

调冲舒肝汤治疗肾虚肝郁型更年期抑郁症的临床分析

张红毅^{1*}, 张红霞²

- (1. 新疆维吾尔自治区职业病医院, 乌鲁木齐 830091;
2. 新疆医科大学第六附属医院, 乌鲁木齐 830001)

[摘要] **目的:**观察调冲舒肝汤治疗更年期抑郁症(肾虚肝郁证)的疗效以及对血清 5-羟色胺(5-HT)和色氨酸羟化酶 2 (TPH2)水平的影响。**方法:**选择更年期抑郁症女性患者共 110 例,参照数字表法随机分为治疗组和对照组各 55 例;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。治疗组在对照组治疗的基础上给予调冲舒肝汤治疗,1 剂/d,早晚水煎煮内服。两组患者治疗均为 8 周。比较两组汉密尔顿抑郁(HAMD)量表因子和抑郁自评量表(SDS)评分;分析两组治疗后 8 周临床疗效;检测两组血清 5-HT 和 TPH2 水平。**结果:**治疗组患者的临床总有效率为 96.36%,对照组为 81.82%,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗后患者焦虑等 HAMD 量表各因子评分均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗后 4 周和 8 周评定,治疗组 SDS 评分均明显低于对照组同期时点,比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗组治疗后血清中 5-HT 和 TPH2 水平均明显高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**在西医用药的基础上,调冲舒肝汤提高了治疗效果,能够降低更年期抑郁肾虚肝郁证 HAMD 和 SDS 的评分,其作用机制可能与下调血清 5-HT 和 TPH2 水平相关。

[关键词] 调冲舒肝汤;更年期抑郁症;肾虚肝郁证;5-羟色胺;色氨酸羟化酶 2

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)14-0202-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016140202

Clinical Analysis of Tiaochong Shugan Tang in Treating Menopausal Depression with Kidney Deficiency and Liver Qi Stagnation Syndrome

ZHANG Hong-yi^{1*}, ZHANG Hong-xia²

- (1. Occupational Disease Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830091, China;
2. The Sixth Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Tiaochong Shugan Tang in treating menopausal depression with kidney deficiency and liver qi stagnation syndrome and investigate its effects on levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and tryptophan hydroxylase-2 (TPH-2) in serum. **Method:** One hundred and ten menopausal depression patients were randomly divided into control group (55 cases) and treatment group (55 cases) by random number table. The patients in control group were treated with flupentixol and melitracen tablets by orally taking (2 tablets/day, 1 tablet in the morning and one at noon). Based on the treatment in control group, the patients in treatment group also received Tiaochong Shugan Tang, 1 dose/day and *bid*. The patients in both groups were treated for 8 weeks. Scores of Hamilton depression (HAMD) scale and scores of Self-Rating Depression Scale (SDS) were compared between 2 groups. Clinical efficacy was analyzed after treatment for 8 weeks in 2 groups. Levels of 5-HT and TPH2 in serum were detected in 2 groups. **Result:** The total clinical effective rate was 96.36% in treatment group, obviously higher than 81.82% in control group, with statistical difference ($P < 0.05$). After treatment, scores in anxiety and other factors of HAMD scale in treatment group were significantly lower than those in control one ($P < 0.01$). After 4 and 8 weeks' treatment, scores of SDS in treatment group were significantly lower than those in control group at the same time, with statistical difference ($P < 0.01$). After treatment, levels of 5-HT and TPH2 in serum of treatment group were significantly higher than those of control group, with statistical difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on western medicine treatment,

[收稿日期] 20151105(221)

[基金项目] 新疆维吾尔自治区高校科研计划项目(XJEU2009125)

[通讯作者] *张红毅,副主任医师,从事中医妇儿科方面的临床工作,Tel:13669921308,E-mail:zhanghongyi201213@163.com

Tiaochong Shugan Tang could improve clinical symptoms, decrease scores of HAMD and SDS in treating menopausal depression with kidney Tang and liver qi stagnation syndrome, and the mechanism may be associated with down-regulating 5-HT and TPH2 levels in serum.

