

· 综 述 ·

多囊卵巢综合征并发抑郁中西医研究现状

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是常见的妇科内分泌疾病之一, 发病率高达 6%~20%^[1], 临床以高雄激素的临床或生化表现、持续无排卵 (排卵功能紊乱或丧失)、卵巢多囊样改变为主要特征, 常伴有月经稀发、闭经、不孕、多毛、肥胖等症状, 不仅影响女性生殖内分泌功能, 且易诱发严重的远期并发症, 如子宫内膜癌、2 型糖尿病、高脂血症、心血管疾病及抑郁症、焦虑症等心理疾病^[2]。研究表明, PCOS 除具有生殖和代谢方面的临床症状外, 精神类疾病的患病风险增高^[3], 是涉及生殖、内分泌、神经、血液循环等各大系统的综合征^[4]。近年来, PCOS 患者并发情绪障碍的现象越来越受到关注, 与健康人相比, PCOS 患者更易出现抑郁症、焦虑症和强迫症等问题^[5]。抑郁症是 PCOS 患者最常并发的精神疾病之一, 发病率约为健康人群的 3 倍^[6], PCOS 患者中抑郁症发生率达 34%~64%^[7], 且发病率呈逐渐增高趋势, 且会在整个生命周期中都有较高的抑郁风险^[8]。抑郁症具有治愈困难、易复发的特点, 故 PCOS 患者应积极进行抑郁症防治, 同时, 改善 PCOS 患者的抑郁情绪也有助于恢复排卵及受孕功能。笔者对此作一综述, 以期对 PCOS 并发抑郁的研究提供依据。

1 现代医学对 PCOS 并发抑郁的认识

PCOS 的病因至今尚未完全明了, 其因素可能为下丘脑—垂体—卵巢轴 (hypothalamic pituitary ovary axis, HPOA) 调节功能异常、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、肾上腺分泌功能失调及遗传因素等, 至于 PCOS 并发抑郁的机制尚在探讨之中。一般认为 PCOS 患者肥胖、多毛、痤疮、不孕等所带来的外观或社会压力影响了心理状态, 可能是抑郁情绪的来源, 而关于高雄激素、IR、肾上腺功能失调、糖脂代谢异常、维生素 D 缺乏等仍存在争议。

1.1 高雄激素 女性体内雄激素主要来源于卵巢和肾上腺, 包括雄烯二酮 (4-androstenedione, A2)、睾酮 (1-testosterone, T)、脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 及硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS), 其中 A2 和 T 主要来自卵巢, 而 DHEA 和 DHEAS 几乎全部来自肾上腺。大约有 30%, 甚至 2/3 的 PCOS 患者肾上腺源性雄激素产生过多, 只有少数 PCOS 患者会出现单一的雄激素过多症, PCOS 患者并发抑郁可能与雄激素水平有关^[9]。Klimczak D 等^[10]研究发现并发抑郁的 PCOS 患者体内的雄激素水平明显升高, 抑郁评分与血清 T、游离雄激素指数呈正相关, 指出抑郁症的产生可能是激素水平改变的结果。郑珞等^[11]认为抑郁情绪与 PCOS 都可导致血清中促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、T 的分泌增多, 二者叠加可加剧分泌失调, 可抑郁情绪对血清激素水平的单独影响有限。但 Jedel E 等^[12]研究发现具有潜在临床相关性的抑郁症状的 PCOS 妇女中, T、游离 T (free testosterone, FT) 和雄烷-3 β 17 α -二醇-3 葡萄糖苷酸 (androstane-3 alpha 17 beta-diol-3 glucuronide, 3G) 的循环浓度较低, 蒙哥马利—斯伯格抑郁评定量表 (Montgomery-Sberg Depression Rating Scale, MSDRS) ≥ 11 , 随着 FT 和 3G 的降低, 蒙哥马利—斯伯格抑郁自我评定量表 (Montgomery-Sberg Depression Rating Scale-Self Assessment, MSDRS-SA) 评分 ≥ 11 的几率更高, 提示低循环 FT 和 3G 与更严重的自我报告抑郁症状相关, PCOS 患者心理健康、性激素和相应代谢物之间的关系需要进一步研究。Kische H 等^[13]的研究利用德国具有代表性的大型数据, 包括 6 493 名初级保健患者 (2 653 名男性, 3 840 名女性), 在基线及 1 年随访时测量血清 T 水平、抑郁筛查问卷评估抑郁症状, 结果发现在女性中未观察到 T 水平和抑郁症状的变化。施晓波等^[14]发现不孕症患者中 PCOS 者较非 PCOS 者的代谢物高香草酸 (homovanillic acid, HVA)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 及 5-羟基吲哚酸 (5-hydroxyindole-3-acetic acid,

