

神经 - 内分泌 - 免疫网络视角下中医药干预围绝经期情绪障碍的研究进展

王 婷¹, 李慕白^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇科一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月11日; 发布日期: 2026年8月24日

摘 要

围绝经期情绪障碍, 是指围绝经期伴随的焦虑、抑郁等情绪症状, 主要依据经验量表或临床评估识别, 并非新增的独立精神科诊断; 达到焦虑障碍或抑郁障碍诊断标准者仍应按相应疾病规范诊疗。卵巢功能波动与下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴、单胺类神经递质、神经可塑性及炎症免疫信号共同作用, 可形成神经 - 内分泌 - 免疫(NEI)网络失衡。现有研究提示中药、针刺及其联合常规治疗可能改善部分女性的焦虑、抑郁量表评分和围绝经期伴随症状, 但证据受到样本量较小、盲法不足、结局异质性及随访偏短等限制。本文围绕概念界定、NEI病理基础、中医药临床证据和可能机制进行梳理, 并纳入国内外关于二仙汤、逍遥散的代表性研究, 辨析动物实验、网络药理学与临床外推的边界。当前证据支持将中医药作为个体化综合管理的潜在组成部分, 但不能替代规范化精神心理评估及一线治疗。未来应统一生殖分期、情绪结局和证候标准, 开展多中心、注册、充分报告安全性并长期随访的随机对照试验, 同时通过逍遥散等重点案例, 串联复方药理、代谢组学、肠道菌群 - 炎症免疫及临床症状改善证据, 并提出基于NEI生物标志物分层的安慰剂对照随机试验框架, 以增强机制论证的深度和研究建议的可操作性。

关键词

围绝经期, 情绪障碍, 焦虑症状, 抑郁症状, 神经 - 内分泌 - 免疫网络, 中医药

Research Progress of Traditional Chinese Medicine for Perimenopausal Emotional Disturbances from the Perspective of the Neuroendocrine-Immune Network

Ting Wang¹, Mubai Li^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 王婷, 李慕白. 神经-内分泌-免疫网络视角下中医药干预围绝经期情绪障碍的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 459-470. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54271

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The First Department of Gynecology, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: July 18, 2026; accepted: August 11, 2026; published: August 24, 2026

Abstract

In this review, perimenopausal emotional disturbances refer to anxiety and depressive symptoms accompanying perimenopause, identified mainly by validated scales or clinical assessment. The term is descriptive rather than a new psychiatric diagnosis; women meeting criteria for an anxiety or depressive disorder require diagnosis-specific management. Fluctuating ovarian function interacts with the hypothalamic-pituitary-ovarian and hypothalamic-pituitary-adrenal axes, monoaminergic neurotransmission, neuroplasticity, and inflammatory signaling, producing dysregulation of the neuroendocrine-immune (NEI) network. Existing studies suggest that Chinese herbal medicine, acupuncture, and integrative treatment may improve anxiety, depressive, and co-occurring menopausal symptoms in selected women. However, certainty is limited by small samples, inadequate blinding, heterogeneous outcomes, and short follow-up. This narrative review summarizes the conceptual scope, NEI basis, clinical evidence, and plausible mechanisms, including representative studies of Erxian decoction and Xiaoyaosan published in the Journal of Ethnopharmacology. Traditional Chinese medicine may be a component of individualized comprehensive care, but it should not replace standardized psychiatric assessment or first-line treatment. Future work will unify reproductive staging, emotional outcomes, and syndrome criteria; conduct multicenter, registered, fully reportable safety, and long-term follow-up randomized controlled trials; and, through key cases such as Xiaoyao San, connect evidence from compound pharmacology, metabolomics, gut microbiota-inflammatory immunity, and clinical symptom improvement. Furthermore, a framework for placebo-controlled randomized trials based on NEI biomarker stratification will be proposed to enhance the depth of mechanistic evidence and the operability of research recommendations.

Keywords

Perimenopause, Emotional Disturbance, Anxiety Symptoms, Depressive Symptoms, Neuroendocrine-Immune Network, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

围绝经期并非单一的低雌激素状态，而是从生殖期向绝经后过渡的动态过程。STRAW + 10 以月经周期变化与末次月经时间作为生殖衰老分期的重要依据[1]。系统评价和纵向队列提示，围绝经期女性出现抑郁症状或抑郁诊断的风险较绝经前升高，焦虑症状亦较为常见，但结果受研究定义和量表差异影响[2]-[8]。既往焦虑或抑郁史、睡眠障碍、血管舒缩症状、生活事件和社会心理压力均是重要影响因素[9]-[20]。因此，不宜把围绝经期情绪问题简单归因于“雌激素下降”，也不宜把量表筛查阳性直接等同于焦虑障碍或抑郁障碍。

现行指南建议，围绝经期抑郁的识别应同时评估生殖阶段、抑郁症状、既往精神疾病史、自杀风险、

睡眠及血管舒缩症状, 并排除甲状腺疾病、药物影响等情况; 达到抑郁障碍诊断标准者, 抗抑郁药和心理治疗仍是一线治疗[2]。绝经激素治疗(Menopausal Hormone Therapy, MHT)主要用于血管舒缩症状和泌尿生殖综合征, 其获益与风险受年龄、距绝经时间、剂型、剂量、给药途径和合并孕激素等因素影响, 应个体化决策并定期复评[21]。

