从五脏及肠道菌群论治围绝经期抑郁的 发病机理

张林凤*,马静#

天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津

收稿日期: 2022年11月29日: 录用日期: 2023年1月6日: 发布日期: 2023年1月16日

摘 要

围绝经期抑郁是围绝经期妇女常见的一种情志病,病因不一,病机复杂。围绝经期是女性一生中必经的特殊时期,大多医家认为抑郁症多与"气机郁滞"有关,然而围绝经期女性五脏功能失调与抑郁症状的发生有密切关系。情志乃五脏精气所化生,围绝经期天癸渐竭,肾气不足,五脏渐亏,脑失所充,情志失司,发为抑郁。同时探讨了从肝脾论治肠道菌群与围绝经期抑郁的关系。

关键词

围绝经期抑郁,五脏,中医论治,肠道菌群

Treating the Pathogenesis of Perimenopausal Depression from Five Organs and Intestinal Flora

Linfeng Zhang*, Jing Ma#

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin

Received: Nov. 29th, 2022; accepted: Jan. 6th, 2023; published: Jan. 16th, 2023

Abstract

Perimenopausal depression is a common emotional disease in perimenopausal women, with dif-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张林凤, 马静. 从五脏及肠道菌群论治围绝经期抑郁的发病机理[J]. 中医学, 2023, 12(1): 177-183. DOI: 10.12677/tcm.2023.121029

ferent causes and complex pathogenesis. Most doctors believe that depression is mostly related to "stagnation of qi". However, perimenopause is a special period that women must go through in their lives. The changes in the functions of the five internal organs are closely related to the occurrence of depressive symptoms. Emotion is generated by the essence of the five organs. Emotion is the essence of the five zang organs of the metagenesis. During perimenopause, the days are gradually exhausted, the kidney qi is insufficient, the five internal organs are gradually lost, the brain is lost, the mood is lost, and depression occurs. Based on perimenopausal kidney deficiency, this paper discusses and analyzes the relationship between five zang organs and the incidence of depression from various perspectives, and discusses the treatment of perimenopausal depression with traditional Chinese medicine from the perspective of intestinal flora.

Keywords

Perimenopausal Depression, The Five Internal Organs, The Doctor of Traditional Chinese Medicine Treatment, Intestinal Flora

Copyright © 2023 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

围绝经期被定义为"绝经前和末次月经后一年的时间"[1]。常伴有血管收缩症状、植物神经紊乱、情绪异常等症状。研究显示围绝经期女性抑郁状态的发病率普遍较高,达到 15%~50% [2],是绝经前女性的 3 倍[3]。抑郁症主要表现为心境低落或兴趣、愉快感缺乏,严重者可伴有认知和行为改变,并可致残,易复发[4],且随着年龄的增长发病率逐渐上升[5]。现代医学对发病机制尚未完全清楚。

古代医籍对本病的记载,多散见于"经断前后诸症""郁症""脏躁""百合病"等病症中。《黄帝内经》首先引用"郁"的观念,认为人有五郁,分别包括木郁、火郁、土郁、金郁、水郁,并提出"治郁先治气"。围绝经期抑郁症状的发生与诸多因素有关,涉及阴阳虚实、五脏六腑、气血精液[6]。绝经前后妇女处于七七之年,天癸渐竭,肾精亏虚,五脏机能减退,易造成气血阴阳失调,若调节不当,易发为围绝经期抑郁症。《素问•宣明五气》曰"心藏神、肺藏魄、肝藏魂、脾藏意、肾藏志"。《素问•阴阳应象大论》曰:"心在志为喜,肺在志为忧,肝在志为怒,脾在志为思,肾在志为恐。"五志、七情由五脏精气化生,绝经前后妇女脏腑功能自此减退,五脏失其所主,情志失司,如《灵枢·天年》载:"五脏皆虚,神气皆去"。《杂病源流犀烛•诸郁源流》言:"诸郁,脏气病也,其原本于思虑过深,更兼脏气弱,故六郁之病生焉"。故围绝经期抑郁的发生与五脏密切相关。

