

围绝经期综合征阴虚证与神经递质相关性研究[※]

● 闵莉 林雪娟 俞洁 刘弘文 杜含光 李灿东[▲]

摘要 目的:探讨围绝经期综合征阴虚证及其兼杂证素与神经递质的相关性。方法:运用证素辨证的方法,将253例围绝经期综合征患者阴虚积分 ≥ 70 的纳入阴虚组,积分 < 70 的纳入非阴虚组,从单胺类(DA、NE、5-HT)和肽类(β -EP)的神经递质水平探讨其与围绝经期综合征阴虚证及其兼夹证素的相关性。结果:围绝经期综合征阴虚组的5-HT水平显著低于非阴虚组($P < 0.05$),肾证素积分与DA呈正相关,与5-HT呈负相关($P < 0.05$);热证素积分与 β -EP、NE呈负相关($P < 0.05$);湿证素积分与5-HT呈负相关性($P < 0.05$);阳亢证素积分与5-HT呈显著负相关($P < 0.01$);血虚证素积分与5-HT呈负相关($P < 0.05$)。结论:神经递质水平的变化可能是围绝经期综合征阴虚证出现的生物学基础。

关键词 围绝经期综合征 阴虚证 神经递质

围绝经期综合征(perimenopausal period syndrome, PPS),是指妇女在绝经前后,由于神经内分泌活动发生变化,引起卵巢功能减退,雌激素分泌量减少甚至消失所导致的以植物神经系统功能紊乱为主,并伴有神经心理症状的一组临床综合症候群。报道证实^[1-3],在本病的发生、发展过程中,中枢神经递质的变化又可以影响激素水平的变化及临床症状的表达。女性为阴柔之体,自月经初潮始,经、带、胎、产无不耗伤阴血,因而机体易于处于一种阴血不足的生理病理状态。当阴不足以制阳时,虚火顿生就会产生一系列的病理表现。王秋梅等^[4]认为本病临床上以肾阴虚型最为常见。肾阴亏虚,阴血不能涵养心肝,因而心肝之火偏亢,故出现烘热汗出、烦躁易怒、头晕耳鸣、手足心热等症状。阮豪骥等^[5]通过滋阴补肾法治疗围绝经期肾阴虚证,对雌激素水平有显著的影响。由此可见,阴虚证是围绝经期综合征的常见临床

证型,阴虚是围绝经期综合征重要的病理因素之一。

1 资料和方法

1.1 研究对象 将2013年1月至2014年9月福建省第二人民医院、晋江市中医院和福建省立医院妇科门诊的253例围绝经期综合征患者作为观察对象,阴虚积分 ≥ 70 的纳入阴虚组,积分 < 70 的纳入非阴虚组,其中阴虚组患者140例,年龄从40~55岁,平均年龄为 46.98 ± 4.360 岁;非阴虚组患者113例,年龄从40~55岁,平均年龄为 47.39 ± 4.231 岁。两组平均年龄的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照全国医药高等院校《妇产科学》第六版教材^[6]:①年龄在40~55周岁的女性;②月经失调3个月以上或闭经3个月~1年者;③临床出现不同程度的血管舒缩症状,如潮热、汗出等。以改良Kupperman法作为症状的评分标准,围绝经期综合征的诊断标准以6分为界,分值越高,症状程度愈重。

1.2.2 中医证素诊断标准 为了使辨证避免主观因素的干扰,使得临床数据更具客观性,本次研究参照朱文锋^[7]的《证素辨证学》采用证素辨证的方法,通过

※基金项目 国家自然科学基金(No. 81173203)

▲通讯作者 李灿东,男,医学博士,教授,博士研究生导师。中华中医药学会中医诊断学分会主任委员,世界中医药学会联合会健康管理分会会长;国家级“百千万人才工程”人选,“国家有突出贡献中青年专家。E-mail: fzyled@126.com

●作者单位 福建中医药大学中医学院(350108)

衡量诊断中四诊信息的权重,以加权阈值法来进行计算并确定病理证素。

1.3 纳入标准 ①符合围绝经期综合证的西医学诊断标准及根据证素诊断标准计算所确定的阴虚组的患者;②未经过雌、孕激素替代治疗者;③签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①近3个月使用过性激素药物者及临床证明有效的中医方药治疗者;②疑有或患有乳腺肿瘤者;③不能确诊的阴道不规则流血未治愈者;④双侧卵巢切除、卵巢功能早衰者和卵巢器质性病变者;⑤兼有肝、肾、心血管和造血系统等严重原发性疾病者;⑥精神病患者。

