

电针治疗抑郁症临床观察及其机理的 fMRI 脑网络成像研究

杨铭哲 周永梅 伍远菲 葛鑫宇 巫秋玲

(广州医科大学附属脑科医院, 广州市惠爱医院, 广东 广州 510370)

【摘要】目的 观察醒脑开窍法电针治疗抑郁症的临床疗效及 fMRI 脑网络改变。**方法** 采用随机数字表法将广州市惠爱医院门诊 80 例中重度抑郁症患者分为电针治疗组和假针对照组各 40 例, 均治疗 14 天, 对其进行治疗前后静息态 fMRI 检查, 并于治疗前后评定汉密尔顿抑郁量表 24 项版 (HAMD-24)、抑郁自评量表 (SDS) 及检验血浆 ACTH、血清 CORT 水平的变化情况。**结果** ①临床疗效比较: 治疗后, 两组 HAMD-24、SDS 评分均较治疗前低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 电针治疗组减分差值大于假针对照组; ②生化比较: 治疗后两组血浆 ACTH、血清 CORT 水平较治疗前低, 同组治疗前后及组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); ③脑功能活动比较: 两组对抑郁症患者脑功能活动的影响存在差异。**结论** 醒脑开窍法电针能有效调控中重度抑郁症患者的脑网络活动信号, 调节内分泌功能, 改善临床症状, 提升机体的代偿功能及生存质量。

【关键词】 抑郁症; 电针; 功能磁共振

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.02.008

Clinical observation of electroacupuncture for depression and its brain response monitored by fMRI

YANG Ming-zhe, ZHOU Yong-mei, WU Yuan-fei, GE Xin-yu, WU Qiu-ling

(Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Huiai Hospital, Guangzhou 510370, China)

【Abstract】 Objective To observe the clinical curative effect of electroacupuncture in treating major depression and its brain response monitored by fMRI. **Methods** Patients diagnosed with major depression from Guangzhou Huiai Hospital were randomly divided into electroacupuncture treatment (ET) group ($n = 40$) and fake acupuncture control (FC) group ($n = 40$). After 2-week treatment, Hamilton Depression Scale-24 item (HAMD-24), Self-rating Depression Scale (SDS), modified plasma ACTH, serum CORT levels and fMRI were observed and compared. **Results** Comparison of clinical efficacy: after treatment, two groups of HAMD-24 and SDS were lower than that before, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$), the difference of score in electroacupuncture treatment group was greater than that in the sham acupuncture control group. The blood biochemical comparison: after treatment, the serum CORT level and plasma ACTH in two groups were lower than before, the difference before and after treatment in both groups and the difference between two groups were statistically significant ($P < 0.05$). Comparison of brain functional activities: there were significant differences between the two groups of functional activities in brain of patients with depression. **Conclusion** Electroacupuncture can effectively regulate the endocrine function of major depression patients, improve symptoms, and thus enhance the compensatory function and the quality of life.

【Key words】 Major depression; Electroacupuncture; fMRI

抑郁症是一组以情绪低落和快感缺乏为主要症状的综合征, 因为其高自杀率, 已成为我国的第二大病。世界卫生组织 (WHO) 预计, 至 2020 年, 它可能超过癌症, 成为仅次于心脑血管疾病的全球第二大疾患^[1]。但抑郁症的病因错综复杂, 发病机理尚不明确, 常规临床治疗未能达到满意效果。然而, 有文献报道传统中医药疗法在长期应用中有明显的优势, 特别是电针疗法因其起效快、成本低等特点广受青睐。有研究表明, 电针形成等穴位刺激, 可以调节

相应脑区和神经回路^[2-3]。本研究对中重度抑郁症的电针治疗进行系统的临床疗效评价, 并构建不同疗效的抑郁症功能网络, 以揭示抑郁症不同的脑功能网络模式, 阐明电针治疗的神经机理。

1 对象与方法

1.1 对象

受试对象均为广州市惠爱医院门诊患者。将患者按照就诊顺序从 1~80 编号, 在随机数字表上随机选取起始数, 从左至右, 从上至下依次记录随机数对应患者编号。将随机数除以 2, 余数为 1 的纳入

项目基金: 广东省中医药科研基金 (20131015)