2. 从五脏论治

2.1. 肾虚为本

肾为先天之本,《素问·上古天真论》云"七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。"肾作为先天之本,参与人体生殖发育的各个环节,天癸作为一种精微物质,受先后天滋养对女性生长发育起重要作用,围绝经期肾虚天癸渐竭,围绝经期抑郁症发生的严重程度与天癸耗散速度密切相关[7]。肾藏精,由肾精化生的肾气对肾精起到固摄作用。其中肾阳为一身阳气之本,有学者认为肾阳虚衰是发生围绝经期抑郁的基本病机[6],肾阳虚不能振奋鼓舞精神,常表现情绪淡漠、精力减退、

精神萎靡、懒散少动等。王志新教授[8]认为抑郁症患者多伴有阳虚症状,以温阳解郁法治疗,治以温补肾阳,微微生火,疗效显著。

"脑为元神之府",人的生命活动和精神意识由脑神主宰,肾精肾气上通于脑以滋养元神[9],《类证治裁》论: "使之神明下通于肾,肾之精华上升于脑,精能生气,气能生神,神定气消"。肾精亏虚则脑神失养。《素问•阴阳应象大论篇》曰: "年四十,而阴气自半也,起居衰矣。"女性年过七七之后,肾阴阳俱虚,肾精减少,脑髓不充,气血不足,阴阳失衡,则出现情绪低落、精神萎靡、失眠等抑郁相关症状。对围绝经期抑郁模型大鼠针刺肾俞、三阴交、百会穴,可明显提高大鼠体内神经递质 NE、DA、5-HT 含量,改善抑郁症状[10]。

2.2. 心神失养

《景岳全书·郁证》言: "至若情志之郁,则总由乎心,此因郁而病也。"指出了治郁之本在于心。心主神明,为君主之官,支配人的精神、意识、思维、情感活动。心气充沛,心神受用,则人的精神振奋、意识清楚、思维敏捷、情感饱满。心神受扰易导致情绪异常。张景岳云: "凡情志之属,惟心所统,是为吾身之全神也"。心主血脉,可生血,并能推动血液运行,为情志意识提供了物质基础。《灵枢·口问》言"悲哀愁忧则心动,心动则五脏六腑皆摇"。伤悲、哀愁、忧思等情绪会扰乱心神,致使五脏六腑的生理功能受到影响,五脏受损则五志难安,进而加剧不良情绪的发生发展。围绝经期妇女容易受到来自外界环境、家庭等的影响,压力过大,思虑增多,易耗伤心血,扰乱心神,出现情志消沉、神志不安、怔忡心悸、睡眠障碍等症状。

围绝经期妇女肾阴本虚,若心火亢盛,不能下济肾阴,或阴虚不能制约心火,易导致心肾不交症状的发生,田丽颖[7]在治疗有此证型的患者时常加药对熟地黄、山萸肉补益肾气,茯苓、牡丹皮宁心安神。王广伟[11]等运用滋肾宁心胶囊治疗围绝经期抑郁患者,其中以人参、何首乌、知母、淫羊藿、枸杞补肾滋阴,枣仁宁心安神,治疗组患者 SAS 与 SDS 评分均显著降低,睡眠质量提高。褚春莉等[12]运用解郁丸联合天王补心丹对围绝经期女性失眠及抑郁患者治疗四周后,其临床抑郁评分及失眠评分改善程度明显优于单用解郁丸的对照组。

