

文章编号: 1005-0957 (2022) 04-0348-05

· 临床研究 ·

针刺温通法联合米氮平治疗难治性抑郁症的疗效观察

朱凤英, 牛梦娣, 马燕, 杜欣茹, 孙凌志, 张叶

(河北省衡水市精神病医院, 衡水 053000)

【摘要】 目的 观察针刺温通法联合米氮平治疗难治性抑郁症的临床疗效。**方法** 将 80 例难治性抑郁症患者随机分为两组(治疗组和对照组), 每组 40 例。对照组采用口服米氮平片治疗; 治疗组在对照组治疗基础上联合针刺温通法。比较两组治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、生活质量综合评定问卷评分(GQOLI-74)及血清 5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)、白介素 6(IL-6)水平的变化。比较两组临床疗效。**结果** 两组治疗后 HAMD 评分和血清 IL-6 水平较同组治疗前显著降低($P<0.05$), 生活质量评分(躯体、心理、社会 and 物质生活)以及血清 5-HT、BDNF 水平均较同组治疗前显著升高($P<0.05$)。治疗后, 治疗组 HAMD 评分和血清 IL-6 水平明显低于对照组($P<0.05$), 而生活质量评分(躯体、心理、社会 and 物质生活)以及血清 5-HT、BDNF 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。治疗组总有效率(70.0%)高于对照组(47.5%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 针刺温通法联合米氮平治疗难治性抑郁症的疗效优于单纯米氮平治疗, 可改善抑郁症状, 提高生活质量, 可能与调节血清 5-HT、BDNF 和 IL-6 水平相关。

【关键词】 针刺疗法; 提插捻转法; 针药并用; 抑郁症; 5-羟色胺; 白介素 6; 脑源性神经营养因子

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2022.04.0348

Efficacy Observation of Acupuncture with Warm Unblocking Method Combined with Mirtazapine for Treatment-resistant Depression ZHU Fengying, NIU Mengdi, MA Yan, DU Xinru, SUN Lingzhi, ZHANG Ye. Hebei Hengshui Mental Hospital, Hengshui 053000, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of acupuncture with warm unblocking method plus Mirtazapine in treating treatment-resistant depression. **Method** Eighty patients with treatment-resistant depression were randomized into two groups (treatment and control groups), with 40 cases in each group. The control group was treated with oral administration of Mirtazapine, and the treatment group was given additional acupuncture with warm unblocking method based on the control group. Before and after the treatment, the Hamilton depression scale (HAMD) score, generic quality of life inventory 74 (GQOLI-74) score, and the levels of serum 5-hydroxytryptamine (5-HT), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and interleukin (IL)-6 were compared. The clinical efficacy was also compared between the two groups. **Result** The HAMD score and serum IL-6 level dropped significantly after the treatment in both groups ($P<0.05$), and the quality of life scores (physical body, mental, social, and material life) and serum levels of 5-HT and BDNF increased significantly ($P<0.05$). After the treatment, the HAMD score and serum IL-6 level were markedly lower in the treatment group than in the control group ($P<0.05$), and the quality of life scores (physical body, mental, social, and material life) and serum levels of 5-HT and BDNF were markedly higher in the treatment group ($P<0.05$). The total effective rate in the treatment group (70.0%) was higher than that in the control group (47.5%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Acupuncture with warm

基金项目: 河北省中医药管理局课题(2020543)

作者简介: 朱凤英(1975—), 女, 副主任医师, Email: ldfkfe@163.com

unblocking method plus Mirtazapine can produce more significant efficacy than Mirtazapine alone in treating treatment-resistant depression. It can improve depressive symptoms and enhance the quality of life, which may be associated with the regulation of serum 5-HT, BDNF, and IL-6 levels.

