

调冲解郁汤治疗围绝经期抑郁症 60 例临床观察

杨兰^{1*}, 刘保庚², 张培浩², 杨明末³

(1. 贵州省黔东南州中医院, 贵州 凯里 556000;

2. 大庆市第三人民医院, 黑龙江 大庆 163000; 3. 贵阳金域医学检验所, 贵阳 550000)

[摘要] **目的:**探讨调冲解郁汤治疗围绝经期抑郁症的疗效及对雌二醇(E₂),促卵泡刺激素(FSH),促黄体生成素(LH)水平和5-羟色胺(5-HT)水平的影响。**方法:**将120例患者随机按数字表法分为观察组和对照组各60例。两组均口服替勃龙片,2.5 mg/次,1次/d。对照组口服氟哌噻吨美利曲辛片,2片/d,早晨及中午各1片;观察组采用调冲解郁汤治疗。两组疗程均为8周。于治疗前、治疗后4,8周进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD),汉密尔顿焦虑量表(HAMA),匹兹堡失眠质量指数(PSQI)和Kupperman评分;检测治疗前后E₂,FSH,LH,和5-HT水平;记录两组治疗期间不良反应。**结果:**观察组抑郁疗效总有效率为90%,对照组为86.67%,两组比较差异无统计学意义;观察组围绝经期综合征疗效总有效率为91.67%,优于对照组的76.67%(*P* < 0.05);治疗后两组间HAMD评分差异无统计学意义;治疗后8周观察组HAMA评分低于对照组,治疗后4,8周观察组PSQI和Kupperman量表评分均低于对照组(*P* < 0.01);观察组HAMA,PSQI和Kupperman量表评分下降幅度均多于对照组(*P* < 0.01);观察组治疗后FSH和LH水平低于对照组(*P* < 0.01),治疗后观察组E₂和5-HT水平高于对照组(*P* < 0.01);对照组不良反应发生率为18.3%,观察组未见明显不良反应发生。**结论:**在雌激素替代疗法的基础上,调冲解郁汤改善围绝经期抑郁症的疗效与氟哌噻吨美利曲辛片相当,且副作用少,并对睡眠及绝经期综合征症状有明显改善作用,其作用机制可能是通过调节神经内分泌激素水平来实现的。

[关键词] 更年期综合征; 抑郁; 调冲解郁汤; 5-羟色胺; 雌激素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0182-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120182

Clinical Observation of Tiaochong Jieyu Decoction in Treating 60 Patients with Depression of Perimenopausal YANG Lan^{1*}, LIU Bao-geng², ZHANG Pei-hao², YANG Ming-mo³ (1. Guizhou of Qiandongnan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kaili 556000, China; 2. The Third People's Hospital of Heilongjiang of Daqing Province, Daqing 163000, China; 3. Medical Inspection of Guiyang Jinyu, Guiyang 550000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical effect of Tiaochong Jieyu decoction in treating depression of perimenopausal, and to investigate its influence on levels of estrogen (E₂), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and 5-hydroxytryptamine (5-HT). **Method:** One hundred and twenty patients were randomly divided into the control group (60 cases) and the observation group (60 cases) by a random number table. All patients in both groups received 2.5 mg tibolone tablets once daily. Patients in the control group added 2 flupentixol and melitracen tablets in the morning and noon. Patients in the observation added Tiaochong Jieyu decoction. All patients in two groups received 8 weeks of treatment. Before and at the fourth and the eighth week after treatment, scores of Hamilton depression scale (HAMD), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), Pittsburgh sleep quality index (PSQI) and Kupperman were graded. Levels of E₂, FSH, LH and 5-HT were detected, and adverse reactions were monitored. **Result:** The total clinical efficiency of depression in the observation group was 90%, which was 86.67% in the control group. There was no statistical significance difference between the two groups. Total clinical efficient of syndrome of perimenopausal in the observation group was 91.67%, which was superior to that of 76.67% in the control group (*P* < 0.05). There was no statistical significance difference for HAMD scores between the two groups. HAMA scores were lower at the eighth week after