电针治疗组,余数为 2 的纳入假针对照组,最终将 80 例患者分为电针治疗组和假针对照组各 40 例。电针治疗组年龄 18 ~ 45 岁,平均(29.83 ± 8.62)岁;病程 0.5 ~ 72 月,平均(14.10 ± 16.48)月。假针对照组年龄 19 ~ 45 岁,平均(30.85 ± 8.07)岁;病程 0.5 ~ 72 月,平均(16.70 ± 19.07)月。两组年龄、病程比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

诊断标准按 2003 年上海市卫生局编《上海市中医病证诊疗常规》(第 2 版)及《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition,DSM-IV)中抑郁症诊断标准制定。纳入标准:①符合《上海市中医病证诊疗常规》(第 2 版)及 DSM-IV 诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表 24 项版(Hamilton Depression Scale-24 item,HAMD-24)评分 ≥ 20 分,即临床中-重度抑郁症;③年龄 18 ~ 45 岁;④治疗前至少 1 周末使用过抗抑郁药(包括西药和中药)及其他抗精神病药物者,或已使用但清洗至少 1 周以上;或经过两种不同类型抗抑郁剂治疗至少 6 周以上,近 1 周无效者,可维持原药物剂量入组;⑤受教育程度在初中以上;⑥病程 ≥ 2 周;⑦右利手;⑧无 MRI 扫描禁忌症。排除标准:①有精神分裂症、酒精和药物依赖病史;②有脑器质性疾病和内分泌疾病史;③经检查血象、心、肝、肾功能异常者;④有妊娠计划,妊娠期和哺乳期妇女;⑤有躁狂或轻躁狂发作史、近半年电休克治疗者。本研究获得广州市惠爱医院伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 药物治疗

氟西汀胶囊(优克,常州华生制药有限公司,批次:80714005) 20 mg,每日 1 次口服,连续服用 14 日。

1.2.2 电针治疗

腧穴取穴方法参考全国中医院校针灸专业第 6 版统编教材《腧穴学》。电针治疗组按照醒脑开窍、调神益智的治则,选主穴:百会、内关(双)、三阴交(双)并配穴:印堂、神门(双)、合谷(双)。假针对照组取穴:列缺(双)、尺泽(双)、外膝眼(双)、复溜(双)。针具使用 0.30 mm × 30 ~ 75 mm 不锈钢毫针。电针仪使用 G9805-C 型电针仪(上海医用电子仪器厂生产)。腧穴定位后直刺进针,并采用捻

转法为主的手法至得气。留针期间采用 G9805-C 型电针仪给予腧穴电刺激,采用连续波,频率为 2 Hz,强度以患者能耐受为度,留针 30 min。每日 1 次,连续治疗 14 日。

1.3 观察指标及疗效标准

1.3.1 量表评定

由专人于第 1 日针刺前及第 14 日针刺后进行 HAMD-24、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale,SDS)评定。HAMD-24 评分为 24 个项目评分之和;SDS 评分记标准总分,即为 20 个项目评分之和的粗分乘以 1.25 后的整数部分。以 HAMD-24、SDS 评分减分率评定疗效。评分减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。

1.3.2 血生化检测

于第 1 日针刺前及第 14 日针刺后,采用流式检测法检测血浆促肾上腺皮质激素(ACTH),采用酶联免疫分析法检测血清皮质醇(CORT)水平。

1.3.3 静息状态 BOLD 数据采集、预处理方法

采用 3.0 T 磁共振成像仪(飞利浦 ACHIEVA 3.0 T),并通过对其进行治疗前后静息态 fMRI 检查,低频振幅(ALFF)分析方法探讨电针有效治疗抑郁症的大脑中枢机制,运用 SPM2 分析软件进行全脑分析比较 BOLD 信号变化。基于 ALFF 方法上,将计算的低频段信号的能量除以整个频段的功率,得到低频振幅比率(fALFF),以有效地避免由于噪声干扰产生的大脑中的脑矢状位置的能量差异。患者在静卧、闭眼、清醒、呼吸均匀、头部固定状态进行检查,没有特定的思维活动状态,在磁共振仪器中成像的功能程序采集方法,采用梯度回波平面成像,执行序列信息采集,对患者脑区域进行扫描,扫描时间大约为 6.45 min/人。采用梯度回波-回波平面成像进行数据采集,TR/TE = 3000 ms/40ms,Matrix = 64 × 64,FOV = 240 mm × 240 mm,进行连续扫描,扫描层数为 27 层,每层厚度为 4 mm。预处理时,将图像的格式经转化采用 SPM2(Statistical parametric mapping 2)软件对时间及空间标准化,校正头动并映射到标准脑,头动校正可以获得与受试者水平头动的旋转头动图,旋转移动角度 $< 2^\circ$ 和平移位移 < 2 mm,则进入后续分析之中。经过 SPM2 软件处理生成的滤

