

中西医治疗围绝经期抑郁症的研究进展

李宪凯*, 代巧妹#, 王艳杰

黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月6日; 发布日期: 2023年11月10日

摘要

围绝经期抑郁症作为常见的抑郁症类型之一, 多表现为失眠、焦虑等不良后果, 近年来随着人口老年化的增长, 围绝经期抑郁症越来越受到国内外诸多学者的关注。本文通过总结围绝经期抑郁症的病因病机以及相关中西医结合的治疗药物, 为今后的科研或临床治疗提供相关研究资料。

关键词

围绝经期, 雌激素受体, HPA轴, 抑郁症

Research Progress of Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of Peri-Menopausal Depression

Xiankai Li*, Qiaomei Dai#, Yanjie Wang

School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 11th, 2023; accepted: Nov. 6th, 2023; published: Nov. 10th, 2023

Abstract

As one of the common types of depression, peri-menopausal depression is characterized by insomnia, anxiety, and other adverse consequences. In recent years, with the growth of population aging, peri-menopausal depression has been paid more and more attention by many scholars at home and abroad. This paper summarizes the etiology and pathogenesis of peri-menopausal depression and the therapeutic drugs of integrated traditional Chinese and Western medicine to provide relevant research data for future scientific research or clinical treatment.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李宪凯, 代巧妹, 王艳杰. 中西医治疗围绝经期抑郁症的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17536-17541. DOI: 10.12677/acm.2023.13112457

Keywords

Perimenopausal Period, Estrogen Receptor, HPA Axis, Depression

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

围绝经期抑郁症(Perimenopausal depressive disorder, PDD)是一种精神障碍类疾病, 45 岁至 55 岁女性群体高发。临床上主要表现为抑郁、焦虑、失眠、躯体不适等症状。并且没有明确诊断的患者还可能经历嫉妒、妄想和自卑。PDD 的持续时间为 2 至 3 年, 长度可达 10 年以上, 严重危害这一时期女性的身心健康, 影响患者的日常工作和生活, 也给家庭和社会造成负担。截至 2012 年, 全球有 3.5 亿人患有抑郁症, 其中约 1.1%在美国[1]。抑郁症在女性中的发病率是男性的 1.5~3 倍, 并呈逐年上升趋势。在世界范围内, 更年期综合征的发病率为 28.5%。在中国, 围绝经期妇女约占总人口的 10%, 并将继续上升。围绝经期妇女抑郁症的发病率可达 9.24%。目前, 中国妇女中该疾病的患病率越来越高, 约为 20% [2]。本文总结了近年来围绝经期抑郁症的病因病机, 以及中西医治疗药物的研究进展, 从而开阔临床诊疗思路。

2. 围绝经期抑郁症病因病机

目前对于围绝经期抑郁症病因病机的研究方向较多, 其中生物、心理和社会因素相互作用得到了大多数观点支持。一项来自温州市第七人民医院的围绝经期女性抑郁症的调查表显示[3], 三年内该院收治的 504 例围绝经期女性患者中共计 237 例被诊断患有围绝经期抑郁症, 发病率高达 47.02%。肥胖、生活应激事件刺激、激素治疗、社会支持度小、合并慢性基础疾病、焦虑障碍病史及血清甲状腺素异常等因素均为围绝经期抑郁症的危险因素; 另一项来自于衢州市第三医院的关于围绝经期女性抑郁症发生的生物、心理及社会因素的调查[4]也证明了围绝经期抑郁症发生是生物 - 心理 - 社会因素共同作用的结局。

从中医学的角度来讲, 围绝经期抑郁症属于“郁证”的范围。因其发病症状不同, 可与中医学病名中“脏躁”“百合病”“不寐”“惊悸”及近现代中医中“绝经前后诸症”相关[5]。郭旭丽[6]认为早期的围绝经期抑郁症(月经周期改变超过一周以上)的病因病机主要在于肝血不足, 气血不和; 后期的围绝经期抑郁症(闭经三个月到十二个月以上)的病变脏腑在肾, 肾的精血亏虚是其主要病因病机。

3. 围绝经期抑郁症发病机制

3.1. 雌激素

目前关于围绝经期抑郁症的发病机制众多, 其中围绝经期特有的雌激素水平下降是研究较多的机制之一。因女性卵巢功能随着其年龄增长而下降, 雌激素水平下降, 调节内分泌作用减弱, 容易导致围绝经期抑郁症的发生发展。并且雌激素替代药物治疗围绝经期抑郁症作用机制研究, 已经成为研究该病的热点之一。目前大多数学者认为雌激素通过其受体发挥中枢神经系统作用, 从而有效调节情绪、认知和习惯等功能[7]。

