· 临床经验 ·

活血消异方加减治疗子宫内膜异位症伴抑郁焦虑患者的临床观察

张永嘉 刘永时光 侯睿捷 赵瑞华

子宫内膜异位症 (endometriosis, EM) 是育龄期女性的常见病、多发病, 发病率高达 10%~15%^[1]。疼痛和包块是 EM 的典型症状和体征^[2]。渐进性疼痛和包块常引起患者情绪低落、愉悦感丧失、过分担心和害怕等心理健康问题。EM 患者合并抑郁和焦虑的风险是非 EM 患者的 1.44 倍^[3]。负面情绪使患者自我认同感降低, 免疫机能减退, 导致临床疗效欠佳^[4]。中药在改善 EM 临床症状和抑制 EM 复发方面疗效确切^[5], 兼具调畅情志的作用。目前 EM 相关心理问题仍处于治疗的边缘, 常被低估和忽视, 抑郁、焦虑与 EM 典型症状的关联性研究较少, 中药治疗作用少见报道, 笔者通过对 240 例 EM 患者抑郁、焦虑评分与痛经程度、异位囊肿最大径线的相关性分析, 对抑郁、焦虑评分高于常模标准的患者, 采用自身前后对照评价活血消异方加减干预的有效性, 现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 EM 诊断标准 参照《子宫内膜异位症中西医结合诊治指南》^[6] 中诊断标准。即: (1) 痛经呈渐进性; (2) 经期伴少腹部不适, 进行性加剧; (3) 周期性、渐进性直肠刺激症状; (4) 妇科检查在阴道后穹窿、子宫峡部或子宫骶骨韧带等处有触痛性结节; (5) 附件囊肿或伴粘连、紧张感; (6) 未经抗炎治疗时附件肿块月经前后有明显变化; (7) 腹腔镜检查发现典型内异症病灶或对可疑病变进行组织学鉴定; (8) 内异症术后复发者。凡有以上 (1)~(3) 中任意 1 项和 (4)~(6) 中 1 项, 或 (7) 或 (8) 即可诊断。

1.2 抑郁、焦虑评估标准 采用 Zung 氏抑郁自评量表 (Self-rating Depression Scale, SDS)^[7]、

Zung 氏焦虑自评量表 (Self-rating Anxiety Scale, SAS)^[7] 评估 EM 患者抑郁、焦虑程度。

1.3 中医辨证分型标准 依据《中医妇科学》^[8] 中“癥瘕”和“子宫内膜异位症”的辨证分型标准分为气滞血瘀证、寒凝血瘀证、气虚血瘀证 3 型。

2 纳入标准 (1) 符合 EM 诊断标准; (2) 年龄 18~49 岁; (3) 患者知情同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 合并子宫肌瘤 ≥ 4 cm、子宫肌瘤腺肌症、多囊卵巢综合征患者; (2) 合并心脑血管、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病及精神疾病史; (3) 合并恶性肿瘤病史。

4 一般资料 240 例均为 2018 年 1 月—2020 年 1 月就诊于中国中医科学院广安门医院的 EM 患者。年龄 19~49 岁, 平均 (33.68 $\pm$ 6.18) 岁; 病程 1 天~240 个月, 平均 (21.35 $\pm$ 34.85) 个月; 月经周期平均 (29.96 $\pm$ 6.08) 天, 经期平均 (6.13 $\pm$ 1.42) 天。平均身高 (163.64 $\pm$ 4.83) cm, 平均体重 (57.73 $\pm$ 8.94) kg; 本科及以上学历占比 78% (158/203), 以脑力工作者为主, 约 81% (172/213)。本研究通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会审批 (No.2018-173-KY)。

5 治疗方法 全部患者均采用活血消异方 (醋柴胡 15 g 制香附 10 g 丹参 20 g 赤芍 10 g 醋莪术 10 g 醋鸡内金 20 g 等) 为主治疗, 并随证进行加减, 兼脾胃气虚者加党参 15 g、砂仁 9 g; 兼有寒凝者加桂枝 15 g、盐葫芦巴 20 g。每天 1 剂, 分早、晚 2 次饭后温服, 治疗 3 个月。

6 观察指标及评价方法

6.1 治疗前后囊肿最大径线 采用彩色多普勒超声测量。

6.2 痛经程度 采用视觉模拟评分 (Visual Analogue Scale, VAS)。VAS 范围 0~10 分, 0 分表示“无痛”, 10 分表示“剧烈疼痛”; 1~3 分提示轻度疼痛, 4~6 分提示中度疼痛, 7~10 分提示重度疼痛。

