

研究,研究和评价营养元素、有毒金属在生物体内的传输与生物化学作用机制等^[9]。由于技术安全无辐射、灵敏可靠、操作方便、重复性好等优点,因此,稳定性同位素示踪技术下的代谢动力学越来越广泛的应用于生物和临床医学研究^[10]。该方法有助于在整体水平上、动态认识IR状态下糖脂代谢的特点,深入了解“脾虚不化”游溢和布散精气障碍的病理生理机制,以及评价中医药在防治糖脂代谢异常中的整体调节作用。

结语:现有对传统“脾主运化”理论的认识只强调了脾的消化、吸收功能,对有关脾的转化、散精功能研究甚少。随着生活方式和疾病谱的改变,以“脾虚失运”为主要特征的代谢性疾病日益增多,对其诊治用“现有对脾主运化理论的认识”进行阐述已显得不合时宜。因此,亟待系统整理历代有关脾主运化理论的论述,结合现代医学研究和临床实践,进一步探讨中医“脾主运化”理论的科学内涵,完善脾的脏象学理论,为指导临床实践提供坚实的理论基础。

参 考 文 献

[1] 于万贵,姜齐龙,刘玉环.脾主运化新解.中医药信息,1996(6):5
 [2] 刘毅,冯晓桃,王文健.“脾主运化”理论再认识-“脾主运”

与“脾主化”之辨析.中医杂志,2011,52(15):1264-1266
 [3] 刘毅,王文健.王文健中西医结合防治代谢综合征的经验.上海中医药杂志,2008,42(8):7-9
 [4] Gallagher E J,Leroith D,Karnieli E.The metabolic syndrome-from insulin resistance to obesity and diabetes.Med Clin North Am,2011,95(5):855-873
 [5] 第五永长,许建秦.胰岛素抵抗与中医脾不散精相关性的理论探讨.四川中医,2006,24(10):23-24
 [6] 何春燕,王文健,李玢,等.益气散聚方治疗代谢综合征肥胖高危人群的临床研究.中西医结合学报,2007,5(3):263-267
 [7] 刘毅,王文健,李佑生,等.小檗碱对3T3-L1脂肪细visfatin基因和蛋白表达的影响.中华内分泌代谢杂志,2007,23(4):351-354
 [8] Samuel V T,Shulman G I.Mechanisms for insulin resistance:common threads and missing links.Cell,2012,148(5):852-871
 [9] Bor é n J,Taskinen M R,Adiels M.Kinetic studies to investigate lipoprotein metabolism.J Intern Med,2012,271(2):166-173
 [10] 张爱华,董明,阮小林,等.稳定同位素示踪技术应用研究进展.中国卫生检验杂志.2010,20(10):2652-2654

(收稿日期:2013年2月20日)

· 研究报告 ·

加味逍遥丸调节围绝经期情绪障碍的疗效对比评价

王文慧¹,岳利峰²,杜茂生³,高英英⁴,王琦⁵,奚胜艳⁶

(¹山西省忻州市岢岚县岚漪镇计生办,忻州 036300; ²北京中医药大学东直门医院,北京 100700; ³岢岚县人民医院,忻州 036300; ⁴岢岚县中医院,忻州 036300; ⁵北京工商大学,北京 102401; ⁶厦门大学医学院,厦门 361005)

摘要:目的:探讨加味逍遥丸治疗围绝经期情绪障碍的优势。方法:经筛选后具有抑郁或焦虑的围绝经期女性患者80例随机等分为帕罗西汀组、利维爱组、帕+利组和加味逍遥丸组,分别给予相应药物治疗8周。所有患者在治疗前后均进行1次围绝经期症状主诉量表(Greene)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定,并在观察期结束时进行副反应量表(TESS)评定。结果:Greene、HAMA评分:4种治疗方法均能改善,且相互间无统计学差异;HAMD评分:除利维爱组均有效改善(P<0.01),帕+利组和加味逍遥丸组优于帕罗西汀组(P<0.05),且帕+利组和加味逍遥丸组间无统计学意义;TESS评分:前3组与加味逍遥丸组比较均有统计学意义(P<0.01),评分均大于加味逍遥丸组,且前3组间无统计学差异。结论:考虑到帕罗西汀的毒副作用和利维爱潜在的、远期的危险性,治疗该病加味逍遥丸值得推荐。

