

高频重复经颅磁刺激联合舍曲林治疗儿童青少年抑郁发作的临床对照研究

任俊赏*, 蒲 澜

(天水市第三人民医院, 甘肃 天水 741000)

*通信作者: 任俊赏, E-mail: tsrjs66@163.com

【摘要】 目的 分析高频重复经颅磁刺激(rTMS)联合舍曲林治疗儿童青少年抑郁发作的效果和安全性。方法 选取2019年11月-2020年5月天水市第三人民医院连续收治的107例符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)抑郁发作诊断标准的儿童青少年患者为研究对象,按照随机数字表法分为研究组($n=53$)和对照组($n=54$)。两组均接受为期4周的舍曲林治疗,研究组在此基础上接受高频rTMS(10 Hz)治疗。于基线期、治疗第1、2、3、4周末采用汉密尔顿抑郁量表24项版(HAMD-24)评定疗效,于治疗第1、2、3、4周末采用副反应量表(TESS)评定不良反应。结果 研究组和对照组完成研究者均为50例。治疗第1、2、3、4周末,研究组HAMD-24评分均低于对照组($t=2.556\sim 3.434$, P 均 <0.05)。治疗第4周末,研究组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义(90.00% vs. 78.00%, $\chi^2=2.680$, $P<0.05$),且研究组和对照组不良反应发生率差异无统计学意义(30.00% vs. 26.00%, $\chi^2=0.200$, $P>0.05$)。结论 与单用舍曲林相比,高频rTMS联合舍曲林治疗儿童青少年抑郁发作的效果更好,二者安全性相当。

【关键词】 儿童青少年;抑郁发作;舍曲林;高频重复经颅磁刺激;对照研究

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:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20220323002

Clinical controlled study of high-frequency repeated transcranial magnetic stimulation combined with sertraline in the treatment of depression in children and adolescents

Ren Junshang*, Pu Lan

(The Third People's Hospital of Tianshui, Tianshui 741000, China)

*Corresponding author: Ren Junshang, E-mail: tsrjs66@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with sertraline in the treatment of depression in children and adolescents. **Methods** From November 2019 to May 2020, a sample of 107 children and adolescents who met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) for depressive episode were selected from the Third People's Hospital of Tianshui. According to the method of random number table, individuals were classified into study group ($n=53$) and control group ($n=54$). All subjects received sertraline treatment, based on this, study group received high-frequency rTMS (10 Hz). Treatment in both groups lasted for 4 weeks. Efficacy was assessed using Hamilton Depression Scale-24 item (HAMD-24) at the baseline, and the end of the 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks of treatment, and adverse reactions were evaluated via Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) at the 1st, 2nd, 3rd and 4th weekend of treatment. **Results** There were 50 participants in both the study group and control group. The HAMD-24 score of study group were lower than those of control group at the end of 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks of treatment ($t=2.556\sim 3.434$, $P<0.05$). The overall efficacy rate at the 4th week of treatment was 90.00% in study group, which was significantly higher than 78.00% in control group ($\chi^2=2.680$, $P<0.05$). The adverse reaction rate yielded no statistical difference between study group and control group (30.00% vs. 26.00%, $\chi^2=0.200$, $P>0.05$). **Conclusion** Compared with sertraline treatment alone, its combination with high-frequency rTMS achieves better outcomes in the treatment of depression in children and adolescents, without compromising safety.

【Keywords】 Children and adolescents; Depression episodes; Sertraline; High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; Control study

