

· 述评 ·

# 儿童青少年抑郁障碍诊疗研究进展

赵杰 凌秋 张璇

518118 深圳市精神卫生中心 深圳市康宁医院认知与脑功能实验室

通信作者: 张璇, Email: zhangxuan0222@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.10.001

【摘要】 儿童青少年抑郁障碍疾病负担重, 具有早期识别率低、就诊率低、误诊率高等特点。在临床诊疗过程中存在病因复杂且发病机制不明、缺乏客观的诊断标记和缺少安全有效的治疗方法等困境。本文围绕以上问题对儿童青少年抑郁障碍诊疗方面的研究进行综述。

【关键词】 抑郁障碍; 儿童; 青少年; 发病机制; 诊断标记; 治疗; 综述

基金项目: 广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助(SZGSP013); 深圳市医学研究专项资金(C2301009)

**Advances in diagnosis and treatment of depression in children and adolescents** Zhao Jie, Ling Qiu, Zhang Xuan

Mental Health Center of Shenzhen, Cognitive and Brain Function Laboratory, Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518118, China

Corresponding author: Zhang Xuan, Email: zhangxuan0222@163.com

【Abstract】 The depressive disorder in children and adolescents has severe disease burden and is characterized by low rates of early identification and consultation, as well as a high rate of misdiagnosis. There are difficulties in the clinical diagnosis and treatment process, such as the complicated etiology and the unclear pathogenesis, lack of objective diagnostic markers and lack of safe and effective treatment methods. This article reviews the research on the diagnosis and treatment of depression in children and adolescents, focusing on the aforementioned issues.

【Key words】 Depression; Children; Adolescents; Pathogenesis; Diagnostic marker; Treatment; Review

**Fund programs:** Shenzhen Fund for Guangdong Provincial High-level Clinical Key Specialties (SZGSP013); Shenzhen Medical Research Fund (C2301009)

抑郁障碍是儿童青少年患病和致残的主要原因之一<sup>[1]</sup>。据系统综述报道, 全球约有五分之一的儿童和青少年罹患抑郁或存在抑郁症状, 且这一比例随着时间而增加<sup>[2]</sup>。儿童青少年抑郁障碍早期识别率低、就诊率低、误诊率高, 并且常与其他精神疾病共病<sup>[3]</sup>。患有抑郁症的儿童和青少年经常表现出学业和工作困难, 家庭和同伴关系障碍, 自伤自杀风险较大, 且与成年抑郁的发生密切相关, 最终影响其发展轨迹<sup>[4]</sup>。目前儿童青少年抑郁障碍发病机制不清楚、缺少客观诊断标记, 缺乏安全有效的治疗方法。且儿童青少年时期是抑郁障碍的黄金干预期。因此, 对儿童青少年抑郁障碍诊疗方面的研究进行综述, 能够为开展进一步研究提供理论基础, 同时对临床工作具有重要意义。

## 一、儿童青少年抑郁障碍发病机制研究

1. 单一维度发病机制研究: 抑郁症发病机制较为经典的假说为单胺递质假说, 基于单胺假说开发的抗抑郁药能迅速提升机体单胺水平, 但临床症状改善通常需要数周时间<sup>[5]</sup>, 提示单胺假说可能并未触及抑郁的核心机制。近年来提出的炎症假说认为, 抑郁障碍患者会出现一系列免疫功能异常激活, 儿童青少年抑郁障碍患者同样具有免疫炎症异常。一项荟萃分析表明, 儿童和青少年抑郁症与当前和未来的炎症呈正相关, 且两者之间可能相互影响, 即抑郁症可能增加炎症水平, 而炎症水平的增加也可能预示着抑郁症的发生<sup>[6]</sup>。在大脑异常相关的发病机制方面, 有杏仁核过度活跃假说、海马体异常假说、前额叶皮质功能障碍假说、默认模式网络失

调假说、情绪材料加工偏差假说及杏仁核和海马以及前额叶功能活动连接异常假说<sup>[7]</sup>,以上脑区异常均可能影响儿童青少年抑郁障碍的发生<sup>[8-9]</sup>。近些年将大脑结构与神经信号结合起来的神经环路的研究为探索抑郁障碍发病机制提供了新思路,其中与认知相关的神经环路成为抑郁障碍研究的热点。研究表明,思维反刍在儿童青少年抑郁障碍患者中表现明显<sup>[10]</sup>。Park等<sup>[11]</sup>发现,较高的反刍强度与额顶叶区域较强的神经活动有关,以应对抑制控制困难。影像结果证明,抑郁患者高反刍思维的环路异常可能导致抑郁发生。既往研究均表明抑郁障碍发病机制复杂且不能用任何一种单一因素来解释。而且儿童青少年生理和心理均处于发展阶段,所以更加促使我们从多维度横向纵向动态探索其抑郁障碍的发生。

