

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2026. 17. 010

临床研究

针刺治疗青少年抑郁症的临床疗效观察 及 fMRI、血清蛋白质组学分析 ——一项多中心、双盲、随机对照试验

李立红^{1✉}, 张沛云², 陈星宇², 韩露², 梁逢铃¹, Jesús M. Cortés³

1. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江省杭州市拱墅区潮王路318号, 310005; 2. 浙江中医药大学第二临床医学院; 3. University of the Basque Country

[摘要] **目的** 评价针刺治疗青少年抑郁症的临床疗效, 并结合功能磁共振成像 (fMRI) 及血清蛋白质组学探讨其可能的作用机制。**方法** 采用随机、双盲、假针刺对照试验设计, 将 100 例青少年抑郁症患者分为针刺组和假针刺组各 50 例, 并纳入健康对照组受试者 20 例。针刺组患者选取百会、印堂、中脘、气海、天枢 (双侧)、内关 (双侧)、足三里 (双侧)、太冲 (双侧) 针刺, 假针刺组采用不穿透皮肤的平头假针装置干预, 两组均每次干预 30 min, 每周 3 次, 共 4 周。主要结局指标为汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-24) 评分减分率, 次要结局指标为治疗前后 HAMD-24 评分 [包括焦虑/躯体化、认知障碍、睡眠障碍、精神运动迟缓、绝望感、疲劳、体重变化、昼夜情绪波动、自杀意念 9 个因子], 治疗后患者应答率、缓解率, 治疗前后症状严重程度情况, 并对是否合并药物、不同用药数量进行 HAMD-24 总分亚组分析。研究期间监测并记录所有不良事件评价安全性。选取自愿且符合影像学检查条件的患者开展脑部 fMRI 扫描及血清蛋白质组学检测, 观察脑区功能连接变化及差异蛋白。**结果** 针刺组 49 例、假针刺组 50 例纳入疗效分析, 针刺组 20 例、假针刺组 21 例完成了 fMRI 扫描, 针刺组 19 例、假针刺组 21 例完成了血清蛋白质组学检测。干预 4 周后, 针刺组平均 HAMD-24 评分减分率为 (58±24)%, 显著高于假针刺组的 (26±19)% ($P<0.01$)。与本组治疗前比较, 两组患者焦虑/躯体化、认知障碍、精神运动迟缓、绝望感评分及 HAMD-24 总分均降低, 针刺组睡眠障碍、疲乏感、自杀倾向评分亦降低 ($P<0.01$)。治疗后针刺组患者应答率为 67.35% (33/49)、缓解率为 24.48% (12/49), 假针刺组分别为 6.00% (3/50)、0, 针刺组应答率、缓解率均高于假针刺组 ($P<0.01$)。治疗后针刺组中度率低于假针刺组, 而症状轻微率高于假针刺组 ($P<0.01$)。在单纯针刺/针药联合/合并 <3 种药物的患者中, 针刺亚组及假针刺亚组治疗后 HAMD-24 总分均较本亚组治疗前降低, 且针刺亚组低于假针刺亚组 ($P<0.01$)。研究期间共报告 4 例轻度不良事件, 其中针刺组 1 例, 假针刺组 3 例, 均未影响治疗的继续进行。fMRI 结果显示, 针刺可增强前额叶与小脑-边缘系统相关脑区之间的功能连接。蛋白质组学分析共筛选出 24 个与针刺治疗相关的差异蛋白, 主要富集于神经炎症及能量代谢相关通路。**结论** 针刺可显著改善青少年抑郁症状, 其作用可能通过调节情绪相关脑网络并影响神经炎症及能量代谢通路实现。

[关键词] 抑郁症; 青少年; 针刺; 功能磁共振成像; 蛋白质组学; 随机对照试验

青少年抑郁症是一种常见的情绪障碍性疾病, 主要表现为持续性情绪低落、兴趣减退、睡眠障碍及疲劳等症状, 严重影响青少年的身心健康, 重者

可出现自伤甚至自杀行为^[1]。近年研究显示, 中国青少年抑郁症患病率已达 19.85%^[2], 已成为亟需干预的重要公共卫生问题。目前临床一线治疗主要采用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs)^[3], 但其整体疗效仍存在一定局限, 且可能伴随嗜睡、疲劳等不良反应, 部分患者甚至存在自杀风险增加的

基金项目: 浙江省科技计划 (2024C03208); 浙江省中医药科技计划 (2025ZL324)

✉ 通信作者: 20214017@zcmu.edu.cn

问题^[4-5]。此外，青少年处于生长发育关键阶段，长期药物干预可能影响神经内分泌系统发育，其安全性与依从性问题亦不容忽视。青少年抑郁症多属中医学“郁证”范畴，其发生与情志失调密切相关，病位主要在肝，与肝郁肾虚密切相关^[6]。已有研究^[7]表明，针刺在抑郁症治疗中具有良好的临床疗效及安全性，但其现代生物学机制仍有待进一步揭示。近年来，多源脑成像、分子检测与行为量表融合的多模态分析技术快速发展，为解析精神疾病的神经生物学机制提供了全新技术路径。本研究采用随机、双盲、假针刺对照试验设计，结合功能磁共振成像(fMRI)及蛋白质组学分析，评价针刺治疗青少年抑郁症的临床疗效，并探讨其在中枢神经功能调控与外周分子反应之间的潜在联系，以期为针刺干预青少年抑郁症提供客观依据。本研究方案分别经浙江中医药大学附属第二医院伦理委员会(2024-022-01)、浙江医院伦理委员会(2024-099K)及浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会(2024-KLS-248-01)批准，并已在国际传统医学临床试验注册平台注册(注册号:ITMCTR2025000479)。

1 资料

1.1 一般资料

于2024年3月1日至2025年9月8日在浙江中医药大学附属第二医院、浙江医院及浙江中医药大学附属第一医院进行受试者招募。最终共纳入100例(浙江中医药大学附属第二医院58例、浙江医院22例、浙江中医药大学附属第一医院20例)符合条件的青少年抑郁症患者，按1:1比例随机分配至针刺组和假针刺组，每组50例。另于2024年

