

补肾调肝清心方治疗更年期抑郁症的临床研究

何军琴¹ 汤希伟² 岑幻仙³ 向祖琼²

摘要 目的 通过临床观察补肾调肝清心方对更年期抑郁症患者 HAMD 抑郁量表评分、单胺类神经递质及内分泌功能的影响,探讨其疗效机理。方法 按照随机、对照原则分为两组,中药组(采用补肾调肝清心方)25 例与激素替代疗法(HRT)组 15 例,治疗前后分别对两组进行 HAMD 抑郁量表评分,检测血浆 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE),血清 E_2 、FSH、LH 及 B 超测定子宫内膜厚度。结果 中药组治疗总有效率为 87.2%,HRT 组为 67.3%。两组治疗后 HAMD 量表总分比较差异有显著性($P < 0.05$)。治疗后中药组血浆 5-HT 下降($P < 0.01$),NE 升高($P < 0.05$),5-HT/NE 比值下降($P < 0.01$);两组血清 E_2 升高($P < 0.01$);中药组 FSH 下降($P < 0.01$)、LH 下降($P < 0.05$),FSH/LH 比值下降($P < 0.01$);HRT 组 FSH/LH 比值下降($P < 0.05$)。B 超测定子宫内膜厚度,HRT 组治疗后升高($P < 0.05$)。结论 补肾调肝清心方治疗更年期抑郁症,其机制可能与以下作用有关:(1)调节单胺类神经递质的合成与释放;(2)调节生殖内分泌功能;(3)协调神经内分泌功能。

关键词 补肾调肝清心方;更年期抑郁症;HAMD 抑郁量表;单胺类神经递质;生殖内分泌

Study on Treatment of Climacteric Depression with Bushen Tiaogan Qingxin Recipe HE Jun-qin, TANG Xi-wei, CHEN Huan-xian, et al *Department of TCM, Hospital of Obstetric and Gynecology, Capital University of Medical Sciences, Beijing (100026)*

Objective To observe the effects of Bushen Tiaogan Qingxin recipe (BTQR) on Hamilton rating scale for depression (HAMD), monoamine neurotransmitter and endocrinal function in patients with climacteric depression, and to explore its mechanism. **Methods** Patients were randomly divided into two groups, the 25 patients in the treated group treated with BTQR and 15 patients in the control group treated with hormone replacement therapy (HRT). The HAMD scoring, levels of 5-HT, NE in plasma, serum estradiol (E_2), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) were determined before and after treatment, and the thickness of endometrium was measured by B-Doppler ultrasonographic technique. **Results** The total effective rate, evaluated by the HAMD score reducing rate, in the treated group was 87.2%, and in the control group was 67.3%, showing significant difference ($P < 0.05$). After treatment, 5-HT decreased ($P < 0.01$), NE increased ($P < 0.05$) and 5-HT/NE ratio lowered ($P < 0.01$) in the treated group; E_2 increased in both groups; FSH, LH and FSH/LH ratio decreased in the treated group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), FSH/LH ratio decreased in the control group ($P < 0.05$). The thickness of endometrium increased in the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The mechanism of BTQR in treating climacteric depression might be related with its actions in: (1) To regulate the synthesis and release of monoamine neurotransmitter; (2) To adjust reproductive endocrine function; (3) To coordinate the neuroendocrinal function.

Key words Bushen Tiaogan Qingxin recipe; climacteric depression; Hamilton rating scale for depression; monoamine neurotransmitter; reproductive endocrinal function

我国妇女寿命平均年龄 78.2 岁,平均绝经年龄

作者单位:1. 首都医科大学附属北京妇产医院中医科(北京 100026); 2. 上海第二医科大学附属仁济医院妇产科; 3. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院

通讯作者:何军琴, Tel: 010-85976699 转 3205, E-mail: junqinhe@sina.com

49.5 岁^[1],更年期抑郁症是一种慢性复发性疾病,占更年期人群的 5.8%^[2],占更年期综合症的 78%^[3],以情感持续性低落为主要特征,社会功能明显降低,自杀危险性高。随着社会发展,其发病率逐年上升,已成为生物-心理-社会医学模式的典型代表^[4]。其机理和治疗方法仍处于假说和探讨阶段,目前较公认的生化