关键词:加味逍遥丸;围绝经期;情绪障碍;帕罗西汀;利维爱;激素替代疗法

基金资助:国家自然科学基金青年基金项目(No.81302960)

通讯作者:岳利峰,北京市东城区海运仓胡同5号北京中医药大学东直门医院神经内科,邮编:100700,电话:010-84013130
 E-mail: yuelifeng100@sina.com

Comparison of Jiawei Xiaoyao Pills in treating women with emotional disorder during perimenopause

WANG Wen-hui¹, YUE Li-feng², DU Mao-sheng³, GAO Ying-ying⁴, WANG Qi⁵, XI Sheng-yan⁶

(¹Family Planning Department of Lanyi Town of Kelan County of Xinzhou City of Shanxi Province, Xinzhou 036300, China;

²Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; ³People's Hospital of Kelan County, Xinzhou 036300, China; ⁴TCM Hospital of Kelan County, Xinzhou 036300, China; ⁵Beijing Technology and Business University, Beijing 102401, China; ⁶Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: Objective: To explore the superiority of Jiawei Xiaoyao Pills in treating perimenopausal women with emotional disorder. Methods: 80 perimenopausal women with emotional disorder screened by SAS and SDS were randomly divided into 4 equal groups: Paroxetine group, Livial group, Paroxetine combined with Livial group, Jiawei Xiaoyao Pills group, 20 in each group. All of them accepted 8 weeks' therapy. Every patient accepted the assessment of these rating scales (including Greene, HAMA, HAMD) one time before and after treatment, and only one test for TESS after treatment. Results: All regimens improved the score of Greene and HAMA, and there was no statistical difference between different regimens. Except Livial group, the other regimens effectively improved the score of HAMD ($P < 0.01$). The score of HAMD in Paroxetine combined with Livial group and Jiawei Xiaoyao Pills group was increased, better than Paroxetine group ($P < 0.05$), and there was no statistical difference between Paroxetine combined with Livial group and Jiawei Xiaoyao Pills group ($P < 0.05$). There was no significant difference in TESS score between the first 3 groups, but they all had a higher score than Jiawei Xiaoyao Pills group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). Conclusion: Considering the side effects of paroxetine and latent, long-term risk of Livial, the regimen of Jiawei Xiaoyao Pills therapy deserved to be advocated in the clinical practice for the disease.

Key words: Jiawei Xiaoyao Pills; Perimenopause; Emotional disorder; Paroxetine; Livial; Hormone replacement therapy

Fund assistance: National Natural Science Foundation for Youth of China (No.81302960)

围绝经期(或更年期)情绪障碍是指发生于女性围绝经期的临床非特异性心理异常症候群,以心情压抑、悲伤、焦虑、强迫及躯体化等为主要特征^[1],尤以抑郁最多见,其发生率可达30%~40%左右^[2],严重危害女性身心健康。西医专家倾向于选用选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)类药物和激素替代疗法(hormone replacement treatment, HRT)来治疗围绝经期情绪障碍,但SSRIs类药物治疗、HRT和二者联合治疗这三种治疗方法的疗效和安全性一直存在着分歧和争议^[3]。传统观点认为中医药在改善情绪障碍方面,针对证候、病因和体质治疗具有相当的疗效,兼具毒副作用小和避免病情反复等优势。加味逍遥丸是宋代《太平惠民和剂局方》名方,疏肝清热,健脾和血,针对肝郁脾虚血弱证而设,广泛应用于围绝经期情绪障碍的临床治疗中。本研究就近年来临床中医、西医代表药物治疗围绝经期情绪障碍作一对比评价,现报道如下。

资料

1. 一般资料 病例来源于2011年3月至2011年11月在山西省岚岚县中医院的围绝经期情绪障碍的患者80例; 知晓围绝经期概念的状况:知晓的33名,不知晓的47名。所有患者均知情同意参加本研究; 所有患者在研究过程中未脱落。

2. 病例纳入标准 经Zung氏抑郁自评量表(Zung self-rating depression scale, SDS)评分>53和/或Zung氏焦虑自评量

表(Zung self-rating anxiety scale, SAS)评分>50; 均为第1次发病; 患者年龄区间45~55岁。

3. 病例排除标准 排除情感性精神障碍、脑器质性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍、应激相关性精神障碍、偏执性精神障碍、分裂情感性精神障碍、精神分裂症以及酒精、药物滥用史; 排除高血压病、糖尿病、肾病、心脏病等严重躯体疾病史。