[Key words] Tiaochong Shugan Tang; menopausal depression; kidney deficiency and liver qi stagnation syndrome; 5-hydroxytryptamine; tryptophan hydroxylase-2

更年期抑郁症为女性更年期常见精神障碍,以情感持续性低落、焦虑以及精神紧张为主要临床表现;该病的发病率伴随生活习惯和工作压力改变呈逐年上升^[1]。长期抑郁不仅影响更年期女性的生活质量,也是心血管疾病、骨质疏松、代谢综合征等疾病的促发因素^[2]。西医临床治疗该病常采取雌激素替代疗法或抗抑郁剂,但上述疗法具有潜在致癌危险性、较多不良反应以及较高复发率等^[3];探寻改善更年期抑郁症女性心理症状、生活质量等的有效疗法仍是当前面临的医学难题。

本研究根据所收集更年期抑郁症患者肾虚肝郁证的病机特点,依据辨证分析运用调冲舒肝汤治疗。中医学认为肾之元气未先天之本、五脏之根,进入更年期后,肾精、气渐衰,天癸将绝,冲任亏虚,精血日趋不足,脏腑失于濡养,脏腑功能失调,阴阳渐失平衡儿引起本病;肾藏精,肝藏血,肝肾同源,肾精不足则水不涵木,肝失濡养,疏泄不利,气机郁滞,从而产生系列抑郁、焦虑等精神障碍;因此,更年期抑郁症以“肾虚”为发生之本,“肝郁”为发生之标。故临床治疗当以益肾补虚、疏肝解郁为主,辅以养血调冲^[4]。调冲舒肝汤为《医宗己任编》卷六古方滋水清肝饮加减化裁而成,具有益肾补虚、疏肝解郁、养血调冲之功。通过量表评定和临床疗效分析,本研究观察调冲舒肝汤对更年期抑郁症的疗效,并对其可能的作用机制进行了初步探究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择新疆维吾尔自治区职业病医院和新疆医科大学第六附属医院的更年期抑郁症患者共 110 例,来源于 2013 年 12 月—2015 年 2 月,参照数字表法随机分为治疗组和对照组各 55 例;治疗组年龄 44~59 岁,平均(51.82±6.79)岁;病程 9~20 个月,平均(14.43±2.05)个月;绝经 39 例,未绝经 16 例。对照组年龄 45~58 岁,平均(51.03±6.85)岁;病程 10~21 个月,平均(14.26±2.12)个月;绝经 40 例,未绝经 15 例。两组患者基本资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 更年期抑郁症诊断标准 参照《精神病

学》^[5]制定。①兴趣丧失、缺少愉快感;②精力减退或疲乏感;③睡眠障碍;④精神运动性迟滞或过激;⑤食欲降低或体重显著减轻;⑥自责或有内疚感;⑦自觉联想困难或思考能力减弱;⑧反复出现自杀念头或存在自伤行为;⑨性欲降低。同时符合上述 4 项,且以上症状至少已存在 2 周及以上即可确诊。

1.2.2 肾虚肝郁证诊断标准 依据《中医内科常见病诊疗指南·中医疾病部分》制定^[6]。证候:①情绪低落,郁闷烦躁,悲观失望,兴趣索然,疏懒退缩,意志减退,神思恍惚,反应迟钝,行为迟滞,胸胁胀痛,脘闷暖气,不思饮食,腰膝酸软;②偏阴虚者:失眠,心烦易惊,颧红盗汗,手足心热,口燥咽干,舌红少苔,脉弦细数;③偏阳虚者:面色白,手足不温,少气乏力,带下清稀,舌淡苔白,脉沉细。

