

# 低频重复经颅磁刺激联合氟伏沙明治疗儿童青少年首发强迫障碍的临床双盲随机对照研究

刘雨薇 王婷婷 程亚玲 田博

272067 济宁医学院精神卫生学院(刘雨薇); 266011 青岛市精神卫生中心精神五科(王婷婷、程亚玲、田博)

通信作者: 田博, Email: boyangqd@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.11.009

**【摘要】目的** 探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)联合氟伏沙明治疗儿童青少年首发强迫障碍的临床疗效。**方法** 选取2021年6月至2022年3月在青岛市精神卫生中心门诊和住院的58例首发强迫障碍患儿为研究对象,采用随机数字表法分为试验组和对照组,每组29例。试验组采用低频rTMS联合氟伏沙明治疗,对照组采取伪刺激联合氟伏沙明治疗,两组均观察治疗8周。采用耶鲁-布朗强迫障碍量表(Y-BOCS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、不良反应症状量表(TESS)对两组患儿进行评估。采用重复测量方差分析比较治疗前及治疗第2、4、6、8周末两组患儿的强迫症状严重程度、焦虑情况,并比较两组患儿的治疗总有效率和不良反应发生率。**结果** 两组患儿治疗前的Y-BOCS、HAMA评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。试验组患儿治疗第2、4、6、8周末的Y-BOCS评分与对照组比较[(26.10 ± 5.11)分比(30.24 ± 3.79)分、(22.48 ± 5.09)分比(25.76 ± 4.60)分、(17.34 ± 5.15)分比(20.31 ± 5.65)分、(12.59 ± 5.82)分比(16.31 ± 6.71)分],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ );HAMA评分与对照组比较[分别为(19.41 ± 4.02)分比(22.55 ± 3.88)分、(15.62 ± 4.53)分比(18.90 ± 3.39)分、(11.66 ± 3.11)分比(15.62 ± 3.23)分、(8.31 ± 2.19)分比(12.55 ± 2.68)分],差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。重复测量方差分析结果显示,两组患儿的Y-BOCS、HAMA评分存在组间、时间和交互效应,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。进一步分析显示,试验组在治疗第2周末起效,而对照组在治疗第4周末起效。试验组的治疗总有效率为93.11%(27/29),高于对照组的72.41%(21/29),差异有统计学意义( $Z=1.980, P < 0.05$ )。两组患儿的不良反应发生率比较[37.93%(11/29)比27.59%(8/29)],差异无统计学意义( $\chi^2=0.704, P > 0.05$ )。**结论** 低频rTMS联合氟伏沙明治疗儿童青少年首发强迫障碍能够改善患儿的强迫症状和焦虑症状,治疗2周可起效,有效率较高。

**【关键词】** 强迫障碍; 重复经颅磁刺激; 氟伏沙明; 焦虑

**基金项目:** 青岛市2020年度医药科研指导计划(2020-WJZD161)

**A clinical double-blind randomized controlled study of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with fluvoxamine in the treatment of children and adolescents with first-episode obsessive-compulsive disorder** Liu Yuwei, Wang Tingting, Cheng Yaling, Tian Bo

College of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China (Liu YW); Department of No.5 Psychiatry, Qingdao Mental Health Center, Qingdao 266011, China (Wang TT, Cheng YL, Tian B)

Corresponding author: Tian Bo, Email: boyangqd@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical efficacy of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with fluvoxamine in the treatment of children and adolescents with first-episode obsessive-compulsive disorder (OCD). **Methods** A total of 58 children with first-episode OCD who met the diagnostic criteria of the American Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) from June 2021 to March 2022 in outpatient and inpatient department of Qingdao Mental Health Center were selected. All children were randomly and double-blindly divided into experimental group and control group, with 29 cases in each group. The experimental group was treated with low-frequency rTMS combined with fluvoxamine, and the control group was treated with pseudo-stimulation combined with fluvoxamine. Both groups were observed and treated for 8 weeks. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Disorder Scale (Y-BOCS), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), and Treatment Emergent Symptoms Scale (TESS) were used to evaluate

the efficacy. The severity of OCD and anxiety of the two groups were analyzed and compared by repeated measures analysis of variance (ANOVA) before treatment, and at the end of 2nd, 4th, 6th and 8th week of the treatment. The total effective rate and the incidence of adverse reactions between the two groups were compared.