波图像的频率在 0.01 ~ 0.08 Hz 去线性漂移,然后对局部一致性(ReHo)值进行分析。

1.4 统计方法

采用 SPSS23.0 进行统计分析,计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用百分比(%)表示,计量资料(量表评分、血浆 ACTH、CORT 值)比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

表 1 两组 HAMD-24、SDS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	HAMD-24 评分		SDS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
电针治疗组(n=40)	28.75 ± 4.13	17.38 ± 5.64 ^{ab}	68.08 ± 5.70	56.10 ± 6.30 ^b
假针对照组(n=40)	28.80 ± 4.04	20.03 ± 5.22 ^a	68.22 ± 4.50	60.08 ± 5.25
总计(n=80)	28.78 ± 4.06	18.70 ± 5.56	68.15 ± 5.11	58.09 ± 6.10

注:与同组治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组同期比较^b $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后血浆 ACTH 水平比较

治疗前血浆 ACTH 电针治疗组为(29.60 ± 12.60) ng/L,假针对照组为(32.78 ± 14.65) ng/L,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后血浆 ACTH 水平电针治疗组为(18.10 ± 7.72) ng/L,假针对照组为(23.16 ± 11.46) ng/L,均较治疗前低差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组 ACTH 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后血清 CORT 水平比较

治疗前电针治疗组血清 CORT 水平为(412.54 ± 76.20) nmol/L,假针对照组为(421.54 ± 79.12) nmol/L,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后电针治疗组血清 CORT 水平为(249.67 ± 58.03) nmol/L,假针对照组为(281.17 ± 73.92) nmol/L,均较治疗前低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组血清 CORT 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组对抑郁症患者脑功能活动的影响

结果显示:电针治疗组治疗后与治疗前相比左侧眶额叶、双侧前扣带回、左侧尾状核、双侧海马/海马旁回、右侧前额叶腹内侧皮质脑区 ALFF 信号增强;双侧脑岛、双侧丘脑脑区 ALFF 信号降低。电针治疗组治疗后与假针对照组治疗后相比右侧前扣带回、左侧眶额叶脑区 ALFF 信号增强;右侧脑岛 ALFF

2 结果

2.1 两组 HAMD-24、SDS 评分比较

治疗前两组 HAMD-24、SDS 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 HAMD-24、SDS 评分均较治疗前低($P < 0.05$)。电针治疗组治疗后 HAMD-24、SDS 评分与假针对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

信号降低。两组治疗后组间比较双侧眶额叶、双侧前扣带回、左侧尾状核、右侧海马、左侧海马旁回脑区 ALFF 信号增强;左侧楔叶、左侧前额叶背外侧皮质、右侧颞极、右侧脑岛、右侧颞中回、右侧小脑脑区 ALFF 信号降低。

两组对抑郁症患者脑功能活动的影响存在差异, fALFF 结果显示:假针对照组与电针治疗组对比,增高脑区有:双侧眶部额上回、眶内额上回,左侧直回,右侧内侧额上回。见图 1、图 2。

ReHo 结果显示:假针对照组与电针治疗组对比,ReHo 值升高脑区有:右侧枕下回,颞下回,颞中回,眶内、眶部、背外侧、内侧额上回,左侧中央后回、缘上回,前、后扣带回,缘上回,枕叶,右侧小脑,边缘叶等;ReHo 值降低脑区:左侧海马,海马旁回,杏仁核,丘脑,豆状壳核,右侧尾状核,双侧角回等。见图 3。