基金项目: 福建省自然科学基金面上项目 (No.2017J01147)

作者单位: 厦门大学医学院 (福建 361102)

通讯作者: 朱红梅, Tel: 0592-8200323, E-mail: Z5913778@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20211029.386

5-HIAA) 等神经递质及代谢物有明显下降,而去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 及 3-甲氨基-4-羟基苯乙醇 (3-methoxy-4-hydroxyphenyl glyco, MHPG) 有上升趋势。Ressler IB 等^[15]发现双氢睾酮诱导的 PCOS 模型大鼠出现抑郁样行为。Yu QX 等^[16]用 DHEA 溶于芝麻油诱导 PCOS 模型小鼠,与只注射芝麻油的对照小鼠比较,发现 DHEA 实验组小鼠强迫游泳及悬尾试验不动时间明显高于对照组,旷场试验总路程显著低于对照组;海马处 NE、5-HIAA 含量显著低于对照组;纹状体 5-HIAA、DA 及其代谢物二羟基苯醋酸 (3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) 亦显著低于对照组;下丘脑 NE、5-HIAA、DA 和 DOPAC 含量显著低于对照组;中缝背核 5-HT 含量显著低于对照组;差异均有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)。研究认为 PCOS 小鼠呈现出抑郁样行为可能是通过调整大脑神经递质及其代谢物水平引起,未来雄激素诱导 PCOS 动物模型有望更好。Weiner CL 等^[17]发现 PCOS 患者体内升高的 FT 与抑郁间不是简单的线性关系,发生抑郁症的 PCOS 患者 FT 水平略超过正常范围,而 FT 水平更高的 PCOS 患者其抑郁症状反而减轻或持续时间相对较短。因此,FT 与 PCOS 合并抑郁症发病因素还有待进一步的实验和临床研究。

1.2 IR 约 50%~70% PCOS 患者存在不同程度的 IR^[1]。Lawlor DA 等^[18]研究表明,无糖尿病的女性中,抑郁症患病率随着 IR 的增加而线性下降,而合并糖尿病的 PCOS 患者中抑郁评分和 IR 呈正相关 ($r=0.86$, $P<0.05$)^[19]。Greenwood EA 等^[20]的研究表明,在单因素 Logistic 回归分析中,胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) 升高与抑郁密切相关,且在控制体重与年龄后仍然存在,但其中的机制并不明确。Watson K 等^[21]分析认为,谷氨酸 (glutamic acid, GA)、乙酰左旋肉碱 (acetyl L-carnitine, AL)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、过氧化酶增值因子活化受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR- γ) 及炎症因子等是 IR 与抑郁情绪障碍间相互作用的介质,研究强调 IR 是抑郁症治疗时一个不可忽视的关键部分。胰岛素能降低细胞内环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 及其依赖的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 活性,造成糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 功能受损,而下丘脑-垂体-肾上

腺轴 (hypothalamic pituitary adrenal axis, HPAA) 受损导致的 GR 功能低下与非典型抑郁症相关^[22]。李光琦等^[23]研究发现胰岛素水平增加可通过降低 PKA 活性,对 GR 功能造成损害,从而导致抑郁。Nasca C 等^[24]研究表明,大脑中的胰岛素信号转导至关重要,其受损后导致 IR 调节大脑神经突触可塑性并改变行为、全身能量代谢,重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 患者在 L1 细胞黏附分子 (L1 cell adhesion molecular, L1CAM) 外显体中胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 的表达与系统 IR 之间的稳态被打破。而 Ozdemir O 等^[25]发现 PCOS 患者与健康人及抑郁患者比较,IR 显著增高,但抑郁患者与健康人之间 IR 无显著的差异。

1.3 肾上腺功能失调 PCOS 患者肾上腺网状带皮质激素生成功能亢进,在卵巢功能活化前,肾上腺功能初现亢进可诱发 PCOS 的发生^[26]。王凡等^[27]研究表明,HPAA 与 HPOA 在一定程度上互相影响,从而使得免疫系统、情绪以及正常排卵之间可互相影响。Schlirp KC 等^[28]发现拥有过高感知觉压力的女性 LH 水平降低、促卵泡生成素 (follicle stimulating hormone, FSH) 水平增高,雌二醇 (estradiol, E_2) 和黄体孕激素 (progesterone, P) 水平降低,不排卵周期增加。提示 PCOS 患者抑郁情绪的出现可能与 HPAA 功能失调有关。古芳等^[29]研究发现肥胖 PCOS 组及非肥胖 PCOS 组 8:00 与 16:00 血皮质醇水平的比值均明显高于健康对照组 ($P<0.05$),其中肥胖 PCOS 组皮质醇昼夜规律消失发生率为 47.6%,高于健康对照组 (10.5%),提示减轻 HPAA 的激活可能是 PCOS 治疗的重要手段。皮质醇严格受垂体促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的脉冲分泌调节并具有昼夜规律,HPAA 亢进及功能紊乱会导致皮质醇昼夜规律紊乱甚至消失,海马组织有大量糖皮质激素受体,是应激直接作用的靶器官,皮质醇增高可损伤海马、蓝斑等处使抑郁患者产生认知功能障碍、情绪低下、失眠等症状,还能活化肝脏酪氨酸氨基转移酶和色氨酸吡咯化酶,降低血液中酪氨酸和色氨酸数量,继而减少 5-HT 和 NE 的合成引起抑郁症及其相关症状,如自杀、强迫、慢性疼痛和睡眠障碍等。但 PCOS 患者皮质醇水平及其昼夜规律变化的研究结果尚有争议,有研究发现 PCOS 患者 5α -还原酶活性增加和 11β -羟类固醇脱氢酶-1 活性下调共同导致皮质醇清除增加^[30, 31],患者尿中皮质醇