机制是单胺假说^[5]。药物治疗以激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)为主,因其潜在的致癌性,治疗中断比例高达 41.0%^[6]。中医学在治疗方面显示出一定的优势,可多层次、多途径、多角度进行调节。本研究从诊断到疗效均进行一定量化,通过从精神生化学及神经内分泌单个环路观察其临床疗效,为更年期抑郁症的药物治疗提供理论依据。

资料与方法

1 诊断标准及纳入标准 诊断标准符合沈渔邨主编的《精神病学》更年期抑郁症的诊断标准^[8];HAMD 抑郁量表>21 分者进行程度判定。纳入标准:(1)年龄 41~60 岁;(2)汉密尔顿抑郁量表^[6](HAMD 24 项评分)>21 分入选;(3)符合中国精神疾病诊断与分类(CCMD-Ⅱ)中情感性障碍诊断标准的单次发作及反复发作的抑郁症或者双相情感障碍抑郁相诊断标准^[7]。

2 临床资料 病例选自 2000 年 12 月—2001 年 12 月间上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院及上海第二医科大学附属仁济医院妇科门诊就诊的更年期妇女 40 例。分组:纳入观察病例拆信封随机分为中药治疗组及 HRT 治疗组,中药组 25 例,年龄 42~58 岁,平均(50.40±3.74)岁,病程(1.26±0.92)年。HRT 组 15 例,年龄 43~59 岁,平均(51.89±4.28)岁,病程(1.71±1.29)年。

3 方法

3.1 药物 补肾调肝清心方(由熟地、仙灵脾、青龙齿、焦山栀、炒白芍、八月札、丹参、制川大黄等组成),上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科制备成煎剂,每毫升含生药 2.5g。倍美力片:每片 0.625mg,美国惠氏—艾尔斯特制药公司生产,苏州立达药厂包装。安宫黄体酮片:每片 2mg,浙江仙居制药厂生产。

3.2 治疗方法 中药治疗组用补肾调肝清心方,每次 40ml,每天 2 次,连续服用 3 个月。HRT 治疗组用倍美力片,每次 0.625mg,每天 1 次口服,月经第 5 天开始,连用 20 天;安宫黄体酮片每次 4mg,每天 2 次口服,连用 7 天,在倍美力片服用 20 天起服,共为 1 个

周期,共观察 3 个周期。

3.3 观察项目 治疗前后 HAMD 量表评分及减分率,用酶联免疫吸附法检测两治疗组治疗前后血浆 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)浓度及血清雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)的含量,阴道超声(德国 SONOLINE PRIMA 310A 阴道探头,频率为 5mHz,探头扫描角度为 240 度)测子宫内膜厚度。

3.4 统计学方法 采用 *t* 检验,多元线性回归性分析等。应用 SPSS For Windows 10.0 统计软件处理数据。

结 果

1 疗效判定标准 以第 12 周 HAMD 抑郁量表评分减分率判定,疗效判定值=(治疗前积分值-治疗后积分值)/治疗前积分值,近期痊愈为判定值=1;显效为判定值>2/3;好转为判定值在 1/3~2/3 之间;无效为判定值<1/3。

2 两组治疗前后 HAMD 抑郁量表评分比较 HAMD 量表治疗后总分减分率显示,中药组为(66.71±25.29)%,HRT 组为(39.78±19.29)%。中药组总有效率 87.2%,HRT 组总有效率 67.3%,两组间比较差异有显著性(*P*<0.01)。中药组治疗后总分减分率与 7 项因子均有明显下降,与治疗前比较差异有显著性(*P*<0.01)。HRT 组与治疗前比较,焦虑、认知、阻滞 3 项差异有显著性(*P*<0.01);体重、睡眠障碍差异有显著性(*P*<0.05);昼夜项差异无显著性(*P*>0.05)。治疗后中药组与 HRT 组比较,焦虑、认知、阻滞有明显差异(*P*<0.01);体重、绝望感差异有显著性(*P*<0.05);昼夜、睡眠障碍差异无显著性(*P*>0.05)。见表 1。

