

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.12.011

延长间歇性 θ 爆发刺激联合低频重复经颅磁刺激短期疗法对青少年抑郁症认知功能及疗效的影响^{*}

马添佩^{1,2}, 刘 钦², 徐华森², 刘龙飞², 王艺明^{2,3 Δ}

1. 重庆市精神卫生中心临床心理二科, 重庆 400000; 2. 贵州医科大学临床医学院, 贵州贵阳 550000; 3. 贵州医科大学附属医院心理精神科, 贵州贵阳 550000

摘 要:目的 探讨延长间歇性 θ 爆发刺激(piTBS)与低频重复经颅磁刺激(LF-rTMS)联合干预方案对青少年抑郁症患者的认知改善与抗抑郁作用。方法 选取 2024 年 7 月至 2025 年 5 月贵州医科大学附属医院收治的 97 例青少年抑郁症患者作为研究对象, 分为单药治疗组(盐酸氟西汀胶囊单药干预)、piTBS 组(piTBS+盐酸氟西汀胶囊)、联合干预组(piTBS 联合 LF-rTMS+盐酸氟西汀胶囊)。所有受试者均在接受治疗前及治疗 7 d 后分别完成 24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)、抑郁自评量表(SDS)、THINC-it 认知功能测试, 以评估患者抑郁严重程度及认知功能。结果 最终 3 组分别纳入 30 例患者。认知功能方面, 联合干预组在选择反应时间测试(CRT)、N-back 工作记忆测试(N-back)、数字符号替换测试(DSST)、连线测试 B(TMT-B)及认知损害 5 项问卷(PDQ-5-D)评分上的改善程度均显著优于 piTBS 组($P<0.0167$), 且在 CRT 与 N-back 测试上的改善程度亦显著优于单药治疗组($P<0.0167$)。抗抑郁疗效方面, 联合干预组的 SDS 及 HAMD-24 评分变化率与 piTBS 组相比, 差异均无统计学意义($P>0.0167$), 但 2 组的变化率均显著优于单药治疗组($P<0.0167$)。结论 与 piTBS 干预相比, piTBS 联合 LF-rTMS 方案对青少年抑郁症患者认知功能的改善更为显著; 在抗抑郁疗效方面, 2 种 rTMS 方案效果相当, 且均优于盐酸氟西汀单药治疗。

关键词: 抑郁症; 认知功能; THINC-it 工具; 延长间歇性 θ 爆发刺激; 低频重复经颅磁刺激

中图分类号: R749.4; R454.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2026)12-1651-07

Effects of short-term therapy of prolonged intermittent theta burst stimulation combined with low-frequency rTMS on cognitive function and clinical efficacy in adolescents with depression^{*}

MA Tianpei^{1,2}, LIU Qin², XU Huasen², LIU Longfei², WANG Yiming^{2,3 Δ}

1. The Second Department of Clinical Psychology, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 400000, China; 2. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China; 3. Department of Psychiatry, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of prolonged intermittent theta burst stimulation (piTBS) combined with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) on cognitive improvement and antidepressant efficacy in adolescents with depression. **Methods** A total of 97 adolescents with depression admitted to the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from July 2024 to May 2025 were enrolled as study subjects and divided into three groups: a monotherapy group (fluoxetine hydrochloride capsules monotherapy), a piTBS group (piTBS + fluoxetine hydrochloride capsules), and a combined intervention group (piTBS combined with LF-rTMS + fluoxetine hydrochloride capsules). All subjects were assessed with the 24-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-24), the Self-Rating Depression Scale (SDS) and the THINC-it cognitive test before treatment and at 7 d after treatment to evaluate depression severity and cognitive function. **Results** Finally, each of three groups enrolled 30 patients. Regarding cognitive function, improvements in the choice reaction time (CRT) test, N-back working memory test (N-back), digit symbol substitution test (DSST), trail making test part B (TMT-B) and perceived deficits questionnaire-5-depression (PDQ-5-D) scores in the combined intervention group were significantly greater than those in the piTBS group

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(8226140969); 贵州省科技计划项目[黔科合支撑(2020)4Y239 号]; 贵州省科技厅黔科合平台人才((2018)5802)。

作者简介: 马添佩, 男, 医师, 主要从事抑郁症、精神分裂症、阿尔兹海默病方向的研究。 Δ 通信作者, E-mail: 754603457@qq.com。

引用格式: 马添佩, 刘钦, 徐华森, 等. 延长间歇性 θ 爆发刺激联合低频重复经颅磁刺激短期疗法对青少年抑郁症认知功能及疗效的影响[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(12): 1651-1656.