排泄增加。但皮质醇代谢增加将潜在性的导致 ACTH 负反馈的增加,使 HPAA 作用增强以维持皮质醇的正常水平。

1.4 肥胖 约半数 PCOS 患者体型肥胖且大多为向心性肥胖。Pastore LE 等^[32]研究发现,肥胖的 PCOS 患者中抑郁症的发生率和严重程度均显著高于正常体重的 PCOS 患者,Greenwood EA 等^[33]对 163 例 PCOS 患者的随访显示,随着时间的推移,抑郁症的患病率相对稳定,但体重指数升高是长期抑郁风险的标志。Stunkard AJ 等^[34]从遗传学的角度研究,认为抑郁症和肥胖存在相同的候选基因。Sharma S 等^[35]给予成年 C57BL/6 雄性小鼠 58% 的高脂饮食(热量 58% 来自脂肪,16.4% 来自蛋白质和 25.5% 来自碳水化合物)喂养 12 周,发现小鼠表现出了明显的抑郁行为,但 Finger BC 等^[36]则发现抑郁雄性小鼠喂养 45% 的高脂饮食后抑郁行为得到了改善。

1.5 其他因素 肿瘤坏死因子- α 、IL-6、C 反应蛋白等炎症因子及维生素 D 等微量元素水平等亦是 PCOS 并发抑郁的可能因素^[37]。马璆琮等^[38]认为,促使 PCOS 患者抑郁发生的原因可能独立于肥胖、不孕、多毛、痤疮等外貌和社会因素之外,抑郁症状可能与炎症因子等亚临床因素有关。而 Naqvi SH 等^[39]发现在 PCOS 患者中维生素 D 缺乏与抑郁症密切相关。

越来越多证据显示,PCOS 患者较健康人群更常见抑郁,而性激素水平异常、IR、肾上腺功能失调、肥胖、交感神经活动异常、低度炎症等如何阐明 PCOS 患者出现抑郁的机制仍需深入研究方能定论。其中特别值得注意的是雄激素水平对抑郁发生的影响,雄激素水平升高是 PCOS 的诊断标准之一^[40],PCOS 肾上腺雄激素过多可能会出现肾上腺皮质甾体合成的异常或者出现肾上腺代谢产物的异常,进而引起脑组织的损伤及神经递质水平改变导致抑郁。

2 中医学对 PCOS 并发抑郁的认识

中医学对 PCOS 无专门记载,根据其症状多归于“闭经”“月经后期”“不孕”“月经过少”等范畴,其病机主要分为肾虚、肝郁、脾虚、痰湿、瘀血 5 种^[41]。《济阴纲目》^[42]云:“婢妾多郁,情不宣畅,经多不调,故难成孕……盖人身血随气行,气一壅滞,则血与气并。或月事不凋……非特不受孕,久而不治”。中医学亦无抑郁症病名,将其归属于情志病一类,如“郁证”“癥证”“百合病”“脏躁”“梅核气”等范畴^[43],肾虚肝郁、肝郁脾虚、肝胆湿热、心肾不交、心脾两虚、心胆气虚等覆盖了抑郁症所有证候的 97.7%^[44],