中医将围绝经期伴随的焦虑、抑郁、易激惹、悲忧及失眠等表现归入“绝经前后诸证”“郁证”“脏躁”等范畴, 强调肾虚为本, 并涉及肝郁、心神失养、脾失健运及痰瘀互结。本文以“围绝经期情绪障碍”概括上述情绪症状群, 重点讨论焦虑和抑郁症状; 该表述是为综述范围服务的操作性概念, 不对应独立诊断编码。NEI 网络能够解释性激素波动、应激反应、神经递质和炎症信号之间的联系, 也为审慎讨论中医药多环节干预提供框架。

2. 概念界定与资料范围

2.1. 统一研究对象

本文所称“围绝经期情绪障碍”, 是指发生于绝经过渡期或早期绝经后, 并与这一阶段同时出现或加重的焦虑、抑郁等情绪症状, 常伴易激惹、情绪波动、睡眠障碍或血管舒缩症状。该术语用于归纳临床症状群, 并非 DSM 或 ICD 中的独立精神障碍。研究对象应区分三个层级: 其一, 经量表识别但未达到临床诊断阈值的焦虑或抑郁症状; 其二, 围绝经期综合征伴明显情绪症状; 其三, 经结构化访谈确诊的焦虑障碍或抑郁障碍。前两者不能与第三者混用。临床研究至少应报告 STRAW + 10 生殖分期、症状或诊断的判定方法、量表名称及阈值, 并分别呈现焦虑、抑郁、睡眠和围绝经期症状结局[1] [2] [5]-[7]。

2.2. 资料来源与证据表述原则

本文为叙述性综述, 以 PubMed 可核验文献、国际指南及国内代表性研究为主要资料来源, 重点关注流行病学、临床指南、系统评价、随机对照试验和机制研究。检索主题包括 perimenopause/menopause、emotional symptoms、anxiety、depressive symptoms、neuroendocrine、immune/inflammation、Chinese herbal medicine 和 acupuncture。由于未按系统综述完成双人独立筛选、偏倚风险评价和证据分级, 本文不报告自行合并的效应量。对疗效采用“提示”“可能”或“关联”等与证据强度相匹配的措辞; 对非围绝经期动物模型、网络药理学和分子对接结果, 仅作为机制假说。

3. 围绝经期情绪障碍的 NEI 网络基础

3.1. 生殖内分泌波动与情绪易感

绝经过渡期的关键变化是卵巢储备下降以及雌二醇和促性腺激素的显著波动, 而非持续、线性下降。雌激素可影响 5-羟色胺合成、降解和受体表达, 但外周激素单次测定不能充分解释个体焦虑或抑郁症状[2] [4] [10] [11] [16] [22]。既往情绪问题、对生殖激素变化的敏感性、血管舒缩症状及生活应激可能共同塑造风险窗口[9] [10] [12]-[14] [19] [20]。经皮雌二醇联合间歇性微粒化孕酮在一项随机试验中降低了部分绝经过渡期女性出现临床显著抑郁症状的风险[23], 但 MHT 并非围绝经期情绪症状的通用治疗, 应按适应证、禁忌证和个体风险决策[21] [24] [25]。

3.2. 应激轴、神经递质与神经可塑性

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴把心理社会应激与内分泌反应联系起来。睡眠破坏、潮热及生活事件可增加应激负荷, 并通过糖皮质激素信号影响海马和前额叶功能。雌激素波动与 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素系统之间存在双向关系, 但围绝经期抑郁不能被简化为单一递质缺乏。脑源性神经营养因子

(BDNF)及其相关神经可塑性通路是值得关注的中介环节, 现有中医药研究亦多围绕 BDNF/TrkB、MAPK 和 HPA 轴提出假说[26]。

3.3. 炎症免疫信号

雌激素变化、代谢状态、睡眠紊乱和慢性应激均可能影响炎症反应。促炎细胞因子可经体液或神经途径影响中枢神经系统, 并通过小胶质细胞活化、色氨酸-犬尿氨酸代谢及氧化应激参与抑郁相关病理过程[27]。然而, 目前证据以关联性研究和动物研究为主, IL-6、TNF- α 或 NLRP3 等指标尚不能作为围绝经期抑郁的特异性诊断标志物。

3.4. 肠道菌群是候选环节而非既定因果链

肠道微生物参与雌激素代谢、短链脂肪酸生成、黏膜免疫及迷走神经信号, 被概括为“雌激素-肠道菌群轴”[28][29]。围绝经期的饮食、药物、体重和生活方式亦会显著改变菌群, 因此横断面菌群差异无法证明其导致抑郁。中药或针刺通过菌群调节 NEI 网络的说法目前更适合作为研究方向, 需由纵向队列、粪菌功能分析和因果干预实验进一步验证。

4. 中医药临床干预证据

4.1. 中药治疗

中医治疗通常以补肾为基础, 并根据肝郁、心神不宁、脾虚、痰湿或血瘀等证候加减。二仙汤、逍遥散类方及多种中成药在围绝经期焦虑、抑郁症状研究中较常见。相关系统评价提示, 中药单用或联合常规治疗可能改善 HAMD、HAMA、围绝经期症状和部分生活质量指标[30]-[33]。二仙汤的系统评价提示其可能改善更年期综合征相关结局, 但纳入试验质量及异质性限制了结论[34]; 现有已发表的细胞和动物研究提示其可能影响类固醇生成、Akt 信号及雌激素受体相关活动, 同时也提示与选择性雌激素受体调节剂发生相互作用的可能[35][36]。逍遥散相关研究涉及慢性应激、菌群-肠-脑轴、TLR4/NLRP3、FKBP5/NF- κ B 及代谢组学改变[37]-[41], 但这些多为非围绝经期动物实验, 不能直接证明其对围绝经期女性情绪症状的临床疗效。

