

针灸与西药治疗脑卒中后抑郁症疗效比较的系统评价

聂容荣 指导:符文彬

(广州中医药大学第二临床医学院,广东省广州市大德路 111 号,510120)

关键词 脑卒中后抑郁症/针灸;脑卒中后抑郁症/西药

脑卒中后抑郁症(Post Stroke Depression, PSD)是指脑卒中发生后出现的以情绪低落、活动机能减退、思维功能迟缓为主要特征的一类情感障碍。近年来,随着社会人群老龄化和心脑血管疾病发生率的居高不下,PSD 有逐年增加的趋势。由于诊断标准、测评工具、研究人群等因素的差异,国内外报道的 PSD 发病率不尽相同。PSD 的发病机制尚不清楚,主要有 2 种学说,一为原发性内源机制学说;一为反应性机制学说。目前 PSD 的临床治疗主要采用抗抑郁药,如三环类(如阿米替林)、四环类(如马普替林)、单胺氧化酶抑制剂(如吗氯贝胺),以及新型抗抑郁药物如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(如盐酸氟西汀)等^[1]。但是抗抑郁药存在副作用多、禁忌症多,成瘾性大,价格昂贵等问题,所以针灸的适应性广、不良反应少、花费较低就成为一大优势。目前国内外有不少有关针灸治疗脑卒中后抑郁症的临床试验,但尚缺乏相关的系统评价。鉴此,本研究按照系统评价的研究方法,比较针灸与西药治疗脑卒中后抑郁症的有效性和安全性的差异。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法,语种为中、英文。

1.1.2 研究对象 患者的年龄、性别、病例来源不限。有明确的诊断标准,第一诊断为脑卒中,诊断级别不限;抑郁症的诊断国内以中国精神疾病分类及诊断标准(CCMD)为准,最新版为第三版^[2];国外常用标准有美国精神障碍分类系统(DSM),最新版为第四版^[3],或《疾病及有关健康问题的国际分类》(ICD-10)中的第五章精神障碍分类及诊断标准。

1.1.3 治疗方法 治疗组采用针灸疗法(其中针具材料、治疗选穴、实施手法、留针时间及疗程不限);对照组采用西药治疗(药物种类不限)。其中针灸疗法的具体种类以第七版国家级规划教材《刺灸灸法》为选择标准^[4]。

1.1.4 结局指标 HAMD(汉密尔顿抑郁量表)减分

率、HAMD 评分、SDS(抑郁自评量表)评分、CGI(临床总体印象量表)评分、SERS(Asberg 氏抗抑郁药副反应量表)评分、TESS(副作用量表)评分、不良反应事件发生率等各项指标。

1.2 排除标准 重复检出或发表的文献;治疗组干预措施除采用针刺疗法外,还使用了西药治疗。

1.3 检索策略 采用电子检索,国内有中国生物医学文献数据库(CBM,1979-2010 年)、中国知网(CNKI,1979-2010 年)、维普数据库(VIP,1989-2010 年)和万方数字化期刊群(WF,1998-2010 年),其中中国知网包括中国期刊全文数据库、重要会议全文数据库、硕博学位论文数据库;国外有 Pubmed(1966-2010 年)、Embase(1980-2010 年)和 Cochrane Library(Issue 4,2010 年)。不能获取的全文,则辅以手工检索广州中医药大学图书馆过刊资料库。中文检索词为针灸、针刺、脑卒中后抑郁症、中风后抑郁症等。英文检索词为:Acupuncture、Post stroke depression、Depression after stroke 等。所有检索均截至 2010 年 11 月 30 日。

1.4 评价方法

1.4.1 资料提取 两位评价者独立阅读文题和摘要,在排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,以确定是否真正纳入。两位评价者交叉核对纳入试验的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的试验通过讨论或由第三位评价者决定其是否纳入。

