

# 电针刺激迷走神经对青少年抑郁症患者炎症因子表达水平的影响

杨超 杨晓莹 张莉 王媛 王艳 杨萍

830002 乌鲁木齐市第四人民医院儿少精神科(杨超、杨晓莹、张莉、王媛、王艳);410007 长沙, 湖南省脑科医院精神科(杨萍)

通信作者: 杨萍, Email: cuteping12384@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.010

**【摘要】目的** 探讨电针刺激迷走神经对青少年抑郁症患者临床疗效及炎症因子表达水平的影响。**方法** 纳入78例青少年抑郁患者,随机分为试验组(电针刺激迷走神经+舍曲林,40例)和对照组(舍曲林,38例),分别在治疗前及治疗4周后进行评估。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)、HAMD-17进行疗效评估,ELISA方法检测IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-2炎症因子表达水平。**结果** 治疗4周后试验组有效率80.0%(32/40),对照组有效率57.9%(22/38),差异有统计学意义( $\chi^2=4.470, P=0.034$ );两组PANSS阴性因子、一般精神病理及总分、HAMD-17总分较其治疗前均有所下降( $P < 0.05$ );且试验组PANSS一般精神病理及总分、HAMD-17总分低于对照组( $P < 0.05$ )。试验组IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-2较治疗前、对照组治疗后均明显降低( $P < 0.05$ )。**结论** 电针刺激迷走神经对青少年抑郁症状有改善作用,可能与降低炎症因子水平有关。

**【关键词】** 抑郁症; 青少年; 电针; 迷走神经; 炎症因子

**基金项目:** 乌鲁木齐市卫生计生委科技计划项目(201822); 湖南省科技创新计划项目(2017SK50313)

**Effect of vagus nerve stimulation by electroacupuncture on the expression level of inflammatory factors in adolescent depression patients** Yang Chao, Yang Xiaoying, Zhang Li, Wang Yuan, Wang Yan, Yang Ping  
Pediatric Psychiatry Department, Urumchi Fourth People's Hospital, Urumchi 830002, China (Yang C, Yang XY, Zhang L, Wang Y, Wang Y); Psychiatry Department, Hu'nan Brain Hospital, Changsha 410007, China (Yang P)

Corresponding author: Yang Ping, Email: cuteping12384@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the effects of vagus nerve stimulation by electroacupuncture on clinical efficacy and expression level of inflammatory factors in adolescent depression patients. **Methods** A total of 78 adolescent depression patients were randomly divided into experimental (vagus nerve stimulation by electroacupuncture + Sertraline,  $n=40$ ) and control group (Sertraline,  $n=38$ ). All the patients were evaluated at the baseline and 4 weeks after treatment. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Hamilton Depression Scale (HAMD-17) were applied to evaluate efficacy. ELISA was used to detect the expression level of IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2. **Results** The effective rate of the experimental group was 80.0% (32/40), and that of the control group was 57.9% (22/38). The difference was statistically significant ( $\chi^2=4.470, P=0.034$ ). The negative factor, the general psychopathology and the total score of PANSS and the total score of HAMD-17 of the 2 groups all decreased than before treatment ( $P < 0.05$ ). The general psychopathology and the total score of PANSS and the total score of HAMD-17 of the experimental group were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2 of the experimental group decreased than before the treatment and those of the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Vagus nerve stimulation by electroacupuncture can improve depressive symptoms in adolescents, possibly by reducing the level of inflammatory factors.

**【Key words】** Depression; Adolescent; Electroacupuncture; Vagus nerve; Inflammatory factors

**Fund programs:** Science and Technology Foundation of Urumchi Health and Family Planning Commission (201822); Science and Technology Innovation Foundation of Hu'nan Province (2017SK50313)