12月1日至2025年1月1日在浙江中医药大学附属第二医院采用社会公开招募方式招募健康对照组20例，不接受任何干预仅用于提供基线生物学参考。表1示，针刺组、假针刺组及健康对照组在年龄、体重指数方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)，针刺组与假针刺组在汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评分^[8]、病程、是否用抗抑郁药、抗抑郁药物种类方面比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)，各组患者性别分布情况差异有统计学意义($P<0.05$)。

1.2 诊断标准

抑郁症诊断标准参照国际疾病分类第10版(ICD-10)^[9]及《精神障碍诊断与统计手册》第5版^[8]。

1.3 纳入标准

针刺组和假针刺组：1)符合抑郁症诊断标准，年龄10~24岁^[10]；2)HAMD-24评分^[8] >20 分；3)接受fMRI扫描者为右侧优势手；4)受试者或监护人知情同意并签署知情同意书。

健康对照组：1)身体健康无疾病，年龄10~24岁；2)HAMD-24评分 <8 分，无任何精神障碍病史；3)知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)由躯体疾病或药物引起的继发性抑郁症；2)合并精神分裂症、双相情感障碍等严重精神疾病，合并严重心血管、脑血管、内分泌系统等疾病；3)妊娠或哺乳期；4)无法接受MRI检查如带牙套等。

1.5 剔除标准

1)严重违反试验方案如未按规定接受干预或资料记录不完整；2)治疗次数少于8次，未达到最小干预剂量要求；3)治疗期间擅自调整原有用

表1 各组受试者基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics among different groups

项目	针刺组 (50例)	假针刺组 (50例)	健康对照组 (20例)	P值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	18.37 $\pm$ 3.60	19.34 $\pm$ 3.53	19.80 $\pm$ 1.82	0.186
体重指数/kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$	22.31 $\pm$ 5.24	21.72 $\pm$ 4.51	20.46 $\pm$ 2.41	0.316
HAMD-24评分 ^[8] /分, $\bar{x}\pm s$	35.22 $\pm$ 7.89	36.66 $\pm$ 8.75	—	0.394
病程/月, $M(Q_1, Q_3)$	12(6, 36)	24(6, 36)	—	0.129
是否用抗抑郁药/例(%)				0.407
否	22(44.00)	17(34.00)	—	
是	28(56.00)	33(66.00)	—	
抗抑郁药物种类/种, $M(Q_1, Q_3)$	1(0, 2)	1(0, 3)	—	0.673
性别/例(%)				0.036
男性	14(28.00)	12(24.00)	11(55.00)	
女性	36(72.00)	38(76.00)	9(45.00)	

注：HAMD-24，汉密尔顿抑郁量表；—，无。

药或自行采取其他干预措施可能影响研究结果；4) 出现严重不良事件，经研究者判断可能与本研究干预相关，需终止试验；5) 试验期间参与其他临床试验。

1.6 脱落标准

1) 受试者本人或其监护人主动要求退出研究；
2) 因搬迁、转学等客观原因无法继续完成随访；
3) 失访（经多次联系仍无法取得联系）。

2 方法

2.1 研究设计方法

本研究为多中心、随机、双盲、假针刺对照临床试验，随机序列由独立统计人员采用 SAS 9.4 软件生成，受试者按 1:1 比例随机分配至针刺组或假针刺组。分组信息封存于按顺序编号的不透明信封中，由针刺医师根据信封内容实施干预。由于针刺操作的特殊性，操作者无法实施盲法；受试者在治疗过程中佩戴眼罩，对分组情况保持盲态，抑郁量表结局评估人员均不参与治疗操作、不知晓分组情况也保持盲法。

本研究以 HAMD-24 评分减分率为主要结局指标进行样本量估算。根据前期预实验结果，针刺干预对 HAMD-24 评分的效应量约为 60.5%，设 $\alpha=0.05$ ，检验效能 $(1-\beta)=0.80$ ，采用样本量计算工具云象临床统计智能平台计算，计算针刺组和假针刺组每组所需样本量为 50 例。

2.2 干预措施

针刺组患者采用一次性无菌针灸针（苏州市华伦医疗用品有限公司，0.25 mm × 40 mm）。依据既往研究^[11-12]及临床经验选取百会、印堂、中脘、气海、天枢（双侧）、内关（双侧）、足三里（双侧）、太冲（双侧）为治疗腧穴。百会、印堂采用平刺 12.5~25.0 mm，其余腧穴直刺 25.0~50.0 mm。进针后行提插捻转手法至得气，留针 30 min。所有针刺操作均由接受统一培训的执业针灸医师完成。

假针刺组：采用同品牌外观与真实针相同的不穿透皮肤平头假针装置（苏州市华伦医疗用品有限公司，0.25 mm × 25 mm），针尖不进入皮肤，仅产生类似针刺的触觉刺激，留针时间 30 min。针刺组与假针刺组均每周干预 3 次，连续治疗 4 周，共 12 次。

2.3 结局指标

2.3.1 主要结局指标 治疗后 HAMD-24 评分减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 × 100%。

2.3.2 次要结局指标 1) 治疗前后 HAMD-24 评分^[8]，包括焦虑/躯体化、认知障碍、睡眠障碍、精神运动迟缓、绝望感、疲劳、体重变化、昼夜情绪波动、自杀意念 9 个因子，记录各因子评分并计算总评分。2) 治疗后患者应答率，即 HAMD-24 减分率 > 50% 患者的百分率^[8]。3) 治疗后患者缓解率，即 HAMD-24 总分 ≤ 7 分患者的百分率^[13]。4) 治疗前后症状严重程度情况：HAMD-24 总分 < 20 分为症状轻微，20~35 分为中度，> 35 分为重度^[8]。5) 对是否合并药物、不同用药数量进行 HAMD-24 总分亚组分析。

