

基于匹配重组的针刺治疗抑郁症 随机对照试验的二次分析



王瑞婷¹, 崔灵琚², 刘建平³, 韩梅³, 费宇彤³, 曹卉娟³✉

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓5号, 100700; 2. 北京中医药大学研究生院; 3. 北京中医药大学国际循证中医药研究院

[摘要] **目的** 对针刺治疗抑郁症的随机对照试验(RCT)进行二次分析,探讨研究者主观偏好对非药物治疗法临床试验结果的影响。**方法** 系统检索中国知网中针刺治疗抑郁症的RCT。将原始研究中与不治疗或西药对照的常规针刺组定义为“试验针刺组”,而与其他非药物治疗或特殊手法对照的常规针刺组定义为“对照针刺组”。采用1:1的比例匹配的方法将抑郁类型、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)类型、针刺治则、受试者年龄等非常相似的“试验针刺组”和“对照针刺组”进行匹配重组,比较其组间疗效差异。再分别计算所有纳入研究中“试验针刺组”和“对照针刺组”各自治疗前后的疗效差异,将此差异进行对比分析。Meta分析均使用RevMan 5.3软件进行。**结果** 共纳入63项RCT,匹配后得到13项“新的研究”。配对研究结果表明,“试验针刺组”和“对照针刺组”之间HAMD差异具有统计学意义(HAMD-17差异为2.95分, HAMD-24差异为5.55分)。未进行匹配的二次分析也发现两组HAMD-17和HAMD-24的差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 常规针刺在研究中的分组(试验组或对照组)不同,其缓解抑郁的效果也不同,这表明在未采用盲法时研究者主观偏好会影响针刺临床试验的结果。

[关键词] 抑郁症; 针刺; 随机对照试验; 盲法; 实施偏倚; 监测偏倚; 二次分析; Meta分析

临床试验设计时研究者遵循不确定性原则对于控制偏倚至关重要,即研究者对于所研究的干预措施疗效不应该存在明显的倾向^[1]。然而,实际研究中研究人员很难做到完全客观地对干预措施的疗效进行预判。因此,为了避免主观意愿或偏好对研究结果的影响,推荐在随机对照试验(RCT)中应用盲法以减少实施偏倚和检测偏倚^[2]。盲法实施成功的前提是试验的干预措施有合理的安慰剂对照,而这在大多数非药物治疗法(如针刺、艾灸、拔罐等)中难以实现,在这种情况下研究人员的主观意愿或偏好就可能影响研究过程和结果^[3]。一项Meta分析^[4]结果表明,与在他国进行的试验相比,我国的试验提示针刺能更为显著地降低抑郁严重程度[汉密尔顿抑郁量表评分均数差(MD)=0.58; 95%可信区间(95% CI: 0.25, 0.91); $P<0.001$],

这可能是由于发表偏倚和针刺实施方法不同所带来的误差。另一项研究^[5]显示,针刺疗法与安慰针刺在治疗抑郁的RCT中疗效似乎并无差异。为进一步探讨研究人员在非药物治疗法疗效评价研究设计实施中的主观偏好如何影响临床试验的结果,我们以针刺治疗抑郁症的RCT为例对数据进行了二次分析,通过比较作为试验组和对照组的组别之间针刺疗效是否有差异,从而探讨研究人员的主观意愿和倾向性是否会对研究结果造成影响。

1 方法

1.1 文献筛选标准

本研究纳入已发表的观察针刺治疗抑郁症的RCT。主要结局指标为汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,试验需包含完整的连续变量数据,即HAMD均值(Mean)、标准差(SD)及其95% CI。试验中抑郁症需有明确的诊断标准,原发性或继发性抑郁症不限。排除无法获取有效分析数据的文献,涉嫌

基金项目:国家自然科学基金(81804000)

✉ 通讯作者:huijuancao327@hotmail.com

抄袭或剽窃的文献。重复发表文献仅纳入最初发表版本。

临床研究中,针刺作为治疗组时,对照组常为空白或者西药治疗(如盐酸氟西汀胶囊等),而针刺作为对照组时,试验组常为其他非药物疗法或特殊手法针刺(如认知疗法、心理治疗、音乐疗法等)。故我们将原始研究中不治疗或西药作为对照的常规针刺组定义为“试验针刺组”,将采用认知疗法/心理疗法/音乐疗法/特殊针刺疗法对照常规针刺的试验中的常规针刺组定义为“对照针刺组”。具体见附图 1(扫描本文二维码获取)。本研究用于对比的试验组和对照组均为常规针刺组,分别来自于不同的原始研究,在本研究中被“重组”后成为“新的研究”。

1.2 检索策略及文献提取

因本研究并非为评价疗效,只为探讨研究者主观因素对研究结果的影响,故我们仅以中国知网中发表的研究为代表进行了系统检索。检索时间为数据库建库至 2020 年 3 月 31 日。以“(标题/摘要=“针刺”和“抑郁症”)并且(全文=“随机”)”为检索式进行检索。

两名研究者独立浏览筛选文献并进行资料提取,意见不一致则进行讨论并交由第三位研究者决定。根据预先设计的表格从纳入的试验中提取信息,包括一般信息(文献编号,标题,第一作者,文献发表年份,来源等)、受试者信息(诊断标准,纳入标准,排除标准,样本量,年龄,性别,病程等)、治疗信息(治疗原则,针刺类型,针灸师信息,治疗持续时间,穴位选择,治疗频率,联合干预等)和结局指标[HAMD 量表类型(如 HAMD-14 项、HAMD-17 项、HAMD-21 项、HAMD-24 项),HAMD 评分变化,治疗后 HAMD 评分,测量时间等]。