2.3. 肝郁气滞

肝藏血主疏泄的生理特性决定了其对于女子有重要作用,肝为刚脏,肝气有向上升动和向外散发的生理特性,主疏泄可调节人的精神情志活动,目前普遍认为抑郁症的发生与肝密切相关[13],肝郁为郁病的常见原因,《丹溪心法·六郁》提出"万病不离乎郁,诸郁皆属于肝"。肝主藏血,肝血化生和濡养魂,以维持正常的神志和睡眠。肝血虚则魂无所依,《灵枢·本神》言:"魂伤则狂忘不精,不精则不正当人"。表现为多梦易惊、卧寐不宁等神志失常症状。肝主疏泄的功能异常,影响气血津液的运行与输布,脏腑功能受损,可会导致临床各种情志疾病的发生。此外通过对经络原穴体表生物电流变化的检测,也发现抑郁患者表现为肝经能量的异常[14]。有研究统计,肝郁是导致围绝经期抑郁的主要因素,超过一半以上的围绝经期抑郁患者兼有肝郁因素[15]。《灵枢·天年》云:"五十岁,肝气始衰,肝叶始薄"。围绝经期女性肝气渐衰,肝失疏泄,气血运行不畅,不能上达神明,发为抑郁[16]。

程辉等[17]在盐酸文拉法辛缓释片治疗围绝经期抑郁患者基础上,加用柴胡疏肝汤联合重复经颅磁刺激治疗,可明显提高单胺类神经递质含量,降低炎症反应因子含量,提高雌激素含量,改善围绝经期抑郁症状。焦艳等[18]发现舒肝颗粒不仅有抗抑郁作用,还能改善围绝经期综合征症状,可能是通过调节卵巢功能改善体内激素水平。其中柴胡提取物柴胡皂苷、山柰酚和槲皮素等成分抗抑郁作用显著,是调肝解郁常用药用[19]。

2.4. 脾虚痰湿

脾主运化,脾运化水谷转化为精微物质以供各器官代谢利用,运化水液以濡养脏腑。《类经》云:"脾忧愁而不解则伤意者,脾主中气,中气受抑则生意不伸,故郁而为忧"。脾居中州,为"枢轴运动"的核心,脾胃枢机运动正常,阴阳升降调和,五脏气机升降得当则五志可安[20],脾虚则气血亏虚,气不周流,气机循环不畅,五脏受损,精神失养,情志失常,出现健忘、思维迟钝、食欲不振、精力缺乏等。陈锦黎教授[21]认为围绝经期综合征的发生,脾胃为转否为泰的关键,在补肾滋阴的基础上顾护升降之枢纽,以降阳升阴,一身之气机运转顺畅病痛乃除。宋卓敏[22]认为更年期抑郁症因肾之精气不足,水不涵木,肝气郁滞克伐脾土,脾失健运而聚湿生痰,痰气蒙蔽清窍,神机不利而发病,使用一解合方治疗肾虚肝郁兼痰湿型更年期抑郁症,疗效显著。

脾藏意主思,思、虑、志皆由后天环境作用于脾藏之"意"所产生[23]。思作为七情中的"中心之情",在各种情绪都具有认知评价决定性作用[24],人在面对各种情绪刺激时首先经过思虑导致情志的变化。《景岳全书·五脏质类》说:"过于思者,伤脾而气结"。思虑过度易劳心伤脾,发为惊悸失眠、食少纳呆,李奕祺[25]认为饮食规律有度、睡眠质量良好是身体协调健康的标志,调节饮食和睡眠是治疗抑郁症最基本有效的方法。

2.5. 肺气郁闭

《素问·阴阳应象大论》说肺"在志为忧",《宣明五气》篇则说"精气并于肺则悲",悲忧同属于肺志,由肺精肺气化生,临床不难发现,围绝经期抑郁症患者多有悲哀易哭、精神恍惚之症状。《素问·至真要大论》言:"诸气膹郁,皆属于肺"。肺虚与围绝经期抑郁的发生也有关联。《医述·郁》中道:"所谓郁者,清气不升,浊气不降也。然清浊升降皆出于肺,不唯生气不升,收气亦不降,上下不交而郁成矣"。肺气肃降,肝气升发,二者配合得当,则百脉通畅,精神愉快[26]。肺气郁闭致郁,多伴有气短、头昏不清等症状,当通肺气为主[27]。