1.3 纳入标准 ①符合上述中西医病证诊断标准者;②年龄 41~60 岁;③近期末服用过中药者;④所有患者自愿参与本治疗方案,且签署知情协议书。

1.4 排除标准 ①伴有严重器质性病变或严重自杀倾向者;②严重精神障碍或精神病患者;③合并心、肝、肺、肾等脏器功能不全者;④近期采用精神类或激素类药物治疗者;⑤既往 3 个月内有酒精或药物滥用或药物依赖者;⑥疗程期间配合性差者。

1.5 治疗方法 对照组口服氟哌噻吨美利曲辛片(丹麦灵北制药有限公司,进口药品注册证号 H20130126),2 片/d,早晨及中午各服 1 片。治疗组在对照组治疗的基础上给予调冲舒肝汤治疗,药物组成:地黄 20 g,白芍 10 g,山药 9 g,山茱萸 10 g,当归 12 g,茯苓 9 g,柴胡 10 g,栀子 9 g,牡丹皮 9 g,泽泻 9 g,制何首乌 12 g,甘草 9 g。偏阴虚者加熟地黄 12 g,鹿角胶 10 g;偏阳虚者加菟丝子 10 g,制附片 9 g^(先煎),桂枝 12 g。1 剂/d,常规水煎煮,分早晚 2 次内服。两组患者治疗均为 8 周。

1.6 观察指标 ①两组汉密尔顿抑郁(HAMD)量表因子评分^[7],评价指标包括焦虑(精神性焦虑、躯体性焦虑、胃肠道症 3 项),体重(体重减轻 1 项),阻滞(抑郁情绪、工作和兴趣、阻滞和性症状 4 项),认知障碍(自罪感、自杀、激越、人格解体和现实解体、偏执症状和强迫症状 6 项),睡眠障碍(入睡困

难、睡眠不深和早醒 3 项),昼夜(日夜变化 1 项),绝望感(能力减退感、绝望感和自卑感 3 项)7 个方面;所有项目按症状分级标准无(0 分)、轻度(1 分)、中度(2 分)、重度(3 分)和极重度(4 分)记分,得分越高,提示病情越重。②两组抑郁自评量表(SDS)^[8]评分,评价内容包括情绪低沉等 20 项,按照无、有时、经常和持续对应积分为 1 分,2 分,3 分,4 分;<50 分为无抑郁,分值越高,抑郁倾向越明显,分别于治疗前及治疗后 4 周、8 周进行评价。③两组患者均进行血清 5-羟色胺(5-HT)和色氨酸羟化酶 2 (TPH2)水平检测,均应用酶联免疫吸附(ELISA)法于治疗前后测定,5-HT 试剂盒(上海高创化学科技有限公司,批号 CSB-E08363h),TPH2 试剂盒(北京华夏远洋科技有限公司,批号 CSB-EL02410HU)。

1.7 疗效判断标准 依据《中医病证诊断疗效标准》^[9]标准,临床治愈:临床症状基本消失,情绪恢复正常,证候积分减少 $\geq 95\%$,HAMD 评分减分率 $>75\%$;显效:临床症状明显好转,情绪明显好转,证候积分减少 $\geq 70\%$,HAMD 评分减率 $75\% \sim 50\%$;好转:临床症状减轻,情绪基本稳定,证候积分减少 $\geq 30\%$,HAMD 评分减分率 $0\% \sim 30\%$;未愈:临床症状、情绪均无改善,证候积分减少不足 30% ,