1.4.2 质量评价 按照 Cochrane Review Handbook 5.0 推荐使用的质量评价标准:偏倚风险评估工具,包括 6 个方面^[5]:1)随机分配方法;2)分配方案隐藏;3)对研究对象、治疗方案实施者、结果测量者采用盲法;4)结果数据的完整性;5)选择性报告研究结果;6)其他偏倚来源。针对每一项研究结果,对上述 6 条作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。1)、2)、5)是评估每一篇纳入研究的偏倚风险,其余 3 条则需针对每一篇纳入研究中的不同研究结果进行评估,强调同一研究中不同结果受偏倚影响程度不同。两位评价者交叉核对纳入试验的质量评价结果,对有分歧而难以确定则通过讨论或由第三位评价者协助解决。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 Rev-Man5.0.22 软件进行 Meta 分析。各研究间进行异质性检验,以 $P < 0.1$ 为检验水准,当各研究间无统计学异质性时采用固定效应模型;如各研究间存在统计学异质性时尽可能找出异质性的来源,如不存在临床或方法学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析。连续变量采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD);分类变量采用相对危险度(RR),两者效应量均用 95% CI 表示, $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。如果研究间存在明显的临床异质性,只对其进行描述性分析。必要时,采用敏感性分析检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 检索结果 按检索策略和资料收集方法,共查到相关文献 420 篇,其中会议论文 3 篇、学位论文 15 篇、期刊论文 402 篇。发表语种均为中文,虽然有 20 篇国外数据库收录的文献,但实际上都是中文文献。经阅读文题、摘要、全文后,最终纳入共 23 篇随机对照试验,共 2435 例患者。具体文献检索流程见图 1。



图1 文献检索流程图

2.2 研究特征 见表 1。

2.2.1 研究类型 仅有 1 项试验^[6]是多中心随机对照试验,其余均为单个随机平行对照试验。

2.2.2 研究对象 除 2 篇^[7-8]没有交代纳入病例来源,其余研究对象均为门诊和/或住院病例。脑卒中的诊断标准有 15 项试验采用 1995 年第四届脑血管病会议制定的《各类脑血管病诊断要点》,有 3 项试验^[9-11]采用 1986 年第二届脑血管病会议制定的标准,其余试验的诊断标准不一。抑郁症的诊断标准有 20 项试验采用 CCMD 系列标准,有 2 项试验^[9,12]采用 DSM 系列标准,另有 2 项试验^[6,13]同时还采用了中医诊断标准,即国家中医药管理局脑病急症协作组制定的《中风病诊断疗效评定标准》。8 项试验^[7,11-17]交代了纳入、排

除标准。

2.2.3 干预措施 治疗组均为针灸疗法,2 项^[6,8,16]采用电针;1 项^[15]采用穴位敷贴;1 项^[7]采用针刺配合穴位注射;其余均为针刺技术。纳入试验大多采用 5-HT 再摄取抑制剂盐酸氟西汀作为对照西药;仅有 2 项试验^[7,18]采用阿米替林作为对照;另 1 项试验^[10]对照组是安定。

2.2.4 测量指标 18 项试验采用 HAMD(24 项版本)评分,其中 13 项试验还测量其减分率;4 项试验^[7,11,15,19]采用 HAMD(17 项版本)评分及其减分率。5 项试验^[11-12,18,20]采用 SDS 评分。1 项试验^[11]采用 SCAG 评分。在报道不良反应方面,2 项试验^[8,21]分别采用 TESS 评分和 SERS 评分量表;10 项试验对不良反应事件的发生情况进行了描述性分析。

2.3 质量情况 大多数纳入试验质量不高(见图 2),纳入的 22 项试验中,8 项^[6,12,15,17,19,22-24]随机数表产生随机序列,1 项^[20]采用计算器,3 项采用^[10-11,16]计算机,其余仅提及随机字样。没有一项试验采用分配隐藏,仅有 1 项试验^[6]采用测量者盲法。4 项试验^[7-9,23]报道了病例脱落情况,但均未采用意向性分析(ITT)。另有 2 项试验^[10,23]报道了随访情况。除 3 项试验^[6,22,25]没有描述基线资料外,其余均交待了基线情况和可比性。具体各个试验的偏倚分析见图 3。

2.4 有效率评价(24 项 HAMD 减分率) 共纳入 13 项试验^[6,9-10,13-14,16-17,23-24,26-27],均采用 24 项 HAMD 减分率计算有效率,而且减分率标准均为: HAMD 评分减分率 = [(治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分] × 100%,痊愈: HAMD 减分率 ≥ 75%;显效: HAMD 减分率 ≥ 50%;有效: HAMD 减分率 ≥ 25%;无效: HAMD 减分率 < 25%(见图 4)。