**Results** The differences in scores of Y-BOCS and HAMA before treatment between the two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The differences in the score of Y-BOCS between the experiment group and the control group at the end of 2nd, 4th, 6th and 8th week [(26.10 ± 5.11) vs (30.24 ± 3.79), (22.48 ± 5.09) vs (25.76 ± 4.60), (17.34 ± 5.15) vs (20.31 ± 5.65), (12.59 ± 5.82) vs (16.31 ± 6.71)] were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The differences in the score of HAMA between the experiment group and the control group at the end of 2nd, 4th, 6th and 8th week [(19.41 ± 4.02) vs (22.55 ± 3.88), (15.62 ± 4.53) vs (18.90 ± 3.39), (11.66 ± 3.11) vs (15.62 ± 3.23), (8.31 ± 2.19) vs (12.55 ± 2.68)] were statistically significant ( $P < 0.01$ ). The results of repeated measurement ANOVA showed that the Y-BOCS and HAMA scores of the two groups had inter group, time and interaction effects, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Further analysis found that the experimental group had an effect at the 2nd week of treatment ( $P < 0.001$ ), while the control group had an effect at the 4th week of treatment. The total effective rate [93.11%(27/29)] of the experimental group was higher than that of the control group [72.41%(21/29)], and the difference was statistically significant ( $Z=1.980, P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [37.93% (11/29) vs 27.59% (8/29)] ( $\chi^2=0.704, P > 0.05$ ). **Conclusions** Low-frequency rTMS combined with fluvoxamine in the treatment of children and adolescents with first-episode OCD can significantly improve the obsessive-compulsive symptoms and anxiety symptoms of children, with a high treatment efficiency, and obvious curative effects can be achieved within 2 weeks.

**【 Key words 】** Obsessive-compulsive disorder; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Fluvoxamine; Anxiety

**Fund program:** Qingdao Medical Research Guidance Plan for 2020 (2020-WJZD161)

强迫障碍(obsessive-compulsive disorder)是以持续的强迫思维和反复的强迫行为为特点的一种严重的神经症性障碍,导致患者明显的痛苦感和心理社会功能损害,影响患者的生活质量,且疾病治疗有效率,给家庭及社会造成沉重负担,被WHO列为十大致残性疾病之一<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,强迫障碍在儿童和青少年中的患病率为1%~3%<sup>[2]</sup>,是常见的精神疾病之一。儿童青少年强迫障碍的临床治疗是精神科的难题,目前的治疗以药物治疗、认知行为治疗或联合治疗为主,但仍有许多患者即使通过充分的治疗也没有获得理想效果,或无法忍受药物的不良反应<sup>[3]</sup>,并且高达60%的患者会出现复发<sup>[4]</sup>,故有必要探索新的、有效的治疗方法。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种非侵入性、无创的神经调节方法,通过线圈在局部区域感应出重复的磁场脉冲,脉冲的强度足以穿过颅骨到大脑表面区域,通过改变刺激频率以达到兴奋或抑制大脑局部皮质功能的目的,同时能对大脑的神经环路系统进行直接刺激,调节异常神经环路活性,从而调节患者的生理、代谢和行为<sup>[5]</sup>。近年来,其逐渐被应用到精神疾病的治疗中。我国强迫障碍防治指南表明,rTMS是治疗强迫障碍常用的增效方法<sup>[1]</sup>。美国食品药品监督管理局也于2019年批准将rTMS用于治疗强迫障碍<sup>[6]</sup>。然而,目前关于rTMS治疗儿童青少年强迫障碍的临床研究较少。因此,本研究旨在探讨rTMS联合氟伏沙明治疗儿童青少年首发强迫障碍的临床疗效。