1.3 数据分析

1.3.1 匹配重组试验后的二次分析 由于研究中所比较的“试验针刺组”和“对照针刺组”的数据来自不同的试验,我们按照 1:1 的比例匹配“试验针刺组”和“对照针刺组”的数据,并最大限度地缩小配对两组之间的异质性。匹配的首要原则是两组患者的抑郁类型、HAMD 量表类型相同,且两组患者的年龄、性别比、治疗前 HAMD 评分等基线信息差异无统计学意义($P>0.05$);因大多数试验选穴原则为辨证选穴,我们只能保证重组试验

的主要治疗原则一致。得到重组后的数据后,我们通过 RevMan 5.3 重新分析了“试验针刺组”和“对照针刺组”治疗后 HAMD 的差异。采用 MD 及其 95% CI 描述组间比较的效应值。统计学异质性根据 I^2 检验的结果来判断。 $I^2>75\%$ 则认为研究间异质性十分显著,不满足 Meta 分析的条件; $25\%\leq I^2\leq 75\%$ 则认为临床同质性较好,采用随机效应模型; $I^2<25\%$ 时采用固定效应模型。未能成功匹配的纳入试验的数据不包括在此分析中。

1.3.2 所有纳入研究的二次分析 汇总分析所有纳入的试验中“试验针刺组”与“对照针刺组”,不论其是否配对成功,分别计算两组各自治疗前后组内 HAMD 评分的变化,根据 HAMD 量表的类型和测量时点分为不同的亚组,通过 t 检验比较“试验针刺组”与“对照针刺组”组间 HAMD 评分变化值的差异。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索共得到 1659 篇文献,阅读标题及摘要初步剔除 896 篇,阅读全文后剔除 700 篇,最终纳入 RCT 文献 63 篇。文献检索及筛选流程图见附图 2(扫描本文二维码获取)。

2.2 纳入研究的基本特征

全部纳入研究均为中文发表的文献。样本量 20~212 例。所有病例均来自门诊或住院部。46 项试验^[6-51]研究原发性抑郁症,其余 17 项研究继发性抑郁症,包括 8 项^[52-59]中风后抑郁研究、6 项^[60-65]绝经前抑郁研究、2 项^[66-67]产后抑郁研究、1 项^[68]网络成瘾抑郁症研究。

纳入研究中,37 项^[9-11,14-18,21-22,24-29,31-38,40,43,47-48,50,52-54,61-64,68]治疗原则为调神解郁,最常用的 5 个穴位为内关(37 项研究)^[8,10-11,13,15-17,19-22,24,26-29,31-32,34-37,39,41-45,48,53-54,56-57,59,63-64,68]、百会(31 项研究)^[10-11,15-21,24,26-29,32,38,43,45,47-48,50,52-54,58,61-64,67-68]、太冲(30 项研究)^[6,13,16,18-19,21,23-24,26,28-29,32,34,36,38-39,41-46,48,50-51,56,61-62,64,68]、神门(23 项研究)^[11-12,16,18-19,22,24,26,32,34-38,41-45,48,53-54,64]和印堂(20 项研究)^[15,17-18,21,24,26-29,38,43,47-48,50,53-54,61-64]。常规针刺作为试验组共纳入 30 项研究^[6-28,52,60-63,66-67],其中 29 项将其与西药进行了比较^[6-27,52,60-63,66-67],1 项试验将其与不治疗进行了比较^[28]。常规针刺作为对照组共纳入 33 项研

究^[29-51,53-59,64-65,68],在此33项研究中常规针刺对照的干预措施包括特殊针刺^[29-47,53-56,64],西药加针刺^[57-58]、针刺加艾灸^[48,59]、艾灸^[49-50]、认知疗法加针刺^[51]、认知疗法^[68]或穴位埋线^[65]。5项纳入研究采用电针,其中4项在本研究中作为“试验针刺组”^[13,20,23,25],1项作为“对照针刺组”^[49]。

结局指标方面,26项研究报道了HAMD-17评分,其中11项试验^[6-7,30,47-48,55,57,60-61,65-66]在治疗4周后测量,11项试验在治疗6周后测量^[9-10,13,27-29,31,33-34,49,68],3项试验^[8,11-12]在治疗4周和

6周后均测量,1项试验^[63]在治疗12周后测量。37项研究报道了HAMD-24评分,其中17项试验^[14-16,18,26,32,35,41-42,45,52-54,56,59,62,67]在治疗4周后测量,10项试验^[20-22,24-25,36,39,43-44,46]在治疗6周后测量,1项试验^[64]在治疗8周后测量,1项试验^[50]在治疗12周后测量,6项试验^[23,37-38,40,51,58]在治疗4周和6周后测量,1项试验^[17]在治疗4周和12周后测量,1项试验^[19]在治疗4周和8周后测量。