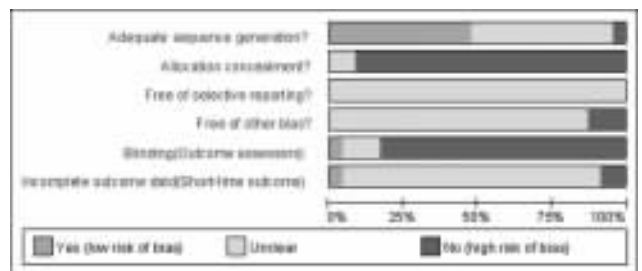


图2 纳入试验的偏倚风险分析

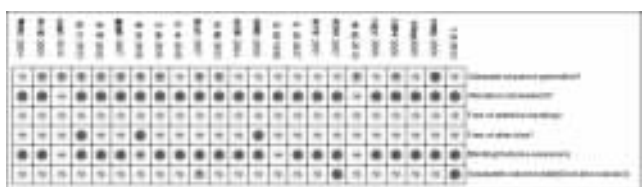


图3 纳入试验的偏倚风险总结

表 1 纳入研究的特征

纳入研究	受试人数		疗程	干预措施		结局指标
	治疗组	对照组		治疗组	对照组	
袁萍 2005 ^[12]	30	30	8w	针刺	盐酸氟西汀	SDS 量表; 不良反应
黄德弘 2004 ^[13]	43	42	8w	针刺 + 穴位注射	阿米替林	HAMD 评分及其减分率; 不良反应
周志明 2007 ^[14]	32	34	4w	电针	盐酸氟西汀	HAMD 评分; TESS 评分
聂斌 2006 ^[15]	30	30	8w	电针	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; 不良反应; MESSS 量表; Barthel 指数
姜立言 2007 ^[16]	48	48	4w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; 不良反应
刘金兰 2006 ^[17]	36	34	6w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分; SERS 评分
何希俊 2006 ^[18]	118	113	8w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; 神经功能缺损评分
董建萍 2007 ^[19]	38	34	4w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; SDS 评分; SDS 减分率; 血浆 5-羟色胺
宋颖 1999 ^[20]	29	28	4w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率
张晓彤 2008 ^[21]	60	60	6w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率
赵红 2003 ^[22]	50	50	8w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率
张采真 2004 ^[23]	45	45	4w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; 平均起效时间; 不良反应
孔莉 2007 ^[24]	180	76	4w	针刺	阿米替林	HAMD 评分; SDS 评分; 主要症状变化
丁舟 2003 ^[25]	31	31	8w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; 主要症状变化; 不良反应
楚云杰 2007 ^[26]	36	36	8w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; 不良反应
刘素坤 2006 ^[27]	101	145	6w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率
王寅 2004 ^[28]	34	30	4w	针刺	安定	HAMD 评分及其减分率
江丰 2006 ^[29]	15	15	4w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; 不良反应
杨敏 2003 ^[30]	12	14	6w	穴位敷贴	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; 不良反应; MESSS 量表; Barthel 指数
何希俊 2005 ^[31]	86	86	8w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; 神经功能缺损
陈心智 2005 ^[32]	30	30	4w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率; SDS 评分; SCAG 评分; 不良反应
周媛 2010 ^[33]	150	150	5w	电针	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率
郑美凤 2010 ^[34]	20	20	4w	针刺	盐酸氟西汀	HAMD 评分及其减分率

注: * 聂斌^[15]和杨敏^[30]涉及多个对照组, 根据本文研究的需要, 只选取治疗组与西药组的比较。

2.4.1 针灸 VS 盐酸氟西汀 纳入 8 项试验^[6,9,13-14,23-24,26-27], 在第 8 周测量结局的有 5 项, Meta 分析结果显示 2 组有统计学意义[RR = 1.15, %95CI(1.07, 1.24)]。在第 5 周测量有统计学意义, 在第 4、6 周均无统计学意义。

