

· 临床研究 ·

艾灸联合西药治疗阳虚型抑郁症临床研究

● 谢彦颖* 刘亮生

摘要 目的:比较艾灸联合帕罗西汀与单纯帕罗西汀治疗阳虚型抑郁症的临床效果。方法:将 80 例阳虚型抑郁症患者随机分为观察组与对照组,每组 40 例。对照组口服帕罗西汀,每日 20 mg;观察组在对照组治疗基础上联用艾灸,穴位选取双侧肝俞、脾俞、肾俞、三阴交及百会、关元,1 w 灸 5 次,2 w 为 1 个疗程,共治 2 个疗程(共 28 d)。治疗前、后分别用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17 项)评分,用脑涨落图仪检测患者脑内去甲肾上腺素(NE)水平,并观察两组患者临床疗效。结果:观察组总有效率为 82.5%,优于对照组的 70.0%($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后 HAMD-17 项总评分均显著降低($P < 0.01$),其中观察组低于对照组($P < 0.01$);两组患者治疗后 NE 水平显著升高,其中观察组高于对照组($P < 0.05$)。结论:艾灸联合帕罗西汀对阳虚型抑郁症的疗效优于单纯使用帕罗西汀。

关键词 抑郁症;阳虚;艾灸

随着时代的发展和社会压力增大,抑郁症已成为影响人体健康的第二大疾病,仅次于心血管疾病,成为人们越来越关注的问题。特别是 2020 年初新型冠状病毒肺炎的暴发对人们的生活产生了重大影响,亲人突然病故、失业率增加以及对疾病的恐惧等因素使抑郁症发病率剧增^[1]。西医治疗抑郁症疗程长^[2],部分患者因对药物敏感度低而疗效不佳^[3-4]。为了进一步改善抑郁症患者的临床症状,本研究通过比较艾灸联合帕罗西汀与单纯帕罗西汀治疗抑郁症的临床效果,以寻求治疗抑郁症的新方案,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床样本量估算 根据前期预实验得出灸药联合使用的有效率为 85%,单独使用药物治疗的有效率为 52%。现拟进一步作临床治疗试验,设 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$,经 Pearson χ^2 进行样本量估算,公式如下:

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

采用双侧检验, $P_1 = 0.85$, $P_2 = 0.52$, $\mu_{0.05/2} = 1.96$, $\mu_{0.10} = 1.282$,经计算 $n_1 = n_2 = 39.53$,即观察组与对照组的样本量为 40。

1.2 一般资料 80 例病例均来自 2020 年 1 月至 2020 年 12 月厦门市仙岳医院门诊及病房,采用区组随机法,将 80 位患者依次编号,然后每个编号产生一个随机数(用 SPSS 软件产生)。按随机数大小,将数据小的 40 个随机数分到观察组,另外 40 个分配到对照组。两组患者入院时基本资料包括性别、年龄、病程、HAMD-17 项评分、NE 水平,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 参照《精神与行为障碍分类(ICD-10)》^[5] 中度及不伴精神病性症状的重度抑郁症的诊断标准。

1.3.2 中医辨证分型标准 参照 2007 年版《中医诊断学》^[6] 阳虚证判定标准:形寒,肢末不温,口淡不欲饮或喜热饮,小便清长,大便稀溏,面色㿔白,舌淡胖、苔白滑,脉沉迟。

* 作者简介 谢彦颖,男,副主任医师。研究方向:在西药治疗的基础上,结合针灸、中药治疗失眠症、抑郁症、焦虑症及各种躯体疼痛不适。

• 作者单位 厦门市仙岳医院(福建 厦门 361012)

1.4 纳入标准 ①符合 ICD-10 中度及不伴精神病性症状的重度抑郁症的诊断标准;②符合中医阳虚证辨证分型标准;③HAMD-17 项^[7]评分≥18 分;④年龄 18~70 岁;⑤未服用过抗抑郁药且愿意接受帕罗西汀药物治疗;⑥知情同意并签署知情同意书,自愿受试并按要求定期治疗复查。