2.4 fMRI 数据采集

在全部入组的患者中，最终自愿且符合影像学检查条件的 41 例患者，治疗后开展脑部 fMRI 扫描及血清蛋白质组学检测，用于探索针刺干预相关的大脑功能变化及外周分子特征。fMRI 扫描采用 Siemens Avanto 1.5T 磁共振扫描仪完成。受试者取仰卧位，闭眼保持清醒并尽量减少头部运动。扫描参数如下：重复时间 (TR) 2110 ms，回波时间 (TE) 30 ms，翻转角 90°，视野 220 mm × 100 mm，矩阵 64 × 64，体素大小 3.4 mm × 3.4 mm × 4.0 mm，层厚 4 mm，层间距 0.5 mm，总扫描时间 8 min。fMRI 数据首先进行头动校正，并配准至蒙特利尔神经学研究所 (MNI) 标准空间，随后映射至 AAL116 脑区模板。提取 116 个区 (ROI) 的血液氧合水平依赖 (BOLD) 时间序列并构建功能连接矩阵。采用单侧配对秩和检验比较治疗前后差异，并以头动参数为协变量。多重比较采用 AlphaSim 方法进行校正（单体素 $P < 0.002$ ，模拟次数 1000 次，半高宽 FWHM = 6 mm）。

2.5 血清蛋白质组学检测

采集 20 名健康对照组受试者及上述 41 例青少年抑郁症患者干预前后空腹静脉血 3 ml，分离血清，分装后 -80 °C 保存。采用 Orbitrap Exploris 480 型质谱仪（赛默飞世尔科技有限公司）进行 DIA 方法的数据采集，液相色谱使用同公司 C18 柱（75 μm × 2 cm，3 μm），肽流速 300 nl/min。65 min 的分离梯度：1 min 乙腈缓冲液从 3% 升至 8%，随后 51 min 内升至 35%，4 min 内升至 95%，并维持 9 min。串联质谱 DIA 扫描范围 350~1500 m/z，一次分辨率 60 000，最大进样时间 50 ms，二次为主次分辨率，最大进样 54 ms，采用 tMS2 进行母离子裂解，数据由 Xcalibur 软件采集。原始数据经 Spectronaut 18 分析，获得蛋白质定性和定量结果。KEGG 通路富集

分析采用R软件完成,为了直观展示显著富集的通路,利用ggplot2包自定义条形图,以通路名称为纵坐标,富集基因数为横坐标,颜色代表 P 值。

2.6 不良事件发生情况

研究期间监测并记录所有不良事件,包括局部疼痛、晕针、皮下淤血、感染等。轻度:症状轻微(如短暂疼痛、出血)无需处理即可自行缓解,不影响治疗进程;中度:症状明显,需医疗干预(如止血、药物),治疗暂停 ≤ 24 h,但在处理后仍可继续治疗;重度:症状严重导致住院或永久性损伤的,必须立即终止试验^[14]。

2.7 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,三组间比较采用单因素方差分析;非正态分布资料以中位数(四分位数)表示 $[M(Q_1, Q_3)]$,组内及组间比较采用Wilcoxon秩和检验。分类变量采用 χ^2 检验。均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

研究过程中针刺组脱落1例。最终,99例患者完成了全部治疗及疗效评估,其中41例完成了fMRI扫描(针刺组20例,假针刺组21例),40例完成了血清蛋白质组学检测(针刺组19例,假针刺组21例)。针刺组1例因血清样本质量问题未纳入分析,fMRI数据保留。

3.1 两组患者治疗后HAMD-24评分减分率比较

治疗后,针刺组49例患者平均HAMD-24评分减分率为 $(58\pm 24)\%$,假针刺组50例患者为 $(26\pm 19)\%$,针刺组平均HAMD-24评分减分率高于假针刺组($P<0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后HAMD-24各因子评分及总分比较

表2示,治疗前两组患者HAMD-24各因子评分及总分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,两组患者焦虑/躯体化、认知障碍、精神运动迟缓、绝望感评分及HAMD-24总分均较本组治疗前降低,针刺组睡眠障碍、疲乏感、自杀倾向评分亦较治疗前降低($P<0.01$)。治疗后组间比较,针刺组患者焦虑/躯体化、认知障碍、睡眠障碍、精神运动迟缓、绝望感、疲乏感、自杀倾向评分及HAMD-24总分均较假针刺组降低($P<0.01$)。

3.3 两组患者治疗后应答率、缓解率和治疗前后症状严重程度情况比较

治疗后针刺组患者应答率为67.35%(33/49)、缓解率为24.48%(12/49),假针刺组分别为6.00%(3/50)、0,针刺组应答率、缓解率均高于假针刺组($P<0.01$)。表3示,治疗前两组患者重度率、中度率、症状轻微率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后两组患者重度率、中度率、症状轻微率差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗后组间比较,针刺组中度率低于假针刺组,而症状轻微率高于假针刺组($P<0.01$)。

表2 两组青少年抑郁症患者治疗前后HAMD-24各因子评分及总分比较

Table 2 Comparison of HAMD-24 factor scores and total scores between the two groups of adolescent depression before and after treatment

[分, $M(Q_1, Q_3)$ / $\bar{x}\pm s$]

组别	时间	例数	焦虑/躯体化	认知障碍	睡眠障碍	精神运动迟缓	绝望感
针刺组	治疗前	49	7.00(6.00, 9.00)	10.00(7.00, 12.00)	3.00(2.00, 4.00)	7.00(6.00, 8.00)	6.00(4.00, 7.00)
	治疗后	49	2.00(1.00, 3.00) ^{a)b)}	4.00(2.00, 7.00) ^{a)b)}	1.00(0.00, 2.00) ^{a)b)}	2.00(1.00, 4.00) ^{a)b)}	2.00(1.00, 3.00) ^{a)b)}
假针刺组	治疗前	50	7.00(6.00, 8.75)	12.00(9.00, 14.00)	3.00(2.00, 4.00)	7.00(6.00, 8.00)	6.00(5.00, 7.00)
	治疗后	50	5.00(3.00, 6.00) ^{a)}	8.00(7.00, 9.75) ^{a)}	2.00(1.00, 4.00)	5.00(3.00, 6.00) ^{a)}	4.00(3.00, 6.00) ^{a)}
组别	时间	例数	疲乏感	体重减轻	昼夜情绪波动	自杀倾向	总分
针刺组	治疗前	49	1.00(1.00, 1.00)	0.00(0.00, 1.00)	1.00(0.00, 1.00)	3.00(1.00, 3.00)	35.22 $\pm$ 7.89
	治疗后	49	0.00(0.00, 1.00) ^{a)b)}	0.00(0.00, 0.00)	1.00(0.00, 1.00)	0.00(0.00, 2.00) ^{a)b)}	15.02 $\pm$ 9.38 ^{a)b)}
假针刺组	治疗前	50	1.00(1.00, 1.00)	0.00(0.00, 1.00)	1.00(1.00, 1.00)	3.00(2.00, 3.00)	36.66 $\pm$ 8.75
	治疗后	50	1.00(1.00, 1.00)	0.00(0.00, 0.00)	1.00(1.00, 1.00)	2.00(0.25, 3.00)	26.90 $\pm$ 8.10 ^{a)}

