

认知行为疗法对首发抑郁障碍患者 proBDNF 与注意功能的影响*

段登艾¹ 赵青枫² 陆香秀¹ 王海明¹

(云南省精神病医院 1. 女性精神医学科; 2. 老年精神医学科, 云南 昆明 650224)

【摘要】 目的 探讨认知行为疗法(CBT)对首发抑郁障碍患者外周血脑源性神经营养因子前体(proBDNF)水平与注意功能的影响。方法 纳入 2020 年 1 月—2021 年 12 月在云南省精神病医院住院治疗的符合入组标准的首发抑郁障碍患者 64 例作为研究对象,按照入组先后顺序分为联合组和对照组,每组 32 例。对照组单服艾司西酞普兰治疗,联合组在服用艾司西酞普兰的基础上,联合 CBT 疗法。分别测量治疗前后患者外周血 proBDNF,并使用 24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评估治疗前后患者的抑郁水平,使用持续性操作测验(CPT)评估患者治疗前后的注意功能。采用 SPSS 分析两组患者治疗前后组内、组间的差异性。结果 两组患者在治疗前 proBDNF 值、HAMD-24 评分、CPT 评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗第 8 周末,联合组 proBDNF 值、HAMD-24 评分均低于对照组,CPT 评分(2 位数、3 位数、4 位数)均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 认知行为疗法能够显著减低患者的抑郁症状,降低 proBDNF 值,提高注意功能。

【关键词】 认知行为疗法;抑郁障碍;脑源性神经营养因子前体;注意功能

【中图分类号】 R749.4 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 06. 016

Effect of Cognitive Behavioral Therapy on proBDNF and attentional function in first-episode depressive disorder

DUAN Dengai¹, ZHAO Qingfeng², LU Xiangxiu¹, WANG Haiming¹

(1. Department of Women's Psychiatric, Yunnan Provincial Psychiatric Hospital, Kunming 650224, China;

2. Department of Geriatric Psychiatry, Yunnan Provincial Psychiatric Hospital, Kunming 650224, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of cognitive behavioral therapy (cognitive behavior therapy, CBT) on peripheral proBDNF levels and attentional function in first-episode depressive disorder patients. **Methods** 64 patients with first-episode depressive disorder who met the enrollment criteria from January 2020 to December 2021 were included as the study subjects. According to the order of enrollment, 32 cases were included to combined group at first, and then 32 cases were included to the control group. The control group received escitalopram treatment alone, and the combined group combinewith CBT at the base ofcontrol group. Precursor of brain-derived neurotrophic factor (proBDNF)in peripheral blood were measured before and after treatment. The 24-item Hamilton Depression Scale (HAMD-24) and the continuous performance test (CPT) were used to measure the level of depression and the attentional function before and after treatment. Differences within and between groups before and after treatment were analyzed by SPSS. **Results** There was no difference in pre-treatment proBDNF value, HAMD-24 score and CPT score in the 2 groups. After 8 weeks, the proBDNF value and HAMD-24 scores in the combination group were lower than the control group, and the CPT scores (2,3 and 4 digits) were higher than the control group, and were statistically different ($P<0.05$). **Conclusion** Cognitive behavioral therapy can significantly reduce depressive symptoms, reduce proBDNF, and improve attentional function.

【Key words】 Cognitive behavioral therapy; First-episode depressive disorder; proBDNF; Attentional function

基金项目:昆明市卫生健康委员会卫生科研课题(2020-03-09-113)

通讯作者:王海明, E-mail: whmzqf@126.com

引用本文:段登艾,赵青枫,陆香秀,等.认知行为疗法对首发抑郁障碍患者 proBDNF 与注意功能的影响[J].西部医学,2024,36(6):871-874.