方法

1. 病例分组 80例患者随机等分为帕罗西汀组、利维爱组、帕罗西汀+利维爱组(简称帕+利组)和加味逍遥丸组4组,每组20例,分别对应采用帕罗西汀、利维爱、帕罗西汀+利维爱和加味逍遥丸干预,治疗周期均为8周。

2. 临床干预方法

2.1 评定量表及干预药物选择 本研究选用SAS和SDS自评量表进行纳入病例筛选,选用以下4个量表进行药物干预过程中的评定:汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)他评量表、副反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)和围绝经期症状主诉量表(greene's climacteric scale, Greene)。其中Greene量表针对围绝经期症状主诉心理和躯体二方面四因子(心理方面包括了抑郁和焦虑2个主成分因子,躯体方面包括了血管因子和性因子)进行评价。这些量表

表1 治疗前后4组自身情绪状况的比较($\bar{x}\pm s$,分,20例)

项目	时间	帕罗西汀组	利维爱组	帕+利组	加味道遥丸组
Greene	治疗前	26.81±6.37	25.73±5.46	25.44±6.01	27.12±6.42
	治疗后	9.35±2.49 ^{**}	8.74±2.15 ^{**}	7.26±2.96 ^{**}	8.31±2.87 ^{**}
HAMA	治疗前	25.72±5.76	25.43±6.25	25.86±5.49	26.17±6.18
	治疗后	4.82±2.54 ^{**}	5.59±4.07 ^{**}	4.69±2.31 ^{**}	3.84±2.46 ^{**}
HAMD	治疗前	30.34±6.82	30.21±5.17	32.47±7.11	31.82±5.24
	治疗后	8.15±2.27 ^{**}	23.39±4.58	4.38±2.01 ^{**}	4.47±1.89 ^{**}

注:与同组治疗前比较,^{**}P<0.01。

表2 4个治疗组间疗效的两两比较($\bar{x}\pm s$,20例)

项目	帕罗西汀组	利维爱组	帕+利组	加味道遥丸组	F值	P值
Greene总分差	17.46±4.37	16.96±4.21	18.18±4.52	18.81±4.18	1.98	0.10
HAMA总分差	20.90±5.01	19.84±4.76	21.17±4.53	23.33±4.32	2.13	0.09
HAMD总分差	22.19±5.12	6.82±4.11 ^{**}	28.09±5.24 [*]	27.35±5.27 [*]	10.52	0.00
Greene焦虑因子分差	6.54±1.83	5.98±1.79	6.88±1.91	7.01±1.87	2.25	0.08
Greene抑郁因子分差	6.28±1.37	4.14±1.53 [*]	7.97±1.48 [*]	7.72±1.33 [*]	7.68	0.00
Greene血管因子分差	0.76±0.15	2.03±0.38 ^{**}	2.18±0.41 ^{**}	2.12±0.35 ^{**}	19.64	0.00
Greene性因子分差	1.85±0.46	4.97±1.16 ^{**}	5.02±1.09 ^{**}	4.33±0.94 ^{**}	17.75	0.00
HAMD睡眠因子分差	4.72±1.21	2.55±0.51 ^{**}	4.92±1.03	4.87±1.06	16.82	0.00
HAMD躯体因子分差	5.89±1.25	4.03±1.17 [*]	6.57±1.32	6.43±1.26	2.77	0.04

注:与帕罗西汀组比较,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01;与利维爱组比较,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01;与帕+利组比较,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01。下表同。

均是国内外广泛应用于临床情绪障碍的常用评价体系,具有良好的信度和效度。选择盐酸帕罗西汀和利维爱作为西医治疗用药。帕罗西汀(葛兰素史克股份有限公司生产)是高效的选择性5-HT再摄取抑制剂,对抑郁焦虑强迫躯体化等症状均有效,与其他选择性5-HT再摄取抑制剂相比,其抑制5-HT的能力强,起效快(一般10d左右),针对本研究中8周观察期的要求是较好选择;利维爱(南京欧加农制药有限公司生产)是一种合成21碳甾体激素,其有效成分是7-甲异炔诺酮,它能抑制垂体促性腺激素的过度分泌,抑制排卵,稳定下丘脑热调节中枢,抑制血管舒缩症状,缓解潮热、出汗;通过重建脑内啡肽水平,增强性欲和提高情绪,恢复性功能,且副作用较小,是比较理想的HRT用药。中药选用同仁堂加味道遥丸,疏肝清热,健脾和血,针对肝郁脾虚血弱证而设,临床常用于治疗围绝经期情绪障碍。