注: HAMD-24, 汉密尔顿抑郁量表。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.01$; b) 与针刺组同时间比较, $P<0.01$ 。

表3 两组青少年抑郁症患者治疗前后症状严重程度情况比较

Table 3 Comparison of symptom severity between the two groups of adolescent depression before and after treatment [例 (%)]

组别	时间	例数	重度	中度	症状轻微
针刺组	治疗前	49	23 (46.94)	26 (53.06)	0
	治疗后	49	2 (4.08)	10 (20.41)	37 (75.51)
假针刺组	治疗前	50	32 (64.00)	18 (36.00)	0
	治疗后	50	7 (14.00)	32 (64.00)	11 (22.00)

3.4 两组患者合并用药亚组 HAMD-24 总分比较

两组患者研究期间合并用药情况无变化。1) 单纯针刺患者中针刺亚组 21 例, 假针刺亚组 18 例。图 1A 示, 单纯针刺患者中, 针刺亚组及假针刺亚组治疗后 HAMD-24 总分均较本亚组治疗前降低, 且针刺亚组低于假针刺亚组 ($P < 0.01$)。2) 针药联合患者中针刺亚组 28 例, 假针刺亚组 32 例。图 1B 示, 针药联合患者中针刺亚组及假针刺亚组治疗后 HAMD-24 总分均较本亚组治疗前降低, 且针刺亚组低于假针刺亚组 ($P < 0.01$)。3) 合并 < 3

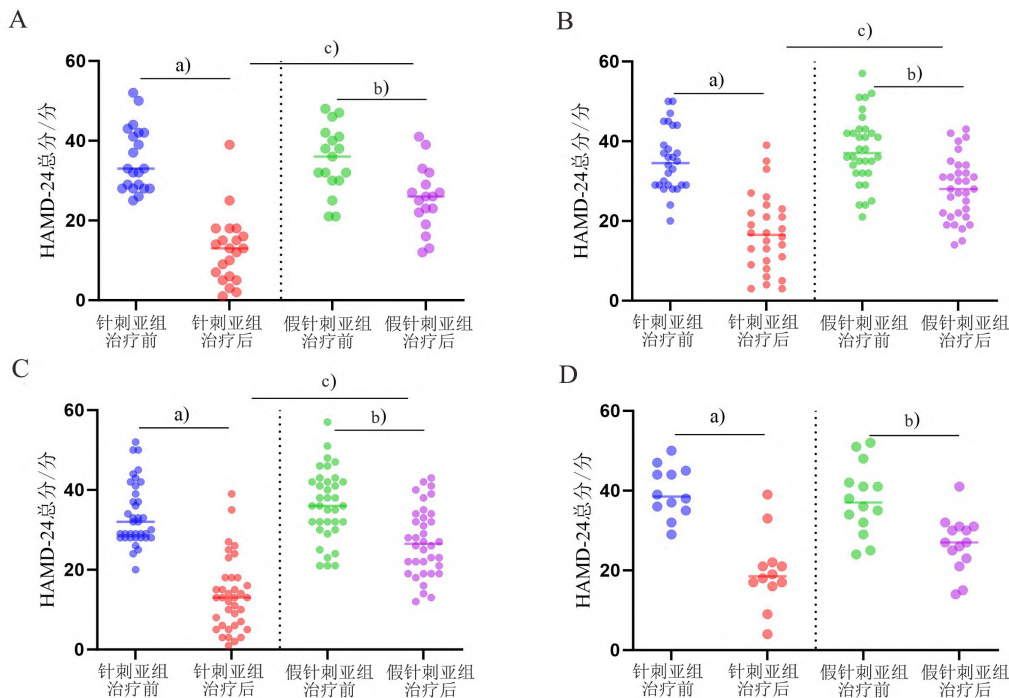
种药物患者中针刺亚组 37 例, 假针刺亚组 36 例。图 1C 示, 在合并 < 3 种药物患者中, 针刺亚组和假针刺亚组患者治疗后 HAMD-24 总分均较本组治疗前降低, 且针刺亚组中低于假针刺亚组 ($P < 0.01$)。4) 合并 ≥ 3 种药物患者中针刺亚组 12 例, 假针刺亚组 14 例。图 1D 示, 在合并 ≥ 3 种药物患者中, 针刺亚组和假针刺亚组治疗后 HAMD-24 总分均较本组治疗前降低 ($P < 0.01$), 而针刺亚组和假针刺亚组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.5 两组患者安全性评价结果

研究期间共报告 4 例轻度不良事件。其中针刺组 1 例 (局部轻度疼痛及肿胀), 假针刺组 3 例 (轻微皮肤破损或出血), 未进行系统处理自行痊愈, 均未影响治疗的继续进行。

3.6 两组患者脑部 fMRI 功能连接分析结果

表 4 示, 针刺组治疗后, 右侧舌回与左侧中央前回、左侧中央后回、右侧颞上回之间的功能连接增强; 右侧枕下回与左侧中央前回, 右侧岛盖部与左侧小脑 6 区之间, 右侧海马与左侧小脑 7b 区之间的功能连接亦增强 ($P < 0.002$)。