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 06. 016

抑郁障碍不仅会使个体长期饱受情绪低落、兴趣减退、易疲乏等症状的折磨,还会影响个体的认知功能,表现为注意力减退、记忆力下降和执行功能减退^[1]。作为神经营养因子家族重要成员之一的脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是由脑源性神经营养因子前体(precursor of brain-derived neurotrophic factor, proBDNF)转化而来,BDNF 与神经的可塑性紧密相关^[2],proBDNF 与认知功能的关系已经得到证实^[3]。

《中国抑郁障碍防治指南》^[4]推荐减缓抑郁症状采用综合治疗方案:药物治疗合并心理干预,其中选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂是指南中 A 级推荐的药物,既往研究^[5-6]发现艾司西酞普兰是疗效和耐受性较为平衡的新型抗抑郁药物。认知行为疗法(Cognitive behavior therapy, CBT)由于其拥有系统的操作流程和操作规范而备受临床医师的青睐。CBT 是 Beck 依据情绪障碍的认知理论所创立的,该理论认为个人的负性自动化信念与想法是消极情绪和行为的根源^[7]。本研究将 CBT 干预用于首发抑郁障碍患者,除了验证其对抑郁严重程度的效果外,我们还尝试探索 CBT 干预能否改善患者外周血 proBDNF 水平及注意功能,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 1 月—2021 年 12 月在云南省精神病医院住院治疗的符合入组标准的首发抑郁障碍患者 64 例作为研究对象。纳入标准:①年龄 18~60 岁。②符合美国精神障碍诊断统计手册第 5 版^[8](Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V, DSM-V)抑郁发作诊断标准。③为首次发作病例,未接受过抗抑郁药治疗。④ 24 项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale-24 Item, HAMD-24)^[9]总分 ≥ 21 分。⑤除了服用抗抑郁药物,未服用增敏药物。排除标准:①阅读障碍者。②严重躯体疾病和中枢系统疾病。③孕妇及哺乳期妇女。本研究在启动前告知重精照料者研究内容及目的,并自愿签署知情同意书,研究获得我院伦理委员会批准(编号:20200309113)。脱落标准:患方主动要求退出者;未参与复测者。

1.2 研究方法

1.2.1 研究工具 ①一般资料收集:性别、年龄、婚姻状态、受教育程度、抑郁症家族史、是否吸烟、是否饮酒。②血浆 proBDNF:抽取禁食 8 h 后的清晨外周静脉血约 3~5 mL,以 3000 r/min 的速度离心 10~15 min,留取上层血浆冻存于 -80°C 备用;采用 DuoSet human ELISA Development System 等的 proBDNF

ELISA 检测试剂盒(批号: DY3175),该试剂盒的检测范围为 100.000~10000.000 ng/L。③ HAMD-24^[9]:为他评量表,含 24 个题目,采用 0~2 级或 0~4 级评分,总分 0~52 分。分值越高,抑郁程度越严重,标准判读:分值 < 8 分,正常;8~20 分,轻度抑郁;21~35 分中度抑郁; > 35 分。严重抑郁含 7 个因子分:认知障碍、迟缓、绝望感、体重、焦虑/躯体化、日夜变化、睡眠障碍。④ 持续性操作测验(Continuous performance Test, cPT)^[10]:用于检测患者的注意功能。该测试要求被试者持续地注意电脑屏幕中间快速闪现的数字,当连续两个完全相同的数字闪现时,快速按下鼠标左键,其余时间不操作鼠标。

1.2.2 项目实施者课题实施单盲管理 量表测评者不知晓患者的分组情况。治疗的实施由一名治疗师及一名助手进行,治疗师由具备 3a 以上心理治疗经验的精神科主治医师担任。研究开始前对量表测评者进行培训,统一各量表的评定标准。

1.2.3 分组方案根据研究设计 先收集联合组病例 32 例(当等待病例达 12 例时,即提前联系患者通知心理治疗时间,如有患者因为其他原因暂时不能参与心理治疗时,则商议后延迟心理治疗或者退出研究),当病例组收集完成后再收集对照组病例 32 例。