1.5 排除标准 ①伴有强烈自杀意念或既往有自杀行为者;②妊娠期或哺乳期妇女;③合并有心脑血管等严重危及生命的原发性疾病患者;④无法配合问卷调查者。

1.6 中止和剔除标准 ①出现严重不良事件或严重不良反应,不适宜继续接受试验者;②自行退出试验者;③不能坚持治疗者;④未严格按照方案进行治疗者。

1.7 治疗方法 两组均以 2 w 为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

1.7.1 对照组 口服帕罗西汀(乐友,浙江华海药业股份有限公司生产,规格:20 mg/片),每次 20 mg, 1 次/d,早餐后顿服。

1.7.2 观察组 在对照组的基础上联合艾灸治疗。取穴:双侧肝俞、脾俞、肾俞、三阴交及百会、关元。操作方法:嘱患者取俯卧位,将内置艾条的温灸器放在背部相应腧穴上,同时操作者手持艾条以温和灸的手法艾灸双侧三阴交,艾灸时以患者自感舒适为度,时间 15 min;再嘱患者取仰卧位,将温灸器放在关元穴,操作方法同背俞穴,同时操作者手持艾条以温和灸的手法艾灸百会,时间 15 min。艾灸操作 1 次/d,5 次/w(灸 5 次后休息 2 d)。

1.8 盲法操作 观察组与对照组患者采用盲法,患者在签署加入试验知情同意后,隐藏其所在组别;对患者量表评分的医生采用盲法,评价者不知患者组别。

1.9 观察指标

1.9.1 HAMD-17 项评分 由同一主治医师分别在治疗前 1 d、第一个疗程结束后第 1 d、第二个疗程结束后第 1 d 记录患者 HAMD-17 项的得分情况。总分 ≥24 分为重度抑郁,18~23 分为中度抑郁,8~17 分为轻度抑郁,总分 ≤7 分为无抑郁。

1.9.2 NE 水平 分别在治疗前 1 d、第一个疗程结束后第 1 d、第二个疗程结束后第 1 d 用脑涨落图仪检测患者 NE 水平。

1.10 疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[8]中临床疗效评价的减分率疗效指标制定:

HAMD-17 项评分减分率 ≥75% 为痊愈;50% ≤ HAMD-17 项评分减分率 <75% 为显效;25% ≤ HAMD-17 项评分减分率 <50% 为好转;HAMD-17 项评分减分率 <25% 为无效。减分率 = [(治疗前分数 - 治疗后分数) ÷ 治疗前分数] × 100%。

1.11 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用双因素重复测量方差分析对数据进行分析,如不符合球形检验,使用 Greenhouse-Geisser 进行校正,使用 Bonferroni 进行事后多重检验;计数资料采用 χ^2 检验。所有统计结果以检验统计量 $\alpha=0.05$ 为显著性检验标准。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 观察组总有效率为 82.5%,对照组为 70.0%,两组患者总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	痊愈	显效	好转	无效	总有效
观察组	2(5.0)	25(62.5)	6(15.0)	7(17.5)	33(82.5) [#]
对照组	1(2.5)	13(32.5)	14(35.0)	12(30.0)	28(70.0)

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$

2.2 两组患者不同时间脑内 NE 水平比较 治疗前两组患者 NE 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 w 后观察组较治疗前显著升高($P < 0.01$),而对照组较治疗前无明显改变($P > 0.05$),观察组高于对照组($P < 0.05$)。治疗 4 w 后两组患者 NE 水平较治疗前及治疗 2 w 后均显著升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),其中观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者不同时间脑内 NE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 w 后	治疗 4 w 后
观察组	40	121.08 ± 11.74	132.58 ± 13.09 ^{***}	140.84 ± 15.10 ^{***△△}
对照组	40	119.31 ± 12.25	125.15 ± 10.51	132.94 ± 12.23 ^{*△△}

注:组内与第一次检测比较,^{△△} $P < 0.01$;组内与前一次检测比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;组间同一次检测比较,[#] $P < 0.05$