注: A, 单纯针刺的针刺亚组和假针刺亚组比较; B, 针药联合的针刺亚组和假针刺亚组比较; C, 合并 < 3 种药物的针刺亚组和假针刺亚组比较; D, 合并 ≥ 3 种药物的针刺亚组和假针刺亚组比较; HAMD-24, 汉密尔顿抑郁量表。

a) 针刺亚组治疗前后比较, $P < 0.05$; b) 假针刺亚组治疗前后比较, $P < 0.05$; c) 针刺亚组治疗后与假针刺亚组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

图1 两组青少年抑郁症患者治疗前后合并用药情况亚组的 HAMD-24 总分比较

Figure 1 Comparison of HAMD-24 total scores among subgroups regarding concomitant medication status in the two groups of adolescent depression before and after treatment

表4 针刺组青少年抑郁症患者治疗前后脑区功能连接性变化

Table 4 Changes in brain functional connectivity before and after treatment in adolescent depression in the acupuncture group

脑区	MNI坐标系/mm			脑区	MNI坐标系/mm			P值
	X	Y	Z		X	Y	Z	
左侧中央前回	-38.65	-5.68	50.94	右侧舌回	16.29	-66.93	-3.87	0.001678
右侧岛盖部	52.65	-6.25	14.63	左侧枕下回	-36.36	-78.29	-7.84	0.000977
右侧舌回	16.29	-66.93	-3.87	左侧中央后回	41.43	-25.49	52.55	0.001678
右侧舌回	16.29	-66.93	-3.87	右侧颞上回	58.15	-21.78	6.80	0.001190
左侧中央前回	-38.65	-5.68	50.94	右侧枕下回	38.16	-81.99	-7.61	0.000488
右侧岛盖部	52.65	-6.25	14.63	左侧小脑6区	-22.00	-59.00	-22.00	0.000389
右侧海马	29.23	-19.78	-10.33	左侧小脑7b区	-31.00	-60.00	-45.00	0.000977

表5 假针刺组青少年抑郁症患者治疗前后脑区功能连接性变化

Table 5 Changes in brain functional connectivity before and after treatment in adolescent depression in the sham acupuncture group

脑区	MNI坐标系/mm			脑区	MNI坐标系/mm			P值
	X	Y	Z		X	Y	Z	
左侧舌回	-14.62	-67.56	-4.63	左侧梭状回	-31.16	-40.30	-20.23	0.001762
左侧枕下回	-36.36	-78.29	-7.84	左侧角回	-44.14	-60.82	35.59	0.001953
左侧舌回	-14.62	-67.56	-4.63	左侧楔前叶	-7.24	-56.07	48.01	0.000879
右侧楔前叶	9.98	-56.05	43.77	右侧小脑7b区	34.00	-63.00	-48.00	0.001465
右侧枕上回	24.29	-80.85	30.59	右侧小脑7b区	34.00	-63.00	-48.00	0.001953
左侧颞上回	-53.16	-20.68	7.13	右侧小脑8区	26.00	-56.00	-49.00	0.001953
左侧角回	-44.14	-60.82	35.59	右侧小脑8区	26.00	-56.00	-49.00	0.001221
右侧额下回(岛盖部)	50.20	14.98	21.41	右侧楔叶	13.51	-79.36	28.23	0.000854
右侧额下回(三角部)	50.33	30.16	14.17	左侧缘上回	-55.79	-33.64	30.45	0.000891
左侧岛盖部	-47.16	-8.48	13.95	小脑4-5区(右侧)	18.00	-43.00	-18.00	0.001709
右侧岛叶	39.02	6.25	2.08	小脑蚓部4-5区	2.00	-52.00	-6.00	0.000488
右侧岛叶	39.02	6.25	2.08	小脑蚓部6区	2.00	-67.00	-15.00	0.001953
右侧颞极:颞中回	44.22	14.55	-32.23	小脑蚓部8区	2.00	-64.00	-34.00	0.000122

表5示,假针刺组治疗后功能连接增强的脑区包括左侧舌回与左侧梭状回、左侧楔前叶之间的连接,以及右侧小脑7b区与右侧楔前叶、右侧枕上回之间的连接;功能连接降低的脑区包括右侧额下回(岛盖部)与右侧楔叶之间的连接,以及左侧岛盖部与右侧小脑4-5区之间连接($P<0.002$)。

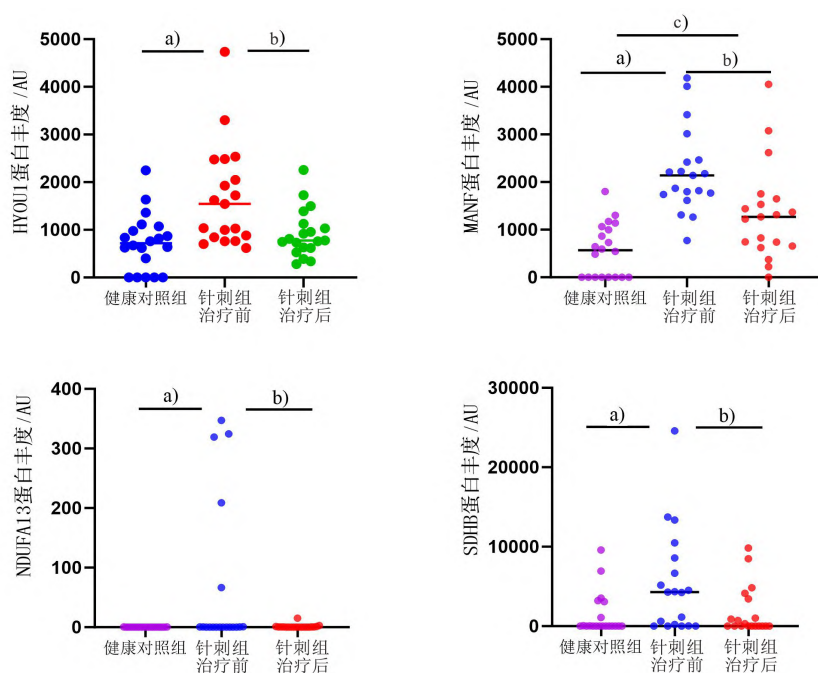
3.7 各组受试者血清蛋白质组学分析结果

对健康对照组20名、针刺组19例、假针刺组21例受试者血清样本进行蛋白质组学检测,共筛选出627个差异表达蛋白,其中241个下调、413个上调($P<0.05$ 且 $|\log_2FC|>0.58$)。治疗前后比较显示,针刺组共鉴定出67个差异表达蛋白,其中上调7个、下调60个;假针刺组共鉴定出26个差异表达蛋白,其中上调7个、下调19个($P<0.05$ 且 $|\log_2FC|>0.58$)。在与抑郁症相关的差异蛋白中,针刺治疗后共有24个蛋白差异表达($P<0.05$),其中21个蛋白下调,分别为ACSL1、ALDH16A1、ATP5F1D、ATP5PB、CD8A、CNBP、CYC1、DDX3X、