1.5 四诊资料的采集 采用统一的四诊信息采集表,由2名经过专门培训的研究者按统一的标准进行采集,并做好记录。采用证素辨证的方法,以各症状要素积分和阈值法确定证候及各个辨证要素的权重。根据临床采集症状的轻重程度,选取中等程度作为标准,若该症状超过标准,则将其定量诊断值乘以1.5,若该症状低于标准,则乘以0.7。加权后证素的贡献度之和 < 70,则归入0级,说明基本无该证素病理变化;70 ≤ 积分 < 100,则归入1级,说明存在该证素轻度的病理变化;100 ≤ 积分 < 150,则归入2级,说明存在该证素中度的

病理变化;积分 ≥ 150,归入3级,说明存在该证素严重的病理变化。将阴虚积分 ≥ 70 的患者纳入阴虚组。

1.6 指标检测

1.6.1 取材 采集符合标准的患者全血,及时离心(3000rpm · min⁻¹, 15min),取血清,分装于EP管中编号备用。

1.6.2 神经递质的检测 采用酶联接免疫吸附测定(ELISA)法,用ELISA试剂盒(武汉华美公司)检测血浆中5-HT、DA、NE和β-EP含量。具体操作严格参照试剂盒内说明书进行。

1.7 统计学处理 用SPSS 19.0统计软件处理数据;两组或多组计数资料的频数比较,选用χ²检验(Chi-square test);计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示结果,进行相关性分析时,采用等级相关(Spearman法)。P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围绝经期综合征阴虚组与非阴虚组的神经递质比较 将140例阴虚组与113例非阴虚组的5-HT、DA、NE和β-EP的激素水平用成组t检验进行比较,阴虚组的5-HT水平低于非阴虚组(P < 0.05)。见表1。

表1 围绝经期综合征阴虚证与非阴虚证的神经递质比较

组别	DA (ng · mL ⁻¹)	β-EP (pg · mL ⁻¹)	NE (pg · mL ⁻¹)	5-HT (ng · mL ⁻¹)
阴虚	176.42 ± 226.48	5.82 ± 8.42	835.96 ± 888.58	44.38 ± 16.51*
非阴虚	177.08 ± 293.67	5.46 ± 9.25	951.33 ± 919.26	53.14 ± 28.92

注:与非阴虚组比较,*P < 0.05。

2.2 围绝经期综合征阴虚证与神经递质的相关性 将140例围绝经期综合征阴虚证不同兼杂证素积分与神经递质水平用等级相关法进行相关性分析,得出:肾证素积分与

DA水平呈正相关,与5-HT水平呈负相关(P < 0.05);热证素积分与β-EP、NE水平呈负相关(P < 0.05);湿证素积分与5-HT水平呈负相关性(P < 0.05);阳亢证素

积分与5-HT水平呈显著负相关(P < 0.01);血虚证素积分与5-HT水平呈负相关(P < 0.05)。见表2~4。

表2 病位证素与神经递质指标的相关性(n = 140)

神经递质	肝	肾	脾	胞宫
DA	0.103	0.184*	-0.002	0.022
β-EP	-0.018	-0.002	0.080	-0.131
NE	0.053	0.112	0.035	-0.083
5-HT	-0.036	-0.204*	-0.050	0.151

注:* P < 0.05。

表3 实性病性证素与神经递质指标的相关性(n=140)

神经递质	气滞	痰	热	湿	血瘀	阳亢
DA	0.146	0.051	0.030	0.041	0.166	0.062
β-EP	-0.032	-0.035	-0.181*	0.010	-0.032	-0.025
NE	0.015	0.018	-0.200*	-0.011	0.072	0.013
5-HT	0.049	-0.063	-0.092	-0.210*	-0.051	-0.234**

注:* P<0.05; ** P<0.01。

表4 虚性病性证素与神经递质指标相关性(n=140)

神经递质	血虚	气虚	阳虚
DA	0.121	0.156	0.151
β-EP	0.129	0.084	0.076
NE	0.135	0.053	0.108
5-HT	-0.178*	-0.156	-0.085

