

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.03.041

舍曲林联合经颅磁刺激对青少年首发抑郁症认知功能的影响*

阎加民 赵爱芹 王莹 朱世丽 孙建

(淄博市妇幼保健院 山东 淄博 255000)

摘要 目的:探讨舍曲林联合经颅磁刺激(TMS)对青少年首发抑郁症认知功能的影响。**方法:**选取2018年10月~2020年2月我院青少年首发抑郁症患者94例作为研究对象,简单随机化分为2组,各47例。对照组予以舍曲林治疗,观察组予以TMS联合舍曲林治疗,2组均连续治疗6周。比较2组疗效、不良反应发生率、随访12个月复发率及治疗前后血清微小核糖核酸(miR)-18a、miR-124水平、汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分、重复性成套神经心理状态测试(RBANS)中文版评分。**结果:**观察组总有效率(93.62%)高于对照组(78.72%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗3、6周后观察组血清miR-18a、miR-124水平低于对照组($P<0.05$)。治疗3、6周后观察组焦虑/躯体化、睡眠障碍、抑郁迟滞及认知障碍评分低于对照组($P<0.05$)。治疗3、6周后观察组即刻记忆、言语功能、视觉广度、注意力及延时记忆评分高于对照组($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组随访12个月复发率低于对照组($P<0.05$)。**结论:**舍曲林联合TMS首次治疗青少年首发抑郁症,效果显著,能有效调节血清miR-18a、miR-124水平,减轻抑郁症状,从而提高认知功能,降低复发率,保证安全性。

关键词:舍曲林;经颅磁刺激;青少年;首发抑郁症;microRNA-18a;microRNA-124;认知功能

中图分类号:R749.7;B844.2;Q64 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)03-590-06

The Effect of Sertraline Combined with Transcranial Magnetic Stimulation on the Cognitive Function of Adolescents with First-episode Depression*

YAN Jia-min, ZHAO Ai-qin, WANG Ying, ZHU Shi-li, SUN Jian

(Zibo Maternity and Child Health Hospital, Zibo, Shandong, 255000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of sertraline combined with transcranial magnetic stimulation (TMS) on the cognitive function of adolescents with first-episode depression. **Methods:** From October 2018 to February 2020, 94 patients with first-episode depression in our hospital were selected as the research object, and they were simply randomized into 2 groups, 47 cases in each. The control group was treated with sertraline, and the observation group was treated with TMS combined with sertraline. Both groups were treated continuously for 6 weeks. The efficacy, incidence of adverse reactions, recurrence rate after 12 months of follow-up, and serum microRNA (miR)-18a and miR-124 levels, Hamilton Depression Scale (HAMD-17) scores, and Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) Chinese version scores before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group (93.62%) was higher than that of the control group (78.72%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 3 and 6 weeks of treatment, the levels of serum miR-18a and miR-124 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After 3 and 6 weeks of treatment, the scores of anxiety/somatization, sleep disorders, depression, and cognitive impairment in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After 3 and 6 weeks of treatment, the scores of immediate memory, speech function, visual breadth, attention and delayed memory in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups ($P>0.05$). The recurrence rate of the observation group after 12 months of follow-up was lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Sertraline combined with TMS is the first treatment for the first-episode depression in adolescents. It has a significant effect and can effectively regulate serum miR-18a and miR-124 levels, reduce the symptoms of depression, thereby improving cognitive function, reducing the recurrence rate, and ensuring safety.

Key words: Sertraline; Transcranial magnetic stimulation; Adolescents; First-episode depression; microRNA-18a; microRNA-124; Cognitive function

Chinese Library Classification(CLC): R749.7; B844.2; Q64 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)03-590-06

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(NO.ZR2016HL40)

作者简介:阎加民(1963-),男,主任医师、教授,硕士,研究方向:心理疾病、心身疾病,电话:15805331186,E-mail:nz235689@126.com

(收稿日期:2020-08-03 接受日期:2020-08-27)

