

# 半夏泻心汤加减治疗围绝经期抑郁症的机制作用

潘嘉<sup>1</sup>, 胡强<sup>2\*</sup>, 杨君君<sup>3</sup>, 宋本艳<sup>2</sup>, 宁楠<sup>1</sup>, 黄利<sup>1</sup>, 刘洁<sup>1</sup>, 刘亚欧<sup>1</sup>,  
邓廷莉<sup>1</sup>, 于娅<sup>1</sup>, 李利民<sup>1</sup>

(1. 四川省中医药科学院, 成都 610041; 2. 攀枝花学院附属医院, 四川 攀枝花 617000;  
3. 四川省中西医结合医院, 成都 610024)

**[摘要]** **目的:** 观察半夏泻心汤加减治疗围绝经期抑郁症的临床疗效及对 5-羟色胺(5-HT)和促炎因子的影响。**方法:** 将 139 例患者随机按数字表法分为对照组 69 例和观察组 70 例。对照组口服替勃龙片, 2.5 mg/次, 1 次/d; 口服盐酸帕罗西汀片, 20 mg/次, 1 次/d。观察组西药治疗同对照组, 并内服半夏泻心汤加减, 1 剂/d。两组疗程均为连续治疗 8 周。进行治疗前后汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17), Zung 氏抑郁自评量表(SDS), 汉密尔顿焦虑量表(HAMA), 改良 Kupperman(KI), 肝郁脾虚证和围绝经期综合征生活质量评定量表(MENQOL)评分; 检测治疗前后 5-HT, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和脑源性神经营养因子(BDNF), 进行不良反应量表(TESS)评价。**结果:** 治疗后观察组 HAMD-17 和 SDS 评分均低于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组抑郁症状优于对照组( $Z = 2.074, P < 0.05$ ); 观察组抑郁程度轻于对照组( $Z = 2.157, P < 0.05$ ); 观察组患者的 HAMA, KI 和肝郁脾虚证评分均低于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组围绝经期综合征严重程度轻于对照组( $Z = 2.046, P < 0.05$ ); 观察组 MENQOL 量表血管舒缩症状和心理症状 2 个维度评分和总分均低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组 5-HT 高于对照组, BDNF 高于对照组( $P < 0.01$ ), TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  水平均低于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组 TESS 评分低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:** 在常规西医治疗的基础上, 加服半夏泻心汤加减能进一步改善抑郁、焦虑和围绝经期综合(PMS)症状, 提高生活质量, 并可抑制促炎因子, 增强 5-HT, BDNF 表达, 且无不良事件发生。

**[关键词]** 围绝经期抑郁; 肝郁脾虚证; 半夏泻心汤; 生活质量; 5-羟色胺; 促炎因子

**[中图分类号]** R289.3; R71; R711; 271.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)03-0015-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192134

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190729.1718.003.html>

**[网络出版时间]** 2019-07-30 07:38

## Effect and Mechanism of Modified Banxia Xiexintang on Depression During Perimenopause

PAN Jia<sup>1</sup>, HU Qiang<sup>2\*</sup>, YANG Jun-jun<sup>3</sup>, SONG Ben-yan<sup>2</sup>, NING Nan<sup>1</sup>, HUANG Li<sup>1</sup>, LIU Jie<sup>1</sup>,  
LIU Ya-ou<sup>1</sup>, DENG Yan-li<sup>1</sup>, YU Ya<sup>1</sup>, LI Li-min<sup>1</sup>

(1. Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610041, China;

2. Affiliated Hospital of Panzhihua University, Panzhihua 617000, China;

3. Sichuan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Chengdu 610024, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of modified Banxia Xiexintang on depression during perimenopause, in order to study its effect on 5-hydroxytryptamine (5-HT) and proinflammatory factors. **Method:** One hundred and thirty-nine patients were randomly divided into control group (69 cases) and observation group (70 cases) by random number table. Patients in control group got tibolone tablets, 2.5 mg/time, 1 time/day, and paroxetine hydrochloride tablets, 20 mg/time, 1 time/day. In addition to the therapy in control group, patients in

