

产后抑郁症的病理机制与治疗药物

王雅倩[#], 马占强^{*}

中国药科大学中药学院中药药理与中医药学系, 江苏 南京

收稿日期: 2025年2月1日; 录用日期: 2025年2月27日; 发布日期: 2025年3月7日

摘要

产后抑郁症(Postpartum Depression, PPD)是一种女性分娩后可能出现的情绪障碍,影响着中国约16%的女性。其病理机制涉及神经递质失衡、神经内分泌变化及神经炎症等因素。神经递质如5-HT、DA和NE的失衡与情绪调节密切相关,在PPD的发生发展中起关键作用。分娩后雌激素和孕激素水平的急剧下降可能干扰大脑神经可塑性和神经递质系统,引发PPD。此外,神经炎症,特别是NLRP3炎症小体的激活,也显著加剧了PPD的病理过程。传统的抗抑郁药物通过调节神经递质水平来改善症状,但哺乳期用药需谨慎考虑药物对婴儿的影响。中药治疗则展现出独特的优势,中药的多靶点作用机制和较小的副作用,使其在PPD治疗中具有广阔的应用前景。

关键词

产后抑郁, 神经炎症, 病理机制

Pathological Mechanisms and Therapeutic Drugs of Postpartum Depression

Yaqian Wang[#], Zhanqiang Ma^{*}

Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 1st, 2025; accepted: Feb. 27th, 2025; published: Mar. 7th, 2025

Abstract

Postpartum Depression (PPD) is a mood disorder that can occur in women following childbirth, affecting approximately 16% of women in China. The pathogenesis of PPD involves neurotransmitter

[#]第一作者。

^{*}通讯作者。

文章引用: 王雅倩, 马占强. 产后抑郁症的病理机制与治疗药物[J]. 药物资讯, 2025, 14(2): 97-105.
DOI: 10.12677/pi.2025.142011

imbalances, neuroendocrine alterations, and neuroinflammation. Imbalances in neurotransmitters such as serotonin (5-HT), dopamine (DA), and norepinephrine (NE) are closely associated with emotional regulation and play a pivotal role in the onset and progression of PPD. The sharp decline in estrogen and progesterone levels following childbirth may disrupt neural plasticity and neurotransmitter systems in the brain, potentially leading to PPD. Furthermore, neuroinflammation, particularly the activation of the NLRP3 inflammasome, significantly exacerbates the pathological process of PPD. Traditional antidepressants improve symptoms by modulating neurotransmitter levels, but their use during lactation requires careful consideration of their impact on infants. Traditional Chinese medicine (TCM) offers unique advantages in the treatment of PPD, with its multitarget action mechanisms and minimal side effects, making it a promising approach in the management of PPD.

Keywords

Postpartum Depression, Neuroinflammation, Pathological Mechanisms

Copyright © 2025 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

产后抑郁症(Postpartum Depression, PPD)是一种常见的在女性分娩后出现的精神疾病,其症状可能包括[1]情绪低落、兴趣和愉悦感丧失、睡眠和食欲问题、注意力难以集中、精神运动迟缓或激进、持续的疲劳感、强烈的内疚感以及自我价值感缺失。在极端情况下,患有 PPD 的产妇甚至可能产生导致自杀的念头或行为[2],根据流行病学的研究[3]数据,中国女性产后抑郁症的患病比例达到 16.0%,这一比例在不同地区和人群中有所差异。种族、婚姻状况、社会经济地位、孕期并发症、分娩经历和产后支持系统等因素都可能影响 PPD 的发生。PPD 不仅威胁母亲的生理和心理健康,还可能对婴儿的发育以及家庭关系造成负面影响。因此,深入理解 PPD 的发病机制对于制定干预措施至关重要。PPD 的病理机制复杂多样,涉及神经内分泌变化、神经炎症[4]、神经递质平衡的改变、表观遗传学等多个因素[5]。近年来,研究者们发现神经递质失衡以及激素水平变化,神经炎症可能在 PPD 的发病中扮演重要角色。

2. PPD 的病理机制

2.1. 神经递质失衡

在 PPD 的病理生理学研究中,胺类神经递质如 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(Dopamine, DA)和去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)浓度的变化被认为是其发生和发展的重要因素。产后期间,激素水平的剧烈波动可能会影响这些神经递质的合成、释放和再摄取,从而导致情绪调节机制的失衡。这些关键的神经递质在调控人类的精神状态、兴奋性和情绪反应中发挥着核心作用,其浓度水平与抑郁症状的严重程度呈现负相关关系[6]。作为一种重要的神经营养因子,脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)水平的增加不仅有助于神经元的存活和生长,还与抗抑郁治疗的效果密切相关[7]。有研究发现,在产后抑郁模型的雌性 C57BL/6 小鼠中,甲状腺过氧化物酶抗体的升高降低了其前额叶皮层中 BDNF 和 5-HT 的浓度,可能会增加后续 PPD 的风险[8]。需强调的是,文中提及的所有证明本文阐述观点的动物实验均获得了相应机构的伦理审查流程,并获得了相应机构的伦理批准。一项研究构建了两种聚焦于产后不利条件(即幼崽移除与资源匮乏)的啮齿类动物模型,这些模型揭示了与 PPD 相似的行

