

## • 思路与方法学 •

## 中医药防治围绝经期惊恐障碍研究思路

许云祥<sup>1</sup> 刘鹤玢<sup>2△</sup> 陈贵珍<sup>2</sup>

**摘要** 围绝经期惊恐障碍是一种典型的心身疾病,严重影响中老年女性的生活质量,找寻安全有效的防治方法是现代医学亟须解决的问题之一。本文对围绝经期惊恐障碍的中、西医病因病机与治疗方法进行梳理总结,并在此基础上,探讨中医药、尤其是补肾益髓埋线法的防治优势及代谢组学、神经影像学等技术在机制研究及疗效评价中的应用思路,以期今后研究借鉴。

**关键词** 围绝经期惊恐障碍;补肾益髓埋线法;代谢组学;神经影像学

Research Ideas for the Prevention and Treatment of Perimenopausal Panic Disorder by Traditional Chinese Medicine XU Yun-xiang<sup>1</sup>, LIU He-bin<sup>2</sup>, and CHEN Gui-zhen<sup>2</sup> 1 Clinical Medical College of Acupuncture Moxibustion and Rehabilitation, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou(510407); 2 Rehabilitation Department, Bo'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Affiliated Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou(518133)

**ABSTRACT** Perimenopausal panic disorder is a typical psychosomatic disease, which seriously affects the quality of the life of middle-aged and elderly women seriously. Finding a safe and effective prevention and treatment method is one of the modern medical problems to be solved urgently. This paper summarized the etiology, pathogenesis, and treatment methods of traditional Chinese medicine and Western medicine, on this basis, explores the advantages of traditional Chinese medicine, especially tonifying Shen and benefiting marrow by acupoint catgut-embedding, analyzing the application ideas of developing biomarker by metabonomics and neuroimaging technology, with a view to future reference.

**KEYWORDS** perimenopausal panic disorder; tonifying Shen and benefiting marrow; metabonomics; neuroimaging

惊恐障碍(panic disorder, PD),又称急性焦虑障碍,是一种以惊恐、呼吸急促、心悸汗出反复发作为主要特征,伴濒死感和预期焦虑,具有回避性行为的精神障碍疾病。围绝经期女性对外界事物极为敏感,情绪易波动产生焦虑抑郁、恐惧愤怒等不良情绪而成为发病的高危人群。现代医学治疗该病虽然疗效肯定,但具有不良反应多、复发率高、易药物依赖等诸多缺陷<sup>[1,2]</sup>。因此,探索围绝经期 PD(perimenopausal panic disorder, PPD)的发病机制、生理病理特点、找寻有效的中医药防治方法对女性身心健康意义重大。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81473755, No. 81574064);深圳市科技计划项目(No. JCYJ20170306152650625)

作者单位:1. 广州中医药大学针灸康复临床医学院(广州 510407);2. 广州中医药大学附属宝安中医院康复科(深圳 518133)

通讯作者:陈贵珍, Tel: 0755-29629333 转 8198, E-mail: cgzhen2000@163.com

△现在单位广东省深圳市龙华区中心医院中医科(深圳 518110)

DOI: 10.7661/j.cjim.20191228.425

## 1 现代医学对 PPD 发病的认识及治疗现状

## 1.1 现代医学对 PPD 发病的认识

1.1.1 生殖内分泌激素因素 雌激素与其受体结合具有调控女性内分泌与情绪认知、调节大脑神经传导、影响神经递质产生及其效能发挥等广泛生理效应<sup>[3]</sup>。围绝经期女性卵巢功能逐渐衰退,下丘脑—垂体—卵巢轴功能失调,雌激素合成分泌减少,对垂体负反馈作用减弱,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平升高。大脑是甾体激素作用的重要靶器官,其内有雌激素特异性受体存在,雌激素减少直接影响神经元功能,导致脑功能衰退,神经递质活性下降,植物神经功能紊乱,在边缘系统表现为焦虑抑郁、恐惧愤怒、情绪波动等精神症状<sup>[4]</sup>。同围绝经期健康者相比,情绪障碍者雌激素、促性腺激素水平波动更为明显,可能与疾病的发生发展相关。

