

☆ 思路与方法 ☆

针刺安慰剂效应剖析

王毓婷^{1,2}, 张培铭^{1,2}, 董 昱^{1,2}, 范宝超^{1,2}, 陆丽明^{1,2}(¹广州中医药大学针灸康复临床医学院, 广州 510000; ²广州中医药大学华南针灸研究中心/
临床研究与大数据实验室, 广州 510000)

【摘 要】 针刺是以中医理论为核心的多因素综合疗法, 目前关于针刺“安慰剂效应”的争议颇多。本文旨在阐明“安慰针刺”的定义、组成和研究目的, 指出其与“假针刺”的区别; 厘清针刺“安慰剂效应”和“内在效力”之间的关系, 辨析针刺临床试验中“观察到的安慰剂效应”和“真实的安慰剂效应”之间的差异, 并提出现阶段实施“安慰针刺”和“假针刺”对照的困境与展望, 以为优化针刺随机对照试验提供新思路。

【关键词】 假针刺; 安慰针刺; 随机对照试验; 安慰剂效应

Analysis of placebo effect of acupuncture

WANG Yu-ting^{1,2}, ZHANG Pei-ming^{1,2}, DONG Yu^{1,2}, FAN Bao-chao^{1,2}, LU Li-ming^{1,2} (¹Clinical Medical College of Acupuncture-moxibustion and Rehabilitation, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China; ²South China Research Center for Acupuncture and Moxibustion/Clinical Research and Big Data Laboratory, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000)

【ABSTRACT】 Acupuncture is a comprehensive therapy which takes the theory of traditional Chinese medicine as the core. Currently, there is much controversy surrounding the “placebo effect” of acupuncture: some people argue that acupuncture is a “super placebo”, while others believe that the so-called placebo effect is just part of the therapeutic effect of acupuncture. To solve the controversy, this article clarified the definition, composition, and research purposes of “placebo acupuncture”, pointed out its differences from “sham acupuncture”, elucidated the relationship between the placebo effect and the intrinsic efficacy of acupuncture, distinguished the differences between the “observed placebo effect” and the “real placebo effect” in acupuncture clinical trials, and proposed the dilemmas and prospects of implementing “placebo acupuncture” and “sham acupuncture” contrasts at the current stage, in order to provide clues for optimizing randomized controlled trials of acupuncture.

【KEYWORDS】 Sham acupuncture; Placebo acupuncture; Randomized controlled trial; Placebo effect

1955 年, Henry K. Beecher 在 JAMA 杂志上发表了《The Powerful Placebo》一文, 这篇文章对 15 项安慰剂对照试验进行了回顾性评价, 指出由于安慰剂效应普遍存在, 必须建立药物有效性的客观标准, 只有通过“双盲”证实药物作用强于安慰剂效应, 才可以被认定为有效药物^[1]。该观点得到广泛认可, 并推动美国食品药品监督管理局作出规定, 在不违背医学伦理的情况下, 任何临床试验都应该尽力排除安慰剂效应, 以评价某种药物或疗法的真实特定疗效。

在此背景下, 为构建针刺治疗疾病的循证医学

证据, 越来越多的针刺临床试验采用“安慰针刺”进行对照。然而, 针刺疗法是一种目前尚无明确作用机制的多因素综合疗法, 与现代医学的药物治疗存在较大差异, 导致安慰剂相关的概念不完全适用于针刺领域, 针刺安慰对照实施起来困难重重且饱受争议。因此, 只有先厘清“安慰针刺”的概念及针刺“安慰剂效应”的范畴, 才能优化针刺临床试验设计, 更好地阐释针刺的临床效应。本文将从以下三点进行剖析。

1 “安慰针刺”与“假针刺”

据统计, 截至 2022 年 3 月, PubMed、Medline、

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20230390

引用格式: 王毓婷, 张培铭, 董昱, 等. 针刺安慰剂效应剖析[J]. 针刺研究, 2024, 49(8): 875-879.