为特征,具体表现为母婴交往的中断及母性关怀行为的缺损,且该模型大鼠中脑腹侧被盖区(VTA)的多巴胺(DA)神经元活性的显著降低[9]。研究发现,与对照组的正常小鼠相比,那些在妊娠期或出生后早期阶段暴露于慢性不可预知温和应激(Chronic Unpredictable Mild Stress, CUMS)环境下的雌性小鼠,其血清中 NE 水平表现出显著降低[10]。这一发现表明,妊娠期和产后早期的应激暴露可能通过影响神经递质系统,特别是 NE 的分泌,进而对母体情绪和行为产生深远影响。此外,这些应激暴露不仅改变了母体生理状态,还可能对后代的神经发育和行为表型产生长期影响,该研究为 PPD 小鼠模型的研究提供了新的视角,同时为 PPD 的发病机制提出了可能的解决方法。

2.2. 激素水平变化

怀孕期间,女性体内的雌激素和孕激素水平显著升高,但这些激素水平在分娩后迅速下降。这种激素水平的急剧变化可能干扰大脑的神经可塑性和神经递质系统,从而引发 PPD [11]。动物实验研究表明,雌二醇和孕激素的戒断会诱发抑郁样行为。表现为活动减少、欣快感缺失及社交互动减少等症状。进一步的分析显示,雌二醇和孕激素的缺失不仅影响行为学表现,还会导致大脑中特定基因表达的变化。这些基因涉及神经递质系统、神经可塑性以及应激反应等多个关键通路,从而揭示了卵巢类固醇激素在调节情绪和行为中的复杂作用机制[12],有研究探讨了使用生理剂量的 17β -雌二醇治疗重度 PPD 的效果,通过让 PPD 患者以舌下含服的方式给予生理剂量的 17β -雌二醇,不仅显著改善了患者的主观情绪状态,还改善了包括睡眠质量、食欲以及整体生活满意度等多个方面的临床指标。进一步的研究揭示,雌二醇通过调节大脑中的神经递质系统,特别是对 5-HT 和 DA 等神经递质的活性,发挥其抗抑郁效果[13]。研究指出,在前脑和海马区域,卵巢摘除手术会导致雌二醇水平的显著降低,而这种雌二醇的减少与 BDNF 浓度的下降密切相关。进一步的分析表明,通过外源性补充雌二醇,能够有效提升前脑和海马中 BDNF 的浓度,从而减轻抑郁症状。这一发现揭示了雌二醇在调节神经可塑性中的关键作用,特别是在情绪和认知功能相关的脑区。研究表明,抑郁症状的缓解以及压力反应的减轻与雌二醇的调节作用密切相关。雌二醇不仅能够激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)的磷酸化过程,还能迅速在大鼠大脑中诱导 CREB 磷酸化。这一过程涉及 cAMP 依赖的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)细胞信号传导通路,从而有助于神经元的存活和突触可塑性[14],此外,雌二醇不仅能够增强神经营养因子受体(tropomyosin receptor kinase A, trkA)的表达[15],且能抑制大鼠大脑中糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)活性,这些效应与经典抗抑郁药物的作用机制具有高度的相似性。具体而言,雌二醇通过上调 trkA 受体的表达,增强了细胞对神经营养因子的敏感性,从而促进神经元的存活和突触可塑性。同时,雌二醇对 GSK-3 β 的抑制作用有助于稳定细胞内信号传导通路,减少神经元的凋亡,并促进神经元的再生和修复。孕激素作为另一种重要的性类固醇激素,通过调节神经元的兴奋性和抑制性平衡,有效减少过度兴奋,从而发挥神经保护作用。有研究提出一种神经类固醇替代疗法(NRT),旨在有效治疗 PPD 以及其他与神经类固醇缺乏相关的病症。这一方法展示了神经类固醇作为新型抗焦虑和抗抑郁药物的潜力。特别是神经类固醇(Brexanolone, BX),作为一种由黄体酮衍生而来的异孕酮,通过激活 GABA-A 受体,能够迅速缓解焦虑症状和情绪障碍,使其成为 PPD 治疗的创新手段[16]。此外,孕激素还能够影响神经递质系统,如 γ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸系统,进一步调节情绪和行为[17]。在神经递质的合成阶段,孕激素黄体酮通过调节相关酶的活性,间接或直接地促进或抑制神经递质例如血清素、NE、DA 等前体物质转化过程。此外,黄体酮还参与调控神经递质的释放机制。它通过影响突触前膜上的电压门控钙通道和囊泡融合过程,精细地控制着神经递质从突触前膜向突触间隙的释放时机与量,确保了神经信息传递的精确性和时效性。这一调控对于维持产后女性情绪的稳定性 and 适应性至关重要[18]。黄体酮作为一种关键的类固醇激素,展

