

穴位刺激调控法联合小剂量氯米帕明片治疗强迫症 81 例随机双盲临床研究

冯斌^{1*} 朱锐明² 徐方忠¹ 刘兰英¹ 陈炯¹ 吕洋洋³ 王佩蓉¹

(1. 浙江省立同德医院, 杭州市古翠路 234 号, 310012;

2. 浙江省义乌市中医医院; 3. 浙江中医药大学)

基金项目: 2008 年度中医药行业科研专项项目(200807030); 浙江省中医药科技计划项目(2007GA023)

* 通讯作者: fengbintd@yahoo.com.cn, (0571)89972003

[摘要] 目的 观察穴位刺激调控法合并小剂量氯米帕明片治疗强迫症的临床疗效。方法 将 160 例强迫症患者随机分为研究组 81 例和对照组 79 例, 两组均先经过药物清洗期 2 周后开始双盲治疗。研究组给予穴位刺激加行为疗法治疗, 每日 1 次, 每次 30 min, 每周 5 次, 并服用每片 12.5 mg 剂型的氯米帕明片; 对照组服用每片 25 mg 剂型的氯米帕明片并接受模拟穴位刺激调控法治疗。两组服药方法均为第 1 天 1 片, 以后每隔 1 天增加 1 片, 第 11 天增加至 6 片, 两组均治疗 12 周。治疗前后采用 Y-Brown 强迫症量表(Y-BOCS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、简明精神病量表(BPRS)、副反应量表(TESS)评定临床疗效和不良反应。结果 研究组痊愈率为 48.15%, 对照组为 30.38%; 研究组总有效率为 95.10%, 对照组为 87.30%, 两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后第 2、4、6、8、12 周 Y-BOCS 评分总分与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后第 4、6、8、12 周 Y-BOCS 评分总分与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组治疗 12 周后 Y-BOCS 强迫思维和强迫行为评分、HAMD、BPRS 量表评分与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$); 两组治疗后 Y-BOCS 强迫思维和强迫行为、HAMD 评分差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而 BPRS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 穴位刺激调控法合并小剂量氯米帕明片治疗强迫症临床疗效肯定, 且不良反应少。

[关键词] 氯米帕明; 穴位刺激调控法; 强迫症; Y-Brown 强迫症量表; 汉密尔顿抑郁量表; 简明精神病量表; 副反应量表

A Randomized Double-Blind Study on Acupuncture Point Regulatory-Control Combined with Clomipramine for Obsessive-Compulsive Disorders

FENG Bin¹, ZHU Ruiming², XU Fangzhong¹, LIU Lanying¹, CHEN Jiong¹, LV Yangyang³, WANG Peirong¹

(1. Zhejiang Provincial Tongde Hospital, Zhejiang Province 310012; 2. TCM Hospital of Yiwu City, Zhejiang Province; 3. Zhejiang Chinese Medical University)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of acupuncture point regulatory-control (APRC) combined with low-dose clomipramine for obsessive-compulsive disorders (OCD). **Methods** Totally 160 OCD patients were randomized into the study group and control group, with 81 and 79 in each. Both groups were given the double-blind treatment after 2-week wash-out period. The study group was given 30min APRC and behavioral therapy once daily, 5 times weekly and given clomipramine (12.5mg/tablet) orally. The control group was given clomipramine (25mg/tablet) orally and analog APRC. The medication method in both groups was: 1 tablet daily since the 1st day, then 1 tablet added every other day and increased to 6 tablets on the 11th day. Finally, the dose of clomipramine was 75 mg/d in the study group and 150 mg/d in the control group. Both groups were treated for 12 weeks. The therapeutic effect and adverse reactions were evaluated with Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), Hamilton Depression Scale (HAMD), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** The cure rate in the study group and control group was 48.15% and 30.38% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). The total effective rate of the study group and the control group was 95.10% and 87.30% respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). There were significant differences in the Y-BOCS scores between before and after treatment in both groups in the 2nd, 4th, 6th, 8th and 12th week of treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially in the study group in the 4th, 6th, 8th and 12th week of treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There were significant differences in the obsessions score and compulsions score of Y-BOCS, HAMD scores and BPRS scores between before and after treatment in both groups after 12 weeks of treatment ($P < 0.01$), especially in the obsessions score and compulsions score of Y-BOCS and HAMD scores in the study group ($P < 0.05$). **Conclusion** Comparing with clomipramine used singly, the combo therapy of APRC and low-dose clomipramine is more effective for OCD with fewer adverse reactions and good safety.