FAM162A、FAM49B、HADH、HYOU1、LSM3、MANF、MLEC、NARS1、NDUFA13、PSMC6、SDHB、TMED2、VAMP8;3个蛋白上调,分别为MEX3A、PPL、IGKV1-8。其中HYOU1、MANF、NDUFA13、SDHB蛋白为针刺治疗青少年抑郁症患者的关键差异蛋白。在假针刺组中,仅检测到8个下调差异蛋白,分别为PSMC6、ATG7、GUCY1B1、BTK、NAPG、TNIK、STX4、GSPT1,其中PSMC6为两组共同变化蛋白。图2示,与健康对照组比较,针刺组患者治疗前HYOU1、MANF、NDUFA13、SDHB蛋白水平平均升高,治疗后各蛋白水平均较治疗前降低($P<0.05$);治疗后MANF蛋白水平高于健康对照组($P<0.05$),而HYOU1、NDUFA13、SDHB蛋白水平与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.8 KEGG通路分析结果

图3A示,与健康对照组比较,青少年抑郁症患者针刺前表现出神经退行性病变通路(阿尔茨海

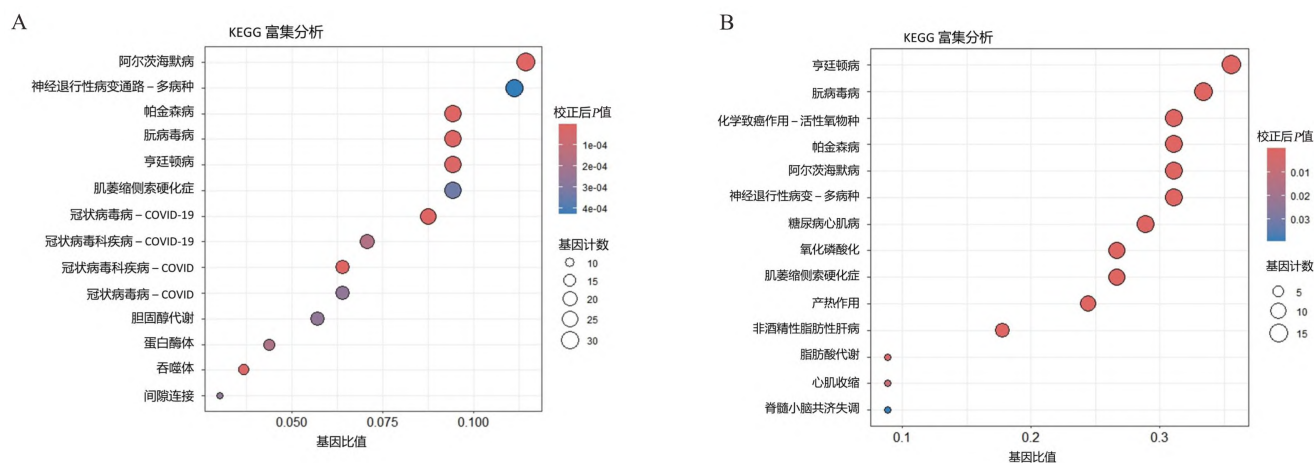


注: HYOU1, 低氧上调因子 1; MANF, 中脑星形胶质细胞源性神经营养因子; NDUFA13, NADH 脱氢酶 [泛醌] 1 α 复合物亚基 13; SDHB, 琥珀酸脱氢酶 B 亚基。

a) 针刺组治疗前与健康对照组比较, $P < 0.05$; b) 针刺组治疗后与针刺组治疗前比较, $P < 0.05$; c) 针刺组治疗后与健康对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 2 健康对照组受试者与针刺组青少年抑郁症患者治疗前后关键差异蛋白水平比较

Figure 2 Comparison of key differentially expressed protein levels between healthy controls and adolescent depression in the acupuncture group before and after treatment



注: A, 针刺组针刺前与健康对照组差异蛋白的 KEGG 通路; B, 针刺组针刺前后差异蛋白的 KEGG 通路

图 3 健康对照组受试者和针刺组青少年抑郁症患者血清差异蛋白的 KEGG 通路分析

Figure 3 KEGG pathway analysis of differentially expressed serum proteins between healthy controls and adolescent with depression in the acupuncture group

默病、帕金森病等) 相关通路异常。图 3B 示, 针刺组患者针刺后神经退行性病变相关通路仍显著, 但强度减弱, 且针刺后氧化磷酸化通路显著富集。

4 讨论

青少年抑郁症属中医学“郁证”范畴, 与肝、

脾、胃、心、脑密切相关。《景岳全书·郁证》云: “若情志之郁则总由乎心。”心主神志, 由气血充养, 而脾胃为气血生化之源, 气血不足, 不能濡养心神, 则神无所依, 会出现神志异常。肝藏魂, 主藏血, 主疏泄, 喜条达而恶抑郁。水谷精微经脾胃滋补肝血, 肝血足则魂有所藏, 肝阴足则肝阳不

