

不同频率电针联合经颅直流电刺激治疗难治性抑郁症 28 例临床研究

杨超¹ 王梦¹ 马明²

(1.武汉市第一医院,湖北武汉 430000; 2.武汉体育学院,湖北武汉 430000)

摘要 目的:探讨不同频率电针联合经颅直流电刺激治疗难治性抑郁症的临床疗效。方法:将 56 例难治性抑郁症患者随机分为治疗组和对照组,每组 28 例。治疗组选用电针频率 2Hz 联合经颅直流电刺激,对照组选用电针频率 50Hz 联合经颅直流电刺激。治疗前及治疗 4 周后采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评定 2 组患者临床疗效,采用威斯康星卡片分类测验 (WCST) 评估认知功能,并比较 2 组患者治疗前后血清维生素 B12 水平。结果:治疗组总有效率为 96.4%, 优于对照组的 89.3% ($P < 0.05$)。2 组治疗后 HAMD 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 WCST 测验中完成分类数及正确反应数均高于治疗前及对照组治疗后 ($P < 0.05$)。2 组治疗后血清维生素 B12 水平均较治疗前增加 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗后维生素 B12 水平明显高于对照组 ($P < 0.01$)。结论:电针联合经颅直流电刺激能减轻难治性抑郁症患者抑郁程度, 且频率为 2Hz 的低频电针较高频电针临床疗效更优, 能更好改善患者认知功能障碍, 降低发病危险因素。

关键词 电针; 经颅直流电刺激; 难治性抑郁症; 认知功能; 汉密尔顿抑郁量表评分

中图分类号 R246.6 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 07-0058-04

难治性抑郁症 (Treatment-resistant Depression, TRD) 是指经过至少 2 种不同药理作用机制的抗抑郁药在足量、足疗程治疗下疗效差或根本无效的抑郁症。有研究证实抑郁症患者首次使用抗抑郁药物治疗有效率低于 50%^[1], 甚至有 30% 的抑郁症患者经过 4 种不同药理作用机制的抗抑郁药足量足疗程治疗

后症状仍未得到缓解^[2]。传统药物干预的有限性及局限性促进了替代药物治疗的发展。经颅直流电刺激 (tDCS) 是一种非侵入性的, 利用恒定、低强度直流电 (1~2 mA) 调节大脑皮层神经元活动的技术^[1]。加拿大情绪和焦虑治疗网络、欧洲专家共识都把 tDCS 作为治疗抑郁症的一种有效方法^[3-4]。难治性抑郁症反

- [13] 陈元武, 杜元灏, 熊俊, 等. 关于现代针灸临床病谱研究方法的思考[J]. 江苏中医药, 2009, 41 (11): 43.
- [14] 黄亚博, 冯广清, 陈宁, 等. 江苏省针灸优势病种调查报告[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32 (9): 778.
- [15] 管悦. 简述近 40 年针灸在欧洲的发展情况[J]. 江苏中医药, 2016, 48 (11): 69.
- [16] Rosenfield R L, Ehrmann D A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) [J]. Endocrine Reviews, 2016: 467.
- [17] Stener-victorin E, Holm G, Janson PO, et al. Acupuncture and physical exercise for affective symptoms and health-related quality of life in polycystic ovary syndrome: secondary analysis from a randomized controlled trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13: 131.

- [18] 陈锦锋. 德国中医药的发展正星火燎原 (一): 德国中医药的概况、特点与未来[J]. 中医药导报, 2016, 22 (16): 1.
- [19] WHO Traditional Medicine Strategy 2014—2023[EB/OL]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090_eng.pdf?sequence=1, 2019-03-04.
- [20] 吕中杨. 中医药国际化发展面临的问题及对策[J]. 江苏中医药, 2016, 48 (6): 69.