[收稿日期] 20150128(133)

[通讯作者] * 杨兰, 副主任医师, 从事妇科中西医结合工作, Tel:13385552616, E-mail:214489378@qq.com

treatment, sores of PSQI and Kupperman were lower at the fourth and eighth week after treatment in the observation group than those in the control group ($P < 0.01$). Besides, the results of HAMA, PSQI and Kupperman were more obvious in the observation group ($P < 0.01$). After treatment, levels of FSH and LH were lower ($P < 0.01$), and levels of E_2 and 5-HT were higher ($P < 0.01$) in the observation group than those in the control group. The rate of adverse reaction was 18.3% in the control group, and there was no adverse reaction in the observation group.

Conclusion: Based on the treatment of estrogen replacement therapy, the curative effect of Tiaochong Jieyu decoction was the same as flupentixol and melitracen tablets, while there was rare side effect. Moreover, there was obvious amelioration on sleep and syndrome in menopause, its mechanism of action may be related to regulating levels of neuroendocrine hormone.

[**Key words**] climacteric syndrome; depression; Tiaochong Jieyu decoction; 5-hydroxytryptamine; oestrogen

抑郁是围绝经期综合征(CS)最常见系列症状之一,主要表现为情感持续性低落、思维迟钝、焦虑不安、紧张等,严重者有自杀倾向,影响妇女的生活质量,同时也是家庭和社会的不稳定因素^[1]。抑郁症被认为是心血管病的一种重要的危险因素,而更年期女性的抑郁症发病率及心血管疾病的发病率均明显升高,可见对CS进行抗抑郁治疗具有重要的临床意义^[2]。现代医学采用抗抑郁剂和雌激素替代疗法来治疗围绝经期抑郁症患者,疗效确切,但是长期使用存在的潜在致癌危险性、毒副作用、较高的复发率、依从性较差、费用高等缺点同样困扰着临床。

心理障碍在中医属情志病范畴,而中医药在七情致病的治疗方面有一定的优势,大量临床资料表明中成药如更年安片、乌灵胶囊等对围绝经期抑郁症有一定的疗效,显示出独特的治疗优势^[3]。针对本病肝肾亏虚,肝气郁结的病机特点,笔者在临床实践中采用自拟调冲解郁汤,是由逍遥散和六味地黄汤两个方子加减而得,具有补肝益肾、疏肝解郁、养心安神之功,前期笔者在临床观察到该方能改善CS患者症状,采用随机、对照方法客观评价了该方对CS患者和围绝经期抑郁症状的改善作用,并从神经内分泌方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择符合研究条件的患者共计120例,均来源于2013年6月—2014年8月贵州省黔东南州中医院妇产科门诊,采用随机按数字表法分为对照组和观察组各60例。对照组年龄47~60岁,平均(51.7±6.4)岁,病程1~6年,平均(2.9±1.9)年;汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分(27.9±3.8)分,Kupperman评分(25.4±3.5)分;观察组年龄46~58岁,平均(50.5±5.6)岁,病程1~5年,平

均(2.6±1.7)年;HAMD评分(28.1±4.2)分,Kupperman评分(25.6±3.8)分;两组一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 围绝经期综合征参照《中华妇产科学》,并采用改良Kupperman评分^[5]。抑郁症参照《中国精神疾病分类与诊断标准·第三版》^[5](CCMD-3)。病情分级标准:改良Kupperman < 20分为轻度,20~35分为中度,> 35分为重度;轻度抑郁HAMD 8~19分,中度抑郁HAMD 20~34分,重度抑郁HAMD ≥ 35分。中医肾虚肝郁证辨证标准参照《中医妇产科学》^[6]。

1.3 纳入标准 ①45~60岁女性患者;②Kupperman评分>16分;HAMD评分8~34分;③符合肾虚肝郁证辨证者;④患者无语言、智力障碍,能理解量表内容,并能配合完成调查者;⑤停止使用抗抑郁药物4周;⑥取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①围绝经期前已经有精神障碍者;②有药物及酒依赖者;③合并有严重的心、脑、肝、肾和造血系统等原发性疾病和肿瘤病患者;④有躁狂症病史、抽搐发作病史者;⑤有严重的自杀倾向者。