**[收稿日期]** 20190627(008)

**[基金项目]** 四川省科学技术厅基金项目(2018ZR0386); 四川省中药研究所科研项目(A-2014N-12)

**[第一作者]** 潘嘉, 硕士, 副研究员, 从事中药药理与毒理学研究, E-mail: 554521268@qq.com

**[通信作者]** \*胡强, 主任医师, 教授, 从事中医临床、教学与科研工作, E-mail: 2248961645@qq.com

observation group were added with modified Banxia Xiexintang, 1 dose/day. The course of treatment was 8 weeks. And before and after treatment, Hamilton depression scale for-17 items (HAMD-17), Zung's self-rating depression scale (SDS), hamilton anxiety scale (HAMA), improvement Kupperman (KI), liver depression and spleen deficiency syndrome, menopause-specific quality of life questionnaire (MENQOL) and treatment emergent symptom scale (TESS) were scored, and levels of 5-HT, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were detected. **Result:** After treatment, scores of HAMD-17 and SDS in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). And the effect on treating depression in observation group was better than that in control group ( $Z = 2.074, P < 0.05$ ). The degree of depression in observation group was lighter than that in control group ( $Z = 2.157, P < 0.05$ ). And scores of HAMA, KI and liver depression and spleen deficiency syndrome were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). The severity of perimenopausal syndrome was lighter than that in control group ( $Z = 2.046, P < 0.05$ ). And scores of vasomotor symptoms and psychological symptoms of MENQOL scale and the total scores were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). Levels of 5-HT and BDNF were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ), while levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and TESS were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** In addition to the routine western medicine, modified Banxia Xiexintang can alleviate the severity of depression, release the symptoms of depression, anxiety and perimenopausal syndrome (PMS), improve the quality of life, inhibit pro-inflammatory factors, and enhance the expressions of 5-HT and BDNF, with no adverse event.

**[Key words]** perimenopausal depression; liver depression and spleen deficiency syndrome; Banxia Xiexintang; quality of life; 5-hydroxytryptamine (5-HT); pro-inflammatory factor

围绝经期综合征 (perimenopausal syndrome, PMS) 是妇女植物神经功能紊乱及精神症状常见的症状之一, 以焦虑、抑郁为主要表现, 调查显示 40 ~ 55 岁社区妇女中焦虑症表现的检出率为 9.5%, 抑郁症表现的检出率为 25.9%, 围绝经期症状是焦虑和抑郁的相关危险因素, 抑郁、焦虑是家庭和社会不稳定因素, 因此受到临床广泛重视<sup>[1]</sup>。金勤等<sup>[2]</sup>学者调查显示 PMS 的严重程度、相关症状的共患程度与门诊妇女是否患有抑郁症状显著相关, 应加强对 PMS 的心理健康问题的关注, 使更多的妇女平稳度过围绝经期。针对围绝经期抑郁症状, 西医学除了激素替代 (HRT) 疗法, 还采用抗抑郁药物, 但药物毒副作用严重, 并且 HRT 具有潜在致癌危险性, 临床对 HRT 使用热情逐渐减少<sup>[3]</sup>。

中医将围绝经期抑郁症归为“脏躁”“郁证”等病证范畴。PMS 的病机特点为肾气衰, 天癸竭, 冲任二脉虚损, 精气血不足<sup>[3]</sup>; 精血不足, 阴精之水不涵肝木, 或肝不藏阴血, 肝失所养, 疏泄不利, 出现肝郁不舒, 而见抑郁、焦虑之证<sup>[3]</sup>。中医药对抑郁症具有良好的效果, 结合西药能有效地减少副作用, 具有多靶点特征, 是临床治疗抑郁的重要措施<sup>[4]</sup>。半夏泻心汤见于张仲景《伤寒论》, 能辛开苦降、平调寒热、调理气机, 是“和”法的代表方。实验研究显示半夏泻心汤具有明显抗抑郁作用<sup>[5]</sup>。孙辉等<sup>[6]</sup>

