

基于 ALFF 分析的耳甲电针治疗轻中度 抑郁症脑效应研究*

陈慧昀¹, 赵 斌², 张 磊³, 曹久东³, 陈 丹¹,
赵沛涵¹, 王朝阳^{1**}, 荣培晶²

(1. 北京中医药大学针灸推拿学院 北京 100029; 2. 中国中医科学院针灸研究所 北京 100700;

3. 中国中医科学院广安门医院 北京 100053)

摘 要:目的 采用 ALFF 静息态磁共振分析技术探讨耳甲电针对抑郁症患者脑部神经元自发活动的调节作用。方法 纳入 20 例轻中度抑郁症患者, 进行 8 周的耳甲电针治疗, 并于治疗前后采集汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分及静息态功能磁共振扫描数据, 评估耳甲电针抗抑郁的疗效, 同时采用低频振幅算法对患者静息态功能磁共振数据进行分析, 探讨耳甲电针对患者局部脑区神经元自发活动的调节作用。结果 经过 8 周治疗后, 患者 HAMD-17 量表评分降低; 左侧的颞叶下回 ALFF 值升高, 而右侧海马、楔前叶、距状裂周围皮质、左侧后扣带回和右侧丘脑 ALFF 值降低。结论 耳甲电针可有效改善患者的抑郁症状, 对脑默认网络、情绪回路、认知和视觉相关皮质的脑区的自发神经元活动的调节作用可能是其抗抑郁的重要机制。

关键词:耳甲电针 抑郁症 静息态 fMRI ALFF 脑效应

doi: 10.11842/wst.20190620009 中图分类号: R246.6 文献标识码: A

抑郁症 (Depression Disorder, DD) 是临床常见疾病, 以长期情绪低落、悲观消极、兴趣丧失、思维迟缓、注意力集中减退等症状为特征, 严重者可有自杀倾向。据世界卫生组织统计, 全球近 3 亿人患有 DD, 目前 DD 已成为全世界第 4 大疾病, 且在 2030 年时将成为全球疾病支出的第 2 位, 给个人、家庭及社会带来沉重负担^[1-3]。目前国内外治疗 DD 多以口服抗抑郁药为主^[4], 但统计显示将近 30-50% 的 DD 患者对抗抑郁药毫无效应, 致使病情加重^[5], 且抗抑郁药起效较缓, 存在停药反应、副作用显著、耐药性等不良反应, 因此, 许多 DD 患者更愿意选择安全、无毒副作用、疗效确切且长效的针刺疗法。本研究采用的耳甲电针治疗是

基于中医传统理论, 结合现代迷走神经刺激技术改良而成。相较于植入式迷走神经刺激术 (vagus nerve stimulation, VNS) 的侵入性治疗, 耳甲电针采用的“外治法”治疗仪器仅需刺激耳甲腔及耳甲艇, 具有经济、简便、无创、几乎无副作用、疗效性高等优点^[6-7]。

随着现代神经影像学技术的昌明发展, 国内学者现多从大脑的解剖结构、灰质的异常及脑区之间的交互连接效应反映 DD 的发病机制^[8-9], 但却忽视了大脑神经元自身的自发性活动渺小的变化。国外研究显示, DD 患者的情感脆弱多源自于眶额皮质神经元自发性降低及岛叶神经细胞的过度活跃^[10], 且当岛叶的 ALFF 值越高, 患者的抑郁症状则越严重^[11], 说明抑

收稿日期: 2019-07-15

修回日期: 2019-08-15

* 科技部国家重点研发计划 (No. 2018YFC1705800): 经颅-耳电刺激“调枢启神”抗抑郁临床方案优化及效应机制研究, 负责人: 荣培晶; 中国博士后基金委员会面上项目 (No. 2019M650983) 名称: 经皮耳迷走神经刺激治疗原发性失眠的即刻脑效应研究, 负责人: 赵斌; 中国中医科学院针灸研究所自主选题项目 (No. 201814004) 名称: 经颅-耳电刺激抗抑郁临床观察及疗效机制研究, 负责人: 赵斌。

** 王朝阳, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 针灸经典理论与临床疗效相关性研究; 荣培晶, 本刊编委, 研究员, 博士后合作导师, 主要研究方向: 针灸效应机制研究。