1.1.2 神经递质因素 PD 的发病与某些神经递质或神经内分泌功能紊乱、下丘脑—垂体—肾上腺轴、

下丘脑—垂体—性腺轴功能失调相关。目前研究多围绕去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopaminergic, DA)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)展开。围绝经期大脑内 NE 水平升高, 5-HT、GABA、DA 水平下降。DA 与情感表达、情绪行为密切相关; 中枢性活动中, 5-HT 可控制焦虑、保持警觉; 脑干蓝斑核内有大量 NE, 诱导其放电可引起恐惧及 PD 发作<sup>[5]</sup>;  $\gamma$ -GABA 能抑制焦虑, 是抑制性神经递质的重要部分<sup>[6]</sup>。研究发现,  $\gamma$ -GABA 合成酶、谷氨酸盐(glutamate)脱羧酶 65 基因表达下降引起皮质 GABA 水平紊乱, PD 患者前扣带回及额中回 GABA 浓度降低<sup>[7]</sup>, 提示脑内 GABA 水平失调可能是 PD 发生的病理生理基础。

1.1.3 神经解剖因素 “恐惧网络”结构主要包括岛叶、前额叶皮层、杏仁核等, 该系统功能异常与 PD 发病相关。杏仁核是大脑的“恐惧中枢”, 为“恐惧网络”核心<sup>[8]</sup>; 前额叶皮层参与情绪处理; 前扣带回与情绪及自我控制紧密相关<sup>[9]</sup>。岛叶是前扣带回、杏仁核、前额叶皮层的连接枢纽, 共同组成神经环路。结构相研究发现, PD 患者岛叶灰质、前扣带回、杏仁核体积异常; 功能相研究提示, PD 患者杏仁核、前扣带回、前额叶皮层激活异常, 导致情绪认知失控而出现预期焦虑<sup>[10,11]</sup>, 表明 PD 的发生发展可能这些神经解剖结构密切相关。此外, 遗传因素、心理及社会因素等也在一定程度上参与 PD 发病。

1.2 PPD 的现代医学治疗现状 现代医学治疗 PD 的方法主要包括: 激素替代疗法、非激素药物治疗(苯二氮卓类药、三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、选择性 5-HT 再摄取抑制剂)、认知行为治疗、药物与认知行为治疗相结合等。但激素替代疗法会增加女性子宫内腺癌、乳腺癌、直肠癌等患病率。而非激素药物治疗则会产生诸如恶心呕吐、头晕头痛、乏力震颤等不良反应, 且易产生药物依赖<sup>[12]</sup>。此外, 药物与认知行为相结合的治疗方法治疗该病的长期治疗效果尚未得到肯定结论。

## 2 中医学对 PPD 的认识及诊治思路

2.1 中医学对 PPD 病因病机的认识 本病属中医学“五志”中“恐”的范畴。汉代医家张仲景的《伤寒论》和《金匮要略》中记载的多种疾病和证候与 PPD 有许多相似之处, 如所论百合病、妇人脏躁、奔豚气等病症及小柴胡汤证、半夏厚朴汤证、生姜半夏汤证等。中医学理论认为, 肾主生殖, 在志为恐, 是维持机体生命与精神活动正常之根本, “髓本精生, 下通督脉, 命门温

养, 则髓益充”“元神之府”“髓之海”, 故脑主精神活动也是肾之功能的具体体现。“女子七七, 任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭”, 女子年值“七七”, 肾气渐衰, 天癸枯竭, 精血不足, 冲任失养, 脏腑气血失调。故肾气不足, 冲任亏虚导致机体功能失调是 PPD 发生最根本的病理生理基础。

2.2 PPD 的中医诊治思路 基于中医学对 PPD 病因病机的认识, 在应用中医学治疗 PPD 时, 当从“肾主生殖”着手, 以“固肾”为核心, 立“补肾健脾, 调理脏腑、平衡阴阳”的治法<sup>[13]</sup>。用药多选用平和之品, 忌峻猛, 祛邪勿伤正, 扶正勿留邪。在服用方药的同时, 配合中医心理疗法, 开创中医辨证治疗 PPD 之先河。

