

## · 临床报道 ·

针刺对复发-缓解型多发性硬化患者疲劳的疗效评价及对血清白细胞介素  $1\beta$  和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的影响

李康宁 樊永平 王文明 李倩

**【摘要】 目的** 观察针刺对复发缓解型多发性硬化患者疲劳症状的临床疗效,以及针刺的安全性,并探讨可能的作用机理。**方法** 将 21 例合格受试者随机分成治疗组与对照组。治疗组 11 例选取足三里、三阴交、百会针刺治疗,对照组 10 例偏离上述穴位浅刺,每天 1 次,共 10 次。针刺前后对患者进行 Kurtzke 扩充后的 MS 伤残量表(expanded disability status scale, EDSS)、多发性硬化疲劳影响量表(modified fatigue impact scale, MFIS)、多发性硬化影响量表(multiple sclerosis impact scale, MSIS-29)评估,用酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血 IL- $1\beta$ 、TNF- $\alpha$  的变化情况。**结果** 治疗组和对照组针刺前后 EDSS 未见明显差异;治疗组针刺后 MFIS 评分与治疗组针刺前比较,有明显降低( $P<0.05$ ),而对照组针刺前后 MFIS 评分未见明显差异;治疗组针刺后 MSIS-29 评分与治疗组针刺前相比,有非常明显的降低( $P<0.01$ ),而对照组针刺前后 MSIS-29 评分未见明显差异。治疗组针刺后 IL- $1\beta$  血清浓度较治疗组针刺前有非常显著的降低( $P<0.01$ ),对照组针刺后 IL- $1\beta$  血清浓度较对照组针刺前也有非常显著的降低( $P<0.01$ )。治疗组、对照组针刺前后 TNF- $\alpha$  血清浓度无明显差异,两组间比较亦未见明显差异。**结论** 针刺可以有效缓解复发-缓解期多发性硬化患者的疲劳症状,提高患者的生活质量,且安全可靠,针刺可能通过降低 IL- $1\beta$  起到缓解疲劳的作用。

**【关键词】** 多发性硬化; 针刺; 疲劳; 白细胞介素- $1\beta$ ; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**【中图分类号】** R245 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.08.040

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种免疫介导的中枢神经系统(central nervous system, CNS)慢性炎症脱髓鞘疾病<sup>[1-3]</sup>,根据发病部位的不同,临床症状表现多样,其中疲劳是 MS 患者最常见的伴随症状<sup>[4]</sup>,且可进一步加重患者的神经残疾和肢体障碍程度,使患者的生存质量明显下降<sup>[5]</sup>。目前针对疲劳的治疗药物相对较少,常用的药物有金刚烷胺,但其不良反应较明显,经济成本较高,很容易产生耐药性<sup>[6]</sup>,极大地限制了临床应用。目前亟需找到一种有效且安全可靠的治疗方法,针刺作为一种绿色的治疗手段,已广泛用于慢性疲劳综合征的治疗,且效果显著<sup>[7-9]</sup>。本研究采用随机、对照的方法,对针刺治疗的 21 例复发-缓解型多发性硬化患者的疲劳症状进行疗效评价及安全性评价,并探讨其可能的作用机理。

基金项目:国家自然科学基金(81473640);北京市自然科学基金(7142053);北京市中医药科技项目(QN2013-06);首都医科大学附属北京天坛医院“苗圃工程”(2014MP04)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院中医科

作者简介:李康宁(1982-),女,博士,医师。研究方向:中医内科脑病学。E-mail: lkn82@163.com

通讯作者:樊永平(1965-),博士,教授,博士生导师。研究方向:中西医结合神经系统疾病临床和基础研究。E-mail: yongpingf@hotmail.com

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月期间,在首都医科大学附属北京天坛医院中医科就诊的 21 例缓解期伴有严重疲劳的复发-缓解型 MS 患者为研究对象,随机分为治疗组和对照组。两组患者年龄在 16~60 岁,治疗组首发年龄( $29.18\pm10.33$ )岁、对照组( $29.80\pm11.88$ )岁;治疗组病程( $4.91\pm2.74$ )年、对照组( $7.35\pm5.86$ )年;治疗组 EDSS 评分( $3.36\pm1.21$ )、对照组( $3.60\pm1.31$ );治疗组复发次数( $2.09\pm1.45$ )、对照组( $2.00\pm2.31$ )。两组病例基线数据(年龄、性别、病程、首发年龄、EDSS、复发次数等)经统计学处理均无显著差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断、纳入及排除标准