其中肝郁是其发病的关键环节^[45]。

肖雯晖等^[46]研究 100 例 PCOS 患者发现,肝郁型占 51%,肾虚型占 28%,痰湿型 12%,瘀血型 9%,认为肝郁证是 PCOS 最基本的病理变化。张丹英等^[47]发现,与健康人比较,PCOS 焦虑与抑郁的检出率显著增高,并且肝郁组 PCOS 患者比非肝郁组 PCOS 患者焦虑、抑郁检出率明显高($P<0.01$),同时,PCOS 的肾虚型比其他证型的发病率高,其次为肝郁型与痰湿型。《傅青主女科》^[48]云“夫经本于肾,而其流五脏六腑之血皆归之,故经来而诸经之血尽来附益,以经水行而门启不遑迅阖,诸经之血乘其隙而皆出也……夫经水出诸肾,而肝为肾之子,肝郁则肾亦郁矣”。张晨等^[49]指出“郁”是引起并加重 PCOS 的一个重要因素,PCOS 宜从郁论治,以疏通气机、调畅情志为大法,临床诊治时应充分、仔细考虑“郁”的存在。刘芸等^[50]研究丹栀逍遥丸治疗肝郁化火型 PCOS 发现,对比单纯服用二甲双胍联合复方醋酸环丙孕酮片,加用丹栀逍遥丸的患者烦躁易怒的症状改善明显($P<0.01$),排卵率、临床妊娠率明显更高($P<0.05$)。《太平惠民和剂局方·妇人卷》^[51]记载逍遥散疏肝解郁、健脾和营,李晓娟等^[52]发现该方具有提高神经元抗损伤能力及双向调节 HPAA、神经内分泌功能等作用,对改善抑郁症效果显著。《医碥》^[53]有言:“郁而不舒,则皆肝木之病矣”,可见肝郁是 PCOS 并发抑郁的重要环节,从肝郁论治能收获良好的治疗效果。

肾虚是 PCOS 并发抑郁的发病基础。《圣济总录》^[54]云:“妇人无子,由于冲任不足,肾气虚弱故也”,《妇人规》^[55]也说:“经候不调,病皆在肾经”。黄金珠等^[56]对 215 例 PCOS 患者进行症状统计分析,结果显示有易怒症状者 158 例,情志抑郁者 114 例,善太息者 101 例;临床证候分布规律研究,发现证型最多的依次为肾虚肝郁痰湿阻滞型 23.7%、肾虚肝郁型 20.5%、肾虚肝郁血瘀型 15.8%;肾虚、肝郁证型出现频次分别位居第一、第二。李时珍提出“脑为元神之府”^[57],司人的精神活动,陈修园《医学从众录》^[58]言:“肾为肝之母,则主藏精,精虚则脑海空虚而头重”,故刘新敏^[59]研究认为肾精亏虚、髓海不充是 PCOS 心理因素致病的内在条件,李光荣教授指出:“肾虚是多囊卵巢综合征情志致病之基础,情志不遂是多囊卵巢综合征重要的发病诱因之一”,其治疗时以补肾调肝法治疗 PCOS,“重视调畅情志”贯穿治疗始终收效颇丰^[60]。唐启盛等^[61]研究发现以益肾降浊、理气开郁、颐脑醒神之效能起到改善抑郁模

型大鼠抑郁表现之功。

脾虚、痰湿、瘀血等也是 PCOS 并发抑郁的可能因素。痰瘀阻滞则冲任不畅, 王晓坤^[62]发现 PCOS 患者中约有 50% 体型偏胖。金凤丽等^[63]认为郁瘀痰滞胞宫是 PCOS 中医辨证实质, 患者常常因月经持续推后或停闭不行而感烦躁易怒、乳房胀痛等症状。张立新^[64]研究黄连素联合桂枝茯苓丸(治疗组)治疗 PCOS 伴 IR 的疗效发现, 对比二甲双胍联合达英-35(对照组), 两组患者焦虑及抑郁评分均有明显降低, 且治疗组明显低于对照组($P<0.05$), 治疗组月经稀发、卵巢体积改善程度以及 LH、 E_2 水平更优($P<0.05$)。《女科经纶》^[65]引程若水说:“妇人经水与乳, 俱由脾胃所生”, 脾虚者食少纳呆、体倦乏力、神疲懒言。王兴娟等^[66]观察到约有 50% PCOS 患者表现为脾虚证的特征, 认为脾虚是 PCOS 发生的重要病理环节。《灵枢·平人绝谷》^[67]曰:“血脉和利, 精神乃居, 故神者水谷之精气也”, 故丁霞等^[68]认为能量代谢障碍是抑郁症病因之一, 脾虚不能升清致神失所养则是能量代谢失常诱发抑郁症的中医病机。

3 治疗

鉴于 PCOS 临床表现的高度异质性, 临床处理时根据患者主诉、治疗需求、代谢改变等采取个体化对症治疗措施, 以缓解临床症状、解决生育问题、维护健康提高生活质量。生活方式干预是 PCOS 患者首选的基础治疗, 此外还有月经周期调整, 降低雄激素水平、代谢调整、诱导排卵促进生育等, 但抑郁情绪障碍的相关治疗无针对性的药物治疗方案, 这可能与抑郁情绪发病比较隐匿不易察觉尚未引起重视有关, 鉴于抑郁情绪障碍的危害性, 现将有关的治疗研究做一概述。