[Key words] Acupuncture therapy; Lifting-thrusting and twisting manipulations; Acupuncture medication combined; Depression; 5-hydroxytryptamine; Interleukin-6; Brain-derived neurotrophic factor

难治性抑郁症指经过 2 种以上抗抑郁药物足量足疗程治疗, 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分减分率低于 20%的抑郁症, 是目前困扰医患双方的一种疾病^[1]。抑郁症的发病机制目前仍存在较多争议, 现在所使用的药物多数建立在单胺假说的基础上, 去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是临床抗抑郁症药物的主要成分^[2]。米氮平是一种中枢突触前 α_2 受体拮抗剂, 能与 5-HT 受体结合, 发挥镇静和抗抑郁作用, 是临床治疗抑郁症的常用药物, 但整体疗效, 尤其是对难治性抑郁症的疗效欠佳^[3]。针刺温通法是由贺普仁教授创立的针灸三通法之一, 该方法适应症广泛, “寒热虚实、远近轻重, 无所不宜”, 现代研究也认为针刺温通法有通调之功, 可以提高人体的免疫力, 对循环、呼吸、消化、神经、内分泌均有调节作用^[4]。本研究对 40 例难治性抑郁症患者在米氮平治疗基础上联合针刺温通法治疗, 观察其临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月至 2020 年 12 月在河北省衡水市精神病医院就诊的 80 例难治性抑郁症患者, 按照随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 40 例。治疗组中男 15 例, 女 25 例; 年龄 18~65 岁, 平均(33±9)岁; 病程 9~37 个月, 平均(20.18±4.99)月; 轻度 18 例, 中度 22 例。对照组中男 19 例, 女 21 例; 年龄 18~64 岁, 平均(32±9)岁; 病程 9~36 个月, 平均(20.05±5.03)月; 病情程度轻度 21 例, 中度 19 例。两组性别、年龄、病程和严重程度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准

①符合国际疾病分类与诊断标准(ICD-10)抑郁症的诊断标准^[5], 同时符合难治性抑郁症的诊断标准; ②年龄 18~65 岁, 性别不限; ③过去 3 个月内未参加其他研究试验, 未做无抽搐电休克治疗(modified

electroconvulsive therapy, MECT)或重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)检查; ④入组前均经过 0~7 天的药物清洗期; ⑤患者自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①其他精神障碍者; ②继发于其他精神障碍或躯体疾病的抑郁症者; ③患有乙醇依赖及其他药物依赖者; ④哺乳期、妊娠期或者研究期间有生育要求者; ⑤有米氮平禁忌证者; ⑥有其他重大躯体疾病者; ⑦不能按医嘱进行治疗者; ⑧有严重自杀倾向者。

2 治疗方法

2.1 对照组

口服米氮平片(荷兰奥斯欧, 规格 30 mg/片, 批准文号 H20140031, 生产批号 20190612 和 20200401), 每日 30 mg。连续治疗 3 个月。

2.2 治疗组

在对照组口服药物基础上联合针刺温通法治疗。取主穴四神聪、百会、太冲、三阴交、阳陵泉、神门和风池穴; 心脾两虚型加脾俞和心俞穴; 忧郁伤神型加内关和公孙穴; 气郁化火型加膻中和行间穴; 肝郁气滞型加肝俞和合谷穴。患者取仰卧位, 穴位局部皮肤常规消毒后, 采用 0.35 mm×25 mm 的一次性毫针直刺神门、风池、四神聪和百会穴 0.20~0.25 cm, 用 0.35 mm×40 mm 一次性毫针直刺三阴交、太冲和阳陵泉穴 0.35~0.40 cm; 向前捻按 9 次, 沉紧后, 连续重插轻提 9 次, 再继续向前捻按 9 次, 针尖顶着推努守气 1 min, 留针 30 min。每日 1 次, 每周治疗 2 次, 连续治疗 3 个月。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 HAMD 评分^[6]