在具体干预选择上, 逍遥散及其加减方具有相对更完整的证据链: 临床系统评价显示, 其作为中药复方或联合治疗可改善围绝经期/绝经相关抑郁、焦虑量表及伴随症状, 但证据等级仍受小样本、盲法不足和处方异质性限制[30]-[33]。与仅按“疏肝健脾”解释不同, 逍遥散研究已经积累了网络药理学、慢性应激动物模型、代谢组学和肠道菌群研究, 可作为观察中医复方如何由多成分、多靶点作用转化为 NEI 网络整合调节的代表性对象[37]-[41]。

但现有研究仍有明显限制: 诊断标准与证候标准不统一; 许多试验使用“总有效率”等主观复合结局; 安慰剂设置和盲法不足; 样本量小且随访较短; 处方组成、剂量和质量控制报告不完整; 药物相互作用及肝肾功能监测不足。因此, 尚不能据此认定某一方剂优于标准治疗, 也不能把“天然”或“无激素”直接等同于安全。

4.2. 针刺治疗

针刺治疗常选百会、印堂、神门、内关、三阴交、太冲、太溪等穴位, 并根据证候配穴。系统评价显示, 针刺单用或联合常规治疗与 HAMD 评分下降及围绝经期症状改善相关[42]-[44]。其中一项纳入 25 项研究、2213 名受试者的 Meta 分析提示, 针刺联合常规治疗在降低 HAMD 评分方面可能优于常规治疗单用, 但与假针刺或等待名单比较的研究数量不足, 且原始试验普遍存在盲法困难、分配隐藏不清和发表偏倚[43]。

针刺属于微创干预, 并非“无创无痛”。临床应规范消毒并报告疼痛、出血、皮下血肿、晕针和感染等不良事件。不同针刺方式的网络 Meta 分析可用于产生比较假说, 但间接比较依赖试验间可比性, 排名概率不等同于确定的临床优越性[45]。

4.3. 针药联合与整合治疗

针药联合可能同时覆盖抑郁、失眠、潮热等多维症状, 但组合干预也增加了归因难度。围绝经期失眠研究提示针刺联合中药可能改善睡眠指标[46], 其结果不能直接外推到经结构化访谈确诊的抑郁障碍。对中重度抑郁、明显功能损害或存在自杀风险者, 应优先完成精神专科评估和规范治疗; 中医药可在知情同意、疗效监测和安全监测基础上作为辅助或个体化选择。运动、营养和身心干预对绝经过渡期女性抑郁、焦虑和睡眠症状亦有系统评价证据, 可作为综合管理背景, 但不应与中药或针刺疗效混同[47]-[49]。上述主要干预证据及其解释边界见表 1。

Table 1. Evidence for main interventions and interpretive boundaries
表 1. 主要干预证据及其解释边界

干预	现有证据提示	主要局限	合理定位
中药复方/中成药	可能改善焦虑、抑郁量表、围绝经期症状及生活质量[30]-[33]	方药异质性大; 盲法和安慰剂不足; 质量控制与安全报告不充分	个体化辅助治疗; 不替代确诊、风险评估和一线治疗
针刺	单用或联合常规治疗与 HAMD 下降相关[42]-[44]	假针刺对照少; 分配隐藏不清; 操作者和受试者盲法困难	可作为部分患者的非药物辅助选择
针药联合	可能同时改善情绪、睡眠及围绝经期伴随症状[45] [46]	组合效应难归因; 方案不统一; 长期随访不足	适合研究综合管理, 不宜宣称“最优方案”
MHT	适用于有指征的血管舒缩症状; 部分围绝经期人群可能有情绪获益[21] [23]	不是所有抑郁患者的通用治疗; 需评估禁忌证和个体风险	按指南个体化使用并定期复评
抗抑郁药/心理治疗	为围绝经期情绪症状的一线治疗[2]	需结合症状、共病、既往反应及不良反应选择	中重度或确诊患者的规范治疗基础
生活方式/身心干预	运动、营养及身心干预可能降低部分焦虑、抑郁症状评分[47]-[49]	方案差异大; 部分研究样本小、随访短; 效果受依从性影响	轻度症状综合管理的基础组成部分

5. 中医药调节 NEI 网络的可能机制

5.1. 从“多成分/多靶点”到关键网络节点：逍遥散的药理学证据链

逍遥散由柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、甘草、薄荷、生姜等药物组成, 现代研究通常将其活性基础概括为黄酮、皂苷、挥发油、有机酸及多糖等多类成分的组合效应。网络药理学和分子对接研究提示, 逍遥散并非作用于单一“抗抑郁靶点”, 而可能通过雌激素受体、糖皮质激素受体、5-羟色胺/多巴胺相关通路、BDNF-TrkB、PI3K-Akt、NF-κB、NLRP3 炎症小体及紧密连接蛋白等节点形成多层调节[37]-[40]。这类结果的价值在于提出可检验靶点谱, 而不是直接证明临床疗效; 因此应与动物实验、组学数据和人体结局共同解读。

围绝经期情绪障碍的病理基础通常不是单个递质缺乏, 而是卵巢激素波动、HPA 轴敏化、神经炎症、睡眠紊乱、潮热和心理社会压力共同塑造的易感状态[2]-[7] [9] [10] [21] [23] [27]。逍遥散的“多成分/多靶点”特点若能产生临床意义, 应体现为对这些相互耦合节点的整合调节: 一方面缓冲应激轴和单胺递

