

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.012>

穴位敷贴联合抗抑郁药对抑郁症患者失眠症状的疗效

沈萍¹, 沈仲夏², 蒋娟芬², 章晓梅²

(湖州市第三人民医院 1. 重症医学科; 2. 心身科, 浙江 湖州 313000)

[摘要] 目的: 观察穴位敷贴联合药物治疗对抑郁症的疗效和安全性, 尤其是对患者失眠症状的改善程度。方法: 将162例抑郁症患者随机分成研究组($n=86$)和对照组($n=76$), 研究组接受穴位敷贴联合抗抑郁药物治疗, 对照组接受抗抑郁药物治疗, 治疗持续6周, 基线及治疗第1, 2, 6周末用同时用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression scales, HAMD-17)以及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评定患者的抑郁和焦虑严重程度, 用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评定患者的失眠严重程度, 同时用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)和实验室检查评估治疗安全性。结果: 治疗6周末研究组和对照组的HAMD评分分别为 8.62 ± 2.90 , 10.14 ± 3.38 , 均较治疗前显著下降, 研究组显著低于对照组, 差异有统计学意义($t=3.0805$, $P=0.0024$); 同样治疗6周末研究组和对照组的HAMA评分分别为 6.93 ± 2.19 , 10.30 ± 3.55 , 均较治疗前显著下降, 研究组显著低于对照组, 差异有统计学意义($t=7.3614$, $P<0.001$); 治疗6周末研究组和对照组的PSQI评分分别为 5.23 ± 1.90 , 8.14 ± 3.11 , 均较治疗前显著下降, 且研究组显著低于对照组, 差异有统计学意义($t=7.2771$, $P<0.001$)。研究组皮肤瘙痒显著多于对照组, 失眠显著少于对照组, 其他方面没有显著差异。结论: 穴位敷贴联合抗抑郁药治疗对抑郁症安全有效, 同时可以显著改善患者的失眠症状。

[关键词] 穴位敷贴治疗; 抑郁症; 失眠

Effect of acupoint combined with anti-depressants on insomnia in depression patients

SHEN Ping¹, SHEN Zhongxia², JIANG Juanfen², ZHANG Xiaomei²

(1. Department of Critical Care Medicine; 2. Department of Psychosomatic, Third People's Hospital of Huzhou City, Huzhou Zhejiang 313000, China)

Abstract **Objective:** To observe the efficacy and safety of acupoint application combined with anti-depressants on insomnia in depression patients and its role in improving insomnia syndrome. **Methods:** A total of 162 depression patients were divided into a research group ($n=86$) and in the control group ($n=76$) randomly. The research group was treated with acupoint application combined with anti-depressants and the control group was treated with

收稿日期 (Date of reception): 2017-04-19

通信作者 (Corresponding author): 沈仲夏, Email: snowszx@sina.com

基金项目 (Foundation item): 浙江省医药卫生科技计划项目 (2016KYB282)。This work was supported by Medical and Health Science and Technology Plan of Zhejiang Province, China (2016KYB282).

anti-depressants alone. The trial lasted 6 weeks. Hamilton Depression scales (HAMD) and Hamilton Anxiety scales (HAMA) were applied to evaluate the depression and anxiety status on the baseline and 1st, 2ed, 6th after the treatment respectively. The insomnia severity and efficacy were evaluated with Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) at the same time and the safety was evaluated by Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) and laboratory examination. **Results:** The HAMD scores of both groups were 8.62 ± 2.90 and 10.14 ± 3.38 , the scores in the research group was lower than that in the control group ($t=3.0805, P=0.0024$). The HAMA scores of both groups were 6.93 ± 2.19 and 10.30 ± 3.55 which declined significantly when compared with before treatment, the scores of the research group was lower than that in the control group ($t=7.3614, P<0.001$). The PSQI scores of both groups were 5.23 ± 1.90 and 8.14 ± 3.11 , which declined significantly when compared with before treatment, the scores in the research group was lower than that in the control group ($t=7.2771, P<0.001$). The incidence of pruritus in the research group is higher than that in the control group but the incidence of insomnia is much lower. **Conclusion:** Acupoint application combined with anti-depressants demonstrated to be effective and safe in the treatment of depression, and more superior in improving insomnia syndrome than anti-depressants alone.