表 2 两组患者治疗前后 HAMD 量表因子评分比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间	焦虑	认知障碍	阻滞	体重	昼夜	睡眠障碍	绝望感
对照	治疗前	9.88 \pm 1.03	15.66 \pm 1.97	11.02 \pm 1.31	1.91 \pm 0.22	2.99 \pm 0.31	6.67 \pm 0.71	6.49 \pm 0.67
	治疗后	5.12 \pm 0.57 ¹⁾	10.78 \pm 1.34 ¹⁾	8.62 \pm 0.97 ¹⁾	0.82 \pm 0.10 ¹⁾	1.27 \pm 0.14 ¹⁾	4.62 \pm 0.51 ¹⁾	4.21 \pm 0.49 ¹⁾
治疗	治疗前	9.95 \pm 1.07	15.79 \pm 1.92	11.13 \pm 1.50	1.87 \pm 0.21	3.03 \pm 0.33	6.72 \pm 0.75	6.52 \pm 0.70
	治疗后	3.04 \pm 0.33 ^{1,2)}	7.28 \pm 0.96 ^{1,2)}	5.58 \pm 0.71 ^{1,2)}	0.11 \pm 0.03 ^{1,2)}	0.71 \pm 0.09 ^{1,2)}	2.44 \pm 0.26 ^{1,2)}	2.17 \pm 0.25 ^{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)。

2.3 两组患者治疗前后 SDS 评分比较 治疗后两组患者 SDS 评分比治疗前均有降低($P < 0.01$);治疗后 4 和 8 周,治疗组 SDS 评分均低于同期时点对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清 5-HT 和 TPH2 水平比较 两组患者治疗后血清中 5-HT 和 TPH2 水平比治疗前均明显升高($P < 0.01$);治疗后治疗组血清中 5-HT 和 TPH2 水平均明显高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

现代医学认为,更年期抑郁症多由于内分泌紊

HAMD 评分减分率 $< 30\%$ 。参照尼莫地平法评判中医证候疗效判定标准。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗总积分} - \text{治疗前积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

$$\text{总有效率} = \text{临床治愈率} + \text{显效率} + \text{好转率}$$

1.8 统计学处理 数据资料均用 SPSS 19.0 软件包分析,组间差异用 t 检验分析,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组临床总有效率为 96.36%,高于对照组的 81.82%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	临床治愈 /例	显效 /例	好转 /例	未愈 /例	总有效率 /%
对照	17	19	9	10	81.82
治疗	25	17	11	2	96.36 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后 HAMD 量表因子评分比较 治疗后两组患者焦虑等 HAMD 量表各因子评分均明显减少($P < 0.01$);治疗组治疗后患者焦虑等 HAMD 量表各因子评分均明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

乱所致。如女性在更年期发生卵巢功能减退,血液中雌激素含量减少,使下丘脑-垂体-卵巢轴之间的平衡失调,引起人体的植物神经中枢及其支配的各脏器功能紊乱,从而产生系列植物神经紊乱的症状。更年期抑郁症在中医学归属“郁证”、“脏躁”等疾病范畴,肾虚肝郁证为其最常见证型^[10],本研究在西医治疗的基础上采用内服调冲舒肝汤进行调理。调冲舒肝汤方中地黄、山药、山茱萸滋阴补肾,泽泻利湿而泄肾浊;茯苓淡渗脾湿,并助山药之健运,与泽泻共泄肾浊;牡丹皮清泄虚热,并制山茱萸之温涩;当归温润养血而调冲任;白芍、制何首乌助当归补血调冲任;当归、白芍疏肝养血;柴胡、栀子疏肝清郁

表 3 两组患者治疗前后 SDS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 3 Comparison of SDS scores between two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	治疗前	治疗后	
		4 周	8 周
对照	71.01 ± 7.52	65.25 ± 6.76 ¹⁾	53.03 ± 5.52 ¹⁾
治疗	71.15 ± 7.89	61.21 ± 6.28 ^{1,2)}	49.22 ± 5.12 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 两组患者治疗前后血清中 5-HT 和 TPH2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 4 Comparison of 5-HT and TPH2 levels in serum between two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间	5-HT	TPH2
对照	治疗前	107.52 ± 11.85	49.82 ± 5.61
	治疗后	161.04 ± 18.15 ¹⁾	62.58 ± 6.82 ¹⁾
治疗	治疗前	108.12 ± 11.92	50.15 ± 5.75
	治疗后	235.16 ± 25.27 ^{1,2)}	77.62 ± 8.15 ^{1,2)}

