

杨艳青,赵伟田,李灿委,等. 围绝经期抑郁症的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 85-92.

Yang YQ, Zhao WT, Li CW, et al. Research progress of perimenopausal depression [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 85-92.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.011

围绝经期抑郁症的研究进展

杨艳青^{1,2,3},赵伟田⁴,李灿委^{2,3,5},尹爱武⁶,范孟然^{2,3},杨自忠^{1,2,3},高鹏飞^{1,2,3*}

(1.大理大学药学院,云南 大理 671000;2.云南省昆虫生物医药研发重点实验室,云南 大理 671000;

3.药用昆虫资源开发与综合利用云南省教育厅工程研究中心,云南 大理 671000;4.大理州中医医院,云南 大理 671099;

5.大理大学公共卫生学院,云南 大理 671000;6.湘潭医卫职业技术学院,湖南 湘潭 411104)

【摘要】 围绝经期抑郁症(perimenopausal depression, PMD)是发生在围绝经期,以情感抑郁、焦虑不安、思维迟缓等为典型临床表现的一种精神疾病。PMD 发病机制主要包括激素水平、神经递质、炎症反应、脑源性神经营养因子(BDNF)等。研究表明中医药干预对于 PMD 具有一定的疗效。本文通过对其发病机制进行综述,以期为 PMD 机制研究以及治疗提供理论依据。

【关键词】 围绝经期抑郁;机制;激素;神经递质;炎症反应;脑源性神经营养因子

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 05-0085-08

Research progress of perimenopausal depression

YANG Yanqing^{1,2,3}, ZHAO Weitian⁴, LI Canwei^{2,3,5}, YIN Aiwu⁶, FAN Mengran^{2,3}, YANG Zizhong^{1,2,3}, GAO Pengfei^{1,2,3*}

(1. College of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China. 2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical R&D, Dali University, Dali 671000. 3. Engineering Research Center of Exploitation and Comprehensive Utilization of Medicinal Insect Resources, Education Department of Yunnan Province, Dali 671000. 4. Dali Prefectural Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dali 671099. 5. College of Public Health, Dali University, Dali 671000. 6. Xiangtan Medicine and Health Vocational College, Xiangtan 411104)

【Abstract】 Perimenopausal depression (PMD) is a kind of mental disease that occurs during the perimenopausal period accompanied with typical clinical manifestations of emotional depression, anxiety, and thinking retardation. The pathogenesis of PMD mainly includes hormone levels, neurotransmitters, inflammatory reactions, and brain-derived neurotrophic factor. It has been suggested that Traditional Chinese medicine affects PMD. In this review, the pathogenesis of PMD is discussed in order to provide a reference for mechanistic research and treatment of PMD.

【Keywords】 perimenopausal depression; mechanism; hormone; neurotransmitters; inflammatory reaction; brain-derived neurotrophic factor

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

围绝经期是指女性绝经前后的一段时期,此时卵巢功能减退,激素水平发生显著改变,是抑郁发生的易感期且极易发展为重度抑郁^[1-2]。抑郁症是一类常见的精神障碍疾病,常伴随着持续的情绪失

落、快感缺失等症状,严重时可出现食欲减退、失眠甚至是自杀^[1,3]。围绝经期抑郁症(perimenopausal depression, PMD)是发生在围绝经期的一种精神障碍性疾病,除了一些常见的抑郁症状如食欲减退、

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(81260676,82160798,81960712);中国国家留学基金(201708535007);云南省重大科技专项计划—生物资源数字化开发应用(202002AA100007)。

【作者简介】 杨艳青(1999—),女,硕士,研究方向:临床药学方向研究。E-mail: yyq5246@163.com

【通信作者】 高鹏飞(1971—),男,副教授,研究方向:代谢组学、肠道菌群。E-mail: gaodalan@126.com

注意分散、甚至产生自杀倾向等,还包括血管舒缩、睡眠障碍等其他非典型临床症状^[1]。有研究表明,围绝经期妇女抑郁障碍发生率呈上升趋势,约为 45%~68%,这其中约有 50%~60% 的人患有轻度抑郁症,10%~30% 患有重度抑郁症,重度抑郁症被认为是导致女性健康致残的第二大病因^[1,4]。

Raglan 等^[5]研究表明,临床上对于 PMD 的治疗还较为困难。目前 PMD 多采用经典的抑郁治疗方法如抗抑郁药、认知行为治疗及心理疗法;与常规抑郁症相比,PMD 存在着激素水平的波动,研究表明,雌激素替代治疗能够有效改善围绝经期心境失落等抑郁症状,但应个体化处理,对单用抗抑郁药或雌激素治疗反应欠佳的患者,可考虑抗抑郁药+雌激素治疗^[1]。对于现代医学治疗,患者病情易反复,且抗抑郁药副作用较大^[1];据文献报道,中医强调整体观念、辩证论治,对于 PMD 的干预具有一定的疗效,且安全性较高^[6-7]。