观察显示半夏泻心汤合并帕罗西汀可有效减轻女性躯体形式障碍患者的抑郁、焦虑, 且起效更快, 安全性好。课题组前期的研究显示半夏泻心汤可改善抑郁模型大鼠行为活动状况, 并对其海马区环磷酸腺苷 (cAMP), 5-羟色胺 (5-HT) 水平和蛋白激酶 A (PKA), 额叶皮层去的甲肾上腺素 (NE) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达有显著影响, 起到改善抑郁的效果<sup>[7-8]</sup>; 还可通过调节脾虚大鼠下丘脑中多巴胺、去甲肾上腺素和 5-HT 的含量, 进而调节胃肠道的内分泌功能, 恢复消化系统的消化吸收功能, 起到改善脾虚机体的效应<sup>[9]</sup>。PMS 抑郁症状与下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA), 下丘脑-垂体-性腺轴 (HPO) 功能失调, 卵巢功能衰退, 下丘脑单胺类神经递质分泌失调等有关, 机制复杂<sup>[1,3]</sup>。本研究基于前期基础, 观察了半夏泻心汤加减治疗 PMS 抑郁症的临床疗效与机制作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 共纳入 2017 年 3 月至 2019 年 2 月 154 例妇科患者, 均来源于四川省攀枝花学院附属医院妇科, 根据随机按数字表法分为对照组 76 例, 年龄 45 ~ 59 岁, 平均 (51.34  $\pm$  7.15) 岁, 抑郁症病程 3 ~ 13 个月, 平均 (6.35  $\pm$  0.92) 个月; 绝经 34 例, 未绝经 42 例; 文化程度, 初中以下 19 例, 高中/中专 34 例, 大专及以上 23 例; HAMD-17 评分 (20.25  $\pm$

2.64)分;改良 Kupperman(KI)评分(26.83±3.79)分。试验期间对照组脱落/失访4例、剔除(违背方案)3例,最终完成69例。观察组78例,年龄45~59岁,平均(51.75±7.49)岁,抑郁症病程3~15个月,平均(6.48±0.95)个月;绝经35例,未绝经43例;文化程度,初中以下18例,高中/中专37例,大专及以上23例;汉密尔顿抑郁量表-17(HAMD-17)评分(20.54±2.71)分;改良 Kupperman(KI)评分(27.07±3.84)分。试验期间观察组脱落/失访5例、剔除3例,最终完成70例。两组患者以上基线资料比较无显著性差异,具有可比性。本研究经医院伦理委员会审查批准(批号2017012)。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 围绝经期综合征诊断标准** 参照《临床诊疗指南-妇产科学分册》<sup>[10]</sup>制定标准。月经紊乱或已绝经者,出现典型的血管舒缩功能不稳定症状;精神神经症状;泌尿生殖道萎缩症状。

**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)》<sup>[11]</sup>制定标准。PMS出现激动易怒,情绪低落、焦虑不安、悲伤抑郁、不能自我控制,记忆力衰退,注意力不集中等精神神经症状,HAMD-17≥18分。

**1.2.3 肝郁脾虚证诊断标准** 参照《中医内科常见病诊疗指南-西医疾病部分》<sup>[12]</sup>制定标准。精神抑郁,胸闷叹息,胸胁胀满,多疑善虑,脘痞暖气,纳呆;舌红,苔薄白,脉细弦或弦滑。

**1.3 纳入标准** ①符合围绝经期综合征和抑郁症西医诊断标准;②改良KI≥15分,Zung氏抑郁自评量表(SDS)≥50分;③符合肝郁脾虚证诊断标准;④年龄45~60岁;⑤初次诊断为抑郁症,或近4周没有用过抗抑郁药物治疗者;⑥患者同意配合治疗,并自愿签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①PMS前已经有精神障碍性疾病患者;②双侧卵巢切除者、卵巢肿瘤、卵巢功能早衰患者;③正在采用内分泌、放化疗治疗的患者;④有药物及乙醇依赖者;⑤有严重的自杀倾向者;⑥恶性肿瘤患者,合并心、肝、肾、消化、呼吸、神经系统严重疾患者。

**1.5 治疗方法** 对照组口服替勃龙片(荷兰欧加农,注册证号H20120471),2.5 mg/次,1次/d;口服盐酸帕罗西汀片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20031106),20 mg/次,1次/d。观察组西药治疗同对照组,并内服半夏泻心汤加减,药物组成有北柴胡10 g,白芍15 g,法半夏10 g,黄芩片10 g,