亢，阴阳调和，肝疏泄功能正常，则情志调达。《证治汇补·郁证》中提出“郁病虽多，皆因气不调，法当顺气为先”。我们参考既往研究的选穴规律^[11-12]并结合临床经验，主要选取脾胃经、肝经和督脉的穴位治疗青少年抑郁症，以调理胃肠、调督通脑、疏肝安神为治疗原则，改善青少年患者食欲、睡眠障碍、疲劳、情绪障碍等主要症状。百会位居巅顶，为诸阳之会，针刺可升清阳、调督醒神；印堂位于督脉循行线上，安神定志作用显著。现代研究证实^[15]，百会配印堂可调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能，改善抑郁模型大鼠的抑郁行为。太冲为肝经原穴，是疏肝解郁的首选要穴；内关属心包经，八脉交会穴通于阴维脉，擅治心系疾病，可宁心安神、宽胸解郁；足三里为胃经下合穴，配合中脘、天枢健运脾胃，以资气血生化之源。

本研究从临床疗效、中枢神经功能及外周分子变化三个层面，对针刺治疗青少年抑郁症的作用特征进行了系统分析。在临床疗效方面，结果显示针刺组与假针刺组均出现不同程度的症状改善，提示假针刺可能存在一定安慰剂效应。针刺组平均HAMD-24评分减分率显著高于假针刺组，针刺组患者焦虑/躯体化、认知障碍、睡眠障碍、精神运动迟缓、绝望感、疲乏感、自杀倾向评分及HAMD-24总分均较假针刺组降低，针刺组应答率、缓解率均高于假针刺组，说明针刺总体疗效明显优于假针刺。通过对合并用药亚组分析发现，在是否合并药物和合并≤3种药物治疗背景下针刺组亦表现出较好的HAMD-24总分改善作用。同时，针刺组仅报告1例不良事件且为轻度，说明安全性较好。

在中枢神经功能方面，fMRI结果显示针刺可对情绪与认知相关脑网络的功能连接产生调节作用。既往研究^[16]表明，青少年抑郁症患者在前额叶、海马及小脑等脑区存在功能连接异常。本研究发现，针刺组治疗后多脑区功能连接增强，主要涉及舌回、中央前后回及颞上回等区域，小脑与边缘系统相关脑区之间的功能连接亦发生改变，上述变化与小脑-边缘系统参与情绪调控的既有认识^[17]相一致，可能构成针刺改善情绪症状的神经基础。

在外周分子层面，血清蛋白组学结果显示，针刺干预可调节多种关键蛋白表达水平，通路分析结果进一步表明，针刺作用的差异蛋白主要富集于神经退行性疾病及氧化磷酸化等相关通路，结合差异蛋白功能注释及相关文献报道^[18-19]分析发现，针刺治疗后发生显著变化的蛋白中，SDHB和NDUFA13

为线粒体电子传递链相关蛋白，HYOU1和MANF为内质网应激相关蛋白，提示针刺可能通过调节能量代谢及相关生物学过程发挥抗抑郁作用。

综上，针刺可显著改善青少年抑郁症患者的临床症状，其中以自杀意念及疲劳症状的改善较为突出，且安全性较好。其机制可能与调节脑功能网络连接进而影响情绪与认知相关神经环路，同时与调控线粒体功能、内质网应激及代谢相关通路改善能量代谢及炎症反应状态有关。本研究仍存在一定局限性，一方面，受青少年抑郁症流行病学特征影响，女性比例较高，健康对照组与患者组性别未完全匹配，可能引入一定混杂偏倚；另一方面，尽管采用不穿透皮肤的假针刺作为对照，仍观察到一定安慰剂效应，可能与腧穴表面刺激引发的神经及心理反应^[20]有关。同时，关于盲法成功性的量化评估，本研究在试验设计阶段缺少检验问卷，但本研究通过以下措施最大程度地保证了盲法的有效性：1) 采用了经过验证的安慰针/假针装置，外观和操作流程与真针刺一致；2) 受试者被明确告知“将接受针刺或安慰针治疗”，且两组接受相同的治疗流程和环境；3) 评估者独立于治疗团队，且未被告知任何分组信息。未来研究可通过扩大样本量，并结合匹配设计或倾向评分方法，以提高组间可比性并深入解析其作用机制。

参考文献

- [1] Gijzen M W M, Rasing S P A, Creemers D H M, et al. Suicide ideation as a symptom of adolescent depression: a network analysis [J/OL]. J Affect Disord, 2021, 278: 68-77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956963/>.
- [2] 《青少年抑郁障碍中西医结合防治指南》编写组, 中华中医药学会心身医学分会, 中华医学会心身医学分会. 青少年抑郁障碍中西医结合防治指南 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(6): 874-888.
- [3] Lee K H, Shin J, Lee J, et al. Measures of connectivity and dorsolateral prefrontal cortex volumes and depressive symptoms following treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in adolescents [J/OL]. JAMA Netw Open, 2023, 6(8): e2327331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37540512/>.
- [4] Isacson G, Rich C L. Antidepressant drugs and the risk of suicide in children and adolescents [J]. Paediatr Drugs, 2014, 16(2): 115-122.
- [5] Anagha K, Shihabudheen P, Uvais N A. Side effect profiles of selective serotonin reuptake inhibitors: a cross-sectional study in a naturalistic setting [J/OL]. Prim Care