PMD 发病机制较为复杂,本文主要从激素水平、神经递质、炎症反应、BDNF 等方面总结 PMD 的发病机制,以期对 PMD 的研究和治疗提供新思路。

1 研究对象

目前国内外学者通过体外细胞模型、动物模型和临床患者研究 PMD。细胞模型可用 PMD 女性淋巴瘤母细胞系(LCL)建立^[8]。有关 PMD 机制研究的动物模型包括双侧卵巢切除+慢性不可预知性温和应激(OVX+CUMS)动物模型、不完全去势+CUMS 动物模型、两步卵巢切除术+CUMS 动物模型、CUMS+睡眠剥夺+去势动物模型、自然围绝经期+CUMS 动物模型等^[7,9-10]。许多研究采用 PMD 临床患者为研究对象,用于药物疗效、机制的研究^[1,4,11]。

2 研究技术与方法

(1)血清生物医学指标检测;(2)组织病理学分析;(3)免疫组化;(4)RT-PCR;(5)Western blot^[7,9-10]。

3 激素水平异常

PMD 主要是卵巢功能减退导致雌激素、孕激素、皮质酮等激素水平异常所致,这可能会对围绝经期女性情绪产生影响^[6-7,11]。

3.1 雌激素

雌激素是卵巢分泌的一种激素(主要是雌二醇

E2),具有神经保护和调节作用,通过增强神经肽 Y (NPY)表达和释放,产生抗兴奋性作用,使机体免受兴奋毒性损伤^[12-13];Joffe 等^[14]研究表明 PMD 女性症状严重程度与 E2 水平波动有关。补充雌激素可改善 PMD 女性症状^[1]。Miao 等^[7]研究表明,与空白组相比,PMD 大鼠模型 E2 水平和雌激素受体(ER)表达显著降低,ER mRNA 表达受到限制。以上研究提示 PMD 发生与雌激素水平的下降具有较强的关联性。李晓晓等^[15]对围绝经期大鼠抑郁模型给予 E2 治疗后,其抑郁行为有所改善,这可能与 E2 改善海马神经元损伤,促进单胺类神经递质的合成,调节下丘脑-垂体-肾上腺轴激素含量有关。故提示雌激素可通过多种途径对 PMD 进行调节。

3.2 孕激素

孕激素(也称黄体酮)是由卵巢黄体产生的类固醇激素,可通过与孕酮受体或膜受体结合、代谢为 GABA 能神经递体、调节单胺类神经递质等途径来影响大脑中的情绪和行为回路,被认为具有抗焦虑和抗抑郁作用^[16]。围绝经期女性由于卵巢功能衰退,导致分泌的孕激素减少,容易引起焦虑和严重抑郁症状;且存在着卵巢激素失调程度与负担更多的抑郁症状相关^[14,17]。研究结果表明,孕激素对于提高围绝经期女性社会心理承受能力具有重要作用,孕激素水平较高的女性生活满意度更高,对于压力感知更低,抑郁症状更轻^[18]。提示较高的孕激素水平对于 PMD 患者可能具有保护作用。

3.3 皮质醇

皮质醇是一种初级内源性糖皮质激素,可通过与盐皮质激素受体(MR)结合,介导学习和记忆所需的神经元,调节机体神经认知;与糖皮质激素受体(GR)结合后,可介导垂体和激活的大脑区域(如杏仁核)的反馈作用,进而调节大脑活动^[19]。PMD 动物模型中可以观察到皮质醇释放增加^[9,20]。表明皮质醇可能对于 PMD 发生发展有一定的作用。

4 神经递质水平改变

神经递质是在神经元中传递信息的化学物质,包括 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)、谷氨酸(Glu)及 γ -氨基丁酸(GABA)等,这些神经递质可与不同的受体结合后参与机体信号转导,在生理活动的调控方面具有重要作用;其水平的异常,可能会影响机体的认知行为和情绪,引发抑郁^[21-24]。研究发现,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^[7,15]。

4.1 5-HT

5-HT 是色胺 5-羟基衍生物,属于单胺类神经递质,与不同的受体结合可产生不同的行为效应,通过调节神经可塑性,促进神经元生长,改善神经元异常放电等可以介导压力的缓解和适应;围绝经期女性体内 5-HT 和色氨酸含量明显减少,可增加机体抑郁和围绝经期症状的严重程度^[21,23-24]。Schneider-Matyka 等^[23]研究表明 5-HT 水平与围绝经期症状的严重程度具有相关性,且较高 5-HT 水平可以降低出现抑郁症的几率。