儿童青少年抑郁发作起病于18岁以前,以情绪低落、易激惹为主要特征,其高患病率、高自杀率给

患者家庭及社会带来了巨大的负担^[1-2]。目前采用以药物治疗、心理治疗、物理治疗为主的综合疗法

进行治疗^[3]。新型抗抑郁剂选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)是目前治疗儿童青少年抑郁发作的一线药物,盐酸舍曲林被批准用于 8 岁以上儿童青少年抑郁发作的治疗,疗效较好、副作用较小,但其抗抑郁作用起效较慢,一般需要 2~4 周,不能在短时间内快速控制抑郁发作症状,再一定程度上影响患者治疗依从性^[4]。心理治疗虽对抑郁发作有效,但起效也相对较慢。重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)是新型无创电生理治疗技术,广泛应用于神经和精神疾病的治疗^[5-6]。高频 rTMS 使用高频率脉冲刺激左侧前额叶背外侧皮质区,通过电磁感应原理,增加大脑皮层兴奋性,激活大脑功能,产生抗抑郁生物效应^[7]。研究显示,在对成年抑郁发作患者的治疗中,rTMS 联合抗抑郁剂较单用药物治疗起效更快,效果更好,副作用更少^[8-9]。有研究表明,rTMS 辅助治疗儿童抑郁症的效果较好,且安全性优于药物治疗^[10]。亦有研究表明,rTMS 治疗儿童青少年抑郁症可能存在短暂的副作用,如头痛、头皮不适、听力损害等^[11-12]。鉴于研究结论的不一致,本研究通过对高频 rTMS 联合舍曲林治疗儿童青少年抑郁发作的临床疗效和不良反应进行分析,以期儿童青少年抑郁发作患者寻找安全有效的治疗方案。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2019 年 11 月-2020 年 5 月天水市第三人民医院收治的儿童青少年抑郁发作患者为研究对象。纳入标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)抑郁发作诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表 24 项版(Hamilton Depression Scale-24 item, HAMD-24)评分 ≥ 20 分;③年龄 8~18 岁;④意识清晰,能积极配合治疗及疗效评估。排除标准:①患有癫痫、躯体疾病及精神活性物质滥用者;②头颅内有金属异物者。符合入组标准且不符合排除标准共 107 例,按照随机数字表法分为研究组($n=53$)和对照组($n=54$)。研究过程中,研究组脱落 3 例,对照组脱落 4 例。最终研究组和对照组完成研究者均为 50 例。本研究经天水市第三人民医院医学伦理委员会批准(批准文号:2019-11-01),患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均接受盐酸舍曲林(唯他停,浙江京

新药业股份有限公司,A20061204)治疗。8~12 岁的患者起始剂量为 25 mg/d,12~18 岁的患者起始剂量为 50 mg/d,均为每天一次、餐后服药。根据患者病情变化及耐受性,逐渐增加剂量,最高剂量为 200 mg/d。

研究组在药物治疗的基础上接受高频 rTMS 治疗。使用武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产的 YRD CCY-II 型磁场刺激仪(“8”字线圈)进行治疗,将刺激线圈放置于患者左侧前额叶背外侧区,刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 90.00% 运动阈值,单次刺激持续时间为 5 s,间隔 10 s,每天总刺激时间为 10 min,每天 1 次,每周连续治疗 5 天后休息 2 天,治疗持续 4 周,共治疗 20 次。

伴有严重睡眠障碍者可短期服用艾司唑仑片 1~2 mg/d 以改善失眠症状,用药时间不超过 7 天。治疗过程中,两组患者均未使用其他药物治疗、心理治疗及物理治疗。

1.3 评定工具及方法

于治疗前及治疗第 1、2、3、4 周末分别进行血细胞分析、肝功、肾功、电解质、心电图、脑电图及尿常规检查,并采用 HAMD-24 评定抑郁症状严重程度。HAMD-24 共 24 个条目,其中大部分条目采用 0~4 分 5 级评分,少数条目采用 0~2 分 3 级评分。HAMD-24 总评分 < 8 分为正常,8~20 分为可能抑郁,21~35 分为中度抑郁, > 35 分为重度抑郁。以 HAMD-24 评分减分率判定临床疗效,减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$,减分率 $> 75\%$ 为治愈,50%~75%为显著进步,25%~49%为进步, $< 25\%$ 为无效。治疗总有效率=(治愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定不良反应,该量表共包括 34 项症状,采用 0~4 分 4 级评分,评分越高,表明症状越严重。计算两组治疗期间出现不良反应的情况(出现一种不良反应则记为 1 例次)。

由 2 名医师在独立的房间分别对患者进行量表评定。每次评定耗时 30~40 min。

1.4 统计方法

采用 SPSS 17.0 进行统计分析,采用 Kolmogorov-Smirnov 对计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组治疗前后 HAMD-24 评分比较采用重复测量方差分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组一般资料和临床资料

两组完成研究者共 100 例, 研究组中, 男性 23 例, 女性 27 例, 年龄 9~18 岁 [(12.76±2.76) 岁], 病程 1~36 月 [(21.69±0.52) 月]。对照组中, 男性 22 例, 女性 28 例, 年龄 8~18 岁 [(12.11±2.39) 岁], 病程 2~48 月 [(22.73±0.53) 月]。

2.2 两组 HAMD-24 评分比较

治疗前, 两组 HAMD-24 评分差异无统计学意

义 ($t=0.025, P>0.05$)。治疗第 1、2、3、4 周末, 研究组 HAMD-24 评分均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($t=2.556\sim3.434, P$ 均 <0.05)。治疗第 4 周末, 两组 HAMD-24 评分低于治疗前, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.01)。见表 1。