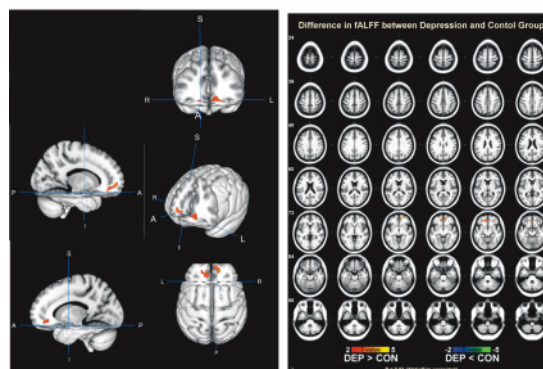


图 1 两组 ALFF 值比较

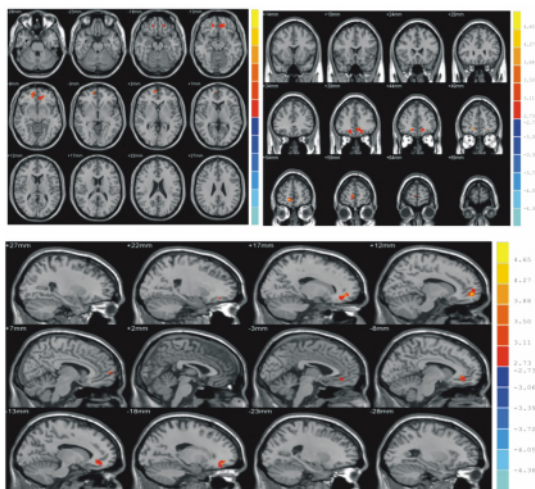


图 2 两组 fALFF 值比较

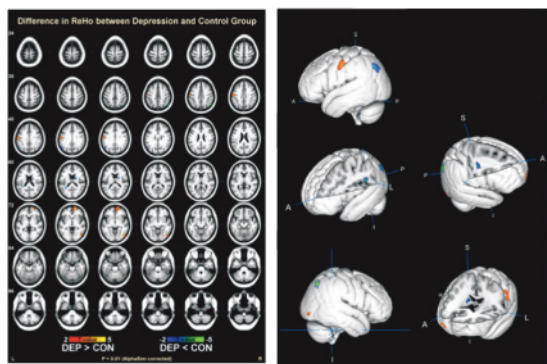


图 3 两组 ReHo 值比较

3 讨 论

抑郁症是一种高患病率、高疾病负担、高复发率、高致残率、高自杀率的慢性精神疾病。随着社会生活节奏的加快及压力的剧增,抑郁症已经成为临床上的常见病、高发病,且其发病率呈逐年上升趋势^[4]。虽然第三代抗抑郁药 5-羟色胺再摄取抑制剂大大增强了药物治疗的安全性及便捷性,然而,当前仍有近一半的抗抑郁药物起效缓慢,疗效欠佳,所以从多角度重新认识抑郁症的发病机制,对推进抑郁症临床诊疗水平十分必要^[5]。

中医治疗抑郁症历史悠久、手段多样,其可靠的疗效、经济的价格及较小的毒副作用,都促进了中医治疗抑郁症的发展,针刺等非药物疗法也一直沿用至今。近年来,很多学者^[6-7]观察针刺配合西药治疗抑郁症的临床疗效,结果均显示与单纯西药疗法比较,其在缩短起效时间、减轻抑郁状态、改善神经功能等方面有明显的优势。本次试验中,配合醒脑开窍法电针治疗中重度抑郁症患者的临床症状、血

生化指标及影像学表现都有明显改善,然而三者的内在联系并不十分清楚。

生物标志物是指可以标记系统、器官、组织、细胞及亚细胞结构或功能的改变或可能发生改变的生化指标。其主要应用于疾病诊断、判断疾病分期或用来评价新药物或新疗法在目标人群中的安全性及有效性^[8]。抑郁症起病隐匿,实验室鉴定标准模糊,为方便诊断及鉴别诊断,需要寻找其敏感、方便、快捷的生物标志物。在本研究中,血浆 ACTH、血清 CORT 水平的变化与抑郁症的严重程度呈正相关,可作为临床诊疗上的参考指标。