刺五加15 g,党参片15 g,黄连片5 g,合欢花15 g,麸炒白术15 g,甘草片5 g,大枣10 g<sup>(煎)</sup>,1剂/d。由医院中药房统一提供,采用煎药机常规煎煮2次,混合药液至250 mL,分早晚2次温服。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** ①抑郁程度,采用汉密尔顿抑郁量表-17(HAMD-17)<sup>[11]</sup>评价,共17个条目,得分越高,症状越严重,≤7分为无抑郁症,>7分为有抑郁,轻度抑郁>7分,≤17分;中度抑郁>17分,≤24分;重度抑郁>24分。于治疗前后各评价1次。②抑郁自评量表(SDS),含有20个条目,每个条目1~4级评分,总分×1.25后取整数即为标准得分,SDS≥50分为有抑郁症状。于治疗前后各评价1次。

**1.6.2 次要疗效指标** ①焦虑程度,采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)<sup>[11]</sup>,共14个项目,每个条目0~4分,得分越高焦虑症状越重。于治疗前后各评价1次。②PMS症状评分,采用改良 Kupperman(KI)评分,共13项,程度评分按0~3分计,轻度为15分≤KI<25分;中度为25分≤KI<35分;重度为KI≥35分。于治疗前后各评价1次。③生活质量,采用PMS生活质量评定量表(MENQOL)<sup>[13]</sup>,共29个条目,分为7个等级,记0~6分,含血管舒缩症状、性生活情况、心理症状及生理症状4个维度,各维度得分取该维度之和的平均分,分值越低说明生活质量越好。于治疗前后各评价1次。④肝郁脾虚证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》进行分级与评分,各症状按0~3分记分。于治疗前后各评价1次。⑤机制探讨,检测治疗前后5-羟色胺(5-HT),脑源性神经营养因子(BDNF),白细胞介素-1β(IL-1β)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号分别为201901014,20181225A,20181101303B,20181043)。⑥安全性评价,采用不良反应量表(TESS)<sup>[11]</sup>,记录治疗期间的不良反应情况。

**1.7 疗效标准** 抑郁症状疗效见文献[3],采用HAMD减分率来评价。痊愈为HAMD减分率≥75%;显效为HAMD减分率≥50%;有效为HAMD减分率≥25%,<50%;无效为HAMD减分率<25%。

**1.8 统计学处理** 数据采用SPSS 21.0 统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布采用 $t$ 检验,不符合正态分布采用非参数检验,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 两组患者治疗前后 HAMD-17 和 SDS 评分比较** 治疗后两组患者抑郁程度指标 HAMD-17 和 SDS 评分均较治疗前降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组抑郁程度指标均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 HAMD-17 和 SDS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of scores of HAMD-17 and SDS between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	时间	例数	HAMD-17	SDS
对照	治疗前	69	20.25 ± 2.64	61.65 ± 7.48
	治疗后		9.18 ± 1.53 <sup>1)</sup>	53.44 ± 5.25 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	70	20.54 ± 2.71	62.16 ± 7.59
	治疗后		7.31 ± 0.94 <sup>1,2)</sup>	49.03 ± 4.87 <sup>1,2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 4, 7 同)。

**2.2 两组患者治疗后抑郁症疗效比较** 抑郁症疗效采用等级资料的秩和检验, 观察组抑郁症疗效优于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ( $Z = 2.074$ ,  $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 两组患者治疗后抑郁程度比较** 抑郁程度

表 4 两组患者治疗前后 HAMA, KI 和肝郁脾虚证评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Comparison of scores of HAMA, KI and liver depression and spleen deficiency syndrome between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	时间	例数	KI	HAMA	肝郁脾虚证
对照	治疗前	69	26.83 ± 3.79	24.72 ± 3.57	21.68 ± 2.95
	治疗后		18.77 ± 1.98 <sup>1)</sup>	8.64 ± 1.16 <sup>1)</sup>	9.81 ± 0.85 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	70	27.07 ± 3.84	24.31 ± 3.62	22.15 ± 3.09
	治疗后		16.15 ± 1.32 <sup>1,2)</sup>	4.53 ± 0.62 <sup>1,2)</sup>	4.22 ± 0.56 <sup>1,2)</sup>