包括情绪、有罪感、入睡困难、睡眠不深、自杀、迟缓、激越、精神焦虑、胃肠道症状、躯体性焦虑等 17 项内容, 分值越大则抑郁程度越严重。分别于治疗前后

评估两组患者 HAMD 评分。

3.1.2 生活质量

采用生活质量综合评定问卷 (generic quality of life inventory 74, GQOLI-74)^[7] 对患者的生活质量进行评估, 包括躯体、心理、社会、物质生活四个维度共 74 个条目, 每个条目 1~5 分, 分值越大则生活质量越好。

3.1.3 细胞因子检测

治疗前后分别采集患者空腹外周静脉血 4~8 mL, 采用酶联免疫吸附试验测定血清中 5-HT、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、白介素 (interleukin, IL)-6 的水平, 试剂盒由南京建成生物科技有限公司提供。

3.2 疗效标准

治愈: HAMD 评分较治疗前降低 >75%。

显效: HAMD 评分较治疗前降低 >50% 且 ≤75%。

有效: HAMD 评分较治疗前降低 ≥25% 且 ≤50%。

无效: HAMD 评分较治疗前降低 <25%。

总有效率 = [(治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%。

3.3 统计学方法

采用 SPSS24.0 统计软件对所有数据进行处理和分析。计数资料比较行卡方检验。符合正态分布的计

量资料以均数 ± 标准差表示, 组间比较行独立 *t* 检验, 组内比较行配对 *t* 检验。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组治疗前后 HAMD 评分比较

治疗前, 两组 HAMD 评分比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组治疗后 HAMD 评分均显著降低, 与同组治疗前比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 治疗组治疗后 HAMD 评分明显低于对照组, 组间差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。详见表 1。

表 1 两组治疗前后 HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	40	27.42 ± 7.21	12.97 ± 3.15 ¹⁾²⁾
对照组	40	27.19 ± 7.35	16.24 ± 4.60 ¹⁾

注: 与同组治疗前比较 ¹⁾ *P* < 0.05; 与对照组比较 ²⁾ *P* < 0.05

3.4.2 两组治疗前后细胞因子水平比较

治疗前, 两组血清 5-HT、BDNF 和 IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组治疗后血清 5-HT、BDNF 水平显著升高, IL-6 水平显著降低, 与同组治疗前比较差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05); 治疗组治疗后血清 5-HT、BDNF 水平高于对照组 (*P* < 0.05), IL-6 水平低于对照组 (*P* < 0.05)。详见表 2。

表 2 两组治疗前后血清 5-HT、BDNF 和 IL-6 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	5-HT (ng/L)	BDNF (μg/L)	IL-6 (ng/L)
治疗组	治疗前	40	26.10 ± 5.23	23.90 ± 6.21	21.09 ± 4.25
	治疗后	40	39.06 ± 8.14 ¹⁾²⁾	40.13 ± 8.45 ¹⁾²⁾	12.68 ± 3.10 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	40	26.35 ± 5.42	24.02 ± 6.38	21.04 ± 4.42
	治疗后	40	32.46 ± 6.76 ¹⁾	33.25 ± 7.64 ¹⁾	15.93 ± 3.78 ¹⁾

注: 与同组治疗前比较 ¹⁾ *P* < 0.05; 与对照组比较 ²⁾ *P* < 0.05

3.4.3 两组治疗前后生活质量评分比较

治疗前, 两组躯体、心理、社会、物质生活的评分比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组治疗后躯体、心理、社会、物质生活评分均较同组治疗前明显升高,

差异具有统计学意义 (*P* < 0.05); 治疗组治疗后躯体、心理、社会、物质生活评分均高于对照组 (*P* < 0.05)。详见表 3。

表 3 两组治疗前后生活质量评分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	例数	躯体	心理	社会	物质生活
治疗组	治疗前	40	46.01 ± 3.48	47.12 ± 5.23	45.10 ± 4.27	50.38 ± 4.26
	治疗后	40	53.24 ± 5.09 ¹⁾²⁾	58.93 ± 7.40 ¹⁾²⁾	53.98 ± 5.23 ¹⁾²⁾	51.02 ± 4.95 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	40	46.30 ± 3.61	47.46 ± 5.31	45.36 ± 4.35	50.51 ± 4.31
	治疗后	40	48.75 ± 4.20 ¹⁾	53.14 ± 6.83 ¹⁾	49.02 ± 5.10 ¹⁾	50.99 ± 4.68 ¹⁾

