW, Wang Y, et al. The nature of prospective memory deficit in patients with obsessive-compulsive disorder [J]. *Psychiat Res*, 2015, 230(2): 479-486.
- [12] Bhat NA, Sharma V, Kumar D. Prospective memory in obsessive compulsive disorder [J]. *Psychiat Res*, 2018, 261: 124-131.
- [13] Wang Y, Chan RC, Hong X, et al. Prospective memory in schizophrenia: further clarification of nature of impairment [J]. *Schizophr Res*, 2008, 105(1-3): 114-124.
- [14] Kliegel M, McDaniel MA, Einstein GO. Prospective memory: cognitive, neuroscience, developmental and applied perspectives [M]. New York, NY: Lawrence Erlbaum Associates, 2008: 1-11.
- [15] Fullana MA, Simpson HB. The potential use of neuroimaging biomarkers in the treatment of obsessive-compulsive disorder [J]. *Curr Treat Options Psychiatry*, 2016, 3(3): 246-252.
- [16] Takeda T, Sumitani S, Hamatani S, et al. Prefrontal cortex activation during neuropsychological tasks might predict response to pharmacotherapy in patients with obsessive-compulsive disorder [J]. *Neuropsych Dis Treat*, 2017, 13: 577-583.

(收稿日期:2021-05-12)

(本文编辑:陈霞)