

· 理论探讨 ·

围绝经期女性情志异常机理探究※

● 胡 柳^{1,2,3} 王 森^{1,2,3} 卓泽伟^{1,2,3} 梁文娜^{1,2,3}▲

摘 要 为探讨围绝经期女性情志异常中、西医发病机理,通过整理近五年相关研究文献,发现围绝经期女性情志异常主要包括抑郁和焦虑两方面,正气亏虚、脏腑失调是引起围绝经期情志异常的中医基本病机;长期慢性应激、HPA 轴过度激活、内分泌三大轴系调节紊乱引起免疫系统炎症因子过度激活等共同作用于中枢神经海马是引起围绝经期情绪异常的主要病理改变,其中 HPA 轴过度激活是基础和关键。

关键词 围绝经期;情志异常;正气亏虚;下丘脑-垂体-腺轴

围绝经期旧称更年期,是围绕女性绝经前后的一段时期,1996 年世界卫生组织重新定义该时期为:包括接近绝经前出现与绝经有关的内分泌、生物学和临床特征起,至绝经后也就是末次月经后连续一年的一段时间^[1]。妇女绝经前后出现性激素波动或减少所致的一系列躯体及精神心理症状候群,现被称为绝经综合征(menopausal syndrome, MPS),该症候群包括精神、心理、神经、内分泌和代谢失衡等一系列躯体及精神心理症状如皮肤潮红发热、出汗、情绪低落、烦躁易怒和焦虑不安等。其中情绪异常主要包括抑郁和焦虑。与生育期相比,绝经过渡及以后是新发抑郁、焦虑症状的易感阶

段^[2],焦虑情绪往往伴随着其它异常情绪出现,如抑郁症的早期多出现焦虑行为^[3]。本文从围绝经期生理特性入手,就绝经前后女性情志异常产生的机理做简要探讨。

1 中医对围绝经期情志异常的认识

中医认为五脏是情志活动的内在基础,《类经》中曾记载:“阳衰则阴乘之,故多忧而悲”,抑郁情绪相关病机研究发现其病机与阳虚、升发无力有关。《素问·阴阳应象大论》有言:“人有五脏化五气,以生喜怒悲忧恐”。五脏虚衰时,容易导致抑郁情绪的产生,在《圣济总录》的虚劳门中,就提出了“五脏气不足,发毛落,悲伤喜忘”

的观点,抑郁情绪在本质上属“虚”,五脏阳气不足是其重要的病理基础^[4]。除了与脏腑阴阳虚衰密切相关之外,围绝经期女性也有任脉亏虚的病机,任脉主胞胎,起于胞中,是奇经八脉之一,总任一身之阴经,具有调节全身诸阴经经气的作用,有研究发现用调任安神针刺法可以调节任脉,有减轻围绝经期抑郁症患者的抑郁程度,改善围绝经期的一系列症状的效果^[5]。

1.1 心肾亏虚与围绝经期情志异常的关系 王子瑜教授认为根本原因在于肾气亏虚。只有肾的精充气盛,脏腑气血才能发挥正常的生理效应。同时肾阴不足最易影响肝脏,若肾阴亏损,水不涵木,肝失所养,易出现肝肾阴虚表现,甚或是肝阳上亢的证候^[6]。肾气渐衰,肾精渐亏,日久累及肾阳,加上肾阴虚无以生血,心神失养,心肾不交,在整个过程的某些阶段都有发生情志异常的风险。经云:“肾为欠、为嚏,又肾病者,善伸、数欠、颜黑。盖五志生火,动心关心

※基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81774209、No. 81673882);福建中医药大学校管课题(No. X2016019)

▲通讯作者 梁文娜,女,副教授。研究方向:围绝经期综合征。E-mail:105265301@qq.com

• 作者单位 1. 福建中医药大学中医证研究基地(福建 福州 350122);2. 福建省 2011 中医健康管理协同创新中心(福建 福州 350122);3. 福建省中医健康状态辨识重点实验室(福建 福州 350122)

……”,肾水不足,不能上济心阳^[7],所谓“神有余则笑不休,神不足则悲,故可见喜怒不定”,心阳不足,心神恍惚,也是情绪不稳重要病机。

周明镜在绝经前后诸证中医证型与性激素相关性的临床研究发现阴虚火旺、心肾不交及肾阴虚三型为绝经前后诸证最常见证型,其共同病机是肾阴亏虚。肾阴不足,不能上济心火,同时肾阴久亏,不能滋养肝脏,肝失柔养,阳失潜藏,最易引发烦躁易怒、焦虑等情绪症状^[8]。此外,也有学者认为在不同阶段的病变部位及病理机制各有侧重。初期的病机主要是肝血不足、气血失和,后期的病机才主要是肾精亏虚^[9]。