6.3 SDS、SAS (1) SDS: 该量表含 20 个条目, 每个条目按“很少、有时、经常、持续”4 级评

基金资助: 首都卫生发展科研专项项目重点攻关项目 (No. 首发 2018-1-4151), 国家自然科学基金资助项目 (No. 82074485)

作者单位: 中国中医科学院广安门医院妇科 (北京 100053)

通讯作者: 赵瑞华, Tel: 010-88004022, E-mail: rhzh801@126.com

com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210330. 146

分, 将所得总分 $\times 1.25$ 得到标准分。按照中国常模结果, SDS 标准分的分界值为 53 分, 53~62 分为轻度抑郁, 63~72 分为中度抑郁, ≥ 73 分为重度抑郁。(2) SAS: 该量表共包含 20 个条目, 每个条目按“没有或很少时间、少部分时间、相当多时间、绝大部分时间或全部时间”4 级评分, SAS 标准分的分界值为 50 分, 50~59 分为轻度焦虑, 60~69 分为中度焦虑, >69 分为重度焦虑。由本院医师向患者讲解各条目含义, 患者自我评定。

6.4 不良反应 记录治疗期间恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。治疗前、治疗 3 个月分别行血、尿常规, 肝、肾功能, 心电图检查。

7 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用频数表示, 组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间两两比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 240 例 EM 患者不同年龄、痛经程度及囊肿大小抑郁、焦虑分布情况比较(表 1) EM 患者抑郁、焦虑的发生率分别为 47.92% (115/240)、40.00% (96/240); 与年龄 <35 岁 EM 患者比较, 年龄 ≥ 35 岁组 EM 患者抑郁、焦虑发生率更低 ($\chi^2_{SDS}=4.829$, $\chi^2_{SAS}=7.704$, $P < 0.05$); 随痛经程度增加, 抑郁、焦虑的发生率亦逐渐增高 ($\chi^2_{SDS}=30.15$, $\chi^2_{SAS}=9.102$, $P < 0.05$); 囊肿最大径线 ≥ 4 cm 患者抑郁、焦虑的发生率高于囊肿最大径线 <4 cm 患者, 但差异无统计学意义 ($\chi^2_{SDS}=0.240$, $\chi^2_{SAS}=2.276$, $P > 0.05$)。

表 1 240 例 EM 患者抑郁、焦虑分布情况比较 [例 (%)]

项目	例数	抑郁	焦虑
EM	240	115 (47.92)	96 (40.00)
年龄			
<35 岁	139	75 (53.96)	66 (47.48)
≥ 35 岁	101	40 (39.60)	30 (29.70)
痛经			
轻度	25	8 (32.00)	7 (28.00)
中度	51	25 (49.02)	22 (43.14)
重度	76	64 (84.21)	46 (60.53)
囊肿			
<4 cm	65	31 (47.69)	20 (30.77)
≥ 4 cm	89	46 (51.69)	38 (42.70)

2 不同痛经程度的 EM 患者 SDS、SAS 比较(表 2) 轻、中、重度痛经 EM 患者 SDS、SAS 随痛经程度增加而增高, 3 者间比较, 差异均有统计学

意义 ($F_{SDS}=37.33$, $F_{SAS}=19.29$, $P < 0.05$)。

表 2 不同痛经程度患者 SDS、SAS 比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

痛经程度	例数	SDS	SAS
轻度	25	47.32 $\pm$ 9.61	42.52 $\pm$ 8.99
中度	51	52.93 $\pm$ 8.46	48.18 $\pm$ 7.60
重度	76	61.75 $\pm$ 7.46	53.25 $\pm$ 7.57

3 不同囊肿大小 EM 患者 SDS、SAS 比较(表 3) 囊肿最大径线 ≥ 4 cm EM 患者 SDS、SAS 评分均显著高于囊肿最大径线 <4 cm EM 患者, 差异均有统计学意义 ($t_{SDS}=-7.008$, $t_{SAS}=-5.893$, $P < 0.05$)。

表 3 不同囊肿大小 EM 患者 SDS、SAS 比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

囊肿最大径线	例数	SDS	SAS
<4 cm	65	47.12 $\pm$ 10.08	41.80 $\pm$ 9.38
≥ 4 cm	89	59.30 $\pm$ 11.39*	50.60 $\pm$ 8.97*