前言

抑郁症是导致 12~16 岁青少年死亡主要原因之一, 具有发作期长、病程慢性化、致残率高及复发率高等特点^[1,2], 由于青少年正处于生理与心理巨大变化时期, 带有明显发育性特征, 加之学习与生活压力不断增加, 导致 14.81% 青少年存在抑郁症状, 若未予以及时干预, 严重者可产生自伤、自杀及攻击行为^[3,4]。近年来, 下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA) 功能失调学说在抑郁症研究中逐渐得到广泛关注, 而微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 在 HPA 轴过度激活、神经再生、神经可塑性及维持神经元正常功能中发挥重要作用^[5,6]。去甲肾上腺素及 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 重复摄取药物为临床治疗抑郁症一线药物^[7], 但其起效缓慢, 患者认知功能改善不甚理想。经颅磁刺激

(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) 属无创性脑皮质刺激方法, 通过磁信号作用于前额叶皮质, 从而实现改善大脑功能目的, 在老年抑郁症领域已被证实可改善患者认知功能^[8,9]。然而 TMS 联合抗抑郁药是否增强青少年首发抑郁症患者早期临床疗效及影响其认知功能鲜有报道。基于此, 本研究采用舍曲林联合 TMS, 首次探讨其对青少年首发抑郁症患者血清 miR-18a、miR-124 水平及认知功能的影响。具体分析如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月~2020 年 2 月我院青少年首发抑郁症患者 94 例作为研究对象, 应用简单随机化分组方法, 各 47 例。2 组基本资料均衡可比 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of two groups

Normal information	Observation group (n=47)	Control group (n=47)	$u/t/\chi^2$	P
Gender (male/female)	21/26	23/24	0.171	0.679
Age (years)	13~18(15.49± 1.24)	13~19(15.86± 1.43)	1.340	0.184
Course of disease (months)	4.3~9.6(7.09± 1.25)	4.5~9.3(6.82± 1.10)	1.112	0.269
Degree of illness				
Mild	20(42.55)	22(46.81)	0.172	0.678
Moderate	27(57.45)	25(53.19)		
Parents' educational level				
Junior high school and below	15(31.91)	18(38.30)	0.566	0.571
High school and technical secondary school	24(51.06)	22(46.81)		
College degree and above	8(17.02)	7(14.89)		
Family environment				
Parents divorced	15(31.91)	17(36.17)	1.251	0.741
Left behind children	20(42.55)	19(40.43)		
Bereavement	9(19.15)	6(12.77)		
Other	3(6.38)	5(10.64)		

1.2 选取标准

(1) 纳入标准: 均符合抑郁症诊断标准^[10]; 汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale 17-item, HAMD-17) 评分^[11] > 7 分; 年龄 13~19 岁; 均为首次发作; 本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有研究对象及其监护人均签署知情同意书。(2) 排除标准: 近 1 个月内接受抗抑郁药、非甾体类抗炎药物等治疗史者; 存在自杀心理或过激行为等危险因素者; 存在安装心脏起搏器、人工瓣膜、体内有金属植入物等 TMS 禁忌证者; 其他器质性药物所致继发性抑郁症或双向情感障碍者; 存在躁狂发作史者; 既往有颅脑外伤、意识丧失病史者; 精神智力发育迟滞者。

1.3 方法

2 组患者均接受心理疏导等常规干预, 停用抗抑郁药物 1 周。

1.3.1 对照组 口服舍曲林[成都奥邦药业有限公司, 国药准

字 H20060383, 规格: 50 mg(按舍曲林计)], 50 mg/次, 1 次/d。

1.3.2 观察组 在对照组基础上加用 TMS, 具体方法: 运用 TMS 治疗仪(购自武汉依瑞德公司), 将线圈中心置于患者左侧前额叶背外侧, 并与颅骨保持平行, 刺激参数如下: 刺激频率 10 Hz, 刺激强度为 80%, 刺激 1 s, 间歇 20 s, 20 min/次, 1 次/d, 5 d 为 1 个疗程, 每个疗程间隔 2 d。2 组均治疗 6 周。

1.3.3 检测方法 空腹取 10 mL 静脉血, 3000 r/min 离心 12 min (离心半径 8 cm), 分离取血清, 置于 -80℃ 低温保存: 采用实时荧光定量 PCR 技术检测血清 miR-18a、miR-124 水平, 试剂盒购自北京拜尔迪生物技术有限公司, 严格按照试剂盒说明书执行。