郁发作的程度与岛叶的神经元活性呈正比。本课题组前期研究已证明耳甲电针抗抑郁的临床疗效^[12-13],认为其疗效机制可能在于调节默认网络的脑功能连接^[14],但对于脑区神经自发活动水平的调节机制尚未阐明。

低频振幅(amplitude of low frequency-fluctuation, ALFF)算法首次由Bristol等人提出。该算法主要通过大脑神经元在静息态下自发性活动时所产生的低频振荡来探究神经元的生理活动^[15],又血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)的低频范围(0.01-0.08 Hz)与脑网络自发性神经元活动的振幅近乎一致^[15-16],因此ALFF算法可从能量角度诠释该频段内每个体素活动的强弱,精确地反映出静息态下DD患者神经元的自发活动水平与变化^[17]。故本研究采用静息态fMRI结合ALFF分析方法,旨在探讨耳甲电针疗法对DD患者脑部神经元自发活动的调节作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究共纳入DD患者20例,男性3例,女性17例,平均年龄为 41.95 ± 15.26 岁。所有患者均来自北京护国寺医院精神科门诊。本研究得到中国中医科学院针灸研究所伦理委员会批准,并获得受试者或法定监护人书面知情同意。本组患者的年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

根据《疾病和有关健康问题的国际统计分类》第十次修订本(ICD-10)中“轻中度抑郁发作”的诊断标准:

1.2.1 抑郁发作症状标准

核心症状:①抑郁发作持续至少2周;②一周内有数天心情持续低落抑或每天如此,且多与环境无关;③对平日的爱好丧失兴趣或愉悦感,对周围事物兴趣降低;④疲劳感增加,出现精力不足的现象。伴随症状:①自信心丧失和自卑;②无理由的自责或过分和不适当的罪恶感;③反复出现死或自杀想法,或任何一种自杀行为;④主诉或有证据表明存在思维或注意力降低,如犹豫不决或踌躇;⑤精神运动性活动改变,表现为激越或迟滞;⑥任何类型的睡眠障碍;⑦食欲改变(减少或增加),伴有相应的体重变化。

1.2.2 抑郁发作分类

①轻度抑郁发作:至少2条核心症状+2条伴随

症状,日常生活及工作能力不受影响。②中度抑郁发作:至少2条核心症状+3-4条伴随症状,日常生活、工作、社交能力出现障碍。

1.3 纳入标准

①符合《疾病和有关健康问题的国际统计分类》第十次修订本(ICD-10)中轻中度抑郁症的诊断标准;②病程介于2周至2年;③7分<HAMD-17评分 $\leq$ 24分;④年龄介于18至65岁;⑤治疗前3个月未给予药物治疗或经已停药至少2周以上。

1.4 排除标准

①重度抑郁症患者,或有自杀倾向;②对研究药物过敏或有禁忌症;③患脑器质性疾病及严重躯体疾病者;④孕妇或哺乳期妇女;⑤fMRI扫描禁忌者。

2 治疗方法

被纳入的受试者在治疗前后进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)和功能磁共振(fMRI)检查。治疗前完成各项检查后,受试者使用华佗牌SDZ-II B型的电针治疗仪进行治疗。刺激部位:双侧的耳甲区(耳甲腔及耳甲艇)。操作方法:受试者选取坐位或侧卧位,治疗前以医用乙醇常规消毒。受试者将治疗仪耳夹夹持在耳甲处,疏密波,以脉冲频率4/20 Hz(疏波频率4 Hz,密波频率20 Hz),波宽 ≤ 1 ms,电流以1 mA开始逐渐增加,直到刺激强度以可耐受而不产生疼痛感为适。每次治疗30 min,每日2次,每周治疗5 d,连续治疗8周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

本研究以HAMD-17量表为主要疗效指标,静息态fMRI为次要指标,通过治疗前后HAMD-17量表评估耳甲电针抗抑郁的疗效,运用ALFF分析患者治疗前后静息态fMRI数据,观察耳甲电针对抑郁症患者脑神经自发活动的调节。

3.2 功能磁共振数据采集

本研究采用德国Siemens公司的Skyra3.0T超导型磁共振扫描仪扫描并采集血氧水平依赖信号(BOLD)图像,使用20通道矩阵头项线圈固定,以海绵垫等软物固定受试者头部两侧,并叮嘱其在扫描过程中保持安静、清醒状态。扫描参数:FOV = 210 mm,矩阵 = 64 × 64,层厚 = 3.0 mm,层数 = 32,重复时间(repetition