注: 与同组治疗前比较 ¹⁾ *P* < 0.05; 与对照组比较 ²⁾ *P* < 0.05

3.4.4 两组临床疗效比较

治疗组总有效率为 70.0%, 对照组为 47.5%, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 两组临床疗效比较 (例)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	40	5	14	9	12	70.0 ¹⁾
对照组	40	3	11	5	21	47.5

注: 与对照组比较 ¹⁾ $P < 0.05$

4 讨论

难治性抑郁症是抑郁症中的一部分。抑郁症是世界公认的高发病率、高复发率、高自杀率的疾病, 中国 15 岁以上人群患病人数达到 6 000 万, 其中 20%~30% 为难治性抑郁症^[8]。抑郁症的治疗方法以口服抗抑郁药物为主, 到目前为止尚没有一种药物在疗效、不良反应及预防复发方面取得满意效果^[9]。对于难治性抑郁症选择药物时, 需要考虑多种作用机制, 因此经常是多种药物联合应用, 甚至选择有较多不良反应和潜在过量致死风险的三环类抗抑郁药^[10]。现代治疗方法 MECT、rTMS 及深部脑刺激等非药物治疗确实能较快缓解难治性抑郁症的一部分症状, 但因其局限性, 不能作为长期治疗方法, 患者经过治疗一段时间后, 又会恢复到以前的疾病状态, 因此选择一种患者耐受性好, 依从性高, 操作不受限制的治疗方法十分必要^[11]。

抑郁症属中医学“郁病”范畴, 为本虚标实、虚实夹杂之证, 以情绪低落为主要症状表现, 是因五脏功能失调, 情志拂郁, 进而产生热、痰、瘀、虚的病理变化, 这些变化又根据人的体质差异表现出不同的证候群^[12]。针刺温通法是运用针刺热补法来激发机体经气, 并源源不断传导进入病所, 激发脏腑功能, 发挥消壅滞、温经通脉、活血化瘀的作用^[13]。针刺温通法的主要机理为温补、宣散、疏通, 气行血行, 气血运行畅通, 瘀血自除。此法的优势与特色在于它的温热刺激作用。《素问·调经论》中指出“人之所有尔者, 血与气而”“血气者, 喜温而恶寒, 寒则泣不能流, 温则消而去之”^[14]。血与气是人体生命活动的动力与源泉, 针刺温通法能激发人体的阳气, 启动下焦命门之元阳, 增强经络与气血的营运与推动作用, 既可以“温通助阳”以补虚, 又可以“开门祛邪”以泻实, 故有双重通调作用^[15]。针刺温通法通过激发经气推弩传导, 有邪则胜寒, 无邪则温补。有邪则发挥针和灸的双重作用, 以温热之法治

之, 促使经络畅达, 气血调和, 热病得温而解之, 发挥火郁发之的效果; 痰病得温而解之, 发挥津液疏通的效果; 瘀病得温而祛之, 发挥活血化瘀的效果; 虚病得温而壮之, 发挥温补热益的效果。这些符合抑制症的多种病机变化。本研究中针刺温通法联合米氮平治疗难治性抑郁症的疗效明显优于单纯米氮平治疗, 且对 HAMD 评分和生活质量评分的改善优于单纯米氮平治疗。表明针刺温通法联合米氮平治疗难治性抑郁症不仅可减轻抑郁程度, 还能改善患者的生活质量。