现出对大脑中特定区域,尤其是海马体和大脑皮层的神经生物学效应具有显著的调节作用。该研究表明,黄体酮能够通过一系列复杂的分子机制,上调这些关键脑区内 BDNF 的表达水平,促进了神经元的保护和修复,并增强了突触的连接和功能[19]。皮质醇(Cortisol, CORT)作为应激反应的关键指标,在抑郁症的发病机制中起着重要作用。在孕期这一特殊生理阶段, CORT 水平的变化与抑郁症状的出现和持续密切相关。作为下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的重要组成部分, CORT 在应对压力时分泌增加[20],产后女性面临着身体恢复、育儿压力等多种应激因素,导致 CORT 水平升高。长期的高 CORT 水平可能对大脑的神经结构和功能产生损害,从而引发 PPD [21]。

2.3. 神经炎症

研究发现, PPD 患者的血清中炎症因子水平显著升高,包括白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)等关键炎症标志物。作为促炎细胞因子, IL-1 β 和 IL-6 能够通过激活免疫细胞和诱导其他炎症介质的释放,加剧炎症反应。这种持续的炎症状态不仅会对母体健康产生负面影响,还可能通过血脑屏障影响中枢神经系统功能。例如,炎症因子可以干扰神经递质的合成和代谢,影响神经可塑性,并导致神经元的损伤和凋亡。此外, TNF- α 是一种多效性细胞因子,在免疫反应和炎症过程的调节中发挥关键作用,其作用机制可能包括干扰神经递质系统,以及导致 HPA 轴功能调节异常[5]。此外, NLRP3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3)炎症小体是近年来介导神经炎症反应的最具代表性的炎性小体之一。NLRP3 炎症小体主要存在于中枢神经系统中的小胶质细胞中,并在多种病理生理条件下被激活,如组织损伤、感染和应激等。当这些条件触发时, NLRP3 炎症小体将启动一系列级联反应,导致促炎因子的成熟和释放,随后这些细胞因子被释放到细胞外,进一步加剧局部和全身的炎症反应。在中枢神经系统中,这种持续的炎症状态会对神经元产生直接的毒性作用,进而导致神经元的损伤和凋亡[22],有实验研究揭示,在卵巢类固醇激素撤退后的产后抑郁小鼠模型(Hormone-Simulated Postpartum, HSPP)中,表现出明显的慢性炎症状态,且该模型小鼠的 NLRP3 和 Caspase-1 水平的显著上升。作为 NLRP3 炎症小体下游的关键效应分子, Caspase-1 的激活会导致促炎因子如 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放,从而加剧神经炎症反应[23]。

3. 产后抑郁的相关受体

PPD 作为一种复杂的神经精神疾病,涉及多种受体分子的相互作用,其中主要的分子包括雌激素受体类(Estrogen Receptors, ERs)、沉默信息调节因子 1 (Sirtuin-1, SIRT1)和 NLRP3 等。具体来说,雌激素受体(ERs)是一类重要的核受体,主要包括 ER α 和 ER β 两种类型。这些受体在大脑中广泛分布,参与调节情绪、认知和神经可塑性等关键功能。雌激素通过与这些受体结合,发挥其生物学效应,影响神经递质的合成和释放,从而在 PPD 的发生中起到关键作用。ER α 在大脑的某些关键区域,如海马和前额叶皮质表达水平较高,这些区域在情绪调节和认知功能中起着至关重要的作用。研究显示, ER α 在这些区域的激活能够显著减轻焦虑和抑郁样行为。相比之下, ER β 在大脑其他区域的表达可能更为广泛,但其功能角色可能更侧重于调节神经递质的合成和释放,以及影响神经可塑性[24]。早期的研究提出, G 蛋白偶联受体 30 (G Protein-Coupled Receptor 30, GPR30)是一种新型雌激素膜受体,主要定位于细胞膜和内质网,这使得其能够在细胞内外环境中快速响应雌激素信号。GPR30 在中枢神经系统中分布广泛,分布于多个关键脑区,包括海马体、前额叶皮质、杏仁核及下丘脑等。在中枢神经系统中发挥多种生理作用[25],且参与调节快速的细胞信号传导, GPR30 在海马体和前额叶皮质等脑区的表达与认知和情绪调节密切相关,其激活可能通过影响神经递质的释放和神经元的功能来调节情绪,其异常可能与产后抑郁的发生有关。然而,最新的研究对 GPR30 作为直接雌激素受体的观点提出了挑战[26],研究团队发现 GPR30 的配体结