第一作者: 茅骏霞 (1986—), 女, 博士研究生, 研究实习员, 研究方向为针灸国际化发展、针灸教育国际化。Maojunxia009@163.com

收稿日期: 2019-01-26

编辑: 强雨叶

复迁延不愈,自杀率高,且常有不同程度的认知功能障碍,严重影响患者的生存质量。针刺在改善认知功能障碍方面疗效确切^[5],作为一种行之有效的治疗抑郁症的方法,在多项研究中已经证实^[6-7],但是对其刺激量的相关研究较少。因此,本研究采用2Hz低频电针联合tDCS治疗作为治疗组,50Hz高频电针联合tDCS治疗作为对照组,比较不同频率电针结合tDCS对难治性抑郁症患者的疗效,现将相关研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年7月至2018年7月在华中科技大学附属武汉市第一医院、南京中医药大学附属连云港中医院住院确诊为难治性抑郁症患者56例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组28例。治疗组男12例,女16例;年龄30~80岁,平均年龄 (49.87 ± 18.21) 岁;病程1~6年,平均病程 (3.53 ± 2.06) 年。对照组男18例,女10例;年龄30~80岁,平均年龄 (45.64 ± 15.29) 岁;病程1~6年,平均病程 (2.86 ± 1.78) 年。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 符合美国《诊断与统计手册:精神障碍》^[8]重度抑郁障碍的诊断标准;汉密尔顿抑郁量表(depression rating scale, HAMD)评分 >17 分^[9];使用2种或2种以上不同作用机制的抗抑郁药足量(推荐最大剂量的2/3以上)足疗程(每种药物治疗时间 ≥ 6 周)抑郁症状仍未明显减轻^[10];年龄在30~80岁之间者;患者本人或监护人对本研究知情同意。

1.3 排除标准 器质性疾病或药物引起的继发性抑郁障碍、精神病、精神发育迟滞者;严重急、慢性躯体疾病者;对酒、药物依赖及精神活性物质使用者;妊娠及哺乳期妇女;有癫痫发作病史或既往脑电波有棘波或尖波者;既往接受过tDCS治疗者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 治疗组采用电针频率2Hz联合经颅直流电刺激治疗。穴位选择:百会、印堂、太冲(双)、神门(双)、内关(双)、膻中(双)。具体操作:患者取端坐位或卧位,选用规格 $0.25\text{mm} \times 25\text{mm}$ 无菌针灸针(华佗牌,苏州医疗用品有限公司生产),进针前先对医者手及患者穴位局部皮肤进行常规消毒,头部、脸部及胸前穴位平刺,四肢穴位直刺,进针深度15~25mm,无补泻手法,进针后连接治疗

仪,电针频率选择2Hz,留针30min。tDCS治疗参照国际10/20脑电图定位系统,将大小为 $5\text{cm} \times 5\text{cm}$ 的等渗盐水明胶海绵电极的阳极放置固定于左侧背外侧前额叶(DLPFC)区,阴极放置固定于右侧DLPFC区。电流刺激强度设定为2mA,每次治疗30min。

2.2 对照组 对照组采用电针频率50Hz联合经颅直流电刺激治疗,选穴及其他具体操作均同治疗组。

2组均每周治疗6次(周一至周六),连续治疗4周后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 汉密尔顿抑郁量表评分 HAMD主要用来评定抑郁障碍患者的抑郁严重程度,HAMD评分 ≤ 7 分为无抑郁,7分 $<$ HAMD评分 ≤ 17 分为轻度抑郁,17分 $<$ HAMD评分 ≤ 24 分为中度抑郁,HAMD评分 ≥ 24 分为重度抑郁^[11]。

3.1.2 威斯康星卡片分类测验(WCST) 认知功能的评估采用威斯康星卡片分类测验评估,记录卡片包括总应答数、正确反应数、持续性错误数、非持续性错误数和完成分类数^[12]。总应答数是完成6个分类所用的应答数,正常值60~128;正确反应数为测查过程中,提示正确的反应数目;持续性错误数可以反映概念形成,校正的利用和概念的可塑性等方面的问题;非持续性错误数即总错误数与持续性错误数之差,正常值 ≤ 24 ;完成分类数为测查结束后所完成的归类数,其值范围0~6。