3.1 心理治疗 体形改变、不孕、内分泌失调等多方面因素的联合作用, PCOS 患者的心理负担增加, 而抑郁情绪也会使 PCOS 患者糖脂代谢紊乱、生殖功能失常的情况恶化。《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[69]指出, 在临床诊疗过程中, 医务人员应评估患者心理状态并积极引导, 调整、消除患者的心理障碍, 并在必要时通过咨询指导或互助小组等形式给予患者合理的心理支持及干预。安小巧等^[70]收集门诊 PCOS 所致排卵障碍不孕患者 200 例, 分为药物治疗对照组(二甲双胍加达英-35 调节内分泌治疗 3 个周期后用来曲唑促排卵)和同样的药物治疗基础上补充心理治疗的治疗组, 精神状态评分显示治疗前两组患者均有抑郁或焦虑症状倾向, 治疗后在成熟

卵泡出现率、排卵率、妊娠率方面, 治疗组高于对照组, 在流产率方面, 治疗组低于对照组。心理治疗改善情绪障碍的同时也能帮助改善生殖系统功能及代谢问题, 在 PCOS 患者的治疗中应得以重视。

3.2 西药治疗 临床上 PCOS 常用的药物有口服避孕药、克罗米芬、来曲唑、达英-35、二甲双胍等, 对于 PCOS 并发抑郁的药物治疗目前仍在探索之中。柳顺玉等^[71]从多毛、肥胖、不孕等临床症状直接影响到患者心理状态的观念出发, 使用屈螺酮炔雌醇片(优思明)预处理发现能明显改善患者心理状态。荣晖等^[72]研究发现二甲双胍能改善代谢情况、内分泌情况和心理状态, 二甲双胍片口服 12 周后, 焦虑抑郁评分降低值约为 3 分, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而 Kashani L 等^[73]认为相对匹格列酮能明显改善 PCOS 患者的抑郁症, 二甲双胍只能轻微改善, 但匹格列酮改善抑郁症的机制与胰岛素敏感性增加无关。项守奎等^[74]发现, 伴抑郁症的 PCOS 患者身体重指数(body mass index, BMI)、IR 及代谢综合征(metabolic syndrome, MS)发生率均高于不伴抑郁症的 PCOS 患者, 且血清 25-羟维生素 D(25 hydroxy vitamin d, 25[OH]D)与 BMI($r=-0.352$, $P<0.05$)、IR($r=-0.279$, $P<0.05$)之间呈负相关, 补充维生素 D 可能为 PCOS 合并抑郁症的治疗提供新思路。陈云雁^[75]称 PCOS 抗雄治疗(常用药达英-35)过程中, 除常见副反应外, 有可能出现抑郁情绪改变。

3.3 中医治疗 《素问病机气宜保命集》^[76]曰:“天癸既行, 皆属厥阴论之”。丁小玲等^[77]研究发现滋肾活血舒肝方(柴胡、香附、郁金、仙灵脾、菟丝子、当归等)治疗后患者 FSH、 E_2 相对升高, LH、催乳素(prolactin, PRL)、T 有所下降, 抑郁量表评分明显降低, 该方对于伴有抑郁倾向的 PCOS 具有调经、促排卵及调节性激素水平的作用, 并可以明显改善其抑郁状态。王瑛^[78]用舒肝调经方治疗 PCOS 伴情志障碍患者, 结果显示在西药基础上加用舒肝调经方, 患者激素水平明显改善, 且在提高 LH、PRL, 降低 E_2 方面较单纯西药治疗为优; 焦虑症自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)、抑郁症自评量表(Self-Rating Anxiety, SAS)评分中药组明显降低对改善焦虑、抑郁方面疗效肯定。金春兰等^[79]发现疏肝调气电针治疗肝俞、膻中、期门、关元、子宫、三阴交、太冲等穴可降低 PCOS 患者症状评分及 90 项症状清单(symptom check list 90, SCL-90)评分, 具有身心同调作用, 治疗后患者躯体化、人际

关系敏感、抑郁、焦虑、敌对、恐怖因子的评分显著低于西药达英-35 组 (均 $P < 0.05$)。

《女科要旨》^[80] 曰:“妇人无子,因经水不调,经水所以不调者,由内有七情之伤”。《济生方》^[81] 言:“女子应养血抑气,以减喜怒,阴阳平和,则妇人乐而有子,”可见女性生殖功能的发挥有赖于良好的情志疏泄。现代研究显示 PCOS 并发抑郁患者进行情志调理后能帮助改善其性激素水平、糖脂类代谢问题、排卵情况及妊娠结局,中医药以补肾疏肝为治疗大法,从整体上调节 PCOS 并发抑郁情绪患者的生理机能,对其精神状态及生殖功能的改善大有裨益^[82]。