合口袋具有较强的亲水性, 并且富含负电荷的氨基酸残基, 这与容纳疏水性雌激素配体的假设相矛盾。尽管如此, 这并不意味着雌二醇和 GPR30 之间不存在相互作用, 相反, 它们可能通过更为复杂的细胞信号网络产生间接的相互作用。这种间接作用可能通过其他信号传导途径实现, 或者通过影响 GPR30 的激活状态发挥作用。研究表明, GPR30 能够通过激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路来调节细胞功能。具体而言, GPR30 特异性激动剂 G-1 显著活化 GPR30/ERK 信号通路, 上调 p-ERK 蛋白水平, 从而促进细胞迁移及侵袭[27]。SIRT1 是一种 NAD⁺ 依赖的脱乙酰酶, 在细胞应激反应、代谢调节、细胞衰老和细胞死亡中发挥关键作用[28]。GPR30 通过激活 ERK 信号通路, 进而促进 ERK 蛋白的核内转移, 发挥其在细胞核内的调控作用。SIRT1 通过去乙酰化多种转录因子和蛋白质, 调控细胞的生存和功能。在神经保护方面, SIRT1 的激活有助于神经细胞的存活, 增强神经可塑性, 对抗神经退行性疾病和产后抑郁。研究表明, 抑郁症患者外周血中的 SIRT1 水平低于健康人群[29][30]。此外, SIRT1 在调节氧化应激、抑制炎症反应、调控线粒体自噬及抑制细胞凋亡等生物学过程中起着核心作用[31], 在 SIRT1 对神经炎症的调控方面, 有研究发现褪黑素通过激活 SIRT1/核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2, Nrf2)信号通路[32], 展现出缓解抑郁样作用, 脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)作为一种强效的炎症诱导剂, 能够显著激活中枢神经系统中的小胶质细胞, 引发 NLRP3 炎症小体的活化, 随之产生大量的炎症因子释放, 诱发神经炎症反应。SIRT1 的激活不仅能够抑制 NLRP3 炎症小体的组装和活化, 还能通过调节 Nrf2 的核转位, 增强细胞的抗氧化能力, 进一步减轻神经炎症反应。此外, SIRT1 还通过多种途径调控与炎症和氧化应激相关的蛋白表达。血红素加氧酶-1 (Heme Oxygenase-1, HO-1)是 Nrf2/抗氧化反应元件 ARE(Antioxidant Response Element, ARE)信号通路中关键的转录调节蛋白, 在抗氧化应激和抗炎过程中发挥重要作用。通过去乙酰化 Nrf2, SIRT1 促进其从细胞质向细胞核的转移, 从而增强 Nrf2 与 ARE 的结合, 启动包括 HO-1 在内的抗氧化基因的转录, 或 SIRT1 可能直接与其他转录因子或共激活因子的相互作用, 直接影响 HO-1 基因的启动子活性, 从而增强其转录活性, 增强细胞的抗氧化能力, 减轻抑郁症中的氧化应激和炎症反应[28]。环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)是花生四烯酸代谢途径中的关键酶, 作为一种关键的炎症介质, 参与炎症反应和疼痛的产生。另有研究发现, SIRT1 能够抑制巨噬细胞中转录因子 AP-1 (Activator Protein-1)的活性, 从而直接抑制 COX-2 的表达, 减轻神经炎症反应和疼痛感知[33]。

4. PPD 的药物治疗

4.1. 传统抗抑郁药物

在当前的临床实践中, PPD 的主要治疗药物包括抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药, 以及镇静催眠药和情绪稳定剂[34]。传统的 PPD 治疗药物主要包括单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)、三环类抗抑郁药(TCAs)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)等。单胺氧化酶抑制剂如吗氯贝胺和托洛沙酮等, 通过抑制单胺氧化酶的活性, 阻止单胺类神经递质的分解, 增加其在突触间隙的浓度, 从而改善患者的情绪和行为症状, 但是由于其具有较多的副作用, 通常应避免使用单胺氧化酶抑制剂[35], 以降低对母亲及婴儿造成的风险。三环类抗抑郁药如阿米替林、丙米嗪和多塞平等, 通过抑制突触前膜对 NE 和 5-HT 的再摄取, 增加这些神经递质的浓度, 从而缓解抑郁症状。但 TCAs 抑郁药的临床数据较少, 远低于 SSRI [36]。SSRIs 如氟西汀、帕罗西汀和舍曲林, 其作用机制是通过抑制 5-HT 的再摄取过程, 增加突触间隙中 5-HT 的浓度, 从而发挥抗抑郁效果。但氟西汀具有通过乳汁分泌的特性, 因此在服用氟西汀期间, 应停止哺乳以避免对婴儿产生潜在影响。SNRIs 如文拉法辛及度洛西汀, 通过抑制 5-HT 和 NE 的再摄取, 增加其浓度, 从而缓解抑郁症状。这些药物几乎均通过调节神经递