Keywords acupoint application; depression; insomnia

全球共有约4亿人患有抑郁症, 中国约有9 000万人患有抑郁症^[1]。流行病学研究^[2]指出: 失眠可导致抑郁或与抑郁障碍互为因果关系。绝大多数患者在接受抗抑郁治疗的同时仍伴有失眠症状^[3]。目前抑郁症的治疗以新型抗抑郁药物治疗为主, 但是抗抑郁药不能有效改善患者失眠症状, 部分药物甚至会导致失眠^[3-4], 而失眠作为抑郁症治疗后最常见的残留症状之一^[5], 在造成抑郁症患者痛苦的同时也让临床医生十分棘手。目前常联合有催眠作用的抗抑郁药或者联合苯二氮卓类药物, 但是联合抗抑郁药可能会因为药物相互作用等因素加重不良反应。而苯二氮卓类药物虽然作为应用最为广泛的镇静催眠药物, 其治疗失眠的疗效已经得到公认, 但是其毒副作用如用药后的残留效应、容易耐受和成瘾以及对认知功能的损害也十分明显^[6]。国内研究^[7-8]发现穴位敷贴治疗对于失眠症状疗效良好, 但是缺乏设计严谨的对照试验。本研究主要通过观察穴位敷贴治疗联合抗抑郁药物与单独抗抑郁药物治疗对抑郁症的疗效和安全性差异, 尤其是对患者失眠症状的改善程度, 从而为穴位敷贴治疗在抑郁症治疗中的应用提供循证依据。

1 对象与方法

1.1 对象

样本来源于2015年6月至2016年12月湖州市第三人民医院心身科住院抑郁症患者。入组标准: 1)符合《国际疾病与相关健康问题统计分类(ICD)

第10版》^[9](ICD-10)抑郁发作的诊断标准; 2)汉密尔顿抑郁量表17项(Hamilton Depression Scale, HAMD-17)评分 ≥ 17 分; 3)年龄18~70岁, 性别不限。排除标准: 1)入组前2个月服用其他影响精神活动的药物, 或任何抗抑郁药物, 或接受过电休克治疗或正在接受系统的心理治疗; 2)合并严重器质性疾病以及其他精神疾病者; 3)对药物过敏者; 4)有严重自杀倾向; 5)实验室及辅助检查有明显异常者。本研究方案经我院伦理委员会批准该研究, 所有研究对象被告知研究流程并签署书面知情同意书。共筛查抑郁症患者258例, 162例进入研究, 按随机数字表法随机分成两组。研究组86例, 对照组76例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

研究组接受抗抑郁药物联合穴位敷贴(睡眠贴: 山东星之城生物科技有限公司生产, 鲁济食药监械生产备20140015号)治疗, 日间贴于手腕内侧皮薄处(作用于太渊穴、间始穴、列缺穴、内关穴、大陵穴、神门穴), 夜间入睡前1 h贴于颈动脉处(作用于人迎穴、水突穴、天突穴、气舍穴、颈臂穴、缺盆穴); 对照组接受抗抑郁药物治疗。抗抑郁治疗药物均使用选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 包括: 舍曲林, 商品名左洛复, 辉瑞制药有限公司生产, 可变剂量50~200 mg/d; 氟西汀, 商品名百忧解, 礼来制药有限公司生产, 可变剂量20~40 mg/d; 西酞普兰, 商品名喜普妙, 西安杨

森制药有限公司生产, 可变剂量20~40 mg/d; 帕罗西汀, 商品名赛乐特, 中美天津史克制药有限公司生产, 可变剂量20~40 mg/d; 艾司西酞普兰, 商品名来士普, 丹麦灵北制药有限公司生产, 可变剂量5~20 mg/d。考虑氟伏沙明有一定的改善睡眠作用, 本研究禁止使用该药, 两组治疗药物选择以及平均剂量差异均没有统计学意义, 治疗持续6周。治疗过程中禁止联用苯二氮卓类药物及其他助眠药物。

1.2.2 抗抑郁疗效以及失眠症状严重程度的评定

基线时用HAMD-17及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评定患者的抑郁和焦虑状况, 同时在治疗后1、2、6周末用HAMD-17评定患者的抑郁症状从而明确患者抑郁症状的改善。治疗前及治疗1、2、6周末用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评定失眠症状严重程度。用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)及实验室检查评估治疗中的不良反应。TESS各条目的最大评分 ≥ 2 分视为不良反应^[9]。所有量表评定由2位受过培训的精神科主治医师单盲评定, 评定一致性Kappa值=0.82。