成功匹配13对研究,详见表1。未匹配成功研究37项,详见表2。

表1 匹配重组的13对针刺治疗抑郁随机对照试验纳入研究特征表

研究	文献	样本量/ 例 (男/女)	年龄/岁 (Mean±SD)	治疗前 HAMD 评分/分 (Mean±SD)	治疗 周期	治疗后 HAMD 评分/分 (Mean±SD)	治疗频率	取穴	抑郁 类型	HAMD 量表 类型
匹配 研究1	试验组 段冬梅 2005 ^[21]	6/14	46.1±14.5	30.1±5.9	6周	15.8±6.1	每日1次	百会,四神聪,印堂,内关,太冲,三阴交	原发	24
	对照组 程远 2006 ^[38]	10/10	69.2±6.9	27.36±6.73		19.56±5.91	隔日1次	百会,神庭,印堂,四神聪,太冲,神门		
匹配 研究2	试验组 陈传伟 2007 ^[14]	11/19	40.45±12.54	26.6±6.26	4周	15.31±4.08	隔日1次	百会,印堂,四神聪,肝俞	原发	24
	对照组 陈丽 2015 ^[37]	18/11	45.80±8.40	28.86±2.76		21.24±0.95	每日1次	百会,膻中,内关,神门		
匹配 研究3	试验组 王聪 2007 ^[17]	14/16	39.73±13.38	30.7±3.4	12周	13.04±7.87	每周2次	内关,外关,百会,印堂	原发	24
	对照组 王妍文 2019 ^[50]	16/17	38.26±11.8	29.15±3.61		18.45±5.94	每周2次	太冲,合谷,百会,印堂		
匹配 研究4	试验组 王秀芬 2007 ^[13]	12/18	18~68	26.39±6.19	6周	7.26±1.26	每日1次,每周5次	完骨,太冲,电针	原发	17
	对照组 宋美芹 2006 ^[49]	8/22	37.41±12.75	24.31±5.03		8.86±4.01	每日1次,每周5次	心俞,肝俞,脾俞,内关,足三里,三阴交,电针		
匹配 研究5	试验组 刘鹏 2009 ^[8]	6/14	47.35±7.5	19.6±2.21	6周	7.65±3.52	每日1次	百会,内关	原发	17
	对照组 王晓娜 2017 ^[33]	10/13	46.57±7.46	20.87±2.01		13.48±2.99	每日1次	百会,印堂,四神聪,足三里,太阳,三阴交		
匹配 研究6	试验组 迟慧 2011 ^[62]	30	51.63±1.72	27.26±4.33	4周	11.52±5.35	每日1次	百会,印堂,四神聪,期门,太冲,太溪,足三里,三阴交	继发	24
	对照组 刘航 2019 ^[64]	29	50.36±7.94	26±5.16	8周	15.62±2.86	每日1次	百会,印堂,太冲,神门,内关		
匹配 研究7	试验组 高晨 2011 ^[22]	12/18	45.23±9.93	22.23±2.38	6周	13.43±5.21	每日1次,每周5次	百会,四神聪,印堂,神门,内关,三阴交,足三里	原发	24
	对照组 任首臣 2019 ^[44]	5/25	51	23.1±2.24		19.7±2.93	每日1次	神门,大陵,内关,期门,心俞,合谷,太冲,行间,肝俞		

续表1 匹配重组的13对针刺治疗抑郁随机对照试验纳入研究特征表											
研究	文献	样本量/ 例 (男/女)	年龄/岁 (Mean±SD)	治疗前 HAMD 评分/分 (Mean±SD)	治疗 周期	治疗后 HAMD 评分/分 (Mean±SD)	治疗频率	取穴	抑郁 类型	HAMD 量表 类型	
匹配 研究 8	试验组	周霞 2011 ^[12]	12/20	40. 5(22~59)	24. 72±7. 1	4 周	15. 2±7. 2	每日 1 次	心俞,肝俞,脾俞, 神门,丰隆	原发	17
	对照组	成旭升 2017 ^[30]	14/16	19~53	25. 8±10		20. 7±10. 3	隔日 1 次	中脘,天枢,上巨虚		
匹配 研究 9	试验组	余永森 2012 ^[24]	11/21	36. 5±11. 3	32. 15±5. 92	6 周	9. 48±4. 7	每周 3 次	百会,印堂,神门, 内关,肝俞,风池, 合谷,太冲	原发	24
	对照组	蔡美云 2014 ^[51]	28	40. 53±3. 38	30. 12±11. 63		19. 12±7. 83	每日 1 次, 每周 6 次	太冲,大陵,外关		
匹配 研究 10	试验组	孙培养 2013 ^[52]	17/13	58±8	29. 43±9. 83	4 周	18. 93±6. 49	每日 1 次, 每周 6 次	水沟,百会,神庭, 风府,大椎,神道	继发	24
	对照组	吴俊贤 2010 ^[59]	14/16	63. 16±6. 21	32. 06±4. 93	30 天	24. 86±3. 92	隔日 1 次	本神,神庭,内关, 公孙		
匹配 研究 11	试验组	李海波 2015 ^[63]	32	50. 59±2. 94	20. 69±1. 77	12 周	9. 14±4. 78	每日 1 次, 每周 6 次	肾俞,肝俞,心俞, 百会,四神聪,神 庭,印堂,内关	继发	17
	对照组	金亚蓓 2013 ^[65]	42	48. 5±4. 20	22. 1±4. 34	8 周	10. 83±3. 91	隔日 1 次	肾俞,心俞,肝俞, 脾俞,三阴交		
匹配 研究 12	试验组	王群松 2016 ^[19]	15/17	41. 3±5. 2	23. 65±2. 12	8 周	13. 74±2. 85	每日 1 次, 每周 6 次	百会,三阴交,太溪, 神门,大陵,太冲	原发	24
	对照组	姚晓燕 2016 ^[40]	4/6	37. 40±8. 73	23. 6±2. 86	6 周	17. 3±4	每日 1 次	百会,四神聪,太阳 穴,印堂,合谷		
匹配 研究 13	试验组	谢敏 2018 ^[28]	8/22	42. 13±13. 11	12. 63±2. 91	6 周	6. 6±3. 96	每周 2 次	印堂,百会,内关, 三阴交,太冲	原发	17
	对照组	陈燕云 2011 ^[29]	13/18	35. 23±12. 5	13. 8±2. 32		8. 32±2. 61	隔日 1 次	百会,印堂,太冲, 内关		