4.2 DA

DA 是一种儿茶酚胺类神经递质,可与不同的受体结合产生兴奋性或抑制性作用^[23]。DA 对人体具有较为广泛的生理功能,包括运动控制、情绪调节、奖惩作用、高级认知等。快感缺乏被认为是重度抑郁症的核心特征,这种快感缺乏与 DA 能系统失调有关^[25-26]。研究表明,在 PMD 动物模型中,DA 及其代谢物含量均降低,且 DA 受体表达异常,表明 DA 失调可能会导致 PMD 症状的出现^[9,27]。

4.3 NA

NA 是一类对认知和情绪调节具有一定影响的儿茶酚胺类神经递质,NA 激活 β -肾上腺素受体后通过 cAMP/PKA 通路使 CREB(环磷酸腺苷效应元件结合蛋白)介导的转录上调,从而增加神经营养因子表达,调节海马神经,增强兴奋性突触传递^[28]。当体内 NA 含量下降时,还会间接影响体内 5-HT、DA 水平,使机体产生情绪低落、倦怠不动等抑郁样行为^[9,21]。王睿等^[21]研究表明,与抑郁症模型组相比,PMD 模型组脑组织 NA 含量明显减少。这提示 PMD 发生可能与 NA 水平具有一定的相关性。

4.4 Glu

谷氨酸(Glu)是主要的兴奋性神经递质,广泛分布于大脑中,可作用于中枢神经系统中绝大部分突触,参与机体信息传递^[29]。越来越多的证据表明,Glu 参与了抑郁症的病理生理过程,影响机体的情绪认知^[29-30]。Yap 等^[30]研究表明,围绝经期女性内侧前额叶皮层 Glu 水平的降低可能导致围绝经期患抑郁症的风险增加。

4.5 GABA

GABA 是中枢神经系统主要的抑制性神经递质,可与 GABA 受体结合抑制兴奋性神经活动。

GABA 在精神障碍性疾病的发病机制中起重要作用,如抑郁症、精神分裂症等^[31-32]。Wang 等^[32]研究表明,PMD 患者大脑皮层 GABA 水平显著低于对照组。这提示 PMD 发生与 GABA 具有一定的相关性。

5 炎症反应

炎症反应是抑郁症中一类重要的发病机制,机体可将外周炎症反应信号传递至中枢,持续性的中枢炎症反应会对神经细胞造成损害^[8,33]。近年来较多研究显示,PMD 中存在炎症反应,主要表现为小胶质细胞激活,常伴随着炎症因子和趋化因子异常等^[11,34]。

小胶质细胞是中枢神经系统的一类固有免疫细胞,当受到外界刺激时小胶质细胞被激活,释放出细胞因子和其他炎症分子混合物^[11]。活化的小胶质细胞分为 M1 和 M2 极化状态,M1 小胶质细胞可释放炎症分子介导炎症反应从而参与神经网络功能障碍的发生和发展;而 M2 小胶质细胞可促进神经营养因子和抗炎介质释放,因此调节小胶质细胞的极化可产生改善 PMD 的作用^[11,34-35]。Ge 等^[11]研究表明与对照组相比,PMD 模型组可以进一步促进大鼠前额叶皮质小胶质细胞的活化,进一步诱发机体炎症。

炎症因子是指参与机体炎症反应的细胞因子,包括 IL-1、IL-6、TNF- α 等^[11,33]。Guo 等^[33]研究表明,PMD 患者血清炎症因子(包括 C 反应蛋白 CRP、IL-6 和 TNF- α)水平明显高于对照组,且存在着 CRP 和 TNF- α 水平与抑郁自评量表(SDS)评分呈正相关。趋化因子是免疫系统和神经系统中的一组重要因子,可协助免疫细胞迁移至炎症部位^[36]。研究表明,PMD 中存在趋化因子水平异常如 CXCL10、CX3CL1^[8,11]。Rudzinkas 等^[8]研究发现 PMD 女性 CXCL10(也称为 IFN- γ 诱导蛋白 10)水平显著增加,这在 PMD 和炎症之间建立了一种新的细胞联系。以上研究提示,炎症反应与 PMD 发生具有较高的相关性。

6 脑源性神经营养因子

神经营养因子是神经可塑性的关键介质,对参与情绪和认知功能的神经元生存、生长和维持至关重要,近年来有关抑郁的研究,主要集中在脑源性神经营养因子(BDNF)方面,BDNF 是神经营养因子

