

# 基于肠道菌群探讨针刺治疗围绝经期抑郁机制\*

高丽丽<sup>1</sup> 庄庭怡<sup>1</sup> 沙滔<sup>2△</sup>

**摘要:**目的 围绝经期抑郁(PMD)是妇女围绝经期最常见的精神症状,严重影响患者的生活质量。目前,西药治疗主要包括抗抑郁药和激素替代治疗,但均存在很多不良作用。针刺作为一种非药物疗法,具有安全、方便、无不良作用等优势。针刺治疗 PMD 的临床疗效确切,但其作用机制至今尚未完全阐明。现代研究表明,肠道菌群与 PMD 的发生发展密切相关。此文通过梳理 PMD 的发病机制、肠道菌群对 PMD 的影响,从针刺调节肠道菌群以及中医学治疗 PMD 的理论依据出发,探讨针刺治疗 PMD 的作用机制,以期临床及科研提供新的思路和方法。

**关键词:**郁证;围绝经期抑郁;肠道菌群;针刺疗法

doi:10.3969/j.issn.1003-8914.2024.15.059 文章编号:1003-8914(2024)-15-3159-03

## Study on the Mechanism of Acupuncture in Treating Perimenopausal Depression Based on Intestinal Flora

GAO Lili<sup>1</sup> ZHUANG Tingyi<sup>1</sup> SHA Tao<sup>2△</sup>

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Central Obstetrics and Gynecology Hospital, Tianjin 300199, China;

2. Department of Acupuncture and Moxibustion, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China)

**Abstract:** Perimenopausal depression (PMD) is the most common mental symptom of perimenopausal women, which seriously affect the quality of life of patients. At present, Western medicine, mainly including antidepressants and hormone replacement therapy, has many side effects. As a kind of non-drug therapy, acupuncture has the advantages of safety, convenience and no side effects. Acupuncture treatment of PMD has definite clinical effect, but its mechanism has not been fully clarified. Modern studies have shown that intestinal flora is closely related to the occurrence and development of PMD. By sorting out the pathogenesis of PMD and the influence of intestinal flora on PMD, this paper discussed the mechanism of acupuncture in treating PMD based on the regulation of intestinal flora and the theoretical basis of traditional Chinese medicine in the treatment of PMD, in order to provide new ideas and methods for clinical and scientific research.

**Key words:** melancholia; perimenopausal depression; intestinal flora; acupuncture therapy

围绝经期抑郁(Perimenopausal depression, PMD)是由卵巢功能减退、性激素水平显著改变导致,严重困扰围绝经期妇女的身心健康。女性进入围绝经期出现抑郁症状的风险会增加 2~3 倍<sup>[1]</sup>。国外大型流行病学调查显示 PMD 的发病率在 23%~30%<sup>[2]</sup>,国内流行病学资料显示其发病率亦逐年升高<sup>[3]</sup>。

药物治疗以抗抑郁药物和激素替代疗法为主。抗抑郁药虽能够有效缓解抑郁症状,但存在许多不良作用,如头晕、呕吐、失眠等<sup>[4]</sup>;激素替代疗法虽对围绝经期综合征如潮热、盗汗等有较好的改善作用,但对抑郁的改善存在争议,另也有一定的不良反应,如增加乳腺癌等患病率<sup>[5]</sup>。针刺作为中国传统科学文化的宝贵遗产,其治疗 PMD 的疗效已得到了很多现代研究的

证实<sup>[6]</sup>,但其作用机制至今尚未完成阐明,基础研究仍处于探索阶段,严重制约其在临床的广泛应用和推广。

### 1 现代医学对 PMD 的认识

PMD 的发病原因和机制复杂,与激素、神经递质、炎症反应、脑源性神经营养因子、肠道菌群等密切相关。

**1.1 激素** 围绝经期卵巢功能下降导致雌孕激素、皮质醇等激素水平改变,进而对围绝经期女性的情绪产生影响。雌激素具有神经保护作用。有研究表明,PMD 症状严重程度与雌二醇波动相关,外源性补充雌激素能有效改善 PMD<sup>[7,8]</sup>。亦有研究发现,围绝经女性孕激素水平越高,对压力感知度越低,抑郁症状就越轻<sup>[9]</sup>。皮质醇是一种内源性的糖皮质激素,可以调节大脑活动,PMD 动物模型可观察到皮质醇释放增加<sup>[10]</sup>。