3 两组治疗前后血浆 5-HT、NE、5-HT/NE 比值比较 见表 2。中药组治疗后血浆 5-HT 浓度降低,NE 浓度上升,5-HT/NE 比值下降,三者与治疗前比较差异均有显著性(*P*<0.01)。HRT 组治疗后 5-HT 浓度及 NE 浓度上升,5-HT/NE 比值下降,但与治疗前比较差异无显著性(*P*>0.05)。两组间治疗后中药组血浆 5-HT 浓度及 5-HT/NE 比值较 HRT 组低(*P*<0.05);NE 浓度两组比较差异无显著性(*P*>0.05)。

表 1 两组治疗前后 HAMD 量表因子评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别例数	焦虑	体重	认知	昼夜	阻滞	睡眠障碍	绝望感
中药 25 治前	9.92±1.78	1.24±0.97	9.20±2.84	2.96±1.14 ^{△△}	9.24±1.59	5.44±0.87 ^{△△}	6.24±2.51
治后	3.36±1.41 ^{**△△}	0.00±0.00 ^{**△}	1.76±1.61 ^{**△△}	1.00±0.50 ^{**}	4.00±1.53 ^{**△△}	2.48±0.82 ^{**}	1.92±1.22 ^{**△}
HRT 15 治前	9.69±1.96	0.81±0.91	8.88±3.43	1.56±0.96	8.37±1.41	3.87±1.93	5.87±2.28
治后	5.69±1.99 ^{**}	0.19±0.40 [*]	4.50±2.58 ^{**}	1.13±1.09	5.75±1.73 ^{**}	3.00±1.55 [*]	2.81±1.33 ^{**}

注:与本组治疗前比较,**P*<0.05;***P*<0.01;与 HRT 组治疗后比较,[△]*P*<0.05,^{△△}*P*<0.01

表 2 两组治疗前后单胺类神经递质比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数	5-HT($\mu\text{g/L}$)	NE($\mu\text{g/L}$)	5-HT/NE
中药 25	治前 6.51 $\pm$ 3.01	5.94 $\pm$ 3.14	1.43 $\pm$ 1.23
	治后 4.12 $\pm$ 1.50* Δ	12.00 $\pm$ 6.56*	0.47 $\pm$ 0.31* Δ
HRT 15	治前 5.09 $\pm$ 2.65	7.68 $\pm$ 5.50	1.76 $\pm$ 2.92
	治后 6.19 $\pm$ 3.70	10.69 $\pm$ 8.51	1.05 $\pm$ 1.08

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与 HRT 组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

4 两组治疗前后 E_2 、FSH、LH、FSH/LH 比较
见表 3。中药组治疗后 E_2 含量升高($P<0.01$),FSH、LH 含量下降($P<0.05$),FSH/LH 值下降($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。HRT 组治疗后 E_2 升高($P<0.01$),FSH/LH 值下降($P<0.05$)。

5 两组治疗前后子宫内膜厚度比较 两组患者治疗前子宫内膜厚度均在正常范围内,中药组(3.86 $\pm$ 1.76)mm,HRT 组(3.22 $\pm$ 1.65)mm;中药组治疗后子宫内膜厚度[(3.27 $\pm$ 1.43)mm]变化不明显,HRT 组治疗后子宫内膜偏厚[(4.74 $\pm$ 1.48)mm],与治疗前比较差异有显著性($P<0.05$)。

讨 论

1 中医学对更年期抑郁症的认识 本症在中医学典籍中属“百合病”、“脏躁”、“郁证”等范畴。《证治汇补》曰:“七情不快,郁久成病”,病机涉及心、肝、肾等脏,《素问·上古天真论》云:“女子七岁,肾气盛,……,七七任脉虚,太冲脉衰少,……故形坏而无子也”。由此可见更年期抑郁症中肾虚是属生理现象,而心火肝郁又为本病的病理表现,其治疗,中医学认为“阴平阳秘,精神乃治”,要使脏腑阴阳适应年龄变化保持阴阳平衡,故以调整机体阴阳为主。