表1 治疗前后HAMD量表评分比较

	例数	治疗前($\bar{x} \pm s$)	治疗后($\bar{x} \pm s$)	P值
轻度	8	13.25 ± 2.87	4.50 ± 1.77	0.0001
中度	12	20.25 ± 1.91	5.58 ± 3.34	

time, TR) = 2500 ms, 回波时间(echo time, TE) = 30 ms, 翻转角度(flip) = 90°, 分辨率(voxel size) = 3.0 × 3.0 × 3.0 mm, 采集时间点 = 200, 扫描时间 = 7 min。

3.3 数据预处理

图像预处理采用DPABI软件, 步骤如下: 首先将DICOM格式的扫描图像转化成NIFTI的格式, 之后剔除前10个时间点的数据以排除扫描仪器或存在BOLD信号的不稳定因素, 再行时间层校正以保证每层扫描的时间一致, 接着校正头动, 通过观察 x 、 y 、 z 方向的平移和旋转, 确保所有数据在-1.5~1.5之间, 否则将重新扫描或被剔除。随后的空间标准化将大脑图像调整到3.0 × 3.0 × 3.0 mm³的大小, 后做高斯平滑以提高信噪比。

3.4 统计学分析

3.4.1 汉密尔顿抑郁(HAMD)量表评分

采用SPSS20.0统计软件进行统计分析评价治疗前后的疗效。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料服从正态分布时应用“配对样本 t 检验”, 不符合正态分布则使用“秩和检验”。定义 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为有统计学意义。

3.4.2 低频振幅(ALFF)分析

首先将采集的图像进行去除线性漂移。经过0.01~0.08 Hz的滤波后所得的数据将通过快速傅里叶转换后成为功率谱。之后计算功率谱的平方根, 提取0.01~0.08 Hz频段内的ALFF值。将ALFF值除以全脑所有体素, 以取得标准化的ALFF值(mALFF)。最后, 使用“配对样本 t 检验”对治疗前后的数据进行比较, 经AlphaSim校正后, 以 $P < 0.05$, 体素 > 10 , 表明存在相关脑区ALFF值的变化。

4 结果

4.1 临床疗效

经耳甲电针治疗8周后, 患者的HAMD-17评分显著降低, 治疗前后的差异具有统计学意义($P < 0.01$)(表1)。

4.2 ALFF分析结果

采用ALFF方法对抑郁症患者耳甲电针治疗前后

表2 耳甲电针治疗后患者脑ALFF值变化的脑区

脑区	半球	坐标			体素
		x	y	z	
颞下回	左	-39	-3	-39	33
海马	右	27	-21	-6	14
楔前叶	左	3	-57	15	42
楔前叶	右				51
距状裂周围皮质	左				34
距状裂周围皮质	右				13
后扣带回	左				12
丘脑	右	15	-18	9	13

静息态数据进行分析, 经耳甲电针治疗后, 左颞叶下回ALFF值升高, 而右侧海马、楔前叶、距状裂周围皮质、左侧后扣带回和右侧丘脑ALFF值降低(表2, 图1)。

4.3 安全性评价

本研究的治疗过程中, 部分患者因治疗的刺激强度导致治疗部位(耳甲部及耳艇部)出现压痛感, 但未出现任何不良反应, 后经自行调节刺激舒适度后持续接受治疗。

5 讨论

抑郁症在中医中属“郁证”、“百合病”、“脏躁”、“梅核气”、“癰证”等范畴。《黄帝内经》中载“郁证”是由司运之气太过或不及所致, 以广义之“郁”概之; 后世医家集临床经验发现情志失畅及心理因素也可形成郁证, 称之为狭义之“郁”。目前临床上常见的郁证多由后者所致, 证型包括肝气郁结、心脾两虚、肝郁脾虚、肝肾阴虚、痰气郁结、脾肾两虚等^[18]。盖“郁证”多起于情志失条达, 又经云“肝者, 魂之居也”, 故其总病机为肝郁气滞, 神魂失守。