4 结语

PCOS 患者并发抑郁检出率较健康人群显著升高,其中包括高雄激素血症、肥胖、IR、维生素 D 缺乏等,临床上应充分注意对 PCOS 患者抑郁情绪的调节,必要时联合抗抑郁药物治疗。中医治疗以补肾疏肝为治疗大法效果明显。

2014 年欧洲内分泌学会声明^[83] 指出,PCOS 无论临床表现和亚型,都应重视患者的心理问题及生活质量下降问题。考虑到抑郁症的高发病率和高自杀率等严重性,对 PCOS 并发抑郁患者进行筛查、预防和治疗应当引起广泛关注和重视,及时与定期地心理疏导,早期防范、积极干预,以防患于未然。

参 考 文 献

- [1] Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 1-13.
- [2] Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, et al. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2018, 109 (5): 888-899.
- [3] Cesta CE, Mansson M, Palm C, et al. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: comorbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort[J]. Psychoneuroendocrinology, 2016, 73 (12): 196-203.
- [4] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14 (5): 270-284.
- [5] Greenwood EA. The puzzle of polycystic ovary syndrome, depression, and anxiety[J]. Fertil Steril, 2019, 112 (5): 821-822.
- [6] Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, et al. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2007, 87 (6): 1369-1376.
- [7] Deeks AA, Gibson-Helm ME, Paul E, et al. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression?[J]. Hum Reprod, 2011, 26 (6): 399-407.
- [8] Greenwood EA, Yaffe K, Wellons MF, et al. Depression over the lifespan in a population-based cohort of women with polycystic ovary syndrome: longitudinal analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104 (7): 2809-2819.
- [9] Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited[J]. Endocr Rev, 2016, 37 (5): 467-520.
- [10] Klimczak D, Szlendak-Sauer K, Radowski S. Depression in relation to biochemical parameters and age in women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 184 (1): 43-47.
- [11] 郑璐, 陈权, 郑志群. PCOS 与抑郁对雌鼠下丘脑单胺类神经递质和血清黄体生成素、睾酮分泌的影响[J]. 福建医科大学学报, 2017, 51 (3): 159-165.
- [12] Jedel E, Gustafson D, Waern M, et al. Sex steroids, insulin sensitivity and sympathetic nerve activity in relation to affective symptoms in women with polycystic ovary syndrome[J]. Psychoneuroendocrinology, 2011, 36 (10): 1470-1479.
- [13] Kische H, Pieper L, Venz J, et al. Longitudinal change instead of baseline testosterone predicts depressive symptoms[J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 89 (3): 7-12.
- [14] 施晓波, 张凌焱, 符书馨. PCOS 合并不孕症患者心理健康状况及其与单胺神经递质的关系[J]. 中国临床心理学杂志, 2008, 16 (3): 294-296.
- [15] Ressler IB, Grayson BE, Ulrich-Lai YM, et al. Diet-induced obesity exacerbates metabolic and behavioral effects of polycystic ovary syndrome in a rodent model[J]. Am J Physiol-Endocrinol Metab,

- 2015, 308 (12): E1076–E1084.
- [16] Yu QX, Hao SX, Wang HM, et al. Depression-like behavior in a dehydroepiandrosterone-induced mouse model of polycystic ovary syndrome[J]. *Biol Reprod*, 2016, 95 (4): 10.
- [17] Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA. Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls[J]. *Psychosom Med*, 2004, 66 (3): 356–362.
- [18] Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Association of insulin resistance with depression: cross sectional findings from the British women's heart and health study[J]. *Br Med J*, 2003, 327 (7428): 1383–1384.
- [19] Asik M, Altinbas K, Eroglu M, et al. Evaluation of affective temperament and anxiety-depression levels of patients with polycystic ovary syndrome[J]. *J Affect Disord*, 2015, 185 (16): 214–218.
- [20] Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, et al. Insulin resistance is associated with depression risk in polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110 (1): 27–34.
- [21] Watson K, Nasca C, Aasly L, et al. Insulin resistance, an unmasked culprit in depressive disorders: promises for interventions[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136 (9): 327–334.
- [22] O'keane V, Frodl T, Dinan TG. A review of atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37 (10): 1589–1599.
- [23] 李广琦, 刘彦君. 抑郁与胰岛素抵抗 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21 (9): 857–858.
- [24] Nasca C, Dobbin J, Bigio B, et al. Insulin receptor substrate in brain-enriched exosomes in subjects with major depression: on the path of creation of biosignatures of central insulin resistance[J]. *Molecular Psychiatry*, doi: 10.1038/s41380-020-0804-7.
- [25] Ozdemir O, Kurdoglu Z, Yildiz S, et al. The relationship between atypical depression and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome and major depression[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 258 (12): 171–176.
- [26] Mcgee W, Bishop C, Bahar A, et al. Elevated androgens during puberty in female rhesus monkeys lead to increased neuronal drive to the reproductive axis: a possible component of polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2012, 27 (2): 531–540.
- [27] 王凡, 张正红, 肖开转, 等. 下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-卵巢轴在多囊卵巢综合征神经内分泌功能紊乱中的作用 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39 (5): 699–704.
- [28] Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study[J]. *Epidemiology*, 2015, 26 (2): 177–184.
- [29] 古芳, 徐艳文, 苗本郁, 等. 多囊卵巢综合征基础血清皮质醇水平及其昼夜规律变化 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28 (4): 276–279.
- [30] Gambineri A, Vicennati V, Genghini S, et al. Genetic variation in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 predicts adrenal hyperandrogenism among lean women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (6): 2295–2302.
- [31] Vassiliadi DA, Barber TM, Hughes BA, et al. Increased 5 alpha-reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (9): 3558–3566.
- [32] Pastore LM, Patrie JT, Morris WL, et al. Depression symptoms and body dissatisfaction association among polycystic ovary syndrome women[J]. *J Psychosomat Res*, 2011, 71 (4): 270–276.
- [33] Greenwood EA, Pasch LA, Shinkai K, et al. Clinical course of depression symptoms and predictors of enduring depression risk in women with polycystic ovary syndrome: results of a longitudinal study[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111 (1): 147–156.
- [34] Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54 (3): 330–337.
- [35] Sharma S, Fulton S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with