注: HAMD, 汉密尔顿抑郁量表; Mean, 均值; SD, 标准差。

表2 37项未配对针刺治疗抑郁随机对照试验纳入研究特征表						
文献	样本量 (男/女)	年龄/岁 (Mean±SD)	治疗周期	抑郁类型	取穴	HAMD 量表类型
试验针刺组						
陈洪琳 2007 ^[67]	22	26. 70±4. 50	4 周	继发	百会, 心俞, 肝俞, 期门, 脾俞, 章门	24
符文彬 2008 ^[15]	37/69	41. 41±12. 77	4 周	原发	内关, 外关, 百会, 印堂	24
邓霁静 2008 ^[60]	29	50. 03±4. 43	4 周	继发	中脘, 下脘, 气海, 关元	17
徐凤鸣 2009 ^[10]	6/15	34. 00	6 周	原发	百会, 内关	17
徐薇 2010 ^[11]	10/15	45. 16±6. 96	4、6 周	原发	百会,四神聪,太阳穴,水沟,内关,神门	17
刘克新 2011 ^[16]	7/23	42. 78±10. 39	4 周	原发	头维, 太阳穴, 百会, 风池, 四神聪, 水沟, 内关, 神门, 玉堂, 肝俞, 太冲	24
黎少文 2011 ^[23]	11/19	40. 33±11. 61	4、6 周	原发	三阴交, 太冲, 电针	24
周磊 2011 ^[25]	15/20	40. 00±4. 00	6 周	原发	风池, 供血区, 情感区, 电针	24
张捷 2013 ^[7]	60	-	4 周	原发	肺俞, 心俞, 肝俞, 脾俞, 肾俞, 膈俞	17
王群松 2015 ^[18]	17/18	45. 80±6. 80	4 周	原发	神门, 百会, 印堂, 合谷, 太冲	24
李昭凤 2015 ^[61]	30	49. 80±3. 39	4 周	继发	关元,天枢,三阴交,合谷,太冲,百会,印堂	17
于树静 2015 ^[66]	30	28. 00±16. 00	4 周	继发	水沟, 上星, 风府, 承浆, 劳宫	17
韩平 2016 ^[6]	27	-	4 周	原发	风池, 太冲	17

续表2 37项未配对针刺治疗抑郁随机对照试验纳入研究特征表

文献	样本量 (男/女)	年龄/岁 (Mean±SD)	治疗周期	抑郁类型	取穴	HAMD 量表类型
徐伟婷 2017 ^[20]	12/16	38.45±12.7	6周	原发	三阴交,阳陵泉,内关,百会,太溪,电针	24
吕海波 2018 ^[9]	12/18	39.23±9.30	6周	原发	百会,神庭,印堂	17
李乔君 2019 ^[26]	9/25	44.38±12.79	4周	原发	百会,印堂,膻中,神门,大陵,内关,三阴交,足三里,心俞,脾俞,合谷,太冲,申脉	24
刘琪 2019 ^[27]	4/26	53.16±8.32	6周	原发	印堂,足三里,上脘,中脘,建里,气海,天枢,内关,百会,神庭	17
对照针刺组						
杜元灏 2005 ^[39]	10/30	42.80±14.90	6周	原发	期门,太冲,阳陵泉,支沟,内关,足三里	24
李翠 2008 ^[32]	15/15	32.27±10.79	4周	原发	百会,水沟,内关,神门,太冲	24
樊莉 2009 ^[41]	16/13	34.73±8.37	4周	原发	水沟,神门,内关,太冲	24
孙华 2010 ^[42]	5/23	41.10±11.50	4周	原发	太冲,三阴交,内关,神门	24
李建超 2011 ^[31]	14/6	42.70±13.24	6周	原发	四神聪,内关,三阴交	17
苏沛珠 2011 ^[68]	20	20.30±3.13	6周	继发	百会,神庭,内关,合谷,足三里,三阴交,太冲	17
程越珠 2012 ^[36]	15/15	34.73±8.37	6周	原发	水沟,神门,内关,太冲	24
冯玲媚 2012 ^[56]	5/15	54.05±6.40	4周	继发	期门,太冲,阳陵泉,支沟,内关,足三里	24
张自茹 2013 ^[58]	17/13	61.43±9.91	4、6周	继发	百会,强间,本神,天冲	24
闵希瑞 2014 ^[54]	26/14	42.00~69.00	4周	继发	百会,内关,三阴交,印堂,神门,膻中,太溪	24
吴娟 2016 ^[57]	8/28	61.62±6.52	4周	继发	内关,水沟,三阴交	17
于学平 2016 ^[53]	14/16	53.00±7.00	4周	继发	印堂,百会,四神聪,风池,太阳,内关,神门,内关	24
于学平 2016b ^[55]	10/15	56.64±7.59	4周	继发	风池,曲池,外关,合谷,环跳,阳陵泉,足三里,解溪,昆仑,膻中	17
李超 2017 ^[34]	13/15	18.00~55.00	6周	原发	水沟,内关,神门,太冲	17
王翠娟 2017 ^[35]	7/23	42.17±11.35	4周	原发	百会,印堂,内关,神门,三阴交	24
李之豪 2019 ^[43]	12/24	38.28±9.65	6周	原发	百会,印堂,三阴交,内关,神门,太冲	24
王浩宇 2019 ^[45]	16/14	51.53±8.08	4周	原发	水沟,百会,内关,神门,膻中,太冲,行间,侠溪	24
许平 2019 ^[46]	14/21	43.57±10.86	6周	原发	期门,太冲,丰隆,脾俞,足三里,天突	24
张力旋 2019 ^[47]	11/16	72.22±5.83	4周	原发	百会,印堂	17
张晓林 2019 ^[48]	7/23	43.77±11.14	4周	原发	百会,印堂,神门,太冲,内关,膻中,心俞,脾俞	17