## 一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2021年6月至2022年3月就诊于青岛市精神卫生中心门诊和住院的首发强迫障碍患儿。纳入标准:(1)符合DSM-5强迫障碍的诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)年龄8~18岁;(3)耶鲁-布朗强迫障碍量表(Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS)评分 $\geq 16$ 分<sup>[8]</sup>;(4)首次发病,且治疗期间未服用任何药物治疗;(5)无rTMS禁忌证,禁忌证包括靠近线圈刺激部位有金属或电子仪器,有癫痫病史,有严重心脏病或近期有心脏病,有脑外伤、脑肿瘤等疾病史。排除标准:(1)有器质性精神障碍或重大躯体疾病史,伴抑郁症、精神分裂症等精神疾病,或精神活性物质和非成瘾物质所致精神障碍;(2)正在服用精神科药物或激素类药物;(3)继发性强迫障碍;(4)不合作或中途退出。本研究为随机对照双盲试验,根据样本量计算公式 $n = \frac{P_1(1 - P_1) + P_2 \times (1 - P_2)}{(P_1 - P_2)^2} \times (\mu_{\alpha/2} + \mu_{\beta})^2$ <sup>[9]</sup>,查阅相关文献,结合既往研究结果得知 $P_1=96\%, P_2=65\%$ <sup>[10]</sup>;设定 $\alpha=0.05, \beta=0.1$ ,代入公式得出每组样本量为29例,最终纳入分析的样本量为58例。采用随机数字表法,将患儿随机分为试验组和对照组,每组29例。所有患儿或其监护人对病情及医生据此作出的诊断与治疗均知情并签署知情同意书。本研究已获得青岛市精神卫生中心伦理委员会的审批(伦理批件号:QDJWZXWZLL2021027)。

2. 干预方法: 两组患儿均口服马来酸氟伏沙明

片(丽珠制药, 国药准字: H20058921), 初始剂量 50 mg/d, 根据病情 2 周内调整剂量至 200 mg/d, 1 次/d。试验组在上述治疗的基础上联合 rTMS 治疗, 仪器为 Magstim 神经磁刺激器(英国), 刺激线圈为“8”字型, 直径 70 mm, 刺激部位为左侧前额叶背外侧皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), 刺激强度为 100% 运动阈值, 频率为 1 Hz, 每序列刺激时间 4 s, 序列间隔 56 s, 每天连续 20 个序列, 线圈固定于左侧 DLPFC, 与头皮表面相切。对照组给予 rTMS 伪刺激, 即放置线圈与颅骨垂直, 与接受真刺激患者的感觉相似, 且磁场随距离的增大有很强的衰减, 对大脑皮质不产生刺激。本研究为双盲对照, 操作者和研究者知道分组情况, 患儿及评定者均不知。两组 rTMS 治疗 1 次/d, 5 次/周, 15 次为 1 个疗程, 结束 1 个疗程末间隔 2 周, 然后再行第 2 个疗程, 共 2 个疗程。

3. 评估工具: (1)Y-BOCS。用于评估患儿的强迫症状严重程度。在治疗前及治疗 2、4、6、8 周末, 由精神科医师直接观察或访谈患儿及其家属的日常行为表现进行评估。Y-BOCS 共包含 10 个条目, 条目 1~5 用于评估患儿的强迫思维, 条目 6~10 用于评估患儿的强迫行为。每个条目按照严重程度得 0~4 分, 总分为所有条目得分之和, 6~15 分为轻度, 16~25 分为中度, > 25 分为重度。临床疗效评价标准参照 Y-BOCS 减分率, 减分率 ≥ 75% 为痊愈, 50%~74% 为显效, 25%~49% 为进步, < 25% 为无效<sup>[11]</sup>。总有效率(%)=(痊愈+显效+进步)例数/总例数 × 100%。(2)HAMA。用于评估患儿的焦虑症状, 由精神科医师在治疗前及治疗 2、4、6、8 周末进行评估。HAMA 共包含 14 个条目, 每个条目按照严重程度得 0~4 分, 总分为所有条目得分之和, ≥ 29 分可能为严重焦虑, 21~< 29 分为有明显焦虑, 14~< 21 分为肯定有焦虑, 7~< 14 分为可能有焦虑, < 7 分为没有焦虑<sup>[12]</sup>。(3)不良反应症状量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)<sup>[13]</sup>。用于评定患儿治疗中的不良反应, 由精神科医师在治疗 2、4、6、8 周末进行评估。