家族的重要成员,主要在神经元中合成,广泛分布于中枢神经系统,抑郁症患者因 BDNF 水平和功能改变导致神经可塑性被破坏^[37]。CUMS(慢性不可预知性温和应激)显著降低了围绝经期大鼠海马的 BDNF 水平;以上研究提示 BDNF 参与了 PMD 发生^[38-39]。BDNF 可对海马神经元的功能产生影响,并增加海马丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1)的表达,在抑郁症女性患者群体中,围绝经期女性观察到 MKP-1 表达增高^[40]。Guo 等^[33]对 PMD 患者进行抑郁与 BDNF 水平相关性分析,结果表明 BDNF 水平与 SDS 评分呈负相关。这提示,BDNF 水平与 PMD 有相关性。

7 肠道菌群与社会心理因素

研究显示,抑郁症小鼠中常伴随着肠道菌群紊乱;同时,移植了抑郁患者粪便的小鼠表现出了明显的抑郁行为^[41]。PMD 小鼠中也存在着肠道菌群紊乱,而补充或促进乳酸杆菌可以改善 OVX(双侧卵巢切除)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^[17]。

研究表明,除了生物学因素外,PMD 还与外界社会心理因素有关^[42-43]。

8 治疗及中医药干预

研究提示,雌激素能够有效改善围绝经期心境失落,改善抑郁症状^[1,13]。抗抑郁药、心理疗法等是 PMD 指南推荐的一线治疗方案;选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)及 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)类抗抑郁药对围绝经期抑郁具有一定的疗效,但抗抑郁药副作用较大,病情易反复^[1,44]。

根据中医理论,围绝经期抑郁属于郁证、脏躁、绝经前后诸症等。基于身体生理变化,围绝经期的妇女的肾气渐衰,冲任虚损,脏腑功能紊乱,导致抑郁;其本在肾,与肝关系密切,涉及心脏、脾等。研究表明,围绝经期抑郁和单纯抑郁相比,有相对独特的证候学特点,“肾虚肝郁”是主要病机,肾虚肝郁证在临床最为多见,治疗以“疏肝补肾”为主^[45]。研究表明,中医药单用或是与西药联合使用对于改善 PMD 症状有一定的效果,且具有不良反应较少的优势^[27,34,46]。中医药干预围绝经期抑郁的部分研

究结果见表 1。

9 小结与展望

围绝经期是抑郁症的易感期,且极易引发为重度抑郁。PMD 发病机制较为复杂,可能涉及多方面因素如激素水平、神经递质、炎症反应、BDNF、菌群失衡等。

其发病机制研究虽然已经取得了一定的进展,但仍存在一些具有争议的研究结果,有待进一步深入探索。如 Guo 等^[33]研究表明,BDNF 水平越高,其 PMD 症状更轻,而 Harder 等^[66]研究表明,在 PMD 的女性中,BDNF 升高与更严重的情绪症状相关。另有研究提示^[58,62-63],PMD 患者中存在皮质酮分泌量显著增加,而 Guerrieri 等^[67]研究显示,在围绝经期中患有抑郁症和未患抑郁症的妇女皮质醇分泌水平均不存在组间差异。上述关于 BDNF 和皮质醇对 PMD 影响的的不同研究结果,可能与临床患者 PMD 纳入的标准、样本的数量等有一定关系。

此外,目前有关 PMD 机制研究往往只针对单一的机制,整体影响的阐述不够。今后可以考虑利用患者淋巴瘤细胞系(LCL)建立 PMD 体外细胞模型探索 PMD 基因网络的机制,为 PMD 预防和治疗提供新的见解;可考虑使用自然围绝经期+CUMS 动物模型(更贴切 PMD 女性内分泌功能衰退情况)进行机制研究抗抑郁药物筛选;考虑多种造模方法联用,以及运用新技术新学科与动物模型研究相结合;选择生物学特性与人体较为相似的动物如非灵长类动物,更好的模拟人体的病理机制。

雌激素替代疗法、抗抑郁药是现代医学治疗 PMD 有效措施,但长期使用会增加乳腺癌、心血管疾病的风险,且病情易反复。中医药干预 PMD 的研究,显示有一定的治疗作用;从中医药理论分析,干预大多围绕“肾虚肝郁”的病机,以“疏肝补肾”法为主;但作用机制还需要进一步探索,如何将中医药理论的辨证论治、中药的性味归经等与现代医学知识结合,更好地诠释中医药对 PMD 的作用,也是应深入思考的方向。

一些新技术如代谢组学、基因组学、免疫分析、网络药理学技术等,在 PMD 机制研究中发挥着越来越重要的作用。未来可以利用上述新技术与传统方法学融合,深入探索 PMD 机制。