近年来,脑功能磁共振成像,尤其是静息态功能磁共振成像(RS-fMRI)已经成为观察抑郁症患者在抑郁状态下的脑活动状态、活动方式及认知功能损害的重要手段之一^[9-11],从而在一定程度上揭示抑郁症的发病机理^[12-13]。ALFF 的分析方法可以反映大脑局部神经元自发性活动特征,联合 fALFF 方法,更排除了噪音干扰造成的偏倚。二者从能量角度反映抑郁状态下药物干预及联合电针治疗时局部脑区神经元自发活动的强弱^[14]。本研究采用 fMRI 技术,为醒脑开窍法电针治疗抑郁症提供了可靠的可视性依据。结果显示双侧额叶、双侧前扣带回、双侧海马、杏仁核脑区功能的活跃与抑郁疗效呈正相关,这也与之前的文献报道相吻合^[15-17]。边缘叶系统包括杏仁核(Amyg)、海马回(Hpc)、旁海马回(Phpc);额叶内侧皮层(BA10/11medial),扣带回前部(ACC)、下部皮层(BA24/32, BA25);顶叶内侧回(Precuneus, BA7medial),扣带回后部皮层(BA31)。海马和杏仁核是边缘系统中非常重要的脑区,与抑郁症患者的异常情绪调节及认知功能缺损相关^[18-20]。在临床采集病例中的发现也提示边缘系统不同脑区的重要功能变化,指导后续进行更深入的探究。

参考文献

[1] 付菁文,林凡凯,乔瑾渊,等. 抑郁症发生的病理生理研究进展[J]. 生命科学仪器, 2015, 13(1): 12-16.

[2] 史晓岚,杨帅,张国庆,等. 电针治疗围绝经期抑郁症临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(5): 37-39.

[3] 余玲玲,刘儒鹏,高昕妍,等. 针灸治疗抑郁症的神经生物化学机制研究进展[J]. 针刺研究, 2011, 36(5): 383-387.

[4] 瞿伟,谷珊珊. 抑郁症治疗研究新进展[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(11): 1113-1117.

- [5] 梁余槟,徐运. N-甲基-D-天冬氨酸受体与抑郁症相关性研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(4): 383-384.
- [6] 张海远. 醒脑开窍针刺法联合刺血疗法治疗脑卒中后抑郁症的临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [7] 魏波,徐伊. 针刺治疗抑郁症 72 例临床观察[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2013, 34(6): 664-666.
- [8] 苑杰,严辞,刘昊,等. 抑郁症生物标志物研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(2): 103-107.
- [9] 席芊,赵小虎,王培军,等. 遗忘型轻度认知损害患者基于低频振幅的静息态功能磁共振成像研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(8): 1162-1166.
- [10] 李俊,任力杰,韩漫夫,等. 基于功能磁共振技术对抑郁症患者认知功能损害的脑功能解剖学研究[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(2): 142-145.
- [11] 阎锐,姚志剑,韦茂彬,等. 女性抑郁症患者脑区静息态功能磁共振低频振幅特征及与症状严重程度的相关性[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(4): 195-199.
- [12] 潘梦洁,李建军,陈峰. 抑郁症脑静息态功能磁共振研究进展[J]. 海南医学, 2015, 26(10): 1484-1487.
- [13] 方继良. 电针耳迷走神经治疗抑郁症临床观察及其机理的 fMRI 脑功能成像研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [14] 陈曼曼,王希林,刘颖,等. 抑郁障碍共病高血压患者全脑功能损害的静息态功能磁共振成像低频振幅研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(8): 561-566.
- [15] Yue Y, Jia X, Hou Z, et al. Frequency-dependent amplitude alterations of resting-state spontaneous fluctuations in late-onset depression[J]. Biomed Res Int, 2015: 1-9.
- [16] Meireles J, Massano J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management[J]. Front Neurol, 2012, 3: 88.
- [17] Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(6): a008870.
- [18] 秦亚冰. 头针配合体针治疗心脾两虚型抑郁症的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013.
- [19] 冯焱. 头针配合体针治疗肝气郁结型抑郁症的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013.
- [20] 邱美慧,吴彦,彭代辉. 抑郁症海马的结构及功能磁共振成像的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(6): 901-905.

(收稿日期: 2016-02-19)

(本文编辑: 陈霞)

研究设计与统计分析写作要求

①研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究), 实验设计(应告知具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等), 临床试验设计(应告知属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等); 主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡) 概要说明, 尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

②统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散点图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处

理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

③统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性) 差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等) 统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等); 在用不等式表示 P 值的情况下, 一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要, 无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。

《四川精神卫生》杂志编辑部