注:* P<0.05。

3 讨论

《素问·阴阳应象大论》有云“年四十而阴气自半也”，可见，年过四十之后，阴血开始亏少是一种正常的生理病理过程，再加上女性经、带、胎、产过程的阴血耗伤，阴血亏虚就容易引发围绝经期妇女体内的阴阳失衡。临床上围绝经期综合症的病理表现复杂多变，大多存在多个证素的兼夹，很少有单纯的证型。叶慧慈^[8]综合文献报道显示，围绝经期综合症病因病机主要有五个方面：肝肾阴虚证，占25.75%；肾阴虚证，占13.93%；肾阴阳两虚证，占10.28%；心肾不交证，占8.74%；肝气郁结证，占7.61%。

在下丘脑中含有单胺类和肽类神经递质，单胺类神经递质包括5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)等，β-内啡肽(β-EP)属于肽类神经递质。李贺琦等^[9]研究发现围绝经期女性和健康女性相比，神经递质的含量和活性存在差异，且与围绝经期综合症的发生有一定的联系，5-HT水平降低可出现失眠、抑郁、潮热等症状。随着女性年龄的增长，机体逐渐老化，人体内环境平衡被打破，下丘脑——垂体——卵巢轴发生变化，继之可能引起植物神经功能紊乱的一系列症状如潮热汗出、烦躁、抑郁、失眠等症状。有研究表明^[10,11]，5-HT与体温、情绪调节，动机和食欲等有关。另有研究也表明，NE含量过高容易使人情绪激动，且通过刺激体温调节中枢，会引起外周血管扩张，引发潮热。神经内分泌学^[12]已经证实，NE是调节行为和情绪的重要物质。王新斌

等^[13]通过滋肾阴法治疗围绝经期综合征大鼠，可以改善大鼠的体液内分泌功能，其β-EP含量明显升高。有关研究发现^[10]，DA与记忆的改善有关。不仅如此，神经内分泌的相关研究还显示，NE与DA对潮热的发生都有明显的相关性。何宗宝^[14]通过人工造模围绝经期大鼠，取其双侧关元、三阴交等穴位进行试验比较，发现针刺可使其NE、DA、5-HT含量均降低，可见围绝经期综合症与NE、DA、5-HT水平的变化密切相关。徐彩平^[15]用滋肾安更汤治疗肝肾阴虚型PPS，治疗前后对比发现失眠、腰膝酸软、烦躁易怒、头晕、烘热汗出等症状有明显的改善，治疗前DA、NE水平增高，治疗后DA、NE水平下降明显。

本研究从单胺类(DA、NE、5-HT)和肽类(β-EP)的神经递质水平分析了产生围绝经期综合症阴虚证及其兼杂证素的生物学基础，结果提示神经递质水平变化与不同证素特点之间存在密切的联系，神经递质水平的变化可能是围绝经期综合症阴虚证出现的生物学基础。

参考文献

[1]谢实.血清性激素与5-羟色胺在女性围绝经期抑郁患者体内的表达[J].西南军医,2013,1:11-12.
 [2]王华富,蔡宝昌,高钦,等.百合知母汤对自然衰老型围绝经期综合症肾虚证大鼠中枢神经递质含量的影响[J].江西中医学院学报,2009,03:53-55.

(下转第60页)

痰浊瘀滞,以断脂肪肝形成之根本。

自拟化浊降脂茶由决明子、生山楂、化橘红、绿萼梅、红景天、丹参等六味中药组成。方中决明子、生山楂清肝健脾消滞、活血化瘀祛脂,临床研究证实,决明子、山楂对实验性高血脂症大鼠能降低血浆胆固醇、甘油三酯,并降低肝中甘油三酯的含量^[6];橘红化痰散结,理气宽中,《药品化义》:“橘红,辛能横行散结,苦能直行下降,为利气要药。盖治痰须理气,气利痰自愈,故用入肺脾,主一切痰病,功居诸痰药之上”;绿萼梅,疏肝行气,悦脾和胃,《本草纲目拾遗》谓其:“开胃散郁,煮粥食,助清阳之气上升,蒸露点茶,生津止渴,解暑涤烦”;丹参一味,功同四物,活血化瘀通络,现代药理学证明,丹参既能抑制内源性胆固醇的合成^[7],可降低肝中甘油三酯的含量,又能改善微循环和抑制胶原纤维增加,阻断肝纤维化的发生和发展;红景天,益气活血、通脉平喘,《本草纲目》认为红景天具有“祛邪恶气,补诸不足”之功,能调动肌体内一切积极因素,具有补不足、减多余的双向调节作用,有抗缺氧、抗疲劳、增强耐力之功。此方药少量轻,共奏疏肝运脾,化痰宽中,祛瘀消脂之功,对中医辨证为湿热蕴结肝胆、痰浊困阻脾胃、痰瘀互结证的非酒精性脂肪肝均可适用。