项目来源: 国家中医药管理局创新团队和人才培养计划项目(No.ZYYCXTD-C-202004); 国家自然科学基金项目(No.82174527); 广东省重点领域研发计划“岭南中医药现代化”重点专项(No.2020B1111100008)

通信作者: 陆丽明, E-mail: lulimingleon@gzucm.edu.cn

EMbase 数据库中以“安慰针刺”和“假针刺”来命名对照组的临床随机对照试验多达 500 余项^[2],但两者常被当作同义词使用。实际上,“安慰针刺”和“假针刺”在要素构成和针刺效果等方面都存在差异。从对照组的设置目的来讲,“安慰针刺”对照的目的偏重于探究针刺除“安慰剂效应”之外的特异性效应,而“假针刺”对照的目的则偏重于探究不同针刺要素对临床疗效的影响,两者不应混为一谈,其区别详见表 1。

“假针刺”是与“真针刺”相对立的一个概念。1995 年,世界卫生组织发布的《针灸临床研究规范》^[3]中对“真针刺”与“假针刺”进行了明确定义。前者为在临床上真正用于治疗疾病的针刺方法;后者为对于目标疾病而言不适宜的针刺方法。根据中医理论,“真针刺”之所以能够治疗某种疾病,是合适的穴位、准确的针刺深度、恰当的刺激方式和刺激强度等多因素综合作用的结果,其中任何一个因素都是不可或缺的。而“假针刺”之所以不适宜目标疾病,是因为不具备“真针刺”的特点,即上述一个或多个因素的缺失。目前针刺临床研究中常用的邻近假穴针刺、非病症相关穴位针刺、真穴/假穴浅刺、皮表钝性压迫等形式^[4],均属于“假针刺”范畴。通过“真针刺”与不同形式“假针刺”的对照,可以分别观察到针刺各组成部分的单独效应。

“安慰针刺”是由“安慰剂”的概念引申而来。1937 年,Taber 医学术语词典中首次将安慰剂阐述为“一种非活性物质”。1949 年,Blackiston 医学词典中安慰剂被定义为“一种没有药理作用的药物”^[5]。但药物的活性与惰性是难以界定的,需要明确适用范围。准确来讲,安慰剂是指对所治疗病症没有特异活性的方法或药物。根据这一定义,理想的“安慰针刺”应避免对所治疗病症产生任何特异性效应。这比“假针刺”定义中的“不适宜”更为严格,需要全面排除单个因素对病症的影响。已有研究证明,触摸、钝性压迫、浅刺、深刺都可以通过不同途径对神经系统产生影响^[6-9],其均非惰性干预,即上述“假针刺”方法都包含了一个或多个对病症起效的因素。在设置对照组时,将“假针刺”当作“安慰针刺”来使用,可能会使针刺的特异性效应被低估^[10]。目前,采用非穿透性安慰针具在非穴点进行模拟针刺是最贴近“安慰针刺”概念的对照方法。但根据 BMJ 杂志对针刺试验设计提出的建议^[10]:研究者在使用非穿透性安慰针具时,也应在“真针刺”组使用相同的装置以减少偏倚。而这些装置可能会严重限制“真针刺”的进针深度、角度及手法实施,从而削弱其治疗效果。因此,改良安慰针具对于提高针刺临床试验质量而言是十分必要的。

表 1 真针刺、假针刺与安慰针刺的特点比较

Table 1 Comparison of characteristics between true acupuncture, sham acupuncture, and placebo acupuncture

干预方式	针刺技术				针刺位置			组成	研究目的
	是否刺入皮肤				是否为穴位				
	是		否		是		否		
	浅刺	常规	钝性压迫	无压迫	病症相关	病症无关	/		
真针刺		✓			✓			针刺各要素齐备、真正用于临床治疗疾病	观察针刺干预的临床有效性
假针刺									
邻近假穴针刺		✓					✓		
非病症相关穴位针刺		✓				✓			
真穴浅刺	✓				✓			相较于真针刺而言,一个或多个要素缺失	观察针刺技术和针刺位置中各要素的效应大小
假穴浅刺	✓						✓		
真穴钝性压迫刺激			✓		✓				
假穴钝性压迫刺激			✓				✓		
安慰针刺				✓			✓	理论上不具备任何针刺起效的可能要素	观察针刺的安慰剂效应

2 针刺的“安慰剂效应”与“内在效力”