质失衡, 另一方面降低炎症免疫激活并改善脑-肠-菌群相关代谢信号, 从而减少焦虑、抑郁、失眠和躯体不适的相互放大。

5.2. 应激-炎症-神经可塑性通路: 由动物实验到症状改善的中间环节

慢性不可预见温和应激模型研究显示, 逍遥散加减方可改善抑郁样行为, 并伴随炎症因子、氧化应激、神经递质和神经可塑性相关指标变化[37][41]。其中, CUMS 模型虽不能等同于围绝经期女性的情绪障碍, 但可用于验证“长期压力-HPA 轴激活-炎症免疫-神经可塑性下降”的共同病理环节。对围绝经期人群而言, 这一链条与雌激素波动导致的应激敏感性、睡眠破坏和血管舒缩症状相叠加, 可能解释为何同一复方既可影响情绪量表, 也可能改善潮热、睡眠和生活质量。

免疫机制方面, *Journal of Ethnopharmacology* 发表的逍遥散相关研究提示, 其可能通过抑制 LPS 介导的 TLR4/NLRP3 炎症信号, 降低微生物相关炎症输入; 另有研究显示逍遥散可调节 FKBP5/NF- κ B 轴并改善 Th17/Treg 失衡[38][40]。这些发现把传统“肝郁脾虚”表述转换为可测量的 NEI 语言: 应激反应增强、肠源性炎症负荷升高、外周免疫偏移和中枢神经炎症可能共同构成症状持续化的网络基础。

5.3. 代谢组学与脑-肠-菌群通路: 连接复方暴露和 NEI 表型的桥梁

代谢组学研究为逍遥散证据链提供了比单指标检测更接近“网络调节”的证据。早期代谢组学研究发现, 逍遥散对慢性应激模型的抗抑郁样效应伴随能量代谢、氨基酸代谢和脂质代谢谱改变[41]。后续研究进一步提示, 逍遥丸相关菌群代谢物可通过影响脑内脂肪酸酰胺水解酶水平改善抑郁样行为[39]。这些结果支持一个可检验模型: 复方成分进入肠道后, 经菌群转化和宿主代谢重塑, 影响炎症、内源性大麻素样信号、神经递质合成及神经可塑性, 最终改变情绪和躯体症状。

但脑-肠-菌群证据仍需谨慎外推。围绝经期女性的菌群受饮食、体重、抗生素、质子泵抑制剂、抗抑郁药、激素治疗和睡眠节律影响显著[28][29][50]。因此, 若要证明逍遥散通过菌群调节 NEI 网络改善症状, 不能只比较治疗前后菌群丰度变化, 还应同时检测粪便短链脂肪酸、胆汁酸/色氨酸代谢物、肠屏障指标、炎症因子以及情绪量表, 并用纵向模型检验这些生物标志物是否位于“干预-症状改善”的中介路径上。

5.4. 临床证据链整合: 从机制合理性到可验证疗效

基于现有证据, 逍遥散较合理的完整证据链可表述为: 第一, 复方多成分经口服暴露和肠道转化后作用于神经递质、HPA 轴、雌激素相关信号、炎症免疫和代谢网络; 第二, 这些节点共同改变 NEI 表型, 如皮质醇节律、E2/FSH 波动背景下的应激敏感性、IL-6/TNF- α /CRP 水平、Th17/Treg 平衡、肠源性 LPS 负荷、菌群代谢物及 BDNF 相关神经可塑性; 第三, NEI 表型改善进一步表现为 HAMD、HAMA、PHQ-9、GAD-7、Kupperman 指数、MENQOL、PSQI 和血管舒缩症状下降[30]-[33][37]-[41]。这一链条比“某方可疏肝解郁”更容易被现代临床研究验证, 也能保留中医复方整体调节的特点。

同时, 应避免把逍遥散包装成已被充分证明的围绝经期情绪障碍特效治疗。现有临床研究多存在诊断标准混杂、证候分层不足、安慰剂对照缺乏、疗程和剂量不统一、盲法与分配隐藏报告不足等问题[30]-[33]。因此, 逍遥散目前更适合作为“证据链相对完整、值得进行严格验证的候选干预”, 而不是替代规范精神科评估、抗抑郁/抗焦虑治疗或绝经管理的单独方案。

6. 当前研究的主要问题

6.1. 研究对象与结局不一致

部分研究纳入围绝经期综合征伴轻度情绪症状者, 部分则纳入确诊抑郁障碍者, 却在综述中合并解

释。建议采用 STRAW + 10 确定生殖阶段, 以结构化访谈或明确诊断标准确认抑郁障碍, 同时报告 HAMD、PHQ-9 或 MADRS 等量表、围绝经期症状及生活质量。对于焦虑、失眠和潮热, 应作为共病或次要结局单独分析。

6.2. 试验设计与报告质量不足

中医药试验应加强随机序列、分配隐藏、盲法可行性说明、预注册、方案公开和意向性分析。针刺研究可采用假针刺或注意力对照, 并使用 STRICTA 规范报告针具、穴位、深度、得气、疗程和操作人员资质; 中药研究应报告处方来源、药材鉴定、批次、质量控制、剂量及合并用药。应避免仅使用“总有效率”, 并完整报告退出、不良事件和严重不良事件。

6.3. 机制与临床研究脱节

许多研究先用网络药理学寻找大量通路, 再选择少数指标验证, 容易形成循环论证。更稳健的路线是由明确临床表型出发, 提出少量可证伪的中介机制, 在人群样本、细胞和动物模型之间进行交叉验证, 并分析生物标志物变化是否真正中介症状改善。

6.4. 地域和体质差异证据不足

寒冷暴露、光照时长、维生素 D、饮食结构、职业和社会经济因素可能影响睡眠、代谢及情绪, 但尚缺乏证据证明“寒地女性几乎均为阳虚血瘀”或其与南方女性存在本质性病机差异。地域特色可以作为待验证假说, 而不宜直接转化为确定证型或固定治法。后续可开展南北多中心研究, 采用统一证候量表并同步测量气候暴露、生活方式和社会心理变量。