Keywords clomipramine; acupuncture point regulatory-control; obsessive-compulsive disorders; Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; Hamilton Depression Scale; Brief Psychiatric Rating Scale; Treatment Emergent Symptom Scale

强迫症是一组以强迫症状(主要包括强迫观念和强迫行为)为主要临床表现的神经症。美国强迫症的终生患病率为 1.9%~2.5%,是 15~44 岁人群常见第八大致残疾病^[1]。我们结合行为疗法与中医理论,创立了穴位刺激调控法^[2]治疗强迫症。行为疗法主要是暴露疗法,刺激的穴位主要是劳宫穴,两项技术同步进行,研究显示该方法治疗强迫症取得了一定的疗效^[2-7]。为进一步验证该疗法对强迫症的疗效,我们对穴位刺激调控法合并小剂量氯米帕明与单用氯米帕明的疗效进行了随机双盲对照研究,报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

符合世界卫生组织(WHO)的《精神和行为障碍分类》第 10 版(ICD-10)中的强迫症诊断标准^[8]。

1.2 纳入标准

①符合诊断标准;②年龄 16~65 岁;③Yale-Brown 强迫症量表(Y-BOCS)^[9]总分 ≥ 16 分,病程 ≥ 3 个月;④躯体和实验室检查正常(有轻微异常时由负责医师确定其是否可以入组);⑤患者有自知力并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①其他精神障碍的继发性强迫症状,如精神分裂症、抑郁症或恐怖症;②脑器质性疾病特别是基底节病的继发性强迫症状;③伴有严重心、肝、肾功能不全的强迫症患者;④患有心脏疾病者;⑤妊娠期妇女;⑥伴有窄角型青光眼者;⑦既往 3 年内有难治性强迫症病史记载者(至少 2 种抗强迫症药治疗至少 4 周,服用相当于氯米帕明 150 mg/d 仍无效);⑧有高度自杀危险者。

1.4 一般资料

选择浙江省立同德医院 2008 年 1 月至 2010 年 12 月病房及门诊的强迫症患者 160 例。采用 SAS 5.0 统计分析系统产生受试者所接受处理(研究组和对照组)的随机安排,全样本随机,即列出流水号为 001~160 所对应的治疗分配。研究组 81 例,男 34 例,女 47 例;文化程度:大专及以上 32 例,高中 36 例,初中 13 例;年龄 16~61 岁,平均(30.99 $\pm$ 12.01)岁;病程 3~360 个月,平均 66 个月;Y-BOCS 总分为(26.74 $\pm$ 5.11)分,Y-BOCS 强迫思维分量表(14.90 $\pm$ 2.52)分,Y-BOCS 强迫行为分量表(11.84 $\pm$ 4.60)分,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[10](19.21 $\pm$ 6.87)分,简明精神病量表(BPRS)^[11]

(30.54 $\pm$ 4.08)分。对照组 79 例,男 46 例,女 33 例;文化程度:大专及以上 32 例,高中 36 例,初中 11 例;年龄 16~58 岁,平均(31.41 $\pm$ 12.77)岁;病程 3~300 个月,平均 54 个月;Y-BOCS 总分为(26.16 $\pm$ 5.71)分,Y-BOCS 强迫思维分量表(15.03 $\pm$ 2.55)分,Y-BOCS 强迫行为分量表(11.14 $\pm$ 4.89)分,HAMD 量表(18.46 $\pm$ 3.88)分,BPRS 量表(30.76 $\pm$ 3.47)分。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