“安慰剂效应”是在人/动物身上产生的心理生理效应,这种效应归因于接受了治疗(某种物质或方法)这一程序,而不是这种物质或方法的内在效力^[11]。那么,凡是经历过治疗程序就有可能产生“安慰剂效应”,它并非只在使用安慰剂的情况下才会出现。Beecher 曾在《The Powerful Placebo》一文中指出,药物的“安慰剂效应”常被其活性所遮蔽,总药效应该等于药物活性与“安慰剂效应”的叠加。如果将这一概念完全套入针刺中,可能会得到这样的结论:针刺作为一种治疗方法,其总效应等于针刺的“内在效力”加“安慰剂效应”。这个结论对于真正的中医针刺而言是不恰当的,因为针刺具有“形神同调”的特点,故引起“安慰剂效应”的因素,诸如患者的自我感知、医患互动、条件反射、焦虑缓解等,都属于针刺“内在效力”的调节范畴^[12]。

为了明确针刺“神形同调”的“内在效力”与“安慰剂效应”的关系,首先需要区别中医“形”“神”与现代医学“生理”“心理”的不同,两者并不是一一对应的^[13]。①“形”与“生理”。《类经·针刺类》云“无神则形不可活”,中医的“形”只是对人体脏腑、官窍、四肢百骸等组织结构及内部精微物质的概括,其本身不具有生理功能,只有在“神”的主宰下才有生命现象的产生。而“生理”则是整个生物体及各部分生命活动的统称。②“神”与“心理”。“神”有广义、狭义之分,“广义之神”指的是人体生命活动的主宰及其外在的总体表现,“狭义之神”指的是意识、思维、情感等精神活动。“心理”的概念与“狭义之神”更为接近。因此,不能片面地将中医的“形”等同于生理功能,将“神”等同于心理活动。

《素问·宝命全形论篇》云“凡刺之真,必先治神”,《类经·针刺类》云“医必以神,乃见无形,病必以神,血气乃行,故针以治神为首务”,说明“治神”是针刺获效的前提和基础。那么,何谓“治神”呢?其内涵至少包括:①在针刺过程中医患双方需进行精神互动,医者平心静气、意在针下,患者安神定志、体察针感,力求两神合一;②针刺需从整体观出发,对患者进行“神形”同调,尤其要重视调节“神”,进而恢复“神”对脏腑、气血等形质机能的整体调控作用。比如:治疗广泛性焦虑障碍、功能性消化不良等疾病时,需要同时纠正多系统功能紊乱的状态,往往会选择有“治神”作用的穴位和手法。因此,“治神”的对象不仅有“狭义之神”,还包括能够

对生理、心理在内的一系列生命活动发挥统筹调控作用的“广义之神”。基于“形神相依”的关系,中医的“治神”必伴随“调形”,“调形”也为“治神”提供了必要的物质基础。而理论上,“安慰剂效应”需要排除对目标疾病的直接生理效应,因此“安慰剂效应”中只有“心理”对“生理”的单向影响作用,而没有“生理”对“心理”的反向作用。

期望理论认为“安慰剂效应”产生的原因是:患者/医生因为进行了某种干预程序从而提高了对目标疾病向愈的期待,而这种期待带来了症状的改善。从中医角度理解“安慰剂效应”,当患者认为自己即将获得有效治疗时,会解除精神上的焦虑不安,即实现针刺“治神”中的“安神定志”。此外,医患同时抱有相同的期待,并在针刺过程中进行了信息交互,某种程度上是“治神”中“两神合一”的体现。而“治神”不仅发挥对心理的调节作用,也能够带动机体形质的改变,使症状出现改善。综上,针刺的“安慰剂效应”无法完全从其“内在效力”的范畴中分离出来。两者之间的关系见图 1。

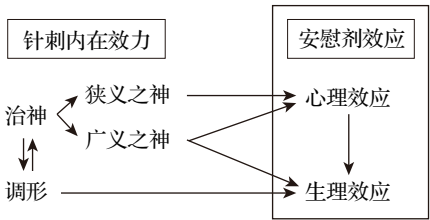


图 1 针刺“内在效力”和“安慰剂效应”关系图
Fig. 1 Relationship between “intrinsic potency” and “placebo effect” of acupuncture

3 “观察到的安慰剂效应”与“真实的安慰剂效应”

前文已述,真正的针刺“内在效力”实则包含了“安慰剂效应”,只是在针刺临床研究中,为了更好地控制干预措施和解释研究结果,“针刺”的范围被缩小为一种刺入式操作方式,本应该包含在“针刺”定义内的医患互动、患者情绪的自我调节等内容被剔除,而成为引起“安慰剂效应”的因素。临床研究中所说的“真实的针刺治疗效应”可以理解为针具刺入机体这一操作所产生的治疗效果,而非形神同调的系统化针刺。因此,仅从临床研究的角度来讲,试验中“观察到的针刺治疗效应”是所谓“真实的针刺治疗效应”(即“刺入效应”)与“观察到的安慰剂效应”的叠加。