质的水平来改善抑郁症状。然而, 由于产妇在哺乳期需要谨慎用药, 因为几乎所有的抗抑郁药物都会在一定程度上存在于母乳中, 所以要尽量避免药物通过乳汁影响新生儿[37], 因此在使用这些药物时需要权衡利弊。近年来, 新型抗抑郁药物如艾司氯胺酮已被用于产后抑郁症的治疗。艾司氯胺酮作为氯胺酮的右旋异构体, 具有更显著的抗抑郁效果。研究表明, 分娩后即刻静脉注射小剂量艾司氯胺酮(0.25 mg/kg)可以显著降低产后 7 天时抑郁发作的患病率[38], 且并未增加不良反应, 但停药后容易复发, 且其作为新型药物的临床应用时间较短, 长期安全性数据还不够充分。尽管该药物具有潜在的治疗效果, 但使用时仍需在医生指导下进行, 并密切监测其不良反应。因此, 寻找和开发更安全、更有效的药物是 PPD 治疗的重要方向。

4.2. 中药治疗

中医药作为中华文明的传统瑰宝与我国传统医学的关键构成部分, 在妇科疾病的诊疗中具有广泛应用, 包括女性经、带、胎、产及杂病等诸多方面。在古代中医文献中, 虽未直接提及“产后抑郁症”这一现代病名, 但依据患者的临床表现, 后世医者多将其归类于“脏躁”、“郁证”及“不寐”等中医传统病证范畴之内[39]。其核心病机在于情志不畅、气机阻滞, 并着重指出气血失和、肝失条达、脾运失健及心神失养等因素在推动“郁证”发病中的核心作用[40]。中药因其潜在的较小的副作用和多靶点作用机制, 在产后抑郁症的治疗中显示出独特的优势和研究价值。

4.2.1. 逍遥散

逍遥散是我国传统中药复方, 源于宋代《太平惠民和剂局方》[41], 常用 8 种中药配伍而成: 柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、薄荷、生姜和甘草, 其功能包括调和肝脾、疏肝健脾、养血解郁, 主治肝郁、血虚、脾虚证, 常用于治疗抑郁症、功能性消化不良、慢性胃炎及围绝经期综合征等。陆玉梅等[42]在逍遥散基础上加味配伍远志、合欢皮、香附等, 根据患者证型进行辨证论治, 结果发现逍遥散加味结合心理疗法治疗 PPD 效果显著, 能够有效改善患者心理状态, 降低抑郁程度, 提高睡眠质量和生活质量。

4.2.2. 参芪解郁方

参芪解郁方由黄芪、党参、当归、酸枣仁、郁金、陈皮、佛手及山茱萸八种中药材组成, 具有补益脾气、活血化瘀、养心安神及理气解郁的功效。临床试验表明, 该方在治疗 PPD 方面效果显著, 且具有良好的安全性[43]。有研究通过网络药理学研究和动物实验, 证实了参芪解郁方治疗 PPD 的机制与其免疫调节作用密切相关[44], 其核心机制是调节 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的异常表达, 并涉及 PI3K-AKT、雌激素、AMPK 等多条信号通路。

4.2.3. 越鞠丸

越鞠丸由苍术、香附、川芎、神曲、栀子五味药材各等分(每味 6 克)配伍而成[45], 其方源自金元时期医家朱丹溪所著的《丹溪心法·六郁》篇, 名为“越鞠丸”, 有研究通过对小鼠在孕前施加应激的方法建立 PPD 模型, 通过糖水偏好实验、强迫游泳测试、悬尾测试、及新环境抑制摄食实验等行为学测试结果, 观察到越鞠丸醇提物(YJ)对该 PPD 模型具有抗抑郁作用[46]。

4.2.4. 甘麦大枣汤

甘麦大枣汤是治疗 PPD 的经典方剂, 由甘草、小麦、大枣三味药材组成, 该方剂旨在通过温和的方式调补脾胃, 缓解因脾胃虚弱导致的气血运化不畅, 同时具有柔肝养血的作用, 帮助恢复产后机体的平衡状态[47]。加味甘麦大枣汤可辅助临床治疗改善 PPD 患者的临床症状。研究表明将加味甘麦大枣汤与常规西医治疗相结合, 不仅能够调节患者的肠道菌群, 而且能提升血清中的 5-HT 水平, 缓解产后抑郁症