注: 与囊肿最大径线 <4 cm EM 患者比较, * $P < 0.05$

4 EM 患者 VAS 与 SDS、SAS 相关性分析 Pearson 相关分析表明, EM 患者 VAS 与 SDS、SAS 呈正相关 ($r_{SDS}=0.584$, $r_{SAS}=0.471$, $P < 0.01$)。

5 囊肿最大径线与 SDS、SAS 相关性分析 Pearson 相关分析表明, EM 患者 SDS、SAS 与囊肿最大径线呈正相关 ($r_{SDS}=0.503$, $r_{SAS}=0.493$, $P < 0.01$)。

6 EM 患者治疗前后 SDS、SAS、VAS 及囊肿最大径线比较(表 4) 与治疗前比较, 活血消异方为主治疗 3 个月后, EM 患者抑郁、焦虑症状明显改善 ($P < 0.01$), VAS 显著降低 ($P < 0.01$), 囊肿最大径线缩小 ($P < 0.05$)。

表 4 EM 患者治疗前后 SDS、SAS、VAS 及囊肿最大径线比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	SDS	SAS	VAS	囊肿最大径线 (cm)
	(分)			
治疗前	60.90 $\pm$ 7.08	55.74 $\pm$ 6.22	6.86 $\pm$ 2.29	4.45 $\pm$ 2.15
治疗后	46.86 $\pm$ 7.73**	41.02 $\pm$ 5.56**	3.45 $\pm$ 1.90**	3.94 $\pm$ 2.20*

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

7 不良反应 治疗期间有 6 例发生不良反应, 其中胃部不适 2 例, 口干 1 例, 大便不成形 1 例, 随症加减治疗后, 症状逐渐减轻至消失。1 例谷丙转氨酶稍偏低 6.9 U/L (7~40 U/L), 1 例谷草转氨酶/谷丙转氨酶稍偏高 1.61 (0.75~1.25), 均并未进行处理。

讨 论

EM 慢性、高复发性、终身性的疾病特点, 使患者

长期暴露在高压力和不确定性中^[9], EM 患者多伴有抑郁、焦虑、痛苦、应对能力弱等表现。抑郁、焦虑是最常见的心理问题^[10]。Sepulcri RP 等^[11]报道 86%、87% 的 EM 患者伴有抑郁、焦虑症状。Friedl F 等^[12]研究表明抑郁、焦虑的发生率为 14.5%、29%。可能与纳入 EM 类型、阶段、共患病、个体差异、样本数量等因素有关。值得注意的是,伴有重度抑郁、焦虑的患者往往拒绝参加研究或退出研究,可能导致 EM 心理问题的严重程度被低估^[13]。

EM 与负面情绪之间存在复杂的交互作用。反复发作的疼痛可加重 EM 患者抑郁、焦虑症状^[14]。负面情绪能够激活神经回路(额下回和杏仁体),减弱情绪调节及自我效能能力,放大和反刍疼痛相关的痛苦和不愉悦感,从而改变疼痛体验^[15]。本研究结果证实 VAS 与 SDS、SAS 呈正相关。异位囊肿亦是 EM 患者抑郁、焦虑的影响因素,随异位囊肿增大,患者 SDS、SAS 显著增加。Guo SW 等^[16]发现 EM 患者囊肿大小与局灶肾上腺素能 β_2 受体水平显著相关。动物实验表明,EM 模型大鼠可引起时间依赖性抑郁、焦虑样行为^[17]。造模前后暴露于心因性应激下的 EM 大鼠异位病灶重量是对照组的 3 倍以上^[18]。由此可见,痛经、异位囊肿与负面情绪并非单向因果关系,而是形成恶性循环、相互促进,提示临床诊疗应充分重视心理干预。

目前 EM 相关心理干预研究报道较少,如瑜伽、正念训练^[19, 20]。另有研究表明,激素和手术均可加重 EM 患者的心因性应激^[21, 22]。抑郁、焦虑属中医学“情志病”范畴,对其病机、治则古籍中早有阐述^[23]。本团队前期研究发现因“郁”致“瘀”是 EM 的主要病机^[24]。活血消异方以“解郁活血”为治则,兼具减轻疼痛、缩减囊肿、调畅情志的作用,从 3 个方面共同阻断 EM 与负面情绪的恶性循环。方中丹参活血化瘀、调经止痛为君,提取物丹参素可抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进,改善小鼠抑郁样行为^[25];柴胡疏肝解郁,莪术破血行气,消积止痛为臣;药对柴胡-芍药是中医治疗情志病的核心药物,柴芍皂苷可改善抑郁大鼠脑源性神经营养因子的表达和神经递质多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素代谢,其抗抑郁的作用均与西药相当^[26];制香附疏肝解郁为佐。本观察发现,与治疗前比较,治疗后 EM 患者 SDS、SAS 显著下降,痛经减轻,囊肿缩减。证实活血消异方对 EM 患者伴抑郁、焦虑患者的临床疗效确切。