1.4 疗效判定标准

根据治疗前、治疗 6 周后 HAMD-17 减分率进行疗效评估, 其中 HAMD-17 减分率 $\geq 75.0\%$ 为痊愈; $50.0\% \leq$ HAMD-17

评分减分率<75.0%为显效;25.0%≤ HAMD-17 评分减分率<50.0%为有效;HAMD-17 评分减分率<25.0%为无效^[12]。总有效率=(痊愈+显效+有效)/47× 100%。其中 HAMD-17 减分率=(治疗前 HAMD-17 总分 - 治疗 6 周后 HAMD-17 总分)/治疗前 HAMD-1 总分× 100%。

1.5 观察指标

(1)疗效。(2)采用 HAMD-17 评分从焦虑/躯体化、睡眠障碍、抑郁迟滞、认知障碍等方面评估比较 2 组治疗前、治疗第 3、6 周后抑郁改善情况,共 17 个条目,其中 7 分<HAMD-17 评分≤ 17 分为轻度抑郁;17 分<HAMD-17 评分≤ 24 分为中度抑郁;>24 分为重度抑郁。(3)比较 2 组治疗前、治疗第 3、6 周后血清 miR-18a、miR-124 水平。(4)运用重复性成套神经心理状态测试(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)^[13]中文版评估比较 2 组治疗前、治疗第 3、6 周后认知功能,共 12 个条目,其中即刻记忆包括词汇记忆、故事复述,共 0~64 分;言语功能包括图片命名、语意流畅,

共 0~50 分;视觉广度包括图形描摹、线条定位,共 0~40 分;注意力包括数字广度、符号数字,共 0~105 分;延时记忆包括词汇回忆、词汇再认、故事回忆、图形回忆,共 0~62 分,得分越低,认知功能越差。(5)统计 2 组不良反应(厌食、头晕、恶心呕吐、失眠、血压升高)发生率。(6)统计随访 6 个月、12 个月 2 组复发率。

1.6 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,t 检验,计数资料用 n(%)表示, χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

治疗 6 周后,观察组总有效率 93.62%高于对照组 78.72%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组疗效比较 n(%)

Table 2 Comparison of curative effect between two groups n(%)

Groups	Number of cases	Get well	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Observation group	47	10(21.28)	20(42.55)	14(29.79)	3(6.38)	44(93.62)
Control group	47	7(14.89)	18(38.30)	12(25.53)	10(21.28)	37(78.72)
χ^2						4.374
P						0.037

2.2 HAMD-17 评分

治疗前焦虑/躯体化、睡眠障碍、抑郁迟滞及认知障碍评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 3、6 周后观察组焦

虑/躯体化、睡眠障碍、抑郁迟滞及认知障碍评分低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 2 组治疗前后 HAMD-17 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of HAMD-17 scores before and after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$, points)

Time	Groups	Number of cases	Anxiety/Somatization	Sleep disorder	Depression	Cognitive impairment
Before treatment	Observation group	47	5.28± 1.19	4.39± 0.56	6.72± 2.01	4.49± 1.28
	Control group	47	4.96± 1.32	4.41± 0.50	6.45± 2.33	4.73± 1.30
	t		1.234	0.183	0.602	0.902
	P		0.220	0.856	0.549	0.370
After 3 weeks of treatment	Observation group	47	3.16± 0.78	2.60± 0.72	3.84± 1.35	2.50± 0.86
	Control group	47	3.75± 1.05	3.15± 0.83	4.69± 1.57	3.11± 0.97
	t		3.092	3.432	2.814	3.226
	P		0.003	0.001	0.006	0.002
After 6 weeks of treatment	Observation group	47	1.62± 0.57	1.72± 0.47	1.79± 0.80	1.78± 0.50
	Control group	47	2.69± 0.72	2.66± 0.64	3.18± 1.24	2.89± 0.75
	t		7.988	8.116	6.458	8.442
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 miR-18a、miR-124 水平