3.1.3 血清维生素B12水平 2组患者开始治疗的当天清晨及结束治疗的次日清晨空腹抽取静脉血5mL,送至检验科检测血清维生素B12水平。

3.1.4 安全性指标 治疗过程中记录2组患者不良反应发生情况,如头皮血肿、滞针、皮肤红肿瘙痒等,监测心率及血压的变化。

3.2 疗效评定标准 采用HAMD减分率作为疗效评定标准,减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈, $\geq 50\%$ 为显著进步, $\geq 25\%$ 为进步, $<25\%$ 为无效^[13]。

3.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据的统计、处理及分析,计量数据用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。计量资料比较采用 t 检验,等级资料采用秩和检验及非参数检验,计数资料采用卡方检验。假设检验统一使用双侧检验,以 $P<0.05$ 为有统计学意义, $P<0.01$ 为有显著统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后HAMD评分比较 见表1。

表1 治疗组与对照组治疗前后HAMD评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	28	23.12 $\pm$ 1.70	13.89 $\pm$ 1.83 [#]
对照组	28	22.68 $\pm$ 2.31	17.34 $\pm$ 2.24 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后WCST指标比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后WCST指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	总应答数	正确反应数	持续性错误数	非持续性错误数	完成分类数
治疗组	28	治疗前	127.16 $\pm$ 11.79	66.67 $\pm$ 12.23	36.12 $\pm$ 23.18	19.16 $\pm$ 7.96	2.3 $\pm$ 1.45
		治疗后	126.67 $\pm$ 11.18	79.56 $\pm$ 20.43 [#]	36.89 $\pm$ 20.15	18.46 $\pm$ 8.13	3.7 $\pm$ 2.19 [#]
对照组	28	治疗前	127.63 $\pm$ 13.13	69.15 $\pm$ 13.45	36.12 $\pm$ 18.61	18.34 $\pm$ 9.54	2.7 $\pm$ 2.05
		治疗后	127.23 $\pm$ 11.25	70.16 $\pm$ 13.91	35.24 $\pm$ 20.18	18.15 $\pm$ 7.42	2.8 $\pm$ 1.72

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

3.4.3 2组患者治疗前后血清维生素B12水平比较 见表3。

表3 治疗组与对照组治疗前后血清维生素B12水平比较 ($\bar{x} \pm s$) pmol/L

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	28	190.39 $\pm$ 3.14	245.21 $\pm$ 4.14 ^{##}
对照组	28	188.91 $\pm$ 4.47	200.87 $\pm$ 3.45 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,## $P<0.01$ 。

3.4.4 2组患者临床疗效比较 见表4。

表4 治疗组与对照组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效率(%)
治疗组	28	4(14.3)	21(75.0)	2(7.1)	1(3.6)	96.4 [#]
对照组	28	1(3.6)	14(50.0)	10(35.7)	3(10.7)	89.3

注:与对照组比较,## $P<0.05$ 。

3.5 2组患者不良反应发生情况比较 治疗组与对照组分别出现2例、3例电极片放置区域头皮发红或灼烧感,治疗结束后症状均消失。

4 讨论

抑郁症是以显著而持久的心境低落为主要特征,严重者会出现幻觉、妄想等精神症状,严重危害患者身心健康的疾病。虽然目前抗抑郁药物尤其是90年代以后有很大程度的发展,然而临床上仍然约有10%~30%的抑郁症患者通过抗抑郁药治疗后疗效不显著甚至无效,这部分就是所谓的TRD患者。