2018 版《子宫内膜异位症长期管理中国专家共识》将“提高患者的生命质量”列入 EM 长期管理的

目标^[27]。心因性应激是 EM 患者生活质量的主要预测因子^[28],应予以重视和强化管理。活血消异方从“郁”论治,在改善临床症状、缩减异位囊肿的同时,调节 EM 患者抑郁、焦虑情绪,增强患者抗病信心及依从性,有利于建立社会-心理-生物-医学的良性循环,对提高 EM 诊疗效果及长期管理具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 潘锋. 长期管理是降低子宫内膜异位症复发的关键——访北京协和医院妇科冷金花教授[J]. 中国医药导报, 2019, 16(2): 1-3.
- [2] 郎景和. 对子宫内膜异位症认识的历史、现状与发展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 193-196.
- [3] Chen LC, Hsu JW, Huang KL, et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study[J]. J Affect Disord, 2016, 190: 282-285.
- [4] Lopez RB, Denny BT, Fagundes CP. Neural mechanisms of emotion regulation and their role in endocrine and immune functioning: a review with implications for treatment of affective disorders[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 95: 508-514.
- [5] Zhao RH, Hao ZP, Zhang Y, et al. Controlling the recurrence of pelvic endometriosis after a conservative operation: comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(11): 820-825.
- [6] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1169-1176.
- [7] 朱娟, 王少明, 陈茹, 等. 食管癌合并焦虑、抑郁的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(1): 55-62.
- [8] 谈勇主编. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 589-597, 635-645.
- [9] Denny E. I never know from one day to another. How I will feel: pain and uncertainty in women with endometriosis[J]. Quality Health Res, 2009, 19(7): 985-995.
- [10] Pope CJ, Sharma V, Sharma S, et al. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2015, 37(11): 1006-1015.

- [11] Sepulcri RP, Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 142 (1): 53–56.
- [12] Friedl F, Riedl D, Fessler S, et al. Impact of endometriosis on quality of life, anxiety, and depression: an Austrian perspective[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292 (6): 1393–1399.
- [13] Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001, 80 (7): 628–637.
- [14] Laganà AS, Rosa VL, Rapisarda AMC, et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges[J]. *Int J Women's Health*, 2017, 9: 323–330.
- [15] Berna C, Leknes S, Holmes EA, et al. Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67 (11): 1083–1090.
- [16] Guo SW, Zhang Q, Liu XS. Social psychogenic stress promotes the development of endometriosis in mouse[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34 (3): 225–239.
- [17] Filho PWLL, Filho AJMC, Vieira CFX, et al. Peritoneal endometriosis induces time-related depressive and anxiety-like alterations in female rats: involvement of hippocampal pro-oxidative and BDNF alterations[J]. *Metabolism Brain Dis*, 2019, 34 (3): 909–925.
- [18] Long QQ, Liu XS, Qi QM, et al. Chronic stress accelerates the development of endometriosis in mouse through adrenergic receptor β_2 [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31 (11): 2506–2519.
- [19] Mira TAA, Buen MM, Borges MG, et al. Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143 (1): 2–9.
- [20] 李向玥. 正念训练对年轻子宫内膜异位症患者婚姻质量的影响[J]. *黑龙江中医药*, 2019, 48 (2): 38–39.
- [21] Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, et al. Association of hormonal contraception with depression[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73 (11): 1154–1162.
- [22] Guo SW, Martin DC. The perioperative period: a critical yet neglected time window for reducing the recurrence risk of endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34 (10): 1858–1865.
- [23] 高维, 韩胜斌, 朱晓晨, 等. 情志病病机演变规律刍议[J]. *中医学报*, 2019, 34 (11): 2265–68.
- [24] 戴泽琦, 李寒宇, 孙伟伟, 等. 基于数据挖掘的子宫内膜异位症中医证候要素研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28 (3): 387–390, 397.
- [25] 钟淑娟, 郑思超, 丘秀玉, 等. 丹参素钠对慢性不可预知温和应激模型小鼠的抗抑郁作用[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27 (23): 2819–2824.
- [26] 张蕾, 牟翔宇, 孙鹏, 等. 柴胡白芍提取液对小鼠抑郁样行为的影响[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48 (9): 49–52.
- [27] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症长期管理中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53 (12): 836–841.
- [28] Márki G, Bokor A, Rigó J, et al. Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32 (7): 1432–1438.

(收稿: 2020–10–11 在线: 2021–05–17)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