($P < 0.0167$), but improvements in the CRT and N-back tests in the combined intervention group were also significantly greater than those in the monotherapy group ($P < 0.0167$). Regarding antidepressant efficacy, the differences in the rates of change in SDS and HAMD-24 scores between the combined intervention group and the piTBS group were not statistically significant ($P > 0.0167$), but the rates of change in both groups were significantly superior to those in the monotherapy group ($P < 0.0167$). **Conclusion** Compared with the piTBS intervention alone, the piTBS combined with LF-rTMS protocol yields a more significant improvement in cognitive function among adolescents with depression. In terms of antidepressant efficacy, the two rTMS protocols demonstrate comparable effects, and both are superior to fluoxetine hydrochloride monotherapy.

Key words: depression; cognitive function; THINC-it tool; prolonged intermittent theta burst stimulation; low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation

抑郁症常伴随多维度认知功能损害,涉及注意、记忆、执行功能及信息处理速度等领域^[1-3]。这类认知损害不仅显著影响日常生活功能,亦会延缓康复进程。然而,目前针对认知功能障碍的有效治疗手段仍较为有限,而重复经颅磁刺激(rTMS)是有效干预方法之一^[4-5]。其中,间歇性 θ 爆发刺激(iTBS)作为一种模式化 rTMS 范式,在改善抑郁症状与认知功能方面具有独特优势^[6],其衍生模式——延长间歇性 θ 爆发刺激(piTBS)^[7]与加速间歇性 θ 爆发刺激(aiTBS)^[8]通过提升刺激量进一步增强了抗抑郁作用,但对认知功能的改善作用有限。

研究表明,将密集治疗频次与特定间歇模式相结合,虽可改善认知功能,但过短的治疗间期则可能削弱^[9],甚至逆转^[10]治疗对认知的改善作用,故这种复杂的组合方案很大程度上限制了治疗效果。此外,较长的治疗周期(4周甚至更长的疗程)在临床实践中常常难以实现,这导致该疗法虽具有理论优势,却在临床实践中面临巨大挑战^[11]。基于现实需求,多脑区协同 rTMS 干预策略正逐渐成为研究热点之一,其中联合低频重复经颅磁刺激(LF-rTMS)可能是潜在的解决方案。研究表明,左侧背外侧前额叶(L-DLPFC) iTBS 联合右侧背外侧前额叶(R-DLPFC) LF-rTMS 较单一 iTBS 方案具有更优的抗抑郁效果^[12],提示 θ 爆发刺激与低频刺激模式间可能存在协同效应。此外,LF-rTMS 可诱导长时程抑制^[13],这对神经可塑性模式异于成人的青少年群体可能产生额外治疗收益^[14]。

为突破上述转化瓶颈,本研究对 piTBS 进行了方法学优化:(1)采用 piTBS 联合 LF-rTMS 的干预策略,以探索基于 piTBS 的认知改善途径;(2)采用为期 7 d 的实验性疗程,从而契合当前缩短住院周期的临床趋势^[15],以提升临床可行性。该疗程设计具有神经生物学证据支持,研究表明 rTMS 诱导的神经调控效应可出现于急性治疗阶段^[16-18],提示 7 d 干预足以引发可测量的神经可塑性改变。本研究聚焦 rTMS 治疗的现实需求,提出了一种改良 rTMS 治疗方案,以期青少年抑郁症的治疗提供新的临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2024 年 7 月至 2025 年 5 月贵