- Companion CNS Disord, 2021, 23(4): 20m02747. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34324797/>.
- [6]金巍,李立红,蒋金兰,等. 2561 例青少年抑郁症患者出生时间运气规律的多中心回顾性研究[J]. 中医杂志, 2023, 64(13): 1351-1358.
- [7]王瑞婷,崔灵珺,刘建平,等. 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[J]. 中医杂志, 2022, 63(16): 1538-1546.
- [8]美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5 版. 张道龙,刘春宇,张小梅,等,译. 北京:北京大学出版社, 2015: 181-225.
- [9]世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类: 临床描述与诊断要点[M]. 范肖东,汪向东,于欣,等,译. 北京:人民卫生出版社, 1993: 84-90.
- [10]Sawyer S M, Azzopardi P S, Wickremarathne D, et al. The age of adolescence [J]. Lancet Child Adolesc Health, 2018, 2(3): 223-228.
- [11]董艳,黄玮宏,张月,等. “调督通脑针法”治疗青少年抑郁症的临床研究[J]. 中医药导报, 2017, 23(2): 67-68, 71.
- [12]谢星宇,邹婧怡,阎路达,等. 运用疏肝调神整合针灸方案治疗产后抑郁症的思路与方法[J]. 中医杂志, 2023, 64(9): 890-895.
- [13]Carpenter L L, George M S, Navarro N, et al. A novel home-based, combined occipital and trigeminal afferent stimulation therapy for major depressive disorder: efficacy and safety results from a double-blind multicenter randomized sham-controlled study[J]. Brain Stimul, 2025, 18(5): 1695-1704.
- [14]T/CAAMS 0002—2022 针刺临床研究不良事件记录规范[S].
- [15]Tanahashi N, Takagi K, Amagasu N, et al. Effect of acupuncture stimulation on rats with depression induced by water-immersion stress [J/OL]. Neurosci Lett, 2016, 618: 99-103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26940241/>.
- [16]Wang L, Hermens D F, Hickie I B, et al. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression [J]. J Affect Disord, 2012, 142 (1/2/3): 6-12.
- [17]Zhu X, Yan H, Zhan Y, et al. An anatomical and connectivity atlas of the marmoset cerebellum [J/OL]. Cell Rep, 2023, 42(5): 112480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163375/>.
- [18]Li Y, Liu Q, Su J, et al. Mitochondrial electron transport chain gene-based prognostic model identifies SDHB as a key regulator of low-grade glioma progression and therapeutic target [J]. Cancer Cell Int, 2025, 25 (1): 343.
- [19]Kovaleva V, Yu L Y, Lvanova L, et al. MANF regulates neuronal survival and UPR through its ER-located receptor IRE1α[J/OL]. Cell Rep, 2023, 42(2): 112066. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36739529/>.
- [20]王林嘉,李铁林,徐韬,等. 基于 CONSORT 与 TIDieR-Placebo 评价安慰针刺治疗偏头痛随机对照试验的文献报告质量[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(5): 1623-1636.

Clinical Efficacy of Acupuncture in the Treatment of Adolescent Depression and Its Mechanism Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging and Serum Proteomics: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Controlled Trial

LI Lihong¹, ZHANG Peiyun², CHEN Xingyu², HAN Lu², LIANG Fengling¹, Cortés Jesús M.³

1. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310005; 2. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University; 3. University of the Basque Country, Spain

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of acupuncture in the treatment of adolescent depression and to explore its potential mechanisms based on functional magnetic resonance imaging (fMRI) and serum proteomics. **Methods** A randomized, double-blind, sham acupuncture-controlled trial design was conducted. A total of 100 adolescents with depression were enrolled and randomly assigned to an acupuncture group and a sham acupuncture group, with 50 participants in each group. In addition, 20 healthy subjects were recruited as healthy controls. Participants in the acupuncture group received acupuncture at Baihui (GV 20), Yintang (GV 29), Zhongwan (CV 12), Qihai (CV 6), bilateral Tianshu (ST 25), bilateral Neiguan (PC 6), bilateral Zusanli (ST 36), and bilateral Taichong (LR3). The sham acupuncture group received intervention using a blunt placebo needle without skin penetration. Both groups received 30-min treatments three times per week for 4 weeks. The primary outcome was the reduction rate of the 24-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-24) score. Secondary outcomes included changes in HAMD-24 scores before and after treatment, covering nine factors (anxiety/somatization, cognitive impairment,

sleep disturbance, psychomotor retardation, hopelessness, fatigue, weight change, diurnal mood variation, and suicidal ideation), response rate and remission rate after treatment, and symptom severity before and after treatment. Subgroup analyses of total HAMD-24 scores were performed according to concomitant medication use and the number of medications taken. During the study period, all adverse events were monitored and recorded to evaluate safety. Patients who volunteered and met the eligibility criteria for imaging examinations were selected to undergo brain fMRI scanning and serum proteomic analysis to investigate changes in functional connectivity among brain regions and differential proteins. **Results** A total of 49 participants in the acupuncture group and 50 participants in the sham acupuncture group were included in the efficacy analysis. Among them, 20 participants in the acupuncture group and 21 in the sham acupuncture group completed fMRI scans, while 19 participants in the acupuncture group and 21 in the sham acupuncture group completed serum proteomic analyses. After 4 weeks of treatment, the mean reduction rate of HAMD-24 score in the acupuncture group was significantly higher than that in the sham acupuncture group $[(58 \pm 24)\% \text{ vs. } (26 \pm 19)\%, P < 0.01]$. Compared to baseline, scores for anxiety/somatization, cognitive impairment, psychomotor retardation, and hopelessness, and the total HAMD-24 score significantly decreased in both groups. In addition, the acupuncture group showed significant reductions in sleep disturbance, fatigue, and suicidal ideation scores ($P < 0.01$). After treatment, the response rate and remission rate were 67.35% (33/49) and 24.48% (12/49) in the acupuncture group, respectively, significantly higher than 6.00% (3/50) and 0 in the sham acupuncture group ($P < 0.01$). The proportion of participants with moderate symptoms was lower, whereas the proportion with mild symptoms was higher in the acupuncture group than the sham acupuncture group ($P < 0.01$). Among those receiving acupuncture alone, acupuncture combined with medication, or fewer than three medications, the total HAMD-24 scores decreased after treatment in both the acupuncture subgroup and the sham acupuncture subgroup, with significantly lower scores in the acupuncture subgroup ($P < 0.01$). During the study period, four mild adverse events were reported, including one case in the acupuncture group and three cases in the sham acupuncture group; none of these events affected the continuation of treatment. fMRI results showed that acupuncture enhanced functional connectivity between the prefrontal cortex and cerebellar-limbic system-related brain regions. Proteomic analysis identified 24 differentially expressed proteins associated with acupuncture treatment, mainly enriched in pathways related to neuroinflammation and energy metabolism. **Conclusion** Acupuncture can significantly improve depressive symptoms in adolescents with depression. Its therapeutic effects may be achieved by modulating emotion-related brain networks and regulating pathways associated with neuroinflammation and energy metabolism.

Keywords depression; adolescents; acupuncture; functional magnetic resonance imaging; proteomics; randomized controlled trial

(收稿日期: 2026-03-19; 录用日期: 2026-04-24; 修回日期: 2026-06-20)

[编辑: 邓媛]