

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.10.010

温振运气方对慢性疲劳综合征气虚证患者脑功能和脑代谢的影响

黄瑶, 张振贤[✉], 李冠武, 陈畅, 史佳宁, 陈敏, 张维佳

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路 110 号, 200437

[摘要] 目的 观察温振运气方干预慢性疲劳综合征气虚证患者疲劳及负性情绪的临床疗效并探索其中枢作用机制。方法 60 例慢性疲劳综合征气虚证患者随机分为治疗组与对照组各 30 例, 对照组给予基础治疗, 治疗组给予基础治疗联合温振运气方口服, 疗程 12 周。于治疗前及治疗 6 周、12 周时测定中医证候量表评分并判定中医证候疗效, 治疗前后进行疲劳量表 (FS-14) 评分并判定疲劳疗效, 治疗前后采用汉密顿抑郁量表 (HAMD) 与汉密顿焦虑量表 (HAMA) 评分判定负性情绪情况, 运用血氧水平依赖功能磁共振 (BOLD-fMRI)、氢质子磁共振波谱成像 (¹H-MRS) 检测治疗前后患者脑功能、脑代谢变化。结果 治疗组中医证候疗效总有效率为 90.00%, FS-14 疗效总有效率 86.67%, 对照组分别为 66.67%、60.00%, 治疗组均优于对照组 ($P<0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗 6、12 周时中医证候总积分及神疲、气短、乏力症状评分降低, 治疗后 FS-14 总分、躯体疲劳评分与脑力疲劳评分均较治疗前降低, 且均显著优于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后治疗组 HAMD 总分、焦虑/躯体化、日夜变化、睡眠障碍、绝望感、认知障碍及 HAMA 总分、躯体性焦虑、精神性焦虑评分均较治疗前显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗组治疗后在双侧额中回、右侧三角部额下回、左侧背外侧额上回均出现低频振幅 (ALFF) 与局部一致性方法 (ReHo) 增高, 在右侧梭状回、右侧楔前叶出现 ALFF 降低 ($P<0.001$); 治疗组双侧额中回 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA) /肌酸 (Cr) 较治疗前升高 ($P<0.05$), 且较对照组升高更显著 ($P<0.05$)。结论 温振运气方可有效改善慢性疲劳综合征患者的中医临床症状, 缓解疲劳, 改善抑郁、焦虑状态, 其机制可能与提高前额叶部分脑区神经活动及调节双侧额中回 NAA 脑代谢相关。

[关键词] 慢性疲劳综合征; 气虚证; 温振运气方; 血氧水平依赖功能磁共振; 氢质子磁共振波谱

慢性疲劳综合征 (chronic fatigue syndrome, CFS) 是以慢性疲劳为主要特征, 并伴有其他躯体症状、情绪障碍, 甚或认知功能损害的一组证候群^[1]。研究发现, CFS 患者在前额叶皮质、扣带回后部、枕顶叶皮质、海马区、海马旁回、楔前叶等区域存在脑功能变化或脑代谢异常, 这些中枢神经系统改变可能是 CFS 患者存在负性情绪、躯体疲劳、认知损害的病理基础之一^[2-3]。我们认为, CFS 的中医病机应紧守“气”字, 以“气虚”“气郁”为主, 发展至中后期则会出现气损及阳, 阳气

不振, 进而加重负性情绪与疲劳症状, 具有“疲郁同病”的临床特征^[4]。由此创立了“温振运气方”, 该方在补气基础之上, 重视振奋人体阳气, 临床疗效显著^[5-8]。本研究观察温振运气方干预 CFS 气虚证患者的临床疗效, 并运用多模态磁共振探索其中枢作用机制。本研究通过上海中医药大学岳阳中西医结合医院伦理委员会审批 (审批号: 2013 伦理审查 062 号)。

1 临床资料

1.1 研究对象

本研究病例来源于 2019 年 2 月至 2020 年 3 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院治未病专科与 CFS 专科门诊患者。参考课题组前期研究结果,

基金项目: 国家自然科学基金 (81373624); 上海市中医药事业发展三年行动计划 [ZY(2018-2020)-ZWB-1001]

✉ 通讯作者: zhenxianzhang@hotmail.com

基础治疗有效率约为 65%，估算治疗组（基础治疗+温振运气方治疗）有效率约为 94%，采用差异性设计样本量估算公式^[9]，设 $\alpha=0.05$ （双侧）， $\beta=0.20$ （单侧），估算样本量每组 $n\approx 27$ 例，按照 10% 脱落率计算，需纳入病例约 60 例。本研究采用实用性随机对照试验设计，将符合纳入标准的 CFS 患者按照入组时间顺序 1~60 依次编号，根据随机数字表中第 5 行第 7 列开始，依次将 2 个数字按顺序读取为随机数，遇到相同随机数字舍弃，将所有随机数字从小到大编号，按 1:1 比例分为两组进入试验，规定 1~30 号为治疗组，31~60 号为对照组。

1.2 诊断标准

CFS 诊断标准参照 1994 年美国 CDC 慢性疲劳综合征诊断标准^[10]。气虚证中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[11]。