采用双盲法,即先由 1 名本院精神科主任医师或副主任医师对患者做出诊断后进入药物清洗期(此期间不服任何治疗强迫症的药物),然后由 1 名药剂师根据患者的随机编号分发 12.5 mg 剂型的氯米帕明片或 25 mg 剂型的氯米帕明片,同时由本院精神科主任医师或副主任医师进行穴位刺激调控法治疗或模拟穴位刺激调控法治疗。该药剂师不参与临床工作,不与患者发生任何联系。穴位刺激调控法治疗的操作由有行为疗法治疗经验的医师进行,且在治疗前告诉所有患者,穴位刺激调控法治疗的刺激感与疗效无关。临床疗效和量表评定由 1 名心理测验室医生专门负责。诊断医师、药剂师和临床评定医生间不交流患者的治疗情况。两组均先经过药物清洗期 2 周,再开始治疗。

穴位刺激调控法治疗:采用日本电子工业株式会社生产的 40~50 Hz 的低周频治疗仪,选双侧内关穴,用粘胶贴贴在穴位上,刺激的强度以患者能耐受的程度为准,一般为 3 或 4 档,同时由医生指导患者进行行为疗法(其关键是指导患者如何对抗强迫思维及强迫行为,必要时给患者提供相应的情景),每次 30 min,每天 1 次,每周 5 次。

模拟穴位刺激调控法:选双侧内关穴,用粘胶贴在穴位上,接低周频治疗仪输出线,但不通电。每日 1 次,每次 30 min,每周 5 次。

氯米帕明片(湖南洞庭药业股份有限公司,批号:090615);氯米帕明片分为每片 12.5 mg 及每片 25 mg 两种剂型,二者外观(颜色、形状、大小、包装)与口感完全相同。

研究组接受穴位刺激加行为疗法治疗并服用每片 12.5 mg 剂型的氯米帕明片,对照组服用每片 25 mg 剂型的氯米帕明片并接受模拟穴位刺激调控法治疗。两组均连续治疗 12 周。两组服药方法均

为:第 1 天 1 片,以后每隔 1 天增加 1 片,第 11 天增加至 6 片。即最终研究组氯米帕明的剂量达每天 75 mg,对照组氯米帕明的剂量达每天 150 mg。

2.2 观察指标与方法

于治疗前及治疗第 2 周、第 4 周、第 6 周、第 8 周、第 12 周对所有患者采用 Y-BOCS 量表评定疗效,治疗后以减分率[(初测分-再测分)/初测分×100%]作为疗效指标:减分率≥75%计为痊愈,50%减分率≤74%计为显效,25%减分率≤49%计为有效。同时记录 HAMD、BPRS 量表评分。采用治疗中需处理的副反应量表(TESS)^[12]记录不良反应。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据处理,采用意向性分析方法(ITT)分析疗效。计量资料比较用 *t* 检验,计数资料采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

研究组痊愈率为 48.15%(39/81),显效率为 34.57%(28/81),总有效率 95.10%(77/81);对照组痊愈率为 30.38%(24/79),显效率为 34.20%(27/79),总有效率 87.30%(69/79)。两组痊愈率及总有效率比较差异均有统计学意义($P<0.05$),研究组优于对照组。

3.2 两组治疗前后不同时间 Y-BOCS 评分总分比较

表 1 示,两组患者在治疗第 2、4、6、8、12 周 Y-BOCS 评分总分与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗第 2 周研究组 Y-BOCS 评分总分与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗第 6、8、12 周 Y-BOCS 评分总分与