**2.5 两组患者治疗后 PMS 严重程度比较** PMS 严重程度采用等级资料的秩和检验, 观察组 PMS 严重程度轻于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ( $Z = 2.046$ ,  $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 两组患者治疗后 PES 严重程度比较  
Table 5 Comparison of severity of PES between two groups after treatment 例

组别	例数	KI	轻	中	重
对照	69	21	37	10	1
观察	70	35	29	6	0

**2.6 两组患者治疗前后 MENQOL 评分比较** 与治疗前相比较, 两组患者 MENQOL 量表各个维度评分

表 2 两组患者治疗后抑郁症疗效比较

Table 2 Comparison of effect on depression between two groups 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	69	33	20	11	5
观察	70	46	19	4	1

采用等级资料的秩和检验, 观察组抑郁程度轻于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ( $Z = 2.157$ ,  $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者治疗后抑郁程度比较

Table 3 Comparison of degree of depression between two groups after treatment 例

组别	例数	无抑郁	轻	中	重
对照	69	34	27	7	1
观察	70	48	17	5	0

**2.4 两组患者治疗前后 HAMA, KI 和肝郁脾虚证评分比较** 与治疗前相比较, 两组患者 HAMA, KI 和肝郁脾虚证评分均明显下降 ( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组上述指标评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

和 MENQOL 总分均明显下降 ( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组 MENQOL 总分, 血管舒缩症状、心理症状 2 个因子评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其他 2 个维度评分与对照组比较, 无统计学差异, 见表 6。

**2.7 两组患者治疗前后 5-HT, BDNF, IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平情况变化比较** 与治疗前相比较, 两组患者 5-HT, BDNF 水平均显著升高 ( $P < 0.01$ ), IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平均明显下降 ( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组 5-HT, BDNF 水平均较对照组升高 ( $P < 0.01$ ), TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平均较对照组降低, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 7。

**2.8 两组患者治疗期间安全性比较** 对照组 TESS

表 6 两组患者治疗前后 MENQOL 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of scores of MENQOL between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

分

组别	时间	例数	血管舒缩症状	性生活情况	心理症状	生理症状	MENQOL 总分
对照	治疗前	69	4.98 ± 0.79	3.52 ± 0.49	3.11 ± 0.46	3.32 ± 0.53	3.75 ± 0.58
	治疗后		3.25 ± 0.64 <sup>1)</sup>	2.91 ± 0.41 <sup>1)</sup>	2.44 ± 0.35 <sup>1)</sup>	2.53 ± 0.46 <sup>1)</sup>	2.61 ± 0.39 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	70	4.95 ± 0.76	3.57 ± 0.51	4.16 ± 0.53	3.37 ± 0.51	3.79 ± 0.54
	治疗后		2.47 ± 0.38 <sup>1,2)</sup>	2.84 ± 0.35 <sup>1)</sup>	1.84 ± 0.27 <sup>1,2)</sup>	2.44 ± 0.30 <sup>1)</sup>	2.36 ± 0.29 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 7 两组患者治疗前后 5-HT, BDNF, IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平情况变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 7 Comparison of levels of 5-HT, BDNF, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

ng · L<sup>-1</sup>

组别	时间	例数	5-HT	BDNF	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
对照	治疗前	69	23.08 ± 3.19	13.02 ± 2.15	18.69 ± 2.53	24.78 ± 3.51
	治疗后		30.47 ± 4.85 <sup>1)</sup>	17.41 ± 3.26 <sup>1)</sup>	15.24 ± 1.78 <sup>1)</sup>	17.15 ± 2.43 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	70	23.22 ± 3.43	12.85 ± 2.23	18.56 ± 2.49	24.65 ± 3.59
	治疗后		35.76 ± 5.65 <sup>1,2)</sup>	20.74 ± 3.48 <sup>1,2)</sup>	11.95 ± 1.48 <sup>1,2)</sup>	14.36 ± 1.56 <sup>1,2)</sup>