1.5 治疗方法 两组基础治疗采用心理、膳食和运动指导,并给予替勃龙片(华润紫竹药业有限公司,国药准字H20020198),2.5 mg·d⁻¹,1次/d,口服。对照组采用氟哌噻吨美利曲辛片(丹麦灵北制药有限公司生产,国药准字H20130126),2片/d,早晨及中午各1片。观察组内服调冲解郁汤,药物组成:淫羊藿15g,熟地黄20g,山茱萸10g,女贞子15g,香附10g,柴胡10g,白芍20g,酸枣仁10g,珍珠母30g^(先煎),当归10g,生牡蛎30g^(先煎),浮小麦15g,百合15g,知母10g,甘草6g。1剂/d,常规水煎服。两组疗程均为8周。

1.6 观察指标 ①HAMD量表评分、汉密尔顿焦

虑量表 (HAMA), 匹兹堡失眠质量指数 (PSQI) 和 Kupperman 评分, 治疗前、治疗后 4, 8 周各评价 1 次。②血清雌二醇 (E_2), 促卵泡刺激素 (FSH), 促黄体生成素 (LH) 水平和 5-羟色胺 (5-HT), 治疗前后各检测 1 次。③记录两组治疗期间不良反应。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

1.8 疾病疗效标准 ①抑郁疗效标准, 痊愈: HAMD 减分率 $\geq 75\%$; 显效: HAMD 减分率 $\geq 50\%$; 有效: HAMD 减分率 $\geq 25\%$, $< 50\%$; 无效: HAMD 减分率 $< 25\%$ 。②围绝经期综合征疗效, 采用 KI 积分下降值, 完全缓解: 总评分下降 $> 80\%$; 显效: 总评分下降 $50\% \sim 80\%$; 有效: 总评分下降 $20\% \sim 49\%$; 无效: 总评分下降 $< 20\%$ 。

2 结果

2.1 两组抑郁疗效比较 观察组抑郁总有效率为 90%, 对照组为 86.67%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 两组抑郁疗效比较

Table 1 Comparison of effects on depression in two groups

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	23	15	14	8	86.67
观察	20	19	15	6	90.00

表 3 两组治疗前后 HAMD, HAMA, PSQI 和 Kupperman 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of scores of HAMD, HAMA, PSQI and Kupperman in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

项目	组别	治疗前	治疗后		治疗前后差值
			4 周	8 周	
HAMD	对照	27.9 ± 3.8	21.6 ± 3.7 ¹⁾	12.7 ± 3.2 ¹⁾	15.8 ± 4.6
	观察	28.1 ± 4.2	22.4 ± 3.5 ¹⁾	13.5 ± 3.1 ¹⁾	16.1 ± 4.9
HAMA	对照	18.6 ± 3.6	14.3 ± 3.0 ¹⁾	8.6 ± 2.2 ¹⁾	10.8 ± 3.5
	观察	18.1 ± 3.3	13.1 ± 2.8 ¹⁾	6.7 ± 1.9 ^{1,2)}	13.1 ± 3.7 ^{1,2)}
PSQI	对照	15.4 ± 3.1	11.9 ± 2.1 ¹⁾	8.2 ± 1.7 ¹⁾	7.7 ± 2.6
	观察	16.1 ± 2.8	10.0 ± 1.8 ^{1,2)}	6.2 ± 1.5 ^{1,2)}	10.5 ± 3.3 ^{1,2)}
Kupperman	对照	25.4 ± 3.5	19.4 ± 3.7 ¹⁾	11.8 ± 2.7 ¹⁾	14.6 ± 3.1
	观察	25.6 ± 3.8	16.5 ± 3.2 ^{1,2)}	9.1 ± 2.3 ^{1,2)}	16.3 ± 3.5 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 4 两组治疗前后血清 E_2 , FSH, LH 和 5-HT 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison of levels of E_2 , FSH, LH and 5-HT in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	FSH/ $U \cdot L^{-1}$	LH/ $U \cdot L^{-1}$	E_2 / $pmol \cdot L^{-1}$	5-HT/ $\mu g \cdot L^{-1}$
对照	治疗前	57.3 ± 14.1	48.3 ± 12.1	48.9 ± 14.6	121.6 ± 19.4
	治疗后	43.2 ± 12.7 ¹⁾	37.4 ± 11.8 ¹⁾	70.3 ± 21.4 ¹⁾	143.3 ± 22.7 ¹⁾
观察	治疗前	60.4 ± 15.9	47.6 ± 13.5	50.2 ± 16.3	116.2 ± 20.5
	治疗后	27.7 ± 11.6 ^{1,2)}	20.8 ± 10.2 ^{1,2)}	88.5 ± 24.6 ^{1,2)}	164.7 ± 26.3 ^{1,2)}