1.2.3 实验室检查

基线及治疗6周末行血常规、血生化及心电图检查。

1.3 统计学处理

资料输入事先编制的数据库, 用SPSS19.0统计软件作统计分析, 治疗前后比较用配对资料 t 检验, 两组比较用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。未完成4周随访的脱落患者采用末次观察推进法(Last Observation Carried Forward, LOCF)进行数据处理。

2 结果

2.1 一般情况

筛查抑郁症患者258例, 符合研究标准者共162例, 男64例, 女136例, 年龄(42.6 ± 11.5)岁。随机分为两组, 研究组86例, 对照组76人。两组年龄, 性别比, 病程差异无统计学意义(表1)。

2.2 两组治疗前后HAMD、HAMA评分变化

治疗前两组的HAMD、HAMA评分均没有显著性差异。治疗4周后研究组HAMD评分较治疗前明显降低, 同时显著低于对照组($t=3.0805$, $P=0.0024$); 同样治疗4周后研究组HAMA评分较治疗前明显降低, 同时显著低于对照组($t=7.3614$, $P < 0.001$, 表2)。

2.3 两组治疗前后PSQI评分变化

治疗前两组PSQI评分没有显著性差异, 治疗1周末治疗组PSQI评分显著降低, 而对照组PSQI评分有所升高, 两组存在显著差异, 伴随治疗时间的延长, 治疗组PSQI评分进一步降低, 对照组PSQI评分也有一定程度的降低, 但是差异没有显著性(表3)。

2.4 不良反应及处理

治疗中治疗组出现皮肤瘙痒10例, 恶心3例, 头晕3例, 肝功能异常3例, 心电图异常3例, 失眠2例; 对照组出现皮肤瘙痒1例, 恶心2例, 头晕3例, 肝功能异常2例, 心电图异常2例, 失眠4例。研究组皮肤瘙痒显著多于对照组, 失眠显著少于对照组, 其他方面没有显著差异。其中皮肤瘙痒、恶心、头晕等经观察后缓解, 肝功能异常经护肝治疗后恢复正常, 心电图异常未作特殊处理。

表1 治疗前两组一般情况比较

Table 1 Characteristics on baseline between the two groups

条目	研究组(n=86)	对照组(n=76)	t/χ^2	P
性别(男/女)	36/50	33/43	3.48	>0.05
年龄/岁	50.4 ± 14.0	51.3 ± 13.6	0.4138	0.6796
病程/月	21.5 ± 12.1	23.4 ± 14.2	0.9194	0.3593
基线PSQI	9.86 ± 3.28	10.04 ± 3.34	0.3456	0.7301
基线HAMA	16.20 ± 3.10	16.93 ± 3.37	1.4358	0.1530
基线HAMD	22.86 ± 4.53	23.15 ± 4.34	0.4147	0.6789

表2 两组治疗前后HAMD及HAMA评分变化

Table 2 Changes of HAMD and HAMA scores before and after the treatment in the two groups

组别	n	HAMD		t_1	HAMA		t_1
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
研究组	86	22.86 ± 4.53	8.62 ± 2.90	24.5515*	16.20 ± 3.10	6.93 ± 2.19	22.8937*
对照组	76	23.15 ± 4.34	10.14 ± 3.38	20.6181*	16.93 ± 3.37	10.30 ± 3.55	11.8082*
t_2		0.4147	3.0805		1.4358	7.3614	
P		0.6789	0.0024		0.1530	<0.0001	

t_1 为同组间治疗前后比较, t_2 为组间比较; * P <0.05。

t_1 for the same group before and after treatment, t_2 for the comparison between groups; * P <0.05.

表3 两组治疗前后PSQI评分变化

Table 3 Changes of PSQI scores before and after the treatment in the two groups

组别	n	基线	1周末	2周末	6周末	t_1	P_1
研究组	86	9.86 ± 3.28	8.25 ± 2.96	7.11 ± 2.12	5.23 ± 1.90	11.3273	<0.0001
对照组	76	10.04 ± 3.34	10.21 ± 4.13	9.17 ± 3.44	8.14 ± 3.11	3.6294	0.0004
t_2		0.3456	3.5003	4.6452	7.2771		
P_2		0.7301	0.006	<0.0001	<0.0001		

t_1 为同组间治疗前后比较, t_2 为组间比较。

t_1 for the same group before and after treatment, t_2 for the comparison between groups.