青少年抑郁症是一种发生于青少年的情绪障碍性疾病,近20年来受到了越来越多的关注<sup>[1]</sup>。流行

病学调查发现,10 123名13~18岁美国青少年情绪障碍发病率为14.3%<sup>[2]</sup>,我国儿童青少年抑郁症状

总检出率为14.81%<sup>[3]</sup>。研究显示,早发抑郁症较晚发抑郁症具有更长的病程、严重的自杀企图、较多的童年创伤和抑郁症家族史等临床特征<sup>[4-5]</sup>。青少年时期抑郁障碍高发病率及治疗难度亟需我们寻找安全可靠的治疗方法。青少年往往对于药物治疗较为棘手。研究显示,电针刺刺激迷走神经可明显缓解抑郁症状,且无不良反应<sup>[6]</sup>,故本研究拟使用电针刺刺激迷走神经治疗青少年抑郁症患者,通过心理评估及临床疗效观察其抑郁症状改善程度,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-2炎症因子表达水平,探讨电针刺刺激迷走神经治疗青少年抑郁症作用机制。

### 一、对象与方法

1.研究对象:收集2016年12月—2017年12月就诊于乌鲁木齐市第四人民医院住院的青少年抑郁症患者为研究对象。纳入标准:年龄13~18岁;符合ICD-10诊断的抑郁发作的患者;17项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale 17, HAMD-17)评分>17分。排除标准:合并精神症状的抑郁发作患者(PANSS阳性症状评分 $\geq$ 22分);合并精神发育迟滞;脑器质性精神障碍;物质依赖或酒依赖;有严重躯体疾病或躯体残疾;既往进行电休克治疗者;有自杀行为;近半年内参加过其他临床试验者。剔除标准:研究过程中采用其他治疗手段而影响治疗效果评估者,包括抗精神病性症状药物。

本研究经乌鲁木齐市第四人民医院伦理委员会批准,所有患者和家属均签署知情同意书。共纳入78例青少年抑郁患者,其中女性45例,占57.7%;平均15岁,平均病程为9.6个月,51例(65.4%)患者接受过抗抑郁治疗,基线HAMD-17分值为(19.44 $\pm$ 1.30)分。所有患者心理评估、临床疗效及血清检测均在住院期间完成。

采用随机数字表法分为试验组和对照组。试验组40例,男18例,女22例,年龄13~18岁,合并精神症状者5例;对照组38例,男15例,女23例,年龄13~18岁,合并精神症状者4例。两组患者的一般资料比较见表1。两组患者性别、年龄、病程、发作次数相比差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。试验组既往接受抗抑郁治疗者26例,15例有效,对照组接受抗抑郁治疗者25例,14例有效( $\chi^2=0.015$ ,  $P=0.903$ )。

2.干预方法:两组患者均接受舍曲林片(辉瑞制药, x16072)治疗,100 mg, 1次/d,晨服。4周为1疗程。试验组在此基础上进行电针治疗:电针仪为康岭G91-D。应用电针入耳甲庭前端与外耳道出口中心垂直点的迷走神经耳前穿支。将电极一端连接2支

表1 两组患者的一般资料比较

项目	试验组(n=40)	对照组(n=38)	t/ $\chi^2$ /Z值	P值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	15.15 $\pm$ 2.39	15.57 $\pm$ 2.86	-0.530	0.490
女性(例, %)	22(55.0)	23(60.5)	-0.244	0.621
病程(月, $\bar{x}\pm s$ )	9.37 $\pm$ 4.19	9.83 $\pm$ 3.92	0.863	0.355
发作次数[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	2(1, 2)	2(1, 2)	-0.120	0.905
合并精神症状者(例, %)	5(12.5)	4(10.5)	0.074	0.705

耳针,另一端连接电针仪。刺激参数:电量分为低、中、高三档,以受试者适宜为度。每周12次,2次/d,4周为一个疗程。

3.量表评估:收集详细病例资料,采用单盲法观察病例。所有患者于治疗前及治疗4周采用阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)<sup>[7]</sup>、HAMD-17<sup>[8]</sup>进行评估。评定人员均为一名精神科主治医师进行,一名副主任医师进行复核。对评定工具和诊断标准一致性检验的Kappa值为0.87~1.0( $P<0.01$ )。采用PANSS对患者进行症状评分,评分越高,症状越重。包括30个基本条目,其中阳性和阴性症状各7个条目,一般精神病理症状16条,每个条目均为7级评分,组成3个分量表:阳性、阴性和一般精神病理量表。HAMD-17用于反映受试者抑郁状态有关症状及其严重程度和变化。共分为17个项目,采用0~4分的5级评分法。结果判定的标准为:0~8分,没有抑郁症状;9~17分,轻度;17~24分,中度;24~35分,严重。采用HAMD-17减分率来评定疗效,减分率=(治疗前值-随访值)/治疗前值 $\times$ 100%。减分率 $\geq$ 50%为有效(包括痊愈+有效);减分率 $<$ 50%为无效。有效率=有效人数/总人数 $\times$ 100%。