1.3 纳入标准

符合 CFS 诊断标准及中医气虚证诊断标准；8 分 $\leq$ 汉密顿抑郁量表（HAMD）^[12]评分 ≤ 35 分和（或）7 分 $\leq$ 汉密顿焦虑量表（HAMA）^[13]评分 ≤ 28 分；年龄 23~50 岁；患者知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准

明确诊断为器质性疾病的继发性疲劳；有重度情感障碍或精神病史或精神病家族史；不可进行 MRI 检查；妊娠期或哺乳期妇女；观察期间使用其他药物治疗 CFS，包括中药饮片（颗粒剂）或化学药品。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组予基础治疗^[1]：主要为健康宣教与对症处理，包括生活方式指导，关注抑郁焦虑、睡眠障碍、疼痛等伴随症状，并给予对症处理。

治疗组在基础治疗的同时给予温振运气方，组成：黄芪 9 g，党参 12 g，淫羊藿 9 g，石菖蒲 9 g，郁金 6 g，丹参 9 g，阳起石 6 g，景天三七 6 g。药物由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科煎制，每剂煎 2 包，每包 150 ml。患者每日分早晚 2 次服用，每次 1 包。两组疗程均为 12 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候评分 “气虚证”评分采用证候评分量表^[11]。中医症状包括气短、乏力、神疲、自汗、懒言、舌淡、脉虚无力。除舌脉外，根据症状程度分为无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分。

中医证候评分在治疗前及治疗 6、12 周后记录，共 3 次。

2.2.2 疲劳情况 治疗前后采用疲劳量表（FS-14）^[14]判定疲劳情况。FS-14 量表分为 14 个条目，包含躯体疲劳与脑力疲劳 2 类因子。符合每条目症状计 1 分，无症状计 0 分，躯体疲劳评分最高 8 分，脑力疲劳评分最高 6 分，总分 0~14 分。总分越高，疲劳程度越高。

2.2.3 负性情绪情况 治疗前后采用 HAMD^[12]与 HAMA^[13]评分判定负性情绪情况。HAMD 共计 24 个条目，包含焦虑/躯体化、体重、认知障碍、日夜变化、阻滞、睡眠障碍以及绝望感 7 类因子，每条按无、轻、中、重、极重分别计 0、1、2、3、4 分，总分 0~96 分。总分越高，抑郁程度越重。HAMA 共计 14 个条目，包含躯体性焦虑与精神性焦虑 2 类因子，每条按无、轻、中、重、极重分别计 0、1、2、3、4 分，总分 0~56 分。总分越高，焦虑程度越重。

2.2.4 头颅磁共振检查 于治疗前后进行磁共振检测：1) 血氧水平依赖功能磁共振（BOLD-fMRI）：采用全身超导型 MRI 扫描仪（西门子公司生产）Siemens 3.0T MRI 系统及 8 通道相控阵表面头线圈采集数据。首先进行常规结构像的 MRI 平扫，包括 T1WI、T2WI、DWI 及 T2FLAIR 序列，排除颅内器质性病变的受试者。然后进行静息态 fMRI 检查，扫描时间 30 min 至 1 h，序列 TR=2000 ms，TE=30 ms，矩阵=64×64，FOV=230×230 mm²，层厚=4 mm，间隔=0.8 mm。数据采集完毕后将 DICOM 图像导入计算机，运用基于 SPM12 和 RESTplus 的 DPARSF（北京师范大学编制）进行脑区低频振幅（ALFF）、局部一致性方法（ReHo）测试。2) 氢质子磁共振波谱（¹H-MRS）：根据课题组前期研究结果^[15]，本研究以双侧额中回为目标脑区，对该脑区进行 MRS 扫描。采用全身超导型 MRI 扫描仪 Siemens 3.0T MRI 系统，常规扫描 T1WI、T2WI 及 T2FLAIR 序列。额中回 ¹H-MRS：PRESS 序列 TR=2000 ms，TE=135 ms，激励=58 次，扫描时间 124 s，带宽=1200 Hz，矩阵=1024。由西门子新沟通工作站软件 syngo MR B17 进行后处理，获得主要代谢物 N-乙酰天门冬氨酸（NAA）、胆碱（Cho）、肌酸（Cr）的波谱曲线及峰下面积。波谱曲线的选取标准为半高全宽（FWHM）<15，水抑制>95%，计算峰下面积比值 NAA/Cr、Cho/Cr。

2.3 临床疗效判定标准

2.3.1 中医证候疗效 参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[11]，依据气虚证候积分进行评定，采用尼莫地平法：疗效指数=〔（治疗前积分-治疗后积分）÷治疗前积分〕×100%。1）痊愈：疗效指数≥95%；2）显效：疗效指数≥70%但<95%；3）有效：疗效指数≥30%但<70%；4）无效：疗效指数<30%。总有效率=〔（痊愈+显效+有效）÷患者例数〕×100%。

2.3.2 疲劳疗效 参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[11]，依据FS-14评分进行评定，采用尼莫地平法：疗效指数=〔（治疗前积分-治疗后积分）÷治疗前积分〕×100%。1）痊愈：疗效指数≥95%；2）显效：疗效指数≥70%但<95%；3）有效：疗效指数≥30%但<70%；4）无效：疗效指数<30%。总有效率=〔（痊愈+显效+有效）÷患者例数〕×100%。