表 1 中医药干预围绝经期抑郁的部分研究结果

类别	中医药	研究对象	生物学效应
Category	TCM	Object	Biological effect
中药单体	白杨素 ^[47] Chrysin	OVX+CUMS 大鼠模型 OVX+CUMS rat model	降低 NLRP3 炎性小体各蛋白表达水平和炎症因子的表达量 Reduce the protein expression level of NLRP3 inflammasome and the expression level of inflammatory factors
	地衣酚苷 ^[38] Orcinol glucoside	OVX +CUMS 小鼠模型 OVX+CUMS mouse model	调节 HPO/HPA 轴功能障碍和激活 BDNF-TrkB-CREB 信号通路 Adjust the HPO/HPA axis dysfunction and activation of BDNF-TrkB-CREB signaling pathways
	黄芪甲苷 ^[35] Astragalin	OVX+CUMS 小鼠模型 OVX +CUMS mouse model	调节小胶质细胞极化 Adjust the microglia polarization
	白藜芦醇 ^[48] Resveratrol	OVX+CUMS 大鼠模型 OVX+CUMS rat model	上调下丘脑及脑下垂体 ER 蛋白表达及性激素 E2 水平 Up-regulation of ER protein expression and sex hormone E2 level in hypothalamus and pituitary gland
	淫羊藿苷 ^[49] Icariin	PMD 大鼠模型 PMD rat model	激活 PI3K-AKT 信号,改善紊乱的激素,调节神经递质的分泌 Activate PI3K-AKT signaling, improve disordered hormones and regulate the secretion of neurotransmitters
单味药	番杏 ^[50] Tetragonia tetragonoides	SD 去势大鼠 Ovary SD rat	调节 5-HT 功能 Adjust the 5-HT function
	仙茅 ^[6] Curculigoside	PMD 小鼠模型 PMD mouse model	逆转激素紊乱和调节 5-HT 和 DA 水平 Reverse hormone disorders and regulate 5-HT and DA levels
	锁阳 ^[7] Cynomorium	不完全去势联合慢性刺激法围绝 经期抑郁大鼠模型 Incomplete castration +CUMS rat model	增加 E2 水平调节下丘脑-垂体-性腺轴 Increase the E2 levels and regulate HPG axis
	藏红花 ^[51] Saffron	PMD 患者 PMD patients	调节性激素水平,影响神经递质活性,减轻炎症反应,调节 HPA 轴 Regulate sex hormone levels, affect neurotransmitter activity, reduce inflammatory response, regulate the HPA axis
	逍遥散 ^[34] Xiaoyao San	OVX+CUMS 大鼠模型 OVX+CUMS rat model	抑制海马小胶质细胞 M1 极化 Inhibition of hippocampal M1 polarization microglial cells
中药复方	小柴胡汤 ^[20] Xiaochaihutang	OVX+CUMS 小鼠模型 OVX+CUMS mouse model	调节 5-HT、DA 能神经元功能以及 HPA/HPO 轴 Regulate the function of 5-HT, Daergic neurons and HPA/HPO
	二仙汤 ^[52] Erxian decoction	OVX+CUMS 小鼠模型 OVX+CUMS mouse model	降低 FSH、LH 和 IL6 的血清水平 Lower serum levels of FSH, LH and IL6
	舒肝解郁胶囊 ^[45] Shugan Jieyu capsules	PMD 患者 PMD patients	增加血清 5-HT、DA、NE 和 5-HIAA 水平 Increase 5-HT, DA, NE and 5-HIAA levels in serum
	逍遥二仙汤加减 ^[53] Modified Xiaoyao Erxian decoction	PMD 患者 PMD patients	调节单胺类神经递质、神经营养因子及雌激素 Adjust the single amine neurotransmitter, neurotrophic factors and estrogen
	半夏泻心汤加减 ^[54] Modified Banxia Xiexintang	PMD 患者 PMD patients	抑制促炎因子,增强 5-HT、BDNF 表达 Inhibition of proinflammatory factor, strengthen the 5-HT, and BDNF expression
	左归丸 ^[55] Zuogui Wan	OVX +CUMS 小鼠模型 OVX+CUMS mouse model	减轻小鼠海马组织神经元损伤、减少神经元凋亡 Reduce neuronal damage and apoptosis in hippocampus of mice
	柴胡舒肝散 ^[56] Chaihu-Shugan-San	卵巢切除手术(PMS)+ CUMS 大鼠模型 PMS+CUMS rat model	激活 PI3K-AKT 信号通路 Activate PI3K-AKT signaling pathway
	补肾柔肝解郁汤 ^[57] Bushen Rougan Jieyu decoction	PMD 患者 PMD patients	增强患者机体对雌性激素紊乱的适应能力 Enhance the patient's ability to adapt to the disturbance of estrogen
	百合知母汤加味 ^[58] Baihe Zhimu decoction	PMD 患者 PMD patients	可调节性激素分泌、增加 5-HT、BDNF 表达,降低 ACTH、CORT 的表达 Regulation of sex hormone secretion, increased 5-HT, BDNF expression, reduce the expression of ACTH and CORT
	舒肝颗粒 ^[59] Shugan Granule	PMD 患者 PMD patients	调节性激素,减轻炎症反应和调节 5-HT 和 BDNF 水平 Regulates sex hormones, reduces inflammation, and regulates 5-HT and BDNF levels
中药复方	益肾舒心汤 ^[60] Yishen Shuxin decoction	PMD 患者 PMD patients	FSH、LH 水平降低、E ₂ 水平升高 FSH and LH levels decreased and E ₂ levels increased
	加味甘麦大枣汤 ^[61] Modified Ganmai Dazao decoction	PMD 患者 PMD patients	5-HT、NE、DA 水平升高,炎症细胞因子水平降低 The levels of 5-HT, NE, and DA were increased, and the levels of inflammatory cytokines were decrease

