

本文引用格式:王小蕊,王昆,赵娟娟,等.高频重复经颅磁刺激联合舍曲林对青少年抑郁症患者自伤行为的疗效[J].安徽医学,2023,44(5):501-505.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.002

高频重复经颅磁刺激联合舍曲林对青少年抑郁症患者自伤行为的疗效

王小蕊 王 昆 赵娟娟 童庆好 张许来

[摘要] **目的** 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合舍曲林对青少年抑郁症(DD)患者自伤行为的疗效。**方法** 选取皖西卫生职业学院附属医院精神科在2018年1月至2021年12月期间收治的152例伴有自伤行为的青少年抑郁症患者为研究对象,根据随机数字表法随机分为观察组(高频rTMS+舍曲林, $n=76$)和对照组(舍曲林, $n=76$)。观察组在左侧前额叶背外侧皮质区(DLPFC)给予高频rTMS(10Hz)治疗,在相同刺激部位给予对照组假刺激治疗。rTMS每周治疗5次,持续治疗4周。记录治疗前、后两组患者汉密尔顿抑郁量表-24(HAMD-24)评分、自伤行为种类及频率、不良反应等情况。**结果** 组内比较:对照组和观察组治疗前后HAMD-24评分、自伤行为种类、自伤频率差异有统计学意义($P<0.05$),均有所改善;组间比较:对照组和观察组治疗前后的HAMD-24评分、自伤行为种类、自伤频率差值差异均有统计学意义($P<0.05$),观察组改善情况优于对照组。**结论** 舍曲林联合高频rTMS可显著改善患者抑郁症状和自伤行为。

[关键词] 重复经颅磁刺激;舍曲林;抑郁症;自伤行为

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.002

Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with sertraline on self-injurious behavior in adolescents with depression

WANG Xiaorui, WANG Kun, ZHAO Juanjuan, TONG Qinghao, ZHANG Xulai

1.Affiliated Psychological Hospital of Anhui Medical University (Anhui Mental Health Center), Hefei 230022, China

2.Department of Psychiatry, Affiliated Hospital of Wanxi Health Vocational College, Lu'an 237000, China

3.Rehabilitation Room, Affiliated Hospital of Wanxi Health Vocational College, Lu'an 237000, China

Funding project: Anhui Provincial Department of Science and Technology Key Research and Development Project (No.201904a07020009), Anhui Provincial Central Government Guiding Local Science and Technology Development Special Fund (No.s2020b07030004)

Corresponding author: ZHANG Xulai, xulaizhang@ahmhcentre.com

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy, advantages and application of repetitive trans cranial magnetic stimulation (rTMS) combined with sertraline in the treatment of self-injury behavior in patients with adolescent depression (DD). **Methods** A total of 152 adolescent depression patients with self-injurious behavior were admitted to the Psychiatric Department of West Anhui Health Vocational College between January 2018 and December 2021 were recruited and randomly assigned to the observation group and the control groups each with 76 cases. All patients received sertraline treatments, and the observation group received high-frequency (10 Hz) rTMS in the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) area. The control group received sham stimulation at the same stimulation site, and both groups received rTMS treatment 5 times a week for 4 consecutive weeks. Two-group Hamilton Depression Rating Scale-24 (HAMD-24), Comparison of antidepressant efficacy and side effects before treatment and 4 weeks after treatment. Self-injury behavior patterns and frequency in both groups were assessed by self-injury behavior questionnaire. **Results** The baseline data before treatment, including age, years of education, course of disease, and gender balance, were comparable between the two groups, and the difference was not statistically significant. Comparison within the group showed that: both groups had statistical significance in HAMD-24, types of self-injury behaviors, and frequency of self-injury before and after treatment ($P<0.05$); there were statistically significant differences in HAMD-24, types of self-injury behaviors, and frequency of self-injury in the control group before and after treatment. The comparison between the groups showed that the differences in HAMD-24, the types of self-injury behav-

基金项目:安徽省科技厅重点研究与开发计划项目(编号:201904a07020009),安徽省中央引导地方科技发展专项资金(编号:s2020b07030004)

作者单位:230022 安徽合肥 安徽医科大学附属心理医院/安徽省精神卫生中心/合肥市第四人民医院精神科(王小蕊,张许来)

237000 安徽六安 皖西卫生职业学院附属医院精神科(王小蕊,王昆,童庆好),康复治疗室(赵娟娟)

通信作者:张许来, xulaizhang@ahmhcentre.com

iors, and the frequency of self-injury in the control group and the observation group before and after treatment were statistically significant ($P < 0.05$). The improvement of self-injury behavior types and self-injury frequency were better than those of the control group. **Conclusions** Compared with sertraline alone, high frequency rTMS combined with sertraline can quickly improve depressive symptoms and effectively reduce self-injury behavior in adolescent depression patients, with small adverse reactions and good safety.