2.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件对临床资料进行统计检验。计数资料采用例数（%）表示，采用卡方检验。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组内比较采用配对t检验，组间比较采用两独立样本t检验，方差齐性采用F检验，方差不齐采用秩和检验；不符合正态分布的计量资料采用中位数（四分位数）即〔M（P₂₅，P₇₅）〕表示，采用秩和检验。等级资料采用秩和检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前一般资料比较

表1示，治疗组中男性15例，女性15例；年龄23~50岁，平均（34.10±6.98）岁；病程7~18个月，平均（11.37±3.32）个月。对照组男性17例，女性13例；年龄24~51岁，平均（37.67±8.85）岁；病程7~20个月，平均（10.30±2.79）个月。

两组在性别、年龄、病程、婚况（已婚/未婚）、工作性质、身高、体重、体重指数（BMI）、文化程度与职业方面差异均无统计学意义（P>0.05）。

表1 两组慢性疲劳综合征气虚证患者一般资料比较

项目	治疗组 (30例)	对照组 (30例)	χ^2/t 值	P值
性别			0.27	0.61
男/例(%)	15 (50.00)	17 (56.70)		
女/例(%)	15 (50.00)	13 (43.30)		
婚况(已婚)/例(%)	20 (66.70)	23 (76.70)	0.74	0.39
文化程度/例(%)			3.96	0.14
大专及以下	0	3 (10.00)		
本科	12 (40.00)	14 (46.70)		
研究生	18 (60.00)	13 (43.30)		
工作性质/例(%)			1.93	0.17
体力劳动	7 (23.30)	12 (40.00)		
非体力劳动	23 (76.70)	18 (60.00)		
职业/例(%)			3.52	0.32
医护人员	20 (66.70)	21 (70.00)		
科研人员	1 (3.30)	4 (13.30)		
公司职员	8 (26.70)	5 (16.70)		
无业	1 (3.30)	0		
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	34.10±6.98	37.67±8.85	3.00	0.09
病程/月, $\bar{x}\pm s$	11.37±3.32	10.30±2.79	0.12	0.76
身高/m, $\bar{x}\pm s$	1.69±0.10	1.70±0.09	0.01	0.91
体重/kg, $\bar{x}\pm s$	64.77±15.04	64.10±9.44	0.04	0.84
体重指数(BMI)/ kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$	22.36±3.59	22.22±2.32	0.03	0.86

3.2 两组患者治疗前后不同时间中医证候评分比较

表2示，与本组治疗前比较，治疗组治疗6、12周后气短、乏力、神疲及中医证候总积分均显著降低，对照组治疗12周后气短、乏力及中医证候总积分降低（P<0.05或P<0.01）；与本组治疗6周时比较，治疗组治疗12周时中医证候总积分显著降低（P<0.05）；治疗组治疗6、12周后乏力及中医证候总积分较对照组降低（P<0.05或P<0.01）。

表2 两组慢性疲劳综合征气虚证患者治疗前后不同时间中医证候评分比较 [分, M（P₂₅，P₇₅）]

组别	时间	例数	气短	乏力	神疲	自汗	懒言	总积分
治疗组	治疗前	30	2.0(2.0,2.5)	4.00(2.00,4.00)	2.0(2.0,4.0)	2.0(0.0,2.0)	2.0(0.0,2.0)	10.0(10.0,12.0)
	治疗6周	30	2.0(0.0,2.0) ^{a)}	2.0(0.0,2.00) ^{b)c)}	2.0(0.0,2.0) ^{a)}	2.0(0.0,2.0)	2.0(0.0,2.0)	8.0(6.0,8.0) ^{b)c)}
	治疗12周	30	0.0(0.0,2.0) ^{b)}	1.0(0.0,2.00) ^{b)c)}	2.0(0.0,2.0) ^{b)}	2.0(0.0,2.0)	2.0(0.0,2.0)	6.0(4.0,6.5) ^{b)d)e)}
对照组	治疗前	30	2.0(1.5,4.0)	2.0(2.0,4.0)	2.0(2.0,2.5)	2.0(0.0,2.0)	2.0(0.0,2.0)	10.0(10.0,10.5)
	治疗6周	30	2.0(2.0,2.0)	2.0(2.0,2.0)	2.0(2.0,2.5)	2.0(0.0,2.0)	2.0(0.0,2.0)	9.0(7.5,10.0)
	治疗12周	30	2.0(0.0,2.0) ^{a)}	2.0(1.5,2.0) ^{a)}	2.0(0.0,2.0)	2.0(0.0,2.0)	2.0(0.5,2.0)	7.0(6.0,8.5) ^{b)}

注：a) 与本组治疗前比较，P<0.05；b) 与本组治疗前比较，P<0.01；c) 与对照组同时间比较，P<0.05；d) 与对照组同时间比较，P<0.01；e) 与本组治疗6周比较，P<0.05。

3.3 两组患者治疗前后 FS-14 评分比较

表 3 示, 与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 FS-14 总分、躯体疲劳评分、脑力疲劳评分均降低, 且均低于对照组治疗后 ($P<0.01$); 对照组治疗后 FS-14 总分、脑力疲劳评分降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后 HAMD、HAMA 评分比较