现代医学已然证实抑郁的发作与脑神经自发动失调相关, 尤其与默认网络(Default Mode Network, DMN)失衡最为密切^[19-20]。DMN是在大脑处于清醒但无任务的静息态下被激活, 而在任务态下则呈负激活^[21]。楔前叶和后扣带回是DMN的核心节点, 前者主要参与自省、自我反思、回忆、规划未来等自我反应性的思维活动^[22], 后者则涉及了情绪加工处理、认知与情景记忆^[23]。研究显示双向情感障碍I型患者的后扣带回与楔前叶的神经自发动活动明显增高^[24], 说明当脑区神经活动过度代偿时可诱发抑郁症^[25]。因此, 当楔前叶和后扣带回受损时, DD患者可表现为过度自我关

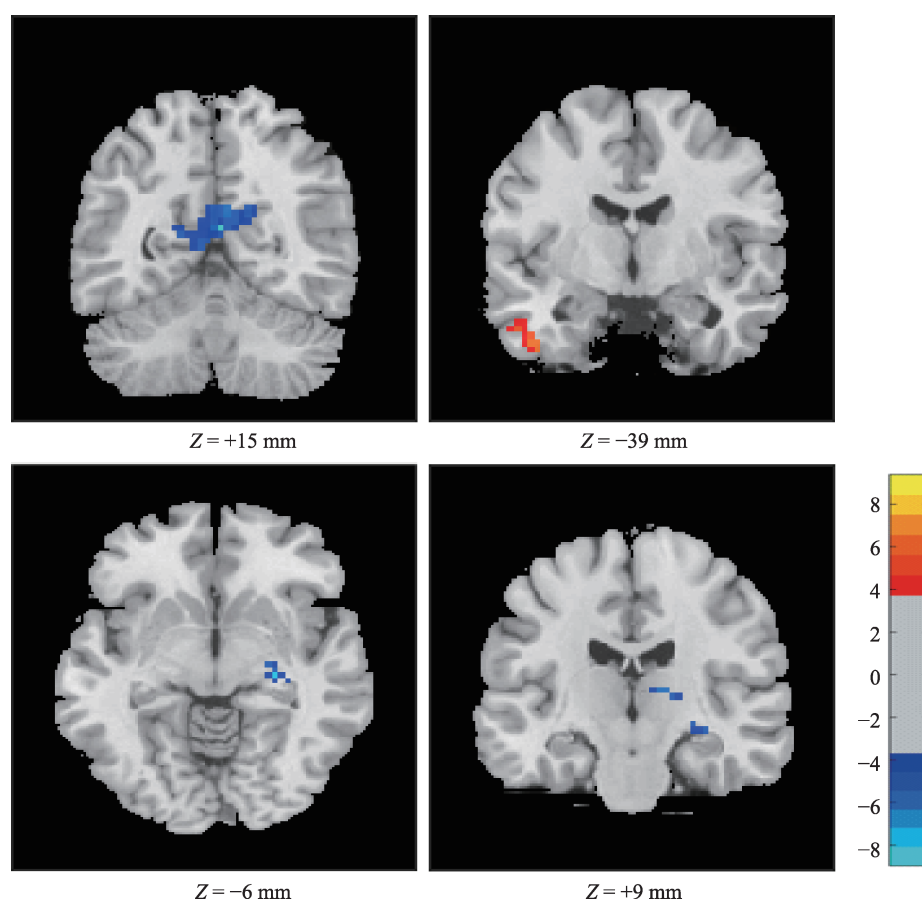


图1 耳甲电针治疗后脑区ALFF值的变化

注:红色代表ALFF值升高区域,蓝色代表ALFF值降低区域

注、注意力难以集中、内疚及有罪恶感。本研究结果显示,DD患者治疗后的楔前叶和左后扣带回ALFF值降低,提示调节DMN的过度代偿反应可能是耳甲电针治疗DD的重要机制。

丘脑与海马涉及分析、调节情绪、学习、记忆等高级神经活动^[26]。研究显示,DD患者的丘脑与海马可发生器质性病变,且与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的生化调节机制有关^[27],促使DD患者情绪失控、记忆力减退和反应迟钝。有学者发现DD患者的丘脑、海马和后扣带回之间具有较强的功能连接,与抑郁程度呈正相关^[28-29]。此外,经治疗后,左颞下回的ALFF值升高。颞下回对记忆有重要的影响^[30],因此,该脑区的失调可导致DD患者出现认知障碍。本研究的结果与既往研究成果一致^[31-32],本研究的结果表明,耳甲电针治疗后,患者右侧丘脑、海马的ALFF值下降,左颞下回的ALFF值升高,说明耳甲电针治疗DD的机制涉及人脑情绪回路和认知相关脑区。