注: HAMD, 汉密尔顿抑郁量表; Mean, 均值; SD, 标准差。

2.3 匹配重组后数据分析结果

我们成功匹配并重组了13项研究(包含纳入研究26个),其中5项重组研究报道了HAMD-17评分,包括原始为对照针刺组的5个^[29-30,33,49,65]和原始为试验针刺组的5个^[8,12-13,28,63];8项重组研究报道了HAMD-24评分,包括原始为对照针刺组的8个^[37-38,40,44,50-51,59,64]和原始为试验针刺组的8个^[14,17,19,21-22,24,52,62]。

重组研究两组治疗HAMD-17评分(MD=-2.95; 95%CI -4.75, -1.16; $I^2=74\%$, 5项重组研究, 298名受试者, $P=0.001$)和HAMD-24评分(MD=-5.55, 95%CI -6.69, -4.41, $I^2=38\%$, 8项重组研究, 440名受试者, $P<0.00001$)的差异均

具有统计学意义,详见图1。配对时,研究的抑郁类型、HAMD量表类型和治疗频率是一致的,且两组患者的年龄、性别比、治疗前HAMD评分等基线信息差异无统计学意义,但取穴与临床医生的经验有关,我们仅能确定配对研究的治疗原则大致相同,具体穴位选择并不能做到完全一致,这可能是配对研究之间存在统计学异质性的原因。

2.4 所有纳入研究数据分析

所有纳入研究中,3项^[50,63-64]因HAMD量表类型和治疗周期不符合分析要求,其余60项研究的试验针刺组和对照针刺组的汇总数据结果显示,治疗4周和6周后HAMD-17/HAMD-24项评分较治疗前的变化,差异有统计学意义^[6-63,65,67-68]。表3示,

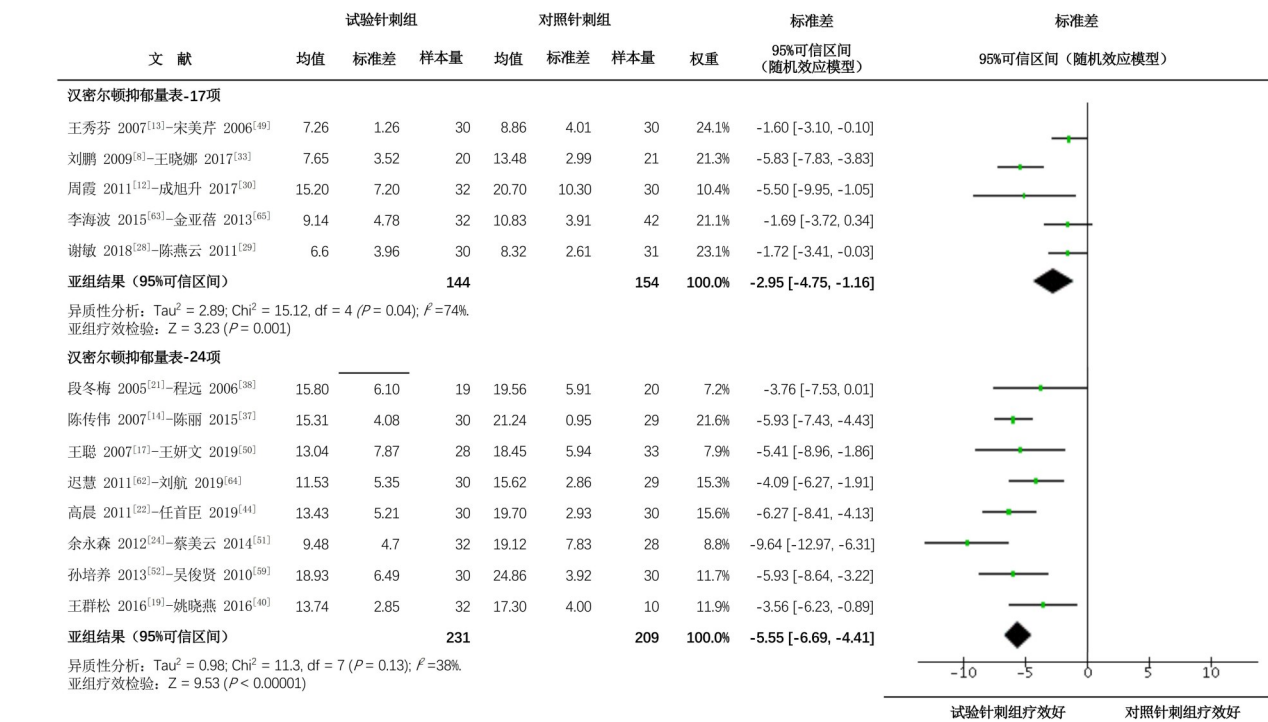


图 1 13 对匹配重组的针刺治疗抑郁随机对照试验纳入研究汉密尔顿抑郁量表评分比较的森林图

表 3 针刺治疗抑郁随机对照试验试验针刺组与对照组针刺组治疗前后 HAMD 量表评分比较

结局指标	治疗 周期	试验针刺组			对照针刺组			效应值 (MD, 95%CI)	t 值	P 值
		效应值 (MD, 95%CI)	样本量	I ²	效应值 (MD, 95%CI)	样本量	I ²			
HAMD-17	4 周	11.41(8.30, 14.51)	283	96%	6.55(4.66, 8.44)	246	91%	4.86(1.24, 8.48)	2.54	0.01
HAMD-17	6 周	12.23(9.50, 14.97)	188	91%	8.85(6.08, 11.61)	149	95%	3.38(-0.48, 7.24)	1.69	0.09
HAMD-24	4 周	12.30(10.05, 14.54)	465	95%	8.39(6.93, 9.85)	344	81%	3.91(1.24, 6.58)	2.64	<0.01
HAMD-24	6 周	16.31(11.30, 21.31)	166	96%	8.87(7.13, 10.62)	305	88%	6.57(1.43, 11.71)	3.35	<0.01