表 4 示, 与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 HAMD 总分、焦虑/躯体化、认知障碍、日夜变化、睡眠障碍、绝望感评分均显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 对照组治疗后 HAMD 总分、体重评分显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后组间比较, 治疗组在降低焦虑/躯体化因子评分上优于对照组 ($P<0.01$)。表 5 示, 与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 HAMA 总分、躯体性焦虑、精神性焦虑评分显著降低 ($P<0.01$)。治疗后治疗组在降低精神性焦虑、HAMA 总分方面优于对照组 ($P<$

0.05 或 $P<0.01$)。

3.5 两组患者临床疗效比较

FS-14 疗效: 治疗组痊愈 2 例, 显效 3 例, 有效 21 例, 无效 4 例, 总有效率 86.67%; 对照组痊愈 0 例, 显效 0 例, 有效 18 例, 无效 12 例, 总有效率 60.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

中医证候疗效: 治疗组痊愈 0 例, 显效 2 例, 有效 25 例, 无效 3 例, 总有效率为 90.00%; 对照组痊愈 0 例, 显效 0 例, 有效 20 例, 无效 10 例, 总有效率为 66.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.6 两组患者治疗后脑功能指标比较

磁共振数据采用基于 Matlab R2013b 平台的 SPM 12 软件和 RESTplus_V1.2 软件进行分析, 结果采用 xjView 95 软件呈现。基于体素水平 FDR 矫正, 规定 $P<0.001$ 才显示数据, 无统计学意义则没有数据。治疗前, 两组组间 ALFF、ReHo 结果比

表 3 两组慢性疲劳综合征气虚证患者治疗前后 FS-14 评分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	躯体疲劳评分	脑力疲劳评分	总分
治疗组	治疗前	30	4.00 (2.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.00)	7.00 (5.00, 10.00)
	治疗后	30	2.00 (1.75, 3.00) ^{a) c)}	2.00 (1.00, 2.00) ^{a) c)}	4.00 (3.00, 4.00) ^{a) c)}
对照组	治疗前	30	4.50 (2.00, 5.25)	3.00 (2.00, 4.25)	7.00 (5.00, 9.00)
	治疗后	30	3.50 (2.00, 5.00)	2.00 (2.00, 3.00) ^{a)}	6.00 (4.00, 7.00) ^{b)}

注: FS-14, 疲劳量表。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.01$; b) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; c) 与对照组同时间比较, $P<0.01$ 。

表 4 两组慢性疲劳综合征气虚证患者治疗前后 HAMD 评分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	HAMD 总分	焦虑/躯体化	体重	认知障碍
治疗组	治疗前	30	12.00 (9.75, 16.50)	3.50 (1.00, 6.25)	1.00 (0.00, 1.00)	1.00 (1.00, 2.25)
	治疗后	30	6.00 (3.75, 9.25) ^{a)}	1.00 (1.00, 2.25) ^{a) c)}	1.00 (0.00, 1.00)	1.00 (0.00, 1.00) ^{b)}
对照组	治疗前	30	14.00 (8.00, 17.25)	4.00 (2.75, 7.00)	0.00 (0.00, 1.00)	1.00 (0.75, 2.00)
	治疗后	30	9.50 (2.75, 13.00) ^{a)}	2.50 (1.00, 6.00)	0.00 (0.00, 0.00) ^{b)}	1.00 (0.00, 1.25)
组别	时间	例数	日夜变化	阻滞	睡眠障碍	绝望感
治疗组	治疗前	30	0.00 (0.00, 1.00)	2.00 (0.00, 3.00)	2.00 (2.00, 4.00)	1.00 (0.75, 2.25)
	治疗后	30	0.00 (0.00, 0.00) ^{a)}	1.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00) ^{a)}	0.50 (0.00, 2.00) ^{b)}
对照组	治疗前	30	0.00 (0.00, 1.00)	2.00 (1.00, 3.00)	3.00 (0.00, 4.00)	1.00 (0.75, 2.00)
	治疗后	30	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 3.00)	1.00 (0.00, 3.00)	1.00 (0.00, 1.00)

注: HAMD, 汉密顿抑郁量表。日夜变化 (用平均秩次表示): 治疗组治疗前 34.88, 治疗后 26.12; 对照组治疗前 33.33, 治疗后 27.67。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.01$; b) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; c) 与对照组同时间比较, $P<0.01$ 。

表 5 两组慢性疲劳综合征气虚证患者治疗前后 HAMA 评分比较 [分, $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	HAMA 总分	躯体性焦虑	精神性焦虑
治疗组	治疗前	30	10.93±4.14	4.50 (3.00, 7.00)	5.50 (3.75, 8.00)
	治疗后	30	6.33±3.91 ^{a) b)}	3.00 (1.00, 4.25) ^{a)}	2.50 (1.00, 4.25) ^{a) c)}
对照组	治疗前	30	10.77±4.13	3.50 (2.75, 5.00)	6.00 (4.00, 10.00)
	治疗后	30	8.63±4.18	3.00 (2.00, 5.00)	5.00 (2.00, 7.25)

