

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.037

舒肝颗粒联合舍曲林治疗围绝经期抑郁临床研究*

焦艳¹, 刘婧^{2△}

(1. 武汉商职医院妇产科, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北省中西医结合医院妇产科, 湖北 武汉 430000)

摘要:目的 探讨舒肝颗粒联合舍曲林治疗围绝经期抑郁的临床疗效。方法 选取武汉商职医院2015年3月至2018年10月收治的围绝经期抑郁患者80例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各40例。两组患者入院后均予相关心理干预,并口服盐酸舍曲林片,研究组患者加服舒肝颗粒。结果 研究组抗抑郁总有效率为95.00%,围绝经期综合征总有效率为92.50%,显著高于对照组的77.50%和72.50% ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平均明显降低,且研究组明显低于对照组 ($P < 0.05$);两组患者5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、雌二醇(E_2)均明显升高,且研究组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。研究组与对照组不良反应发生率相当(15.00%比7.50%, $P > 0.05$)。结论 舒肝颗粒联合舍曲林治疗围绝经期抑郁,可有效改善机体性激素及单胺类神经递质水平。

关键词:舒肝颗粒;舍曲林;围绝经期;抑郁;临床疗效

中图分类号:R969.4;R2-031;R971+.43

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)08-0118-03

Shugan Granules Combined with Sertraline Hydrochloride Tablets in the Treatment of Perimenopausal Depression

JIAO Yan¹, LIU Jing²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan Business Professionals Hospital, Wuhan, Hubei, China 430000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese & Western Medicine, Wuhan, Hubei, China 430000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shugan Granules combined with sertraline hydrochloride tablets in the treatment of perimenopausal depression. **Methods** A total of 80 patients with perimenopausal depression admitted to Wuhan Business Professionals Hospital from March 2015 to October 2018 were selected and divided into the control group and study group according to random number table method, 40 cases in each group. Both groups were given relevant psychological intervention and sertraline hydrochloride tablets; the study group was added with Shugan Granules. **Results** The total effective rate of depression in the study group was 95.00%, the total effective rate of perimenopausal syndrome in the study group was 92.50%, which were significantly higher than 77.50% and 72.50% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in the two groups significantly decreased, and the levels in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA), norepinephrine (NE), 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) and estradiol (E_2) of the two groups significantly increased, and the levels in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (15.00% vs. 7.50%, $P > 0.05$). **Conclusion** Shugan Granules combined with sertraline hydrochloride tablets is effective in the treatment of perimenopausal depression. It can effectively improve the level of sex hormones and monoamine neurotransmitters.

Key words: Shugan granules; sertraline; perimenopause; depression; clinical efficacy

围绝经期妇女超半数存在抑郁,其中1%~3%为重度抑郁^[1]。以往临床治疗以抗抑郁药及激素替代治疗为主,舍曲林是临床常用抗抑郁药,可有效防止抑郁症复发,但不良反应大,患者依从性差,影响疗效^[2]。围绝经期抑郁属中医“郁症”范畴,病位主要在肝肾,围绝经期妇女由于肾阴亏虚,癸水不足,致使精神过度紧张及压抑,多伴有肝火升逆、心神扰乱,治疗应以疏肝解郁为主^[3]。舒肝颗粒主要由柴胡、当归、白芍、茯苓、甘草、白术、牡丹皮、香附组方,有疏肝理气、散郁调经功效^[4],对抑郁有一定疗效^[5]。本研究中观察了舒肝颗粒联合舍曲林治疗围绝经期抑郁的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中医妇科学》^[6]围绝经期综合征的相关诊断标准;符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》^[7]抑郁症的相关诊断标准;治疗前未接受过抗抑郁药治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:其他原因所致抑郁;神经系统发育障碍、癫痫、分裂性情感障碍;严重组织器官障碍;有语言及智力障碍,无法完成本研究。