4.炎症因子水平测定:分别于治疗前及治疗4周后采集晨起空腹静脉全血5 ml,室温静置1 h,4 $^{\circ}$ C条件下4 000 r/min离心10 min,有效离心半径15 cm,分离血清,-80 $^{\circ}$ C保存。酶标仪为瑞士Sunrise(F50),超声仪为宁波新芝(JY92-IIN),试剂盒为上海哈灵试剂,各项操作严格按试剂盒说明书进行。采用ELISA测定IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-2共4种炎症因子。

5.统计学方法:用SPSS 23.0统计软件包进行统计学处理,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 二、结果

1.两组患者治疗前后PANSS、HAMD-17评分及疗效比较:见表2。两组治疗前患者PANSS各因子分及总分、HAMD-17总分差异均无统计学意义;治

疗4周后,两组PANSS阴性因子、一般精神病理及总分、HAMD-17总分较其治疗前均有所下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 试验组PANSS一般精神病理及总分、HAMD-17总分下降更为明显,与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组有效率为80.0%(32/40),明显高于对照组的57.9%(22/38),两组间差异有统计学意义( $\chi^2=4.470, P=0.034$ )。

2. 两组患者治疗前后炎性因子水平比较:见表3。治疗前两组炎性因子水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后4周试验组IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-2较治疗前及对照组治疗后明显降低( $P < 0.05$ ),对照组仅IL-1 $\alpha$ 水平低于治疗前( $P < 0.05$ )。

**讨论** 青少年抑郁症状具有发作期更长、发作次数更多、复发率高、病程慢性化和致残率高等特点<sup>[9]</sup>,会影响青少年心理社会功能的正常发展,并可能造成终生损害<sup>[10]</sup>。目前用于青少年抑郁症的

抗抑郁药太少<sup>[11]</sup>,从成年的人或动物发展起来的药物治疗模式,对儿童和青少年不一定有效<sup>[12]</sup>。有研究发现青少年因药物代谢快<sup>[13]</sup>,往往需要高于成人剂量缓解抑郁症状,但同时给患者带来更多药物不良反应,因此,急需寻找安全可靠的治疗方法。

抑郁症发病机制不详,研究发现抑郁发病都伴随单胺类神经递质、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调、神经营养因子和炎症反应等生物学机制<sup>[14]</sup>。Maes等<sup>[15]</sup>在1999年提出了抑郁症的炎症反应学说,认为抑郁症可看作是一种精神神经免疫性失调,其发病与炎症反应系统激活有关。机体通过释放炎症细胞因子导致外周免疫激活,进而引起神经内分泌以及免疫系统功能紊乱,导致了抑郁症的发生<sup>[16]</sup>。有学者均发现青少年抑郁症患者IL-1、TNF- $\alpha$ 等细胞因子水平较健康青少年明显升高<sup>[17]</sup>。那么是否可以从炎症角度对青少年抑郁症患者进行治疗?

表2 两组患者治疗前后PANSS、HAMD-17评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PANSS				HAMD-17
		阳性症状	阴性症状	一般精神病理	总分	
试验组	40					
治疗前		16.11 $\pm$ 6.87	20.34 $\pm$ 6.32	32.22 $\pm$ 8.09	70.11 $\pm$ 13.28	19.58 $\pm$ 1.45
治疗后		13.02 $\pm$ 4.67	12.16 $\pm$ 5.01	13.65 $\pm$ 4.31	35.09 $\pm$ 9.08	8.43 $\pm$ 2.76
$t_1$ 值		2.091	6.317	9.407	19.287	10.038
$P_1$ 值		0.098	0.015	0.003	0.000	0.001
对照组	38					
治疗前		15.98 $\pm$ 3.67	21.54 $\pm$ 7.08	31.87 $\pm$ 7.32	69.08 $\pm$ 14.53	19.30 $\pm$ 1.14
治疗后		14.76 $\pm$ 3.98	15.76 $\pm$ 6.09	18.68 $\pm$ 3.98	42.65 $\pm$ 10.95	12.76 $\pm$ 5.87
$t_2$ 值		1.453	4.154	7.086	9.356	6.954
$P_2$ 值		0.165	0.039	0.011	0.003	0.018
$t_3$ 值		-1.547	-2.412	-3.061	-3.186	-3.367
$P_3$ 值		0.143	0.081	0.045	0.041	0.035