2. 多维度发病机制研究:目前较为广泛的理论观点认为抑郁是由遗传、环境、心理和生物因素共同引起的<sup>[12]</sup>。虽然研究证实基因参与了抑郁的发生,但既往研究也并未明确某个单一基因或多个基因组合在儿童青少年抑郁障碍发病中发挥了绝对作用<sup>[13]</sup>,而更多证据表明早期生活事件可能引发表观遗传学改变,例如DNA甲基化和microRNA表达异常,这些改变导致基因组重构和基因调控变化进而影响神经网络,引起细胞增殖异常、突触可塑性改变、神经传导障碍和神经炎症反应,可能导致个体在青少年时期和成年期出现身体和心理疾病<sup>[14]</sup>。早期生活压力会损害儿童时期的大脑和神经发育,其作用机制之一是下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴通过肾上腺皮质释放皮质醇,影响谷氨酸等神经递质和5-HT等信号系统,进而对神经发育和神经可塑性产生负面影响,增加精神障碍的患病风险<sup>[15]</sup>。可见环境因素,尤其是不良生活事件、早期压力等与基因、生物学因素之间的交互作用。研究表明,经历过早期生活压力的个体在儿童或青少年时期患抑郁障碍的可能性是未经历早期生活压力个体的2.5倍,其中性虐待、身体虐待、家庭成员离世、家庭暴力以及情感虐待会增加18岁前患抑郁障碍的风险<sup>[16]</sup>。一项国内的研究对父母拒绝、同伴关系和青少年抑郁之间的关系进行探讨后发现父母拒绝与青少年抑郁呈正相关,尤其是来自母亲的拒绝,而同伴依恋与青少年抑郁呈负相关,且三者之间存在交互作用<sup>[17]</sup>。Wang等<sup>[18]</sup>通过对青少年抑郁患者的童年、同伴和

家庭因素进行网络分析认为,相比家庭和同辈因素,童年创伤经历与青少年抑郁症状相关性更强。不良的家庭环境、亲子关系等早期生活压力容易导致儿童青少年低自尊、核心信念歪曲等认知功能失调。不良环境与遗传相互作用,影响生物学因素和个体心理发育,进而形成抑郁个体的生物学易感素质和心理易感素质,在应激条件下又容易引发抑郁。

## 二、儿童青少年抑郁障碍诊断标记研究

1. 遗传学诊断标记研究:经典的5-HT转运体基因启动子区(5-HTT gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)是儿童青少年抑郁障碍患者中最常见的多态性之一。Little等<sup>[19]</sup>发现,5-HTTLPR的短(S)等位基因是青少年抑郁患者的易感基因,且与不良教养方式相互作用,增加抑郁障碍的患病风险。除了与神经递质相关的经典基因外,青少年抑郁障碍患者中与炎症、免疫和神经系统相关的5个转录基因MEGF9、IL1RAP、CNTNAP3、UBE2W和UBE2D1表现出下调,被认为是青少年抑郁障碍的中心基因<sup>[20]</sup>,这些结果进一步揭示了青少年抑郁可能的内部分子机制和潜在诊断标记。BDNF基因是表观遗传机制中研究较多的候选基因之一。Zwolińska等<sup>[21]</sup>通过对30例11~17岁的青春期抑郁症女孩的BDNF及其前体(pro-brain-derived neurotrophic factor, proBDNF)血清水平、BDNF基因外显子IV启动子甲基化和整体DNA甲基化进行评估,发现与对照组相比,青春期抑郁症女孩的BDNF基因外显子IV启动子的甲基化水平显著降低,并与抑郁症的严重程度呈负相关,提示青春期女孩的BDNF外显子IV启动子区域的低甲基化水平可能是抑郁的潜在生物标志物之一。Chen和Cao<sup>[22]</sup>对我国儿童青少年进行纵向追踪,结果显示童年虐待的严重程度,尤其是情感虐待和身体忽视,会通过降低NR3C1-1F的甲基化水平而增加青少年出现抑郁症状的风险。遗传研究虽然获得了一些儿童青少年抑郁障碍的关键基因或基因片段,但基因表达及其与环境的相互作用对于抑郁的发生可能起着更重要的作用。