续表1

类别 Category	中医药 TCM	研究对象 Object	生物学效应 Biological effect
	电针“百会”、双侧“肾俞”、 双侧“三阴交” ^[62] Electroacupuncture “Baihui”, bilateral “Shenshu”, bilateral “Sanyinjiao”	OVX+CUMS 大鼠模型 OVX+CUMS rat model	良性调节 HPO 轴激素 Benign HPO axis hormone adjustment
	电针联合逍遥散 ^[63] Electroacupuncture combined with Xiaoyaosan	PMD 患者 PMD patients	降低血清 ACTH、CORT 水平 Reduce ACTH and CORT levels in serum
针灸及其他 Acupuncture and other	针刺(“百会”、 “印堂”、“内关” 等穴)结合解结针法 ^[4] Acupuncture (“Baihui”, “Yintang”, “Neiguan”, etc.) combined with Jiejie acupuncture therapy	PMD 患者 PMD patients	改善 FSH、E ₂ 水平 Improve FSH and E ₂ levels
	电针“百会”与 “四神聪”穴位 ^[64] Electroacupuncture of “Baihui” and “Sishencong”	OVX+CUMS 大鼠模型 OVX+CUMS rat model	升高 NE、DA 的含量 Increase the content of NE and DA
	刮痧 ^[65] Gua Sha	PMD 患者 PMD patients	调节神经内分泌系统、减轻炎症反应、增强免疫保护 Regulate neuroendocrine system, reduce inflammatory response, enhance immune protection

注: HPO/HPA:下丘脑-垂体-卵巢轴/肾上腺轴;PI3K-AKT:磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶;E₂:雌二醇;T:睾酮;LH:促黄体激素;FSH:促卵泡激素;IL6:白细胞介素 6;5-HIAA:5-羟吲哚乙酸;ACTH:促肾上腺皮质激素;CORT:肾上腺皮质激素。

Note. HPO/HPA, Hypothalamus-pituitary-ovary/adrenal. PI3K-AKT, Phosphoinositide 3-Kinase/Protein kinase B. E₂, Estradiol. T, Testosterone. LH, Luteinizing hormone. FSH, Follicle-Stimulating hormone. IL6, Interleukin-6. 5-HIAA, 5-Hydroxyindoleacetic acid. ACTH, Adrenocorticotrophic hormone. CORT, Corticosterone.

参考文献:

[1] Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations [J]. J Womens Health (Larchmt), 2019, 28(2): 117-134.

[2] Mulhall S, Ansel R, Anstey KJ. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status [J]. Maturitas, 2018, 108: 7-12.

[3] 王文聪, 赵雅蔚, 何侃. 抑郁动物模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 125-130.

[4] 梁慧, 杜忠剑. 解结针法治疗围绝经期抑郁状态的疗效研究 [J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(2): 42-45.

[5] Raglan GB, Schulkin J, Juliano LM, et al. Obstetrician-gynecologists' screening and management of depression during perimenopause [J]. Menopause, 2020, 27(4): 393-397.

[6] Miao M, Tian S, Guo L, et al. The effect of curculigoside on mouse model of perimenopausal depression [J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(8): 1894-1902.

[7] Miao M, Yan X, Guo L, et al. Effect of *Cynomorium* total flavone on depression model of perimenopausal rat [J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(1): 139-148.

[8] 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.

[9] Zhang L, Cao LL, Yang DD, et al. Establishment and evaluation of a novel mouse model of peri/postmenopausal depression [J]. Heliyon, 2019, 5(2): e01195.

[10] 苗明三, 曹利华, 苗艳艳, 等. 围绝经期抑郁症动物模型制备规范(草案) [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3124-3128.