州医科大学附属医院(简称本院)精神科门诊招募的青少年抑郁症患者 33 例纳入单药治疗组(盐酸氟西汀胶囊单药干预);另选择同期在本院精神科住院部随机招募的青少年抑郁症患者 64 例,并按 1:1 比例随机分为 piTBS 组(piTBS+盐酸氟西汀胶囊)与联合干预组(piTBS 联合 LF-rTMS+盐酸氟西汀胶囊)。纳入标准:(1)由 2 名中级及以上职称精神科医师确诊,符合国际疾病分类(ICD)-10 抑郁发作诊断标准^[19];(2)年龄 12~18 岁,性别不限;(3)首次发作或复发但近 2 个月内未服用抗抑郁药且未接受过电休克、rTMS 等物理治疗;(4)24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评分 ≥ 8 分^[20]且抑郁自评量表(SDS)评分 ≥ 50 分^[21];(5)有足够的视听水平和理解能力。排除标准:(1)合并严重的躯体疾病或脑器质性疾病(脑外伤、脑梗死、脑出血等)及癫痫病史者;(2)合并双相情感障碍、精神分裂症、器质性精神障碍、帕金森病等可明显影响认知功能者。脱落/剔除标准:(1)治疗依从性差,无法按时完成干预者;(2)自愿退出研究者;(3)干预期间出现严重不良反应或并发症,无法继续耐受者;(4)干预期间私自接受非原定方案治疗者。本研究所有受试者在接受干预前,均已明确知晓干预方法、目的及接受干预可能带来的风险,在入组前本研究已获取受试者及其监护人的知情同意并签署知情同意书。本研究已获得本院医学科学伦理委员会批准(审批号:2024-263)。

1.2 方法

1.2.1 单药治疗组 采用山西仟源医药集团股份有限公司生产的盐酸氟西汀胶囊(批准文号:国药准字 H20073925,规格 20 mg)治疗,每日服用 20 mg,持续治疗 7 d。

1.2.2 piTBS 组 在单药治疗组的基础上联合 piTBS 治疗。具体操作如下:以 L-DLPFC 为刺激点(用 5 cm 定位法确定位置^[22]),连续施加 piTBS 刺激;另以 R-DLPFC 为刺激点,施加 LF-rTMS 假刺激(线圈不与皮肤接触)。piTBS 刺激参数为 80%~120%运动阈值(RMT),丛内频率 50 Hz,丛间刺激 5 Hz,刺激时长 2 s,休息时长 8 s,总刺激 1 800 个脉冲,总时长 10 min^[23]。LF-rTMS 假刺激的参数为 1 Hz、90%

RMT,刺激时长 100 s,休息时长 8 s,总时长为 21 min 36 s,注意线圈刺激面不与皮肤接触。患者每日接受 1 次上述治疗,持续治疗 7 d。

1.2.3 联合干预组 与 piTBS 组采用相同的给药方案及 piTBS 刺激。不同点在于本组在 R-DLPFC 采用了 LF-rTMS 真刺激,其参数与 LF-rTMS 假刺激相同,但线圈刺激面需与皮肤接触。本组患者需连续 7 d,每日接受 1 次上述治疗。

1.3 临床疗效评估 分别以 SDS 与 HAMD-24 评分评估患者抑郁症状严重程度。SDS 为自评量表,可从情绪、躯体症状、行为心理活动等多方面主观反映疾病的严重度。HAMD-24 为他评量表,可从抑郁心境、睡眠障碍、自杀观念及行为等多方面客观反映疾病严重度^[20]。分别于治疗前(基线)及治疗 7 d 后进行评估。

1.4 认知功能评估 采用 THINC-it 认知功能测量工具(THINC-it 工具)进行认知功能评估^[24]。其测试项目如下:选择反应时间(CRT)主要反映注意力,N-back 记忆任务(N-back)主要反映工作记忆,数字符号替代测试(DSST)主要反映处理速度、注意力和执行功能,连线测试-B(TMT-B)主要反映执行功能。分数类测试项目为认知损害 5 项问卷(PDQ-5-D),主要评估主观感受^[25]。对于时间类指标,反应时间越短表示认知功能越好;对于 PDQ-5-D 评分,沿用了 THINC-it 工具中 PDQ-5-D 的反向计分法,分数越高表示认知功能越好^[26]。分别于治疗前、治疗 7 d 后对患者进行评分。

1.5 认知疗效评估 本研究采用变化率评估各治疗方案在抗抑郁及认知改善方面的有效性,计算公式为变化率=(治疗后值-基线值)/基线值×100%。对于时间类指标(CRT、N-back、DSST、TMT-B),变化

率<0 代表改善;对于分数类指标(PDQ-5-D)变化率>0 代表改善,SDS 评分、HAMD-24 评分变化率<0 代表改善。

1.6 随机化与盲法实施情况 本研究采用分层随机化设计,住院部采样,首先由独立研究者使用计算机随机生成编号,并使用信封封存,按 1:1 比例将符合入组标准的患者随机分配至 piTBS 组及联合干预组。门诊部分采样,采用系统抽样法招募符合入组标准患者,并接受氟西汀单药治疗。评估过程中,所有评估者对于患者的分组情况均不知情,治疗实施者也未参与评估流程。