病例选择与分组:选取武汉商职医院2015年3月

*基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目[WJ2015MB015]。

第一作者:焦艳,女,回族,大学本科,主治医师,研究方向为妇科肿瘤学,(电子信箱)hddy8654@163.com。

△通信作者:刘婧,女,汉族,大学本科,主治医师,研究方向为妇科内分泌学,(电子信箱)Liuqian19821@163.com。

至2018年10月收治的围绝经期抑郁患者80例,按随机数字表法均分为对照组和研究组。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=40$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	HAMD 评分 ($\bar{X} \pm s$, 分)	抑郁程度(例)		
				轻度	中度	重度
对照组	51.29 $\pm$ 3.46	2.19 $\pm$ 0.54	19.24 $\pm$ 0.35	5	16	19
研究组	51.42 $\pm$ 2.98	2.28 $\pm$ 0.62	19.35 $\pm$ 0.46	6	17	17
t/χ^2 值	0.180	0.692	1.204	0.202		
P 值	0.858	0.491	0.232	0.653		

注:HAMD为汉密尔顿抑郁量表。

1.2 方法

两组患者入院后均予相关心理干预,主要包括成立干预小组,建立良好护患关系,适当宣教,放松疗法,并口服盐酸舍曲林片[山西仟源医药集团股份有限公司,国药准字H20060316,规格为每片(以舍曲林计)50mg],每次1片,每日2次;研究组患者加服舒肝颗粒[昆明中药厂有限公司,国药准字Z53021161,规格为每袋3g(相当于原药材10g)],每次1袋,每日2次。两组患者均连续治疗8周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后清晨采集患者空腹静脉血各4mL,2800r/min离心10min,分离得血清。采用电化学发光免疫法检测卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平,试剂盒购自南京建成生物科技有限公司;采用酶联免疫吸附法检测5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平,试剂盒购自上海晶都生物技术有限公司;均严格按试剂盒说明书操作。

疗效判定:1)抗抑郁疗效。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分评价,共24个条目,每个条目计0~4分,分数越高表明抑郁情况越严重^[8]。HAMD减分率=(治疗前HAMD积分-治疗后HAMD积分)/治疗前HAMD积分 $\times 100\%$ 。痊愈,HAMD减分率 $\geq 80\%$;显效,HAMD减分率介于50%~80%;有效,HAMD减分率介于25%~50%;无效,HAMD减分率低于25%^[9]。总有效=痊愈+显效+有效。2)围绝经期疗效。采用改良Kupperman Index(KI)评分^[10]评价,KI评分=症状程

度 $\times$ 症状指数,潮热出汗症状指数为4,感觉异常、失眠、易激动、性交痛、泌尿系统症状指数为2,其余症状指数为1。将临床症状按程度分为4个等级,即无症状为0分,偶有症状为1分,症状持续为2分,影响生活为3分。满分为63分,分数越高表明围绝经期情况越严重。KI积分下降率=(治疗前KI积分-治疗后KI积分)/治疗前KI积分 $\times 100\%$ 。显效,KI积分下降率 $\geq 80\%$;有效,KI积分下降率介于50%~80%;进步,KMI积分下降率介于20%~50%;无效,KMI积分下降率小于20%^[11]。总有效=显效+有效+进步。

安全性:记录患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗期间,对照组出现肝功能轻度损伤2例,排尿困难1例,不良反应发生率为7.50%;研究组出现肝功能轻度损伤、排尿困难各2例,轻度恶心、食欲减退各1例,不良反应发生率为

表2 两组患者抗抑郁疗效比较[例(%), $n=40$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	9(22.50)	15(37.50)	7(17.50)	9(22.50)	31(77.50)
研究组	11(27.50)	18(45.00)	9(22.50)	2(5.00)	38(95.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2=5.165$,* $P=0.023<0.05$ 。

表3 两组患者围绝经期疗效比较[例(%), $n=40$]

组别	显效	有效	进步	无效	总有效
对照组	8(20.00)	14(35.00)	7(17.50)	11(27.50)	29(72.50)
研究组	12(30.00)	16(40.00)	9(22.50)	3(7.50)	37(92.50)*

注:与对照组比较, $\chi^2=5.541$,* $P=0.019<0.05$ 。

表4 两组患者血清性激素水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=40$)