大脑距状沟上下的枕叶皮质区是视觉信息接收、整合的重要脑区。因此,当距状裂周围皮质受损时,DD患者可出现睡眠障碍或面部表情管理异常等症^[33-34]。本研究结果显示,经耳甲电针治疗后,患者距状裂周围皮质的ALFF值下降,说明耳甲电针可调节视觉相关皮质的神经元自发活动,改善患者的睡眠障碍,从而进一步改善患者的抑郁症状。

综上所述,耳甲电针可有效治疗轻中度抑郁症,其疗效机制可能涉及人脑默认网络、情绪回路、认知和视觉相关皮质的神经元自发活动的调制,尤其重在调节DMN的过度代偿反应。当然,本研究也存在局限性。首先,本研究缺乏健康对照组,因此尚未能肯定耳甲电针对上述脑区确切的调节效应。其次,本研究的样本量少易使结果产生偏颇。因此,在未来的研究中应考量以上因素并改善其不足,以更深入了解耳甲电针治疗DD的脑机制,对耳甲电针疗法提出更具信服力的科学依据。

参考文献

- Loula R, Monteiro L H A. An individual-based model for predicting the prevalence of depression. *Ecol Complex*, 2019, 38: 168–172.
- James S L, Abate D, Abate K H, *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 2018, 392: 1736–1788.
- Petter V, Philippa F, Clare R. Homeopathy in the treatment of depression: a systematic review. *Eur J Integr Med*, 2018, 22: 22–36.
- 高强, 王一浩, 林景峰, 等. 基于复杂系统熵方法的抑郁症中医综合调理方案的文献研究. *现代中医临床*, 2018, 25(1): 30–34.
- Ng C H, Kato T, Han C, *et al.* Definition of treatment-resistant depression – Asia Pacific perspectives. *J Affect Disorders*, 2019, 245: 626–636.
- Malek B, Angela M, Thomas E S. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharm*, 2010, 30(3): 273–281.
- Charles B N, Helen S M, Scott E K. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(7): 1345–1355.
- 张琪, 王滨. 抑郁症功能磁共振成像脑网络研究进展. *磁共振成像*, 2018, 9(4): 289–293.
- 王洪峰, 赵越, 黄海鹏, 等. 基于功能性磁共振成像技术的针灸治疗抑郁症中枢机制研究进展. *长春中医药大学学报*, 2018, 34(1): 198–200.
- Zhang X C, Di X, Lei H, *et al.* Imbalanced spontaneous brain activity in orbitofrontal-insular circuits in individuals with cognitive vulnerability to depression. *J Affect Disorders*, 2016, 198: 56–63.
- Egorova N, Veldsman M, Cumming T, *et al.* Fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF) in post-stroke depression. *NeuroImage: Clinical*, 2017, 16: 116–124.
- Fang J L, Egorova N, Rong P J, *et al.* Early cortical biomarkers of longitudinal transcutaneous vagus nerve stimulation treatment success in depression. *Neuroimage*, 2017, 14: 105–111.
- Tu Y H, Fang J L, Cao J, *et al.* A distinct biomarker of continuous transcutaneous vagus nerve stimulation treatment in major depressive disorder. *Brain Stimul*, 2018, 11(3): 501–508.
- Fang J L, Rong P J, Hong Y, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder. *Biol Psychiat*, 2016, 79: 266–273.
- Biswal B, Yetkin F Z, Haughton V M, *et al.* Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4): 537–541.
- Lu H, Zuo Y, Gu H, *et al.* Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(46): 18265–18269.
- 龙玉, 刘波, 刘岷, 等. 静息态功能磁共振评价针刺足三里穴后效应. *中国医学影像技术*, 2009, 25(3): 373–376.
- 章洪流, 王天芳, 郭文, 等. 抑郁症中医证型的近10年文献分析. *北京中医药大学学报*, 2005(3): 79–81.
- Yi S L, Barcha D M, Price J L, *et al.* The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(6): 1942–1947.
- Samantha J B, Charmaine D, Stefan D, *et al.* Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav R*, 2009, 33(3): 279–296.
- Raichle M, Macleod A, Snyder A, *et al.* Inaugural article: a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Science*, 2001, 98(2): 676–682.
- Sheline Y I, Price J L, Yan Z Z, *et al.* Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(24): 11020–11025.
- Wing T T, Dirk D R, Tomas M, *et al.* The role of the dorsal Anterior Cingulate Cortex (dACC) in a cognitive and emotional counting Stroop task: Two cases. *Restor Neurol Neuros*, 2017, 35(3): 333–345.
- 邹文锦, 邓文皓, 林鄞, 等. 双相情感障碍 I 型早期阶段青年患者静息态低频振幅研究. *中国医学影像技术*, 2015, 31(7): 976–980.
- Tao H, Guo S, Ge T, *et al.* Depression uncouples brain hate circuit. *Mol Psychiatr*, 2013, 18: 101–111.
- 张艳美. 慢性应激、大脑损害与抑郁症. *国外医学精神病学分册*, 2001, 28(2): 105–109.
- Tiffany C H, Colm G C, Eva H B, *et al.* Emotion-dependent functional connectivity of the default mode network in adolescent depression. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(9): 635–646.
- 李净, 赵冰, 王希林. 女性抑郁障碍患者静息态默认网络相关脑区脑功能连接的探究. *中国全科医学*, 2018, 21(6): 648–653.
- 黄凤, 荣培晶, 王宏才, 等. 耳甲迷走神经刺激干预35例糖尿病受损患者临床观察. *中华中医药杂志*, 2012, 12: 2185–2186.
- 谭赛, 方继良, 黄世敬, 等. 开心解郁方治疗血管性抑郁症脑机制fMRI初步研究. *中国中西医结合影像学杂志*, 2017, 15(3): 261–266+273.
- 李奕慧, 刘小珍, 刘迎军, 等. 重度抑郁症患者任务态和静息态脑功能磁共振成像研究. *中国临床心理学杂志*, 2017, 25(3): 393–399, 405.
- 汪莹, 李学智, 吕发金, 等. 疏肝健脾针刺法治疗抑郁障碍的脑功能磁共振研究. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(9): 1611–1614+1821.
- Simon A S, Wissam E H, Tim D, *et al.* Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: A functional magnetic resonance imaging study. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(14): 894–902.
- Helen S M. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest*, 2009, 119(4): 717–725.