状。与对照组单独使用西药盐酸帕罗西汀相比, 联合治疗在临床疗效、中医证候评分以及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)的评分上均表现出更显著的优势。这表明加味甘麦大枣汤能够为西医治疗 PPD 提供协同增效的作用[48]。

5. 总结与展望

PPD 是一种复杂的精神疾病, 其病理机制涉及神经内分泌变化、神经炎症、神经递质失衡, 激素水平变化等因素。神经递质如 5-HT、DA 和 NE 的失衡, 以及激素如雌激素和孕激素的剧烈波动, 均在 PPD 的发生发展中起关键作用。此外, 神经炎症, 特别是 NLRP3 炎症小体的激活, 也显著加剧了 PPD 的病理过程。GPR30 和 SIRT1 等受体在 PPD 的发生过程中可能发挥重要作用, 并通过调节炎症小体及相关分子来影响疾病的病理过程。传统抗抑郁药物如 SSRIs 和 SNRIs 通过调节神经递质水平来缓解症状, 但存在一定的副作用和哺乳期用药风险。中药在 PPD 治疗中展现出独特的优势, 传统经典名方如逍遥散、参芪解郁方、越鞠丸以及甘麦大枣汤等, 通过疏肝健脾、理气解郁帮助恢复产后机体的平衡状态, 在缓解抑郁症状方面展现出显著疗效。并能通过调节神经递质系统、神经可塑性、肠道微生物群和炎症反应缓解抑郁状态。中药的多靶点作用机制和较小的副作用, 使其在 PPD 治疗中具有广阔的应用前景, 有望为 PPD 患者提供更安全、更有效的治疗选择。

参考文献

- [1] Stewart, D.E. and Vigod, S.N. (2019) Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics. *Annual Review of Medicine*, **70**, 183-196. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041217-011106>
- [2] Wang, Z., Liu, J., Shuai, H., Cai, Z., Fu, X., Liu, Y., et al. (2021) Mapping Global Prevalence of Depression among Postpartum Women. *Translational Psychiatry*, **11**, Article No. 543. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01663-6>
- [3] 姚婷, 余雨枫, 李佳欣, 等. 中国女性产后抑郁发生率及影响因素 meta 分析[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(20): 3510-3515.
- [4] Meyer, J.H., Cervenka, S., Kim, M., Kreisl, W.C., Henter, I.D. and Innis, R.B. (2020) Neuroinflammation in Psychiatric Disorders: PET Imaging and Promising New Targets. *The Lancet Psychiatry*, **7**, 1064-1074. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30255-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30255-8)
- [5] Payne, J.L. and Maguire, J. (2019) Pathophysiological Mechanisms Implicated in Postpartum Depression. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **52**, 165-180. <https://doi.org/10.1016/j.yfme.2018.12.001>
- [6] El-Marasy, S.A., El Awdan, S.A., Hassan, A., Ahmed-Farid, O.A. and Ogaly, H.A. (2021) Anti-Depressant Effect of Cerebrolysin in Reserpine-Induced Depression in Rats: Behavioral, Biochemical, Molecular and Immunohistochemical Evidence. *Chemico-Biological Interactions*, **334**, Article ID: 109329. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109329>
- [7] Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., et al. (2003) Alterations of Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Depressed Patients with or without Antidepressants. *Biological Psychiatry*, **54**, 70-75. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00181-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00181-1)
- [8] Zhou, Y. and Wang, X. (2017) Elevated Thyroid Peroxidase Antibody Increases Risk of Post-Partum Depression by Decreasing Prefrontal Cortex BDNF and 5-HT Levels in Mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **10**, Article No. 307. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00307>
- [9] Rincón-Cortés, M. and Grace, A.A. (2020) Postpartum Changes in Affect-Related Behavior and VTA Dopamine Neuron Activity in Rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **97**, Article ID: 109768. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109768>
- [10] Fei, F., Chen, Z., Tao, Y., Jiang, X., Xu, X., Ma, Y., et al. (2024) Comparison of CUMS at Different Pregnancy Stages, Maternal Separation, and Their Effects on Offspring in Postpartum Depression Mouse Models. *Heliyon*, **10**, e35363. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35363>
- [11] Cox, E.Q., Stuebe, A., Pearson, B., Grewen, K., Rubinow, D. and Meltzer-Brody, S. (2015) Oxytocin and HPA Stress Axis Reactivity in Postpartum Women. *Psychoneuroendocrinology*, **55**, 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.02.009>
- [12] Suda, S., Segi-Nishida, E., Newton, S.S. and Duman, R.S. (2008) A Postpartum Model in Rat: Behavioral and Gene Expression Changes Induced by Ovarian Steroid Deprivation. *Biological Psychiatry*, **64**, 311-319.