中医学将本病归属于“郁证”范畴,以精神抑郁、情绪不宁、失眠多梦、胸闷心烦、胁肋胀痛、易怒易哭等为主要临床表现。《灵枢·癫狂》曰:“喜怒,善忘,

善恐者,得之忧饥”。中医学认为抑郁症的发生与情志失调和体质因素密切相关,多因郁怒、思虑、悲哀、忧愁等情志所伤,导致肝失疏泄、脾失健运、心神失养、脏腑气机不和等脏腑功能失调,气血津液运化失常,病理上总不离气、血、痰、火、食、湿六郁。《素问·至真要大论》总结治郁需舒畅逆乱之气血,使气血调畅、平和,一语道破郁证的治疗总则。《内经》提出五郁之治,即舒达肝木之郁、发越心火之郁、掘夺中焦之郁、通泄肺金之郁、折截肾水之郁。因肝气主升,肝主疏泻,“七情之病,多从肝生”,故“解甲木之郁,畅诸郁之结”更是治疗郁证之基础。

针灸治疗郁证多从辨经和辨穴入手。《内经》载道,取心胆之经穴,刺之灸之,则太息可平,郁结可消。脑为“元神之府”,郁症、癔症、狂症等神志病无一不与脑有着密切联系。故针灸治疗多取头部穴位以使脏腑气血调和,阴阳趋于平衡,从而达到安神定志、醒脑解郁之效。百会穴位于头之巅顶,为百脉之所聚,是宁心调神的要穴,《针灸大成》云:“百会者,当主心烦闷,惊悸难定,神气恍惚。”电针百会穴能宣通清窍、协调阴阳;印堂穴位于督脉,督脉与任脉相接,维系和沟通十二经脉,电针印堂穴可以通调全身气血;电针内关、神门穴共奏宁心安神、宽胸理气之效;太冲可调和气血,平肝息风,疏肝理气,《难经·六十六难》记载:“五脏六腑有病,皆取其原”;膻中为理气降逆之要穴,可宣畅内外,条达气机,气顺而解郁,达到治疗抑郁症的目的。

目前许多研究已证实体内维生素B12的缺乏是导致抑郁症的病因之一^[14],本研究结果显示2组患者治疗后血清维生素B12水平均较治疗前增加($P<0.05$),且治疗组治疗后维生素B12水平明显高于对照组($P<0.01$),这与McCabe等报道一致,此外他还证实了患者血清维生素B12水平高则预后较好,维生素B12不仅是抑郁症发病的危险因素,亦是影响疗效的重要原因^[15]。同时抑郁症认知功能障碍是抑郁症患者即使在缓解期内仍然不能恢复社会功能,回归社会的主要原因之一^[16]。本研究结果显示治疗组WCST测验中完成分类数及正确反应数与治疗前及对照组治疗后比较有较显著性差异($P<0.05$)。表明电针联合经颅直流电刺激能减轻难治性抑郁症患者抑郁程度,且频率为2Hz的低频电针较高频电针临床疗效更优,能更好改善患者认知功能障碍,降低发病危险因素。有研究证实低频电针除了激活运动

区以外的额叶部分,双侧的额下回眶部和额中回都被大范围激活,而相应区域则很小或没有被高频电针激活^[17]。说明前额叶区对低频电针的响应倾向度要高于高频电针。王欣君等^[18]运用不同频率电针刺激,观察对抑郁症模型大鼠行为学的影响,研究显示低频电针组在改善探索和好奇行为上要优于高频电针组。本研究结果显示低频电针组可以明显降低难治性抑郁患者HAMD评分,改善认知功能,但是其具体作用机制仍有待进一步研究。近年来脑功能成像、磁共振波谱等技术日益发展,如何运用这些手段与针灸相结合,充分发挥针灸治疗抑郁症的特色,或许将是研究认知功能康复的突破口和创新点。