4. 质量控制方法: 由经过 rTMS 培训的专业技师进行操作, 确保研究过程中操作标准统一, 以减少

偏倚。量表由 2 名经过量表一致性培训并且有 3 年以上工作经验的精神科医师发放评估, 专人核对信息, 进行数据录入。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以频数、百分数(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。通过 Shapiro-Wilk 检验进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。两组患者不同时间点的 Y-BOCS 和 HAMA 评分采用重复测量方差分析, 存在交互作用后, 进一步分析单独效应, 采用简单效应分析比较两组不同时间点的差异。双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 两组强迫障碍患儿一般资料比较: 两组患儿的年龄、受教育年限、体重、病程、性别比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。

2. 两组强迫障碍患儿 Y-BOCS 评分比较: 球形检验结果显示,  $Machly W=0.005$ ,  $P < 0.001$ , 不符合球形检验, 采用 Greenhouse-Geisser 校正法进行分析。结果显示, 两组患儿的 Y-BOCS 评分存在组间、时间和交互效应, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。试验组和对照组患儿治疗后的 Y-BOCS 评分较治疗前逐渐降低, 组内比较差异有统计学意义( $F_{组内}=116.311、108.768$ ;  $P < 0.001$ ), 以试验组的下降幅度更大; 治疗第 2、4、6、8 周末, 试验组患儿的 Y-BOCS 评分低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。简单效应分析显示, 试验组不同时间点的 Y-BOCS 评分两两比较, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 对照组治疗前的 Y-BOCS 评分与治疗 2 周末的评分比较, 差异无统计学意义( $P=0.179$ ), 与治疗 4、6、8 周末比较, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表 3。

3. 两组强迫障碍患儿 HAMA 评分比较: 球形检验结果显示,  $Machly W=0.067$ ,  $P < 0.001$ , 不符合球形检验, 采用 Greenhouse-Geisser 校正法进行分析。结果显示, 两组患儿的 HAMA 评分存在组间、时间及交互效应( $P < 0.01$ )。治疗末, 试验组和对照组患儿的 HAMA 评分较治疗前逐渐降低, 组内比较差异

表 1 两组强迫障碍患儿一般资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$ )	体重(kg, $\bar{x} \pm s$ )	病程(月, $\bar{x} \pm s$ )	性别[例(%)]	
						男	女
试验组	29	14.76 ± 1.83	7.90 ± 1.88	52.62 ± 9.88	6.03 ± 1.84	12(41.37)	17(58.63)
对照组	29	14.97 ± 1.64	7.97 ± 1.64	52.41 ± 8.48	6.59 ± 2.53	15(51.72)	14(48.28)
<i>t</i> / $\chi^2$ 值		0.454	0.149	0.086	0.950	0.624	
<i>P</i> 值		0.651	0.882	0.932	0.346	0.430	

表2 两组强迫障碍患儿Y-BOCS评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗第2周末	治疗第4周末	治疗第6周末	治疗第8周末
试验组	29	31.41 ± 5.56	26.10 ± 5.11	22.48 ± 5.09	17.34 ± 5.15	12.59 ± 5.82
对照组	29	30.86 ± 3.83	30.24 ± 3.79	25.76 ± 4.60	20.31 ± 5.65	16.31 ± 6.71
<i>t</i> 值		0.194	12.282	6.609	4.775	5.093
<i>P</i> 值		0.661	< 0.001	0.013	0.033	0.028

注: Y-BOCS 耶鲁-布朗强迫障碍量表;  $F_{组别}=4.713, P_{组别}=0.034; F_{时间}=534.918, P_{时间}<0.001; F_{交互}=10.328, P_{交互}=0.001$