评分(11.18 ± 2.04)分,高于观察组的(4.68 ± 1.15)分,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

我国 PMS 患者的抑郁、焦虑等精神神经症状表现突出,是导致患者就诊的主要原因之一,且抑郁症状的出现放大了 PMS 其他症状,因此要积极进行干预<sup>[3]</sup>。中医认为 PMS 的抑郁症状病机关键在于肝气郁滞,肝失疏泄,条达失常,气机逆乱,情志抑郁,因此,治疗采用疏肝解郁之法<sup>[14]</sup>。张倩倩等<sup>[15]</sup>的调查显示 PMS 患者以肾虚为主,其中有抑郁倾向者占 70%,此类患者中 68.83% 兼有肝郁。木郁乘土,脾虚湿滞,肝郁脾虚,气血生化乏源,精血不足,加重冲任虚损,气精不足,心神失养而不宁,也可出现情志障碍,使病情变得难治<sup>[16]</sup>。陈锦黎教授也认为 PMS 患者气血有赖脾胃功能,PMS 转否为泰的关键要靠脾胃升降之枢纽正常,临床采用半夏泻心汤加减治疗 PMS 以降乾升坤、转否为泰<sup>[17]</sup>。

半夏泻心汤加减中法半夏燥湿化痰、消痞降气为君药,黄连片、黄芩片苦寒降泄除郁热为臣药,党参片健脾益气、养血生津,麸炒白术健脾益气、化湿和中,大枣补中益气、养血安神,北柴胡疏肝解郁,白芍柔肝平肝、养血调经,刺五加益气健脾、补肾安神,合欢花解郁安神,甘草片健脾益气、调和诸药,均为佐药;诸药合用能疏解肝郁,健脾补肾,益气养血,寒热平调之功<sup>[18]</sup>。前期的研究表明半夏泻心汤可通过多种机制抗抑郁和调节脾虚机体<sup>[5,7-9]</sup>。北柴胡是中医治疗抑郁症和焦虑症常用药物,其化学成分柴胡总皂苷是抗抑郁的主要物质,除此之外北柴胡

还有免疫调节、抗炎、抗肿瘤、退热等作用<sup>[19]</sup>。白芍的活性物质芍药苷具有镇静、抗抑郁作用,能保护神经元,减少神经细胞凋亡,调节神经因子及提高脑耐缺氧缺血能力,起到治疗神经精神疾病的作用<sup>[20]</sup>。刺五加含五加苷、三萜、多糖、黄酮等多种活性物质,具有镇静、改善睡眠、抗抑郁、增强学习记忆等多种效应<sup>[21]</sup>。

本组资料显示治疗后观察组 HAMD-17 和 SDS 评分均低于对照组,观察组抑郁症状效优于对照组,观察组抑郁程度轻于对照组,提示了在常规西药治疗的基础上,内服半夏泻心汤加减可进一步的改善了 PMS 患者抑郁症状,减轻了抑郁程度,临床疗效优于单纯的西医治疗。治疗后观察组 KI 评分低于对照组,观察组 PMS 严重程度轻于对照组,可见,随着抑郁症状的减轻,围绝经期症状也得以缓解,并且治疗后观察组 HAMA 和肝郁脾虚证评分均下降,提示了内服半夏泻心汤加减减轻了焦虑和中医证候。MENQOL 是评价 PMS 患者专用生活质量量表,具有较好的信度和效度,能较全面、客观的反映 PMS 患者生活质量情况<sup>[13]</sup>。本组资料显示治疗后观察组患者血管舒缩症状和心理症状 2 个维度评分和 MENQOL 总分均低于对照组,提示了内服半夏泻心汤加减能明显控制 PMS 的血管舒缩症状和心理症状,提高患者的生活质量。

PMS 非常复杂,HPA, HPO 功能失调影响单胺类神经递质合成和代谢,其中 5-HT 是目前研究认为导致抑郁的最主要的单胺类神经递质,其水平下降出现抑郁、焦虑、情绪波动等症状<sup>[3,14]</sup>。PMS 抑郁

