

舒肝颗粒治疗围绝经期肝郁气滞型抑郁症的疗效观察

王贵贤, 常麦会*, 李庆丽, 陈永新
(新乡医学院第二附属医院, 河南新乡 453002)

[摘要] **目的:**观察舒肝颗粒治疗围绝经期抑郁(肝郁气滞证)的临床疗效及对性激素和炎症因子的影响。**方法:**将120例患者随机按数字表法分为对照组和观察组各60例。两组患者均口服替勃龙片, 2.5 mg/次, 1次/d;对照组口服氟哌噻吨美利曲辛片, 1片/次, 早晨及中午各1次。观察组在对照组治疗的基础上口服舒肝颗粒, 1袋/次, 2次/d。两组疗程均为连续治疗8周。主要疗效指标采用汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17), 抑郁自评量表(SDS)和艾森克人格问卷(EPQ);次要疗效指标采用焦虑自评量表(SAS), 肝郁气滞证评分、改良 Kupperman (KI)评分, 并检测促卵泡刺激素(FSH), 促黄体生成素(LH), 雌二醇(E_2), 5-羟色胺(5-HT), 脑源性神经营养因子(BDNF), 白细胞介素-1 β (IL-1 β), IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。于治疗前后各评价1次。**结果:**治疗后观察组临床抑郁疗效优于对照组($Z=2.038, P<0.05$);观察组患者围绝经期综合征疗效优于对照组($Z=2.316, P<0.05$);观察组患者HAMD-17, SDS和EPQ-N评分均低于对照组($P<0.01$), EPQ-E评分高于对照组($P<0.01$);观察组患者的SAS, KI和肝郁气滞证评分均低于对照组($P<0.01$);观察组患者FSH和LH水平均低于对照组, E_2 和BDNF水平均高于对照组($P<0.01$);观察组患者血清5-HT水平高于对照组, IL-1 β , IL-6和TNF- α 水平均低于对照组($P<0.01$)。**结论:**舒肝颗粒可减轻围绝经期抑郁肝郁气滞证患者的、焦虑及围绝经期症状, 并具有调节性激素、减轻炎症反应和调节5-HT和BDNF作用, 临床疗效优于单纯的西医治疗。

[关键词] 围绝经期抑郁; 舒肝颗粒; 性激素; 脑源性神经营养因子; 促炎因子

[中图分类号] R289;R271;R271.1;R71;R711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0114-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20190631

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20181115.1207.042.html>

[网络出版时间] 2018-11-19 15:10

Clinical Effect of Shugan Granule on Depression of Liver Qi Stagnation Type in Perimenopausal Period

WANG Gui-xian, CHANG Mai-hui*, LI Qing-li, CHEN Yong-xin
(Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Shugan granule on perimenopausal depressive disorder (stagnation of liver Qi and Qi stagnation) and its effect on sex hormone and inflammatory factors. **Method:** One hundred and twenty patients were randomly divided into control group (60 cases) and observation group (60 cases) by random number table. Both groups got Tibolone tablets, 2.5 mg/time, 1 time/day. Patients in control group got flupentixol and melitracen tablets once every morning and noon, 1 tablet/time. In addition to the therapy of control group, patients in observation group got Shugan granule, 1 pack/time, 2 times/days. And a course of treatment was 8 weeks. Main indexes were graded by Hamilton depression scale (HAMD-17), self-rating depression scale (SDS) and Eysenck Personality Questionnaire (EPQ). And secondary indexes were scored by self-rating anxiety scale (SAS), stagnation of liver Qi and Qi stagnation, improved kupperman (KI), levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), 5-serotonin (5-HT), brain

[收稿日期] 20180801(133)

[基金项目] 河南省科技发展计划项目(142300410195)

[第一作者] 王贵贤, 技师, 从事精神科的临床检验工作, E-mail: 7049824@qq.com

[通信作者] *常麦会, 硕士, 主治医师, 从事精神科的临床诊治工作, E-mail: 18790556036@163.com

derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment. **Result:** By rank sum test, the clinical efficacy on depressed and perimenopausal syndrome in observation groups was better than that in control group ($Z = 2.038, P < 0.05, Z = 2.316, P < 0.05$). Scores of HAMD-17, SDS, EPQ-N, SAS, KI and stagnation of liver qi and qi stagnation were lower than those in control group ($P < 0.01$), whereas score of EPQ-E was higher than that in control group ($P < 0.01$). And levels of FSH, LH, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were lower than those in control groups ($P < 0.01$). Levels of E₂, BDNF and 5-HT were higher than those in control groups ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shugan granule can relieve depression, inquietude and symptoms caused by perimenopausal syndrome, regulate sex hormone, 5-HT, BDNF and inflammatory reaction, with a better clinical effect than pure western medicine treatment.