[**Key words**] Repetitive trans cranial magnetic stimulation; Sertraline; Depression; Self-injury behavior

与成人抑郁症相比,青少年抑郁症的病程较长,患者的学业、家庭关系、人际交往等都会受到严重影响,首次发病年龄越小,复发率和自伤风险越高^[1-3]。目前,心理治疗、药物治疗、物理治疗是青少年抑郁症自伤行为的主要治疗手段^[4]。然而,心理治疗起效所需时间较长,临床实践中持续接受心理治疗的患者脱落率高,包括舍曲林在内的药物治疗对于青少年抑郁症的疗效并不理想,复发率较高,且不良反应影响治疗的依从性^[5-7]。因此,以重复经颅磁刺激(repetitive trans cranial magnetic stimulation, rTMS)为代表的物理治疗成为近年来研究的焦点^[8]。rTMS 属于新兴的非侵入性大脑刺激技术,利用磁场脉冲诱导大脑区域产生持久变化^[9-11]。近年来,高频重复经颅磁刺激左背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)疗效和安全性得到了多项研究的证实^[12-17]。然而,目前关于高频重复经颅磁刺激联合舍曲林对青少年抑郁症自伤行为

的影响的相关报道仍然较少。本研究以左侧背外侧前额叶皮层为治疗靶点,分析 rTMS 联合舍曲林对青少年抑郁症自伤行为的治疗效果及不良反应,以期治疗青少年抑郁症提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取皖西卫生职业学院附属医院精神科在 2018 年 1 月至 2021 年 12 月期间收治的 152 例伴有自伤行为的青少年抑郁症患者为研究对象,以随机数字表法随机分为对照组($n=76$)和观察组($n=76$)。两组患者性别、年龄、受教育年限、病程等基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。该研究经皖西卫生职业学院附属医院伦理委员会审查通过(皖伦审 LAEY-2018-008)。参与研究前,患者和/或家属均签署了知情同意书。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数	年龄(岁)	受教育年限(年)	病程(个月)	性别[例(%)]	
					男	女
观察组	76	15.00(14.00, 16.00)	12.00(11.00, 13.00)	12.00(7.00, 22.75)	36(47.4)	40(52.6)
对照组	76	15.00(14.00, 16.00)	11.00(10.25, 13.00)	13.00(7.00, 24.00)	34(44.7)	42(55.3)
Z/ χ^2 值		-1.110	-0.865	-0.752	0.106	
P值		0.267	0.387	0.452	0.745	

纳入标准:①符合国际疾病分类第 10 次修订本(International Classification of Disease-10, ICD-10)^[18]中抑郁症的诊断标准;②年龄 12~18 岁;③近 12 周有自伤行为的天数 ≥ 5 d;④患者或其监护人知情同意;⑤既往无 rTMS 治疗史,且无抗抑郁相关药物或 rTMS 治疗禁忌。排除标准:①合并其他精神障碍疾病者;②有脑器质性病变史,躯体严重病变,滥用精神活性物质者;③存在癫痫病史者;④颅内金属异物者。

1.2 治疗方法 入组患者均接受舍曲林治疗,起始剂量为 25 mg/d,每天 1 次,饭后服用。由研究者评估,可根据患者病情逐步调整剂量至 150 mg/d 的最高剂量。观察组在舍曲林治疗的基础上,给予 rTMS 进行联合治疗。使用 YRDCCY-II 型磁场刺激仪,将刺激线圈置于患者左侧前额叶背外侧区,其刺激频率设定为 10 Hz,刺激强度设定为运动阈值的 90%,单次刺激时间设定为 5 s,间隔时间为 10 s,总刺激时间为 10 min/d。每天 1 次,连续治疗 5 d 后休息 2 d,治疗 4 周,共治疗 20

次。对照组在舍曲林治疗的基础上,给予与观察组相同刺激部位但线圈垂直于刺激部位,磁场线方向平行于大脑、不引起皮质去极化的假性刺激,患者可以听到与研究组相同但无磁刺激的声音^[19]。其他抗精神病、抗抑郁药物在治疗期间不予合用。

1.3 评估方法 治疗前以及治疗 4 周结束时的量表评估,由 2 名对研究分组治疗方案不知情的精神科资深医生进行评定。

1.3.1 抑郁状态评价 使用汉密尔顿抑郁量表-24(Hamilton depression scale-24, HAMD-24)评价患者的抑郁状态,该量表包含 24 项评价指标,每项得分相加,即可计算出 HAMD-24 总评分(0~76 分)^[20]。< 8 分代表患者正常,8~20 分表示患者有较大的可能性患有抑郁症,20~35 分为轻度或中度抑郁症, ≥ 35 分为重度抑郁症。