对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.3 两组治疗前、治疗第 12 周各量表评分比较

表 2 示,两组治疗第 12 周 Y-BOCS 强迫思维分量表和强迫行为分量表、HAMD、BPRS 量表评分与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.01$);两组治疗第 12 周 Y-BOCS 强迫思维分量表和强迫行为分量表、HAMD 评分差异均有统计学意义($P<0.05$),而 BPRS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 安全性分析

对照组 79 例中 58 例出现不良反应(评分为 1 分 25 例,2 分 18 例,3 分 15 例),发生率为 73.41%。不良反应的主要症状为便秘(50.63%)、视力模糊(16.45%)、头晕(8.86%)等,不良反应与药物相关的可能性≥50%(TESS-II≥3)。研究组 81 例中 15 例出现不良反应(评分为 1 分 7 例,2 分 5 例,3 分 3 例),发生率为 18.51%。不良反应的主要症状为便秘(11.11%)、口干(3.70%)、出汗(3.70%)。两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗期间,对照组有 2 例出现实验室检查异常,其中 1 例为丙氨酸氨基转移酶(ALT)轻度增高,可能与药物有关。

4 讨论

《针灸甲乙经》中记载:“心惛惛而善惊恐,心悲,内关主之”。刺激内关穴有快速解除心悸、焦虑及养心安神的疗效。此外,从临床治疗的实践来看,选择上肢的穴位便于同时进行行为疗法,故选择手厥阴心包经的内关穴。而行为疗法又是当今世界上公认治疗强迫症有效的方法,但在采用行为疗法治疗强迫症患者时,患者常会出现较明显的焦虑、烦躁和恐

表 1 两组患者治疗前后 Y-BOCS 评分总分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗第 6 周	治疗第 8 周	治疗第 12 周
研究组	81	26.74±5.11	24.10±4.65*	18.43±5.28*	13.52±4.84***	10.25±3.98***	7.94±4.21***
对照组	79	26.16±5.71	24.38±5.63*	20.35±4.84*	16.47±4.55*	13.48±3.66*	11.08±4.23*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后同时间比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

表 2 两组患者治疗前、治疗第 12 周各量表评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	Y-BOCS 强迫思维	Y-BOCS 强迫动作	BPRS	HAMD
研究组	治疗前	81	14.90±2.52	11.84±4.60	30.54±4.08	19.21±6.87
	治疗第 12 周	81	4.65±2.36*#	3.02±2.51*#	19.56±1.45*	3.27±2.67*#
对照组	治疗前	79	15.03±2.55	11.14±4.89	30.76±3.47	18.46±3.88
	治疗第 12 周	79	6.77±2.51*	4.42±2.82*	20.01±1.67*	5.91±2.54*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗第 12 周比较,# $P<0.05$

惧,且疗效仍不满意。Skoog 等对 251 例强迫症患者平均随访 47 年,结果显示约 20% 的患者完全恢复,28% 的患者部分恢复,35% 的患者有所改善^[13]。穴位刺激调控法是在中医针灸与行为疗法的基础上发展起来的。行为疗法在操作时患者出现的焦虑、烦躁和恐惧,往往需要停下来,进行放松训练以缓解由行为疗法所带来的症状。而穴位刺激调控法则是将治疗与放松同步进行,快速达到行为疗法的目的,使强迫症患者的病情在较短的时间得以缓解,使痊愈率大为提高。本研究结果表明,研究组痊愈率为 48.15%,显效率为 34.57%,总效率为 95.10%。两组患者在治疗第 6 周起 Y-BOCS 评分的差异有显著性($P < 0.05$);从 Y-BOCS 强迫思维、强迫动作分量表、HAMD 量表在治疗第 12 周与治疗前减分值比较,研究组显著大于对照组($P < 0.01$),证实了穴位刺激调控法的有效性。