治疗前血清 miR-18a、miR-124 水平比较,差异无统计学意

义($P > 0.05$);治疗 3、6 周后观察组血清 miR-18a、miR-124 水平低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表 4 2 组治疗前后血清 miR-18a、miR-124 水平($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Serum levels of miR-18a and miR-124 before and after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number of cases	miR-18a			miR-124		
		Before treatment	After 3 weeks of treatment	After 6 weeks of treatment	Before treatment	After 3 weeks of treatment	After 6 weeks of treatment
Observation group	47	3.72± 0.84	2.65± 0.57	1.99± 0.46	15.79± 4.96	9.65± 3.57	5.41± 2.08
Control group	47	3.81± 0.73	2.98± 0.48	2.43± 0.39	16.18± 5.03	12.89± 3.02	7.86± 2.35
t		0.554	3.036	5.002	0.379	4.750	5.352
P		0.581	0.003	<0.001	0.706	<0.001	<0.001

2.4 认知功能

治疗前即刻记忆、言语功能、视觉广度、注意力及延时记忆评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3、6 周后观察组

即刻记忆、言语功能、视觉广度、注意力及延时记忆评分高于对照组($P<0.05$),见表 5。

表 5 2 组认知功能比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 5 Comparison of Cognitive Function Between Two Groups ($\bar{x} \pm s$, points)

Time	Groups	Number of cases	Immediate memory	Speech function	Visual breadth	Attention	Delay memory
Before treatment	Observation group	47	48.27± 5.60	40.39± 3.70	29.25± 5.19	83.39± 10.27	42.39± 6.58
	Control group	47	47.35± 5.41	39.82± 4.24	28.93± 5.36	82.48± 11.15	42.76± 6.80
	t		0.810	0.694	0.294	0.412	0.268
	P		0.420	0.489	0.769	0.682	0.789
After three weeks of treatment	Observation group	47	54.39± 4.84	44.65± 2.27	34.76± 3.84	92.75± 9.23	50.73± 5.01
	Control group	47	51.08± 4.32	42.52± 2.39	32.07± 4.09	88.18± 8.89	48.69± 4.27
	t		3.498	4.430	3.287	2.445	2.125
	P		0.001	<0.001	0.001	0.016	0.036
After six weeks of treatment	Observation group	47	58.29± 3.97	47.13± 1.50	37.05± 2.14	96.64± 7.31	55.84± 3.65
	Control group	47	55.36± 3.75	44.47± 1.84	35.13± 2.56	91.45± 6.77	52.37± 3.32
	t		3.678	7.682	3.945	3.571	4.821
	P		<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

2.5 复发率

随访 12 个月,观察组失访 3 例,对照组失访 5 例。2 组随

访 6 个月复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组随访 12 个月复发率低于对照组($P<0.05$),见表 6。

表 6 2 组复发率比较 n(%)

Table 6 Comparison of recurrence rates between the two groups n (%)

Groups	Number of cases	Follow up for 6 months	Follow up for 12 months
Observation group	44	2(4.55)	5(11.36)
Control group	42	4(9.52)	12(28.57)
χ^2		0.233	4.012
P		0.630	0.045

3 讨论

近些年,随学习、工作压力增大及生活节奏加快,青少年抑郁症患者数量日益增多,已成为社会亟待解决问题之一^[14-16]。舍曲林是目前临床治疗首发抑郁症常用药物,可作用于单胺类神经递质的 5-HT 神经递质,抑制突触前神经元再摄取 5-HT,降

低突触间隙内 5-HT 含量^[17,18],但由于青少年首发抑郁症患者往往为在校学生,与成年患者相比,更易产生病耻感,加之长期服用可能产生恶心呕吐、口干等不良反应,影响患者服药依从性。因此,寻找安全有效的治疗手段对青少年首发抑郁症患者具有重要意义。