2. 神经免疫诊断标记研究:与分子神经免疫相关的生物标志物主要有炎症因子、肠道微生物、HPA轴等。较为一致的炎症研究结果显示,相对健康对照组,青少年抑郁患者IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ 和CRP水平有所增加<sup>[23]</sup>。而抑郁儿童其炎症反应相对复杂,主要表现为促炎细胞因子IL-17水平升高,

而抗炎细胞因子如细胞因子  $\gamma$  干扰素(interferon-gamma, IFN- $\gamma$ ) 水平降低<sup>[24]</sup>。肠道微生物方面的研究较少, Ling等<sup>[24]</sup>在儿童抑郁障碍患者粪便中发现关键功能菌属,如链球菌和类杆菌,其中链球菌对其诊断具有最佳预测效力,受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)值为0.891。进一步回归分析得出,拟杆菌属、链球菌属、粪杆菌属、多雷氏菌属、罗姆巴西菌属和副杆菌属组合,相对单一细菌属有更高的诊断性能(AUC=0.987),提示肠道微生物对于获取相对安全、便捷的生物标记具有潜在价值。Honorato-Mauer等<sup>[25]</sup>研究探讨了青少年血清中细胞外囊泡microRNA的改变与抑郁障碍、注意缺陷多动障碍和焦虑障碍的关系。在抑郁组发现miR-4433b-5p、miR-584-5p、miR-625-3p、miR-432-5p和miR-409-3p共5个基因下调,在其他两种疾病中microRNA也有改变,提示外周血细胞外囊泡中的microRNA或许能作为儿童青少年抑郁障碍等精神障碍的生物标志物。国内Zhang等<sup>[26]</sup>证实了血浆小胶质细胞来源的细胞外囊泡(microglia-derived extracellular vesicles, MDEVs)中维生素D结合蛋白(vitamin D-binding protein, VDBP)在成年抑郁症中具备生物标志物潜能,再次提示细胞外囊泡或许可能成为抑郁障碍进行诊断和鉴别的较为稳定的生物标志。

3. 神经影像诊断标记研究: 神经影像方面的研究显示,与健康对照组相比,抑郁障碍青少年大脑皮层发生广泛改变,涉及额叶区域以及初级和高阶视觉、体感和运动区域的减少,尤其是青少年抑郁复发患者改变更加明显,提示抑郁障碍可能以一种高度动态的方式影响大脑结构,在生命的不同阶段有不同的改变模式<sup>[27]</sup>。一项研究收集了338例青少年抑郁患者的磁共振成像数据,该研究发现左海马旁回、右腹侧前扣带回和右额极的灰质体积与测量抑郁症状的情绪量表(Mood and Feelings Questionnaire, MFQ)得分呈负相关,左侧颞上沟的灰质体积与MFQ得分呈正相关,提示灰质体积的改变或许能预测青少年抑郁<sup>[28]</sup>。Peterson等<sup>[8]</sup>通过对具有家族性抑郁风险的6~54岁的儿童和成人进行大脑形态学分析发现,与低风险个体相比,高风险个体的海马体头部和左侧杏仁核内侧表面都向内变形。海马体异常在未曾患病的被试中仍然存在,提示海马体可能是家族性抑郁障碍的内源性生物标志

物。还有研究显示,青少年抑郁症的神经影像学研究结果与成人文献报道的结果一致,包括额边缘脑区体积改变、奖赏相关活动降低及白质中断,且此变化与早期生活逆境存在相关性<sup>[29]</sup>,表明与抑郁症发生和发展相关的神经生物学变化在青春期就已经发生,提示儿童和青少年可能与成人抑郁障碍共享相同的大脑发病机制,如将某些脑区与神经信号分子相结合,进一步深入探索神经环路,为寻找抑郁障碍的精准治疗靶点提供更多思路。