3 讨论

睡眠障碍是抑郁症最普遍的症状之一, 主要包括失眠与嗜睡两大类。其中失眠最常见, 有>70%的抑郁症患者伴有失眠, 睡眠障碍是难治性抑郁和疾病复发的危险因素, 与患者的低生命质量、社会功能缺陷、心血管疾病和高自杀率相关。它不仅是抑郁症具有诊断意义的标准之一, 还是评价疾病疗效的重要指标^[10]。包括美国精神病学学会(American Psychiatric Association, APA)于2010年发布的《抑郁症治疗指南》《中国抑郁障碍防治指南》均未对其治疗提出专门的指导建议^[10]。相关研究^[7-8]结果显示中药穴位敷贴治疗独自使用或者联合使用均可以有效治疗失眠症, 但是没有专门设计穴位敷贴治疗用于抑郁症失眠症状的研究。本研究结果发现穴位敷贴治疗联合抗抑郁药物治疗后患者的PSQI分数显著下降, 同时显著低于对照组的PSQI分数, 提示穴位敷贴治疗可以有效改善抑郁症患者的失眠症状。值得注意的是, 治疗1周后研究组的PSQI分数即有下降, 但是对照组的PSQI稍有增加, 提示抗抑郁药物可能会影响抑郁症患者的睡眠, 与相关研究结果相符, 说明穴位敷贴治疗可以在短期内改善抑郁

症患者的失眠症状同时可以缓解抗抑郁药物对睡眠造成的不良影响。穴位敷贴疗法结合药物与针灸的双重作用, 使药物透入皮肤肌肉, 促使经脉气血运行通畅, 调整脏腑机能从而治疗疾病^[11], 在改善睡眠质量、日间功能障碍和安眠药依赖方面具有很好的临床疗效^[12]。究其作用机制可能为以下几点: 1)药物使局部毛细血管扩张, 加速血液循环及吸收, 通过经络传导到体内发挥功效; 2)有刺激性的药物刺激穴位, 激发经络之气并使之沿经络直达脏腑, 起到平衡阴阳的作用; 3)药物对穴位的刺激激发了体内的神经-体液-内分泌系统, 对体内与睡眠相关的神经递质进行调节; 4)敷贴药物调动了机体免疫应答机制, 一些血清或血浆免疫指标的动态变化, 反映经皮给药产生的穴位效应^[11]。

本研究中治疗前研究组和对照组的抑郁、焦虑程度没有显著差异, 但是治疗后1, 6周末研究组患者的HAMD以及HAMA分数均显著下降, 同时治疗组低于对照组, 尤其是HAMA分数差异更为显著, 提示穴位敷贴治疗联合抗抑郁药物治疗与单纯使用抗抑郁药物相比可以更快更有效地改善抑郁症患者的抑郁焦虑症状, 而前者对于抑郁症患者焦虑症状的改善尤其明显。其机制可能如下:

1) 穴位敷贴治疗具有一定的抗抑郁焦虑作用^[13-14];
2) 穴位敷贴治疗通过改善患者的失眠症状从而改善其抑郁焦虑症状^[2]; 3) 早期改善患者的失眠症状对于增加患者的治疗依从性以及患者心理预期都有不可忽视的影响, 而治疗初期患者的失眠症状往往更有可能加剧患者的焦虑症状。

两组均出现少量胃肠道反应、肝功能异常以及头晕等不良反应, 主要与抗抑郁药物本身有关^[15-16], 经观察和对症处理后未出现严重不良事件, 但是穴位敷贴治疗组皮肤过敏反应较为严重, 提示睡眠贴制作工艺以及药物选择需要进一步优化, 当然穴位敷贴联合治疗组失眠的不良反应显著低于单纯药物治疗。

综上, 穴位敷贴治疗联合抗抑郁药治疗对抑郁症安全有效, 同时可以显著改善患者的失眠症状。结果值得临床推广。

本研究的局限性: 1) 样本量较小; 2) 观察时间比较短, 目前抗抑郁药物的急性期治疗需要6~8周, 考虑到抗抑郁药物起效较慢, 因此理论上需要更长时间的观察, 需要在以后的研究中进行改进。3) 不同抗抑郁药物本身对于睡眠的影响存在差别(即使同为SSRIs)^[4], 因此本研究存在较多混杂因素, 需要进一步细化研究。