1.2.4 治疗方案 对照组服用艾司西酞普兰,每日一次,以 5 mg 起始,1 周内加至 10~20 mg,疗程为 8 周。在此期间,不接受任何形式的心理治疗。联合组:药物与对照组一致,联合 CBT 疗法^[11]。在此期间,不接受其他形式的心理治疗。CBT:采用结构化的团体心理干预,每周 1 次,每次 90 min,每组可容纳 8~12 例患者,具体方案如下:第一周,通过串糖葫芦的游戏建立团队关系,初识 CBT;第二周,通过盲人游戏进一步加强团队凝聚力,使用负性自动化思维探究表探究负性思维;第三周,通过“洗车”游戏,让团队成员意识到自己的闪光点,使用“情绪认知检测表及呼吸监测表”进行自我探索;第四周,通过肌肉渐进式放松教会个体习得躯体放松的技能,进行认知矫正;第五周,通过“成长型的冥想”教会个体处理内在的不和谐;第六周,通过“动物变身”游戏,让个体习得自我的内在整合,认知矫正的进一步练习;第七周,通过“想象暴露+脱敏”运用所学习的认知行为技术,解决现实生活中的实际问题;第八周,回顾整个干预所学的技能,通过上周的“守护精灵”游戏处理分析焦虑。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 22.0 录入数据。计量资料首先进行正态性检验,服从正态分布则采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用频数表示,组间差异采用 χ^2 检验;使用独立样本 t 检验分析两组患者治

疗前后的组间差异,使用配对样本 t 检验分析各组患者治疗前后的组内差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 完成与脱落情况 最终纳入首发抑郁障碍患者 64 例。8 周末,对照组脱落 7 例,脱落原因为:未参与 8 周末的随访,脱落率 21.88%。联合组脱落 6 例,脱落原因为:1 例因患急性阑尾炎外出就医而脱落;1 例因患肺结核外出就医而脱落;4 例因住院未滿 8 周提前出院,未参与随访而脱落,脱落率 18.75%。

2.2 两组患者一般资料的比较 两组患者在性别、年龄、婚姻状态、受教育程度、抑郁症家族史、是否吸烟、是否饮酒方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较 [$n(\times 10^{-2})$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 The general data in the two groups

项目	联合组($n=26$)	对照组($n=25$)	$t/Z/\chi^2$	P
性别			0.197	0.657
男	12(46.1)	10(40.0)		
女	14(53.8)	15(60.0)		
年龄(岁)	41.58±13.72	38.00±12.32	-0.978	0.333
婚姻状态			0.314	0.855
未婚	8(30.8)	8(32.0)		
已婚	16(61.5)	14(56.0)		
离异/丧偶	2(7.7)	3(12.0)		
受教育程度			2.791	0.593
初中	9(34.6)	9(36.0)		
高中	10(38.5)	5(20.0)		
大专	3(11.5)	6(24.0)		
本科	3(11.5)	4(16.0)		
硕士及以上	1(3.8)	1(4.0)		
抑郁症家族史			0.158	0.691
无	17(65.4)	15(60.0)		
有	9(34.6)	10(40.0)		
是否吸烟			0.510	0.475
无	20(76.9)	17(68.0)		
有	6(23.1)	8(32.0)		
是否饮酒			0.778	0.378
无	18(69.2)	20(80.0)		
有	8(30.8)	5(20.0)		

2.3 两组患者治疗前后 proBDNF、HAMD-24 的变化 两组患者在治疗前 proBDNF 值和 HAMD-24 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗第 8 周末联合组 proBDNF 值和 HAMD-24 评分均低于对照组($P < 0.05$);对照组 8 周前后 proBDNF 值差异均无统计学意义($P > 0.05$),HAMD-24 评分明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),而联合组 proBDNF 值和 HAMD-24 评分均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 proBDNF、HAMD-24 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The changes of proBDNF and HAMD-24 in the two groups

组别	项目	干预前	第 8 周末	t	P
联合组	proBDNF	254.42±44.66	152.82±30.64	10.189	<0.001
对照组		247.97±49.50	207.69±38.58	3.522	0.002
t		-0.488	5.636		
P		0.627	<0.001		
联合组	HAMD-24	30.31±4.02	9.15±3.26	18.704	<0.001
对照组		31.52±4.38	14.56±4.42	12.926	<0.001
t		1.031	4.988		
P		0.308	<0.001		

2.4 两组患者治疗前后 CPT 的变化 两组患者在治疗前 CPT 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗第 8 周末联合组 CPT 评分(2 位数、3 位数、4 位数)高于对照组($P < 0.05$);对照组 8 周前后 2 位数、3 位数、4 位数差异均无统计学意义($P > 0.05$),而联合组 2 位数、3 位数、4 位数评分均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 CPT 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The changes of CPT in the two groups