## 3 中医药防治 PPD 的优势及研究思路

3.1 分主次, 抓关键, 突出中医学治疗特色 研究发现, 临床应用中医经方“逍遥丸”“甘麦大枣汤”等随证加减, 中成药“舒肝颗粒”“坤泰胶囊”等, 可明显降低围绝经期女性血清 FSH、LH 水平及 Kuppermann 指数, 提高雌二醇(estradiol,  $E_2$ )水平, 调节下丘脑—垂体—卵巢轴功能, 通过影响神经、营养通路等机制缓解焦虑、惊恐状态<sup>[14-17]</sup>。用药规律数据分析表明, 治疗围绝经期综合征最常用的前八位中药依次为: 熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、牡丹皮、当归、白芍、柴胡<sup>[18]</sup>。前五味乃六味地黄丸的核心药物, 滋阴补肾, 体现“肾虚”这一核心病机, 后三味为逍遥散的主药, 养血柔肝, 是“气机不调”这一中医证候特征的体现。

3.2 应用针灸治疗 PPD, 注重整体调节, 重点调气理血 针灸对机体进行良性调理整合, 通过镇痛、免疫作用<sup>[19]</sup>对 PPD 有着较好的治疗效果。治疗上, 辨证循经取穴, 重视对背俞穴、脾经等穴位的临床应用。陈贵珍等<sup>[20]</sup>从经脉循行、生理病理、穴位选取等角度分析发现, 临床治疗围绝经期综合征多涉及肾经、任脉、督脉、脾经、膀胱经、肝经、胃经、心包经 8 条经脉, 以肾经、任脉最为常用, 肾俞、关元、三阴交等穴位的使用频次最高。肾俞穴为肾脏经气输注于背部的特定穴位, 治疗 PPD 具有相对特异性; 关元隶属任脉, 与足三阴经交会, 为人体真元之根、女子蓄血之处, 具有培补元气、调节肝脾肾、养血暖宫、温经散寒之效; 三阴交乃足太阴脾经、足厥阴肝经、足少阴肾经之交会穴, 可理肝肾、调血室、补脾胃、通经络, 为调节生殖内分泌、治疗妇科疾病之要穴, 亦有安神之效。诸穴合用, 补肾疏肝、养血活血, 使女性生殖内分泌系统恢复正常生理的动态平衡。

## 3.3 应用补肾益髓穴位埋线法治疗围绝经期心

身疾病 穴位埋线是以“深纳而久留之,以治顽疾”作为理论基础,在传统针灸手法基础上利用现代科技手段发展起来,通过肠线在体内软化、分解、液化与吸收等过程,对穴位产生生理生化刺激,加速血液循环及新陈代谢,对机体进行整体、综合、良性诱导,以求“通其经脉,调其气血”而达到治疗目的<sup>[21]</sup>。

课题组前期临床研究发现,以肾俞穴、三阴交、关元穴为主穴,对围绝经期女性进行穴位埋线,能够提高患者血清 E<sub>2</sub> 水平,降低促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)、FSH、LH 水平,改善患者情绪障碍,提高生活质量<sup>[22,23]</sup>。实验研究发现,三阴交、肾俞与关元穴位埋线调节去势大鼠代谢紊乱作用明显优于对照组(雌激素)。从代谢组学角度分析,穴位埋线可调节代谢终产物赖氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸等含量<sup>[24]</sup>。在大脑中,酪氨酸影响肾上腺素、DA 等神经冲动传导物质,作用于中枢神经可调节情绪、消除恐惧抑郁;赖氨酸调节中枢神经及周围神经系统、增强免疫功能;苯丙氨酸可增强心理警觉。故推测,酪氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸代谢紊乱可能参与 PPD 发生<sup>[25]</sup>。前期研究表明,穴位埋线可通过酪氨酸磷酸化,调节大脑神经递质而调控情绪<sup>[23]</sup>。