志谢

感谢所有为本研究提供帮助的人士。

参考文献

- 徐颢. 抑郁症之困[J]. 中国社会保障, 2016(5): 62-63.
XU Hao. Dilemma in depression [J]. China Social Security, 2016(5): 62-63.
- Park SC, Kim JM, Jun TY, et al. Prevalence and clinical correlates of insomnia in depressive disorders: The CRESCEND study[J]. Psychiatry Investig, 2013, 10(4): 373-381.
- Sunderajan P, Gaynes BN, Wisniewski SR, et al. Insomnia in patients with depression: a STAR*D report[J]. CNS Spectr, 2010, 15(6): 394-404.
- de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010 9(8): 628-642.
- 江开达, 郭晓云. 重视抑郁症的残留症状[J]. 中华精神科杂志, 2007, 40(3): 129-131.
JIANG Kaida, GUO Xiaoyun. Pay attention to the depression of residual symptoms[J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2007, 40(3): 129-131.
- 赵忠新, 吴惠涓. 成人失眠的诊断与治疗: 重视心理行为和药物的综合干预——2012版中国成人失眠诊断与治疗指南解读[J]. 中华医学信息导报, 2012, 27(21): 19-20.
ZHAO Zhongxin, WU Huijuan. Diagnosis and treatment of adult insomnia: the importance of comprehensive intervention of psychological behavior and drug 2012 edition China adult insomnia diagnosis and treatment guide interpretation[J]. Chinese Medical Information, 2012, 27(21): 19-20.
- 赵娜, 刘臻, 谢晨, 等. 中药穴位敷贴治疗不寐的临床研究[J]. 吉林中医药, 2014, 34(8): 850-852.
ZHAO Na, LIU Zhen, CHEN Xie, et al. Clinical research of herbal medicine acupoint application for insomnia[J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 34(8): 850-852.
- 杨文佳, 于心同, 谢晨, 等. 穴位敷贴治疗围绝经期失眠的临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(2): 40-44.
YANG Wenjia, YU Xintong, XIE Chen, et al. Clinical observation of acupoint sticking therapy for perimenopausal insomnia[J]. Acta Universitatis Traditionis Medicinalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai, 2013, 27(2): 40-44.
- 沈仲夏, 钱敏才, 蔡敏, 等. 阿戈美拉汀治疗抑郁症及其对患者性功能的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(7): 806-810.
SHEN Zhongxia, QIAN Mincai, CAI Min, et al. Effects of agomelatine on depression syndrome and sexual function in depression patients[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2016, 21(7): 806-810.
- 陆峥. 伴发睡眠障碍抑郁症的治疗[J]. 中华精神科杂志, 2013, 46(3): 179-180.
LU Zheng. The treatment of depression combined with sleep disorders [J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2013, 46(3): 179-180.
- 靳宏光, 齐锋, 赵明. 穴位敷贴及针刺治疗冠心病稳定性心绞痛疗效观察[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(3): 523-524.
JIN Hongguang, QI Feng, ZHAO Ming. Effect of acupoint application and acupuncture on stable angina pectoris of coronary heart disease[J]. Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2013, 29(3): 523-524.
- 殷建权, 李立红, 严伟, 等. 穴位贴敷对失眠症改善的临床疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(3): 422-423.
YIN Jianquan, LI Lihong, YAN Wei, et al. Clinical observation of therapeutic effect in treatment of insomnia with point plaster[J]. Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 35(3): 422-423.
- 赵毅, 彭颜晖. 抑郁症合并失眠的机制与治疗研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(4): 310-312.
ZHAO Yi, PENG Yanhui. Research progress on mechanism and

- treatment of depression with insomnia[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2015, 38(4): 310-312.
14. 王凯丽, 闫西鹏, 赵颖颖, 等. 中医治疗焦虑抑郁症简况[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(9): 113-116.
WANG Kaili, YAN Xipeng, ZHAO Yingying, et al. Review on TCM clinical treatment of depression anxiety[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2016, 30(9): 113-116.
 15. David DJ, Gourion D. Antidepressant and tolerance: determinants and management of major side effects[J]. Encephale, 2016, 42(6): 553-561.
 16. Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen HU. Human and economic burden of generalized anxiety disorder[J]. Depress Anxiety, 2008, 25(1): 72-90.

本文引用: 沈萍, 沈仲夏, 蒋娟芬, 章晓梅. 穴位敷贴联合抗抑郁药对抑郁症患者失眠症状的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(7): 1393-1398. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.012

Cite this article as: SHEN Ping, SHEN Zhongxia, JIANG Juanfeng, ZHANG Xiaomei. Effect of acupoint combined with anti-depressants on insomnia in depression patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(7): 1393-1398. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.012