1.3.2 自伤行为评估 采用自伤行为问卷^[21]评估两组患者的自伤行为,问卷中自伤包括掐伤、抓伤、咬伤、

扎或刺伤、割伤、烧伤或烫伤、故意摩擦皮肤致出血、击打伤等；并计算各个行为发生的次数，本研究“故意服药”不计分。该量表临床应用较多，有稳定的信度和效度，信度为0.805，效度为0.859^[21]。

1.3.3 不良反应 采用副反应量表^[22]评定，不良反应主要包括出汗、恶心、便秘、头痛，统计两组出现的不良反应的类型及次数。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验；偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用Mann-Whitney U 检验，组内比较使用Wilcoxon符号秩和检验。计数资料以率表示，组间比较采用 χ^2 检验；等级资料的组内比较采用Wilcoxon符号秩和检验，组间比较采用Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的HAMD-24评分比较 治疗前，两组患者HAMD-24评分差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗前、后HAMD-24评分差值，观察组高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者HAMD-24获分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
观察组	76	34.28±5.6	13.92±4.15	20.36±2.95
对照组	76	33.63±5.12	16.51±5.34	17.12±2.55
t 值		0.740	-3.340	7.246
P 值		0.460	0.001	<0.001

2.2 两组患者治疗前后自伤行为种类比较 自伤行为种类治疗前后差值观察组高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗4周后自伤方式种类均降低($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者自伤行为种类比较(种)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
观察组	76	3(2,5)	2(1,3)	1(1,1)
对照组	76	2(2,5)	2(1,4)	1(0,1)
Z 值		0.765	-1.583	-4.467
P 值		0.444	0.113	<0.001

2.3 两组患者治疗前后自伤频率比较 观察组的4周自伤频率低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；两组患者治疗前、后的自伤频率差值，观察组高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗4周后自伤频率均降低($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组患者治疗后不良反应比较 观察组和对照组患者治疗4周后的不良反应评分分别为0分(0分，

分)、0分(0分,3分)，差异无统计学意义($Z = -0.173, P = 0.863$)。

表4 两组患者治疗前后自伤频率比较(次)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
观察组	76	22(17,26)	7.5(5,10)	14(12,16)
对照组	76	21(16,28)	10.5(8,16)	9.5(8,14)
Z 值		-0.090	-5.218	-5.127
P 值		0.928	<0.001	<0.001

3 讨论

神经递质紊乱^[23]、额叶-边缘系统结构异常^[24]都是青少年抑郁症发病的重要基础，其发病机制的复杂性，导致单一治疗手段疗效不佳。舍曲林对中枢神经元重摄取5-羟色胺具有选择性抑制作用，可使5-羟色胺浓度升高，对患者持续的抑郁情绪呈现有效的缓解作用，是目前治疗抑郁症的常用药物之一。药物治疗是现阶段青少年抑郁症的主要治疗手段之一，但仅有少数的大样本研究观察到药物治疗的有效性，仍有一些青少年抑郁症患者不能通过药物治疗获益^[25]。抗抑郁药物可能只对部分特定的患者有效，同时药物相关不良反应也影响了治疗效果^[26]。因此，在确保安全性的前提下，联合治疗方案的探索有重要意义。

rTMS作为一种非侵入性治疗，可以通过改变大脑皮层皮质神经元的兴奋性治疗抑郁症，在青少年抑郁症的治疗中，取得了良好的疗效^[27-28]。然而，对rTMS的临床研究主要集中在抑郁症，将rTMS治疗用于改善青少年抑郁症的自伤行为缺乏临床证据，特别是随机对照试验^[29]。rTMS作为一种物理治疗方式，其对自伤行为的干预效果鲜有临床报道。有研究^[30]表明，前额叶皮层与消极思维模式和绝望感有着紧密的联系。高频rTMS重复刺激产生兴奋性突触后电位总和，导致刺激部位神经兴奋异常，进而使兴奋性和神经突触的可塑性增强，刺激激素的分泌和释放，使神经递质功能得到改善，并促使抑郁症状的好转^[31]。利用高频rTMS作用于前额叶皮层，可重新激活被抑制的神经活动，从而改善抑郁症患者的自伤行为。