2 补肾调肝清心方的提出及立论依据 补肾调肝清心方是名老中医集 30 余年临床经验所拟,认为更年期抑郁症的病理本质为本虚标实,涉及心、肝、肾等脏。心主神明,肝主疏泄,肾藏精生髓,心肾水火既济,肝肾乙癸同源,三者协同有调节精神情绪的功能,提出补肾调肝清心法。补肾调肝清心方以熟地、仙灵脾等补肾之品为主药,有温润补虚之能而无苦寒伤正之弊;辅以清心安神之青龙齿、焦山栀,使心神得养,神明下

通于肾,肾之精华上升于脑;佐以八月札、炒白芍柔肝理气解郁之品,丹参、制大黄化瘀通络之品,以期达到“以通为用”之功。

3 对单胺类神经递质的影响 研究资料显示^[9],大鼠下丘脑 5-HT 含量随月龄而增高,而老年大鼠下丘脑的儿茶酚胺含量则随月龄下降,因此,老年大鼠脑内神经递质的平衡失调,即 5-HT/DA 或 5-HT/NE 比值增高。本实验补肾调肝清心方可使升高的 5-HT 含量降低,符合动物实验中卵巢功能衰退与神经递质的变化。我们推测补肾调肝清心方通过抑制 5-HT 的合成,促进去甲肾上腺素能神经元的功能,调节单胺类神经递质,使其重新达到平衡状态。

4 对内分泌功能紊乱的改善 HRT 疗法中远期致乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌的不良反应无法排除^[10],患者使用顺应性差。据报道,女性卵巢功能衰退最早出现的生殖内分泌变化是垂体 FSH 的分泌增加^[11]。据动物实验表明,补肾方药可直接作用于卵巢子宫组织,同时也可作用于垂体、下丘脑或更高中枢,直接或间接调节垂体促性腺机能。实验结果提示补肾调肝清心方能从根本上调节性腺轴,多环节调节生殖内分泌功能,且无明显的不良反应。

5 对 HAMD 量表评分的影响 HAMD 量表总分减分率中药组明显高于 HRT 组,7 项因子治疗前后比较,中药组治疗后评分明显减少,与患者抑郁症状的改善相符,尤其反应更年期抑郁症特征的 4 项入选因子与治疗前比较有明显改善。HRT 组对反应其特征的昼夜无影响,其余 6 项均有改善。表明补肾调肝清心方对改善躯体症状、缓解抑郁情绪、树立生活信心有很好的疗效,说明中药作用的优势在于整体功能的调节。

6 不良反应 中药组治疗后无 1 例异常子宫出血,无乳房不适感;HRT 组治疗后 B 超测定子宫内膜厚度明显增厚,与治疗前比较差异有显著性,除 2 例外,均有子宫异常出血及乳房胀痛不适感。说明补肾调肝清心方疗效肯定,无明显不良反应,患者应用顺应性好,利于疾病的治疗、巩固及维持。

表 3 两组治疗前后内分泌激素比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		$E_2(\text{ng/L})$	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	FSH/LH
中药	25	治前	19.39 $\pm$ 24.14	55.02 $\pm$ 34.00	30.48 $\pm$ 19.06	2.08 $\pm$ 1.10
		治后	41.98 $\pm$ 29.86**	39.94 $\pm$ 31.80**	23.06 $\pm$ 13.48*	1.59 $\pm$ 0.93**
HRT	15	治前	21.49 $\pm$ 25.58	59.55 $\pm$ 32.80	22.87 $\pm$ 13.82	2.79 $\pm$ 1.51
		治后	50.92 $\pm$ 34.83**	55.27 $\pm$ 37.70	30.18 $\pm$ 28.58	1.98 $\pm$ 0.88*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