**诊断标准:** MS 诊断参照 2005 年修订的 McDonald 标准<sup>[10]</sup>。

**纳入标准:** (1)年龄 16~60 岁; (2)符合 2010 年改版的用于 MS 诊断的 McDonald 标准,所有患者排除其它免疫性疾病及应激性疾病,并且处于缓解期; (3) FSS 评分:  $FSS\geq 4$  分; (4) EDSS 评分: 1.0~6.5; (5)具有一定的理解和阅读能力,能够正确理解量表的有关内容并做出回答; (6)受试者自愿并签署知情同意书。

**排除标准:** (1) BDI $\geq 29$ , 严重抑郁患者; (2) 患严重心、

肝、肾功能不全及其他严重影响生命体征平稳的疾病;(3)使用抗疲劳药物者;(4)妊娠期或哺乳期患者;(5)治疗中出现严重不良反应,使治疗不能继续者;(6)由于感冒、感染、近期过度劳累所造成的急性疲劳患者;(7)未按要求完成全部治疗计划或中途退出者。

### 1.3 治疗方法

治疗组 11 例选取足三里、三阴交、百会针刺治疗,对照组 10 例偏离上述穴位浅刺,每天 1 次,共 10 次。治疗组:针具选用直径 0.25 mm,长 40 mm 的一次性针灸针。患者取无枕平卧位,穴位皮肤常规消毒。依次取足三里、三阴交、百会。百会穴以 45° 向后斜刺入 8 mm,足三里、三阴交以 90° 直刺入 30 mm,进针至所需深度后留针 30 分钟,留针期间每隔 10 分钟运针 1 次,运针手法为幅度 10 ~ 15 mm 及频率 60 ~ 90 次/分钟的提插捻转法,约 5 秒钟。对照组:浅刺法作为对照方法,针刺部位在偏离经穴附近,针刺深度约为治疗组的 1/4,不施手法,不求得气,治疗时间同针刺组。

### 1.4 疗效评价

采用修订的疲劳影响量表(modified fatigue impact scale, MFIS),该量表共 21 个条目,包括躯体(9 项)、认知(10 项)、心理(2 项)。每个条目的描述都为 5 级,按其所出现的频率排列,从无到几乎总是出现,分别赋值 0 ~ 4 分,即:0 分(无)、1 分(很少)、2 分(有时)、3 分(经常)、4 分(几乎总是),分值越高其疲劳程度越严重。

多发性硬化影响量表(multiple sclerosis impact scale, MSIS-29)是自评量表,共 29 项,包括躯体(20 项,为第 1 ~ 20 条目)及心理(9 项,为第 21 ~ 29 条目),主要调查 MS 对患者过去 2 周生活的影响,分值越高其生存质量越差。

### 1.5 统计学处理

所得数据用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,数据符合正态分布方差齐,各组的自身前后比较采用配对样本  $t$  检验,两组间比较采用两独立样本  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 针刺前后 EDSS、MFIS、MSIS-29 评分比较

治疗组和对照组针刺前后 EDSS 未见明显差异;治疗组针刺后 MFIS 评分与治疗组针刺前比较,有明显降低( $P < 0.05$ ),而对照组针刺前后 MFIS 评分未见明显差异;治疗组针刺后 MSIS-29 评分与治疗组针刺前相比,有非常明显的降低( $P < 0.01$ ),而对照组针刺前后 MSIS-29 评分未见明显差异。见表 1。

### 2.2 血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 浓度比较

治疗组针刺后 IL-1 $\beta$  血清浓度较治疗组针刺前有非常显著的降低( $P < 0.01$ ),对照组针刺后 IL-1 $\beta$  血清浓度较对照组针刺前也有非常显著的降低( $P < 0.01$ )。两组间比较如下:治疗组针刺前 IL-1 $\beta$  血清浓度较对照组针刺前明显偏高( $P < 0.01$ )(即初入组时的水平,两组基线不一致),治疗组针刺后 IL-1 $\beta$  血清浓度较对照组针刺后偏高( $P < 0.05$ )。治

疗组针刺前后 TNF- $\alpha$  血清浓度无明显差异,对照组针刺前后 TNF- $\alpha$  血清浓度也无明显差异,两组间比较亦未见明显差异。见表 2。