近年来,随临床研究不断深入,TMS 通过刺激线圈脉冲电

流在抑郁症治疗中取得一定成效,可有效改善人体生物周期及睡眠节律,促进大脑额叶代谢及血液循环,进而影响大脑皮质功能^[19,20]。而高慧等^[21]研究发现,TMS可显著提高抑郁症患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)含量,改善BDNF神经传导通路,调控生物体大脑多种生化递质、酶代谢及递质受体结合力等。然而,既往关于TMS治疗抑郁症患者研究结果仍存在一定争论,考虑可能与患者既往用药史、复发次数及病程等诸多因素密切相关。此外,关于TMS联合抗抑郁药是否增强青少年首发抑郁症患者早期临床疗效的研究较少。因此,本研究以青少年首发抑郁症患者为研究对象,结果显示,治疗3、6周后观察组焦虑/躯体化、睡眠障碍、抑郁迟滞及认知障碍评分低于对照组,治疗总有效率93.62%高于对照组78.72%。曹德^[22]研究也表明,在盐酸帕罗西汀基础上加用重复TMS,能有效改善抑郁程度,且其临床总有效率高达90.0%。这可能归因于TMS对左侧前额叶皮质实施高频率磁刺激,利用感应电流调节神经细胞动作电位,有助于促进神经元代谢,进而直接改善前额叶皮质功能,并间接作用于抑郁症相关神经环路中皮质下结构,刺激神经祖细胞及神经干细胞分化、增殖,可有效促使情感调节趋于平衡,缓解抑郁程度,与舍曲林联合,能发挥良好协同效应,强化抗抑郁效果,减轻或消除抑郁症状。进一步佐证了舍曲林联合TMS有助于增强青少年首发抑郁症患者治疗效果。

另外,关于抑郁症的神经营养假说越来越广受临床关注,其认为大脑海马脑源性神经营养因子的缺乏是诱导抑郁症病理生理过程的核心因素^[23,24]。而最新研究发现,miRNA在抑郁症患者外周血、脑组织及抑郁症的动物模型中均存在异常升高或下降表达^[25]。冯倩等^[26]研究显示,miRNA可通过重塑神经元结构、调节蛋白质合成、改变突触功能与数量、调节细胞生长、分化,参与抑郁症病情进展。同时,袁梅菊等^[27]研究还发现,miRNA在外周血单个核细胞中的异常表达可能在抑郁症发病机制中扮演重要角色。而miR-124是miRNA家族中的一员,可促进机体成熟神经细胞再生、神经元分化、突触可塑性改善,赵勇等^[28]观点显示,其水平通过影响5-HT转运体基因表达参与抑郁症病程进展,可作为诊断与评估患者预后的生物学指标。同时,机体HPA轴亢进在抑郁症发生、发展中扮演重要角色,万志佳等^[29]研究认为,血清miR-18a水平与抑郁症患者HPA轴功能亢进存在显著正相关关系,其水平升高可能参与抑郁症的发生、发展,但既往研究多侧重于其在抑郁症发生中的具体机制^[30],而本研究创新性从多个时间点动态分析舍曲林联合TMS对血清miR-18a、miR-124水平变化趋势,结果表明,二者联合可降低青少年首发抑郁症患者血清miR-18a、miR-124水平。分析机制可能为:TMS以电磁感应原理为基础,借助脉冲磁场产生感应电流,作用于前额叶皮质,释放纹状体与边缘系统多巴胺,降低下丘脑突触后膜5-HT1A受体敏感性,抑制HAP轴活性,从而诱导血清miR-18a、miR-124水平下降,修复受损神经元,改善脑白质功能,调节情绪。推测血清miR-18a、miR-124水平下降可能是舍曲林联合TMS增强青少年首发抑郁症患者治疗效果的作用机制之一。此外,本研究还发现,舍曲林联合TMS在改善青少年首发抑郁症患者认知功能方面优于舍曲林单一治疗,可能与TMS作用于左背外侧前额叶皮质,一定程度可增加前扣带回皮质血流灌注,调节左前额叶皮质血流

供应,从而改善患者认知功能,提高其认知功能有关。这也许是TMS改善青少年首发抑郁症患者负性自动思维的重要生物学机制,但具体机制仍需大量研究证实。本研究进一步随访12个月显示,舍曲林联合TMS治疗青少年首发抑郁症,复发率较低。

综上可知,舍曲林联合TMS首次治疗青少年首发抑郁症,效果显著,能有效调节血清miR-18a、miR-124水平,减轻抑郁症状,从而提高认知功能,降低复发率,保证安全性。但由于本研究涉及样本量较小且病例选择仅为本院患者,因此仅能得出初步结论,应进一步扩大样本量,采取多中心、深层次研究方法,从而为本研究结果提供更加可靠的理论依据及数据支撑。