[**Key words**] perimenopausal depressive disorder; Shugan Granule; sex hormone; brain derived neurotrophic factor; pro-inflammatory factor

围绝经期综合征 (Perimenopausal syndrome, PMS)除了月经改变,血管舒缩症状,自主神经系统症状外,还常常伴有焦虑、抑郁、精神紧张、易激动等情绪变化。李瑞霞等^[1]调查显示 40 ~ 55 岁社区妇女中,有 9.5% 伴焦虑,25.9% 伴抑郁症,抑郁和焦虑严重影响了 PMS 患者的身心健康。Borkoles 等^[2]调查显示 75% 围绝经期妇女有情感障碍,表现为情绪波动、抑郁疑心、易怒等。围绝经期是抑郁症的易感期,其发生于性激素水平和 5-HT(5-HT)波动及血管舒缩症状等关系密切,目前临床以抗抑郁药物和激素替代(HRT)治疗为主,但副作用多。对于围绝经期抑郁中医归为“郁证”范畴,其病位在肝、肾,围绝经期肾阴亏虚,癸水不足,加之精神过度紧张或压抑,多兼有肝郁不舒,肝火升逆,扰乱心神,因此舒肝解郁是治疗郁证的关键^[3]。

舒肝颗粒是由《太平惠民和剂局方》经方丹栀逍遥散去生姜加香附而成的制剂,具有舒肝理气、散郁调经之功,香附增强了疏肝理气解郁之功,全方集疏、养、柔于一方,能调肝治郁。其组方运转机枢,以“和”为治,以调益肝脾冲任,稳恒升降之枢,和畅气血阴阳,广治妇科经带胎产乳诸疾^[4]。侯玉涛等^[5]总结显示舒肝颗粒组方中柴胡、白芍、香附、牡丹皮、甘草片、栀子等均具有抗抑郁药理作用,是治疗郁病肝郁气滞引起的抑郁、焦虑、失眠的基础。临床研究显示舒肝颗粒可减轻围绝经期综合征的症状,促进激素指标恢复正常,治疗围绝经期综合征有较好疗效^[6]。谢正等^[7]进一步的研究显示舒肝颗粒联合 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)药物治疗抑郁,具有增强 SSRIs 药物抗抑郁、焦虑的作用,减少 SSRIs 药物的毒副作用,提高了患者的用药依从性。宋志宇等^[8]研究显示舒肝颗粒可降低更年期催乳素水平直接缓解焦虑,也可通过一氧化氮系统,调节神经营

养通路而发挥抗焦虑作用,对更年期焦虑症患者有着较好效果。本课题组观察显示舒肝颗粒可改善抑郁模型大鼠的行为学,修复神经元细胞损伤,降低脑组织 caspase-3 蛋白和外周血中细胞因子表达,并减少外周血炎症因子而起到抗抑郁的效果^[9]。本研究基于前期研究基础,观察了舒肝颗粒治疗围绝经期抑郁的疗效,并从血清性激素水平和炎症因子方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经新乡医学院第二附属医院伦理委员会审批(批号 201512zyw013),共纳入 2016 年 10 月至 2017 年 10 月在本院精神科就诊的 120 例患者作为研究对象。按随机数字表法分为对照组和观察组各 60 例。对照组年龄 45 ~ 55 岁,平均(50.82 ± 8.26)岁,病程 3 ~ 24 个月,平均(13.51 ± 7.56)个月;改良 Kupperman(KI)评分(25.78 ± 5.49)分;汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17 项评分(18.28 ± 5.31)分;已经绝经 15 例,停经半年以上者 45 例;文化程度,初中以下 15 例,高中/中专 31 例,大专及以上 14 例。观察组年龄 45 ~ 55 岁,平均(51.38 ± 7.54)岁,病程 5 ~ 22 个月,平均(12.69 ± 7.91)个月;KI 评分(26.39 ± 5.74)分;HAMD-17 项评分(18.84 ± 5.76)分;已经绝经 17 例,停经半年以上者 43 例;文化程度,初中以下 17 例,高中/中专 33 例,大专及以上 10 例。两组患者年龄、病程, KI 评分, HAMD-17 项评分和文化程度等基线资料比较,无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 PMS 诊断标准 参照《妇产科学》^[10]制定。年龄 45 ~ 55 岁的妇女;月经紊乱或闭经,出现血管舒缩功能不稳定症状如潮热、汗出,神经精神症状如失眠、激动易怒、烦躁不安、情绪抑郁,低落等;自主神