注: HAMA, 汉密顿焦虑量表。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.01$; b) 与对照组同时间比较, $P<0.05$; c) 与对照组同时间比较, $P<0.01$ 。

较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后,仅治疗组 ALFF、ReHo 结果较治疗前差异存在统计学意义 ($P<0.001$), 对照组组内及两组组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 6、图 1 示, 与治疗前比较, 治疗组治疗后在双侧额中回、右侧内侧额上回、右侧三角部额下回、左侧背外侧额上回 ALFF 增高 ($P<0.001$); 在右侧梭状回、右侧楔前叶 ALFF 减低 ($P<0.001$)。表 7、图 2 示, 与治疗前比较, 治疗组治疗后在双侧额中回、双侧前扣带和旁扣带脑回、右侧内侧额上回、右侧三角部额下回、左侧背外侧额上回 ReHo 增高 ($P<0.001$)。

表 6 治疗组慢性疲劳综合征气虚证患者治疗前后 ALFF 有显著差异的脑区

脑区	BA 分区	体素	MNI 坐标			t 值	P 值
			X	Y	Z		
右侧梭状回	BA56	29	24	-78	-15	-4.47	<0.001
左侧额中回	BA7	30	-36	60	15	3.11	<0.001
右侧内侧额上回	BA24	27	12	54	0	3.23	<0.001
右侧三角部额下回	BA14	53	48	21	18	5.14	<0.001
右侧额中回	BA8	51	36	57	21	3.39	<0.001
右侧楔前叶	BA68	39	24	-60	30	-3.5	<0.001
左侧背外侧额上回	BA3	44	-18	33	51	3.18	<0.001

表 7 治疗组慢性疲劳综合征气虚证患者治疗前后 ReHo 有显著变化的脑区

脑区	BA 分区	体素	MNI 坐标			t 值	P 值
			X	Y	Z		
左侧背外侧额上回	BA3	56	-18	54	9	2.94	<0.001
左侧额中回	BA7	97	-24	24	36	3.60	<0.001
右侧额中回	BA8	33	39	48	6	2.50	<0.001
右侧三角部额下回	BA14	67	51	27	12	3.62	<0.001
左侧前扣带和旁扣带脑回	BA31	48	-6	39	6	3.04	<0.001
右侧前扣带和旁扣带脑回	BA32	65	9	33	24	4.13	<0.001

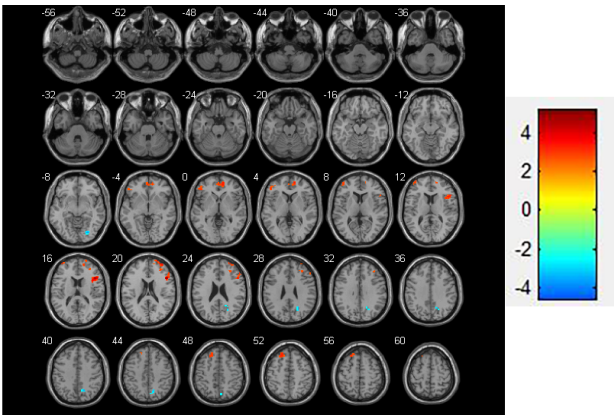
3.7 两组患者治疗前后双侧额中回 ¹H-MRS 结果比较

表 8 示, 治疗前, 两组双侧额中回 NAA/Cr、Cho/Cr 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与

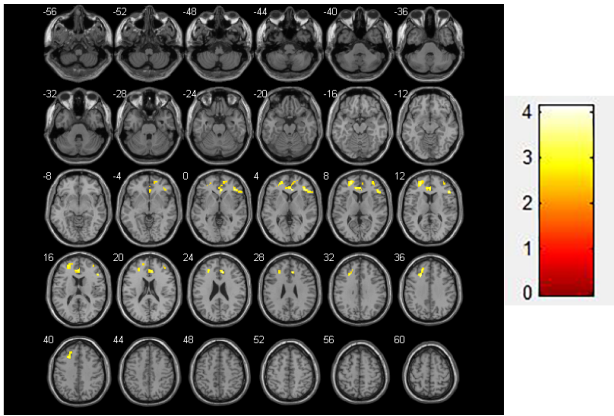
表 8 两组慢性疲劳综合征气虚证患者治疗前后双侧额中回 ¹H-MRS 结果比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	时间	例数	左侧 NAA/Cr	右侧 NAA/Cr	左侧 Cho/Cr	右侧 Cho/Cr
治疗组	治疗前	30	0.6602(0.6580,0.6785)	0.6591(0.6525,0.6647)	1.0625(1.0556,1.0691)	1.0593(1.0588,1.0759)
	治疗后	30	0.6785(0.6591,0.6785) ^{a)b)}	0.6710(0.6576,0.6771) ^{a)c)}	1.0588(1.0555,1.0667)	1.0588(1.0586,1.0733) ^{b)}
对照组	治疗前	30	0.6601(0.6590,0.6691)	0.6578(0.6526,0.6667)	1.0619(1.0586,1.0664)	1.0638(1.0600,1.0724)
	治疗后	30	0.6694(0.6588,0.6741)	0.6591(0.6576,0.6643)	1.0590(1.0567,1.0619)	1.0664(1.0627,1.0759) ^{a)}