1.7 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行统计处理和分析。计量资料不服从正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,事后两两比较采用 Mann-Whitney U 检验并经 Bonferroni 校正(校正后检验水准 $\alpha'=0.0167$);2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。为量化差异的程度,另补充报告效应量 r ,计算公式为 $r=Z/\sqrt{N}$,按效应量大小分为 3 个等级 $0.1<|r|\leq 0.3$ 为小效应, $0.3<|r|\leq 0.5$ 为中等效应, $|r|>0.5$ 为大效应。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组一般资料比较 干预期间,单药治疗组有 3 例患者因无法进行随访而脱落;piTBS 组和联合干预组各有 2 例患者因个人原因无法完成刺激疗程而脱落。故本研究最终纳入 piTBS 组、联合干预组和单药治疗组各 30 例。单药治疗组、piTBS 组和联合干预组在性别、治疗前 SDS 评分、治疗前 HAMD-24 评分、受教育年限及年龄方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较[n 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	男	女	治疗前 SDS 评分 (分)	治疗前 HAMD-24 评分(分)	受教育年限 (年)	年龄 (岁)
单药治疗组	30	4	26	70.13(62.25,82.81)	28.50(25.75,33.50)	8.50(7.00,10.00)	15.50(14.00,18.00)
piTBS 组	30	5	25	76.25(64.38,82.50)	32.00(28.00,36.25)	8.50(7.00,10.00)	16.00(14.00,16.00)
联合干预组	30	2	28	77.50(70.00,82.50)	28.00(21.75,32.90)	8.00(7.00,9.25)	15.00(14.00,16.00)
χ^2/H		1.475		2.286	2.861	1.062	3.698
P		0.224		0.319	0.239	0.588	0.157

2.2 3 组治疗前后 THINC-it 测试变化率比较 3 组在所有认知测验指标的变化率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两两比较结果显示:联合干预组在 CRT 及 N-back 反应时间上的改善显著优于单药治疗组($P<0.0167$),且效应量处于中等水平(CRT: $r=0.315$;N-back: $r=0.312$)。

此外,联合干预组与 piTBS 组 CRT、N-back 反应

时间、DSST 反应时间、TMT 总完成时间及 PDQ-5-D 评分的变化率比较,差异均有统计学意义($P<0.0167$),且效应量均达到中等水平($0.3<|r|\leq 0.5$),其中在 N-back、DSST、TMT 3 项任务中的效应量偏大($0.4<|r|\leq 0.5$)。而 piTBS 组与单药治疗组相比,各项指标的变化率差异均无统计学意义($P>0.0167$)。见表 2、3。

表 2 3 组治疗前后 THINC-it 测试结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	时间	CRT (ms)	N-back 反应时间 (ms)	DSST 反应时间 (ms)	TMT-B 总完成时间 (ms)	PDQ-5-D 评分 (分)
单药治疗组	30	治疗前	616.00 (466.00,894.50)	982.00 (942.50,1 099.50)	2 203.00 (1 948.00,2 699.50)	20 264.00 (17 745.00,32 723.50)	1 400.00 (950.00,1 800.00)
		治疗后	741.00 (460.50,991.50)	1 024.00 (932.50,1 153.50)	2 348.00 (2 095.00,3 191.50)	19 829.00 (14 699.50,28 095.00)	1 800.00 (1 200.00,2 200.00)
		变化率	0.04 (-0.19,0.37)	0.03 (-0.07,0.11)	-0.03 (-0.13,0.24)	-0.12 (-0.27,0.24)	0.33 (0.00,1.16)
piTBS 组	30	治疗前	852.00 (566.05,935.50)	954.70 (828.50,1 109.00)	2 107.50 (1 673.50,2 404.11)	18 023.50 (11 650.00,30 114.75)	1 600.00 (1 150.00,2 200.00)
		治疗后	900.00 (655.00,968.05)	1 018.00 (930.50,1 134.55)	2 236.85 (1 946.54,2 687.75)	17 442.50 (15 062.50,25 507.00)	1 900.00 (1 600.00,2 400.00)
		变化率	0.10 (-0.08,0.21)	0.07 (-0.05,0.21)	0.08 (-0.07,0.40)	-0.03 (-0.53,0.16)	0.12 (0.00,0.68)
联合干预组	30	治疗前	614.00 (463.25,925.75)	1 083.50 (975.25,1 268.50)	2 548.50 (2 151.50,2 798.25)	23 242.00 (20 677.25,30 380.75)	1 000.00 (600.00,1 650.00)
		治疗后	531.50 (413.25,825.00)	992.00 (933.50,1 097.75)	2 196.50 (1 966.25,2 530.75)	19 904.50 (15 894.50,26767.50)	2 000.00 (1 200.00,2 450.00)
		变化率	-0.12 (-0.23,0.00)	-0.01 (-0.16,0.06)	-0.14 (-0.21,0.01)	-0.22 (-0.39,0.46)	0.70 (0.17,1.62)
<i>H</i>			8.831	12.220	15.060	11.290	6.342
<i>P</i>			0.012	0.002	0.002	0.003	0.042