注: HAMD, 汉密尔顿抑郁量表; MD, 均数差; SD, 标准差; 95%CI, 95%可信区间。

试验针刺组和对照针刺组的 HAMD-17 评分在治疗 4 周差异有统计学意义 ($t=2.54$, $P=0.01$, MD=4.86)。两组 HAMD-24 评分在治疗 4 周 ($t=2.64$, $P=0.0083$, MD=3.91) 和 6 周 ($t=3.35$, $P=0.0009$, MD=6.57) 差异有统计学意义。两组仅在治疗 6 周的 HAMD-17 评分对比中差异无统计学意义 ($t=1.69$, $P=0.09$, MD=3.38)。

3 讨论

本研究结果提示, 研究者的主观偏好的确会造成针刺临床试验中实施偏倚和监测偏倚, 对结果产生较大的影响。在对纳入并匹配的 13 对 RCT 评价针刺治疗抑郁的疗效时, 常规针刺在研究设置中作为试验组时缓解抑郁的效果优于其作为对照组时。针对 13 对研究的二次分析结果显示, 两种“身份”下的常规针刺在疗后 HAMD-17 和 HAMD-24 的评分差异平均达到-2.95 分和-5.55 分, 此分数差异所

代表的抑郁程度的缓解度从统计学角度和临床角度看均有显著意义。

本研究尝试量化针刺临床试验中研究者主观偏好对结果的影响。匹配重组后再进行 Meta 分析尽可能减少间接比较的系统误差。考虑到纳入文献的研究对象均为抑郁症人群, 针刺治疗抑郁症取穴原则大致相同, 故对相同治疗周期的纳入文献进行了再分析, 从而进一步证实了结果的稳定性。本研究的数据可以在一定程度上解释以针刺为代表的非药物疗法疗效评价研究中因未实施盲法而破坏不确定性原则的后果。然而, 证据的强度因为间接比较的使用而有所下降。虽然通过匹配来降低混杂因素的影响, 但由于研究之间的选穴不尽相同, Meta 分析的结果具有一定程度的统计学异质性。在非匹配重组的研究部分, 因为研究的设计不同, 试验组与对照组的针刺方法、取穴也不尽相同, 患者的基线

也未进行控制,故研究结果亦存在一定局限性。故我们结合上述两种统计分析方法,使结果的可信度得到提升。

正如研究结果所示,我们认为应重新评价针刺治疗抑郁症的现有证据。针刺疗法作为试验组时,可能高估针刺的疗效;而当针刺作为对照组时,其疗效可能被低估。建议在临床实践中参考相应证据时,应重新评估针刺的实际有效性。类似的结果也可能出现在其他疾病中,因为医生的个人偏好将会导致实施偏倚和检测偏倚产生,从而影响研究结果。我们建议未来的试验充分地进行随机分配和隐藏,对结局评估者和统计分析人员施行盲法,同时完善监测机制,使研究设计者不参与试验的实施过程,不直接接触患者,从而减少偏倚对研究的影响。然而,在非安慰剂对照试验中,盲法很难被严格执行。因此,一些特殊类型的随机方法可用于临床试验,例如,序列多重随机对照试验可以通过建立和比较动态治疗方案来提高外部真实性并更接近真实的治疗过程^[69-71]。在以往的研究中,我们还通过分析考虑患者偏好的部分随机对照试验的应用情况,提出了在评估非药物治疗(例如针刺)时采用该设计模式的可行性和优势^[72-73]。

综上所述,本研究发现以针刺为试验组的临床试验中,针刺缓解抑郁程度的效果优于其作为对照组时临床试验的结果,这表明由于未实施盲法导致的实施偏倚和监测偏倚可能对针刺临床试验的结果有较大影响。