组别	FSH(U/L)		LH(U/L)		E_2 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	54.05 $\pm$ 10.31	39.24 $\pm$ 7.86*	38.61 $\pm$ 7.68	27.72 $\pm$ 5.03*	10.98 $\pm$ 2.32	16.08 $\pm$ 3.86*
研究组	53.87 $\pm$ 9.87	28.05 $\pm$ 6.03*	38.54 $\pm$ 6.72	18.48 $\pm$ 4.12*	11.15 $\pm$ 3.48	21.27 $\pm$ 4.31*
t 值	0.080	7.144	0.043	8.988	0.257	5.673
P 值	0.937	0.000	0.966	0.000	0.798	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表5同。

表5 两组患者单胺类神经递质水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=40$)

组别	5-HT(μ g/L)		DA(ng/L)		NE(ng/L)		5-HIAA(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23.32 $\pm$ 6.44	29.72 $\pm$ 5.17*	42.75 $\pm$ 8.68	54.26 $\pm$ 9.17*	32.24 $\pm$ 6.90	39.15 $\pm$ 4.71*	1.28 $\pm$ 0.33	1.87 $\pm$ 0.76*
研究组	23.36 $\pm$ 5.52	38.65 $\pm$ 6.08*	42.66 $\pm$ 7.17	68.29 $\pm$ 7.34*	31.83 $\pm$ 5.34	48.24 $\pm$ 5.25*	1.32 $\pm$ 0.39	2.51 $\pm$ 0.82*
t 值	0.030	7.077	0.051	7.544	0.297	8.151	0.495	3.620
P 值	0.976	0.000	0.960	0.000	0.767	0.000	0.622	0.001

15.00%。两组比较无显著差异($\chi^2 = 1.127, P = 0.288$)。

3 讨论

全球范围内,女性发生抑郁症的风险高于男性^[12]。围绝经期抑郁症发病率逐年增加,尤其是既往有负面经历的女性,其发病风险更高。围绝经期抑郁症给女性带来的危害除抑郁本身外,还可导致心血管病的发生风险明显升高^[13],且易扩大围绝经期的其他症状。中医认为,围绝经期综合征妇女肾气、天癸渐衰,致使精气血不足,冲任二脉虚损,脏腑功能紊乱^[14]。抑郁的出现与肝功能紊乱关系密切,《陈素庵妇科补解》有云:“妇人善怒多郁,肝气郁而不舒故也。”故治疗围绝经期抑郁症可以疏肝解郁为主。舒肝颗粒具有安神、疏肝解郁功效,治疗更年期焦虑症^[4]、脑卒中后抑郁^[15]等有一定疗效。

本研究结果显示,研究组抗抑郁总有效率、围绝经期总有效率均明显高于对照组($P < 0.05$)。舍曲林为新型抗抑郁药物,主要作用机制为特异性抑制神经元突出前膜5-HT的再摄取,保持机体活性,提高5-HT的浓度及神经传递速率,从而发挥抗抑郁效果。舒肝颗粒方中,柴胡疏肝解郁,当归补血活血、调经止痛,白芍养血柔肝,茯苓健脾化湿,甘草、白术健脾益气,牡丹皮清热活血,香附理气止痛、疏肝解郁,全方以“和”为治,气血兼顾,肝脾并治,共奏疏肝理气、散郁调经之功效^[16]。

围绝经期抑郁患者由于卵巢功能减退, E_2 分泌减少,致使对下丘脑垂体的负反馈减弱,引起促性腺激素FSH及LH水平升高,最终引起下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱。研究组治疗后FSH及LH水平低于对照组,且 E_2 高于对照组,表明联合用药可有效改善机体性激素水平。舒肝颗粒可使机体卵巢颗粒细胞层增厚,膜细胞层变薄,通过调整机体内分泌水平及卵巢相关因子改善机体性激素水平。