- neural adaptations in brain reward circuitry[J]. *Int J Obes*, 2013, 37 (3): 382-389.
- [36] Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. High-fat diet selectively protects against the effects of chronic social stress in the mouse[J]. *Neuroscience*, 2011, 192 (22): 351-360.
- [37] Benson S, Janssen OE, Hahn S, et al. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22 (2): 177-184.
- [38] 马璿琮, 虞一萍, 张敏, 等. 多囊卵巢综合征患者情绪障碍研究 [J]. *中国临床医学*, 2013, 20 (3): 343-345.
- [39] Naqvi SH, Moore A, Bevilacqua K, et al. Predictors of depression in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Arch Women's Ment Health*, 2015, 18 (1): 95-101.
- [40] Chang J, Azziz R, Legro R, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81 (1): 19-25.
- [41] 闫朋宣, 杜宝俊, 郑瑗璟. 中医多囊卵巢综合征病因病机探析 [J]. *世界中医药*, 2013, 8 (10): 1152-1153, 1156.
- [42] 明·武之望著. *济阴纲目* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 208, 5.
- [43] 唐启盛. 抑郁症中医证候诊断标准及治疗方案 [J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34 (12): 810-811.
- [44] 唐启盛, 曲淼, 包祖晓, 等. 抑郁症中医证候规律及诊疗标准制定的研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34 (2): 77-81.
- [45] 张有为, 谢忠礼. 抑郁症中医病因病机探讨 [J]. *中医学报*, 2010, 25 (3): 435-436.
- [46] 肖雯晖, 张婷, 裘秀月, 等. 七情因素与多囊卵巢综合征中医证型及性激素水平相关性研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31 (8): 1714-1716.
- [47] 张丹英, 俞超芹, 刘益群, 等. 多囊卵巢综合征证型分布及与焦虑抑郁的关系 [J]. *山东中医药大学学报*, 2013, 37 (4): 300-301.
- [48] 清·傅山著. *傅青主女科* [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 19.
- [49] 张晨, 赵婷, 王伟杰, 等. 从郁论治多囊卵巢综合征思路浅析 [J]. *江苏中医药*, 2016, 48 (3): 9-11.
- [50] 刘芸, 毛丽华. 丹桅逍遥丸对肝郁化火型多囊卵巢综合征促排卵疗效的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 (9): 1191-1195.
- [51] 宋·太平惠民和剂局著. *太平惠民和剂局方* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 209.
- [52] 李晓娟, 陈家旭, 周雪明, 等. 逍遥散抗抑郁和抗焦虑研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2017, 19 (8): 1300-1306.
- [53] 清·何梦瑶著. *医编* [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 130.
- [54] 宋·赵佶著. *圣济总录* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 2524.
- [55] 明·张景岳著. *妇人规* [M]. 广州: 广东科技出版社, 1984: 68.
- [56] 黄金珠, 李蕴璐, 黄叶芳, 等. 215 例多囊卵巢综合征的中医临床证候分布规律研究 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26 (7): 1711-1712.
- [57] 明·李时珍著. *本草纲目* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1593.
- [58] 清·陈修园著. *医学从众录* [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 70.
- [59] 刘新敏. 心理因素影响多囊卵巢综合征的机制探讨 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17 (7): 800-801.
- [60] 王燕, 刘莹. 情志不遂是多囊卵巢综合征发病的重要诱因之一——李光荣教授诊治多囊卵巢综合征临床经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25 (11): 1812-1813.
- [61] 唐启盛, 赵瑞珍, 李小黎, 等. 颞颥解郁方对抑郁大鼠脑内 ERK 通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27 (3): 619-621.
- [62] 王晓坤. 多囊卵巢综合征与肥胖的相关性 [J]. *中国医药导报*, 2010, 7 (32): 17-18.
- [63] 金凤丽, 曹东. 从肝郁与痰瘀互结论多囊卵巢综合征中医病机及辨证实质 [J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29 (8): 1836-1837.
- [64] 张立新. 黄连素联合桂枝茯苓丸治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗临床研究 [J]. *陕西中医*, 2018, 39 (5): 602-604.
- [65] 清·箫岷著. *女科经纶* [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2012: 5.
- [66] 王兴娟, 金华良, 刘颖. 脾虚与多囊卵巢综合征伴发代谢综合征相关性研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30 (11): 1149-1152.
- [67] 战国·佚名著. *黄帝内经* [M]. 北京: 京华出版社,