表3 两组强迫障碍患儿不同时间点的Y-BOCS评分比较

组别	例数	时间点(I)	时间点(J)	(I-J) ΔEMM	标准误	<i>P</i> 值		
试验组	29	治疗前	治疗2周末	5.310	0.254	< 0.001		
		治疗前	治疗4周末	8.931	0.417	< 0.001		
		治疗前	治疗6周末	14.069	0.716	< 0.001		
		治疗前	治疗8周末	18.828	0.985	< 0.001		
		治疗2周末	治疗4周末	3.621	0.254	< 0.001		
		治疗2周末	治疗6周末	8.759	0.539	< 0.001		
		治疗2周末	治疗8周末	13.517	0.808	< 0.001		
		治疗4周末	治疗6周末	5.138	0.397	< 0.001		
		治疗4周末	治疗8周末	9.897	0.653	< 0.001		
		治疗6周末	治疗8周末	4.759	0.345	< 0.001		
		对照组	29	治疗前	治疗2周末	0.621	0.254	0.179
				治疗前	治疗4周末	5.103	0.417	< 0.001
治疗前	治疗6周末			10.414	0.716	< 0.001		
治疗前	治疗8周末			14.552	0.985	< 0.001		
治疗2周末	治疗4周末			4.483	0.253	< 0.001		
治疗2周末	治疗6周末			9.793	0.539	< 0.001		
治疗2周末	治疗8周末			13.931	0.808	< 0.001		
治疗4周末	治疗6周末			5.310	0.397	< 0.001		
治疗4周末	治疗8周末			9.448	0.653	< 0.001		
治疗6周末	治疗8周末			4.138	0.345	< 0.001		

注: Y-BOCS 耶鲁-布朗强迫障碍量表; (I-J) ΔEMM表示“时间点(I)”的边际均值减去“时间点(J)”的边际均值所得的值

有统计学意义( $F_{组内}=617.564, 227.945; P<0.001$ ); 治疗第2、4、6、8周末, 试验组患儿的HAMA评分低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表4。

4. 两组强迫障碍患儿治疗总有效率比较: 治疗8周末, 试验组的治疗总有效率高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表5。

5. 两组强迫障碍患儿不良反应发生情况比较: 本研究中没有患儿因出现不良反应而退出。出现肝

功能异常的患儿, 加用复方益肝灵治疗, 2周后复查肝功能恢复正常, 停用复方益肝灵; 其他不良反应如头晕、头痛、恶心、嗜睡、失眠、厌食, 在1~2周后自行消失。治疗8周末, 两组患儿不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表6。

讨论 本研究结果显示, 试验组治疗第2、4、6、8周末的Y-BOCS和HAMA评分均低于同期对照组, 治疗8周末试验组患儿的Y-BOCS和HAMA评分下降幅度较对照组大, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ); 试验组在治疗2周末出现差异, 对照组在治疗4周末出现差异; 同时试验组的治疗总有效率高于对照组, 两组间不良反应比较差异无统计学意义, 说明低频rTMS联合氟伏沙明可改善儿童青少年首发强迫障碍患儿的强迫思维和强迫行为, 缓解焦虑情绪, 治疗有效率更高, 起效更快, 且安全性较高, 对治疗儿童青少年首发强迫障碍中有一定的疗效。国内研究也显示, rTMS可有效控制强迫障碍患儿的强迫症状, 改善其焦虑情绪, 且疗效显著<sup>[10]</sup>, 与谷丛欣等<sup>[14]</sup>的研究结果一致。

rTMS治疗强迫障碍的机制可能与低频脉冲降低局部代谢水平、抑制皮质活动有关, 能有效抑制强迫障碍患者过度激活的眶额-纹状体回路, 提高其对无关信息和反应的有效控制能力<sup>[15]</sup>。神经生理学研究发现, 在强迫障碍患者的大脑中, DLPFC、辅助运动区(supplementary motor area, SMA)和眶额回(orbital-frontal cortex, OFC)均处于过度活跃状态<sup>[16]</sup>, rTMS能通过对上述脑区的相关神经元活动、神经元跨突触相关作用进行调整, 促进强迫症状不断改善。一项PET研究表明, TMS额叶区域确实可以改变一些较深结构的的活动进而治疗强迫障碍<sup>[17]</sup>, 并且

表4 两组强迫障碍患儿HAMA评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	第2周末	第4周末	第6周末	第8周末
试验组	29	25.07 ± 3.69	19.41 ± 4.02	15.62 ± 4.53	11.66 ± 3.11	8.31 ± 2.19
对照组	29	24.14 ± 3.91	22.55 ± 3.88	18.90 ± 3.39	15.62 ± 3.23	12.55 ± 2.68
<i>t</i> 值		0.870	9.146	9.709	22.665	43.555
<i>P</i> 值		0.355	0.004	0.003	< 0.001	< 0.001