3.4 立足中医临床,结合神经影像学 and 影像遗传学 单光子发射计算机断层摄影术、正电子发射计算机断层成像(PET/CT)、脑磁图、脑电图等影像学方法被广泛应用于 PD 等精神神经疾病的大脑功能、形态改变及候选基因关联性的研究。研究表明,PD 患者楔前叶与杏仁核、前扣带回连接增强,并与前扣带回  $\gamma$ -GABA 水平呈负相关<sup>[26]</sup>。楔前叶与后扣带回之间连接减弱,其程度与病情呈负相关<sup>[27]</sup>。同时,神经影像学研究表明,PD 患者发病时,杏仁核活动过度,激活下丘脑—垂体—肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA),而伴随病情好转,杏仁核活动也趋向正常。glutamate 与 GABA 是维持大脑兴奋与抑制的最重要的氨基酸类神经递质,介导大脑中 90% 以上的神经传导,通过血流动力学改变,反映到脑功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术信号的变化<sup>[28]</sup>。抑制性 GABA 含量减少导致 glutamate-GABA 平衡失调是 PD 产生的根本原因<sup>[29]</sup>。PD 是多基因的复杂疾病,目前,影像遗传学关于 PD 候选基因及基因关联的研究多集中于 GABA 受体、谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)、5-羟色胺转运体(5-HT transporter, 5-HTT)、儿茶酚胺氧化甲基转移酶(catecholamine O-methyltransferase, COMT)、单胺氧化酶 A (mono-

amine oxidase A, MAOA) 等。其中, GAD 是 GABA 的合成酶,可直接影响大脑内 GABA 含量;COMT 参与 NE、AD、肾上腺素等儿茶酚胺类神经递质的失活及降解;MAOA 参与 5-HT 及 NE 代谢,其抑制剂可有效治疗 PD<sup>[30-32]</sup>。研究表明,MAOA 基因启动子区域低甲基化导致个体 MAOA 水平升高,影响 5-HT 代谢,是 PD 发病的危险因素<sup>[33]</sup>。

因此,结合应用神经影像学、影像遗传学,观察研究 PPD 神经活动的脑部激活表现,定量分析 glutamate-GABA 含量,将为今后 PPD 临床研究的疗效评价及可能的中枢效应机制提供了借鉴。

#### 4 结语

课题组在中医脏腑理论、身心同治理论、西医脑功能兴奋—抑制等理论指导下,基于前期的研究结果,结合本研究领域的最新研究动态,提出以下研究方向:(1)寻找提高临床疗效的有效方法。针灸与方药两种疗法虽分属外治、内治之不同范畴,但均建立在中医辨证论治基础之上施行于病。临床上,根据病情需要,针药结合,发挥各自优势,“同效相须”,“异效互补”,以提高疗效。同时针可通过疏通经络、行气活血、调和阴阳之功效减轻药的不良反应,调节机体失衡状态。故加强针药结合防治 PPD 的临床研究,提高疗效,对女性身心健康具有重要意义。(2)利用代谢组学、蛋白质组学、基因组学、神经影像学等多学科交叉的现代研究方法,拟以 glutamate-GABA 作为切入点,以脑部特定区域的神经影像学变化为桥梁,以疗效确切的中医中药治疗方法为干预手段,寻找中医药作用的特定靶点及效应细胞,探讨中医药调节大脑功能的作用机制,进一步揭示中医药调节下丘脑—垂体—性腺轴的作用机制,找寻 PPD 的发病规律,完善其防控与诊治思路,为前期研究成果向临床转化、为临床应用夯实基础,对中医药防治 PPD 机制的探究具有重要意义。

#### 参 考 文 献

- [1] 陈淑芳,王翠翠,吴学影. 惊恐障碍的临床研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(4): 366-372, 378.
- [2] 许丽华,胡全,戴海斌. 抗惊恐障碍药物的临床研究进展[J]. 海峡药学, 2015, 27(4): 1-4.
- [3] Wang XY, Yuan SH, Yang HY, et al. Abdominal acupuncture for insomnia in women: a randomized controlled clinical trial[J]. Acupunct Electrother Res, 2008, 33(1-2): 33-41.
- [4] Shaumugan S, Epperson CN. Estrogen and the prefrontal cortex: Towards a new understanding of estrogen's