经失调症状主要表现为心悸、失眠、眩晕、头痛、耳鸣等;经体格检查及实验室检测排除器质性病变;既往无精神病史。促卵泡激素(FSH) $> 25 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,促黄体生成素(LH)水平可升高或正常,血清雌激素(E_2)水平可下降、升高或正常。同时 KI 评分 > 15 分。

1.2.2 抑郁症诊断标准 参照《中国精神疾病分类方案与诊断标准(CCMD-3)》^[11]制定。采用 HAMD-17 项量表, > 7 分为有抑郁。评分标准, ≤ 7 分为无抑郁症; $> 7, \leq 17$ 分为轻度抑郁; $> 17, \leq 24$ 分为中度抑郁; > 24 分为重度抑郁。

1.2.3 肝郁气滞证诊断标准 参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[12]。精神抑郁,烦躁易怒,胸胁作胀或脘痞,面色晦暗,嗝气频作,情绪低落,胸闷叹息,夜寐不安,月经不调或闭经;舌质淡,苔薄白,脉沉细弦或细弦。

1.3 纳入标准 ①符合 PMS 诊断标准, KI 评分 > 15 分;②HAMD-17 > 7 分,但 ≤ 24 分;③符合中医肝郁气滞证标准者;④病程 ≥ 3 个月, ≤ 24 个月;⑤生命体征平稳,意识清晰,有一定表达能力;⑥女性患者,年龄 45 ~ 55 岁;⑦患者自愿加入本治疗方案,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①重度抑郁患者,有严重自杀倾向者;②有精神病史或继发于其他精神疾病或躯体疾病的抑郁发作,有药物及乙醇依赖者;③文化程度低、语言差异、意识障碍、痴呆、失语、耳聋、智力障碍者;④有癫痫病史、脑外伤病史者、有躁狂症病史、抽搐发作病史者;⑤正在参加其它临床试验者;⑥合并其他疗法,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者均口服替勃龙片(华润紫竹药业有限公司,国药准字 H20020198), 2.5 mg/次, 1 次/d;对照组口服氟哌噻吨美利曲辛片(重庆圣华曦药业股份有限公司,国药准字 H20153122), 1 片/次,早晨及中午各服 1 次。观察组在对照组治疗的基础上加服舒肝颗粒(昆明中药厂有限公司,国药准字 Z53021150), 1 袋/次, 2 次/d。两组疗程均为连续治疗 8 周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标评价 ①参照 HAMD-17 量表为他评量表^[11],由经培训的专业心理评估医生于治疗前后进行评价,得分越高,表示症状越严重。②抑郁自评量表(SDS)参照文献^[11], SDS 共 20 个项目,各项目得分之和乘以 1.25 后的整数部分为标准分,标准分 ≥ 50 分为有抑郁症状。由患者于治疗前后自行评价。③艾森克人格问卷(EPQ)参照《艾森

克人格问卷简式量表中国版(EPQ-RSC)的修订》^[13],采用 EPQ 问卷的精神质(P)23 道题、神经质(N)24 道题、外向性(E)3 个维度 21 道题,(+)为正向记分,即答“是”加 1 分,答“否”不加分;(-)为反向计分,即答“是”不加分,答“否”加 1 分。N 维度分高代表情绪不稳定,P 维度分高提示个性特点为孤僻、不关心别人、对人抱有敌意。E 维度分高表示个性外向、为人乐观随和、好交际。由研究者在治疗前后各评价 1 次。各项得分据常模换算出标准分 T 分 [$T = 50 + 10 \times (X - M) / SD$]。