注:统计量为 3 组变化率比较;变化率的 $M(P_{25}, P_{75})$ 基于每位受试者的变化率计算。

表 3 3 组 THINC-it 测试变化率两两比较结果

项目	统计量	CRT 变化率	N-back 反应时间变化率	DSST 反应时间变化率	TMT-B 总完成 时间变化率	PDQ-5-D 评分变化率
联合干预组 vs. 单药治疗组	<i>Z</i>	2.441	2.416	2.377	1.307	0.753
	<i>P</i>	0.015	0.016	0.017	0.191	0.451
	<i>r</i>	0.315	0.312	0.307	0.169	0.097
联合干预组 vs. piTBS 组	<i>Z</i>	2.688	3.395	3.850	3.407	2.458
	<i>P</i>	0.007	<0.001	<0.001	<0.001	0.014
	<i>r</i>	0.347	0.438	0.497	0.440	0.317
piTBS 组 vs. 单药治疗组	<i>Z</i>	0.247	0.978	-1.473	-2.100	-1.705
	<i>P</i>	0.805	0.328	0.141	0.036	0.088
	<i>r</i>	0.032	0.126	0.190	0.271	-0.220

注:校正后检验水准 $\alpha'=0.016 7$ 。

2.3 3 组治疗前后 SDS、HAMD-24 评分及变化率比较 3 组患者 SDS 变化率、HAMD-24 变化率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两两比较结果显示:与单药治疗组相比,piTBS 组 SDS($P=0.003$)和 HAMD-24($P=0.013$)变化率下降更为明显,效应量处于中等水平($0.3<|r|\leqslant 0.5$);联合干预组 SDS($P<0.016 7$)和 HAMD-24($P<0.001$)变化率均显著优于单药治疗组,且效应量分别达到中等偏大水平($|r|=0.446$)及大效应水平($|r|=0.532$)。而联合干预组的 SDS 及 HAMD-24 变化率与 piTBS 组相比,差异均无统计学意义($P>0.016 7$)。见表 4、5。

表 4 3 组治疗前后 SDS、HAMD-24 评分及变化率比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	SDS 评分	HAMD-24 评分
单药治疗组		
治疗前(分)	70.13(62.25,82.81)	28.50(25.75,33.50)
治疗后(分)	68.75(57.19,76.88)	29.00(24.75,33.00)
变化率	-0.05(-0.12,0.00)	-0.07(-0.14,0.08)
piTBS 组		
治疗前(分)	76.25(64.38,82.50)	32.00(28.00,36.25)
治疗后(分)	66.88(56.25,73.75)	25.00(17.00,28.25)

续表 4 3 组治疗前后 SDS、HAMD-24 评分及变化率比较[$M(P_{25}, P_{75})$]		
项目	SDS 评分	HAMD-24 评分
变化率	-0.15(-0.19, 0.04)	-0.19(-0.43, -0.11)
联合干预组		
治疗前(分)	77.50(70.00, 82.50)	28.00(21.75, 32.90)
治疗后(分)	65.50(54.63, 75.00)	16.00(10.75, 26.00)
变化率	-0.13(-0.24, -0.08)	-0.35(-0.57, -0.03)
<i>H</i>	13.471	14.345
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注:统计量为 3 组变化率比较;变化率的 $M(P_{25}, P_{75})$ 基于每位受试者的变化率计算。