当飞利肝宁胶囊是以当药和水飞蓟的提取物配伍制成,具有清热解暑、化湿利胆的作用^[8],是临床常用的护肝药物之一。动物实验证明,当飞利肝宁胶囊可明显降低高血脂脂肪肝大鼠血清 ALT、TG、及 CHO

水平,减轻肝细胞脂肪变性及肝脏炎症反应^[9],兼有解毒保肝和祛脂保肝的作用。

本临床观察显示,化浊降脂茶和当飞利肝宁胶囊联合运用能明显改善患者临床症状、体征,且有修复肝功能和改善血脂代谢的作用,对湿热内蕴型非酒精性单纯性脂肪肝有显著疗效,而且方便服用,易于坚持,值得临床推广。

参考文献

[1]中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[S].临床肝脏病杂志,2010,26(2):121.
 [2]Caldwell S,Argo C.The natural history of non-alcoholic fatty liver disease[J].DigDis,2010,28(1):162-168.
 [3]Neuschwander-Tetri BA,Clark JM,Bass NM,et al.Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease[J].Hepatology,2010,52(3):913-924.
 [4]中华中医药学会脾胃病学会.非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意见[J].北京中医药,2011,30(2):83-86.
 [5]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:29-31.
 [6]苗明三.中药药理学[M].湖南:湖南科学技术出版社,2013,3:87.
 [7]戚心广,程垣平.丹参、赤芍对实验性肝损伤肝细胞保护作用的机理研究[J].中西医结合杂志,1991,11(2):102-103.
 [8]黄欣,张哲永.当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病32例临床观察[J].中医杂志,2007,48(6):524-525.
 [9]刘芳,谢贤春,吉中和,等.当飞利肝宁胶囊治疗高脂血症及脂肪肝的实验研究[J].医学理论与实践,2007,20(3):251-253.

(上接第53页)

[3]陈亚琼,叶雪清.血浆吲哚类神经递质与更年期综合征症状的相关分析[J].中华妇产科杂志,1996,1:42-43.
 [4]王秋梅,关秋云,马丽爽.益肾清心汤治疗肾阴虚型围绝经期综合征35例疗效观察及对生殖激素的影响[J].河北中医,2010,32(11):1618-1620.
 [5]阮豪骥,吴昆仑.滋阴补肾法治疗围绝经期肾阴虚证58例[J].陕西中医,2010,31(7):797-798.
 [6]乐杰.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2006:350.
 [7]朱文锋.证素辨证学[M].北京:人民卫生出版社,2008:6.
 [8]叶慧慈.围绝经期综合征的中医证治文献研究[D].广东广州:广州中医药大学,2010.
 [9]李贺琦,陈霞.围绝经期综合征与神经递质(5-羟色胺)相关性的临床研究进展[J].中华中医药学刊,2011,29(2):375-376.
 [10]Nowakowska E.,Chodera A.,Kus K.,et al.2001,“Reversal of stress

-induced memory changes by moclobemide; the role of neurotransmitters”, Pol J Pharma-col, Vol. 53(3), PP227-233.
 [11]Berendsen HH. 2000, “The role of serotonin in hot flu shes”. Matuitas, Vol36(3): PP155-164.
 [12]张绍芬.绝经(内分泌与临床)[M].北京:人民卫生出版社,2005:205.
 [13]王新斌,赵粉琴,谢智慧,等.复方益肾更宁合剂对围绝经期大鼠 E2、β-EP 的影响[J].中医研究,2013,26(4):72-74.
 [14]何宗宝,胡玲,沈晓明,等.电针不同组合穴位对围绝经期大鼠生殖内分泌免疫网络功能的调节作用[J].安徽中医学院学报,2010,29(6):40-44.
 [15]徐彩平.滋肾安更汤治疗肝肾阴虚型围绝经期综合征的临床研究[D].山东济南:山东中医药大学,2005.