- <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.029>
- [13] Ahokas, A., Kaukoranta, J., Wahlbeck, K. and Aito, M. (2001) Estrogen Deficiency in Severe Postpartum Depression: Successful Treatment with Sublingual Physiologic 17beta-Estradiol: A Preliminary Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **62**, 332-336. <https://doi.org/10.4088/jcp.v62n0504>
 - [14] Zhou, Y., Watters, J.J. and Dorsa, D.M. (1996) Estrogen Rapidly Induces the Phosphorylation of the Camp Response Element Binding Protein in Rat Brain. *Endocrinology*, **137**, 2163-2166. <https://doi.org/10.1210/endo.137.5.8612562>
 - [15] Sohrabji, F., Greene, L.A., Miranda, R.C. and Toran-Allerand, C.D. (1994) Reciprocal Regulation of Estrogen and NGF Receptors by Their Ligands in PC12 Cells. *Journal of Neurobiology*, **25**, 974-988. <https://doi.org/10.1002/neu.480250807>
 - [16] Reddy, D.S., Mbilinyi, R.H. and Estes, E. (2023) Preclinical and Clinical Pharmacology of Brexanolone (Allopregnanolone) for Postpartum Depression: A Landmark Journey from Concept to Clinic in Neurosteroid Replacement Therapy. *Psychopharmacology*, **240**, 1841-1863. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06427-2>
 - [17] Dennis, C., Ross, L.E. and Herxheimer, A. (2008) Oestrogens and Progestins for Preventing and Treating Postpartum Depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2008**, Cd001690. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001690.pub2>
 - [18] Schiller, C.E., Meltzer-Brody, S. and Rubinow, D.R. (2014) The Role of Reproductive Hormones in Postpartum Depression. *CNS Spectrums*, **20**, 48-59. <https://doi.org/10.1017/s1092852914000480>
 - [19] Pluchino, N., Russo, M., Santoro, A.N., Litta, P., Cela, V. and Genazzani, A.R. (2013) Steroid Hormones and BDNF. *Neuroscience*, **239**, 271-279. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.025>
 - [20] Lancaster, C.A., Gold, K.J., Flynn, H.A., Yoo, H., Marcus, S.M. and Davis, M.M. (2010) Risk Factors for Depressive Symptoms during Pregnancy: A Systematic Review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **202**, 5-14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.007>
 - [21] Penninx, B.W., Milaneschi, Y., Lamers, F. and Vogelzangs, N. (2013) Understanding the Somatic Consequences of Depression: Biological Mechanisms and the Role of Depression Symptom Profile. *BMC Medicine*, **11**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129>
 - [22] Li, S., Fang, Y., Zhang, Y., Song, M., Zhang, X., Ding, X., *et al.* (2022) Microglial NLRP3 Inflammasome Activates Neurotoxic Astrocytes in Depression-Like Mice. *Cell Reports*, **41**, Article ID: 111532. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111532>
 - [23] Xu, Q., Sun, L., Chen, Q., Jiao, C., Wang, Y., Li, H., *et al.* (2024) Gut Microbiota Dysbiosis Contributes to Depression-Like Behaviors via Hippocampal Nlrp3-Mediated Neuroinflammation in a Postpartum Depression Mouse Model. *Brain, Behavior, and Immunity*, **119**, 220-235. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.04.002>
 - [24] Furuta, M., Numakawa, T., Chiba, S., Ninomiya, M., Kajiyama, Y., Adachi, N., *et al.* (2013) Estrogen, Predominantly via Estrogen Receptor A, Attenuates Postpartum-Induced Anxiety- and Depression-Like Behaviors in Female Rats. *Endocrinology*, **154**, 3807-3816. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2136>
 - [25] Tian, Z., Wang, Y., Zhang, N., Guo, Y., Feng, B., Liu, S., *et al.* (2013) Estrogen Receptor GPR30 Exerts Anxiolytic Effects by Maintaining the Balance between Gabaergic and Glutamatergic Transmission in the Basolateral Amygdala of Ovariectomized Mice after Stress. *Psychoneuroendocrinology*, **38**, 2218-2233. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.04.011>
 - [26] Liu, H., Guo, S., Dai, A., Xu, P., Li, X., Huang, S., *et al.* (2024) Author Correction: Structural and Functional Evidence That GPR30 Is Not a Direct Estrogen Receptor. *Cell Research*, **34**, 669-669. <https://doi.org/10.1038/s41422-024-00998-1>
 - [27] 余腾骅, 王智亮, 赵晨晖, 等. 雌激素激活 GPR30/ERK 通路促进三阴性乳腺癌 MDA-MB-468 细胞迁移及侵袭 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(20): 2077-2082.
 - [28] Dang, R., Wang, M., Li, X., Wang, H., Liu, L., Wu, Q., *et al.* (2022) Edaravone Ameliorates Depressive and Anxiety-Like Behaviors via Sirt1/Nrf2/HO-1/Gpx4 Pathway. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02400-6>
 - [29] McGrory, C.L., Ryan, K.M., Kolshus, E., Finnegan, M. and McLoughlin, D.M. (2018) Peripheral Blood SIRT1 mRNA Levels in Depression and Treatment with Electroconvulsive Therapy. *European Neuropsychopharmacology*, **28**, 1015-1023. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.06.007>
 - [30] Luo, X. and Zhang, C. (2016) Down-Regulation of sirt1 Gene Expression in Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, **173**, Article No. 1046. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16040394>
 - [31] Cui, Z., Zhao, X., Amevor, F.K., Du, X., Wang, Y., Li, D., *et al.* (2022) Therapeutic Application of Quercetin in Aging-Related Diseases: SIRT1 as a Potential Mechanism. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 943321. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943321>