表 5 3 组治疗前后 SDS、HAMD-24 变化率两两比较结果			
项目	统计量	SDS 变化率	HAMD-24 变化率
联合干预组 vs. 单药治疗组	<i>Z</i>	3.457	4.122
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
	<i>r</i>	0.446	0.532
联合干预组 vs. piTBS 组	<i>Z</i>	-0.699	-0.882
	<i>P</i>	0.412	0.378
	<i>r</i>	-0.090	-0.114
piTBS 组 vs. 单药治疗组	<i>Z</i>	2.769	3.239
	<i>P</i>	0.003	0.013
	<i>r</i>	0.357	0.418

注:校正后检验水准 $\alpha'=0.0167$ 。

3 讨 论

本研究结果表明,在抗抑郁疗效方面,piTBS 组、联合干预组均优于单药治疗组($P<0.0167$),但联合干预组的 SDS 变化率、HAMD-24 变化率与 piTBS 组相比,差异均无统计学意义($P>0.0167$)。但在认知改善方面,联合干预组在 CRT(注意力)、N-back(工作记忆)、DSST(处理速度、注意力和执行功能)、TMT-B(执行功能)、PDQ-5-D(主观感受)5 项测试中均显著优于 piTBS 组($P<0.0167$),且在 N-back、DSST、TMT 3 项任务中效应量处于中等至大效应之间($0.4<|r|\leq 0.5$)。此外,与单药治疗组相比,联合干预组在 CRT 与 N-back 任务上表现出显著优势($P<0.0167$),且效应量处于中等水平($0.3<|r|\leq 0.5$);而 piTBS 组与单药治疗组间不存在显著差异。上述结果表明,piTBS 联合 LF-rTMS 在保持同等抗抑郁疗效的前提下,克服了常规 piTBS 干预在认知改善方面的局限性。

本研究结果可初步反映出 3 种治疗方案各自的特点。盐酸氟西汀胶囊作为经典的抗抑郁一线用药,在短期急性期治疗中效果相对受限,且具有一定个体差异。单纯 piTBS 干预的短期抗抑郁疗效优于单药治疗,更适合现实条件下急性期干预,但其未能显著改善患者的认知功能,尚不能满足青少年抑郁患者普

遍存在的认知功能改善的需求。相比之下,piTBS 联合 LF-rTMS 的抗抑郁疗效与 piTBS 治疗相当,但在认知改善方面具有显著优势。该方案在 7 d 内即实现可观测的主观及客观认知功能提升,可为临床提供早期、量化的近端疗效信号,高度契合青少年复学与社会功能恢复的现实迫切需求。值得一提的是,既往研究表明,要使 piTBS 发挥认知改善作用,往往需要复杂的间歇设计,这在一定程度上限制了其临床应用效率^[10]。本研究通过联合参数与时间均恒定的 LF-rTMS,代替了原有的复杂间歇设计,不仅提升了刺激量投递效率(3 000 次刺激 vs. 1 800 次刺激),还使得操作流程与疗效评估更易于标准化。

3 种治疗方案在抗抑郁与认知改善方面表现出的差异可能与多种因素有关。盐酸氟西汀虽能快速提升 5-羟色胺水平,但建立稳定的神经可塑性往往需要数周时间,故其对短期抗抑郁与认知改善作用相对有限^[27]。而 2 种 rTMS 间的差异可能与背外侧前额叶(DLPFC)的靶向调节功能有关。DLPFC 是大脑认知控制和情绪调节中心^[28],青少年抑郁症常伴有该区域的功能异常^[29]。既往研究指出,对单侧 DLPFC 的 rTMS 刺激可选择性地调节额顶中央执行网络(CEN)与内侧前额叶-内侧顶叶默认模式网络(DMN)内部及相互间的功能连接^[30],从而产生明确的抗抑郁作用。值得注意的是,抑郁症的认知功能障碍与前额叶皮质活动的半球平衡异常有关,而双侧 rTMS 联合干预被证实有助于促使这种皮质失衡状态恢复正常^[31]。具体而言,piTBS 能够增强刺激靶区的皮质兴奋性^[32],而靶向 R-DLPFC 的低频 rTMS 则可以抑制该区域的过度活跃^[33]。基于上述证据,本研究推测:piTBS 联合 LF-rTMS 在激活-抑制功能上形成的“非对称性”调节,恰好契合了抑郁症患者双侧半球活动的失衡病理状态,从而有效促进了前额叶皮质功能的正常化;相比之下,单侧 piTBS 干预由于主要靶向 L-DLPFC,在应对双侧前额叶皮质整体失衡时作用有限。这一机制假设较好地解释了为何联合干预方案在认知改善上显著优于单侧干预,但该假说未来仍需结合神经影像学等客观证据进一步验证。