2.3 两组患者不同时间 HAMD-17 项评分比较 治疗前两组患者的 HAMD-17 项总评分比较,无统计学差异($P > 0.05$)。治疗 2 w 后两组患者的 HAMD-17 项总评分较治疗前均显著降低($P < 0.01$),其中观察组低于对照组($P < 0.01$)。治疗 4 w 后两组患者的 HAMD-17 项总评分较治疗前及治疗 2 w 后均显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),其中观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者不同时间 HAMD-17 项评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	观察组(n=40)			对照组(n=40)		
	治疗前	治疗 2 w 后	治疗 4 w 后	治疗前	治疗 2 w 后	治疗 4 w 后
HAMD-17 项总分	24.00±4.10	13.55±3.25 ^{***}	10.38±3.01 ^{***△△}	25.48±4.53	19.23±3.57 ^{**}	16.63±3.97 ^{*△△}
1. 抑郁情绪	2.38±1.43	1.05±0.84 [*]	1.13±0.75 ^{△△}	2.30±1.25	1.63±1.24	0.90±0.80 ^{*△△}
2. 有罪恶感	1.15±0.76	0.65±0.48 [*]	0.95±0.80	1.25±0.89	1.18±0.77	0.98±0.79
3. 自杀	1.68±1.08	0.55±0.50 ^{**}	0.50±0.50 ^{##△△}	1.40±1.04	0.75±0.80 [*]	1.33±0.99 [*]
4. 入睡困难	1.05±0.80	0.58±0.49 [*]	0.45±0.50 ^{△△}	0.93±0.79	0.88±0.81	0.68±0.47
5. 睡眠不深	1.03±0.79	0.70±0.46 [#]	0.48±0.50 ^{△△}	1.13±0.84	1.18±0.86	0.70±0.46 [*]
6. 早醒	0.85±0.76	0.55±0.50	0.45±0.50	1.15±0.85	0.88±0.81	0.60±0.50 ^{△△}
7. 工作和兴趣	2.05±1.52	1.08±0.72 ^{**}	0.93±0.79 ^{△△}	2.38±1.39	1.68±1.17	1.03±0.85 ^{△△}
8. 迟缓	0.93±0.79	0.58±0.49 [#]	0.48±0.50	0.93±0.82	1.05±0.84	0.93±0.72
9. 激越	2.18±1.36	1.10±0.77 ^{**}	0.45±0.50 ^{△△}	2.43±1.45	1.08±1.01 ^{**}	0.85±0.79 ^{△△}
10. 精神焦虑	2.33±1.47	0.88±0.64 ^{**}	0.45±0.50 ^{△△}	2.03±1.23	1.25±1.16 [*]	0.78±0.69 ^{△△}
11. 躯体性焦虑	2.18±1.28	1.15±0.57 ^{**}	0.43±0.49 ^{##△△}	2.00±1.41	1.70±1.03	2.15±0.53
12. 胃肠道症状	1.00±0.92	0.60±0.50	0.48±0.55 [△]	1.23±0.85	0.70±0.75 [*]	0.70±0.46 [△]
13. 全身症状	1.08±0.75	0.73±0.44	0.53±0.59 ^{##△△}	1.10±0.80	0.55±0.50 ^{**}	1.30±0.46 ^{**}
14. 性症状	1.48±0.50	1.33±0.47	1.05±0.22 ^{△△}	1.55±0.50	1.63±0.48	1.10±0.58 ^{**△△}
15. 疑病	0.85±0.79	0.73±0.45	0.55±0.50 ^{##}	1.00±0.74	1.00±0.87	1.13±0.64
16. 体重减轻	0.88±0.75	0.63±0.48 [#]	0.60±0.50	1.25±0.73	1.05±0.71	0.70±0.46 ^{△△}
17. 自知力	0.95±0.80	0.70±0.46	0.50±0.50 [△]	1.45±0.84	1.08±0.82	0.80±0.40 ^{△△}

注:组内与第一次评分比较[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$;组内与前一次评分比较^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;组间同一次评分比较[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$

2.4 两组不良反应发生情况 观察组出现 4 例便秘、2 例口干、3 例恶心,对照组出现 6 例便秘、2 例口干、1 例恶心、1 例头晕,均为轻度,伴胃肠道症状者予饮食调节后症状缓解,伴头晕者观察 1 w 后自行缓解。

3 讨论

金元四大家朱丹溪在《丹溪心法·六郁》曰:“气血冲和,万病不生;一有拂郁,诸病生焉,故人身诸病,多生于郁。”受此影响,疏肝解郁成为抑郁症的常规疗法,但由于抑郁症病因病机的多样性,该治法亦有局限。《素问·生气通天论》云:“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不张……凡阴阳之要,阳密乃固。”根据《内经》理论,明代张景岳在《类经附翼》中对“阴阳之中以阳为贵”的思想进一步阐述,提出“天之大宝,只此一丸红日;人之大宝,只此一息真阳”。由此可见,阳气充足对人体健康有着举足轻重的地位。