注: NAA/Cr, N-乙酰天门冬氨酸/肌酸; Cho/Cr, 胆碱/肌酸。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$; c) 与对照组治疗后比较, $P<0.01$ 。



注:红色区域表示增高脑区,蓝色区域表示减低脑区(FDR 校正)。
图 1 治疗组慢性疲劳综合征气虚证患者治疗前后 ALFF 有显著差异的脑区



注:黄色区域表示增高脑区 (FDR 校正)。
图 2 治疗组慢性疲劳综合征气虚证患者治疗前后 ReHo 有显著变化的脑区

本组治疗前比较, 治疗组治疗后双侧额中回 NAA/Cr 均升高 ($P<0.05$), 对照组右侧额中回 Cho/Cr 升高 ($P<0.05$)。治疗后组间比较, 治疗组双侧额中回 NAA/Cr 较对照组升高, 右侧额中回 Cho/Cr 较对照组降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

4 讨论

通过长期临床研究, 我们认为 CFS 病程较长, 初期以肝郁气虚为主, 中后期气损及阳, 阳气亏虚, 无力推动气血, 四肢清窍失养致使疲劳与负面情绪加重^[5-7]。温振运气方在补气解郁基础上, 以

温助运, 重视振奋人体阳气, 切中 CFS 气虚、气郁、阳虚之病机。方中黄芪、党参为君药, 补中益气; 阳起石、淫羊藿、石菖蒲为臣药, 温肾助阳, 益智通窍; 郁金、丹参、景天三七为佐药, 理气解郁, 活血安神。全方共奏温肾健脾、益智通窍、解郁安神之功。本研究结果发现, 治疗组 FS-14 疗效总有效率可达 86.67%, 中医气虚证候疗效总有效率可达 90.00%, 均优于对照组。同时, 治疗组在治疗 6 周可明显改善患者乏力、神疲、气短症状, 且较对照组改善明显; 治疗 12 周后 FS-14 总分、躯体疲劳评分、脑力疲劳评分均较治疗前降低, 且低于对照组, 进一步证明温振运气方可明显改善患者疲劳、气虚症状, 疗效确切。在负性情绪疗效方面, 治疗 12 周后, 治疗组在焦虑/躯体化、日夜变化、睡眠障碍、绝望感、认知障碍各因子评分上均改善明显, 而对照组仅在体重因子评分上有所改善; 同时, 治疗 12 周后, 治疗组 HAMA 总分及躯体性焦虑、精神性焦虑评分显著降低。以上结果证实温振运气方联合基础治疗可较快改善 CFS 患者气虚证临床症状, 缓解抑郁焦虑负性情绪及躯体疲劳。

CFS 是一种身心疾病, 中枢神经系统改变(额叶区、海马区较多报道)可能是引起 CFS 患者躯体疲劳及精神心理症状的病理基础之一^[2-3]。课题组前期对 CFS 患者进行脑功能研究, 发现主要在默认网络后部与边缘系统脑区存在脑功能与功能连接异常^[15]。本研究运用 BOLD-fMRI 及 ¹H-MRS 多模态磁共振技术, 对治疗前后 CFS 患者脑功能及双侧额中回代谢产物变化进行观察研究。ALFF 与 ReHo 是 BOLD-fMRI 主要的分析策略, ALFF 可用来反映被试局部脑区的神经自发活动的强弱^[16-17], 而 ReHo 可用来间接反映局部脑神经元活动的一致性, 提示脑区功能失衡或者脑网络的适应性或失代偿性反应^[18-19]。¹H-MRS 可以识别出特定脑区中代谢产物的浓度, 反映疾病或生理活动的变化, 可用来早期诊断及进行疗效评价^[20]。本研究结果显示, 治疗组治疗后 CFS 患者在双侧额中回、左侧背外侧额上回、右侧三角部额下回 ALFF 与 ReHo 均显著增高, 而在右侧楔前叶 ALFF 减低。额中回、背外侧额上回同属于额前区对应背外侧前额叶皮层, 前额叶是控制系统的重要组成, 可对复杂的情感活动进行处理和调控^[21]。楔前叶是默认网络的重要组成部分, 具有处理多种认知与情绪的功能, 也是静息态下大脑去激活程度最高的脑区之一^[22]。上述脑区功能

的改变说明温振运气方可能通过提高前额叶部分脑区的神经的自发活动及协调局部一致性, 并且降低右侧楔前叶神经自发活动, 从而改善 CFS 患者的脑力疲劳与负性情绪。

近年来, 国内外学者运用 ¹H-MRS 对 CFS 患者不同脑区进行脑代谢研究。已知额中回所在的前额叶背外侧皮质区域与情绪、认知关系密切^[21], 且前期研究证实温振运气方可提高 CFS 患者双侧额中回神经自发活动^[15], 故本研究选择双侧额中回为目标脑区。NAA 仅存在于神经元内, 可反映神经元完整性, 其降低与神经元损伤及功能障碍相关^[23]。研究显示, CFS 患者存在神经损伤, 并在右侧梭状回、舌回、海马等脑区 NAA 含量降低^[24-25]。本研究结果显示, 治疗后治疗组双侧额中回 NAA/Cr 均较治疗前升高, 且均较对照组升高明显, 说明温振运气方可调节脑代谢, 使 NAA/Cr 升高, 保护 CFS 患者额中回神经元的完整性与功能, 从而改善患者的脑力疲劳与负性情绪。