2.2 量表及干预药物研究方法 所有病例于治疗前后各进行1次Greene、HAMA、HAMD量表的评定,并在观察期结束时进行1次TESS量表评定。量表测评人员均由3年以上经验的主治医师承担,在研究开始前集中培训1周,培训后量表使用一致性的测定结果达到kappa=0.79。帕罗西汀组患者于每天早餐后口服20mg盐酸帕罗西汀1次,利维爱组患者于每天早餐后口服2.5mg利维爱1次,帕+利组患者于每天早餐后口服20mg盐酸帕罗西汀及2.5mg利维爱1次,加味道遥丸组患者口服同仁堂加

味道遥丸,6g/袋,1次1袋,早晚各1次。

3. 观察指标 以治疗前后Greene、HAMA、HAMD各量表分别作为各治疗组内疗效的观察指标,以治疗前后Greene、HAMA、HAMD各量表相减的分值作为4个治疗组组间疗效两两比较的观察指标,以治疗后TESS量表评分作为评价不同治疗组副反应的指标。

4. 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件包对所收集资料进行配对t检验、方差分析及SNK两两比较检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

结果

1. 治疗前后4组自身情绪状况的比较 帕罗西汀、帕+利和加味道遥丸3种药物干预均能改善患者的围绝经期症状主诉、焦虑症状群和抑郁症状群(P<0.01);利维爱亦能改善患者的围绝经期症状主诉和焦虑症状群(P<0.01),但未能显著改善抑郁症状群,见表1。

2. 4个治疗组间疗效的两两比较 4种方法对于围绝经期症状主诉、焦虑症状群的疗效差异无统计学意义;利维爱组对抑郁症状群、睡眠症状群和躯体症状群的改善均不及另外3组,差异有统计学意义(P<0.05,P<0.01);帕罗西汀组对血管症状群和性症状群的改善不及另外3组,差异有统计学意义(P<0.01)。见表2。

3. 4个治疗组间副反应程度的比较 通过对4个治疗组的副

表3 4个治疗组间副反应程度的比较($\bar{x} \pm s$, 20例)

	帕罗西汀组	利维爱组	帕+利组	加味逍遥丸组	F值	P值
TESS	12.13±3.27	14.54±3.48	14.73±3.48	5.43±0.52**	19.33	0.00

反应程度进行SNK检验发现,前3组患者对药物引起的不适主诉程度上无统计学差异;分别与前3组比较,加味逍遥丸组副反应程度较轻,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表3。

临床还观察到利维爱组出现1例阴道出血、子宫内膜增生,另有1例出现乳房胀痛症状;帕+利组出现2例阴道出血、子宫内膜增生,帕罗西汀和加味逍遥丸组未出现阴道出血病例,怀疑与激素利维爱的副作用有关。

讨论

本研究中主要选择Greene量表来评估围绝经期症状主诉,该量表从二方面四因子进行疗效评估。研究中配合HAMA和HAMD他评量表分别更深入地对情绪障碍的焦虑和抑郁这两个关键症状群进行疗效评估,应用TESS量表进行药物副作用风险评估。