尽管本研究取得了一定成果,但仍存在局限性。首先,受限于样本量,本研究仅能满足主要结局指标的检验效能,对于亚组分析及交互作用的检验效能仍显不足。其次,单中心研究设计可能限制了结果的普适,在一定程度上影响了结论的外推。再者,本研究缺少多维度的认知功能测量工具,如脑电图可直接记录脑电波、监测事件相关电位的变化,从而更客观地反映认知功能的改变。最后,本研究结果仅证实了 piTBS 联合 LF-rTMS 治疗在青少年抑郁群体中的有效性及安全性,该联合方案对成年或老年抑郁患者的疗效及认知改善作用仍属未知,因此在适用人群的推广上仍需后续大样本、跨年龄段的研究加以验证。

针对以上不足之处,后续研究将尝试采用大样本、多中心的研究设计,并结合脑电图、功能性近红外光谱技术、磁共振等多模态技术对 piTBS 联合 LF-rTMS 干预的原理、认知改善作用及疗效进一步探索。综上所述,本研究初步表明,piTBS 联合 LF-rTMS 干预可有效地改善青少年抑郁症患者的认知功能与抑郁症状,从而为青少年抑郁症的治疗提供了新参考与新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 马添佩:研究框架的原始研究构想与设计、部分数据收集、统计分析、论文撰写;王艺明:研究设计完善、文献检索、行政支持、技术以及材料支持;刘钦:部分数据收集、整理、统计分析与论文撰写;徐华森、刘龙飞:对论文知识性内容进行审阅。

参考文献

[1] SEMKOVSKA M, NIKOLIC J, DØLVEN S, et al. Systematic review and Meta-analysis of executive function following remission from major depression[J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2026, 11(2): 171-179.

[2] KRIESCHE D, WOLL C F J, TSCHENTSCHER N, et al. Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2023, 273(5): 1105-1128.

[3] NUÑO L, GÓMEZ-BENITO J, CARMONA V R, et al. A systematic review of executive function and information processing speed in major depression disorder[J]. Brain Sci, 2021, 11(2): 147.

[4] BODAPATI B S V N. Transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder and adolescent depression: a systematic review of efficacy, safety, and predictors of treatment response[J]. Cureus, 2025, 17(9): e92496.

[5] TRAPP N T, PURGIANTO A, TAYLOR J J, et al. Consensus review and considerations on TMS to treat depression: a comprehensive update endorsed by the national network of depression centers, the clinical TMS society, and the international federation of clinical neurophysiology[J]. Clin Neurophysiol, 2025, 170: 206-233.

[6] KISHI T, IKUTA T, SAKUMA K J, et al. Theta burst stimulation for depression: a systematic review and network and pairwise meta-analysis[J]. Mol Psychiatry, 2024, 29(12): 3893-3899.

[7] LI C T, CHENG C M, LIN H C, et al. The lon-

ger, the better? Longer left-sided prolonged intermittent theta burst stimulation in patients with major depressive disorder: a randomized sham-controlled study[J]. Asian J Psychiatr, 2023, 87: 103686.

[8] COLE E J, STIMPSON K H, BENTZLEY B S, et al. Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177(8): 716-726.

[9] STRUCKMANN W, PERSSON J, GINGNELL M, et al. Unchanged cognitive performance and concurrent prefrontal blood oxygenation after accelerated intermittent theta-burst stimulation in depression: a sham-controlled study [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 659571.

[10] YU F Y, TANG X W, HU R P, et al. The After-effect of accelerated intermittent theta burst stimulation at different session intervals[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 576.

[11] PERSSON M, FABRI V, REIJBRANDT A, et al. The scania accelerated intermittent theta-burst implementation study (SATIS)-lessons from an accelerated treatment protocol [J]. PLoS One, 2025, 20(1): e0316339.

[12] MI Y W, JI Y X, LOU Z Z, et al. Left intermittent theta burst stimulation combined with right low-frequency rTMS as an additional treatment for major depression: a retrospective study[J]. Indian J Psychiatry, 2022, 64(4): 364-369.