1.2 肾虚肝郁与围绝经期情志异常的关系 王秀云教授认为本病病机主要是肾虚肝郁,而肝肾阴虚、肝气郁结、心脾血虚及脾肾阳虚是临床主要证型^[10]。女性在绝经前后,肾气渐衰,继而出现肾阴不足,燥热偏盛,阴虚火旺等上实下虚之症,脏腑阴阳失衡。有学者认为“天癸竭,肾气虚衰”与“卵巢功能衰退及雌激素水平低落”理论具有一致性,通过补肾疏肝法可以调节脑部神经递质,改善患者下丘脑-垂体-卵巢轴的功能,进而纠正内分泌失调。

《丹溪心法》有言“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉。故人身诸病,多生于郁”,研究发现抑郁症在肝郁体质人群的出现率比非肝郁体质的人群要高,肝郁体质比平和体质更容易患重度忧郁症^[11]。王珊珊在围绝经期患者焦虑抑郁情绪的临床分析发现肝郁患者有兼杂心和胆的主要与抑郁有关,且与心显著相关,肝郁患者兼杂阴虚、气虚的主要与焦虑有

关,其中与阳虚显著相关^[12]。此外,“精血同源”,肝血的生成以及正常疏泄受到肾精亏虚的影响,肝气郁结,进而影响情志,出现失眠、烦躁易怒、焦虑抑郁等情志症状。清代医家高鼓峰的滋水清肝饮全方以六味地黄丸滋补肝肾之阴,和之柴胡疏肝解郁,目的使肾水得以涵木,肝气调达,现代研究发现此方可以升调下丘脑中 5-羟色胺含量,预防围绝经期抑郁症^[13]。

1.3 精髓失养与围绝经期情志异常的关系 肾主骨生髓,通脑藏志,围绝经期妇女肾精亏虚,脑髓化生不足,髓海失充,精神意识功能受损,也可出现抑郁焦虑、感情淡漠等情志疾病^[14]。夏桂成教授总结其病理变化主要反映在心(脑)一肾一子宫生殖轴紊乱,而根本在肾^[15]。也有学者根据“肾主骨生髓”“脑为髓海”提出了“肾脑相济”理论,认为围绝经期情志变化和脑密切相关,围绝经期妇女肾精不足、髓海空虚是导致情志异常的重要原因^[16]。

1.4 痰阻血瘀与围绝经期情志异常的关系 围绝经期情志病的病因病机错综复杂,肾虚是发病基础,疾病过程中也常兼见心脾两虚,气郁痰瘀等多种病理改变^[17],病之初虽多是肾精亏虚、肝气郁结,但郁久生痰,久病入络,瘀血痰浊阻滞经络,闭塞神窍,神明被扰也会增加抑郁焦虑、失眠健忘等症状的程度。

所谓“怒伤肝,喜伤心,思伤脾,忧伤肺,恐伤肾”,绝经前后妇女五脏渐亏,更易受七情干扰。张子和有言:“妇人经血,终于七七之数,数外暴下,经曰火主暴速,亦因暴喜暴怒,忧急惊恐所致然也”,情绪异常反过来也会引起更年期妇女月经紊乱以及加重情志症状。

2 西医对围绝经期情志异常的认识

围绝经期性激素的减少能直接和间接影响下丘脑-垂体-腺轴系的反馈调节,进而影响海马对下丘脑-垂体轴系的负反馈调节,同时下丘脑-垂体轴系的改变也能影响海马的结构与功能,共同导致人体神经-内分泌-免疫调节系统的改变,这些环节都能影响人体的情绪稳定。