### 三、儿童青少年抑郁障碍治疗方法研究

1. 心理治疗方法研究: 欧洲NICE青少年治疗指南建议,对患有轻度或中度抑郁障碍的儿童和青少年首选心理治疗<sup>[30]</sup>。研究显示,认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT)和人际心理疗法(interpersonal therapy, IPT)是儿童和青少年抑郁障碍最佳的心理干预方法,但对治疗师专业要求高,相比药物治疗耗时且昂贵<sup>[31]</sup>。研究表明,系统式家庭治疗在儿童和青少年抑郁障碍治疗中效果优于等待治疗,与支持性心理治疗和常规心理治疗相当,但略低于CBT<sup>[32]</sup>。一方面证明了CBT的优势,另一方面也体现了对家庭关系、家庭环境等方面干预的重要性。

2. 药物治疗方法研究: 目前被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗儿童青少年重度抑郁障碍的药物只有氟西汀和艾司西酞普兰<sup>[30]</sup>。然而在抗抑郁治疗中约30%的青少年无法改善抑郁症状,在接受氟西汀治疗的青少年中有约40%的患者对初始药物治疗没有反应<sup>[33]</sup>。研究表明,氯胺酮对难治性青少年抑郁障碍具有较好的抗抑郁效果<sup>[34]</sup>,但也有研究证明存在一定的不良反应,如神经性分离、认知损伤等<sup>[35]</sup>。以上结果提示儿童青少年抑郁障碍治疗亟须寻找新的、安全有效的药物靶点。Suzuki等<sup>[36]</sup>发现,直接注射2R, 6R-羟化去甲氯胺酮(hydroxynorketamine, HNK)能够产生与氯胺酮相似的抗抑郁作用,且不会引起氯胺酮类似的不良反应,结果提示HNK可能成为儿童青少年抑郁障碍治疗的一个理想的药物靶点。

3. 物理治疗方法研究: 目前抑郁障碍常用的物理治疗方法主要有电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current

stimulation, tDCS)等,但应用于儿童和青少年身上还缺乏足够的证据。相比成年抑郁症,ECT较少用于儿童和青少年抑郁的治疗。Li等<sup>[37]</sup>通过对青少年和成人抑郁症患者在接受ECT后的效果进行比较发现,青少年ECT的有效率为80.9%,且与基线相比,临床总体印象量表中的严重度得分、HAMD和自杀因子得分均有显著变化,结果与成人组相似,但ECT明显缓解了儿童青少年的自杀倾向。动物实验表明,对由慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)诱导的抑郁样行为的幼年小鼠采取标准的10 Hz治疗方案(每天1次刺激)和加速的低强度TMS(low-intensity TMS, LI-TMS)治疗方案,结果显示加速的LI-TMS方案优于标准治疗方案,且不伴随任何毒性或耐受性问题<sup>[38]</sup>。而2024年, Van等<sup>[39]</sup>对加速TMS进行了系统综述,认为加速TMS在增加传递TMS脉冲数量,减少治疗时间,快速改善抑郁症状方面具有一定的证据支持,但目前仍处于发展的早期阶段,还需进一步大量的临床研究进行验证。以上研究提示探索不同关键参数的设置和调整,能够为开发更适用于儿童青少年抑郁症的TMS治疗方案提供更多可能。相比ECT和TMS, tDCS在儿童青少年抑郁患者中的研究较少。但证据表明, tDCS对成人抑郁症治疗具有临床疗效,且tDCS作为一种使用持续低强度直流电刺激的非侵入性技术,刺激后的不良反应通常是轻微的,在各种疾病类型和人群的临床试验中没有发现严重不良反应<sup>[40]</sup>,提示可以尝试将tDCS用于儿童青少年抑郁的治疗研究。综上所述虽然目前物理治疗手段被证明对儿童青少年抑郁障碍治疗具有一定效果,但仍然缺乏足够的临床数据验证,且没有形成标准化治疗程序,其可能产生的不良反应也需进一步研究与考量。

4. 基于人工智能的治疗方法研究:近年来数字健康技术包括移动自助式干预手段、数字疗法等一系列以人工智能技术为驱动的治疗手段的开发,打破了治疗时间、治疗地点等局限,开辟了儿童青少年抑郁障碍的治疗新领域。一项系统回顾和荟萃分析表明,数字技术在儿童青少年心理问题的诊断和治疗中,移动应用最为常用,其次是虚拟现实、严肃游戏和远程医疗服务<sup>[41]</sup>。Bevan等<sup>[42]</sup>系统综述了基于心理学理论和技术的数字疗法,证明了数字疗法在儿童青少年抑郁治疗上的效果。Dietvorst等<sup>[43]</sup>开发