近年来,有学者提出温阳法治疗抑郁症^[9],或以心为君主之官,从温补心阳入手^[10];或以脑为元神之府,从通督调神入手^[11];或以藏象理论为基础,从温补五脏入手^[12]。抑郁症好发于冬春季,中医认为,春夏为阳,阳气渐长,而春为阳中之阴;秋冬为阴,阳气渐收,而冬为阴中之阴,因此在冬春两季,若人体阳气不足,

导致脏腑功能低下,精气神亦不足,容易引起疾病的发生。结合抑郁症发病特点,本研究从温补肝、脾、肾三脏阳气入手,采用温阳理气法治疗阳虚型抑郁症。从现代医学^[13]角度讲,冬春季日照时间短,脑内松果体分泌褪黑激素增多,进而引起情绪功能相对低下,增加了抑郁症发生的概率。

笔者在临床工作中发现,抑郁症的症状表现多为心烦易怒,神疲乏力,少气懒言,思维迟缓,食欲不佳,形寒肢冷,活动减少,舌淡胖,边齿痕,脉沉细等,皆为肝、脾、肾三脏阳气不足,阴寒偏盛之象。对于阳虚致郁的机理,火神派卢崇汉在《扶阳讲记》^[14]中解释为“一方面是阳虚不能镇纳群阴,另一方面是阳虚不能安住本位而出现躁扰不宁”。清代黄元御在《四圣心源·厥阴风木》提出肾水寒、脾土湿、肝木郁是郁病的主要病机,由此可见抑郁症的发病与肝、脾、肾三脏阳气不足密切相关。

南宋时期窦材在《扁鹊心书》言:“保命之法,灼艾第一。”倡导“保扶阳气为本”“大病宜灸”的思想。因此对于阳虚型抑郁症,治疗首选艾灸^[15-16]。治疗所取穴位为肝俞、脾俞、肾俞、三阴交、百会、关元。《灵枢·百病始生》言:“喜怒不节则伤脏,脏伤则病其于阴也。”《难经·六十七难》云:“阴病行阳……俞在阳。”肝、脾、肾三脏属阴,背俞穴是脏腑之气输注之所,位

于背腰部属阳,因此治疗肝、脾、肾三脏之病首选肝俞、脾俞、肾俞^[17-19]。三阴交为足厥阴肝经、足太阴脾经和足少阴肾经三条阴经的交会穴,能够调和三条经脉的阴阳气血^[20-21]。百会为督脉要穴,位于头部巅顶,头部为“精明之府”,灸之具开窍醒神之功,并且灸百会能够升举阳气,协助肝气升发调达^[22,23]。关元位于任脉上,深藏人体元阴之气,根据阴阳互根之理,灸之亦能调补阴阳之气^[24]。

本项研究结果显示,治疗 2 w 后,观察组及对照组 HAMD-17 项量表总分值明显降低($P<0.05$),说明两组的治疗方式在治疗 2 w 后都能明显改善抑郁患者的临床症状;治疗 4 w 后,观察组总有效率优于对照组,并且观察组与对照组各期评分差异显著($P<0.05$);治疗后观察组 NE 水平显著高于对照组($P<0.05$),说明帕罗西汀结合艾灸肝俞、脾俞、肾俞、三阴交、百会、关元能取得更好的临床效果。观察组经过 2 个疗程的治疗,HAMD-17 项评分中第 3、11、13 项评分与对照组比较差异显著($P<0.01$),考虑 11、13 项主要涉及躯体症状,说明结合艾灸治疗能够明显改善阳虚型抑郁症患者乏力、疼痛等躯体不适;“阳气者,精则养神,柔则养筋”,躯体痛苦感减轻,自杀念头(第 3 项)也随之减少。

目前抑郁症患者总体临床有效率为 67%^[25],而文献报道帕罗西汀临床有效率为 63.2%^[26],本研究中帕罗西汀的有效率为 70.0%,在预试验结果中帕罗西汀的临床有效率为 52%,可能与预试验中纳入的样本量较少、数据偏倚性较大有关。本研究表明,中医辨证论治阳虚型抑郁症,巧妙配合艾灸疗法,能够提高抑郁症的临床疗效,显著改善抑郁症患者的躯体症状。但限于本研究样本量较小,此方法的推广应用还应建立在临床多中心、大样本研究之上,且其临床作用机制也值得进一步研究探讨。