[13] BAUR D, GALEVSKA D, HUSSAIN S, et al. Induction of LTD-like corticospinal plasticity by low-frequency rTMS depends on pre-stimulus phase of sensorimotor μ -rhythm[J]. Brain Stimul, 2020, 13(6): 1580-1587.

[14] SELEMON L D. A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function[J]. Transl Psychiatry, 2013, 3(3): e238.

[15] GOLINELLI D, SANMARCHI F, TOSCANO F, et al. Analyzing the 20-year declining trend of hospital length-of-stay in European countries with different healthcare systems and reimbursement models[J]. Int J Health Econom Manag, 2024, 24(3): 375-392.

[16] KRICHELDORFF J, GÖKE K, KIEBS M, et al. Evidence of neuroplastic changes after transcranial magnetic, electric, and deep brain

- stimulation[J]. Brain Sci, 2022, 12(7): 929.
- [17] TRIGGS W J, RICCIUTI N, WARD H E, et al. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial[J]. Psychiatry Res, 2010, 178(3): 467-474.
- [18] FITZSIMMONS S M D D, OOSTRA E, POSTMA T S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced neuroplasticity and the treatment of psychiatric disorders: state of the evidence and future opportunities[J]. Biol Psychiatry, 2024, 95(6): 592-600.
- [19] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research [M]. Geneva: World Health Organization, 1993.
- [20] WANG Y, LU Q, PENPAT I, et al. Clinical effect of acupuncture at ghost points combined with fluoxetine hydrochloride on mild-to-moderate depression[J]. World J Psychia, 2024, 14(6): 848-856.
- [21] QIN X M, WANG M, LU X W, et al. Childhood emotional neglect is associated with low social support in Chinese patients with major depressive disorder[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 781738.
- [22] TRAPP N T, PACE B D, NEISEWANDER B, et al. A randomized trial comparing beam F3 and 5.5 cm targeting in rTMS treatment of depression demonstrates similar effectiveness[J]. Brain Stimul, 2023, 16(5): 1392-1400.
- [23] KERKEL K, SCHOISSWOHL S, LANGGUTH B, et al. Is more better? Comparing 600, 1 200 and 1 800 pulses/session (p/s) of intermittent theta-burst stimulation (iTBS) for the treatment of depression[J]. J Psychiatr Res, 2025, 184: 256-261.
- [24] MCINTYEARE R S, BEST M W, BOWIE C R, et al. The THINC-Integrated Tool (THINC-it) screening assessment for cognitive dysfunction: validation in patients with major depressive disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78(7): 873-881.
- [25] CHA D S, CARMONA N E, RODRIGUES N B, et al. Cognitive impairment as measured by the THINC-integrated tool (THINC-it): the association with self-reported anxiety in major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2018, 238: 228-232.
- [26] HOU Y Y, YAO S Q, HU S H, et al. Psychometric properties of the Chinese version of the THINC-it tool for cognitive symptoms in patients with major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2020, 273: 586-591.
- [27] AMPUERO E, LUARTE A, FLORES F S, et al. The multifaceted effects of fluoxetine treatment on cognitive functions[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1412420.
- [28] COONEY R E, JOORMANN J, EUGÈNE F, et al. Neural correlates of rumination in depression[J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2010, 10(4): 470-478.
- [29] TSE N Y, RATHEESH A, GANESAN S, et al. Functional dysconnectivity in youth depression: systematic review, Meta-analysis, and network-based integration[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 153: 105394.
- [30] LISTON C, CHEN A C, ZEBLEY B D, et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression[J]. Biol Psychiatry, 2014, 76(7): 517-526.
- [31] SCHUTTER D J L G, VAN HONK J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression[J]. J Psychiatry Neurosci, 2005, 30(2): 91-97.
- [32] LI C T, CHENG C M, JUAN C H, et al. Task-modulated brain activity predicts antidepressant responses of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation: a randomized sham-control study [J]. Chronic Stress (Thousand Oaks), 2021, 5: 24705470211006855.
- [33] DRESANG H C, HARVEY D Y, VNENCHAK L, et al. Semantic and phonological abilities inform efficacy of transcranial magnetic stimulation on sustained aphasia treatment outcomes [J]. Neurobiol Lang (Camb), 2025, 6: nol_a_00160.

(收稿日期: 2025-12-01 修回日期: 2026-04-08)

(编辑: 廖薇薇 李菲菲)