了一款面向12~25岁青少年的多人严肃游戏——grow up,它是基于智能手机应用程序,以认知行为疗法为原则,用户可监控自己的情绪并参与日常挑战。经测试表明该程序能够帮助个体测量其情绪动态,并提供基于认知行为疗法的综合干预。国内也有研究团队开发了基于人工智能技术和心理学理论的大语言模型、数字严肃游戏等面向儿童青少年抑郁障碍情绪调节的辅助干预方法,为儿童青少年抑郁全面且个性化防治提供了全新的干预方法和工具<sup>[44-45]</sup>。基于计算机人工智能等技术的数字健康疗法凸显了其在儿童青少年抑郁障碍诊疗中的优势,不仅能够一定程度上打破传统治疗方法带来的病耻感,还能对儿童青少年抑郁障碍的个性化治疗提供新的思路和干预模式。但其治疗效果的有效性、安全性、可推广性仍需临床大规模样本评估和实践,逐渐尝试推进其临床转化。

#### 四、总结与展望

目前,儿童青少年抑郁障碍的发病率、自伤自杀问题日益严重,社会各个层面对儿童青少年抑郁障碍的预防与诊疗工作日益关注,也相应出台了相关政策。当下儿童青少年抑郁障碍的干预和治疗手段多样,但由于其病因复杂,影响因素众多,且缺乏客观稳定的诊断指标,当前的干预和治疗手段仍处于不断探索阶段,因而儿童青少年抑郁障碍的诊治仍存在很大挑战。想要取得更多突破,可以从以下几个方面进行转变:(1)发病机制研究从单一因素、单一层次、单一学科转向多因素、多层次、多学科连续交叉验证研究;(2)诊断标记研究从单一维度的诊断标记转向多维数据参数之间的高度交互融合诊断集;(3)治疗方法研究从基于临床诊断决定的治疗方式转向基于生物标记或认知特征的,融合药物、心理、神经调控、数字疗法等多手段的治疗研究,最终达到多样化、个体化精准治疗。

**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** 论文构思与设计为赵杰、凌秋,论文撰写为赵杰,论文修订与审校为凌秋、张璇

#### 参 考 文 献

- [1] Kieling C, Buchweitz C, Caye A, et al. Worldwide prevalence and disability from mental disorders across childhood and adolescence: evidence from the global burden of disease study[J]. JAMA Psychiatry, 2024, 81(4): 347-356. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5051.