1.6.2 次要疗效指标 ①焦虑自评量表(SAS)参照文献^[11]评分, SAS 共 20 个项目,各项目得分之和乘以 1.25 后的整数部分为标准分,标准分 ≥ 50 分为有焦虑症状。由患者于治疗前后自行评价。②KI 评分,总分 63 分,得分越高,患者病情越重。于治疗前后各进行评价 1 次。③肝郁气滞证评分,各症状按无症状(0 分)、轻微(1 分)、中度(2 分)、严重(3 分)、非常严重(4 分)进行分级与评分,于治疗前后各评价 1 次。④机制研究,测定血清促卵泡刺激素(FSH),促黄体生成素(LH),雌二醇(E_2),血清脑源性神经营养因子(BDNF), 5-HT,白细胞介素-1 β (IL-1 β), IL-6, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。FSH, E_2 , LH 三项采用化学发光法检测,试剂盒(上海慧颖生物科技有限公司,批号分别为 HY170925, HY171104, HY170908); BDNF, 5-HT, IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 均采用酶联免疫吸附法测定, BDNF 试剂盒(美国 RayBio 公司,批号 C09073); 5-HT, IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 试剂盒(南京建成生物科技公司,批号分别为 201711103, 201710A24, 201710A07, 201711B15)。以上指标均为治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 ①抑郁疗效标准,采用 HAMD 减分率来评价。痊愈为 HAMD 减分率 $\geq 75\%$;显效为 HAMD 减分率 $\geq 50\%$, $< 75\%$;有效为 HAMD 减分率 $\geq 25\%$, $< 50\%$;无效为 HAMD 减分率 $< 25\%$ 。②围绝经期综合征疗效标准,采用 KI 积分下降率;完全缓解为 KI 积分下降 $> 79\%$;显效为 KI 积分下降 50% ~ 79%;有效为 KI 积分下降 20% ~ 49%;无效为 KI 积分下降 $< 20\%$ 。

$$\text{HAMD 减分率} = (\text{治疗前 HAMD 积分} - \text{治疗后 HAMD 积分}) / \text{治疗前 HAMD 积分} \times 100\%$$

$$\text{KI 积分下降率} = (\text{治疗前 KI 积分} - \text{治疗后 KI 积分}) / \text{治疗前 KI 积分} \times 100\%$$

1.8 统计学处理 数据采用 SPSS 20.0 统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数

资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床抑郁疗效比较 经秩和检验,治疗后,观察组临床抑郁疗效优于对照组,组间比较差异有统计学意义 ($Z = 2.038, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床抑郁疗效比较

Table 1 Comparison of effect of depression between two groups 例

组别	痊愈	显效	有效	无效
对照	19	21	12	8
观察	30	16	10	4

2.2 两组患者围绝经期综合征疗效比较 经秩和检验,治疗后,观察组围绝经期综合征疗效优于对照组,组间比较差异有统计学意义 ($Z = 2.316, P < 0.05$),见表 2。

表 3 两组患者治疗前后 HAMD-17, SDS 和 EPQ 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of scores of HAMD-17, SDS and EPQ between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$) 分

组别	时间	HAMD-17	SDS	EPQ		
				EPQ-P	EPQ-N	EPQ-E
对照	治疗前	18.28 ± 5.31	69.64 ± 7.87	50.74 ± 7.38	58.47 ± 8.60	44.36 ± 5.29
	治疗后	10.79 ± 3.63 ¹⁾	58.45 ± 6.56 ¹⁾	44.26 ± 5.42 ¹⁾	51.48 ± 5.73 ¹⁾	46.70 ± 5.43
观察	治疗前	18.84 ± 5.76	70.27 ± 8.09	51.31 ± 7.59	59.03 ± 8.79	44.75 ± 5.42
	治疗后	8.82 ± 2.35 ^{1,2)}	51.73 ± 5.92 ^{1,2)}	42.79 ± 5.11 ¹⁾	44.37 ± 4.46 ^{1,2)}	52.83 ± 7.06 ^{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 4-6 同)。