注:  $t_1$ 为试验组治疗前与治疗后比较,  $t_2$ 为对照组治疗前与治疗后比较,  $t_3$ 为治疗后试验组与对照组比较

表3 两组患者治疗前后炎性因子水平比较(ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-1 $\alpha$	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-2
试验组	40				
治疗前		64.56 $\pm$ 11.67	35.65 $\pm$ 11.67	16.87 $\pm$ 6.65	7.43 $\pm$ 2.76
治疗后		41.33 $\pm$ 8.67	25.54 $\pm$ 8.32	8.67 $\pm$ 5.08	3.85 $\pm$ 1.83
$t_1$ 值		5.876	7.341	8.765	6.543
$P_1$ 值		0.019	0.008	0.004	0.009
对照组	38				
治疗前		63.43 $\pm$ 12.43	36.04 $\pm$ 10.98	16.66 $\pm$ 7.64	7.96 $\pm$ 3.97
治疗后		50.33 $\pm$ 9.75	33.08 $\pm$ 9.88	14.08 $\pm$ 6.91	6.11 $\pm$ 2.18
$t_2$ 值		3.054	2.154	1.965	1.564
$P_2$ 值		0.043	0.081	0.093	0.181
$t_3$ 值		-3.128	-4.531	-5.198	-3.011
$P_3$ 值		0.039	0.021	0.012	0.044

注:  $t_1$ 为试验组治疗前与治疗后比较,  $t_2$ 为对照组治疗前与治疗后比较,  $t_3$ 为治疗后试验组与对照组比较

近年多项研究证实,电针刺刺激迷走神经明显抑制缺血-再灌注等疾病所致的炎性反应<sup>[18]</sup>。可能是通过激活“胆碱能抗炎通路”,减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎细胞因子的释放<sup>[19]</sup>。本研究发现试验组治疗 4 周后有效率明显高于对照组;虽然入组患者 PANSS 阴性因子、一般精神病理及总分、HAMD-17 总分较其治疗前均有所下降,但试验组下降更为明显,且 PANSS 一般精神病理及总分、HAMD-17 总分低于对照组,说明电针刺刺激迷走神经是有一定的抗抑郁作用。ELISA 检测结果显示试验组 IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-2 较治疗前、对照组治疗后明显降低,说明电针刺刺激迷走神经治疗青少年抑郁患者与降低炎性因子表达水平有关。而对照组仅 IL-1 $\alpha$  水平低于治疗前,可能与舍曲林作用机制及观察时间短有关。

本研究涉及伦理要求,未设置电针刺刺激迷走神经组,需要进行动物实验进行下一步验证研究。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究的实施与可行性分析、撰写论文为杨超,技术操作为杨晓莹,病例筛选及入组为张莉,结果的分析与解释为王媛、王艳,文章的构思与设计、负责文章的质量控制及审校为杨萍