火;甘草调和诸药;综合全方,共奏滋肾水、疏肝郁、调冲任之效。治疗后 8 周疗效统计显示,加服调冲舒肝汤患者的临床总有效率为 96.36%,对照组为 81.82%,治疗组明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义。

HAMD 为临床评价抑郁状态应用最为广泛的量表。本研究将 HAMD 归为 7 类因子,分别对郁肾虚肝郁型更年期抑郁症患者进行评价,结果显示,治疗后两组患者焦虑等 HAMD 量表各因子评分均明显减少;加服调冲舒肝汤的患者焦虑等 HAMD 量表各因子评分均明显低于对照组,比较差异有统计学意义;为了进一步证实以上结果,笔者观察了调冲舒肝汤对 SDS 量表的影响,结果显示,治疗后 4 周和 8 周,加服调冲舒肝汤患者 SDS 评分均明显低于对照组同期时点,比较差异有统计学意义。因此,本研究从抑郁症客观评价量表 HAMD 和主观自评量表 SDS 两方面均证实调冲舒肝汤对更年期抑郁肾虚肝郁证均有改善作用。

现代医学研究证实,更年期抑郁症患者体内单胺类神经递质水平明显下降,其中 5-HT 的含量高低与该病的病程密切相关。进入更年期以后,下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调,内分泌紊乱引起中枢神经系统神经递质(5-HT 等)活性发生改变,导致植物神经功能失调症状和神经精神症状,也是更年期抑郁症病情发生和进展的作用机制之一^[2]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清中 5-HT 水平

比治疗前均明显升高;加用调冲舒肝汤患者血清中 5-HT 水平高于对照组,比较差异有统计学意义。

血清 TPH2 是机体 5-HT 合成的限速酶,调节人体 5-HT 的合成;研究发现,TPH2 基因 rs1386494 多态性与人群抑郁症的发病存在一定程度的关联^[11],抑郁症动物模型体内 TPH2 含量明显减少^[12]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清中 TPH2 水平比治疗前均明显升高;加用调冲舒肝汤患者血清中 TPH2 水平均明显高于对照组。以上结果均表明调冲舒肝汤可通过上调 TPH2 水平而达到治疗更年期抑郁肾虚肝郁证的效果。

[参考文献]

[1] 李娜. 滋肾疏肝宁心方配合针灸治疗女性更年期抑郁症研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 293-296.

[2] 马小娟, 赵杰, 冯振宇, 等. 加味甘麦大枣汤对更年期抑郁症患者神经内分泌系统的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4680-4684.

[3] 许凤全, 张莹, 张林园. 补肾疏肝化痰方内服联合中药足浴治疗更年期抑郁症疗效观察[J]. 世界中医药, 2013, 8(6): 640-641.

[4] 王联庆, 王金娥, 贾守凯. 更年期抑郁症从肝肾论治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(2): 189-190.

[5] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 56-57.

[6] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医疾病部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 144-147.

[7] 赵燕, 李雪, 徐雯洁, 等. 抑郁症患者 HAMD 量表因子分与证候要素的相关性分析[J]. 天津中医药, 2009, 26(6): 515-518.

[8] 段泉泉, 胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(9): 676-679.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 33-34.

[10] 许凤全, 许琳洁, 张莹. 98 例女性更年期抑郁症患者中医证候分布规律临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(10): 1056-1058.

[11] Gao J, Pan Z, Jiao Z, et al. TPH2 gene polymorphisms and major depression—a meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36721.

[12] 肖爱娇, 王莉, 闵建新. 补益肝肾中药对更年期抑郁症模型大鼠 5-羟色胺递质系统的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(4): 300-303.

[责任编辑 何希荣]