参考文献(References)

- [1] 安文军,李金花,王和平. 儿童青少年抑郁症的脑电及影像学研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(03): 314-318
- [2] White SW, Simmons GL, Gotham KO, et al. Psychosocial Treatments Targeting Anxiety and Depression in Adolescents and Adults on the Autism Spectrum: Review of the Latest Research and Recommended Future Directions[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2018, 20(10): 82
- [3] 朱妍,李淑英,吕培培,等. 青少年首发抑郁症患者前扣带回和杏仁核功能连接异常改变研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(6): 505-510
- [4] Ryan K M, Dunne R, Mcloughlin D M. BDNF plasma levels and genotype in depression and the response to electroconvulsive therapy[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(5): 1123-1131
- [5] 陈彬彬,吕海燕,徐象珍. 抑郁症患者自杀风险与下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的研究[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(01): 47-49
- [6] 余正和,李轶,李静,等. 抑郁症患者外周血miRNA-219和钙调蛋白激酶II γ 亚基mRNA表达水平的临床意义[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(02): 134-138
- [7] 李季,杨靖,刘安昌. 度洛西汀与文拉法辛治疗老年抑郁症的疗效及对血清脑源性神经生长因子、5-羟色胺、去甲肾上腺素的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 130-132
- [8] 别怀玺,任丽平,李笑,等. 重复经颅磁刺激联合疗法对老年抑郁症患者的早期干预效果[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(8): 867-869
- [9] Garnaat SL, Yuan S, Wang H, et al. Updates on Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2018, 41(3): 419-431
- [10] Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Depression in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164 (5): 360-366
- [11] Kanba S, Murasaki M, Koyama T, et al. Long-term mood/antidepressant effects of quetiapine extended-release formulation: an open-label, non-controlled extension study in Japanese patients with bipolar depression[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 198
- [12] 白存海,于丽燕. 巴戟天寡糖胶囊联合舍曲林治疗抑郁症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 102-106
- [13] 宋煜青,谭云龙,双梅,等. 基于重复性成套神经心理状态测验比较抑郁症和精神分裂症患者认知功能的差异[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(04): 610-613
- [14] Alaie I, Philipson A, Ssegonja R, et al. Uppsala Longitudinal Adolescent Depression Study (ULADS)[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e024939

- [15] Weersing V R, Jeffreys M, Do M C T, et al. Evidence Base Update of Psychosocial Treatments for Child and Adolescent Depression [J]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2017, 46(1): 11-43
- [16] 卢和丽, 孙伟铭, 董香丽, 等. 信息-动机-行为技巧模型在抑郁症患儿父母健康教育中的应用效果研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(23): 2933-2937
- [17] 陈巧平, 朱艳桥, 麦思资, 等. 舍曲林联合家庭认知治疗对重度抑郁症患者攻击行为的影响[J]. *广东医学*, 2019, 40(1): 136-139, 143
- [18] 苏邹, 丁迎, 陈婷婷, 等. 叶酸辅助舍曲林对抑郁症患者血清脑源性神经营养因子及同型半胱氨酸的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(27): 3333-3338
- [19] 袁婕, 崔小丽, 李红, 等. 经颅磁刺激联合丙戊酸钠注射液治疗癫痫持续状态的效果分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(20): 3913-3916
- [20] Croarkin PE, MacMaster FP. Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Depression[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2019, 28(1): 33-43
- [21] 高慧, 吴悦娟. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症的疗效分析及相关机制[J]. *中国健康心理学杂志*, 2017, 25(5): 641-644
- [22] 曹德. 盐酸帕罗西汀联合重复经颅磁刺激对抑郁症患者血清 5-羟色胺 γ -氨基丁酸水平变化及生活质量的影响[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(7): 1198-1200
- [23] 刘梅, 马金玲, 赵艳芳, 等. 低频重复经颅磁刺激对脑卒中所致抑郁症的疗效及对血清脑源性神经营养因子和白细胞介素-6的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19): 4711-4713
- [24] 王丽娜, 马金芳, 王秀娟, 等. 老年抑郁症患者血浆脑源性神经营养因子水平与 G196A 基因多态性的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(21): 5247-5249
- [25] 张理义, 张巧丽. microRNA 与 lncRNA 在抑郁症发病及治疗中的作用[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(4): 356-359
- [26] 冯倩, 汤臻, 周华, 等. 抑郁症患者血浆 microRNA-16 与 microRNA-195 表达水平的研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(6): 525-529
- [27] 袁梅菊, 毕雪飞. 首发抑郁症患者外周血 microRNA-124 的变化及临床意义[J]. *精神医学杂志*, 2018, 31(01): 32-34
- [28] 赵勇, 谭忠林, 江小英. 抑郁症患者外周血内质网应激相关基因及 microRNA-16, microRNA-124 和 microRNA-195 表达研究[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(4): 619-621
- [29] 万志佳, 陈石磊, 刘文果. 血清 miR-18a 水平与抑郁症患者 HPA 轴功能亢进相关性分析[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(24): 3779-3781
- [30] Wang S S, Mu R H, Li C F, et al. microRNA-124 targets glucocorticoid receptor and is involved in depression-like behaviors [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(Pt B): 417-425