穴位刺激调控法治疗强迫症的作用机理尚不明,但其对机体的影响是多方面的。Steriade M 等发现 30~40 Hz 的电刺激,与大脑皮层的自发电波是同步的^[14]。吴鑒桢等^[15]选择了内关穴、合谷穴,采用穴位电刺激的方法,当采用 2 Hz 的电刺激时,脑内神经释放的内啡肽、脑啡肽含量增加帮助吸毒患者戒除了毒瘾。在本研究中采用 40~50 Hz 电流的穴位刺激,是否也导致了某种神经介质的变化,有待进一步研究。

国际上常用的针刺盲法对照研究,主要有针刺穴位与非穴位的对照、刺入与不刺入皮肤的空白对照几种^[16]。本研究采用穴位刺激但不通电的方法来模拟穴位刺激调控法,与接受穴位刺激调控法的患者获得完全一样的心理暗示,以排除穴位刺激调控法的非特异性作用。此外,加大样本量并延长治疗时间,可能会使穴位刺激调控法合并小剂量氯米帕明片的疗效优势更加明显。

氯米帕明是治疗强迫症的金标准^[17],常用剂量为 100~150 mg/d,常用最大剂量为 250 mg/d,故对照组选用的剂量为 150 mg/d。但该药不良反应偏大,因而采用穴位刺激调控法合并低剂量的氯米帕明片,即 75 mg/d 的氯米帕明片作为研究组。本研究的结果显示,研究组疗效优于对照组。提示穴位刺激调控法合并小剂量氯米帕明的疗效肯定、副作用小,安全性好。

参考文献

[1] Anat A, Alzbeta JW, Joseph Z. Pharmacological Manage-

ment of Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder[J]. CNS Drugs, 2011, 25(7): 585-596.

[2] 冯斌. 穴位刺激调控法与氯米帕明治疗强迫症的临床对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 145.

[3] 冯斌. 穴位刺激调控法治疗强迫症的临床研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2001, 11(10): 609-610.

[4] 冯斌, 刘兰英, 徐方忠, 等. 穴位刺激合并小剂量氯米帕明治疗强迫症 30 例的临床研究[J]. 中医杂志, 2005, 46(7): 504-506.

[5] 冯斌, 刘兰英, 徐方忠, 等. 穴位刺激调控法治疗强迫症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(9): 801-803.

[6] 冯斌, 刘兰英, 徐方忠, 等. 穴位刺激加行为疗法与氯米帕明治疗强迫障碍的对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(1): 38-41.

[7] Feng Bin, Liu lanying, Xu Fangzhong et al. Thirty Cases of Obsession Treated by Point-Stimulation and with Small Dose of Chlorimipramine[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2007, 27(1): 3-6.

[8] 世界卫生组织. 精神和行为障碍分类——研究用诊断标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 93-94.

[9] 徐勇, 张海音. Yale-Brown 强迫量表中文版的信度和效度[J]. 上海精神医学, 2006, 18(6): 321-323.

[10] 汤毓华, 张明圆. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. 上海精神医学, 2006, 18(6): 61-64.

[11] 张明圆. 简明精神病量表(BPRS)[J]. 上海精神医学, 2006, 18(6): 58-60.

[12] 张明圆. 副反应量表(TESS)[J]. 上海精神医学, 2006, 18(6): 77-80.

[13] Hollander E, Kaplan A, Allen A, et al. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder[J]. Psychiatr Clin North Am, 2000, 23(3): 643-656.

[14] Steriade M, Amzica F, Contreras D. Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation[J]. J Neurosci, 1996, 16(1): 392-417.

[15] 吴鑒桢, 崔彩莲, 韩济生. 2/100 Hz 跨皮电刺激(多导 HANS 仪)对海洛因成瘾的治疗作用[J]. 北京医科大学学报, 1999, 3(2): 239-242.

[16] 罗和春, Ureil Halbrich, 沈渔邨. 电针与氟西汀治疗抑郁症疗效的对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2003, 36(2): 215-219.

[17] Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders[J]. Psychiatr Clin N Am, 2006, 29(2): 553-584.

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(收稿日期: 2012-09-05; 修回日期: 2013-03-05)

[编辑: 侯建春]