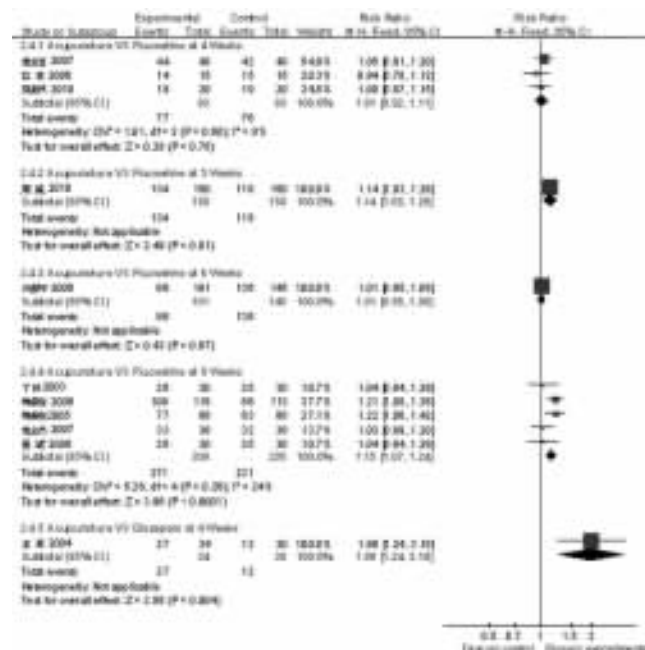


图 4 针灸与西药治疗脑卒中后抑郁症有效率
万方数据 (24 项 HAMD 减分率) 比较

2.4.2 针灸 VS 安定 纳入 1 项试验^[10], 结果显示 2 组在有效率方面差异有统计学意义[RR = 1.99, %95CI(1.24, 3.18)]。

2.5 有效率评价 (17 项 HAMD 减分率) 共纳入 3 项试验^[7,11,19], 均采用 17 项 HAMD 减分率计算有效率, 而且减分率标准均为: HAMD 评分减分率 = [(治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分] × 100%。痊愈: HAMD 减分率 ≥ 75%; 显效: HAMD 减分率 ≥ 50%; 有效: HAMD 减分率 ≥ 25%; 无效: HAMD 减分率 < 25% (见图 5)。

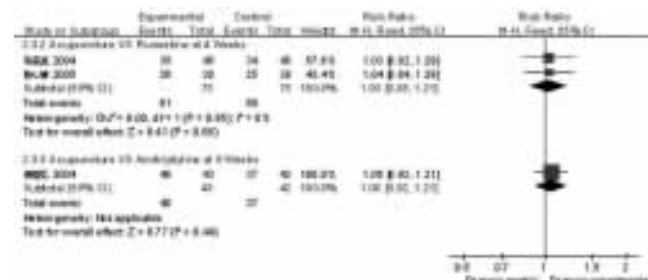


图 5 针灸与西药治疗脑卒中后抑郁症有效率
(17 项 HAMD 减分率) 比较

2.5.1 针灸 VS 盐酸氟西汀 纳入 2 项试验^[7,19], 结果显示 2 组在有效率方面差异无统计学意义[RR = 1.03, %95CI(0.88, 1.21)]。