综上, 温振运气方可有效改善 CFS 气虚证患者的中医临床症状, 缓解疲劳与抑郁焦虑情绪, 疗效机制可能与提高前额叶部分脑区神经活动及调节双侧额中回 NAA 脑代谢相关。本研究尚存在局限性, 首先本研究仅对几个特定脑区进行研究, 今后可采用大脑网络功能连接研究进一步揭示药物对大脑的作用, 其次临床研究混杂因素较多, 后续还可以进行动物实验, 进一步阐明药物的中枢作用机制。

参考文献

- [1] NCCFPCare. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) [J]. Nice Clin Guidel, 2007, 11(4): 281-282.
- [2] GAY C, O'SHEA A, ROBINSON M, et al. Default mode network connectivity in chronic fatigue syndrome patients [J]. J Pain, 2015, 16 (4) : S54. doi: 10.1016/j.jpain.2015.01.233.
- [3] PURI BK, JAKEMAN PM, AGOUR M, et al. Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome): a voxelbased morphometry 3 T MRI study [J]. Br J Radiol, 2012, 85 (1015): e270-e273.
- [4] 陈敏, 张振贤, 周展红, 等. 慢性疲劳综合征与抑郁症、焦虑症患者临床症状的差异 [J]. 中国康复理论与实践, 2014, 20(6): 576-579.
- [5] 黄瑶, 张振贤, 陈若宏, 等. 温振运气方对慢性疲劳综合征患者负性情绪及脑海马区功能代谢影响的临床研

- 究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(10):60-63.
- [6]吴丽丽. 慢性疲劳综合征的中枢机制研究及中药对慢性疲劳综合征气虚证的疗效对比研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2015.
- [7]黄瑶, 张振贤, 陈若宏, 等. 温振运气方治疗慢性疲劳综合征负性情绪临床疗效研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2):318-321.
- [8]张振贤, 董书桂, 黄瑶, 等. 温振运气方异病同治三类情志障碍患者疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12):2346-2349.
- [9]邓伟, 贺佳. 临床试验设计与统计分析[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:127-128.
- [10]FUKUDA K, STRAUS SE, HICKIE I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study [J]. Ann Intern Med, 1994, 121 (12) : 953-955.
- [11]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:379-380.
- [12]FURUKAWA TA, AKECHI T, AZUMA H, et al. Evidence-based guidelines for interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression [J]. J Clin Psychopharmacol, 2007, 27(5):531-534.
- [13]VACCARINO AL, EVANS KR, SILLS TL, et al. Symptoms of anxiety in depression: assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression [J]. Depress Anxiety, 2010, 25 (12) : 1006-1013.
- [14]MORRIS R, WEARDEN A, MULLIS R. Exploring the validity of the Chalder fatigue scale in chronic fatigue syndrome [J]. J Psychosom Res, 1998, 45(5):411-417.
- [15]黄瑶. 慢性疲劳综合征脑肠轴特点与温振运气方干预气虚证慢性疲劳综合征疗效机制探索[D]. 上海:上海中医药大学, 2020.
- [16]YANG H, LONG XY, YANG Y, et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI [J]. Neuroimage, 2007, 36(1): 144-152.
- [17]简凤清, 谢世平, 曹栋. 低频振幅方法在精神分裂症 fMRI 研究中的应用[J]. 精神医学杂志, 2014, 27(1): 71-73.
- [18]ZANG Y, JIANG T, LU Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. Neuroimage, 2004, 22(1):394-400.
- [19]DAI XJ, GONG HH, WANG YX, et al. Gender differences in brain regional homogeneity of healthy subjects after normal sleep and after sleep deprivation: a resting-state fMRI study [J]. Sleep Med, 2012, 13 (6) : 720-727.
- [20]LADD ME, PETER B, MARTIN M, et al. Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application [J]. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc, 2018, 109:1-50. doi: 10.1016/j.pnmrs. 2018. 06. 001.
- [21]HASEGAWA I. Neural mechanisms of visual imagery-beyond the classical functional localization theory [J]. Japan J Neuropsychol, 2018, 34(3):184-189.
- [22]FRICK A, HOWNER K, FISCHER H, et al. Altered fusiform connectivity during processing of fearful faces in social anxiety disorder [J]. Transl Psychiat, 2013, 3 (10): e312.
- [23]MATTHEWS DC, MAO X, KATHLEEN D, et al. Riluzole, a glutamate modulator, slows cerebral glucose metabolism decline in patients with Alzheimer's disease [J]. Brain, 2021, 144(12):3742-3755.
- [24]MUELLER C, CLIN J, SHERIFF S, et al. Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy [J]. Brain Imaging Behav, 2020, 14(2):562-572.
- [25]BROOKS J, ROBERTS N, WHITEHOUSE G, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and morphometry of the hippocampus in chronic fatigue syndrome [J]. Br J Radiol, 2000, 73(875):1206-1208.