抑郁症的发生与神经元细胞的结构损伤有关, BDNF 能增强神经突触的可塑性, 促进和维持多巴胺能和 5-HT 能神经元的生长和发育^[16]。5-HT 是参与抑郁症发病和进展的关键神经递质, 检测其水平对评估病情和疗效转归具有积极意义^[17]。抑郁症患者血清中的 IL-6 存在异常表达, 参与中枢神经系统的免疫功能失调, IL-6 高表达状态可产生神经毒性反应, 影响神经细胞的增殖和重塑^[18]。

前期研究已证实, 针刺温通法对难治性抑郁症具有肯定的临床治疗效果, 但对其机制尚未清楚。本研究观察难治性抑郁症患者治疗前后血清 5-HT、BDNF、IL-6 的水平作为评价指标, 探究针刺温通法治疗难治性抑郁症可能的作用机制。结果显示, 针刺温通法联合米氮平治疗后的患者 5-HT、BDNF 明显高于单纯米氮平治疗, IL-6 明显低于单纯米氮平治疗。表明针刺温通法可能通过调节血清 5-HT、BDNF、IL-6 的水平, 对难治性抑郁症发挥治疗作用。

参考文献

- [1] 丰雷. 难治性抑郁症定义的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(4): 269-273.
- [2] 米智华. 抑郁症的发病机制及针刺治疗研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(8): 123-127.
- [3] 张丽娜, 陈艳波. 艾司西酞普兰联合米氮平对难治性抑郁症疗效及体重指数的影响[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(6): 906-909.
- [4] 谢新才, 王桂玲, 贺普仁. 学习“贺氏三通法”的临床体会[J]. 北京中医药, 2010, 29(7): 506-509.
- [5] 中华医学会精神科学会. 中国精神疾病分类方案与诊断标准[M]. 南京: 东南大学出版社, 1995: 87.
- [6] BECH P, ALLERUP P, GRAM L F, et al. The Hamilton depression scale[J]. Acta Psychiatrica Scandina-

- vica, 1981, 63(3):290-299.
- [7] 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, 2005:114.
- [8] 岳秀宁, 刘正福, 叶兰仙, 等. 难治性抑郁症的治疗进展[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(3):280-284.
- [9] 康杰, 郭晓蕊, 陈家久, 等. 难治性抑郁症的非药物治疗研究进展[J]. 武警医学, 2018, 29(10):72-76.
- [10] 刘欢乐, 卫拂晓, 秦雪梅, 等. 中西药联合用药抗抑郁研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16):3776-3783.
- [11] 张喜梅, 朱凤艳, 石夏明, 等. 从药理机制探讨难治性抑郁症药物治疗[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(3):409-412.
- [12] 蔺晓源, 孟盼, 龙红萍, 等. 抑郁症“脑郁”病机探讨及应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3):10-13.
- [13] 熊霞军, 胡志希, 钟森杰, 等. 基于数据挖掘的抑郁症中医证候分布及用药规律分析[J]. 中医药导报, 2020, 26(14):148-151, 163.
- [14] 刘姝含, 郭蓉娟, 于姚, 等. 浅谈抑郁症脾虚病机与线粒体能量代谢障碍的相关性[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(9):773-777.
- [15] 赵杰. 温阳法治疗抑郁症的探讨[J]. 世界中医药, 2009, 4(1):5-6.
- [16] 何嘉丽, 赖顺凯, 钟舒明, 等. 抑郁症认知功能损害与脑源性神经营养因子的基因遗传研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2021, 54(41):45-49.
- [17] 姚静, 庞剑月, 何瑾, 等. 反复发作抑郁症与 5-羟色胺 1A 和 5-羟色胺 2A 受体基因多态性的关联性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(1):13-18.
- [18] 王梅, 程韬, 杨开仁, 等. 抑郁症患者血清脑源性神经生长因子、P 物质、白细胞介素-6 水平变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2019, 16(13):95-98.

收稿日期 2021-07-15