7. 未来研究方向

7.1. 理想研究主题：基于 NEI 生物标志物分层的逍遥散随机、双盲、安慰剂对照试验

未来研究不宜只笼统提出“扩大样本、加强机制研究”, 而应围绕一个可执行的临床问题设计。建议开展多中心、随机、双盲、安慰剂对照、机制嵌入式临床试验, 题目可设定为“基于 NEI 网络生物标志物分层的逍遥散加减方治疗围绝经期情绪障碍的疗效及中介机制研究”。核心假设为: 在 STRAW + 10 定义的绝经过渡期女性中, 逍遥散加减方较匹配安慰剂可显著降低焦虑、抑郁症状; 其疗效部分由 HPA 轴节律、炎症免疫水平、肠道菌群代谢物和神经可塑性指标的改善所中介, 且在“肝郁脾虚/肝郁肾虚”证候或高炎症、高应激表型人群中效应更明显。该试验的关键设计要素可概括为“人群分层 - 干预控制 - NEI 指标 - 中介分析”的闭环框架, 见表 2。

Table 2. Framework for a Xiaoyaosan randomized controlled trial stratified by NEI biomarkers
表 2. 基于 NEI 生物标志物分层的逍遥散随机对照试验框架

设计模块	核心设置	NEI 相关测量	研究目的
研究假设	逍遥散加减方较匹配安慰剂改善围绝经期焦虑、抑郁症状	HPA 轴、炎症免疫、菌群代谢物、BDNF 等	验证“复方-NEI 网络 - 症状改善”证据链
纳入与分层	45~60 岁; STRAW + 10 分期; 轻中度情绪症状; 排除急性高危精神状态	基线 CRP/IL-6、皮质醇曲线、睡眠和血管舒缩症状	识别更可能获益的生物 - 证候亚型
干预/对照	标准化逍遥散颗粒或限定加减方, 12 周治疗、24 周随访; 匹配安慰剂	用药依从性、合并治疗、肝肾功能和不良事件	控制安慰剂效应和质量控制偏倚

续表

临床结局	PHQ-9 或 HAMD-17 为主要结局; GAD-7/HAMA、MENQOL、 PSQI 等为次要结局	症状量表与生物样本同步采集	判断疗效大小及临床意义
机制结局	内分泌、神经、 免疫和菌群指标预先限定	E2、FSH、DHEA-S、 唾液皮质醇、IL-6、TNF- α 、 Th17/Treg、短链脂肪酸等	避免泛化检测， 形成可重复机制指标集
统计分析	意向性治疗；线性混合模型； 层级检验或 FDR 控制；预设亚组	中介效应分析与潜类别/ NEI 表型分析	检验 NEI 改变是否 解释临床症状改善

7.2. 受试者纳入、分层与安全转诊

受试者可纳入 45~60 岁、符合 STRAW + 10 晚期生育期至绝经过渡期或末次月经后 12 个月内、近 2 个月存在焦虑或抑郁情绪症状者[1]-[4]。情绪症状建议采用 PHQ-9 为 5~19 分或 HAMA/HAMD 轻中度范围，且不伴急性自杀风险、精神病性症状、双相障碍、物质使用障碍或需要立即精神专科强化治疗的重度抑郁。所有入组者需完成结构化精神科筛查，以区分“围绝经期伴随情绪症状”与已达到焦虑障碍/抑郁障碍诊断标准的患者；后者可设为协同治疗队列或排除，以避免伦理和疗效解释混杂[2]。

随机前应按两个维度分层：其一为生殖分期，包括晚期生育期、早期绝经过渡期、晚期绝经过渡期和早期绝经后；其二为中医证候，采用预先制定并经培训一致性评估的证候量表，将受试者分为肝郁脾虚、肝郁肾虚、心肾不交或其他证候。另可按基线 NEI 表型作探索性分层，如 CRP/IL-6 较高、清晨皮质醇斜率异常、血管舒缩症状显著、PSQI 升高或菌群多样性降低等，以检验“同病异型、异型同治”的现代转化路径。

7.3. 干预、对照与质量控制

干预组给予标准化逍遥散颗粒或经专家共识限定的逍遥散加减颗粒，疗程 12 周，随访至 24 周。处方应固定核心组成、允许少量预设加减，并报告药材来源、DNA/显微或化学鉴定、指纹图谱、关键成分含量、重金属/农残/真菌毒素检测及批次一致性。对照组使用颜色、气味、颗粒度和包装相匹配的安慰剂；两组均接受同等频次健康教育和绝经期常规生活方式建议。若允许合并抗抑郁药、MHT 或针刺，应采用稳定剂量入组并在随机分层和统计模型中控制；更理想的机制试验可先排除近期新启用此类治疗者。

盲法维持应作为质量控制重点。研究者、受试者、结局评估者和统计人员均应盲法；试验结束时评估盲法成功率。研究方案需预注册，公开主要结局、样本量估算、统计计划和安全监测规则。安全性方面需记录胃肠不适、过敏、肝肾功能异常、异常子宫出血、药物相互作用以及因症状恶化而转诊的情况，并设置独立数据安全监察机制。

7.4. 结局指标：同时覆盖临床症状与 NEI 网络

主要结局建议设为第 12 周 PHQ-9 或 HAMD-17 评分较基线变化，也可采用 PHQ-9/HAMD-17 和 GAD-7/HAMA 的联合层级检验，以同时体现抑郁和焦虑症状。关键次要结局包括 Kupperman 指数、MENQOL、PSQI、血管舒缩症状日记、工作/家庭功能、治疗满意度、临床反应率和缓解率，并在第 24 周评价疗效维持。