生理性雌激素不但可以促进神经元生长、维持女性的第二性征, 以及正常的月经周期, 还可增加单

胺类活性, 增加 5-羟色胺能受体数量和神经递质的转运和吸收, 降低单胺氧化酶的活性, 以及皮质 - 肾上腺素能受体的密度, 从而达到治疗抑郁症的目的。

3.2. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴

HPA 轴的过度活跃是该病主要应激的神经内分泌反应系统, 该系统通过适应机体自身状态的变化而做出对应的改变。长期以来, 生活压力和高强度的工作环境一直被认为是抑郁症的潜在危险因素, 而二者通常也与抑郁症发作有直接关系。因此, 抑郁症中 HPA 轴的变化可能反映了压力的影响以及调节抑郁症状的表现[8]。

3.3. 神经递质

去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)的合成与代谢的变化影响着围绝经期妇女的精神和情绪状态。20 世纪中期人们发现高血压患者服用利血平后, 通过耗竭神经末梢的神经递质, 起到降低血压、心率、心输出量的功效, 但利血平对去甲肾上腺素以及 5-羟色胺, 还有其他神经递质都具有一定的耗竭作用, 一些高血压患者服用后产生了某些性欲减退、认知障碍等类似抑郁症的症状。并且一些抗抑郁的药物如艾司西酞普兰也可抑制突触前膜对 NE 的再摄取[9]。所以 NE 功能的衰退很可能也会诱发围绝经期抑郁症的发生发展。

4. 中医治疗

4.1. 中药治疗

若以脾肾虚为主, 可选熟地、淫羊藿、枸杞子、桑椹、党参、黄精、黄芪、山药等品以温肾补脾解郁[10]; 若以肝肾阴虚, 可选六味地黄丸、丹皮、柴胡、白芍等品共奏滋肾泄热清肝之疗效; 若以肾阴不足, 可选地黄、山茱萸、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻等品以补肾滋阴益髓[11]; 若以心肾不交, 可选黄连、肉桂以交通心肾; 若肾虚肝郁, 北柴胡、郁金、淫羊藿、仙茅、巴戟天、女贞子、黄连等品以疏肝解郁滋阴。若以寒凝血瘀为主, 可以吴茱萸、桂枝、当归、川芎、芍药、牡丹皮、阿胶、麦冬等品以温经活血散寒[12]。现代药理研究表明, 上述益肾中药可通过降低雌激素甲基化水平、抑制炎症反应、增强海马神经元和 HPA 轴功能等多种途径发挥抗抑郁的作用。

若以痰热扰神为主, 可用半夏、竹茹、陈皮等味以清热化痰, 兼以茯苓, 甘草和中安神[13]。若以痰气郁结为主, 选用半夏、厚朴、生姜等品以降气化痰开郁。若以心神失养为主, 则以甘草, 小麦, 大枣等品, 以养心安神解郁[14]。可加酸枣仁以养肝宁神。如心烦失眠, 舌红少苔, 心阴虚证明显者, 可加柏子仁、百合以养心安神。若以肝郁化火, 可用柴胡、半夏、党参、栀子、黄芩、淡豆豉等品以清热泻火疏肝[15]。安神药物的使用归根到底还是得益于肾髓的滋养, 同时梳理气机, 安神益智, 通过对雌激素受体与 HPA 轴的影响, 调控部分脑部神经通路, 营养脑部神经元增强记忆力和改善认知功能, 最终发挥抗抑郁作用。

4.2. 针灸治疗

李萍等[16]选取百会、印堂、四神聪为主穴, 配穴为内关、神门、三阴交、合谷、足三里, 均取双侧进行针灸治疗, 既能疏肝滋肾, 又可养心安神解郁; 谷婷等[17]以孙思邈的“十三鬼穴”为基础进行针灸治疗, 不仅增高了 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素的生成, 同时使神经突触间各种递质稳定, 增强患者应激性, 改善精神症状; 黄梅[18]采用“补肾接经调气法”对围绝经期抑郁症进行针灸治疗, 通过平衡单胺类神经递质的水平, 进而增加血清内 5-HT 及 NE 的含量治疗围绝经期抑郁症; 申儒霞[19]通过“奇

恒妇科针刺疗法”在原有的治疗效果基础上,能够额外改善患者的情绪波动,进而改善抑郁、焦虑等不良状态。针灸治疗的优势在于副作用极小,且见效快,成本低廉,为治疗围绝经期抑郁症提供了一种实惠见效的治疗方法。