"肺为气之主,肾为气之根",肺属金,肾属水,肺为肾之母,肺虚日久可损及肾,症见意志减退,疏懒退缩[28]。百合知母汤是治疗百合病传统名方,具有抗抑郁效果[29],百合作为主要成分可滋养肺阴,清心宁神,肺虚与围绝经期抑郁的发生也有关联,在治疗围绝经期抑郁时酌情加滋养肺阴的药物,可有意料之外的效果。

2.6. 小结

中医主张整体观念,五志七情皆为五脏精气所化,各脏之间相生相克,相互联系共同调节人体的情志活动,围绝经期肾气渐衰,脏腑气血阴阳失调,由此导致围绝经期抑郁症的发生。围绝经期抑郁的发生往往涉及多个脏腑,多以肾虚为本,气郁为关键病机,常常有心肾不交、肾虚肝郁、肝脾不和、脾肾气虚、心脾两虚等证型,治疗上应在调理肾气的同时,兼顾五脏,辨证论治,调和阴阳,从而达到振奋阳气、畅通气机、抒发情志的临床目的。

3. 肝脾调节肠道菌群治疗围绝经期抑郁

近些年来,研究发现围绝经期综合征患者肠道菌群结构发生改变[30]。动物实验证实围绝经期抑郁模型大鼠较正常围绝经期雌性大鼠相比,肠道菌群多样性及稳定性均下降,肠道菌群结构发生紊乱[31]。程秀玲等[32]发现围绝经期抑郁患者双歧杆菌、肠杆菌值明显升高,5-羟色胺表达水平降低。用鼠李糖乳杆菌干预产后抑郁模型大鼠后,大鼠抑郁样行为改善,单胺类神经递质浓度上升[33]。肠道菌群组成的改变可以增加肠道屏障的通透性,激活全身炎症和免疫反应,调节单胺类神经递质的释放和功效,改变下丘

脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的活性和功能,并改变脑源性神经营养因子(BDNF)的丰度,以此导致抑郁的发生[34]。

《灵枢·决气》曰: "胃满则肠虚,肠满则胃虚……五脏安定,血脉和利,精神乃居。"说明胃肠功能的正常发挥是保证精神安定的重要条件。肝脾与肠道关系最为密切,脾主运化,肝主疏泄,《血证论》云: "脾土得肝木之疏泄则饮食化",饮食物入胃,得脾之运化,肝之疏泄,才能顺利进入小肠转化为精微物质布散全身。肝脾的功能受损,或肝气郁滞,肝火上扰心神,或脾失健运,气血不足,心神失养,均会致使围绝经期抑郁的发生。陈霞波[35]认为肝脾失调是抑郁症发生的基本病机,肝郁脾虚证型抑郁症用逍遥散加味。肖霞等[36]认为治疗围绝经期抑郁当以健脾疏肝为主的治疗方法,采用疏肝健脾解郁汤治疗可有效改善肝气郁结型围绝经期抑郁症患者临床疗效。李良松[37]用疏肝解郁胶囊联合盐酸帕罗西汀治疗围绝经期抑郁患者,治疗 8 周后中医证候积分及抑郁评分均降低,推测可能是因为上调 5-HT、BDNF 水平,降低炎症因子水平改善抑郁症状。实验证明围绝经期肝郁型大鼠会出现胃肠肽类神经递质MTL、SP含量下降,血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 的浓度下降,肠道连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 严重低表达,肠粘膜通透性增加,乳酸杆菌减少,肠道菌群紊乱失衡,柴胡疏肝散可显著改善胃肠动力,恢复肠屏障功能,改善菌群结构[38]。由此可见,肠道菌群紊乱是围绝经期抑郁发生的重要因素,补肾疏肝健脾的方法可以调节肠道菌群,缓解抑郁症状。