参考文献

- [1] DJULBEGOVIC B, BENNETT CL, ADAMS JR, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research [J]. *Lancet*, 2000, 356(9230): 635-638.
- [2] BARCOT O, BORIC M, DOSENOVIC S, et al. Risk of bias assessments for blinding of participants and personnel in Cochrane reviews were frequently inadequate [J]. *J Clin Epidemiol*, 2019, 113: 104-113. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.05.012.
- [3] LIU JP, KJAERGARD LL, GLUUD C. Misuse of randomization: a review of Chinese randomized trials of herbal medicines for chronic hepatitis B [J]. *Am J Chin Med*, 2002, 30(1): 173-176.
- [4] ARMOUR M, SMITH CA, WANG LQ, et al. Acupuncture for depression: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(8): 1140.
- [5] YANG LL, DI YM, SHERGIS JL, et al. A systematic review of acupuncture and Chinese herbal medicine for postpartum depression [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2018, 33: 85-92. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.08.006.
- [6] 韩平,王振宇,黄滢珊,等. 针刺治疗中风后抑郁症疗效观察及ERP成分P300差异性比较研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(44): 8753-8755.
- [7] 张捷,杨婧,李高飞,等. 针刺治疗轻中度抑郁症的多中心随机对照研究[C]//世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 世界中医药学会联合会神志病专业委员会成立大会中华中医药学会神志病分会换届大会 2013 年神志病专业学术年会论文汇编. 哈尔滨:世界中医药学会联合会, 中华中医药学会, 2013: 6.
- [8] 刘鹏. 针刺百会、内关治疗抑郁症的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2009.
- [9] 吕海波,甘收云. 头部穴位透刺为主治疗抑郁症 30 例临床观察[J]. *江苏中医药*, 2018, 50(1): 56-58.
- [10] 徐凤鸣,王奇,刘晓磊. 针刺治疗抑郁症的临床观察[J]. *针灸临床杂志*, 2009, 25(9): 27-28.
- [11] 徐薇. “调神解郁”针刺法治疗肝气郁结型抑郁证的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2010.
- [12] 周霞. 针刺治疗抑郁症 32 例[J]. *湖南中医杂志*, 2011, 27(5): 53-54.
- [13] 王秀芬,张新平,赵志国. 电针治疗抑郁症及其对血浆促肾上腺皮质激素和皮质醇的影响[J]. *四川中医*, 2007, 25(4): 102-103.
- [14] 陈传伟. 针刺调肝法和西药百忧解治疗抑郁性神经症的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2007.
- [15] 符文彬. 疏肝调神法治疗抑郁症的临床及受体后信号转导机制的研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2008.
- [16] 刘克新. 疏肝调神法针刺治疗抑郁症的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2011.
- [17] 王聪. 针刺治疗抑郁症(肝气郁结证)疗效及症候改善研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2007.
- [18] 王群松,季向东,袁国桢,等. 针刺治疗抑郁症伴失眠临床疗效观察及对血浆 5-HT 含量影响分析[J]. *针灸临床杂志*, 2015, 31(11): 8-10.
- [19] 王群松,季向东,朱文娴,等. 针刺治疗对阴虚火旺型抑郁症的血清 BDNF 影响[J]. *首都医科大学学报*, 2016, 37(2): 176-180.
- [20] 徐伟婷. 电针抗抑郁的临床疗效观察与作用机制初探[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [21] 段冬梅. 电针抗抑郁的临床及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2005.
- [22] 高晨. 针刺治疗轻中度抑郁症的临床研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2011.
- [23] 黎少文. 特定频率电针治疗肝郁脾虚型抑郁症的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2011.

- [24]余永森. 针刺捻转泻法为主治疗肝气郁结型抑郁症的临床疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学,2012.
- [25]周磊. 电项针治疗抑郁症临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2011.
- [26]李乔君. “平腕立指针刺手法”针刺治疗心脾两虚型抑郁症的临床疗效观察[D]. 昆明:云南中医药大学,2019.
- [27]刘琪. 印堂骨膜针刺法结合“老十针”治疗慢性失眠伴抑郁症临床疗效观察[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2019.
- [28]谢敏. 颐神调气针刺法治疗气郁体质阈下抑郁的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [29]陈燕云. 薄氏腹针配合体针治疗轻中度抑郁症的临床研究[D]. 广州:南方医科大学,2011.
- [30]成旭升. 针刺内关、三阴交穴治疗腹泻型肠易激综合征伴抑郁倾向临床疗效观察[D]. 太原:山西中医学院,2017.
- [31]李建超. 电鍍针治疗抑郁症的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2011.
- [32]李翠. 针刺五脏俞治疗抑郁症的临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学,2011.
- [33]王晓娜. 大接经针法与常规针刺治疗肝气郁结型轻中度抑郁症的临床疗效比较研究[D]. 大连:大连医科大学,2017.
- [34]李超. 百会丛刺法治疗肝气郁结型抑郁症的临床疗效观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- [35]王翠娟. 头体电针治疗抑郁症合并慢性疼痛的临床疗效观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- [36]程越珠. 灵龟八法结合辨证取穴对抑郁症患者疗效及生活质量影响的临床研究[D]. 长春:长春中医药大学,2012.
- [37]陈丽. 头部情感区结合孙氏腹针腹一区治疗肝气郁结型抑郁症的临床疗效观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2015.
- [38]程远,唐启盛. 针刺治疗老年期中风后郁证肝郁脾虚候的随机对照临床研究[J]. 中医脑病杂志,2006,2(2):129-131.
- [39]杜元灏,李桂平,颜红,等. 调神疏肝针法治疗郁证的临床研究[J]. 中国针灸,2005,25(3):151-154.
- [40]姚晓燕. 电针与手针治疗首发抑郁症疗效比较[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [41]樊莉,符文彬,朱晓平,等. 灵龟八法针法治疗抑郁性神经症的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(8):1383-1385.
- [42]孙华,赵慧,张捷,等. 针刺百会、足三里对抑郁症患者血清炎性细胞因子水平的影响[J]. 中国针灸,2010,30(3):195-199.
- [43]李之豪. 调神定志针刺法治疗抑郁性神经症临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2019.
- [44]任首臣. “郁十针”治疗郁证(肝气郁结型)轻、中度抑郁的临床研究[D]. 唐山:华北理工大学,2019.
- [45]王浩宇. 于太冲穴行透天凉手法配合常规针刺治疗气郁化火型抑郁症的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2019.
- [46]许平. 针刺“培土开郁”组穴治疗肝郁脾虚型轻、中度抑郁症的临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [47]张力旋. 电项针安眠翳明治疗老年抑郁症的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [48]张晓林. 常规针刺配合温针灸心俞、脾俞治疗心脾两虚型郁证的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2019.
- [49]宋美芹. 艾灸疗法治疗抑郁症的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2006.
- [50]王妍文,符文彬,韩冠先,等. 整合针灸治疗方案治疗轻中度抑郁症临床研究[J]. 新中医,2019,51(10):249-252.
- [51]蔡美云. 基于“原络配穴法”针刺联合认知疗法治疗肝气郁结型抑郁症的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [52]孙培养,储浩然,李佩芳,等. 通督调神针法治疗脑卒中后抑郁:随机对照研究[J]. 中国针灸,2013,33(1):3-7.
- [53]于学平,孙桂萍. 调督通任针刺法治疗中风后抑郁疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2016,35(3):273-275.
- [54]闵希瑞. 眼针疗法治疗脑卒中后抑郁的临床研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2014.
- [55]于学平,杨才佳,张洁玉. 针刺膻中穴治疗中风后抑郁临床疗效观察[J]. 针灸临床杂志,2016,32(8):59-62.
- [56]冯玲媚,施佳. 调神疏肝针刺法治疗卒中后抑郁症的临床研究[C]//中国针灸学会经络分会. 中国针灸学会经络分会第十二届全国针灸经络学术研讨会论文集. 贵阳:中国针灸学会经络分会,2012:4.
- [57]吴娟. 百忧解联合针刺治疗对脑卒中后抑郁症 5-HT、S100 β 水平以及 HAMD、NIHSS 评分的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(7):55-58.
- [58]张自茹. 电针神五星治疗中风后抑郁的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学,2013.
- [59]吴俊贤. 艾灸结合智三针治疗中风后抑郁症的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2010.
- [60]邓霭静. 薄氏腹针治疗更年期抑郁症的随机对照临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2008.
- [61]李昭凤. 电针治疗围绝经期轻中度抑郁障碍的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
- [62]迟慧,邹伟. 益肾调肝针刺法治疗围绝经期抑郁症 30 例[J]. 针灸临床杂志,2011,27(7):4-7.