5. 西医治疗

20世纪中期三环类抗抑郁药(TCAs)和单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)的发现推动了开发具有更好安全性和更少副作用的新型抗抑郁药物的研究。随后,选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)被认为是更有效的抗抑郁药。近些年来,5-HT-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)已广泛用于临床,尤其是新病例或首次治疗时使用SNRIs效果最佳[20]。

帕罗西汀(Paroxetine)属于SSRIs的其中一种,可以选择性抑制5-HT转运体发挥功能,从而有效阻断突触前膜对其摄取,极大延长了5-HT的作用时效,发挥抗抑郁的作用机制。但同时,帕罗西汀降低激素表达水平的同时,会抑制神经递质和靶位点的结合能力,进而让药物效果逐渐降低。陈丹纯等[21]认为莉芙敏联合帕罗西汀二者联合用药效果更佳,莉芙敏中含有P450酶的同工酶CYP2D6,它可以抑制相关酶的反应,减少雌激素的消耗,使得神经递质与部分靶点得到有效结合。同时暂未发现使用莉芙敏的患者产生严重的副作用,故二者联合用药远期效果更理想且更安全。叶小芳等[22]认为帕罗西汀联合文拉法辛对于围绝经期抑郁症的治疗较好,作为二环类非典型抗抑郁药,文拉法辛不仅对于DA摄取有一定效果,还可对NA和5-HT的摄取具有有效的降低作用。两者相结合,可以缓解患者的焦虑和紧张的状态。

阿戈美拉汀(Agomelatine)主要作用于褪黑色素受体和5-羟色胺受体,主要用于成人的抑郁症治疗,但两受体作用不同。前者主要通过褪黑色素受体(MT1和MT2)起到激动的作用,延长患者日间觉醒的精神状态,促进生物钟恢复,提高睡眠质量。另外,该药也可通过对5-羟色胺受体(5-HT_{2C})起到拮抗作用,刺激去甲肾上腺素和多巴胺的释放,促进神经元再生,从而有效改善患者的抑郁状态。马曙铮等[23]通过研究认为阿戈美拉汀与帕罗西汀联合用药可以改善雌二醇激素水平,增强前额叶DA和NE神经递质传导,进而保护神经功能。周春等[24]认为阿戈美拉汀联合雌激素的联合用药比单独用药效果更佳,雌激素可有效改善患者的心血管症状,并且有效缓解了精神衰弱。联合用药还可降低骨质疏松疾病的发病概率,增强了体质,改善了睡眠状态,降低了单独用药带来的其他副作用,安全性较高。

西酞普兰(Citalopram)是一种选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI),为外消旋体。可选择性地抑制5-HT转运体,阻断突触前膜对5-HT的再摄取,延长和增加5-HT的作用,从而产生抗抑郁作用。杨陈翔[25]认为阿米替林、西酞普兰都可以改善围绝经期期抑郁症,但西酞普兰效果更明显,不良反应更少。张志华等[26]认为戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装联合艾司西酞普兰对围绝经期期抑郁症具有较好的疗效,在改善围绝经期期抑郁症的症状同时,还能补充雌激素,维持患者月经正常平衡患者体内激素,从而改善抑郁状态。

6. 总结与展望

围绝经期作为由生物、心理、社会等多种因素相互作用明显的一段时期,围绝经期女性抑郁症的发病率上升;其发病机制可能与雌激素、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴以及神经递质有关,目前仍处于研究之中;近年来的西医治疗中,抗抑郁药仍是围绝经期女性抑郁症的一线首选药物,其中帕罗西汀、阿戈美拉汀以及西酞普兰等最为常用。中医治疗中仍以补肾滋阴,理气安神为主。关于西药治疗,虽然抑郁症的治疗是有效的,但这些抗抑郁药大多具有一定的副作用,且通常价格比较昂贵,同时不同类别的药物成分也会禁止一些特殊人群服用。现代药理研究发现,中药与针灸具有显著的治疗效果,同时副作用小,价格低廉,在保持人们健康方面发挥着重要作用,所以在服用抗抑郁药的同时辅以中药或针灸调

控雌激素受体功能和 HPA 轴以及诸多神经递质,再结合现代医学药理研究,中西合璧,有助于开阔诊疗思路,对围绝经期抑郁症进行更好的临床治疗。关于中药单药及复方对更年期抑郁症的疗效及深入机制,仍需要现代医学进行进一步的进行实验和论证,包括中医药科研设计的严谨性和临床用药的普适性仍需不断提高,这样才能真正体现中医药对围绝经期抑郁症的优势所在,并促进相关方面的科研进步与发展,使中医药治疗围绝经期抑郁症得到广泛认可。