**1.2 神经递质** 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)等神经递质水平的异常,会影响

\* 基金项目:天津市中医药管理局中医、中西医结合科研课题(No. 2021073)

作者单位:1. 天津市中心妇产科医院中医科(天津 300199);2. 天津市中医药研究院附属医院针灸二科(天津 300120)

△通信作者:E-mail:gaolili630@126.com

机体的认知行为和情绪,进而引发抑郁。神经递质水平改变对于 PMD 发生具有重要作用,常用作评价 PMD 药物疗效的指标<sup>[8]</sup>。有研究发现, PMD 模型组体内 5-HT 含量以及脑组织 NA 含量明显减少<sup>[11]</sup>,另外, PMD 模型组 DA 及其代谢物水平下降,且 DA 受体表达异常<sup>[12]</sup>,提示 PMD 的发生与 5-HT、NA 及 DA 水平具有一定的相关性。

**1.3 炎症反应** 有研究表明, PMD 体内存在炎症反应,主要表现为小胶质细胞激活,其中 M2 小胶质细胞能够促进神经营养因子和抗炎介质的释放,故调节小胶质细胞的极化能够改善 PMD 的症状<sup>[13]</sup>。此外, PMD 患者血清炎症因子水平明显高于对照组,且炎症因子的水平与抑郁自评量表评分(SDS)呈正相关<sup>[14]</sup>。由此可见,炎症反应与 PMD 的发生具有较高的相关性。

**1.4 其他** 脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养因子家族的重要部分,广泛分布于中枢神经系统。有研究表明, BDNF 参与了 PMD 的发生和发展, PMD 患者 BDNF 水平与 SDS 评分呈负相关<sup>[15]</sup>。另外, PMD 小鼠中也存在着肠道菌群紊乱,而补充乳酸杆菌可以改善 PMD 小鼠的抑郁行为,这提示肠道菌群失衡可能是 PMD 发病的一个重要因素<sup>[16]</sup>。

## 2 中医对 PMD 的认识

中医学古籍中并没有明确记载围绝经期抑郁,但与此病相关症状的描述,可见于“郁证、百合病、脏燥”等疾病中。围绝经期是女性从肾精充盛过渡为肾精衰减的时期,天癸也逐渐由多变少,逐渐趋向绝经状态。若肾精不足,则五脏所主之神失司,神机不敏,加之生活琐事,即产生抑郁情绪。肝主疏泄、喜条达而恶抑郁,故肝脏功能失调,则会引发抑郁、月经紊乱等一系列问题。忧思伤脾,脾在志为思,忧思太甚,加重抑郁情绪。

由此可见, PMD 主要是由于肝肾亏虚、肝气郁结,引起脏腑功能紊乱,从而导致机体阴阳失调、气血失和、心神失养、脾失健运,加之外界情志刺激等诸多因素共同影响所致。因此, PMD 在治疗上以补肾疏肝为主,辅以宁心安神。

## 3 肠道菌群对 PMD 的影响

近几年,肠道微生物成为最热门的生物学研究领域,大量的研究表明肠道微生物菌群在抑郁的发病过程中发挥着重要作用<sup>[17,18]</sup>,提出了肠-脑轴(Gut Brain Axis, GBA)是抑郁症发病的新机制。现有实验研究表明,围绝经期因卵巢功能的衰退及激素水平的改