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Dawson RS. Depression in Children and Adolescents: The Pediatrician at the Front Lines[J]. *Pediatr Ann*, 2018, 47(7): e261-e265. DOI: 10.3928/19382359-20180618-01.
- [ 2 ] Merikangas KR, He JP, Burstein M, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A)[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 49(10): 980-989. DOI: 10.1016/j.jaac.2010.05.017.
- [ 3 ] 王熙,孙莹,安静,等.中国儿童青少年抑郁症状性别差异的流行病学调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(9): 893-896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.09.008.  
Wang X, Sun Y, An J, et al. Gender difference on depressive symptoms among Chinese children and adolescents[J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34(9): 893-896.
- [ 4 ] Mall S, Mortier P, Taljaard L, et al. The relationship between childhood adversity, recent stressors, and depression in college students attending a South African university[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 63. DOI: 10.1186/s12888-017-1583-9.
- [ 5 ] Bilsky SA, Cole DA, Dukewich TL, et al. Does supportive parenting mitigate the longitudinal effects of peer victimization on depressive thoughts and symptoms in children[J]. *J Abnorm Psychol*, 2013, 122(2): 406-419. DOI: 10.1037/a0032501.
- [ 6 ] 徐文炜,李金香,蔡燕,等.电针刺刺激耳迷走神经对老年抑郁症的辅助治疗[J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(3): 198-200.  
Xu WW, Li JX, Cai Y, et al. Study of vagus nerve in ear electronic acupuncture stimulation for senior patients with treatment-resistant major depressive[J]. *J Chin Psychiatry*, 2009, 19(3): 198-200.
- [ 7 ] 汪向东,王希林,马弘.心理卫生评定量表手册(增订版)[M].北京:中国心理卫生杂志社,1999:239-247.
- [ 8 ] 吴丹萍,苑成梅,王宇,等.早年情感创伤对轻症抑郁患者团体认知行为治疗效果的影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(2): 103-106. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.02.007.  
Wu DP, Yuan CM, Wang Y, et al. Influence of early emotional trauma on treatment effect of group cognitive behavior therapy in mild depression patients[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(2): 103-106.
- [ 9 ] Rice F, Riglin L, Lomax T, et al. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles[J]. *J Affect Disord*, 2019, 243: 175-181. DOI: 10.1016/j.jad.2018.09.015.
- [ 10 ] Pan F, Li D, Wang X, et al. Neuronavigation-guided high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depressive adolescents with suicidal ideation: a case series[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 2675-2679. DOI: 10.2147/NDT.S176125.
- [ 11 ] Calarge CA, Mills JA, Janz KF, et al. Body Composition in Adolescents During Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(1).pii: e20163943. DOI: 10.1542/peds.2016-3943.
- [ 12 ] de Vries YA, de Jonge P, Kalverdiijk L, et al. Poor guideline adherence in the initiation of antidepressant treatment in children and adolescents in the Netherlands: choice of antidepressant and dose[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 25(11): 1161-1170. DOI: 10.1007/s00787-016-0836-3.
- [ 13 ] Lee-Kelland R, Zehra S, Mappa P. Fluoxetine overdose in a teenager resulting in serotonin syndrome, seizure and delayed onset rhabdomyolysis[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018.
- [ 14 ] Fagundes CP, Brown RL, Chen MA, et al. Grief, depressive symptoms, and inflammation in the spousally bereaved[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 100: 190-197. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.006.
- [ 15 ] Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 461: 25-46. DOI: 10.1007/978-0-585-37970-8\_2.
- [ 16 ] Fan C, Song Q, Wang P, et al. Curcumin Protects Against Chronic Stress-induced Dysregulation of Neuroplasticity and Depression-like Behaviors via Suppressing IL-1 $\beta$  Pathway in Rats[J]. *Neuroscience*, 2018, 392: 92-106. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.028.
- [ 17 ] Oberste M, Großheinrich N, Wunram HL, et al. Effects of a 6-week, whole-body vibration strength-training on depression symptoms, endocrinological and neurobiological parameters in adolescent inpatients experiencing a major depressive episode (the "Balancing Vibrations Study"): study protocol for a randomized placebo-controlled trial[J]. *Trials*, 2018, 19(1): 347. DOI: 10.1186/s13063-018-2747-8.
- [ 18 ] Du MH, Luo HM, Hu S, et al. Electroacupuncture improves gut barrier dysfunction in prolonged hemorrhagic shock rats through vagus anti-inflammatory mechanism[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(36): 5988-5999. DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.5988.
- [ 19 ] Lim HD, Kim MH, Lee CY, et al. Anti-Inflammatory Effects of Acupuncture Stimulation via the Vagus Nerve[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151882. DOI: 10.1371/journal.pone.0151882.

(收稿日期:2018-11-03)

(本文编辑:戚红丹)