Amplitude of Low Frequency-Fluctuation (ALFF) Analysis: Alteration of Spontaneous Brain Activity in Depression Disorder by Electro-Auricular Acupuncture Therapy

Chen Huiyun¹, Zhao Bin², Zhang Lei³, Chao Jiudong³, Chen Dan¹,
Zhao Peihan¹, Wang Zhaoyang¹, Rong Peijing²

(1. School of Acupuncture-moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of spontaneous brain activity in depression disorder's patients after the treatment of electro-auricular acupuncture by using Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) and amplitude of low frequency-fluctuation (ALFF) analysis. Methods A total of 20 mild and moderate depressive patients underwent eight weeks of electro-acupuncture therapy. Patients were assessed by Hamilton Depression Scale (HAMD-17) analysis and BOLD-fMRI scan before and after the treatment. Both HAMD-17 score and BOLD-fMRI results were used to evaluate the efficiency of electro-acupuncture therapy as an antidepressant. Furthermore, the ALFF method was used to probe into the regulation of spontaneous brain activity by the electro-acupuncture therapy. Results After the treatment, patients' HAMD-17 score were reduced. Patients experienced a higher ALFF value in left inferior temporal gyrus, lower ALFF value in the right hippocampus, precuneus, peritalus cortex, left posterior cingulate gyrus and the right thalamus after the treatment. Conclusion Electro-auricular acupuncture shown efficacy in remission of depression disorder. We believe that the regulation in spontaneous activity of default mode network, emotional circuit as well as cortex relevant to cognitive and visual is the key mechanism of electro-auricular acupuncture.

Keywords: Electro-auricular acupuncture, Depressive disorder, BOLD-fMRI, ALFF, Brain mechanism

(责任编辑: 周阿剑, 责任译审: 邹建华)