- [63]李海波. 针刺治疗肾虚肝郁型围绝经期抑郁症的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2015.
- [64]刘航. 背俞穴温针灸治疗更年期抑郁症临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(7): 103-105.
- [65]金亚蓓, 项洪艳, 郑利芳. 背腧穴埋线对围绝经期抑郁焦虑妇女 HAMD 评分和血清性激素的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(6): 1322-1324.
- [66]于树静, 李雪青, 冯小明, 等. 针刺十三鬼穴对产后抑郁症临床疗效及生活质量的影响[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(1): 14-16.
- [67]陈洪琳. 俞募通经法治疗产后抑郁症的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2007.
- [68]苏沛珠, 张贵锋, 刘洋洋, 等. 针刺配合行为疗法干预网络成瘾者抑郁症状[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(3): 532-535.
- [69]LAVORI PW, DAWSON R. Dynamic treatment re-
- gimes: practical design considerations [J]. Clin Trials, 2014, 1(1): 9-20.
- [70]LAVORI PW, DAWSON R, RUSH AJ. Flexible treatment strategies in chronic disease: clinical and research implications[J]. Biol Psychiatry, 2000, 48(6): 605-614.
- [71]曹卉娟, 刘建平. SMART 设计在中医非药物治疗疗效评价中的应用探讨[J]. 北京中医药, 2020, 39(1): 78-80.
- [72]李欣霖, 张雅静, 刘建平, 等. 考虑患者偏好的部分随机临床试验在中医非药物治疗疗效评价中的设计与应用[J]. 中医杂志, 2016, 57(20): 1750-1753, 1767.
- [73]CAO H, LIU J, HU H, et al. Using a partially randomized patient preference study design to evaluate the therapeutic effect of acupuncture and cupping therapy for fibromyalgia: study protocol for a partially randomized controlled trial [J]. Trials, 2014, 15: 280. doi: 10.1186/1745-6215-15-280.

Secondary Analysis of Randomized Controlled Trials of Acupuncture Therapy for Depression based on Data Rematch

WANG Ruiting¹, CUI Lingjun², LIU Jianping³, HAN Mei³, FEI Yutong³, CAO Huijuan³

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine; 3. Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the influence of the researchers' subjective preference on the results of non-pharmacological clinical trials by a secondary analysis of randomized controlled trials (RCTs) examining the effects of acupuncture in the treatment of depression. **Methods** RCTs assessing acupuncture for depression were systematically searched in CNKI. Acupuncture groups that were compared to no treatment or western drugs in their original trials were redefined as "experimental acupuncture group", and those compared to other non-pharmaceutical treatments or special manipulation were redefined as "control acupuncture group". Then, we matched the experimental and control acupuncture groups with similar depression types, Hamilton Depression Scale (HAMD) severity score, acupuncture treatment principle, and participants age at a ratio of 1 : 1, and the therapeutic effects were compared between groups. The difference between pre- and post-treatment HAMD scores of each group was calculated separately, and then compared between groups. Meta-analyses were performed using RevMan 5.3 software. **Results** Sixty-three RCTs were included, and 13 "newly resembled researches" were obtained after matching. The results showed that the HAMD difference between "experimental acupuncture group" and "control acupuncture group" was statistically significant (HAMD-17 = 2.95 and HAMD-24 = 5.55). Significant differences assessed by HAMD-17 and HAMD-24 were also found in the unmatched secondary analysis ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of acupuncture on alleviating depression seems to be different when it is designed as experimental or control group, indicating that the subjective preference of researchers may affect the results of acupuncture clinical trials in the absence of blinding.

Keywords depression; acupuncture; randomized controlled trials; blinding; performance bias; detection bias; secondary analysis; meta-analysis

(收稿日期: 2021-10-10; 修回日期: 2022-04-12)

[编辑: 焦 爽]