参考文献

- [1] D'Souza, P. and Jago, C. (2014) Spotlight on Depression: A Pharma Matters Report. *Drugs Today*, **50**, 251-267. <https://doi.org/10.1358/dot.2014.050.03.2134450>
- [2] Lu, J., Xu, X., Huang, Y., et al. (2021) Prevalence of Depressive Disorders and Treatment in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet Psychiatry*, **8**, 981-990. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00251-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00251-0)
- [3] 刘星延, 陈光东, 平晶, 等. 围绝经期女性抑郁症调查及影响抑郁症发生的相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1558-1561.
- [4] 李倩, 胡激, 寿棘. 围绝经期女性抑郁症发生的生物心理及社会因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1565-1567.
- [5] 胡晓玲, 孙文军, 唐启盛. 唐启盛益肾调气法治疗更年期抑郁症经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 329-331, 366.
- [6] 郭旭丽. 妇女围绝经期抑郁症的中医病因病机及防治思路[J]. 山西中医学院学报, 2009, 10(1): 71-73.
- [7] 方世才, 苏广俊, 黄志华, 等. 雌激素和铁调素在缺血性脑卒中后调控铁死亡的作用[J]. 赣南医学院学报, 2023, 43(1): 34-39.
- [8] 余蕾, 武文志, 张云桥, 等. HPA 轴在抑郁症中的研究概述[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(2): 166-171.
- [9] 李刚, 刘晓东. 艾司西酞普兰治疗老年冠心病介入术后抑郁症状的效果及对血浆 5-HT、BDNF、NE 水平的影响[J]. 河北医药, 2022, 44(18): 2790-2793.
- [10] 郭英杰, 张晓明, 魏丹, 等. 甜梦口服液联合文拉法辛治疗脾肾阳虚型抑郁症疗效观察[J]. 中草药, 2022, 53(4): 1117-1120.
- [11] 徐玲梅, 蔡琳, 练维彬, 等. 帕罗西汀和六味地黄丸联合穴位按摩治疗女性肾阴虚型更年期失眠 抑郁和焦虑的疗效及其对睡眠质量和生活质量的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(15): 3620-3623.
- [12] 任明强, 赵杰. 浅析温经汤加减治疗寒凝血瘀型抑郁症[J]. 中医临床研究, 2023, 15(10): 143-148.
- [13] Lan, X.Y., Yu, H., Chen, Q.J., et al. (2020) Effect of Liquiritin on Neuroendocrine-Immune Network in Menopausal Rat Model. *Phytotherapy Research*, **34**, 2665-2674. <https://doi.org/10.1002/ptr.6696>
- [14] 张航清, 马麟娟. 谷维素联合芬吗通治疗围绝经期综合征的疗效及对患者血清神经递质和激素水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(13): 3121-3123.
- [15] 唐霞. 小柴胡汤合栀子豉汤对抑郁症肝郁化火证的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [16] 李萍, 戴伟. 电针治疗更年期抑郁症的临床疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(3): 555-558.
- [17] 谷婷, 王瑞辉, 吴涛, 等. 针刺十三鬼穴联合开心散治疗围绝经期轻度抑郁症疗效观察[J]. 中国针灸, 2020, 40(3): 267-271.
- [18] 黄梅. “补肾接经调气法”针灸治疗肝郁肾虚型围绝经期抑郁的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [19] 申儒霞. 奇恒妇科针刺疗法结合舒肝解郁胶囊治疗围绝经期抑郁症的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2022.
- [20] Soares, C.N. (2017) Tailoring Strategies for the Management of Depression in Midlife Years. *Menopause*, **24**, 699-701. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000853>
- [21] 陈丹纯, 黄洁文. 莉芙敏联合帕罗西汀对更年期综合征患者抑郁症的疗效观察[J]. 中国处方药, 2019, 17(11): 77-78.
- [22] 叶小芳, 王静, 邓君霞. 文拉法辛联合帕罗西汀治疗围绝经期抑郁症患者的疗效及对脑源性神经营养因子水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(20): 3829-3831.
- [23] 马曙铮, 柴清喜, 郭满红, 等. 阿戈美拉汀对围绝经期抑郁症患者内分泌、神经递质水平及睡眠质量的影响[J].

国际精神病学杂志, 2021, 48(4): 670-673.

- [24] 周春, 赵丽兰, 韦凤仙. 阿戈美拉汀联合雌激素与阿戈美拉汀单药治疗围绝经期抑郁症的效果[J]. 心理月刊, 2022, 17(11): 40-42, 48.
- [25] 杨陈翔. 阿米替林与西酞普兰片治疗女性更年期抑郁症疗效对比[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(22): 3676-3677.
- [26] 张志华, 温雅兰, 罗红玉. 克龄蒙联合艾司西酞普兰治疗围绝经期抑郁症的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2020, 27(15): 166-168, 172.