下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱可引起单胺类神经递质分泌减少,而单胺类神经递质的不足是导致抑郁发生的主要机制之一^[17]。5-HT是重要的中枢神经递质,其功能活动的降低可导致抑郁症的发生。DA的下降可引起个体快乐感的丧失,情感淡漠,同时还可影响5-HT神经元及其通路。5-HIAA是5-HT的代谢产物,其水平下降预示5-HT功能及活动降低。NE是导致抑郁的重要介质,在维持觉醒方面有重要作用。两组患者治疗后的5-HT,DA,NE,5-HIAA均较治疗前明显升高,且研究组明显高于对照组,表明联合用药可有效改善单胺类神经递质水平。柴胡中的有效成分柴胡皂苷A可使抑郁模型大鼠的5-HT,DA,NE,5-HIAA水平升高^[18]。白芍具有抗抑郁作用,香附可营养神经,甘草可通过抑制5-HT再摄取转运体蛋白,从而发挥抗抑郁作用^[19]。两组不良反应发生率相当,表明加用舒肝

颗粒不会明显增加不良反应。

综上所述,舒肝颗粒联合舍曲林治疗围绝经期抑郁,可有效改善机体性激素及单胺类神经递质水平。

参考文献:

- [1] 顾磊. 围绝经期妇女抑郁现状调查及其影响因素研究[D]. 上海:复旦大学,2011.
- [2] 陈顺革,刘秀娥,张淑艳,等. 养心汤加减联合盐酸舍曲林片治疗抑郁症的临床效果[J]. 陕西中医,2016,37(6):676-677.
- [3] 赵冰,赵瑞君,彭晓侠,等. 自拟疏肝健脾解郁汤联合心理调摄治疗围绝经期抑郁43例[J]. 中国药业,2015,24(22):232-233.
- [4] 宋志宇,庞剑月,隋净净,等. 舒肝颗粒治疗更年期焦虑症的机制研究[J]. 中药药理与临床,2013,29(3):183-185.
- [5] 史福平,邱卫英,苏立凯,等. 舒肝颗粒治疗脑卒中后抑郁46例临床观察[J]. 中国医师进修杂志,2012,35(3):44-45.
- [6] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:9.
- [7] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [8] 汤毓华,张明园. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. 上海精神医学,1984,2(2):61-64.
- [9] 郭利红,姚华强,康震. 百合地黄汤治疗更年期抑郁症的临床疗效及对神经内分泌系统的影响[J]. 中医药导报,2016,22(8):70-72.
- [10] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:2537.
- [11] 任红娟,杨睿. 坤泰胶囊对比雌孕激素序贯疗法治疗围绝经期综合征的临床疗效及对生存质量的影响[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(2):116-118.
- [12] 张孟丽,郑桂英,吴艳军,等. 围绝经期抑郁的研究进展[J]. 中国妇幼保健,2013,28(31):5236-5239.
- [13] 韩振,刘伟,孙雪林,等. 心血管病住院患者伴焦虑抑郁症状的调查[J]. 中华老年医学杂志,2017,36(2):138-140.
- [14] 张铁英. 自拟解郁汤联合心理调摄综合治疗女性围绝经期抑郁症44例[J]. 中国药业,2014,23(7):80-81.
- [15] 刘洁,史福平,张菲,等. 舒肝颗粒联合氟哌噻吨美利曲新治疗脑卒中后抑郁症的疗效观察[J]. 河北医药,2018,40(13):2001-2003.
- [16] 姚济白,李建梅,杨希,等. 舒肝颗粒异病同治机理探析[J]. 云南中医中药杂志,2017,38(4):27-29.
- [17] 许凤全,郑瑀,许琳洁,等. 女性更年期抑郁症与下丘脑-垂体-卵巢轴关系的研究述评[J]. 精神医学杂志,2016,29(1):69-72.
- [18] 戈宏焱,陈博,许丹,等. 柴胡皂苷A对抑郁模型大鼠脑中单胺类神经递质及其代谢产物含量的影响[J]. 高等学校化学学报,2008,29(8):1535-1538.
- [19] 杨燕云,陈连庚,许亮,等. 白芍甘草药对中芹糖异甘草苷和异甘草苷在大鼠体内药代动力学研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,12(7):26-29.

(收稿日期:2019-08-06)