2.4 两组患者治疗前后 SAS, KI 和肝郁气滞证评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 SAS, KI 和肝郁气滞证评分均明显下降 ($P < 0.01$);治疗后观察组患者的 SAS, KI 和肝郁气滞证评分均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 SAS, KI 和肝郁气滞证评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison of scores of SAS, KI and stagnation of liver Qi and Qi stagnation between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$) 分

组别	时间	SAS	KI	肝郁气滞证
对照	治疗前	67.82 ± 6.78	25.78 ± 5.49	25.44 ± 5.71
	治疗后	54.04 ± 5.79 ¹⁾	19.95 ± 4.16 ¹⁾	13.07 ± 3.24 ¹⁾
观察	治疗前	68.21 ± 6.89	26.39 ± 5.74	24.81 ± 5.68
	治疗后	48.63 ± 5.09 ^{1,2)}	16.28 ± 3.86 ^{1,2)}	9.46 ± 2.53 ^{1,2)}

表 2 两组患者围绝经期综合征疗效比较

Table 2 Comparison of effect of perimenopausal syndrome between two groups 例

组别	完全缓解	显效	有效	无效
对照	14	25	11	10
观察	27	17	12	4

2.3 两组患者治疗前后 HAMD-17, SDS 和 EPQ 量表评分比较 与治疗前相比较,治疗后,两组患者 HAMD-17, SDS, EPQ-P 和 EPQ-N 评分均明显下降 ($P < 0.01$);治疗后,对照组 EPQ-E 评分变化无统计学差异,治疗后,观察组 EPQ-E 评分明显升高 ($P < 0.01$);与对照组比较,治疗后,观察组患者 HAMD-17, SDS 和 EPQ-N 评分均低于对照组 ($P < 0.01$), EPQ-E 评分高于对照组 ($P < 0.01$);两组患者 EPQ-P 评分,组间比较差异无统计学意义,见表 3。

2.5 两组患者治疗前后 FSH, E₂, LH 和 BDNF 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 FSH 和 LH 水平均有下降, E₂ 和 BDNF 水平均有升高 ($P < 0.01$);治疗后,观察组患者 FSH 和 LH 水平均低于对照组, E₂ 和 BDNF 水平均高于对照组 ($P < 0.01$),见表 5。

2.6 两组患者治疗前后 5-HT, IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 5-HT 水平均显著升高, IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 水平均明显下降 ($P < 0.01$);治疗后,观察组患者血清 5-HT 水平高于对照组, IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 水平均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 6。

3 讨论

PMS 患者因卵巢功能衰退,下丘脑-垂体-卵巢轴失衡,性激素分泌紊乱,进而出现的自主神经功能紊乱等一系列精神及躯体症状^[14]。PMS 患者存在 FSH, LH 水平升高,内源性雌激素缺乏的现象,而性

表 5 两组患者治疗前后 FSH, E₂, LH 和 BDNF 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 5 Comparison of changes of FSH, E₂, LH and BDNF between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	FSH/IU·L ⁻¹	LH/IU·L ⁻¹	E ₂ /ng·L ⁻¹	BDNF/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	47.63 ± 12.05	34.48 ± 5.95	14.51 ± 3.84	12.34 ± 2.57
	治疗后	32.27 ± 8.52 ¹⁾	25.61 ± 4.79 ¹⁾	20.62 ± 6.06 ¹⁾	16.29 ± 3.48 ¹⁾
观察	治疗前	50.75 ± 11.84	33.47 ± 5.76	13.87 ± 4.12	12.25 ± 3.64
	治疗后	25.86 ± 7.48 ^{1,2)}	19.34 ± 3.66 ^{1,2)}	26.73 ± 7.26 ^{1,2)}	21.54 ± 5.18 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后 5-HT, IL-1β, IL-6 和 TNF-α 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 6 Comparison of changes of 5-HT, IL-1β, IL-6 and TNF-α between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$) ng·L⁻¹