- effects on executive functions in the menopause transition [J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(3): 847–865.
- [5] Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body [J]. Front Neuroendocrinol, 2014, 35(1): 8–30.
- [6] 安婷, 王丹, 陈琛, 等. 惊恐障碍病因及诊疗研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(5): 68–72.
- [7] 李珍, 安书成, 李江娜. 抑郁症发生中  $\gamma$ -氨基丁酸与其它相关递质的关系 [J]. 生理科学进展, 2014, 45(3): 190–194.
- [8] Long Z, Medlock C, Dzemidzic M, et al. Decreased GABA levels in anterior cingulate cortex /medial prefrontal cortex in panic disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 44: 131–135.
- [9] Feldker K, Heitmann CY, Neumeister P, et al. Transdiagnostic brain responses to disorder-related threat across four psychiatric disorders [J]. Psychol Med, 2017, 47(4): 730–743.
- [10] Vallesi A. Connectivity between ventromedial prefrontal cortex and posterior superior temporal sulcus [J]. Cogn Neurosci, 2016, 7(1–4): 24–25.
- [11] Terasawa Y, Shibata M, Moriguchi Y, et al. Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety [J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2013, 8(3): 259–266.
- [12] 张丽, 李伟, 曹歆轶, 等. 焦虑障碍岛叶脑影像学进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(1): 108–110.
- [13] 罗娜. 国内中医药治疗女性更年期综合征的系统评价 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [14] 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.
- [15] 李冬梅. 坤泰胶囊治疗更年期综合征 60 例 [J]. 中国药业, 2015, 24(12): 112–113.
- [16] 张卫国. 逍遥丸治疗更年期综合征疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(9): 193.
- [17] 苟才仙. 甘麦大枣汤治疗女性更年期综合征疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(11): 127–128.
- [18] 章新根, 蔡海英. 更年期综合征中医治疗方剂用药规律挖掘分析与临床应用举隅 [J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(5): 42–45.
- [19] 黄文琴, 周奇志, 余曙光, 等. 针刺调节焦虑障碍免疫功能紊乱的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23): 6814–6816.
- [20] 陈贵珍, 许云祥. 针灸治疗女性更年期综合征研究思路 [J]. 中国针灸, 2012, 22(8): 559–562.
- [21] 孙娜, 孙亮, 张士辉, 等. 穴位埋线疗法的现代临床应用概述 [J]. 中医外治杂志, 2015, 24(2): 61–62.
- [22] Chen GZ, Xu YX, Zhang JW, et al. Effect of acupoint catgut-embedding on the quality of life, reproductive endocrine and bone metabolism of postmenopausal women [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(6): 498–503.
- [23] 陈贵珍, 许云祥, 张家维, 等. 穴位埋线对绝经后女性骨代谢、自由基水平的影响及安全性评价 [J]. 中国针灸, 2010, 30(3): 177–181.
- [24] Zhang L, Wang Y, Xu Y, et al. Metabonomic analysis reveals efficient ameliorating effects of acupoint stimulations on the menopause-caused alterations in mammalian metabolism [J]. Sci Rep, 2014, 4: 3641.
- [25] 卢峻. 电针百会、印堂穴对慢性应激抑郁大鼠模型脑内氨基酸含量的影响 [A]. 中国针灸学会. 2011 中国针灸学会年会论文集 (摘要) [C]. 北京: 中国针灸学会, 2011: 6.
- [26] Skin YW, Dzemidzic M, Jo HJ, et al. Increased resting-state functional connectivity between the anterior cingulate cortex and the precuneus in panic disorder: resting-state connectivity in panic disorder [J]. J Affect Disord, 2013, 150(3): 1091–1095.
- [27] Lai CH, Wu YT. The alterations in inter-hemispheric functional coordination of patients with panic disorder: The findings in the posterior sub-network of default mode network [J]. J Affect Disord, 2014, 166: 279–284.
- [28] 王钰萍, 陈珏, 肖泽萍. 惊恐障碍脑磁共振研究进展 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2018, 38(2): 227–232.
- [29] Wieronńska JW, Stachowicz K, Nowak G, et al. The loss of glutamate-GABA harmony in anxiety disorders [M]. Vladimir Kalinin (Rijeka, Croatia): InTech, 2011: 136–158.
- [30] 高飞. 正常人群脑内 GABA 含量与年龄相关性的磁共振波谱研究 [D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [31] 高丽波, 钟树荣, 景强. 儿茶酚胺氧化位甲基转移酶基因遗传多态性与精神疾病的相关性 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2011, 27(6): 650–653.
- [32] 张霞, 刘士丽, 王翠芹. 选择性 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT、NE 再摄取双重抑制剂治疗围绝经期情绪障碍疗效 [J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(12): 1777–1779.
- [33] Reif A, Richter J, Straube BH, et al. MAOA and mechanisms of panic disorder revisited: from bench to molecular psychotherapy [J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(1): 122–128.

(收稿: 2017-07-05 在线: 2020-02-03)

责任编辑: 汤 静