1. 研究发现 4种治疗方法均能改善Greene、HAMA量表的评分,且相互间差异无统计学意义;利维爱对抑郁、睡眠和躯体症状群的疗效不佳,与另外3组相比差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$);帕罗西汀对血管和性症状群的疗效不佳,与另外3组相比差异有统计学意义($P < 0.01$),这与Bukulmez O^[4]的报道一致;帕+利和加味逍遥丸治疗对于HAMD和其他因子评分的改善要优于帕罗西汀治疗($P < 0.05$);帕罗西汀、利维爱、帕罗西汀+利维爱3种治疗方法所造成的副反应无统计学差异,与逍遥散治疗所造成的副反应差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2. 可能原因分析 盐酸帕罗西汀做为SSRI类代表药物之一,能选择性阻断神经突触末梢5-HT的再摄取,从而有效改善抑郁、焦虑、失眠和躯体症状群^[5]。激素利维爱针对围绝经期性激素水平波动并呈下降趋势的状况,可以有效改善由此引起的阴道干涩、潮热、夜汗等症状。利维爱对焦虑情绪的改善可能缘于HRT缓解患者潮热、夜汗等血管舒缩症状的间接效果, Freeman E W等^[6]证实,围绝经期女性的潮热与焦虑评分有明显的关联。利维爱虽可以影响单胺递质的代谢及中枢5-HT能神经元受体功能,但这种作用比较微弱,因此利维爱只能改善轻度的抑郁情绪^[7],所以利维爱对焦虑症状群的疗效优于抑郁症状群的改善。HRT与SSRI类药物联合应用,疗效有所增强,但增强的幅度不大,这一点已被Morrison M F等^[8]的临床随机对照实验所证实,本研究中帕罗西汀与帕+利对围绝经期抑郁、焦虑症状群疗效差异虽有统计学意义($P < 0.05$),但分值差距并不是很明显。加味逍遥丸是疏肝清热、健脾和血的名方,适用于肝郁脾虚血弱证。围绝经期女性性激素水平波动并呈下降趋势,烦躁易怒,肝郁日久,木郁乘土,肝郁脾虚,机体气血紊乱,由气及血、由实转虚而出现一系列机体功能紊

乱的症状群,中医属于“郁证”范畴。肝主疏泄,女子以肝为先天,中医针对围绝经期综合征的病因病机,当以疏肝解郁为要,辅以健脾清热和血,气机调达,营血充盈,百症自除。近年来实验研究发现从分子蛋白水平揭示逍遥散通过纠正肝主疏泄的调控中枢——杏仁核和海马的“兴奋-抑制”失衡,重建体内“神经-内分泌-免疫网络”稳态,来治疗肝郁脾虚证^[9-11]。综上,逍遥散的疗效和帕+利相当,但副作用小,临床值得推荐。

样本量偏小、观察时间短、研究人员来源单一等是本研究的不足,大样本、长时程、跨专业合作的研究值得期待。

综上所述,考虑到帕罗西汀的毒副作用和利维爱激素潜在的、远期的严重危险性,选用中药加味逍遥丸是目前临床上值得推荐的治疗围绝经期情绪障碍的合理手段。

参考文献

- [1] 罗有年,吴海珊,张晋碚,等.围绝经期情绪障碍的90项症状自评量表分析.中国康复理论与实践,2005,11(5):391-392
- [2] 郭锡永,王悦,吴飞,等.更年期妇女抑郁症状的发生现状及其相关因素的研究.中国妇幼保健,2002,17(2):100-102
- [3] Lim H J, Cho H J, Lee M S, et al. Pilot study of hormone replacement therapy and menopausal symptoms, depression, and quality of life in Korean climacteric women. Psychol Rep, 2006, 98(2):374-378
- [4] Bukulmez O, Gurdal H, Yarali H, et al. Short-term effects of three continuous HRT regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. Fertil Steril, 2001, 75(4):737-741
- [5] 陆峥. 抑郁障碍和焦虑障碍共病专家研讨会会议纪要. 中华精神科杂志, 2003, 36(4):246-248
- [6] Freeman E W, Sammel M D, Lin H, et al. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. Menopause, 2005, 12(3):258-266
- [7] Parry B L, Meliska C J, Martinez L F, et al. Menopause: neuroendocrine changes and hormone replacement therapy. J Am Med Womens Assoc, 2004, 59(2):135-145
- [8] Morrison M F, Kallan M J, TenHave T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Biol Psychiatry, 2004, 55(4):406-412
- [9] 岳利峰, 陈家旭, 王大伟, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠海马和杏仁核AMPA受体亚基基因表达的调节机制. 北京中医药大学学报, 2009, 32(8):513-517
- [10] 岳利峰, 陈家旭, 霍素坤, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠海马CA1区和杏仁核BLA区GluR2阳性细胞数变化的影响. 中华中医药杂志, 2010, 25(8):842-845
- [11] 岳利峰, 陈家旭, 霍素坤, 等. 肝郁脾虚证大鼠双侧杏仁核注射CNQX后行为变化及逍遥散的调节作用. 中华中医药杂志, 2011, 26(10):2272-2275

(收稿日期:2013年1月22日)