4. 总结

围绝经期女性社会支持率较低,心理弹性水平较低,容易受到负性生活环境的影响[39],围绝经期妇女抑郁症状的出现常伴随潮热、汗出及寐差、健忘、精力改变、认知能力下降、性功能下降等症。围绝经期女性抑郁的发生通常是由体内、体外等多种因素共同作用所致[40],病机复杂。围绝经期抑郁妇女相较于年轻抑郁症妇女更易偏激、易怒[41],使得抑郁症状更加严重。加重了临床症状的进展和治疗的棘手性。因此临床需重视有抑郁症状的围绝经期妇女,及时给予诊治。中医药根据治疗围绝经期抑郁疗效显著,最近的研究发现肠道菌群与围绝经期抑郁的发生有关,健脾疏肝方法可能通过调节菌群紊乱缓解抑郁症状,中医药从肠道菌群角度治疗围绝经期抑郁,为围绝经期抑郁的治疗提供了一个新的理论方法。

基金项目

天津市卫生健康委员会、天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(2021014)。

参考文献

- [1] Ren, Q., Yu, X., Liao, F., *et al.* (2018) Effects of Gua Sha Therapy on Perimenopausal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, **31**, 268-277. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.03.012
- [2] 杨丽娜. 门诊围绝经期女性抑郁症状发生情况及影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(13): 2344-2347.
- [3] Salazar-Pousada, D., Monterrosa-Castro, A., Ojeda, E., *et al.* (2017) Evaluation of Depressive Symptoms in Mid-Aged Women: Report of a Multicenter South American Study. *Menopause*, **24**, 1282-1288. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000924
- [4] 陆林. 抑郁症临床路径释义[J]. 中国研究型医院, 2019, 6(1): 40-44.
- [5] 李欣嫄. 500 例产妇产后抑郁症调查[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(15): 145+148.
- [6] 傅沈康, 邓雪, 任路. 以"调五脏护肾阳"为基础的围绝经期抑郁症研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(12): 2538-2542.
- [7] 陈静, 田丽颖. 田丽颖教授针药并用治疗围绝经期抑郁症经验撷菁[J]. 光明中医, 2021, 36(3): 359-361.
- [8] 汪道静, 杨帅, 王小燕, 王新志. 王新志教授运用温阳解郁法治疗郁证经验[J]. 国医论坛, 2017, 32(5): 18-19.