2.1 下丘脑-垂体-腺轴系紊乱与围绝经期情志异常的关系

2.1.1 下丘脑-垂体-性腺轴(HPO)紊乱与围绝经期情志异常的关系 有研究认为绝经过渡期的确能增加女性患抑郁的风险,多米诺假说认为其原因可能是与低雌激素相关的血管舒缩症状导致的睡眠紊乱,而并非低雌激素和血管舒缩症状的直接作用,与此有关的研究表明,雌激素治疗能通过改善睡眠质量来改善情绪,改善认知功能^[18]。此外,围绝经期女性雌激素分泌减少,使得其对下丘脑和垂体抑制作用减弱,在此基础上,与下丘脑-垂体其他轴系、单胺类神经递质、炎症因子、褪黑素和神经营养因子等相互作用都可能诱使抑郁症的发生、发展^[19]。近年来有研究通过激素测定的方法得出结论,围绝经期抑郁的发生发展与性激素水平绝对值变化无关,而与雌激素水平、卵泡刺激素水平波动程度有关^[20]。此外,雌激素对不同年龄阶段抑郁小鼠的治疗效果不同,只有在较轻年龄和激素下降的早期,雌激素对抑郁的治疗才比较明显^[21]。而在围绝经期妇女易感的慢性疾病如子宫内膜癌等妇科恶性肿瘤,其诊治过程也易诱发抑郁症^[22]。

2.1.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 紊乱与围绝经期情志异常的关系 生活中小应激事件时常发生, 多数人可以通过机体自身调节来维持健康, 而这一自身调节最重要的机制就是激活 HPA 轴引起的负反馈调节。应激引起高分泌的糖皮质激素可以激活糖皮质激素受体 (GR), 刺激海马负反馈调控 HPA 轴, 减少糖皮质激素 (GC) 的分泌。若 HPA 轴持续激活, 则可以出现 GC 长期分泌增多, 使得 GR 处于持续过度激活状态, 长期 GR 过度激活会减弱海马对 HPA 轴的负反馈调节并损伤海马, 同时由于对 HPA 轴的抑制作用减弱, HPA 轴更加亢奋, 由此造成的 GC 分泌进一步持续, 加重海马损伤, 造成恶性循环^[23]。

除了 GC 表达失衡, 许多肽类物质也可以调控 HPA 轴, 如 β -EP 和神经肽 Y, 研究发现, 在 HPA 轴过度表达的同时, β -EP 也被激发以抑制 HPA 轴功能紊乱, 与此同时 β -EP 也能减少体液循环中 ACTH 及 CORT 含量^[24]。神经肽 Y 则可以通过改善 HPA 轴最主要的调控部位下丘脑室旁核 (PVN) 的 GR 表达以及维持 ACTH 和 CORT 的激素水平来发挥抗抑郁作用^[25]。

5-HT 是与海马功能密切相关的神经递质之一, 可以通过 GR 和盐皮质激素受体 (MR) 来调节。有相关的动物实验表明, 围绝经期抑郁大鼠下丘脑 5-HT 含量有显著降低^[26], 5-HT 耗竭剂能加重抑郁症状, 且与抑郁症状严重成正比, HPA 轴与 5-HT 在抑郁的发病过程中相互作用可以增加抑郁程度。

2.1.3 下丘脑-垂体-甲状腺轴 (HPT) 紊乱与围绝经期情志异常的关系 有研究显示, 大部分抑郁症患者都有出现下丘脑-垂体-

甲状腺轴 (HPT) 的异常, 最终导致甲状腺激素水平过低, 出现记忆力减退、反应迟钝、精神焦虑和抑郁等症状^[27]。另一方面, 也有相关研究表明围绝经期甲状腺功能减退症女性更易出现抑郁和焦虑, 并且其抑郁和焦虑的程度与甲状腺激素水平有关。其机理可能是甲状腺激素可以调节相关基因表达和影响细胞内信号通路和神经递质系统, 如多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺系统等^[28]。

2.2 海马损伤与围绝经期情志异常的关系 海马是人体应激反应的重要脑区, 是下丘脑-垂体-腺轴系的中枢神经, 其主要机制是作为下丘脑的高级神经中枢, 通过控制 HPA 轴在应激状态下的反应, 对下丘脑-垂体-腺轴系产生负反馈调节作用, 保护机体免受应激损伤。除了 HPA 轴过度亢进对海马的损伤外, 凡是可以影响海马神经再生以及海马神经凋亡增加的因素都可能诱发情绪异常。

长期 HPA 轴亢奋, GR 过度激活会损伤海马, 其原因之一就是 GR 能介导神经再生, 增加小鼠 GR 会阻碍 HPA 轴反馈, 使小鼠海马神经元再生减少从而诱发抑郁^[29]。此外, 与海马神经元细胞凋亡密切的是 Bcl-2 蛋白, Bcl-2 基因及其表达蛋白可以抑制多种组织细胞的凋亡, 尤其对神经元具有类似神经营养因保护作用^[30], 在治疗方面, 下调海马组织 Bax mRNA 的表达以及上调 Bcl-2 mRNA 的表达可以减少海马神经元细胞凋亡治疗抑郁症。很多研究已经证实慢性应激可以导致大鼠的抑郁样行为, 而关于其机理, 普遍认为是慢性应激损伤了海马的结构和功能, 包括树突萎缩, 降低海马脑源性神经生长因子的水平, 使神经再生减少^[31]等等,