- 2011; 262.
- [68] 丁霞, 靖林林, 文戈, 等. 论脾虚及能量代谢障碍是抑郁症发病的关键病机 [J]. 中医杂志, 2016, 57 (11): 924-926.
- [69] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53 (1): 2-6.
- [70] 安小巧, 安新涛, 刘桂娟, 等. 心理治疗对多囊卵巢综合征排卵障碍的临床观察 [J]. 实用预防医学, 2011, 18 (8): 1469-1470.
- [71] 柳顺玉, 阮祥燕, 刘玉兰, 等. 优思明预处理对多囊卵巢综合征患者心理状态和临床疗效的影响研究 [J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42 (2): 48-50.
- [72] 荣晖, 彭建美, 宋宇, 等. 探讨二甲双胍对多囊卵巢综合征患者的疗效及其心理健康和血清单胺类神经递质浓度的关系 [J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44 (5): 867-869, 876.
- [73] Kashani L, Omidvar T, Farazmand B, et al. Does pioglitazone improve depression through insulin-sensitization? Results of a randomized double-blind metformin-controlled trial in patients with polycystic ovarian syndrome and comorbid depression [J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38 (6): 767-776.
- [74] 项守奎, 王龙, 吴阳, 等. 多囊卵巢综合征患者血清维生素 D 水平与抑郁症的关系 [J]. 临床荟萃, 2015, 30 (6): 649-653.
- [75] 陈云雁. 达英-35 抗雄治疗后抑郁情绪变化 2 例并文献复习 [J]. 生殖医学杂志, 2011, 20 (5): 408-410.
- [76] 金·刘完素著. 素问病机气宜保命集 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 140.
- [77] 丁小玲, 姚慕昆, 陆传宝, 等. 滋肾活血舒肝方治疗抑郁倾向多囊卵巢综合征 45 例临床疗效分析 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19 (3): 265-266.
- [78] 王瑛. 舒肝调经方治疗多囊卵巢综合征伴情志障碍患者 45 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2011, 52 (17): 1479-1482.
- [79] 金春兰, 庞然, 黄建梅, 等. 电针对多囊卵巢综合征患者身心健康的影响: 随机对照研究 [J]. 中国针灸, 2016, 36 (6): 591-595.
- [80] 清·陈修园著. 女科要旨 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 17.
- [81] 宋·严用和著. 济生方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 176.
- [82] 王浩, 程玲, 丁永芬, 等. 中医中药治疗多囊卵巢综合征研究进展 [J]. 吉林中医药, 2018, 38 (12): 1483-1487.
- [83] Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171 (4): 1-29.

(收稿: 2020-12-16 在线: 2022-06-09)

责任编辑: 段碧芳

英文编辑: 张晶晶

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)

2021 年 SCI 影响因子为 2.626

2022 年 6 月 29 日, 科睿唯安公布 2021 年 *Journal Citation Reports*, *Chinese Journal of Integrative Medicine* (CJIM, 《中国结合医学杂志》英文版) 影响因子为 2.626。

Chinese Journal of Integrative Medicine 创办于 1995 年, 2007 年被 SCI 收录。杂志由中国中医科学院和中国中西医结合学会主办, 国家中医药管理局主管, 主编为陈可冀院士。本刊 2012—2020 年连续被中国知网评选为最具国际影响力学术期刊之一。2019 年入选中国科技期刊卓越行动计划。

期刊以创办国际化期刊为目标, 不断促进结合医学发展为己任, 欢迎大家积极向我刊投稿、赐稿。在今后的工作中, 我们将力争为广大读者、作者提供更好服务!