组别	时间	5-HT	IL-1β	IL-6	TNF-α
对照	治疗前	25.41 ± 6.37	16.74 ± 3.38	20.48 ± 4.97	22.67 ± 5.13
	治疗后	32.68 ± 7.29 ¹⁾	12.18 ± 2.56 ¹⁾	15.27 ± 3.69 ¹⁾	17.39 ± 4.26 ¹⁾
观察	治疗前	24.88 ± 6.24	17.13 ± 3.44	20.16 ± 4.73	23.38 ± 5.54
	治疗后	37.23 ± 8.16 ^{1,2)}	9.02 ± 1.83 ^{1,2)}	11.49 ± 2.08 ^{1,2)}	13.42 ± 2.85 ^{1,2)}

激素水平的变化与抑郁的发生关系密切。FSH, LH 的升高会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, 雌激素的减少会减弱对下丘脑的负反馈调节, 进而影响到 5-HT 等单胺类神经递质的合成及代谢, 从而出现抑郁、焦虑、情绪波动等症状^[15]。除此之外, 还可能与自身的心理因素、健康状况、社会环境及精神神经因素等密切相关, 但 PMS 患者出现抑郁发病机制仍然不清。HRT 能有效改善患者情绪波动、抑郁焦虑、睡眠障碍及性功能障碍等症^[14], 但会增加子宫内膜癌、乳腺癌以及心脑血管相关疾病的发病风险, 临床使用的依从性低^[3]。因此临床往往采用抗抑郁药物治疗围绝经期患者抑郁症状。氟哌噻吨美利曲辛片能促进多巴胺(DA)的合成与释放, 抑制 5-HT 和对去甲肾上腺素(NE)再摄取, 增加突触间隙 DA, 5-HT 和 NE 含量, 从而起到抗抑郁、焦虑作用, 但临床存在诸多累及多个系统-器官的不良反应^[16]。

中医学者认为围绝经期患者抑郁症状的发生除了肾精亏虚、冲任气血不足, 关键在于肝气郁滞。乙癸同源, 肾精亏虚则肝血衰少, 肝体失养, 肝阳偏亢, 肝失疏泄, 调达失常, 气机逆乱, 内扰心神, 因而出现心烦易怒, 精神不宁、睡眠不安诸症^[15]。因此, 治疗上疏肝解郁为要。舒肝颗粒中柴胡能升、疏肝解郁; 白芍能收, 养血调经、柔肝、平肝抑阳; 当归补血活血, 调经止痛; 茯苓健脾化湿, 宁心安神; 白术、甘草片健脾益气; 牡丹皮清热凉血、活血化瘀; 栀子泻火除烦, 二者合用清泻郁火; 香附疏肝解郁, 理气宽中, 调经止痛, 增强了疏肝理气止痛之功。全方以“和”

为治, 肝脾并治, 气血兼顾, 有补有疏, 有清有养, 补而不滞, 行而不破, 共奏舒肝理气、散郁调经之功^[4]。

本研究显示治疗后观察组患者 HAMD-17, SDS, SAS, KI 和肝郁气滞证评分均低于对照组, 观察组临床抑郁疗效和围绝经期综合征疗效均优于对照组, 提示了舒肝颗粒能够进一步缓解围绝经期抑郁症患者的抑郁、焦虑症状, 减轻围绝经期综合征症状和肝郁气滞证症状, 使 EPQ-N 评分的下降, EPQ-E 评分的升高, 说明舒肝颗粒能够使患者情绪逐渐稳定, 越来越乐观, 有助于抑郁、焦虑的缓解。

如前所述 PMS 患者的性激素紊乱是导致抑郁发生的重要机制, 本研究显示治疗后观察组 FSH 和 LH 水平均低于对照组, E₂ 水平高于对照组, 提示了舒肝颗粒能调节围绝经期抑郁症患者的性激素水平, 特别是能升高雌激素水平, 从而有利于减轻抑郁和 PMS 症状。

研究显示, PMS 患者存在因雌激素不足而导致 5-HT 水平下降, 而 5-HT 等单胺类递质的不足是导致抑郁发生直接机制, 5-HT 在抑郁症的发生、发展过程中起着重要的生理作用^[17]。BDNF 是中枢神经与外周神经系统的重要蛋白质, 不仅能促进神经元的分化, 还可调节突触可塑性达到发挥抗抑郁作用, 围绝经期抑郁患者的血清 BDNF 水平下降, 抑郁症状与 BDNF 水平低下相关^[14]。本组资料显示, 治疗后观察组患者 BDNF 水平和 5-HT 水平均高于对照组, 提示了舒肝颗粒具有上调 5-HT 和 BDNF 水平, 从而发挥抗抑郁的作用。