Effect of *Wenzhen Yunqi Formula* (温振运气方) on Brain Function and Cerebral Metabolism in Patients with Chronic Fatigue Syndrome of *Qi* Deficiency Pattern

HUANG Yao, ZHANG Zhenxian, LI Guanwu, CHEN Chang, SHI Jianing, CHEN Min, ZHANG Weijia
Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of *Wenzhen Yunqi Formula* (温振运气方, WYF) on fatigue and negative emotions in patients with chronic fatigue syndrome (CFS) and *qi* deficiency pattern, and to explore its central mechanism. **Methods** In a randomized controlled trial, 60 CFS patients with *qi* deficiency pattern were divided into the treatment group (30 cases) and the control group (30 cases). The control group was given basic treatment, while the treatment group additionally received oral WYF, both for 12 weeks. The scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scale were assessed before, after 6w- and 12w-treatment. The fatigue scale-14 (FS-14),

Hamilton Depression Scale (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) were assessed before and after treatment. The changes of brain function and brain metabolism were detected by blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) and hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS). **Results** The total effective rate regarding TCM syndrome and FS-14 in the treatment group was 90.00% and 86.67%, respectively, while that in the control group was 66.67% and 60.00%, respectively ($P < 0.05$). The total score of TCM syndrome and the scores of mental fatigue, shortness of breath, and fatigue significantly decreased after 6w- and 12w-treatment, and FS-14 total score and physical and mental fatigue scores also decreased after 12w-treatment in the treatment group, with more remarkable decreases than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total score of HAMD, scores of anxiety/somatization, day and night change, sleep disorder, sense of despair, cognitive impairment, as well as total score of HAMA, somatic and mental anxiety scores in the treatment group were significantly reduced after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) and regional homogeneity (ReHo) increased in bilateral middle frontal gyrus, right trigonal inferior frontal gyrus and left dorsolateral superior frontal gyrus in the treatment group, while ALFF decreased in right fougate gyrus and right precuneus after treatment ($P < 0.001$). The N-acetyl aspartate/creatine (NAA/Cr) of bilateral middle frontal gyrus in the treatment group increased after treatment ($P < 0.05$), with more increase than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** WYF can effectively improve the TCM clinical symptoms, relieve fatigue, improve depression and anxiety in CFS patients with *qi* deficiency pattern. The mechanism may be related to the increase of neural activity in some brain regions of the prefrontal lobe and the regulation of NAA content in bilateral middle frontal gyrus.

Keywords chronic fatigue syndrome; *qi* deficiency pattern; Wenzhen Yunqi Formula (温振运气方); blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging; hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy

(收稿日期: 2021-10-28; 修回日期: 2022-02-23)

[编辑: 邓媛]

珍贵文献 临床科研必备《中医杂志》光盘合订本

《中医杂志》光盘检索系统收录了 1951—2013 年出版发行的《中医杂志》所有期刊(繁体字已转为简体字)。您可借助计算机阅读收录的任意一篇文章,而且可对光盘进行任意词或多组合条件检索,检索结果可以打印或下载保存。您可以在几秒钟内就能检索到某种疾病、某种疗法或某种药的相关文章,本光盘可按自然年、期排序,方便阅读与保存。1951—1986 年光盘还收录了扫描的原文版面图像。

邮购地址:北京东直门内南小街 16 号中医杂志社,邮政编码:100700

电话:(010) 64035632 联系人:杨秋雷(请在汇款单附言栏写明购买者的电话)

1951—1986 年光盘合订本每套(4 张光盘)480 元

1987—1994 年光盘合订本每套(1 张光盘)260 元

1995—2004 年光盘合订本每套(1 张光盘)280 元

2005—2013 年光盘合订本每套(1 张光盘)300 元



欢迎关注《中医杂志》公众号

科技精品光盘全文检索管理系统 3.5—《中医杂志》(1987—1994)

工系统工具 检索结果 检索设置 桌面设置 帮助

检索 二次检索 全选

期刊目录

1. 中医杂志 1987 年 08 期

2. 中医杂志 1987 年 09 期

3. 中医杂志 1987 年 10 期

4. 中医杂志 1987 年 11 期

5. 中医杂志 1987 年 12 期

6. 中医杂志 1988 年 01 期

7. 中医杂志 1988 年 02 期

8. 中医杂志 1988 年 03 期

9. 中医杂志 1988 年 04 期

10. 中医杂志 1988 年 05 期

11. 中医杂志 1988 年 06 期

12. 中医杂志 1988 年 07 期

13. 中医杂志 1988 年 08 期

14. 中医杂志 1988 年 09 期

15. 中医杂志 1988 年 10 期

16. 中医杂志 1988 年 11 期

17. 中医杂志 1988 年 12 期

18. 中医杂志 1989 年 01 期

19. 中医杂志 1989 年 02 期

20. 中医杂志 1989 年 03 期

21. 中医杂志 1989 年 04 期

22. 中医杂志 1989 年 05 期

23. 中医杂志 1989 年 06 期

24. 中医杂志 1989 年 07 期

25. 中医杂志 1989 年 08 期

26. 中医杂志 1989 年 09 期

27. 中医杂志 1989 年 10 期

28. 中医杂志 1989 年 11 期

29. 中医杂志 1989 年 12 期