参考文献

[1] 韩慧琴,陈珏,谢斌.新型冠状病毒肺炎患者治愈后的心理问题和干预策略建议[J].上海医学,2020,43(3):175-180.
 [2] 李凌江.中国抑郁障碍防治指南[M].北京:中华医学电子音像出版社,2015:47.
 [3] YUAN Z, CHEN Z, XUE M, et al. Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neurosci, 2020, 80: 169-181.
 [4] LIM B, SPROULE B A, ZAHRA Z, et al. Understanding the effects of chronic benzodiazepine use in depression: a focus on neuropharmacology[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2020, 35(5): 243-253.

[5] 范肖冬. ICD-10 精神与行为障碍分类-临床描述与诊断要点[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:97-100.
 [6] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:158.
 [7] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 湖南:湖南科学技术出版社,1998.
 [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:78.
 [9] 杨玉松,潘菊华,黄世敬. 温阳法治疗抑郁症的必要性及现状[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(5):211-213.
 [10] 卢骏. 补坎益离丹治疗抑郁症(心阳虚证)临床疗效观察[D]. 山西中医药大学,2020.
 [11] 孙培养,蔡荣林,李佩芳,等.“通督调神”针刺对脑卒中后抑郁大鼠海马神经元保护作用及单胺类神经递质的影响[J]. 中国针灸,2019,39(7):741-747.
 [12] 谢彦颖,刘亮生,谢加奖. 隔姜灸联合西药治疗阳虚型抑郁症的临床研究[J]. 中国针灸,2016,36(12):1252-1256.
 [13] 包祖晓,田青,高新彦. 抑郁症与阳气亏虚的相关性探讨[J]. 江西中医药,2009,40(6):9-10.
 [14] 卢崇汉. 扶阳讲记[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:76.
 [15] 杨德强,卢峻,费宇彤,等.《黄帝内经》对郁病的认识和针灸治疗方法[J]. 中国中医基础医学杂志,2008(3):177-178.
 [16] 王晓红,刘诗文,袁敏哲. 灸法治疗抑郁症临床疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(9):1759-1760.
 [17] 罗丁,伍亚男,蔡莉,等. 疏肝调神针刺法治疗抑郁相关失眠的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2017,37(15):3837-3839.
 [18] 史榕荇,李辉,刘乃刚,等. 针刺印堂百会风池肾俞穴组对慢性应激模型大鼠海马脑源性神经营养因子基因表达的影响[J]. 中医杂志,2017,58(21):1860-1863.
 [19] 张晓林. 常规针刺配合温针灸心俞、脾俞治疗心脾两虚型郁证的临床观察[D]. 黑龙江:黑龙江中医药大学,2019.
 [20] 王雪,杨栋婷,刘文娜,等. 基于复杂网络分析的针刺治疗脑卒中后抑郁的俞穴配伍规律研究[J]. 中国医药导报,2019,16(33):111-115.
 [21] 袁恺,张黎恒,赵日霞,等. 针刺对抑郁大鼠海马 GAD65、GAD67 调控作用研究[J]. 河北中医药学报,2018,33(1):5-8.
 [22] 韩断,张红林,王晓玲,等. 电针与单纯针刺治疗首发轻中度抑郁症临床疗效对比分析[J]. 中医杂志,2019,60(15):1304-1307.
 [23] 于建军. 电针法对抑郁模型大鼠海马 SP、NPY 含量的影响[J]. 针灸临床杂志,2020,36(3):65-68.
 [24] 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]. 上海针灸杂志,2015,34(6):533-536.
 [25] KEITNER G I, RYAN C E, SOLOMON D A. Realistic expectations and a disease management model for depressed patients with persistent symptoms[J]. Clin Psychiatry, 2006, 67(9):1412-1421.
 [26] XIAO L, ZHU X, GILLESPIE A, et al. Effectiveness of mirtazapine as add-on to paroxetine v. paroxetine or mirtazapine monotherapy in patients with major depressive disorder with early non-response to paroxetine: a two-phase, multicentre, randomized, double-blind clinical trial[J]. Psychol Med, 2020:1-9.

(收稿日期:2021-08-05)

(本文编辑:黄明愉)