注: HAMA 汉密尔顿焦虑量表;  $F_{组别}=9.429, P_{组别}=0.003; F_{时间}=1\ 643.139, P_{时间}<0.001; F_{交互}=56.972, P_{交互}<0.001$

表5 两组强迫障碍患儿治疗总有效率比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	总有效
试验组	29	8(27.59)	13(44.83)	6(20.69)	2(6.89)	27(93.11)
对照组	29	5(17.24)	9(31.03)	7(24.14)	8(27.59)	21(72.41)

注:两组患儿治疗总有效率比较, Z=1.980, P=0.048

rTMS可以直接影响前额叶皮质功能,还可以间接作用于焦虑相关神经环路、参与情绪调节<sup>[18]</sup>,进一步改善患儿的焦虑情绪。此外,rTMS具有良好的耐受性,不良反应主要包括一过性头痛、听力变化等,一般可自行缓解<sup>[19]</sup>。

目前,rTMS在治疗儿童青少年强迫障碍方面仍存在争议,原因在于rTMS的刺激参数尚未确定。一方面,刺激靶点及刺激频率尚不明确,大多数研究均选择DLPFC为刺激部位,刺激频率为低频,王昕等<sup>[20]</sup>的研究发现低频rTMS作用于DLPFC对于改善患者的强迫症状优于SMA。但也有研究表明,rTMS作用于SMA及OFC的治疗效果优于DLPFC<sup>[21-22]</sup>,高频和低频疗效相当<sup>[23]</sup>。可能因临床变量控制、测量方式、治疗范式、试验参数设置、个体化等的差异,导致研究结论不一致。除此之外,rTMS治疗强迫障碍的疗程也尚无统一标准。有研究表明,rTMS治疗强迫障碍的疗程为2周,共10次,临床有效率为42%<sup>[24]</sup>; Seo等<sup>[25]</sup>的研究疗程为3周,共15次,临床有效率为50%;另一项研究的rTMS治疗疗程为4周,共20次,临床有效率为67%<sup>[26]</sup>; Hawken等<sup>[27]</sup>的研究对强迫障碍患者进行6周,共25次的rTMS干预,显示临床有效率为80%。可能rTMS治疗强迫障碍的疗程越长,临床效果可能越好。因此,本研究采用低频rTMS刺激强迫障碍患儿左侧DLPFC,治疗时长为8周,共30次,临床有效率为93.11%。但仍需要更精细的研究确定rTMS治疗儿童青少年强迫障碍的最佳部位、频率、每次治疗的总脉冲以及rTMS治疗的持续时间等。

本研究结果表明,与单用氟伏沙明比较,低频rTMS联合氟伏沙明治疗儿童青少年首发强迫障碍能够增强抗强迫效应,提高患者的生活质量。治疗第8周末,试验组的治疗总有效率为93.11%,对照组的治疗总有效率为72.41%,而相关研究证据表明,单用氟伏沙明治疗强迫障碍的有效率为33%~56%<sup>[28]</sup>。分

析原因可能与儿童青少年自身特点有关,目前儿童青少年强迫障碍的药物治疗以SSRIs为主,但强迫障碍患儿对药物的有效率较成人低<sup>[29]</sup>,并且目前药物会产生神经系统、胃肠道、心血管系统等不良反应<sup>[1]</sup>,儿童青少年服药依从性较差。相关研究发现,药物联合rTMS能够抑制患者的强迫症状,同时治疗期间可适当减少药物使用剂量,从而减少药物对患者身体带来的损伤,安全性更高<sup>[30]</sup>。未来关于rTMS联合药物治疗强迫障碍的相关研究中,可适当减少药物剂量以提供参考。

本研究存在的不足:一方面,本研究纳入的样本量相对较少,今后可在同类研究中扩大样本量进一步验证结论;另一方面,本研究仅针对左侧前额叶背外侧皮质区单一刺激靶点进行低频刺激研究,未来研究可以针对其他靶点或者采取多部位联合刺激的方案,还可以增设高频刺激作为对照,逐步完善研究。

综上所述,低频rTMS刺激左侧DLPFC联合氟伏沙明治疗儿童青少年首发强迫障碍能够改善患儿的强迫症状和焦虑症状,提高治疗有效率,且起效时间更快,为今后rTMS治疗儿童青少年强迫障碍的临床治疗和科学研究提供参考。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写及构思为刘雨薇,修改为王婷婷、程亚玲,审核为田博