组别	项目	干预前	第 8 周	t	P
联合组	2 位数	3.32±0.69	3.96±0.47	-3.287	0.003
对照组		3.47±0.64	3.68±0.33	-1.225	0.232
t		0.821	-2.473		
P		0.416	0.017		
联合组	3 位数	2.99±0.75	3.46±0.71	-3.409	0.002
对照组		2.9±0.8	3.08±0.37	-0.961	0.346
t		-0.411	-2.395		
P		0.683	0.021		
联合组	4 位数	1.71±0.71	2.36±0.48	-4.129	<0.001
对照组		1.95±0.993	2.02±0.35	-0.296	0.769
t		1.009	-2.867		
P		0.318	0.006		

3 讨论

抑郁症发病率高达 6.9%^[12],且逐年增加,据估计到 2030 年,抑郁症的疾病负担将跃居世界第一^[13]。有学者^[14]报道,不接受任何治疗(包括药物或心理治疗)的抑郁症患者,社会功能、认知功能障碍会出现显著下降,且即使患者的抑郁症状有所缓解,但患者的认知功能水平也不会出现明显的缓解。CBT 教会个体识别和矫正负性自动化认知,可帮助个体矫正非理性信念,进而改变非适应性行为^[15]。本研究尝试将 CBT 应用于首发抑郁障碍患者,结果发现 CBT 可以显著改善首发抑郁障碍患者的抑郁症状,这与既往研究^[16-17]结论一致。CBT 教会患者识别负性自动化思维,并教会负性认知的矫正技能,促使患者以一种更加积极、向上的方式应对生活和情绪中的困境^[18]。

proBDNF 裂解量与抑郁症的发生紧密相关,有学者推测抑郁症的发生可能与 mBDNF、BDNF 和 proBDNF 的平衡被打破有关,proBDNF 被认为是抑

郁症的危险因素,据此 proBDNF 可能是反映抗抑郁疗效的指标之一^[19]。有研究^[20]报道抑郁症患者血清 proBDNF 水平明显高于一般人群。有学者给予抑郁症患者氯胺酮治疗后,发现患者海马区 proBDNF 裂解量显著增加,导致 proBDNF 水平降低^[21]。本研究也发现单独给予患者抗抑郁药物,其 proBDNF 也减低,说明 proBDNF 会随着抗抑郁药物的起效而减低,然而,其减低的情况不如 CBT 合并抗抑郁药物组明显,说明联用 CBT 在减低 proBDNF 值方面效果更显著,这或许与以下因素有关:①联合 CBT 组在减低 HAMD 分值方面效果更优。②CBT 中的认知矫正技能,让患者尽快的从负性思维反刍中剥离出来,让患者不再被消极情绪捆绑,于是抑郁情绪缓解更迅速。

注意参与高级认知过程(如思维、记忆、执行功能)的工作,因此注意功能的提高对认知功能的改善具有重要意义。注意障碍作为认知障碍的表现之一,是抑郁障碍患者较常见的功能缺陷之一,以注意力不集中、持续注意时间短、注意转移灵活性差等为主要表现。认知功能的改善可以预测个人社会功能的转归,包括社会交往技能、生活自律技能和解决问题技能等。本研究发现联合 CBT 组 CPT 评分(2 位数、3 位数、4 位数)显著提高,这或许是因为 CBT 以患者为中心,制定了医患共同的治疗目标,建立和谐的合作关系,对患者的康复意义重大^[22]。CBT 采用积极的干预技能,激发个体的潜能,提供个体应对反刍思维的技能,教会困难问题的应对技能,改善部分受损脑组织的功能,修复部分因损伤而丧失的神经功能,从而改善患者的认知障碍^[23]。CBT 教会个体将注意力更加的集中于当下此时此刻,而不是继续徘徊在反刍思维中,不再纠结于过去的消极事件中,不再继续被消极情绪所挟持,于是个体的注意力更加集中于当下,解决应对当下困境的能力显著提升。