本项研究比较了单药舍曲林和舍曲林联合高频重复经颅磁刺激对青少年抑郁症自伤行为的疗效，结果显示，2种治疗方案都能有效降低患者的HAMD-24评分、自伤行为的种类和频率，表明它们都有治疗作用。但是，与单药舍曲林相比，舍曲林联合高频重复经颅磁刺激能更显著地改善患者的这些指标，表明它们可能有协同增效的作用。此外，2种治疗方案在安全性方面没有差异，不良反应都很轻微且能自行消退。

高频重复经颅磁刺激联合舍曲林对青少年抑郁症自伤行为有较好的治疗效果和安全性。然而，本研究

也有一些局限性,如使用了成人的抑郁症诊断和分类标准来评估青少年抑郁症,而忽略了二者可能存在的生理和心理上的差异。此外,本研究的样本量较小,难以代表整体情况,也不能排除其他干扰因素的影响。因此,未来需要进行更多的基础和临床研究,目前我们正在和多家医疗机构开展沟通,未来期望通过多中心的合作,开展更大样本量的研究,以探索高频重复经颅磁刺激联合舍曲林治疗青少年抑郁症自伤行为的机制、优化方案、长期效果和适应范围。

参考文献

- [1] HANKIN B L. Adolescent depression: Description, causes, and interventions[J]. *E&B*, 2006, 8(1): 102-114.
- [2] CLARK M S, JANSEN K L, CLOY J A. Treatment of childhood and adolescent depression[J]. *Am Fam Physician*, 2012, 86(5): 442-448.
- [3] NARDI B, FRANCESCONI G, CATENA-DELL' OSSO M, et al. Adolescent depression: clinical features and therapeutic strategies[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(11): 1546-1551.
- [4] CHEUNG A H, EMSLIE G J, MAYES T L. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2005, 46(7): 735-754.
- [5] LIU W, LI G, WANG C, et al. Efficacy of sertraline combined with cognitive behavioral therapy for adolescent depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 11 (28):1-10.
- [6] USALA T, CLAVENNA A, ZUDDAS A, et al. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18(1): 62-73.
- [7] ZHOU X, TENG T, ZHANG Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(7):581-601.
- [8] LOO C K, MCFARQUHAR T F, MITCHELL P B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(1):131-147.
- [9] PASCUAL-LEONE A, RUBIO B, PALLARDÓ F, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression[J]. *Lancet*, 1996, 348(9022):233-237.
- [10] CAO H, ZUO C, GU Z, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation alleviates cognitive deficits in 3xTg-AD mice by modulating the PI3K/Akt/GLT-1 axis[J]. *Redox Biol*, 2022, 54(102354):1-13.
- [11] LISANBY S H. Noninvasive brain stimulation for depression—the devil is in the dosing[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(26): 2593 - 2594.
- [12] BRUNONI A R, CHAIMANI A, MOFFA A H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(2): 143-152.
- [13] GELLERSEN H M, KEDZIOR K K. Antidepressant outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with F8-coil and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) with H1-coil in major depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(139):1-20.
- [14] CHEKROUD A M, CRISTEA I A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression[J]. *Lancet*, 2019, 393 (10170): 403-403.
- [15] BERLIM M T, VAN DEN EYNDE F, TOVAR-PERDOMO S, et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials[J]. *Psychol Med*, 2014, 44(2): 225-239.
- [16] 胡希文, 谭忠林, 李达, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2016, 43(1):40-44.
- [17] 杨克硕, 刘肖肖, 白岩, 等. 重复经颅磁刺激与磁共振成像在抑郁症的研究进展[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(7):90-93.
- [18] DISANTOSTEFANO J. International classification of diseases 10th revision (ICD-10)[J]. *J Nurse Pract*, 2009, 5(1): 56-57.
- [19] 路光辉, 高丽红. 舍曲林联合高频重复经颅磁刺激对首发青少年抑郁症患者疗效及认知功能的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2020, 28(5):663-668.
- [20] HAMILTON M. Development of a rating scale for primary depressive illness[J]. *Br J Soc Clin Psychol*, 1967, 6(4): 278-296.
- [21] 万宇辉, 刘婉, 郝加虎, 等. 青少年非自杀性自伤行为评定问卷的编制及其信效度评价[J]. *中国学校卫生*, 2018, 39 (2):170-173.
- [22] 张明园. 副反应量表(TESS)[J]. *上海精神医学*, 1984, 2(1): 77-80.
- [23] WANG L, YANG P, YANG C, et al. Disturbance of neurotransmitter metabolism in drug-naïve, first-episode major depressive disorder: a comparative study on adult and adolescent cohorts[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, 272 (7):1283-1296.
- [24] REDLICH R, OPEL N, BÜRGER C, et al. The limbic system in youth depression: brain structural and functional altera-