提到针刺的“安慰剂效应”,临床试验中还有一

个常见误区,就是直接将安慰针刺组观察到的临床变化等同于“安慰剂效应”^[14-16]。早在1995年,Ernst便提出“观察到的安慰剂效应”与“真实的安慰剂效应”之间掺杂了诸多其他因素^[17]:①疾病的自然进程:在观察期间疾病可能朝不同方向自然转化,好转则会放大“观察到的安慰剂效应”,而恶化则反之;②极端数值向均值的回归:大多数生物学变量都处于波动状态,不同测量点之间的数值差异可能并非由安慰剂引起;③时间相关效应:如在临床试验期间操作者的技能提高、受试者对于干预措施逐渐

适应、节气更替对观察指标的影响等;④患者未报告的其他干预:例如加入研究后的饮食控制、生活作息的改变等。所以,“真正的安慰剂效应”只有在安慰剂组与未施加干预组的对照中方可显现^[18]。针刺各效应之间的关系见图2。目前,同时设置了安慰针刺组和空白/等待组的针刺临床研究数量较少,针刺安慰效应的大小无法得到合理评估。在缺少空白/等待组的情况下,需要对可能放大或缩小“真实的安慰剂效应”的关键因素进行阐述与分析。

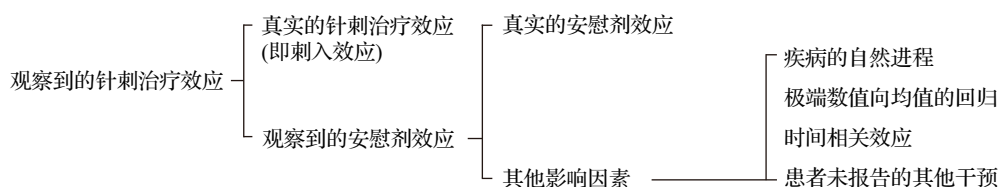


图2 针刺各效应关系图

Fig. 2 Relationship of the effects of acupuncture

4 小结与展望

目前的情况是:①真正符合“安慰剂”标准的“安慰针刺”设计尚未出现;②基于针刺“形神同调”的特点,所谓的“安慰剂效应”无法从针刺的“内在效力”中分离出来;③针刺临床试验普遍缺少空白对照组,不能评估“真正的安慰剂效应”大小。这正是现代医学理论体系与中医理论体系的差异所导致的。在许多国外研究提出“针刺等于超级安慰剂”的背景下,越来越多学者质疑针刺疗效的检验是否需要依靠安慰对照,并指出未来应更侧重于对针刺的实效性研究,将针刺的复杂效应作为一个整体,与国际公认有效的治疗方法进行比较,来评估针刺疗法真正的临床实用性,而不应该耗费大量的精力进行“假针刺”或“安慰针刺”的随机对照试验^[19-20]。

但是从另一个角度出发,针刺在中国本土的普及程度并不算高,更遑论于国际。我们目前亟需多管齐下以守住针灸的战场,只有先证实针刺有效,扩大针刺疗法的受众,才有足够的空间对其进行传承与发展。针刺是复杂的干预,其发挥作用的关键因素尚不明确,且真正适用于研究中国本土医学的方法学体系也尚在探索阶段,针刺临床试验的发展线路仍要从下游的疗效评价阶段开始,随后再开展多因素的研究分析,反过来一步步验证影响疗效的量效因素,最后向上游溯源,阐明针刺本身的干预

组合及经络机制。为了完成前两个阶段的目标,设置合理的“安慰针刺”和“假针刺”对照组是有必要的。此外,如果将针刺疗法与国际公认的药物等疗法进行对比,还需要考虑到针刺与药物等作用特点的差异,比如针对荨麻疹,抗过敏的药物效果立竿见影,但从“治本”的角度,可能针刺在降低复发率等方面更胜一筹。因此,在临床试验中只有选择合适的疗效评价指标,才能够体现中医针刺的治疗优势。