围绝经期抑郁症患者处在免疫激活状态,导致免疫细胞释放生物活性炎症信号因子,促炎因子的表达增强,可降低L-色氨酸含量,进而使5-HT等介质下降,也可影响下丘脑-垂体-肾上腺轴,从而产生抑郁、情绪低落等表现^[18]。IL-6, TNF- α 等促炎因子水平与抑郁的严重程度密切相关,监测这些促因子可对抑郁症患者病情发展及预后进行评价^[19]。本组资料显示治疗后观察组IL-1 β , IL-6和TNF- α 水平与治疗前比较均明显下降,并低于对照组,提示了舒肝颗粒可减轻围绝经期抑郁症患者的促炎介质水平,从而起到改善抑郁程度的作用。

综上,舒肝颗粒可减轻围绝经期抑郁症患者的抑郁、焦虑症状,及围绝经期症状,并具有调节性激素、减轻炎症反应和调节5-HT和BDNF作用,临床疗效优于单纯的西医治疗。

[参考文献]

[1] 李瑞霞, 马敏, 肖喜荣, 等. 40~55岁社区妇女围绝经期症状和焦虑、抑郁症状评分及相关因素分析[J]. 复旦学报:医学版, 2017, 44(1):27-33.

[2] Borkoles E, Reynolds N, Thompson D R, et al. The role of depressive symptomatology in peri- and post-menopause[J]. Maturitas, 2015, 81(2):306-310.

[3] 索兰宏, 于红娟. 解郁方配合心理干预及八段锦功法对围绝经期患者抑郁症状的改善作用[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1):131-133.

[4] 姚济白, 李建梅, 杨希, 等. 舒肝颗粒异病同治机理探析[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(4):27-29.

[5] 侯玉涛, 林亚明. 舒肝颗粒组方抗抑郁机制研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2014(11):1071-1079.

[6] 赵爱民, 翟文静. 舒肝颗粒在女性更年期综合征治疗中的应用及疗效观察[J]. 中医临床研究, 2013, 24(5):34-35.

[7] 谢正, 张志娟, 于俊丽, 等. 舒肝颗粒在选择性5-羟色胺再摄取抑制剂应用中的减毒增效作用观察及机

理探究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4):852-856.

[8] 宋志宇, 庞剑月, 隋净净, 等. 舒肝颗粒治疗更年期焦虑症的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3):183-185.

[9] 汤光花, 陈永新, 张瑞岭. 舒肝颗粒对抑郁大鼠海马神经元凋亡、脑组织caspase-3蛋白及外周血中细胞因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1):52-54.

[10] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:162-163.

[11] 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)[M]. 3版. 济南:山东科学技术出版社, 2001:103-104.

[12] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:144-145.

[13] 钱铭怡, 武国城, 朱荣春, 等. 艾森克人格问卷简式量表中国版(EQP-RSC)的修订[J]. 心理学报, 2000, 32(3):317-323.

[14] 叶香, 陈燕, 翟宇, 等. 围绝经期综合征患者抑郁焦虑症状的研究及其与脑源性神经营养因子的关系[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(3):397-398.

[15] 杨兰, 刘保庚, 张培浩, 等. 调冲解郁汤治疗围绝经期抑郁症60例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12):182-185.

[16] 陈崇泽. 氟哌噻吨美利曲辛片致不良反应文献分析[J]. 药物评价研究, 2013, 36(5):397-400.

[17] 谢实. 血清性激素与5-羟色胺在女性围绝经期抑郁患者体内的表达[J]. 西南军医, 2013, 15(1):11-12.

[18] 陈素平. 加味甘麦大枣汤治疗围绝经期伴初发重度抑郁患者疗效及对神经递质和炎症因子水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(20):2196-2198, 2202.

[19] 李永超, 彭亮, 王高华, 等. 炎症因子、皮质醇、5-羟色胺与抑郁严重程度关系的初步研究[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(6):6-9.

[责任编辑 何希荣]