参 考 文 献

- 曹璜孙. 绝经妇女的病理生理变化. 中国实用妇科与产科杂志 1999;15(2):81.
Cao ZS. Pathological and physiological changes in menopausal women. J Chin Practical Gynecol Obstet 1999;15(2):81.
- 何敏慧, 冯永林, 王政科. 城市社区更年期居民抑郁、焦虑状况及影响因素. 中华精神科杂志 1999;4(32):22—23.
He MH, Feng YL, Wang ZK. State and influence factor of depression and anxiety of climacteric inhabitant in city community. Chin J Psychiatry 1999;4(32):22—23.
- 卫生部继续医学教育委员会编. 女性生殖内分泌性激素补充疗法. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999:36.
Continuous Medical Education Committee of Health Department. Replenish therapy of female reproduction endocrine hormone. Beijing: United Press of Beijing Medical College and Peking Union Medical College, 1999:36.
- 全国绝经期妇女健康调查协作组. 妇女更年期症状及有关因素的调查分析. 中华医学杂志 1991;71(10):585.
National Investigation Group of Female Menopause Health. Investigate and analyse to female menopause symptom and influence factor. Natl Med J China 1991;71(10):585.
- Barr LC, Goodman WK, Price LH, et al. The serotonin hypothesis of obsessive-compulsive disorder: Implication of pharmacologic challenge studies. J Clin Psychiatry 1992; 53(4, suppl):17.
- Rozenberg S, Vandromme J, Kroll M, et al. Compliance to hormone replacement therapy. Int J Fertil 1996; 41 (suppl 1):352—361.
- 张明圆. 精神科评定量表手册. 第 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998:121—124.
Zhang MY. A handbook of psychiatry scale. 2nd ed. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 1998:121—124.
- 沈渔邨. 精神病学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998:370—371.
Shen YC. Psychiatry. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998:370—371.
- 谭正怀, 雷玉兰, 张白嘉, 等. 延妇春对中年雌性大鼠神经内分泌的影响. 华西药理学杂志 2000;15(1):12.
Tan ZH, Lei YL, Zhang BJ, et al. Influence to middle-aged female rat neuroendocrine by Yanfuchun. West China J Pharmaceutical Sci 2000;15(1):12.
- Schneider HP, Donsimoni R. Dose HRT modify risk of gynecological cancer? Int J Fertil Menopauscu Stud 1995;40(suppl 1):40.
- Fujimoto VY, Bremenr WJ, Battaglia DE, et al. The anterior pituitary response to a gonadotropin-releasing hormone challenge test in normal older reproductive-age women. Fertil steril 1996;65:539—544.

(收稿:2004-03-04 修回:2004-07-28)

著名本草生药学家、本刊编委谢宗万研究员逝世

中国共产党优秀党员、我国著名本草生药学家、中药品种理论创始人、全国首批名老中医药专家、享受国家特殊津贴专家、研究生导师、中国中医研究院资深研究员、本刊第一～六届编委谢宗万同志,因病医治无效,于8月14日在北京逝世,享年80岁。

谢宗万同志于1924年5月15日出生于江苏省江都小纪镇。1950年从国立药学专科学校(现中国药科大学前身)生药学专业毕业后从事教学工作,1955年11月奉调到京,参与中国中医研究院中药研究所的创建并从事生药学研究。

谢宗万同志50余年来始终致力于复杂的中药品种的研究,他亲自调查、考证,澄清了100余种易于混淆的常用中药品种,特别注重把传统的本草学与现代植物分类学和生药三者有机地紧密结合在一起,形成了自己独特的学术风格,建立了一整套完整的中药品种理论。他撰写的《中药材品种论述》是我国第一部集中论述中药材复杂品种的专著,奠定了中药品种理论的基础,成为中医药理论研究中的一项重要突破。谢宗万同志总计撰写、主编或参编35部(57卷)药学专著,发表论文230篇,累计获国际奖2项、国家级奖3项、部级奖10项。最近出版的200余万字的《中药正名辞典》,是谢宗万同志退休后完成的两部新著之一。