参考文献

- [1] BEECHER H K. The powerful placebo[J]. J Am Med Assoc, 1955, 159(17): 1602-1606.
- [2] 刘晓玉, 闫世艳, 刘保延. 针刺临床研究中的假针刺与安慰针刺[J]. 中国针灸, 2023, 43(7): 821-824.
LIU X Y, YAN S Y, LIU B Y. Sham acupuncture and placebo acupuncture in clinical trials (in Chinese)[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2023, 43(7): 821-824.
- [3] 杜巍, 庄鼎, 刘炜宏. 针灸临床研究规范[J]. 中国针灸, 1998, 18(8): 574-575.
DU W, ZHUANG D, LIU W H. Specification for clinical research of acupuncture and moxibustion (in Chinese)[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 1998, 18(8): 574-575.
- [4] 张宏伟, 唐金陵. 针灸临床试验中安慰针的设计与选用[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(4): 247-250.
ZHANG H W, TANG J L. Designing and applying of the placebo-needle in clinical trial of acupuncture (in Chinese)[J].

- Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2003, 23(4): 247-250.
- [5] SHAPIRO A K. A historic and heuristic definition of the placebo[J]. Psychiatry, 1964, 27: 52-58.
- [6] DHOND R P, KETTNER N, NAPADOW V. Neuroimaging acupuncture effects in the human brain [J]. J Altern Complement Med, 2007, 13(6): 603-616.
- [7] KAWAKITA K, SHINBARA H, IMAI K, et al. How do acupuncture and moxibustion act? - Focusing on the progress in Japanese acupuncture research-[J]. J Pharmacol Sci, 2006, 100(5): 443-459.
- [8] LEWITH G, BARLOW F, EYLES C, et al. The context and meaning of placebos for complementary medicine [J]. Forsch Komplementmed, 2009, 16(6): 404-412.
- [9] LUNDEBERG T, LUND I, SING A, et al. Is placebo acupuncture what it is intended to be? [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011: 932407.
- [10] ZHANG Y Q, JIAO R M, WITT C M, et al. How to design high quality acupuncture trials-a consensus informed by evidence[J]. BMJ, 2022, 376: e067476.
- [11] STEWART-WILLIAMS S, PODD J. The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate [J]. Psychol Bull, 2004, 130(2): 324-340.
- [12] 宫艺, 常惠, 高敬书, 等. 针刺非特异性作用的研究进展 [J]. 针刺研究, 2019, 44(9): 693-697.
- GONG Y, CHANG H, GAO J S, et al. Progress of researches on non-specific effect of acupuncture (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2019, 44(9): 693-697.
- [13] 王毓婷, 于琨, 庄礼兴. 庄礼兴“调神针法”治疗心身疾病经验撷菁[J]. 中国针灸, 2023, 43(4): 401-404.
- WANG Y T, YU J, ZHUANG L X. Professor ZHUANG Li-Xing's experience of mind-regulation acupuncture for psychosomatic disorders (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2023, 43(4): 401-404.
- [14] SOLOMON S. Acupuncture for headache. it's still all placebo [J]. Headache, 2017, 57(1): 143-146.
- [15] MCGEENEY B E. Acupuncture is all placebo and here is why [J]. Headache, 2015, 55(3): 465-469.
- [16] LINDE K, NIEMANN K, SCHNEIDER A, et al. How large are the nonspecific effects of acupuncture? A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Med, 2010, 8: 75.
- [17] ERNST E, RESCH K L. Concept of true and perceived placebo effects[J]. BMJ, 1995, 311(7004): 551-553.
- [18] 刘晓玉, 孙承颐, 孙重阳, 等. 外科安慰手术应用指南及其对针刺临床研究中假针刺应用的借鉴[J]. 针刺研究, 2023, 48(4): 404-410.
- LIU X Y, SUN C Y, SUN C Y, et al. ASPIRE guidelines and their enlightenment on application of sham acupuncture in clinical researches (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2023, 48(4): 404-410.
- [19] 王永洲. 对临床研究中真假针灸的质疑及反思[J]. 中国针灸, 2012, 32(8): 731-735.
- WANG Y Z. Placebo effect of acupuncture: a critique and reflection on methodology of clinical research (in Chinese)[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2012, 32(8): 731-735.
- [20] 庞博, 杜元灏, 姜涛, 等. “超级安慰剂”之辩[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 2174-2177.
- PANG B, DU Y H, JIANG T, et al. Discussion on “super-placebo” (in Chinese) [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2017, 32(5): 2174-2177.

收稿日期:2023-05-11 修回日期:2023-06-18

网络首发:2024-05-24

编辑:秦田雨