变,可致肠道菌群紊乱,多样性降低<sup>[19]</sup>。此外,肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs)在人体的情绪调节上起到相当重要的作用。SCFAs 主要包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐等分子。其中,丁酸盐的浓度与抑郁和焦虑程度呈负相关。

cAMP-PKA 信号通路在情绪调节中起着重要作用,其功能减退可诱发抑郁症,功能亢进可诱发躁狂症<sup>[20]</sup>。现代研究结果提示:抑郁症患者存在环磷酸腺苷(cAMP)信号级联功能紊乱,激活 cAMP 信号级联以及 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)介导的基因转录可能是发挥抗抑郁疗效的主要途径<sup>[21]</sup>。有研究表明, SCFAs 中的丁酸钠可激活 Caco-2 细胞中 cAMP-PKA 信号通路,使胞内 cAMP 含量升高, PKA 活性增强<sup>[22]</sup>。CREB 为核内转录因子,活化的 CREB 在中枢神经系统活动调节中起着重要作用,诸如神经元存活、突触可塑性、学习记忆等。BDNF 是 CREB 调控的下游靶基因,对神经元的生长发育和存活有重要作用<sup>[23]</sup>,参与围绝经期抑郁的发生和发展。另外, Zeng 等<sup>[24]</sup>研究结果表明,肠道微生物群可以通过调控 PKC 来间接对海马 CREB 信号进行调节。综上所述,肠道菌群参与 PMD 的发生和发展。

## 4 针刺调节肠道菌群治疗 PMD 的作用机制

目前,循证医学已经证实针刺治疗 PMD 的临床疗效是肯定的,且针刺对肠道菌群有一定的调节作用。

**4.1 针刺治疗 PMD** 最新 Meta 分析结果显示,针刺可以降低汉密尔顿抑郁评分,较西药治疗 PMD 有着更稳定的长期疗效<sup>[25]</sup>。针刺通过刺激特定腧穴,疏通经络气血、平衡阴阳、补虚泻实,进而达到调畅情志的作用。现代针刺治疗 PMD 以远近配穴为主,最常取任脉、督脉和膀胱经腧穴,其核心腧穴为百会、印堂、三阴交、太冲、心俞、肝俞、肾俞、内关、合谷、神门、太溪、足三里、四神聪<sup>[26]</sup>。

**4.2 针刺调节肠道菌群** 针刺可通过刺激不同穴位,丰富肠道菌群的多样性,增加有益菌群的数量,以及调整肠道菌群代谢产物 SCFAs,进而调整整体机能<sup>[27]</sup>。肠道菌群与大脑之间的互动是通过 GBA 间的神经内分泌网络系统的双向通路并借助于各种神经递质、免疫信息等来实现的。针刺可通过神经内分泌网络系统的一系列功能发挥调节作用是其治疗疾病的机制之一。针刺对肠道菌群具有调节作用,且这种调节作用有可能是通过对 GBA 的调节实现的。

由此可见,针刺通过调整肠道菌群,以达到抗抑郁的效果,可能是针刺治疗 PMD 的作用机制之一。

## 5 讨论

从现代医学角度来看,针刺可能通过调节肠道菌群,进而经 GBA 的调控作用,改善 PMD 患者的临床症状。调节肠道菌群为 PMD 的治疗提供了新的临床和科研思路,本文仅提供了相关的中西医理论依据和可行性分析,但具体机制仍需深入研究,如肠道菌群与 PMD 严重程度的关系,不同腧穴配伍、不同的针刺手法对肠道菌群的影响等。