2.5 两组不良反应情况比较 对照组神经系统不良反应 (头晕、震颤、不安、睡眠障碍加重) 发生 6

2.2 两组围绝经期综合征疗效比较 观察组围绝经期综合征疗效总有效率为 91.67%, 对照组为 76.67%, 组间比较差异有统计学意义, 观察组优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组围绝经期综合征疗效比较

Table 2 Comparison of syndrome in menopause in two groups

组别	完全缓解/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	15	19	12	14	76.67
观察	20	21	14	5	91.67 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后 HAMD, HAMA, PSQI 和 Kupperman 量表评分比较 治疗后 4, 8 周, 两组 HAMD, HAMA, PSQI 和 Kupperman 量表评分均比治疗前下降 ($P < 0.01$); 治疗后两组间 HAMD 评分差异无统计学意义; 治疗后 8 周观察组 HAMA 评分低于对照组, 治疗后 4, 8 周观察组 PSQI 和 Kupperman 量表评分均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 观察组 HAMA, PSQI 和 Kupperman 量表评分下降幅度均多于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 两组治疗前后血清 E_2 , FSH, LH 和 5-HT 水平比较 与治疗前相比较, 治疗后两组 FSH 和 LH 水平均明显下降, 观察组治疗后 FSH 和 LH 水平低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后两组 E_2 和 5-HT 水平比治疗前上升, 观察组上升更为显著 ($P < 0.01$), 见表 4。

分
score

反应发生。

3 讨论

中医学者将围绝经期抑郁症归为“郁证”“绝经前后诸证”“脏躁”“百合病”等范畴,其发生与肾、肝、心、脑关系密切。妇女至绝经前后,肾气渐虚,精血渐少,冲任虚损,肾藏精、主骨生髓,肾精不足则髓无所生、髓海失养,则可出现情绪低落、思维迟缓等抑郁症状;肝藏血、肾藏精,乙癸同源,肾精亏虚则肝血衰少,肝体失养,肝阳偏亢,导致肝失疏泄,郁滞为病,表现为心烦易怒,精神不宁等。气机郁结,影响血液运行,精血虚损,均可致血不养心,心神失养,则心神不安。肝肾亏虚,肝气郁结是基本病机^[7-8]。

现代医学认为丘脑-垂体-卵巢轴或肾上腺轴的失衡是CS的重要病因,其中卵巢功能减退和雌孕激素下降是关键环节,相关神经递质、细胞因子失衡也起着重要的作用。研究显示CS患者FSH、LH和促性腺激素释放激素(GnRH)水平增加,导致下丘脑体温调节中枢功能的紊乱和脑内儿茶酚胺递质的变化^[9]。同时在绝经前后雌激素减少,其对下丘脑-垂体的负反馈调节作用减弱,进而影响脑内5-HT等单胺类神经递质的合成及代谢,从而产生一系列抑郁症状^[10]。情绪与行为的控制与位于突触前膜的5-HT转运体通过摄取释放到突触间的5-HT抑制突触后膜的兴奋性有关,5-HT是抗抑郁作用的靶点^[11]。研究表明CS患者中枢神经递质5-HT浓度降低、功能减退,这可能是抑郁症的主要神经生物机制。雌激素增加5-HT的合成,降低单胺氧化酶(MAO)的活性,减少其对5-HT的分解,有利于维持血浆5-HT的浓度^[12]。