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会精神医学分会《中国强迫症防治指南》编写组.中国强迫症防治指南2016(精编版)[J].中华精神科杂志,2016,49(6):353-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2016.06.002.
- [2] Uhre CF, Uhre VF, Lønfeldt NN, et al. Systematic review and Meta-analysis: cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2020, 59(1): 64-77. DOI: 10.1016/j.jaac.2019.08.480.
- [3] Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2017, 317(13): 1358-1367. DOI: 10.1001/jama.2017.2200.
- [4] 赵青,顾文洁,许婷婷,等.强迫症患者冲动功能损害的研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(4):321-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2017.04.007. Zhao Q, Gu WJ, Xu TT, et al. The impairment of impulsiveness in patients of obsessive-compulsive disorder[J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2017, 26(4): 321-326.

表6 两组强迫障碍患儿不良反应发生率比较[例(%)]

组别	例数	头痛、头晕	恶心	嗜睡	失眠	厌食	肝功能异常	合计
试验组	29	5(17.24)	2(6.90)	1(3.45)	0(0)	1(3.45)	2(6.90)	11(37.93)
对照组	29	1(3.45)	3(10.35)	0(0)	2(6.90)	1(3.45)	1(3.45)	8(27.59)

注:两组患儿不良反应总发生率比较,  $\chi^2=0.704$ , P=0.401

- [ 5 ] Rehn S, Eslick GD, Brakoulias V. A Meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets used in repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) [ J ]. *Psychiatr Q*, 2018, 89(3): 645-665. DOI: 10.1007/s11126-018-9566-7.
- [ 6 ] George MS. Whither TMS: a one-trick pony or the beginning of a neuroscientific revolution? [ J ]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(11): 904-910. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19090957.
- [ 7 ] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册 [ M ]. 张道龙, 刘春宇, 张小梅, 等, 译. 北京: 北京大学出版社, 2015: 227-255.
- [ 8 ] 张作记. 行为医学量表手册 [ M ]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 350.
- [ 9 ] 王瑞平, 肇晖, 李斌. 随机对照临床试验设计要点和规范 [ J ]. *上海医药*, 2022, 43(7): 72-77. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2022.07.019.
- Wang RP, Zhao H, Li B. Critical points and standards of randomized controlled clinical trial design [ J ]. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2022, 43(7): 72-77.
- [ 10 ] 林冬梅, 黄丽宏, 曹阳, 等. 重复经颅磁刺激治疗在青少年强迫症患者中的应用效果 [ J ]. *中外医疗*, 2021, 40(11): 4-7. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2021.11.004.
- Lin DM, Huang LH, Cao Y, et al. Application effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in adolescent patients with obsessive-compulsive disorder [ J ]. *China Foreign Medical Treatment*, 2021, 40(11): 4-7.
- [ 11 ] 何小燕, 侯彩兰, 贾福军. 重复经颅磁刺激治疗强迫症随机对照双盲研究的meta分析 [ J ]. *中国心理卫生杂志*, 2018, 32(7): 542-551. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2018.07.002.
- He XY, Hou CL, Jia FJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive compulsive disorder (OCD): a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials [ J ]. *Chinese Mental Health Journal*, 2018, 32(7): 542-551.
- [ 12 ] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册 [ M ]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015: 181-183.
- [ 13 ] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册 [ M ]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015: 421-428.
- [ 14 ] 谷丛欣, 范彦蓉, 李素水, 等. 舍曲林联合重复经颅磁刺激治疗青少年强迫症的临床效果 [ J ]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(7): 854-856. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2018.07.030.
- [ 15 ] 李璞玉, 王振. 重复经颅磁刺激在强迫症治疗中的应用 [ J ]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(12): 1477-1482. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.12.023.
- [ 16 ] 陈云辉, 李平, 吕丹, 等. 强迫症未服药患者静息态脑镜像同伦功能连接的初步观察 [ J ]. *中华精神科杂志*, 2018, 51(5): 304-308. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7884.2018.05.005.
- Chen YH, Li P, Lyu D, et al. A preliminary study of inter-hemispheric resting-state mirror functional homotopy in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder [ J ]. *Chin J Psychiatry*, 2018, 51(5): 304-308.