表 1 两组患者针刺前后量表评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

	例数	EDSS	MFIS	MSIS-29
治疗组	11			
针刺前		3.36±1.21	50.08±11.40	91.90±19.18
针刺后		3.05±1.35	35.53±14.84 <sup>a</sup>	68.28±20.60 <sup>b</sup>
对照组	10			
针刺前		3.60±1.31	51.35±14.89	80.59±20.14
针刺后		2.80±1.06	42.48±14.06	67.89±15.18

注:与治疗组针刺前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者针刺前后血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

	例数	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
治疗组	11		
针刺前		0.952±0.067	0.120±0.009
针刺后		0.784±0.030 <sup>a</sup>	0.118±0.009
对照组	10		
针刺前		0.850±0.057	0.113±0.007
针刺后		0.741±0.014 <sup>b</sup>	0.117±0.010

注:与治疗组针刺前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与对照组针刺前比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

MS 是 CNS 最常见的慢性炎性脱髓鞘疾病,其病因尚不明确,可能与遗传、环境因素、病毒感染及自身免疫等相关,最终导致 CNS 髓鞘脱失、少突胶质细胞损伤,可累及轴突及神经细胞,是导致青壮年致残的最常见疾病之一<sup>[11-12]</sup>。患者的疲劳症状可能与 MS 神经功能缺损有关,而疲劳反过来又可以加重神经功能缺损,特别表现在肢体运动方面<sup>[13]</sup>。金刚烷胺是目前临床治疗疲劳最常使用的药物,多项临床试验证明了其有效性<sup>[14]</sup>,但 MS 病程一般较长,金刚烷胺的不良反应和高费用使患者依从性较差。针灸治疗 MS 疗效肯定,特别是在改善患者肢体力量、疼痛、麻木和焦虑等方面,安全、经济、简便易行<sup>[15-17]</sup>。

MS 属中医“骨痿”的范畴,《黄帝内经·素问》言:“阳气内伐则热舍于肾,肾者水藏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿。”这与 MS 患者最常见的肢体无力、感觉障碍等临床表现十分符合。肾主骨生髓,脑为髓海,提示本病的发生与肾的关系密切。疲劳属于中医“虚劳”“虚损”等范畴。《素问·通评虚实论》曰:“精气夺则虚。”疲劳为害,涉及五脏六腑,主要以肝、脾、肾为主,正如《素问·示从容论》所云:“肝虚、肾虚、脾虚,皆令人体重烦冤。”MS 病程缠绵,正邪斗争,痰瘀搏结日久,病久体虚,发作期邪实为患,缓解期则正气亏损,五脏功能失调,肝脾肾俱虚。根据 MS 的病机特点,结合临床实践,课题组选取百会、足三里、三

阴交进行针刺。百会是督脉上的穴位,MS 主要病变集中在脑和脊髓,督脉入络脑,取督脉上的百会穴,属于就近取穴,可以直接刺激病灶局部,“脑为元神之府”,针刺百会可以醒神开窍,督脉主要负责调节人体的阳气,百会又居于高巅之上,有助调阳、益气提升。足三里是足阳明胃经的穴位,是常用的保健穴位,胃经为水谷之海,气血生化之源,针刺足三里有益脾和胃、扶正培元之效。三阴交是足太阴脾经的穴位,为足三阴经的交会处,阴气较盛,针刺三阴交旨在养血滋阴、平肝潜阳。三穴合用,百会居上,可益气升阳,足三里居中,可化生气血,三阴交居下,可滋阴养血,如此则阴阳气血皆和,既可以调脾胃,培补元气,又可以活血通络,平衡脏腑阴阳,达到强身健体、缓解疲劳的功效。

临床文献也证实了针灸可以有效降低慢性疲劳综合征患者的疲劳程度及伴随症状,足三里、三阴交、百会是出现频率非常高的取穴<sup>[18-20]</sup>;动物实验表明其作用机制可能与血清中 IL-1 $\beta$ <sup>[21]</sup>、TNF- $\alpha$ <sup>[22]</sup> 等因子变化相关,但针刺缓解多发性硬化患者疲劳的作用机制尚缺乏相关文献报道。本研究结果也证实,针刺可能通过降低血清中 IL-1 $\beta$  的水平来起到缓解疲劳的作用。在研究过程中,未发现相关不良反应的产生,表明针刺安全可靠。两组患者针刺前后 EDSS 评分未见明显差异,只表现出降低的趋势,由于 EDSS 是定量反映 MS 患者 CNS 8 个功能系统的残疾程度,且两组患者均处于缓解期,病情相对比较稳定,故针刺不会对 EDSS 评分造成很明显的影响。