调冲解郁汤中以淫羊藿补肾阳、强筋骨、祛风湿,熟地黄、女贞子、山茱萸补肝益肾,填精补益髓,当归活血补血,柴胡、香附、白芍疏肝解郁,珍珠母、生牡蛎清热益阴、敛阴潜阳,酸枣仁养肝、宁心、安神、敛汗,浮小麦养心安神、止虚汗,知母清热、生津润燥,百合清心安神,甘草和中调和诸药。全方共奏补肝益肾、疏肝解郁、养心安神之功。

氟哌噻吨美利曲辛片是临床常用的抗抑郁药物。本研究显示,在雌激素替代疗法的基础上,调冲解郁汤降低围绝经期抑郁症患者HAMD的效果与氟哌噻吨美利曲辛片相当,在降低HAMA评分方面有一定的优势,其整体抗抑郁疗效与氟哌噻吨美利曲辛片相当,无后者导致神经系统和消化系统等不良反应,具有较好的安全性。

同时调冲解郁汤治疗后患者的PSQI和

Kupperman评分低于对照组,提示了调冲解郁汤能更有效的改善围绝经期综合征症状、改善患者的睡眠,其围绝经期综合征疗效优于对照组。研究还显示调冲解郁汤在降低FSH和LH,升高E₂和5-HT方面优于对照组,提示了调冲解郁汤对患者神经内分泌激素失衡有调节作用,血浆E₂和5-HT水平的升高有助于抑郁症状的改善。

综上,在雌激素替代疗法的基础上,调冲解郁汤改善围绝经期抑郁症的疗效与氟哌噻吨美利曲辛片相当,且副作用少,并对睡眠及绝经期综合征症状有明显改善作用,其作用机制可能是通过调节神经内分泌激素水平来实现的。

[参考文献]

- [1] 陈军良, 骆建忠, 姜诚勇, 等. 围绝经期妇女抑郁症发生情况及相关因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(6): 672-674.
- [2] 陈巾, 陈健, 何国欢, 等. 更年期女性抑郁症与心血管疾病(综述)[J]. 中国城乡企业卫生, 2011, 20(5): 48-49.
- [3] 王兴娟, 李倩, 邹琴娣, 等. 乌灵胶囊治疗女性更年期焦虑抑郁状态的随机、阳性药平行对照临床试验[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(11): 1042-1046.
- [4] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 2537.
- [5] 中华医学会精神科分会. 中国精神疾病分类方案与诊断标准(CCMD-3)[S]. 3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 103-104.
- [6] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 170-171.
- [7] 张春, 李林, 姜云, 等. 心理疗法及中医药在围绝经期抑郁症治疗中的应用进展[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(8): 779-783.
- [8] 孟安琪, 侯小艳, 高超, 等. 围绝经期抑郁症从肾脑而论[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(5): 503-504.
- [9] 李肖甫, 敬明辉. 围绝经期妇女FSH、LH、FSH/LH比值测定[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2005, 40(1): 123-125.
- [10] 张慧珍, 山书玲, 赵纯. 四二五合方合甘麦大枣汤治疗围绝经期抑郁症临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(9): 1256-1257.
- [11] 陶静, 陈爱华, 张凡, 等. 戊酸雌二醇单药或联合叶酸、维生素B12治疗围绝经期抑郁症的疗效比较[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2014, (10): 51-54.
- [12] 祝红, 王攀, 黄良国, 等. 帕罗西汀与克龄蒙联合治疗围绝经期抑郁症5-羟色胺、雌二醇变化及疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(14): 1531-1532.

[责任编辑 何希荣]