- [ 17 ] 傅桂蓉. 重复经颅磁刺激治疗联合舍曲林对抑郁症患者疗效的分析 [ J ]. *健康之路*, 2018, 35(7): 86-87.
- [ 18 ] 刘晓, 马元业, 李捷, 等. 低频重复经颅磁刺激联合草酸艾司西酞普兰治疗广泛性焦虑障碍的临床对照研究 [ J ]. *四川精神卫生*, 2016, 29(2): 146-149. DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.02.012.
- Liu X, Ma YY, Li J, et al. Clinical control study of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with escitalopram oxalate in the treatment of generalized anxiety disorder [ J ]. *Sichuan Mental Health*, 2016, 29(2): 146-149.
- [ 19 ] Stultz DJ, Osburn S, Burns T, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety with respect to seizures: a literature review [ J ]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2989-3000. DOI: 10.2147/NDT.S276635.
- [ 20 ] 王昕, 张珊珊, 孔焱, 等. 低频重复经颅磁刺激辅助运动前区治疗强迫症的疗效分析 [ J ]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(6): 342-345. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2020.06.005.
- Wang X, Zhang SS, Kong Y, et al. Efficacy of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over presupplementary motor area in obsessive compulsive disorder [ J ]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2020, 46(6): 342-345.
- [ 21 ] Rehn S, Eslick GD, Brakoulias V. A Meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets used in repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) [ J ]. *Psychiatr Q*, 2018, 89(3): 645-665. DOI: 10.1007/s11126-018-9566-7.
- [ 22 ] 王凯凤, 范青, 宋立升. 强迫症物理治疗进展 [ J ]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(5): 317-320. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2019.05.012.
- [ 23 ] Perera MPN, Mallawaarachchi S, Miljevic A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a Meta-analysis of randomized, sham-controlled trials [ J ]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2021, 6(10): 947-960. DOI: 10.1016/j.bpsc.2021.03.010.
- [ 24 ] 程佳月, 王振. 经颅直流电刺激治疗强迫症的研究进展 [ J ]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(9): 1089-1094. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.09.024.
- Chen JY, Wang Z. Progress of transcranial direct current stimulation for treatment of obsessive-compulsive disorder [ J ]. *Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science)*, 2019, 39(9): 1089-1094.
- [ 25 ] Seo H, Jung Y, Lim H, et al. Adjunctive Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial [ J ]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14(2): 153-160. DOI: 10.9758/cpn.2016.14.2.153.
- [ 26 ] 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. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.01.002.
- Chinese Society of ECT & Neurostimulation. Chinese experts consensus on repetitive transcranial magnetic stimulation [ J ]. *Translational Medicine Journal*, 2018, 7(1): 4-9.
- [ 27 ] Hawken ER, Dilkov D, Kaludiev E, et al. Transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multi-site study [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 420. DOI: 10.3390/ijms17030420.
- [ 28 ] 柳进, 阎丹峰, 于欣, 等. 氟伏沙明临床应用专家建议 [ J ]. *中国心理卫生杂志*, 2019, 33(10): 721-727. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2019.10.001.
- Liu J, Yan DF, Yu X, et al. Experts' advice on fluvoxamine in clinical practice [ J ]. *Chinese Mental Health Journal*, 2019, 33(10): 721-727.
- [ 29 ] 成赛, 盛宏伟. 青少年强迫症采用舍曲林联合心理疗法治疗的临床疗效分析 [ J ]. *世界最新医学信息文摘*, 2016(a0): 274-275.
- [ 30 ] 郑毓玲, 汪珍艳. rTMS刺激不同脑区联合帕罗西汀治疗强迫症的效果 [ J ]. *中国当代医药*, 2021, 28(13): 96-98. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.13.026.
- Zheng YL, Wang ZY. Effect of rTMS stimulation of different brain regions combined with Paroxetine in treatment of obsessive-compulsive disorder [ J ]. *Chin Mod Med*, 2021, 28(13): 96-98.

(收稿日期: 2022-06-17)

(本文编辑: 赵金鑫)