(上接第 556 页)

- [15] 黄创新, 封亮旗, 于强, 等. 脑栓通胶囊治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的效果[J]. *广东医学*, 2016, 37(11): 1707-1709
- [16] 常泽, 林景峰, 高强, 等. 脑栓通胶囊治疗急性脑梗死疗效的 Meta 分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(20): 3097-3103
- [17] 潘双杰, 何远宏, 王楠. 首发缺血性卒中患者短期预后评价模型[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(19): 3238-3241
- [18] 俞书红, 郭志良, 张坦, 等. 升高的单核细胞计数预测急性缺血性脑卒中患者功能预后[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(11): 1133-1137
- [19] 李瑞, 李彦程, 武玉卓, 等. 赤芍水提物化学成分的研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 4(14): 2956-2963
- [20] 张雪岩, 彭瑞云, 赵黎, 等. 黄芪总苷、赤芍总苷及丹参总酮对微波辐射后 H9c2 心肌细胞保护作用研究 [J]. *中国体视学与图像分析*, 2018, 23(2): 181-188
- [21] 周本宏, 陈鹏, 罗毅. 天麻素注射液治疗急性脑梗死有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国医药*, 2018, 13(11): 1655-1660
- [22] 李薇, 刘庆春, 王丽. 天麻素胶囊联合卡马西平治疗原发性三叉神经痛疗效观察[J]. *浙江医学*, 2019, 41(11): 1169-1172
- [23] 刘海超, 张晓芸, 白晋, 等. 黄芩甲苷对 MCAO 诱导的急性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2019, 16(1): 13-18
- [24] 周涛, 宋光捷. 己酮可可碱对大鼠脑缺血再灌注损伤氧化应激反应和 Nrf2-ARE 信号通路的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(11): 5-10
- [25] 张伟平, 屈洪党, 许力. 丁苯酞注射液对脑梗死患者血清细胞凋亡因子水平的影响[J]. *中华全科医学*, 2019, 14(7): 1087-1089
- [26] 黎祥喷, 张晓旒, 蓝立欢, 等. 脑栓通预防寒潮促发高血压大鼠卒中的机制: 差异蛋白质组学研究[J]. *国际脑血管病杂志*, 2018, 26(7): 484
- [27] 罗健丽, 文春光, 莫克强, 等. 脑栓通联合多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病的疗效观察[J]. *吉林医学*, 2018, 39(7): 1240-1243
- [28] 陈娟. 丁苯酞对急性脑梗死患者神经功能及血清 S100B、同型半胱氨酸和血管生成素-1 水平的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(6): 498-501
- [29] 李凤, 杨璟, 王攀, 等. 丁苯酞对进展性脑梗死患者血清 MMP-9、MMP-2 及神经功能的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 24(8): 477-481
- [30] 陈娜, 陆连生, 李虹, 等. 丁苯酞序贯治疗急性脑梗死合并认知功能障碍患者的疗效及其对炎性因子的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(2): 117-120