[11] Ge F, Yang H, Lu W, 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, 2020: 3609758.

[12] McEwen BS, Milner TA. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain [J]. J Neurosci Res, 2017, 95(1-2): 24-39.

[13] Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female sex and

- Alzheimer's risk: the menopause connection [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2018, 5(4): 225-230.
- [14] Joffe H, de Wit 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.
 - [15] 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]. *国际药理学研究杂志*, 2018, 45(4): 282-287.
 - [16] Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, et al. Progesterone-friend or foe? [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2020, 59: 100856.
 - [17] Sovijit WN, Sovijit WE, Pu S, 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.
 - [18] Süß H, Willi J, Grub J, et al. Estradiol and progesterone as resilience markers? -findings from the Swiss perimenopause study [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 127: 105177.
 - [19] Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(4): 527-536.
 - [20] Zhang K, Wang Z, Pan X, et al. Antidepressant-like effects of xiaochaihutang in perimenopausal mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112318.
 - [21] 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.
 - [22] Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments [J]. *Neuron*, 2019, 102(1): 75-90.
 - [23] Schneider-Matyka D, Grochans E, Lubkowska A, et al. The effect of tryptophan and serotonin levels on the severity of depressive and climacteric symptoms in perimenopausal women [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(9): 3425-3431.
 - [24] Borroto-Escuela DO, Ambrogini P, Chruscicka B, et al. The role of central serotonin neurons and 5-HT heteroreceptor complexes in the pathophysiology of depression: a historical perspective and future prospects [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1927.
 - [25] Speranza L, di Porzio U, Viggiano D, et al. Dopamine: the neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control [J]. *Cells*, 2021, 10(4): 735.
 - [26] Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(12): 1036-1046.
 - [27] 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.
 - [28] Marathe SV, D'Almeida PL, Virmani G, et al. Effects of monoamines and antidepressants on astrocyte physiology: implications for monoamine hypothesis of depression [J]. *J Exp Neurosci*, 2018, 12: 1179069518789149.
 - [29] Son H, Baek JH, Go BS, et al. Glutamine has antidepressive effects through increments of glutamate and glutamine levels and glutamatergic activity in the medial prefrontal cortex [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 143: 143-152.
 - [30] Yap S, Luki J, Hanstock CC, et al. Decreased medial prefrontal cortex glutamate levels in perimenopausal women [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 763562.
 - [31] Chen T, Wang Y, Zhang J, et al. Abnormal concentration of GABA and glutamate in the prefrontal cortex in schizophrenia. -an *in vivo* 1H-MRS study [J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2017, 29(5): 277-286.
 - [32] Wang D, Wang X, Luo MT, et al. Gamma-aminobutyric acid levels in the anterior cingulate cortex of perimenopausal women with depression: a magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 785.
 - [33] Guo L, Ren L, Zhang C. Relationship between depression and inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor in patients with perimenopause syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4436-4440.
 - [34] 杨皓然, 刘丽娜, 葛飞, 等. 基于海马小胶质细胞 M1 型极化研究逍遥散对 OVX 联合 CUS 焦虑抑郁模型大鼠的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(20): 4964-4970.
 - [35] Yao G, Bai Z, Niu J, et al. Astragaloside attenuates depression-like behaviors and memory deficits and promotes M2 microglia polarization by regulating IL-4R/JAK1/STAT6 signaling pathway in a murine model of perimenopausal depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(8): 2421-2443.
 - [36] Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, et al. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(1): 48-58.
 - [37] Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection [J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 7260130.
 - [38] Li J, He P, 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.
 - [39] Chen XQ, Li CF, Chen SJ, et al. The antidepressant-like effects of Chaihu Shugan San: dependent on the hippocampal BDNF-TrkB-ERK/Akt signaling activation in perimenopausal depression-like rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 45-52.
 - [40] Hui LY, Wang YW, Zhou FL, et al. Association between MKP-1, BDNF, and gonadal hormones with depression on perimenopausal women [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2016, 25(1): 71-77.
 - [41] Qu W, Liu S, Zhang W, et al. Impact of traditional Chinese