### 参考文献

- [1] GORDON JL, GIRDLER SS, MELTZER-BRODY SE, et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: A novel heuristic model[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(3): 227-236.
- [2] BROMBERGER JT, MATTHEWS KA, SCHOTT LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) [J]. *J Affect Disord*, 2007, 103(1-3): 267-272.
- [3] 金勤,黄铖,花琪,等.更年期门诊妇女绝经综合征与抑郁症状相关性的初步研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(6): 441-447.
- [4] FLÖTER-RÅDESTAD A. Hormone therapy in menopause can increase the risk of ovarian cancer [J]. *Lakartidningen*, 2015, 112: DF6E.
- [5] PRENTICE RL. Postmenopausal hormone therapy and the risks of coronary heart disease, breast cancer, and stroke [J]. *Semin Reprod Med*, 2014, 32(6): 419-425.
- [6] LI S, LI ZF, WU Q, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of electroacupuncture for perimenopause women with mild-moderate depression [J]. *BioMed Res Int*, 2018: 5351210.
- [7] JOFFE H, DEWIT A, COBORN J, et al. Impact of estradiol variability and progesterone on mood in perimenopausal women with depressive symptoms [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): e642-e650.
- [8] 李晓晓,李慧,王宁,等.雌激素对围绝经期抑郁大鼠的神经保护作用及可能机制[J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(4): 282-287.
- [9] SUNDSTRÖM-POROMAA I, COMASCO E, SUMNER R, et al. Progesterone-friend or foe? [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2020, 59: 100856.
- [10] ZHANG K, WANG ZQ, PAN X, et al. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in perimenopausal mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112318.
- [11] 王睿,金明顺,徐天娇,等.卵巢切除对抑郁症模型小鼠行为学及脑组织单胺类递质含量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(3): 671-674.
- [12] 曹国芬,朱莉,张苏梅,等.多巴胺 D3 受体在围绝经期抑郁症发病中的作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2022, 43(3): 390-394.
- [13] GE F, YANG HR, LU WT, et al. Ovariectomy induces microglial cell activation and inflammatory response in rat prefrontal cortices to accelerate the chronic unpredictable stress-mediated anxiety and depression [J]. *Biomed Res Int*, 2020: 3609758.
- [14] RUDZINSKAS S, HOFFMAN JF, MARTINEZ P, et al. In vitro model of perimenopausal depression implicates steroid metabolic and proinflammatory genes [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(7): 3266-3276.
- [15] LI JL, HE PY, ZHANG J, et al. Orcinol glucoside improves the depressive-like behaviors of perimenopausal depression mice through modulating activity of hypothalamic-pituitary-adrenal/ovary axis and activating BDNF-TrkB-CREB signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10): 5795-5807.
- [16] SOVIJIT WN, SOVIJIT WE, PU SX, et al. Ovarian progesterone suppresses depression and anxiety-like behaviors by increasing the Lactobacillus population of gut microbiota in ovariectomized mice [J]. *Neurosci Res*, 2021, 168: 76-82.
- [17] MARIN IA, GOERTZ JE, REN TT, et al. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43859.
- [18] FOURIE NH, WANG D, ABEY SK, et al. Structural and functional alterations in the colonic microbiome of the rat in a model of stress induced irritable bowel syndrome [J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(1): 33-45.
- [19] 张巧利,王妍,贾婵维,等.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.
- [20] 李蓐,高杉,李琳,等.抑郁症发病机制的研究进展[J]. *天津中医药*, 2013, 30(2): 121-125.
- [21] 卢峻,杨秀岩,华茜,等. cAMP 反应元件结合蛋白:抗抑郁药信号转导通路的点[J]. *生理科学进展*, 2008, 39(4): 371-374.
- [22] WANG AH, SI HW, LIU DM, et al. Butyrate activates the cAMP-protein kinase A-cAMP response element-binding protein signaling pathway in Caco-2 cells [J]. *J Nutr*, 2012, 142(1): 1-6.
- [23] EINOCH R, WEINREB O, MANDIUK N, et al. The involvement of BDNF-CREB signaling pathways in the pharmacological mechanism of combined SSRI-antipsychotic treatment in schizophrenia [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(5): 470-483.
- [24] ZENG L, ZENG BH, WANG HY, et al. Microbiota modulates behavior and protein kinase C mediated cAMP response element-binding protein signaling [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29998.
- [25] XIAO X, ZHANG JY, JIN YX, et al. Effectiveness and safety of acupuncture for perimenopausal depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020.
- [26] 孙双宇,杨曦玥,贺亚楠,等.基于复杂网络分析的针刺治疗围绝经期抑郁症脑穴配伍规律探讨[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(8): 1-4, 253.
- [27] 陈璐,徐万里,裴丽霞,等.“调神健脾”针法对腹泻型肠易激综合征患者肠道菌群及粪便短链脂肪酸含量的影响[J]. *中国针灸*, 2021, 41(2): 137-141.