机制结局应围绕 NEI 网络预先限定，避免“能测什么测什么”。内分泌指标包括 E2、FSH、LH、AMH、DHEA-S 及日内唾液皮质醇曲线；神经相关指标可包括 BDNF、睡眠节律指标和可选的脑功能影像子研究；免疫指标包括 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 及 Th17/Treg 比例；肠道菌群指标包括 16S

rRNA 或宏基因组测序、短链脂肪酸、色氨酸/犬尿氨酸代谢、胆汁酸谱和粪便 LPS 相关指标。临床症状与生物标志物应在基线、第 6 周、第 12 周和第 24 周同步采集, 以支持纵向机制分析。

7.5. 统计分析计划: 把机制假说转化为可检验模型

主要疗效分析应采用意向性治疗原则和线性混合效应模型, 固定效应包括治疗组、时间、组别 $\times$ 时间交互、中心、STRAW + 10 分期、基线症状严重度和预设证候分层, 随机效应包括个体和必要时的中心。样本量估算可按 PHQ-9 或 HAMD-17 最小临床重要差异设置, 并预留 20% 左右脱落率。多重比较应区分主要、关键次要和探索性结局, 采用层级检验或 FDR 控制。

机制验证应预设中介效应分析: 以治疗分组为自变量, 第 6 周或第 12 周 NEI 指标变化为中介变量, 第 12 周或第 24 周情绪症状改善为因变量, 检验炎症下降、皮质醇节律恢复、菌群代谢物改变或 BDNF 升高是否解释部分疗效。还可采用潜类别分析或机器学习构建 NEI 表型, 检验高炎症 - 高应激型、潮热 - 睡眠破坏型和菌群代谢异常型是否存在不同治疗反应。只有当临床疗效、NEI 指标变化和中介路径同时成立时, 才能较有力地支持“逍遥散通过整合调节 NEI 网络改善围绝经期情绪障碍”的因果链条。

8. 结语

NEI 网络为理解围绝经期焦虑、抑郁等情绪症状的多因素交互提供了整合框架。现有证据提示, 中药和针刺可能改善部分女性的焦虑、抑郁量表评分及围绝经期伴随症状, 但研究质量、异质性和长期安全数据限制了结论强度。中医药的合理定位是规范评估和风险分层基础上的个体化综合干预, 而非对焦虑障碍或抑郁障碍一线治疗的简单替代。未来应统一生殖分期、情绪症状与精神障碍诊断层级、证候标准和核心结局, 并通过高质量临床试验及可证伪的机制研究, 推动“多靶点调节”从概念叙述转化为可重复、可验证的临床证据。因此, 本文建议把逍遥散作为优先验证的候选复方之一, 通过严格分层、安慰剂对照和 NEI 中介机制分析, 将“多成分、多靶点”的理论优势转化为可重复、可量化、可评价的临床证据。

参考文献

- [1] Harlow, S.D., Gass, M., Hall, J.E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R.W., *et al.* (2012) Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *Menopause*, **19**, 387-395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
- [2] Maki, P.M., Kornstein, S.G., Joffe, H., Bromberger, J.T., Freeman, E.W., Athappilly, G., *et al.* (2018) Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *Menopause*, **25**, 1069-1085. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001174>
- [3] Bromberger, J.T., Kravitz, H.M., Chang, Y.-., Cyranowski, J.M., Brown, C. and Matthews, K.A. (2011) Major Depression during and after the Menopausal Transition: Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *Psychological Medicine*, **41**, 1879-1888. <https://doi.org/10.1017/s003329171100016x>
- [4] Bromberger, J.T. and Kravitz, H.M. (2011) Mood and Menopause: Findings from the Study of Women's Health across the Nation (SWAN) over 10 Years. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **38**, 609-625. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.011>
- [5] Weber, M.T., Maki, P.M. and McDermott, M.P. (2014) Cognition and Mood in Perimenopause: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **142**, 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>
- [6] Badawy, Y., Spector, A., Li, Z. and Desai, R. (2024) The Risk of Depression in the Menopausal Stages: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, **357**, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.04.041>
- [7] Alblooshi, S., Taylor, M. and Gill, N. (2023) Does Menopause Elevate the Risk for Developing Depression and Anxiety? Results from a Systematic Review. *Australasian Psychiatry*, **31**, 165-173. <https://doi.org/10.1177/10398562231165439>
- [8] Islam, R.M., Bond, M., Ghalebeigi, A., Wang, Y., Walker-Bone, K. and Davis, S.R. (2025) Prevalence and Severity of Symptoms across the Menopause Transition: Cross-Sectional Findings from the Australian Women's Midlife Years