- medicine treatment on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behaviors: intestinal microbiota and gut microbiome function [J]. Food Funct, 2019, 10(9): 5886–5897.
- [42] Cao G, Meng G, Zhu L, et al. Susceptibility to chronic immobilization stress-induced depressive-like behaviour in middle-aged female mice and accompanying changes in dopamine D1 and GABA_A receptors in related brain regions [J]. Behav Brain Funct, 2021, 17(1): 2.
- [43] Li X, Ren Z, Ji T, et al. Association between perceived life stress and subjective well-being among Chinese perimenopausal women; a moderated mediation analysis [J]. Peer J, 2022, 10: e12787.
- [44] 赵洪庆, 雷昌, 杨炯, 等. 文拉法辛对慢性束缚应激大鼠焦虑和抑郁样行为的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(6): 112–117.
- [45] 司夏樱, 岳秀宁, 王昕, 等. 舒肝解郁胶囊联合重复经颅磁刺激治疗对围绝经期抑郁神经内分泌功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1): 163–168.
- [46] 林禹舜, 王丽彦, 张兆元. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合帕罗西汀治疗围绝经期抑郁症的临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3330–3333.
- [47] 杨琴, 任昊阳, 朱寒雨, 等. 白杨素通过抑制 NLRP3 炎性小体信号通路对围绝经期抑郁症模型大鼠产生保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(7): 1006–1011.
- [48] 倪佳颖, 姚丽华, 张荣荣. 白藜芦醇对围绝经期抑郁症模型大鼠血清性激素水平及雌激素受体蛋白表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1905–1908.
- [49] Cao LH, Qiao JY, Huang HY, et al. PI3K-AKT signaling activation and icariin: the potential effects on the perimenopausal depression-like rat model [J]. Molecules, 2019, 24(20): 3700.
- [50] Yang H, Kim HJ, Hong EJ, et al. Antidepressant effect of *Tetragonia tetragonoides* (pall.) kuntze extract on serotonin turnover [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 7312842.
- [51] Lopresti AL, Smith SJ. The effects of a saffron extract (affron®) on menopausal symptoms in women during perimenopause; a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. J Menopausal Med, 2021, 27(2): 66–78.
- [52] Zhang L, Li J, Chen Q, et al. Erxian Decoction, a famous Chinese medicine formula, ameliorate depression-like behavior in perimenopausal mice [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(12): 2203–2212.
- [53] 周雨禾, 刘婷, 马宏博. 逍遥二仙汤加减治疗围绝经期综合征情绪障碍的临床疗效 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 144–149.
- [54] 潘嘉, 胡强, 杨君君, 等. 半夏泻心汤加减治疗围绝经期抑郁症的机制作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 15–20.
- [55] 王睿, 金明顺, 徐天娇, 等. 左归丸对围绝经期抑郁症模型小鼠海马组织结构的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2019, 35(5): 535–540.
- [56] Chen Q, Li C, Tao E, et al. Exploration of a brain-liver-communication-related mechanism involved in the experimental perimenopausal depression rat model using Chaihu-Shugan-San [J]. Neurochem Res, 2022, 47(5): 1354–1368.
- [57] 高志生, 倪焯, 肖晓, 等. 补肾柔肝解郁汤治疗围绝经期抑郁症的临床观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(3): 364–366.
- [58] 郑琳, 孙妍, 梁晓亮, 等. 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.
- [59] 王贵贤, 常麦会, 李庆丽, 等. 舒肝颗粒治疗围绝经期肝郁气滞型抑郁症的疗效观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 114–119.
- [60] 孙田子, 林纯洁, 陈子睿. 益肾舒心汤治疗围绝经期抑郁症的临床疗效及对抑郁症状和性激素水平的影响 [J]. 河北中医, 2021, 43(9): 1453–1456.
- [61] 陈素平. 加味甘麦大枣汤治疗围绝经期伴初发重度抑郁患者疗效及对神经递质和炎症因子水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(20): 2196–2198, 2202.
- [62] 蒋希荣, 任路, 李春日. 电针对围绝经期抑郁症大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴的影响 [J]. 针刺研究, 2017, 42(1): 45–49.
- [63] 唐南淋, 史佳, 黄东勉. 电针联合逍遥散对围绝经期轻中度抑郁症患者疗效及血清 ACTH、CORT 的影响 [J]. 广西大学学报(自然科学版), 2019, 44(2): 587–592.
- [64] 陈倩倩, 曹奕, 盛红梅, 等. 电针百会、四神聪对围绝经期抑郁模型大鼠脑组织中单胺类神经递质的影响 [J]. 中医临床杂志, 2019, 31(5): 916–919.
- [65] Meng F, Duan PB, Zhu J, et al. Effect of Gua Sha therapy on perimenopausal syndrome: a randomized controlled trial [J]. Menopause, 2017, 24(3): 299–307.
- [66] Harder JA, Fichorova RN, Srivastava A, et al. Brain-derived neurotrophic factor and mood in perimenopausal depression [J]. J Affect Disord, 2022, 300: 145–149.
- [67] Guerrieri GM, Ben Dor R, Li X, et al. The cortisol and ACTH response to dex/CRH testing in women with and without perimenopausal depression [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(10): 3007–3018.