参考文献

- [1] INIESTA R, HODGSON K, STAHL D, et al. Antidepressant drug-specific prediction of depression treatment outcomes from genetic and clinical variables[J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 5530.
- [2] Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS, et al. Determinants of antidepressant response: Implications for practice and future clinical trials[J]. J Affect Disord, 2018, 239: 81.
- [3] MILEV R V, GIACOBBE P, KENNEDY S H, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4. neurostimulation treatments[J]. Can J Psychiatry, 2016, 61 (9): 561.
- [4] LEFAUCHEUR J P, ANTAL A, AYACHE S S, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. Clinical Neurophysiology, 2017, 128 (1): 56.
- [5] Wang S, Yang H, Zhang J, et al. Efficacy and safety assessment of acupuncture and nimodipine to treat mild cognitive impairment after cerebral infarction: a randomized controlled trial: [J]. BMC Complementary & Alternative Medicine, 2016, 16 (1): 361.
- [6] WEN X Y, WU Q, LIU J H, et al. Randomized single-blind multicenter trial comparing the effects of standard and augmented acupuncture protocols on sleep quality and depressive symptoms in patients with depression[J]. Psychol Health Med, 2018, 23 (4): 375.
- [7] KOTLYAR A. I ching balance acupuncture treatment of migraines, insomnia, and depression in a post-ovariectomy patient receiving hormone replacement therapy[J]. Med Acupunct, 2018, 30 (1): 44.
- [8] Hu R J. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) [J]. Encyclopedia of the Neurological Sciences, 2003, 25 (2): 5.
- [9] VALLE-CABRERA R, MENDOZA-RODRÍGUEZ Y, ROBAINA-GARCÍA M, et al. Efficacy of sertraline in patients with major depressive disorder naive to selective serotonin reuptake inhibitors: A 10-week randomized, multicenter, placebo-controlled, double-blind, academic clinical trial[J]. J Clin Psychopharmacol, 2018, 38 (5): 456.
- [10] YANG C H, BOSKER F J, LI J, et al. N-acetylcysteine as add-on to antidepressant medication in therapy refractory major depressive disorder patients with increased inflammatory activity: Study protocol of a double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. BMC Psychiatry, 2018, 18 (1): 279.
- [11] PETERS E M, BOWEN R, BALBUENA L. Melancholic symptoms in bipolar II depression and responsiveness to lamotrigine in an exploratory pilot study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2018, 38 (5): 511.
- [12] CHIU E C, WU W C, HUNG J W, et al. Validity of the Wisconsin Card Sorting Test in patients with stroke[J]. Disabil Rehabil, 2018, 40 (16): 1968.
- [13] 顾凤华, 韩晓东, 宣春明, 等. 喹硫平联合艾司西酞普兰治疗有精神病性症状的抑郁症临床观察[J]. 精神医学杂志, 2011, 24 (5): 328.
- [14] HUANG X M, FAN Y, HAN X M, et al. Association between serum vitamin levels and depression in US adults 20 years or older based on national health and nutrition examination survey 2005-2006[J]. IJERPH, 2018, 15 (6): 1215.
- [15] MCCABE D, LISY K, LOCKWOOD C, et al. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: A systematic review[J]. JBI Database System Rev Implement Rep, 2017, 15 (2): 412.
- [16] THEADOM A, STARKEY N, BARKER-COLLO S, et al. Population-based cohort study of the impacts of mild traumatic brain injury in adults four years post-injury[J]. PLoS One, 2018, 13 (1): e0191655.
- [17] 金真, 张蔚婷, 罗非, 等. 人脑对不同频率穴位电刺激反应的功能性磁共振成像[J]. 生理学报, 2001, 53 (4): 275.
- [18] 王欣君, 王玲玲. 不同频率电针对抑郁症模型大鼠行为学和β-内啡肽的差异性研究[J]. 中华中医药杂志, 2013 (10): 2876.

第一作者: 杨超 (1988—), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向为中西医结合临床神经病学。

通讯作者: 王梦, 本科学历。408750500@qq.com

收稿日期: 2019-03-12

编辑: 强雨叶