- [ 2 ] Lu B, Lin L, Su X. Global burden of depression or depressive symptoms in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *J Affect Disord*, 2024, 354: 553-562. DOI: 10.1016/j.jad.2024.03.074.
- [ 3 ] Bryant A, Schlesinger H, Sideri A, et al. A meta-analytic review of the impact of ADHD medications on anxiety and depression in children and adolescents[ J ]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2023, 32(10): 1885-1898. DOI: 10.1007/s00787-022-02004-8.
- [ 4 ] Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Screening for depression and suicide risk in children and adolescents US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[ J ]. *JAMA*, 2022, 328(15): 1534-1542. DOI: 10.1001/jama.2022.16946.
- [ 5 ] Monteggia LM, Malenka RC, Deisseroth K. Depression: the best way forward[ J ]. *Nature*, 2014, 515(7526): 200-201. DOI: 10.1038/515200a.
- [ 6 ] Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: a meta-analysis[ J ]. *J Affect Disord*, 2020, 277: 940-948. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.025.
- [ 7 ] Jiang Y. A theory of the neural mechanisms underlying negative cognitive biases in major depression[ J ]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1348474. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1348474.
- [ 8 ] Peterson BS, Kaur T, Baez MA, et al. Morphological biomarkers in the amygdala and hippocampus of children and adults at high familial Risk for depression[ J ]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(5): 1218. DOI: 10.3390/diagnostics12051218.
- [ 9 ] Xu M, Li X, Teng T, et al. Reconfiguration of structural and functional connectivity coupling in patient subgroups with adolescent depression[ J ]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(3): e241933. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1933.
- [ 10 ] Leigh E, Lee A, Brown HM, et al. A Prospective Study of Rumination and Irritability in Youth[ J ]. *J Abnorm Child Psychol*, 2020, 48(12): 1581-1589. DOI: 10.1007/s10802-020-00706-8.
- [ 11 ] Park H, Kuplicki R, Paulus MP, et al. Rumination and overrecruitment of cognitive control circuits in depression[ J ]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2024, 9(8): 800-808. DOI: 10.1016/j.bpsc.2024.04.013.
- [ 12 ] Marx W, Penninx B, Solmi M, et al. Major depressive disorder[ J ]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 44. DOI: 10.1038/s41572-023-00454-1.
- [ 13 ] Rice F. The genetics of depression in childhood and adolescence[ J ]. *Curr Psychiatry Rep*, 2009, 11(2): 167-173. DOI: 10.1007/s11920-009-0026-9.
- [ 14 ] Ochi S, Dwivedi Y. Dissecting early life stress-induced adolescent depression through epigenomic approach[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 141-153. DOI: 10.1038/s41380-022-01907-x.
- [ 15 ] Nakama N, Usui N, Doi M, et al. Early life stress impairs brain and mental development during childhood increasing the risk of developing psychiatric disorders[ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 126: 110783. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110783.
- [ 16 ] LeMoult J, Humphreys KL, Tracy A, et al. Meta-analysis: exposure to early life stress and risk for depression in childhood and adolescence[ J ]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 59(7): 842-855. DOI: 10.1016/j.jaac.2019.10.011.
- [ 17 ] Yu X, Zhang Y, Xin S. Longitudinal and bidirectional relationships between parental rejection, peer attachment, and adolescent depression[ J ]. *Children and Youth Services Review*, 2024, 160: 107601. DOI: 10.1016/j.chilyouth.2024.107601.
- [ 18 ] Wang K, Hu Y, He Q, et al. Network analysis links adolescent depression with childhood, peer, and family risk environment factors[ J ]. *J Affect Disord*, 2023, 330: 165-172. DOI: 10.1016/j.jad.2023.02.103.
- [ 19 ] Little K, Olsson CA, Whittle S, et al. Sometimes it's good to be short: the serotonin transporter gene, positive parenting, and adolescent depression[ J ]. *Child Dev*, 2019, 90(4): 1061-1079. DOI: 10.1111/cdev.12987.
- [ 20 ] Zhao B, Fan Q, Liu J, et al. Identification of key modules and genes associated with major depressive disorder in adolescents[ J ]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(3). DOI: 10.3390/genes13030464.
- [ 21 ] Zwolińska W, Bilska K, Tarhonska K, et al. Biomarkers of depression among adolescent girls: BDNF and epigenetics[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3281. DOI: 10.3390/ijms25063281.
- [ 22 ] Chen M, Cao C. The mediation effect of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation between childhood maltreatment and depressive symptoms in Chinese adolescents: a 2-year longitudinal study[ J ]. *Child Dev*, 2024, 95(1): 144-159. DOI: 10.1111/cdev.13972.
- [ 23 ] Lee J, Chi S, Lee MS. Molecular biomarkers for pediatric depressive disorders: a narrative review[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10051. DOI: 10.3390/ijms221810051.
- [ 24 ] Ling Z, Cheng Y, Chen F, et al. Changes in fecal microbiota composition and the cytokine expression profile in school-aged children with depression: a case-control study[ J ]. *Front Immunol*, 2022, 13: 964910. DOI: 10.3389/fimmu.2022.964910.
- [ 25 ] Honorato-Mauer J, Xavier G, Ota VK, et al. Alterations in microRNA of extracellular vesicles associated with major depression, attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders in adolescents[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 47. DOI: 10.1038/s41398-023-02326-4.
- [ 26 ] Zhang G, Li L, Kong Y, et al. Vitamin D-binding protein in plasma microglia-derived extracellular vesicles as a potential biomarker for major depressive disorder[ J ]. *Genes Dis*, 2024, 11(2): 1009-1021. DOI: 10.1016/j.gendis.2023.02.049.
- [ 27 ] Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA major depressive disorder working group[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(6): 900-909. DOI: 10.1038/mp.2016.60.
- [ 28 ] Bashford-Largo JR, Blair RJ, Blair KS, et al. Identification of structural brain alterations in adolescents with depressive symptomatology[ J ]. *Brain Res Bull*, 2023, 201: 110723. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2023.110723.
- [ 29 ] Zajkowska Z, Walsh A, Zonca V, et al. A systematic review of the association between biological markers and environmental stress risk factors for adolescent depression[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2021, 138: 163-175. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.04.003.
- [ 30 ] Luxton R, Kyriakopoulos M. Depression in children and young people: identification and management NICE guidelines[ J ]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2022, 107(1): 36-38. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320020.