- [9] 韩利霞,李锦江,张晋岳,陈改花,张潇岩.基于"肾藏精"理论试述肾与脑的关系[J]. 山西中医药大学学报, 2020, 21(1): 11-13.
- [10] 周胜红,孙付军,陈忠,孔楠楠. 补肾针刺法对围绝经期抑郁模型大鼠单胺类神经递质含量的调节[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(9): 2299-2301.
- [11] 王广伟, 张佳宁, 李昌, 苏健. 滋肾宁心胶囊治疗围绝经期失眠伴焦虑及抑郁 55 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2018(8): 13-15.
- [12] 褚春莉,姜晓琳.解郁丸联合天王补心丹对围绝经期职业女性失眠及抑郁的影响[J].成都中医药大学学报,2015,38(2):78-81
- [13] 李碧鹏, 赵博. 基于"女子以肝为先天"探讨女性抑郁症的发病特点[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(5): 119-122.
- [14] 李云燕, 卢德伟. 抑郁倾向与肝经能量状态相关性研究[J]. 中医研究, 2013, 26(12): 14-15.
- [15] 卓泽伟, 胡柳, 陈启亮, 梁文娜, 李灿东. 围绝经期抑郁症患者证素及文献规律研究[J]. 中医药通报, 2019, 18(1): 53-55+58.
- [16] 黄睿婷, 张鹏横, 阮璐薇, 任秋萍, 梁文娜. 从肝脑相维初探围绝经期肝郁证神经环路的研究策略[J]. 中国医学创新, 2021, 18(2): 168-171.
- [17] 程辉, 张贵金, 钟梅. 柴胡疏肝汤联合重复经颅磁刺激治疗围绝经期抑郁观察[J]. 世界中医药, 2020, 15(19): 2950-2954.
- [18] 焦艳, 刘婧. 舒肝颗粒联合舍曲林治疗围绝经期抑郁临床研究[J]. 中国药业, 2020, 29(8): 118-120.
- [19] 徐雪娇, 李天英, 李欣, 田家华. 柴胡化学成分及抗抑郁机制研究进展[J]. 化学工程师, 2022, 36(6): 65-67+81.
- [20] 曲淼, 孙文军, 唐启盛. "枢轴运动"理论与产后抑郁症辨治[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(7): 631-634.
- [21] 罗晓杰, 陈锦黎. 陈锦黎教授治疗围绝经期综合征经验[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(6): 26-27.
- [22] 刘艳玲, 丁雨, 罗美玉, 董国娟, 宋卓敏. 一解合方治疗更年期抑郁症 42 例临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2008(7): 53-54.
- [23] 吴佳琳,李鑫, 史惠媚, 许华冲. 试从"脾土不生君火不长"角度论述抑郁症发病的关键[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(2): 51-53.
- [24] 孙素鹏, 王亚军. 从脾论治抑郁症[J]. 河南中医, 2019, 39(12): 1808-1811.
- [25] 李奕祺, 王小红. 调控心脾是抑郁症的基本治法[J]. 中医杂志, 2013, 54(16): 1437-1438.
- [26] 郑莉莉,王婕琼,李泽庚.从肝肺相关论治慢性阻塞性肺疾病合并抑郁[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(4): 661-664.
- [27] 魏之诱. 续名医类案. 卷十四. 郁证[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 231.
- [28] 韩晶杰, 烟建华. 从肺论治抑郁症的思路探讨[J]. 中华中医药杂志, 2005(6): 349-350.
- [29] 郑琳, 孙妍, 梁晓亮, 田悦, 芦珊, 宋丹. 百合知母汤加味治疗围绝经期抑郁疗效分析[J]. 四川中医, 2020, 38(4): 162-165.
- [30] 郭在清. 更年期综合征人体肠道微生物群落结构研究[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(4): 477-479.
- [31] 张巧利, 王妍, 贾婵维, 刘艳君, 李芬. 围绝经期抑郁大鼠肠道微生物菌群的研究[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(10): 1344-1349.
- [32] 赵春美,程秀玲,王柏清.基于肠道菌群数量和 5-羟色胺表达分析围绝经期女性抑郁状态与肠道紊乱的相关性及心理康复疗效[J].中国妇幼保健,2022,37(13):2327-2330.
- [33] 李腾,周小兰,褚静,王立芹,曹国芬,张海苗.鼠李糖乳杆菌对小鼠产后抑郁样行为和单胺神经递质及肠道菌群的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2021,42(6):862-867.
- [34] 袁霞红、刘林. 肠道菌群调节抑郁症机制及中医药防治研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 167-170.
- [35] 徐程, 陈霞波, 陈霞波从肝脾论治抑郁症经验[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(2): 21-23.
- [36] 肖霞, 张越华, 曹俊凯. 疏肝健脾解郁汤联合针灸对围绝经期抑郁症患者更年期 kupperman 评分和焦虑抑郁评分的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(11): 1617-1619.
- [37] 陈曦,李良松,彭静.疏肝解郁胶囊联合盐酸帕罗西汀对围绝经期抑郁症患者性激素、神经营养因子及炎症因子的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(24):2644-2648.
- [38] 张鹏横. 从木郁克土探讨围绝经期肝郁证大鼠胃肠功能紊乱的机制[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2020.

- [39] 贾庆升. 围绝经期女性焦虑和抑郁情绪影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021(9): 1974-1977.
- [40] 李倩, 胡澂, 寿棘. 围绝经期女性抑郁症发生的生物, 心理及社会因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1565-1567.
- [41] 李洋,朱翔贞,高静芳. 围绝经期抑郁障碍诊疗的研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(1): 94-97.