综上所述,针刺百会、足三里、三阴交能够显著减轻复发-缓解型多发性硬化患者的疲劳症状,其作用机制可能与针刺后血清 IL-1 $\beta$  水平降低有关,针刺作为一种绿色的治疗手段,安全可靠,简便易行,在治疗多发性硬化患者疲劳症状方面应用前景广阔。

### 参 考 文 献

- [1] Teixeira B, Bittencourt VC, Ferreira TB, et al. Low sensitivity to glucocorticoid inhibition of in vitro Th17-related cytokine production in multiple sclerosis patients is related to elevated plasma lipopolysaccharide levels[J]. Clin Immunol, 2013, 148 (2):209-218.
- [2] Li Y, Wang H, Long Y, et al. Increased memory Th17 cells in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2011, 234(1-2):155-160.
- [3] Eixarch H, Mansilla MJ, Costa C, et al. Inhibition of delta-like ligand 4 decreases Th1/Th17 response in a mouse model of multiple sclerosis[J]. Neurosci Lett, 2013, 541:161-166.
- [4] Iriarte J, de Castro P. Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis[J]. Eur J Neurol, 1998, 5 (6):579-585.
- [5] Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, et al. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life[J]. J Neurol Sci, 2006, 243(1-2):39-45.
- [6] Foroughipour M, Bahrami THR, Saeidi M, et al. Amantadine and the place of acupuncture in the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: an observational study[J]. Acupunct Med, 2013, 31(1):27-30.
- [7] 张玉丽, 白妍, 东贵荣. 阴阳气血配穴法针刺治疗慢性疲劳综合征 36 例疗效观察[J]. 针灸临床杂志, 2007, 23(7):22-23.
- [8] 王京京, 宋玉静, 吴中朝, 等. 针刺对慢性疲劳综合征患者疲劳程度影响的随机对照观察[J]. 针刺研究, 2009, 34(2):120-124.
- [9] 王京京, 宋玉静, 吴中朝, 等. 针刺对慢性疲劳综合征患者生存质量影响:随机对照研究[J]. 中国针灸, 2009, 29(10):780-784.
- [10] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”[J]. Ann Neurol, 2005, 58(6):840-846.
- [11] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course[J]. Brain, 1989, 112(6):1419-1428.
- [12] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability[J]. Brain, 1989, 112(1):133-146.
- [13] De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(11):1714-1720.
- [14] Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis[J]. Arch Neurol, 1989, 46(6):676-680.
- [15] Roschke J, Wolf C, Muller MJ, et al. The benefit from whole body acupuncture in major depression[J]. J Affect Disord, 2000, 57(1-3):73-81.
- [16] Molsberger AF, Mau J, Pawelec DB, et al. Does acupuncture improve the orthopedic management of chronic low back pain—a randomized, blinded, controlled trial with 3 months follow up[J]. Pain, 2002, 99(3):579-587.
- [17] Spence DW, Kayumov L, Chen A, et al. Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2004, 16(1):19-28.
- [18] 袁文丽, 张丽平, 闫勇更, 等. 针刺配合灸法治疗慢性疲劳综合征临床观察[J]. 中医学报, 2011, 26(2):240-241.
- [19] 卢晨, 杨秀娟, 胡洁. 针刺配合灸法治疗慢性疲劳综合征的临床随机对照研究[J]. 针刺研究, 2014, 39(4):313-317.
- [20] 宋玉静, 王京京, 王巧妹, 等. 针刺对慢性疲劳综合征患者疼痛程度影响的随机对照研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(10):6-8.
- [21] 孙赫, 刘纯燕, 章泽钊, 等. 艾灸足三里和肺俞对慢性疲劳综合征模型大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、LA、BUN 水平的影响[J]. 动物医学进展, 2014, 35(12):115-118.
- [22] 罗英华, 陈敏聪, 冯耀华, 等. 针刺对慢性疲劳大鼠血清 IL-2 及 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 天津中医药, 2006, 23(3):206-208.

(收稿日期: 2016-04-19)

(本文编辑: 韩虹娟)