- [ 31 ] Wang N, Kong JQ, Bai N, et al. Psychological interventions for depression in children and adolescents: a bibliometric analysis[ J ]. World J Psychiatry, 2024, 14(3): 467-483. DOI: 10.5498/wjp.v14.i3.467.
- [ 32 ] Huang Y, Li Y, Haun MW, et al. Systemic therapy for children and adolescents with depression: a systematic review and meta-analysis[ J ]. Current Psychology, 2023, 43(4): 3355-3367. DOI: 10.1007/s12144-023-04558-5.
- [ 33 ] Ayvaci ER, Croarkin PE. Special populations: treatment-resistant depression in children and adolescents[ J ]. Psychiatr Clin North Am, 2023, 46(2): 359-370. DOI: 10.1016/j.psc.2023.02.007.
- [ 34 ] Dwyer JB, Landeros-Weisenberger A, Johnson JA, et al. Efficacy of intravenous ketamine in adolescent treatment-resistant depression: a randomized midazolam-controlled trial[ J ]. Am J Psychiatry, 2021, 178(4): 352-362. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20010018.
- [ 35 ] Riggs LM, Gould TD. Ketamine and the future of rapid-acting antidepressants[ J ]. Annu Rev Clin Psychol, 2021, 17(1): 207-231. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-072120-014126.
- [ 36 ] Suzuki K, Nosyreva E, Hunt KW, et al. Effects of a ketamine metabolite on synaptic NMDAR function[ J ]. Nature, 2017, 546(7659): E1-E3. DOI: 10.1038/nature22084.
- [ 37 ] Li H, Hou L, Wang D, et al. Response rate and safety of antidepressants combined with electroconvulsive therapy in adolescent depression: real-world clinical application[ J ]. J Affect Disord, 2023, 339: 98-103. DOI: 10.1016/j.jad.2023.06.052.
- [ 38 ] Seewoo BJ, Hennessy LA, Jaeschke LA, et al. A preclinical study of standard versus accelerated transcranial magnetic stimulation for depression in adolescents[ J ]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2022, 32(3): 187-193. DOI: 10.1089/cap.2021.0100.
- [ 39 ] van Rooij S, Arulpragasam AR, McDonald WM, et al. Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment[ J ]. Neuropsychopharmacology, 2024, 49(1): 128-137. DOI: 10.1038/s41386-023-01599-z.
- [ 40 ] 汤秀成, 张正, 邹秀玲, 等. 经颅直流电刺激在抑郁症治疗中的应用[ J ]. 中华精神科杂志, 2024, 57(8): 473-478. DOI: 10.3760/ema.j.cn113661-20230921-00086.
- Tang XC, Zhang Z, Zou XL, et al. Application of transcranial direct current stimulation in the treatment of depression[ J ]. Chin J Psychiatry, 2024, 57(8): 473-478.
- [ 41 ] Chen T, Ou J, Li G, et al. Promoting mental health in children and adolescents through digital technology: a systematic review and meta-analysis[ J ]. Front Psychol, 2024, 15: 1356554. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1356554.
- [ 42 ] Bevan Jones R, Hussain F, Agha SS, et al. Digital technologies to support adolescents with depression and anxiety: review[ J ]. BJPsych Adv, 2023, 29(4): 239-253. DOI: 10.1192/bja.2022.3.
- [ 43 ] Dietvorst E, Aukes MA, Legerstee JS, et al. A smartphone serious game for adolescents (Grow It! App): development, feasibility, and acceptance study[ J ]. JMIR Form Res, 2022, 6(3): e29832. DOI: 10.2196/29832.
- [ 44 ] Ni Y, Ding R, Chen Y, et al. Focusing on needs: a chatbot-based emotionregulation tool for adolescents[ C ]. IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC), 2023: 2295-2300.
- [ 45 ] Lu Y, Xue Y, Ni S. SeekingHeart: a biofeedback-based VR game for mindfulness practice[ C ]. 2023 IEEE 11th International Conference on SeriousGames and Applications for Health (SeGAH), 2023: 1-8.

(收稿日期: 2024-06-17)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站([www.jnmh.cn](http://www.jnmh.cn))首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中遇到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部