- (AMY) Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **13**, 765-776. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(25\)00138-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(25)00138-x)
- [9] Freeman, E.W. and Sammel, M.D. (2016) Anxiety as a Risk Factor for Menopausal Hot Flashes: Evidence from the Penn Ovarian Aging Cohort. *Menopause*, **23**, 942-949. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000662>
- [10] Gordon, J.L., Rubinow, D.R., Eisenlohr-Moul, T.A., Leserman, J. and Girdler, S.S. (2016) Estradiol Variability, Stressful Life Events, and the Emergence of Depressive Symptomatology during the Menopausal Transition. *Menopause*, **23**, 257-266. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000528>
- [11] Randolph, J.F., Sowers, M., Bondarenko, I., Gold, E.B., Greendale, G.A., Bromberger, J.T., *et al.* (2005) The Relationship of Longitudinal Change in Reproductive Hormones and Vasomotor Symptoms during the Menopausal Transition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **90**, 6106-6112. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1374>
- [12] Avis, N.E., Crawford, S.L. and Green, R. (2018) Vasomotor Symptoms across the Menopause Transition: Differences among Women. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **45**, 629-640. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.005>
- [13] Gold, E.B., Colvin, A., Avis, N., Bromberger, J., Greendale, G.A., Powell, L., *et al.* (2006) Longitudinal Analysis of the Association between Vasomotor Symptoms and Race/Ethnicity across the Menopausal Transition: Study of Women's Health across the Nation. *American Journal of Public Health*, **96**, 1226-1235. <https://doi.org/10.2105/ajph.2005.066936>
- [14] Mitchell, E.S. and Woods, N.F. (2015) Hot Flush Severity during the Menopausal Transition and Early Postmenopause: Beyond Hormones. *Climacteric*, **18**, 536-544. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1009436>
- [15] Freeman, E.W. and Sammel, M.D. (2016) Methods in a Longitudinal Cohort Study of Late Reproductive Age Women: The Penn Ovarian Aging Study (Poas). *Women's Midlife Health*, **2**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s40695-016-0014-2>
- [16] Morrison, M.F., Freeman, E.W., Lin, H. and Sammel, M.D. (2011) Higher DHEA-S (Dehydroepiandrosterone Sulfate) Levels Are Associated with Depressive Symptoms during the Menopausal Transition: Results from the PENN Ovarian Aging Study. *Archives of Women's Mental Health*, **14**, 375-382. <https://doi.org/10.1007/s00737-011-0231-5>
- [17] Zak, R., Zitser, J., Jones, H.J., Gilliss, C.L. and Lee, K.A. (2023) Sleep Symptoms Signaling the Menopausal Transition. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **19**, 1513-1521. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10618>
- [18] Kravitz, H.M. and Joffe, H. (2011) Sleep during the Perimenopause: A SWAN Story. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **38**, 567-586. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.06.002>
- [19] Avis, N.E., Colvin, A., Chen, Y., Joffe, H. and Kravitz, H.M. (2024) Depressive Symptoms over the Final Menstrual Period: Study of Women's Health across the Nation (Swan). *Journal of Affective Disorders*, **367**, 426-433. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.237>
- [20] Bromberger, J.T., Schott, L.L., Avis, N.E., Crawford, S.L., Harlow, S.D., Joffe, H., *et al.* (2019) Psychosocial and Health-Related Risk Factors for Depressive Symptom Trajectories among Midlife Women over 15 Years: Study of Women's Health across the Nation (Swan). *Psychological Medicine*, **49**, 250-259. <https://doi.org/10.1017/s0033291718000703>
- [21] The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel (2022) The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, **29**, 767-794.
- [22] McLaren, S., Seidler, K. and Neil, J. (2024) Investigating the Role of 17 β -Estradiol on the Serotonergic System, Targeting Soy Isoflavones as a Strategy to Reduce Menopausal Depression: A Mechanistic Review. *Journal of the American Nutrition Association*, **43**, 221-235. <https://doi.org/10.1080/27697061.2023.2255237>
- [23] Gordon, J.L., Rubinow, D.R., Eisenlohr-Moul, T.A., Xia, K., Schmidt, P.J. and Girdler, S.S. (2018) Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, **75**, 149-157. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3998>
- [24] Whedon, J.M., KizhakkeVeetil, A., Rugo, N.A. and Kieffer, K.A. (2017) Bioidentical Estrogen for Menopausal Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Women's Health*, **26**, 18-28. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5628>
- [25] Langhe, R., Kelly, T., Ibrahim, R., Al-Janabi, R., Mohammed, G. and Mousa, N. (2026) The Role of Hormone Replacement Therapy in the Management of Perimenopausal Mental Health Symptoms: A Narrative Review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **173**, 698-709. <https://doi.org/10.1002/ijgo.70728>
- [26] 李昱帅, 栾毅峰, 刘凯莉, 等. 中医药通过调控不同信号通路治疗围绝经期抑郁症机制研究进展[J]. 江苏中医药, 2024, 56(5): 78-82.
- [27] Liang, G., Kow, A.S.F., Yusof, R., Tham, C.L., Ho, Y. and Lee, M.T. (2024) Menopause-Associated Depression: Impact of Oxidative Stress and Neuroinflammation on the Central Nervous System—A Review. *Biomedicines*, **12**, Article 184. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010184>
- [28] Baker, J.M., Al-Nakkash, L. and Herbst-Kralovetz, M.M. (2017) Estrogen-Gut Microbiome Axis: Physiological and Clinical Implications. *Maturitas*, **103**, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>