2.5.2 针灸 VS 阿米替林 纳入 1 项试验^[11], 结果显

示 2 组在有效率方面差异无统计学意义[RR = 1.06, %95CI(0.92, 1.21)]。

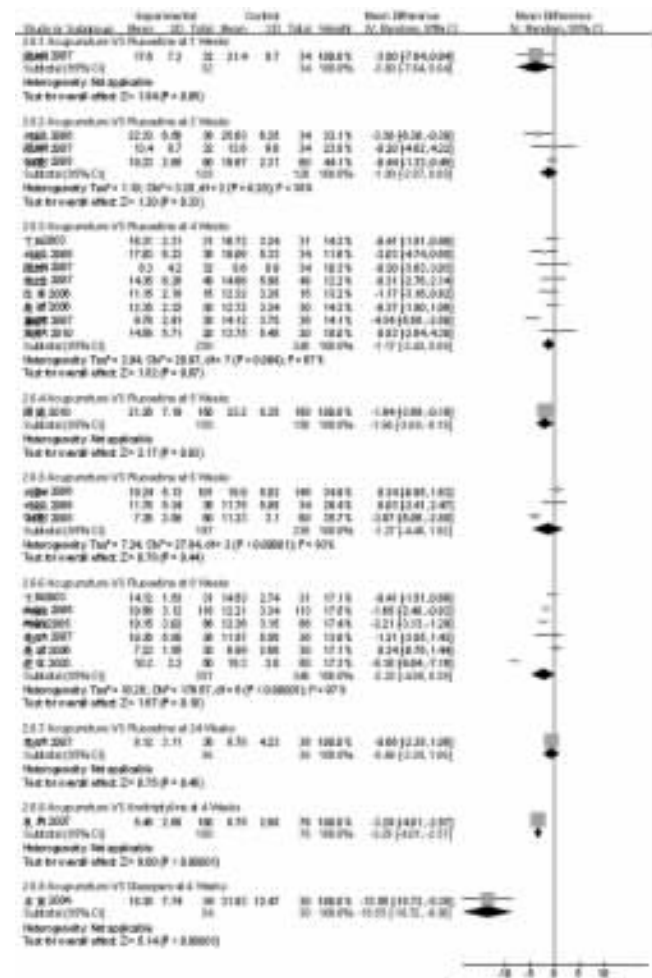


图 6 针灸与西药治疗脑卒中后抑郁症 24 项 HAMD 评分比较

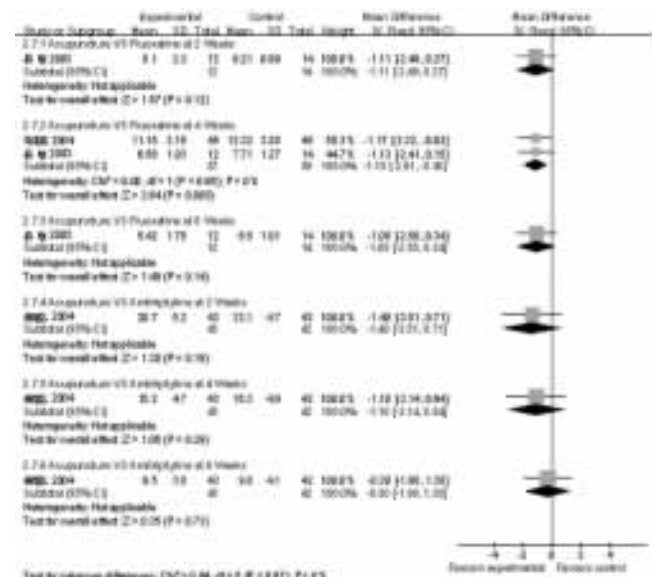


图 7 针灸与西药治疗脑卒中后抑郁症 17 项 HAMD 评分比较

2.6 24 项 HAMD 评分情况评价(见图 6) 共纳入 17 项试验^[6,8-10,13-14,16-18,21-24,26-27],均采用 24 项 HAMD 评分量表。

2.6.1 针灸 VS 盐酸氟西汀 纳入 15 项试验^[6,8-9,12-14,26-27]。在第 1 周测量的结局的有 1 项试验^[8],结果显示 2 组有统计学意义[WMD = -3.80, %95CI(-7.64, 0.04)]。在第 5 周测量的结局的有 1 项试验^[16],显示 2 组有统计学意义[WMD = -1.94, %95CI(-3.69, -0.19)]。在第 2、4、6、8、24 周均无差异。

2.6.2 针灸 VS 阿米替林 纳入 1 项试验^[18],结果显示 2 组有统计学意义[WMD = -3.29, %95CI(-4.01, -2.57)]。

2.6.3 针灸 VS 安定 纳入 1 项试验^[10],结果显示 2 组有统计学意义[WMD = -13.55, %95CI(-18.72, -8.38)]。

2.7 17 项 HAMD 评分情况评价(见图 7) 共纳入 3 项试验^[7,15,19],均采用 17 项 HAMD 评分量表。

2.7.1 针灸 VS 盐酸氟西汀 纳入 2 项试验^[15,19],在第 4 周测量的结局时,结果显示 2 组有统计学意义[WMD = -1.15, %95CI(-2.01, -0.30)]。在第 2、6 周时没有差异。

2.7.2 针灸 VS 阿米替林 纳入 1 项试验^[7],在第 2、4、8 周测量结局时,结果显示 2 组比较均无统计学意义。

2.8 SDS 评分情况评价(见图 8) 共纳入 4 项试验^[11-12,18,20]。针灸 VS 盐酸氟西汀有 3 项试验^[11-12,20],在第 4、8 周测量结局均有统计学意义[WMD = -6.02, %95CI(-8.73, -3.30), WMD = -9.37, %95CI(-11.08, -7.66)];针灸 VS 阿米替林有 1 项试验^[18],结果显示 2 组比较有统计学意义[WMD = -6.18, %95CI(-8.40, -3.96)]。