进而导致现焦虑和抑郁的发生。与之对应, 有学者发现如果给予丰富环境, 即改变压力环境, 则可以增加海马的神经发生, 减轻焦虑和抑郁样行为^[32]。

2.3 免疫系统过度激活与围绝经期情志异常的关系 长期慢性应激除了能激活 HPA 轴, 损伤海马, 还能激活外周及中枢免疫系统, 使得大量炎性介质释放, 通过与神经系统、神经内分泌系统的相互作用可以影响人体情绪调节, 其中细胞因子是主要机制之一。

有学者认为细胞因子的作用主要通过凋亡、应激、代谢紊乱等机制影响神经内分泌系统单胺类神经递质的合成和代谢。比如促炎因子可以穿过血脑屏障与中枢神经元细胞因子受体结合, 由此造成海马和下丘脑 5-HT 等神经递质的异常, 或者是直接通过激活 JAK-STAT 通路、P38MAPK 通路等信号通路, 导致色氨酸合成减少, 这些都可诱导焦虑抑郁的发生^[33]。此外, 过度的炎症反应也可以使生长因子生成减少, 神经营养作用降低, 损伤情感中枢的神经可塑性, 影响多巴胺的合成、释放与重摄取, 促进谷氨酸释放和抑制其重摄取, 引发抑郁症状^[34]。

3 小结

围绝经期女性卵巢功能减退, 性激素分泌减少是发生该时期情绪改变的生理基础, 而长期外界慢性应激是重要诱因, 主要通过影响下丘脑-垂体-腺轴系的反馈调节, 直接或间接影响海马本身的结构与功能, 影响海马对下丘脑-垂体轴系的负反馈调节, 甚至是免疫系统的调节, 相互作用, 共同导致人体神经-内分泌-免疫调节系统的改变, 每个环节的改变都有可

能影响人体的情绪稳定。

而 HPA 轴过度激活是造成围绝经期情绪异常女性下丘脑-垂体轴系调节紊乱的基础和关键,扭转 HPA 轴亢奋,减少海马损伤是目前研究的一大热点,如减少体液循环中 ACTH 及 CORT 含量的 β -EP,调控海马 GC 表达,维持 ACTH 和 CORT 激素水平的神经肽 Y。而在相关的中医机制研究中,有学者提出补肾药可以明显减轻围绝经期情绪异常 HPA 轴中枢海马的损伤^[35],也有相关的理论构想,认为 HPA 轴亢进相当于中医的肾阴虚,HPA 轴抑制相当于肾阳虚^[23],无独有偶,这些都是围绕 HPA 轴和海马损伤进行。可见,HPA 轴的调节功能和海马的结构与功能是围绝经期情绪异常研究中中西医结合的关键交汇点,也将依旧是中西医互参,深入研究的重要切入点。

参考文献

- [1] Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Work + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1159-1168.
- [2] 范燕燕. 卵巢功能衰退过程中抑郁和焦虑症状的研究[D]. 北京协和医学院, 2012.
- [3] 余庆, 蒋雪, 李琴. 焦虑模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴高反应性与糖皮质激素受体蛋白表达降低相关[J]. 第三军医大学学报, 2017, (3): 1-5.
- [4] 田青, 包祖晓. 抑郁情绪的中医认识[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(9): 1360-1362.
- [5] 孙远征, 陶静. 调任安神法针刺治疗围绝经期抑郁症临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(6): 537-539.
- [6] 赵聪伶. 王子瑜教授治疗围绝经期综合征肝肾阴虚证临床经验[J]. 河北中医, 2017, 39(7): 983-984+1015.
- [7] 朱玲. 中医药治疗绝经综合症的文献研

究[D]. 北京中医药大学, 2014.