- [29] Huang, F., Cao, Y., Liang, J., Tang, R., Wu, S., Zhang, P., *et al.* (2024) The Influence of the Gut Microbiome on Ovarian Aging. *Gut Microbes*, **16**, Article 2295394. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2295394>
- [30] Di, Y.M., Yang, L., Shergis, J.L., Zhang, A.L., Li, Y., Guo, X., *et al.* (2019) Clinical Evidence of Chinese Medicine Therapies for Depression in Women during Perimenopause and Menopause. *Complementary Therapies in Medicine*, **47**, Article 102071. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.03.019>
- [31] Wang, J., Liu, J., Ni, X., Nie, G., Zeng, Y., Cao, X., *et al.* (2018) Adjuvant Therapy of Oral Chinese Herbal Medicine for Menopausal Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**, Article ID: 7420394. <https://doi.org/10.1155/2018/7420394>
- [32] Wang, Y., Shi, Y., Xu, Z., Fu, H., Zeng, H. and Zheng, G. (2019) Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Psychiatric Research*, **117**, 74-91. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.07.003>
- [33] 李文慧, 谢文莹, 吴长江, 等. 中成药联合西医常规治疗围绝经期女性情绪障碍的网状 Meta 分析[J]. 海南医科大学学报, 2024, 30(24): 1887-1905.
- [34] Wang, Y., Lou, X., Shi, Y., Tong, Q. and Zheng, G. (2019) Erxian Decoction, a Chinese Herbal Formula, for Menopausal Syndrome: An Updated Systematic Review. *Journal of Ethnopharmacology*, **234**, 8-20. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.010>
- [35] Wang, S.W., Cheung, H.P., Tong, Y., Lu, J., Ng, T.B., Zhang, Y.B., *et al.* (2017) Steroidogenic Effect of Erxian Decoction for Relieving Menopause via the P-Akt/PKB Pathway in Vitro and in Vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, **195**, 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.018>
- [36] Wong, K., Zhou, L., Yu, W., Poon, C.C., Xiao, H., Chan, C., *et al.* (2021) Water Extract of Er-Xian Decoction Selectively Exerts Estrogenic Activities and Interacts with SERMs in Estrogen-Sensitive Tissues. *Journal of Ethnopharmacology*, **275**, Article 114096. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114096>
- [37] Liu, Y., Guo, D., Yu, B., Zeng, T., Jiao, F. and Bi, Y. (2024) The Effects and Mechanisms of Modified Xiaoyaosan on Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS)-Induced Depressive Mice Based on Network Pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, **324**, Article 117754. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117754>
- [38] Liu, X., Liu, H., Wu, X., Zhao, Z., Wang, S., Wang, H., *et al.* (2024) Xiaoyaosan against Depression through Suppressing LPS Mediated TLR4/NLRP3 Signaling Pathway in “microbiota-Gut-Brain” Axis. *Journal of Ethnopharmacology*, **335**, Article 118683. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118683>
- [39] Zhang, Z., Han, P., Fu, J., Yu, H., Xu, H., Hu, J., *et al.* (2023) Gut Microbiota-Based Metabolites of Xiaoyao Pills (A Typical Traditional Chinese Medicine) Ameliorate Depression by Inhibiting Fatty Acid Amide Hydrolase Levels in Brain. *Journal of Ethnopharmacology*, **313**, Article 116555. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116555>
- [40] Zhang, Y., Luo, X., Zhou, Y., Xue, Q., Wu, S., Xu, J., *et al.* (2025) Xiaoyaosan Alleviates Chronic Psychological Stress-Induced Th17/Treg Imbalance via Modulation of the Fkbp5/NF-κB Axis. *Journal of Ethnopharmacology*, **352**, Article 120184. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120184>
- [41] Dai, Y., Li, Z., Xue, L., Dou, C., Zhou, Y., Zhang, L., *et al.* (2010) Metabolomics Study on the Anti-Depression Effect of Xiaoyaosan on Rat Model of Chronic Unpredictable Mild Stress. *Journal of Ethnopharmacology*, **128**, 482-489. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.016>
- [42] Xiao, X., Zhang, J., Jin, Y., Wang, Y. and Zhang, Q. (2020) Effectiveness and Safety of Acupuncture for Perimenopausal Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article 5865697. <https://doi.org/10.1155/2020/5865697>
- [43] Zhao, F.Y., Fu, Q.Q., Kennedy, G.A., Conduit, R., Zhang, W. and Zheng, Z. (2021) Acupuncture as an Independent or Adjuvant Management to Standard Care for Perimenopausal Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article ID: 666988. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.666988>
- [44] Chen, B., Wang, C.C., Lee, K.H., Xia, J.C. and Luo, Z. (2023) Efficacy and Safety of Acupuncture for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Research in Nursing & Health*, **46**, 48-67. <https://doi.org/10.1002/nur.22284>
- [45] Yang, X., Zhu, F., Zhong, Y., Liao, P., Ji, Q., Li, S., *et al.* (2026) Comparative Effectiveness of Different Acupuncture Therapies for Perimenopausal Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article ID: 1696085. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1696085>
- [46] Li, Z., Yin, S., Feng, J., Gao, X., Yang, Q. and Zhu, F. (2023) Acupuncture Combined with Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Perimenopausal Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **102**, e35942. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035942>
- [47] Yue, H., Yang, Y., Xie, F., Cui, J., Li, Y., Si, M., *et al.* (2025) Effects of Physical Activity on Depressive and Anxiety Symptoms of Women in the Menopausal Transition and Menopause: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, **22**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12966-025-01712-z>

- [48] Grigolon, R.B., Ceolin, G., Deng, Y., Bambokian, A., Koning, E., Fabe, J., *et al.* (2023) Effects of Nutritional Interventions on the Severity of Depressive and Anxiety Symptoms of Women in the Menopausal Transition and Menopause: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Menopause*, **30**, 95-107.
<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000002098>
- [49] Fan, Z., Zhang, Y., Shu, Y., Zhou, Y. and Zuo, Z. (2025) Mind–body Therapies for Sleep Disturbances, Depression, and Anxiety in Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Public Health*, **13**, Article ID: 1686981. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1686981>
- [50] Marano, G., d'Abate, C., Ianes, I., Sorrenti, G., Traversi, G., Esposito, R., *et al.* (2026) The Gut Microbiota in Perimenopausal Anxiety: A Novel Therapeutic Pathway through Diet. *Nutrients*, **18**, Article 743.
<https://doi.org/10.3390/nu18050743>