2.9 安全性评价 共有 12 项试验报道了不良反应情况,其中有 2 项试验^[8,21]分别采用 TESS 评分和 SERS 评分量表。刘金兰等^[21]的评估结果显示 2 组 SERS 评分比较有统计学意义,即针灸组不良反应的发生率低于西药组(见图 9)。周志明等^[8]的评估结果显示 2 组 TESS 量表总分比较有统计学意义,针灸组无明显不良反应;西药组有口干、恶心、食欲减退(厌食)、乏力(疲倦)等。其余试验的描述性分析均显示针灸组没有或仅有轻微不良反应,而西药组有头晕、嗜睡、困倦、恶心、口干、失眠、心电图异常等诸多不良反应。

2.10 其他结局情况 有 1 项试验^[11]采用 SCAG 评分,结果显示在第四周时,2 组比较无统计学意义[WMD = -1.45, %95CI(-3.65, 0.75)]。有 1 项试验^[19]评价平均起效时间,结果显示 2 组有统计学意义[WMD = -4.38, %95CI(-6.76, -2.00)],即针灸组

平均起效时间更短。

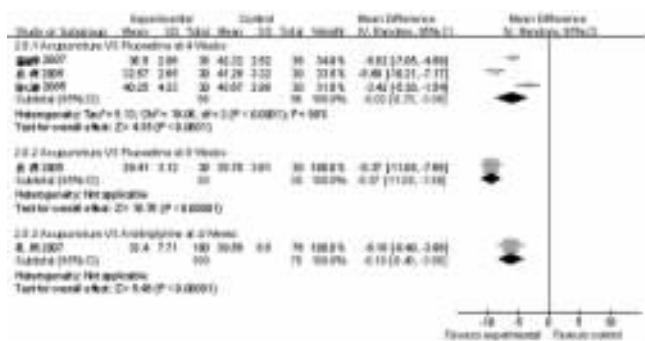


图 8 针灸与西药治疗脑卒中后抑郁症 SDS 评分比较

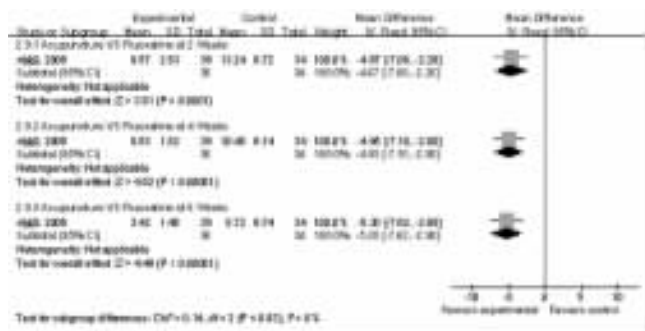


图 9 针灸与西药治疗脑卒中后抑郁症 SERS 评分比较

3 讨论

本系统评价共纳入 21 项随机对照试验, 共有 2095 例患者。纳入试验大多是小样本随机对照试验, 而且方法学质量不高, 仅有 1 项小样本、多中心试验^[6]。例如: 12 项试验仅提及随机字样, 随机方法可能存在问题; 所有试验未描述是否实施分配隐藏, 因此可能造成选择性偏倚; 3 项试验没有描述基线情况, 基线情况不清楚也可能导致选择性偏倚。总之, 纳入试验质量不高, 会导致临床异质性和结果的偏倚。而且样本含量小, 易受机遇因素影响并增加偏倚产生的机会, 所以我们需要谨慎对待评价结果。在今后的针灸阳性对照的临床试验中, 设计大样本、多中心, 并严格执行分配隐藏和盲法评价是未来的发展方向。

我们把针灸作为一个整体进行研究, 涉及的针刺方法有毫针、穴位注射、电针和穴位埋线等, 对照的西药有 3 种: 盐酸氟西汀、阿米替林及安定。Meta 分析显示针灸治疗脑卒中后抑郁症的疗效与这些西药比较疗效优势尚不能确定, 但是不良反应少。纳入试验均为优效性研究, 但是根据评价结果提示, 针灸治疗脑卒中后抑郁症和西药相比很可能等效, 所以在今后的研究中, 我们能不能设计严格的等效性或非劣性试验验证这个假设, 如果能证实, 针灸就可以作为一种替代西药, 同时安全性更高的干预措施使用在脑卒中后抑郁症患者身上。

综上所述, 针灸治疗脑卒中后抑郁症的疗效与西

药相比, 优势尚不能确定, 需要更多高质量的随机对照试验来进一步证实。我们建议在今后研究中应该设计严格、实用的大样本、多中心随机对照试验, 以评价针灸与西药在脑卒中后抑郁症上的临床疗效。