- [8] 周明镜. 绝经前后诸证中医证型与性激素相关性的临床研究[D]. 南京中医药大学, 2014.
- [9] 林禹舜, 刘忠杰, 王丽彦. 围绝经期抑郁症中西医研究进展[J]. 现代中医临床, 2014, 21(1): 57-60.
- [10] 李艳石. 王秀云教授治疗绝经前后诸证经验[J]. 中医药通报, 2013, 12(1): 28+36.
- [11] 李静, 李丹, 雷升, 等. 围绝经期抑郁症发病与体质相关性的针刺实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 781-783.
- [12] 王珊珊. 围绝经期综合征患者焦虑抑郁情绪与肝郁的相关性研究[D]. 福建中医药大学, 2014.
- [13] 孙艳明. 滋水清肝饮加减治疗围绝经期综合征相关情绪障碍的临床观察[J]. 天津中医药, 2013, 30(11): 660-662.
- [14] 刘欢, 范丽娟, 丛慧芳. 丛慧芳从肝郁肾虚论治围绝经期抑郁症经验[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(12): 1184.
- [15] 张慧珍, 山书玲, 赵纯. 四二五合方合甘麦大枣汤治疗围绝经期抑郁症临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(9): 1256-1257+1296.
- [16] 蒋希荣, 任路, 毛亮. 以“肾脑相济”理论为指导的电针疗法对围绝经期抑郁模型大鼠行为学及下丘脑-垂体-肾上腺影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1752-1754.
- [17] 洪燕珠, 李丽丽, 周海虹, 等. 柴郁地仙方治疗围绝经期抑郁体会[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(2): 265-266.
- [18] Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, et al. Efficacy of estradiol in peri-menopausal depression; so much promise and so few answers[J]. Depression and Anxiety, 2015, 32(8): 539-549.
- [19] 蒋希荣, 任路, 李春日. 电针对围绝经期抑郁症大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42(1): 45-49.
- [20] 杨巧妹, 宋岩峰. 围绝经期抑郁症与雌激素替代治疗[J]. 医学综述, 2013, 19(2): 303-305.
- [21] 陈姣, 楚世峰, 陈乃宏. 糖皮质激素与抑郁发病相关机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(11): 1493-1495.
- [22] Moseholm E, Rydahl-Hansen S, Over-

- gaard D, et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in the diagnostic phase of suspected cancer and the influence of diagnosis[J]. Health and Quality of Life Outcomes, 2016, 14(1): 1-12.
- [23] 贺文彬, 张俊龙, 陈乃宏. 基于海马-HPA 轴负反馈调控机制对中医肾脑关系的理论分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3426-3428.
- [24] 蒋希荣, 任路. 电针疗法对围绝经期抑郁模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及 β -内啡肽的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1923-1925.
- [25] 王兴国. 下丘脑 NPY 在慢性应激诱发抑郁中的作用[D]. 南昌大学, 2013.
- [26] 孔楠楠. 针刺对围绝经期抑郁模型大鼠下丘脑单胺类神经递质的影响[D]. 山东中医药大学, 2013.
- [27] 杨印杭, 孙龙, 刘庆明. 抑郁症患者神经内分泌与临床特征的相关性[J]. 中国健康心理学杂志, 2015, 23(6): 814-816.
- [28] 宁宁, 郑向红, 封毅毅, 等. 围绝经期甲状腺功能减退症患者焦虑及抑郁情绪的临床研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(12): 1308-1310.
- [29] 徐畅, 周佳琦, 卜舒扬, 等. 海马神经元再生与抑郁症[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(11): 1043-1044.
- [30] 王戈, 任路, 贾连群. 电针对围绝经期抑郁症大鼠海马 Bel-2 和 Bax 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(6): 838-840.
- [31] 富文俊, 曹国平, 富丽俊. 慢性应激神经可塑性调控机制研究进展及逍遥散的调控作用探讨[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4384-4387.
- [32] 李阔, 王丽轩, 姬春雪, 等. 丰富环境对慢性应激大鼠情绪和行为及 HPA 轴活性和皮质激素受体表达的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(23): 3607-3612.
- [33] 李晓娟, 刘群, 马庆宇, 等. 焦虑症引起免疫系统异常机制及中医药研究探讨[J]. 中华中医药志, 2016, 31(12): 5171-5174.
- [34] 彭云丽, 王雯英, 蒋春雷, 等. 应激诱发抑郁症的细胞因子机制研究进展[J]. 生理学报, 2013, 65(2): 229-236.
- [35] 侯小艳. 孟安琪教授从肾脑论治围绝经期抑郁症[D]. 辽宁中医药大学, 2013.

(收稿日期: 2017-09-15)

(本文编辑: 金冠羽)