4 结论

认知行为疗法能够显著减低抑郁障碍患者的抑郁症状,降低 proBDNF 值,提高注意功能。

【参考文献】

- 王丽丽. 首发抑郁症患者认知功能损害及联合治疗的研究[D]. 山东:青岛大学,2022.
- SARALS, TOPÇU A, ALKANATM, *et al.* Agomelatine attenuates cisplatin-induced cognitive impairment via modulation of BDNF/TrkB signaling in rat hippocampus[J]. J CHEM NEUROANAT, 2023,130:102269.
- 王海明,赵青枫,方静,等. proBDNF 与抑郁障碍认知功能损害的研究进展[J]. 基层医学论坛,2022,26(34):106-109.
- 李凌江,马辛. 中国抑郁障碍防治指南(第 2 版)[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2015:87-90.
- CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet, 2018, 391(10128): 1357-1366.
- 刘强,李洪超,马爱霞. 一线抗抑郁药临床疗效的网状 Meta 分析[J]. 中国药物评价,2016,2(33):106-110.
- ÖSTLIG, ENEBRINK P, FINNESA, *et al.* Cognitive behavior therapy for adult depressive disorders in routine clinical care: A systematic review and meta-analysis[J]. J Affect Disorders, 2023,331:322-333.
- 美国精神医学学会.《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》[M]. 北京:北京大学出版社,2015.
- ROSENBERG L I. The Ham-D is not Hamilton's Depression Scale[J]. Psychopharmacol Bull, 2022,52(2): 117-153.
- KUROKAMI T, KOBAYASHI H, NAKAJIMA M, *et al.* Establishment of an objective index for the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder by the continuous performance test "MOGRAZ"[J]. BRAIN DEV-JPN, 2022,44 (10): 664-671.
- 黄薛冰. 焦虑障碍的团体认知行为治疗临床实操手[M]. 北京:北京大学医学出版,2019:139.
- 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.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The global burden of disease;2004update[R]. Geneva:WHO, 2008.
- 王翔,江涛,刘托. 音乐治疗联合艾司西酞普兰治疗首发抑郁障碍临床疗效评价[J]. 神经损伤与功能重建,2021,16(8): 476-477,496.
- 邓雪梅,许雅楠,罗渝川,等. CBT 联合 SSRI 对青少年抑郁症状疗效的元分析[J]. 精神医学杂志,2022,35(4):359-364.
- 武业琛,张铮,张小丽,等. CBT-I 对首发抑郁障碍伴失眠患者抑郁症状及睡眠质量的影响[J]. 临床误诊误治,2022,35(12): 82-87.
- 杨艳. 团体认知行为治疗对青少年双相抑郁患者抑郁症状、应对方式及家庭功能的影响[J]. 中华全科医学,2021,19(10):1669-1672,1692.
- 崔倩,张雨,邹海欧. 网络认知行为疗法在抑郁症患者中的应用[J]. 国际精神病学杂志,2021,48(1):10-12.
- 王娜,黄芹,鲍天昊,等. 神经营养因子假说与抑郁症发病机制的研究进展[J]. 四川精神卫生,2019,32(1):81-85.
- ADITI DEVI N, PHILLIP M, VARAMBALLY S, *et al.* Yoga as a monotherapy alters proBDNF - mature BDNF ratio in patients with major depressive disorder[J]. ASIAN J PSYCHIATRY, 2022,81:103429.
- ZHANG F, LUO J, ZHU X. Ketamine ameliorates depressive-like behaviors by tPA-mediated conversion of proBDNF to mBDNF in the hippocampus of stressed rats[J]. Psychiatry Res, 2018,269:646-651.
- AMIRA I, HENDRAWATI H, MAULANA I, *et al.* Cognitive Behavior Therapy (CBT) pada anak yang mengalami Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Sebuah tinjauan literatur[J]. HolHealth, 2022,16 (5): 416-427.
- BERNHARDT M, SCHWERT C, ASCHENBRENNER S, *et al.* Subjective cognitive and neurocognitive functions over the course of CBT[J]. PSYCHIAT RES, 2021,300:113895.

(收稿日期:2023-04-25;修回日期:2024-01-28;编辑:王小菊)