2.3 两组临床疗效比较

治疗第 4 周末, 研究组治疗总有效率为 90.00%, 对照组为 78.00%, 研究组治疗总有效率高 于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=2.680, P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组 HAMD-24 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组 别	HAMD-24 评分				
	治疗前	治疗第 1 周末	治疗第 2 周末	治疗第 3 周末	治疗第 4 周末
研究组 ($n=50$)	55.32±6.35	47.06±5.34	40.22±4.02	27.51±3.91	15.33±2.03 ^a
对照组 ($n=50$)	55.25±5.89	52.17±6.70	51.73±5.03	43.87±4.32	36.75±3.76 ^a
<i>t</i>	0.025	3.434	3.270	2.945	2.556
<i>P</i>	>0.050	<0.050	<0.050	<0.050	<0.050

注: HAMD-24, 汉密尔顿抑郁量表 24 项版; 与同组治疗前比较, ^a $P<0.01$

表 2 两组临床疗效比较 [n (%)]

组 别	例数			
	治愈	显著进步	进步	无效
研究组 ($n=50$)	16(32.00)	16(32.00)	13(26.00)	5(10.00)
对照组 ($n=50$)	11(22.00)	13(26.00)	15(30.00)	11(22.00)

2.4 两组不良反应比较

治疗第 1、2、3、4 周末, 两组 TESS 总评分差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。治疗期间, 研究组和对照组发生不良发应分别有 15、13 例次, 主要表现为出汗、恶心、便秘、头痛、失眠。两组不良反应发生率差异无统计学意义 (30.00% vs. 26.00%, $\chi^2=0.200, P>0.05$)。见表 3、表 4。

表 3 两组 TESS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组 别	TESS 评分			
	治疗第 1 周末	治疗第 2 周末	治疗第 3 周末	治疗第 4 周末
研究组 ($n=50$)	2.69±2.73	2.35±2.76	1.95±2.67	1.76±2.52
对照组 ($n=50$)	2.70±2.77	2.31±2.65	1.88±2.58	1.68±2.55
<i>t</i>	0.153	0.262	0.372	0.264
<i>P</i>	>0.050	>0.050	>0.050	>0.050

注: TESS, 副反应量表

表 4 两组不良反应比较 (例次)

组 别	例次				
	出汗	恶心	便秘	头痛	失眠
研究组 ($n=50$)	3	4	2	4	2
对照组 ($n=50$)	2	3	3	3	2

3 讨 论

儿童青少年抑郁发作具有高发病率、高复发率及高自杀率的特点, 症状多变, 治疗难度较大, 目前临床治疗面对的主要问题为抗抑郁药物起效较慢^[13]。近年来, 高频 rTMS 辅助治疗抑郁症的临床疗效有较多的研究数据支持^[14], 在儿童青少年抑郁发作的临床治疗中, 将高频 rTMS 作为增效手段, 具有较好的应用前景。

本研究结果显示, 治疗第 4 周末, 两组患者 HAMD-24 总评分均低于治疗前, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.01), 说明高频 rTMS 联合舍曲林与单用舍曲林这两种治疗方法对儿童青少年抑郁发作均有效。在治疗第 1 周末时, 研究组 HAMD-24 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明联合治疗的方法在治疗初期已起到了改善抑郁症状的作用。治疗第 2、3、4 周末时, 研究组 HAMD-24 评分均低于对照组, 且治疗第 4 周末时研究组治疗总有效率高 于对照组, 提示高频 rTMS 对舍曲林可能具有增效作用, 且联合治疗的效果更好, 与杨荣梅等^[15]研究结果一致。安全性方面, 两组不良反应发生率差异无统计学意义, 且不良反应均较轻微, 未经处理自行缓解, 说明高频 rTMS 联合舍曲林治疗未增加不良反应, 与单用舍曲林治疗的安全性相当, 与付丽双^[16]的研究结果一致。

儿童青少年抑郁发作发病原因和机制复杂, 是

遗传因素、生物学因素和社会心理因素交互作用的结果。发病机制主要与 5-HT、DA 及 NE 等神经递质功能低下及前额叶皮质功能降低有关。TMS 是非侵入性的治疗技术,根据刺激脉冲不同,分为单脉冲 TMS(sTMS)、双脉冲 TMS(pTMS)以及重复性 TMS(rTMS)三种刺激模式。根据刺激频率,rTMS 分为低频(≤ 1 Hz)和低频(> 1 Hz)两种,主要通过不同的频率来达到治疗目的:低频主要是抑制的作用,高频则起兴奋的作用。大脑皮质左侧的前额叶背外侧区参与人体正性情绪的产生及调节,目前认为抑郁症患者左侧前额叶背外侧区功能减弱^[17]。高频 rTMS 通过对左侧前额叶背外侧区域进行重复性刺激,产生兴奋性突触后电位总和,导致刺激部位神经异常兴奋,进而增强大脑皮质的兴奋性和神经突触可塑性,刺激激素分泌、释放,改善神经递质功能,促进抑郁症状的改善^[18]。舍曲林主要通过抑制 5-HT 再摄取,提高突触间隙 5-HT 水平,进而介导信息传递,发挥抗抑郁的效应^[19]。二者联合使用,起协同作用,使脑血流、脑代谢、脑电、脑功能及脑内神经递质等发生变化而起到抗抑郁作用。