症患者因免疫激活,使促炎因子的表达增强,如 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 后者可抑制单胺类神经递质合成,并影响 HPA, 从而产生抑郁,因此,监测这些促炎因子,可对抑郁症患者病情发展及预后进行评价<sup>[14]</sup>。本组资料显示治疗后观察组 5-HT, BDNF 水平均高于对照组, IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组,提示了内服半夏泻心汤加减能抑制促炎因子,增加 5-HT, BDNF 表达,从而具有抗抑郁作用。

现代医学常采用 5-HT 再摄取抑制剂,如帕罗西汀等治疗抑郁,但仍然有诸多不良反应,特别是在胃肠道方面的反应。本组资料显示,治疗后观察组的 TESS 评分明显低于对照组,提示了内服半夏泻心汤加减还能减轻不良反应,安全性能好。

综上,在常规西医治疗的基础上,内服半夏泻心汤加减治疗围绝经期抑郁症,能减轻 PMS 严重程度,改善抑郁、焦虑等症状,提高患者生活质量,并能抑制促炎因子,增加 5-HT, BDNF 表达,且安全性好。

#### [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] 金勤,黄铖,花琪,等. 更年期门诊妇女绝经综合征与抑郁症状相关性的初步研究[J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38(6):441-447.

[3] 司夏樱,岳秀宁,王昕,等. 舒肝解郁胶囊联合重复经颅磁刺激治疗对围绝经期抑郁神经内分泌功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(1):163-168.

[4] 王旭东,乔明琦,张樟进,等. 中医药治疗抑郁症的研究进展[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(1):93-96.

[5] 李志强,常红娟. 半夏泻心汤抗抑郁作用实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(4):280-282.

[6] 孙辉,李锦绣. 半夏泻心汤合并帕罗西汀治疗女性躯体形式障碍对照研究[J]. 精神医学杂志,2014,27(2):128-130.

[7] 潘嘉,宁楠,黄利,等. 半夏泻心汤对肝郁模型大鼠 cAMP, PKA 水平以及单胺类神经递质的影响[J]. 中药与临床,2018,9(4):32-35.

[8] 宁楠,黄利,刘洁,等. 半夏泻心汤对肝郁模型大鼠行为活动的影响[J]. 中药药理与临床,2017,33(3):11-13.

[9] 张吉仲,李利民,黄利,等. 半夏泻心汤及其拆方对脾虚大鼠下丘脑中多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺的影响[J]. 华西药学杂志,2014,29(3):286-288.

[10] 中华医学会. 临床诊疗指南-妇产科学分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:31-33.

[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-西医疾病部分[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:293-299.

[13] 杨洪艳,成芳平,王小云,等. 绝经期生存质量量表中文版本的临床应用与评价[J]. 中华流行病学杂志,2005,26(1):47-50.

[14] 王贵贤,常麦会,李庆丽,等. 舒肝颗粒治疗围绝经期肝郁气滞型抑郁症的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(6):114-119.

[15] 张倩倩,黄文玲,魏爱平. 围绝经期综合征合并抑郁倾向患者中医证候学特点调查[J]. 中医药导报,2018,24(22):74-76,83.

[16] 孙占玲,金亚蓓,项洪艳,等. 穴位埋线治疗肾虚肝郁证围绝经期轻度抑郁患者临床观察[J]. 中国针灸,2015,35(5):443-446.

[17] 罗晓杰,陈锦黎. 陈锦黎教授治疗围绝经期综合征经验[J]. 湖南中医杂志,2013,29(6):26-27.

[18] 李玉凤,张碧严,赖芸,等. 半夏泻心汤对氟尿嘧啶致腹泻小鼠模型肠道免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(23):180-184.

[19] 颜美玲,杨柳,侯阿娇,等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2018,35(5):103-109.

[20] 杨丽梅,岳广欣. 白芍总苷及其神经精神药理作用研究概况[J]. 河北中医,2017,39(4):614-618.

[21] 周蕾,王梦楠,朱霄,等. 刺五加对中枢神经系统的活性成分、药理作用及临床应用[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(8):961-964.

[责任编辑 何希荣]