参考文献

- [1] 沈渔邨. 精神病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994, 第三版: 431.
- [2] 中华医学会精神科分会主编. 中国精神障碍分类与诊断标准. 第三版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-88.
- [3] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition(DSM - IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- [4] 陆寿康主编. 刺灸灸法 [M]. 第一版. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [5] 李静, 李幼平. 不断完善与发展的 Cochrane 系统评价. 中国循证医学杂志, 2008, 8(9): 742-743.
- [6] 聂斌, 聂涛. 电针治疗中风后抑郁症的临床研究. 上海针灸杂志, 2006, 25(9): 6-8.
- [7] 黄德弘, 王成银, 黄坚红, 等. 百会穴针刺加灯盏花注射液穴位注射治疗脑梗死后抑郁症. 中国临床康复, 2004, 8(28): 6132-6133.
- [8] 周志明. 电针治疗与药物治疗脑卒中后抑郁的对照研究. 中医药导报, 2007, 4(16): 23-24.
- [9] 丁舟, 于晓刚. 针刺督脉经穴为主治疗中风后抑郁症的临床分析. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2003, 10(3): 31-34.
- [10] 王寅, 赵志付, 伍昱, 等. 针刺治疗脑卒中后抑郁失眠临床疗效评价. 中国针灸, 2004, 24(9): 603-606.
- [11] 陈心智, 王健, 王静慧, 等. 电针健脑安神法治疗中风后抑郁临床研究. 辽宁中医杂志, 2005, 32(5): 464-465.
- [12] 董建萍, 孙伟义, 王顺, 等. 头部电针透穴治疗脑卒中后抑郁症临床观察. 中国针灸, 2007, 27(4): 241-244.
- [13] 何希俊, 谭吉林, 王本国, 等. 醒脑开窍针刺法治疗脑卒中后抑郁 86 例疗效观察. 中国康复理论与实践, 2005, 11(6): 467-468.
- [14] 江丰, 李常度, 孟晓丹, 孙洋, 等. 针刺五志穴治疗中风后抑郁症的临床疗效观察. 针灸临床杂志, 2006, 22(12): 25-26.
- [15] 杨敏. 穴位贴敷治疗中风后抑郁的临床研究 [D]. 成都中医药大学, 成都: 2003.
- [16] 周媛, 靳建宏, 周国赢. 电针治疗中风后抑郁 145 例. 陕西中医学院学报, 2010, 33(4): 78-80.
- [17] 郑美凤, 张永树, 阮传亮, 等. 通调督任针法对初发型脑卒中后抑郁的影响. 福建中医学院学报, 2010, 20(1): 16-18.
- [18] 孔莉, 申鹏飞. 醒脑开窍针刺法治疗卒中后抑郁症 180 例疗效观察. 新中医, 2007, 39(10): 27-29.
- [19] 张采真. 醒脑开窍针刺法治疗中风后抑郁症 45 例疗效观察. 新中医, 2004, 36(8): 50-51.
- [20] 袁萍, 张亚娟, 东贵荣. 头穴透刺治疗卒中后抑郁症的临床研究. 针灸临床杂志, 2006, 22(11): 3-4.
- [21] 刘金兰, 赵敬东, 邱丽敏. 耳针治疗卒中后抑郁症 36 例疗效观察. 实用中医内科杂志, 2006, 20(5): 555.
- [22] 赵红. 醒脑开窍针刺法治疗脑卒中后抑郁症 100 例分层随机对照. 中国临床康复, 2003, 7(31): 4286-4286.
- [23] 楚云杰, 王成元, 张宏. 针刺治疗脑卒中后抑郁症 72 例临床观察. 中国老年学杂志, 2007, 27(9): 1720-1721.
- [24] 刘素坤, 赵秀敏, 席志梅. 卒中后抑郁发生率及针灸治疗. 中国针灸, 2006, 26(7): 472-474.
- [25] 宋颖, 梁浩荣. 头皮针治疗脑卒中后抑郁症疗效观察. 上海针灸杂志, 1999, 18(1): 8-9.
- [26] 姜立言, 康健. 调经理髓解郁安神针法治疗卒中后抑郁的临床观察. 辽宁中医杂志, 2007, 34(3): 346-347.
- [27] 何希俊, 赖新生, 谭吉林, 等. 通督醒脑针刺法治疗脑卒中后抑郁 118 例疗效观察. 新中医, 2006, 38(8): 60-61.

(2011-11-18 收稿)◎