- [32] Arioiz, B.I., Tastan, B., Tarakcioglu, E., Tufekci, K.U., Olcum, M., Ersoy, N., *et al.* (2019) Melatonin Attenuates Lps-Induced Acute Depressive-Like Behaviors and Microglial NLRP3 Inflammasome Activation through the Sirt1/Nrf2 Pathway. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01511>
- [33] Zhang, R., Chen, H., Liu, J., Jia, Y., Zhang, Z., Yang, R., *et al.* (2010) SIRT1 Suppresses Activator Protein-1 Transcriptional Activity and Cyclooxygenase-2 Expression in Macrophages. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 7097-7110. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.038604>
- [34] Sun, K. and Wang, X. (2022) Real-World Pharmacological Treatment of Patients with Postpartum Depression in China from 2016 to 2020: A Cross-Sectional Analysis. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **30**, 1418-1425. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.07.002>
- [35] Reuter, A., Nerland, A., Pritchett, D., *et al.* (2024) Antidepressant Medication Use during Lactation: A Review for Providers. *South Dakota Medicine*, **77**, 172-179.
- [36] 吴鹏. 产后抑郁症药物治疗现状[J]. 天津药学, 2022, 34(4): 69-73.
- [37] Cuomo, A., Maina, G., Neal, S.M., De Montis, G., Rosso, G., Scheggi, S., *et al.* (2018) Using Sertraline in Postpartum and Breastfeeding: Balancing Risks and Benefits. *Expert Opinion on Drug Safety*, **17**, 719-725. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1491546>
- [38] Yang, S.Q., Zhou, Y.Y., Yang, S.T., Mao, X.Y., Chen, L., Bai, Z.H., *et al.* (2023) Effects of Different Doses of Esketamine Intervention on Postpartum Depressive Symptoms in Cesarean Section Women: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Study. *Journal of Affective Disorders*, **339**, 333-341. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.007>
- [39] 陈晓婧. 逍遥丸联合归脾汤对产后抑郁症大鼠行为学、海马 5-HT、DA、BDNF 及肠道菌群的影响[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2022.
- [40] 李胜利, 李振, 冯枫华. 背俞穴温针灸联合刺络放血治疗肝郁脾虚型产后抑郁症的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(11): 2918-2923.
- [41] Chen, J., Lei, C., Li, X., Wu, Q., Liu, C., Ma, Q., *et al.* (2022) Research Progress on Classical Traditional Chinese Medicine Formula Xiaoyaosan in the Treatment of Depression. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 925514. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.925514>
- [42] 陆玉梅. 逍遥散加味结合心理疗法治疗产后抑郁症的临床优势评价[J]. 北方药学, 2024, 21(5): 33-35.
- [43] 王丹, 李小黎, 赵瑞珍, 等. 参芪解郁方对产后抑郁症患者雌、孕激素及 EPDS 评分的影响[J]. 北京中医药, 2016, 35(1): 29-32.
- [44] 刘颖楠, 唐启盛, 杨歆科, 等. 基于网络药理学及实验验证探究参芪解郁方治疗产后抑郁症的作用机制[J]. 世界中医药, 2023, 18(24): 3492-3499.
- [45] 赵静, 李冰融, 龙彬. 越鞠丸在神志病治疗中的作用研究进展[J]. 河北中医, 2024, 46(12): 2109-2112.
- [46] 夏宝妹, 张海楼, 薛文达, 等. 越鞠丸醇提物对孕前应激诱导的产后抑郁小鼠模型的快速抗抑郁作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2016, 37(3): 350-353+394.
- [47] 陈亚妹, 兰秀梅, 郑蓉, 等. 经方论治产后抑郁证理论探源及验案[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(19): 61-64.
- [48] 费国娟, 杨芙蓉, 汪鸣, 等. 加味甘麦大枣汤对气血两虚型产后抑郁症患者肠道菌群和血清 5-HT 的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(2): 211-217.