当前国内外对于儿童青少年抑郁发作的诊断均参考成年患者诊断和分类标准,治疗上也采用适合成年抑郁发作患者使用的药物^[20]。但儿童青少年正处于成长和发育的重要阶段,身体和心理发展变化快,因此,亟需制定适合儿童青少年发育特点的抑郁发作诊断标准和指南。本研究也是依据成年抑郁发作诊治的相关原则对儿童青少年抑郁发作患者进行诊治,其远期疗效如何,有待进一步观察研究。

综上所述,高频 rTMS 联合舍曲林治疗儿童青少年抑郁发作的效果较好,高频 rTMS 对舍曲林具有增效作用,且安全性较好,对促进患者病情改善及社会功能恢复具有重要的现实意义。本研究局限性在于样本量较小,未设置单独接受高频 rTMS 治疗组;治疗时间较短,未进行随访,远期疗效尚不明确。未来研究可扩大样本量,设置高频 rTMS 单独治疗组,进一步观察高频 rTMS 联合舍曲林对儿童青少年抑郁发作的远期疗效及安全性。

参考文献

[1] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 396.

- [2] 雷秀雯, 袁梅菊, 张婷婷, 等. 青少年抑郁症一级亲属心理健康、社会支持与应对方式的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(15): 2470-2472.
- [3] 王权鸣, 刘永军. 艾司西酞普兰治疗儿童和青少年抑郁症的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(6): 372-377.
- [4] 杨驱云, 危智盛, 洪丽文, 等. 高压氧联合舍曲林治疗卒中后抑郁的疗效分析及其对 BDNF 及 mTOR 的影响[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(3): 421-425.
- [5] 安文军, 程硕, 王和平. 儿童青少年抑郁症的病理研究进展[J]. 中国特殊教育, 2017(10): 43-48, 68.
- [6] 王映辉, 张俊芳, 何伟佳. 四种方案治疗青少年抑郁症伴精神病性症状患者的疗效与经济学研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(11): 1504-1507.
- [7] Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS [J]. J Clin Neurophysiol, 2002, 19(4): 322-343.
- [8] 张义, 张霆, 佟钙玉, 等. 重复经颅磁刺激与抗抑郁药物联合治疗对产后抑郁患者认知功能及哺乳的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(2): 323-326.
- [9] Croarkin PE, MacMaster FP. Transcranial magnetic stimulation for adolescent depression [J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2019, 28(1): 33-43.
- [10] Lee JC, Lewis CP, Daskalakis ZJ, et al. Transcranial direct current stimulation: considerations for research in adolescent depression [J]. Front Psychiatry, 2017, 8: 91.
- [11] 冯虹, 秦国兴, 甘建光, 等. 低频经颅磁刺激联合认知疗法对儿童抑郁障碍的研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(12): 2475-2478.
- [12] 中国医师协会神经调控专业委员会电休克与神经刺激学组. 重复经颅磁刺激治疗专家共识[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(1): 4-9.
- [13] Donoghue J, Hylan TR. Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. effectiveness [J]. Br J Psychiatry, 2018, 42(Suppl 5): s9-17.
- [14] Lewis G. Transcranial magnetic stimulation for depression [J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1639-1640.
- [15] 杨荣梅, 胡希文, 王艳涛, 等. 高频重复经颅磁刺激联合度洛西汀在重度抑郁发作急性期的疗效[J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(2): 118-120.
- [16] 付丽双. 高频重复经颅磁刺激联合抗抑郁药物治疗抑郁症的临床作用[J]. 中国医药指南, 2019, 17(36): 136-137.
- [17] 来庆娟, 曹庆久. 重复经颅磁刺激治疗儿童青少年抑郁症研究进展[J]. 教育生物学杂志, 2021, 9(2): 79-83, 128.
- [18] 王丹丹, 许毅, 陆邵佳, 等. rTMS 治疗青少年抑郁症的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(1): 9-12.
- [19] 李素水. 儿童青少年抑郁症的治疗研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2010, 37(1): 41-43.
- [20] 李泽钧, 刘守桓, 石雪雯, 等. 儿童青少年抑郁症诊断与治疗进展[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(14): 2732-2734.

(收稿日期:2022-03-23)

(本文编辑:陈霞)