

绝经综合征的应激学说

王铁枫¹ 刘雁峰¹ 辛明蔚² 汤 玲¹ 魏 虹¹

(1 北京中医药大学东直门医院妇科,北京,100700; 2 首都医科大学附属北京妇产医院中医科,北京,100026)

摘要 应激在绝经综合征发病中的作用越来越受到重视。围绝经期女性雌激素水平降低作为一种内在应激源,与所处的社会生活环境中诸多外在应激源共同作用,引发身体和心理的一系列应激反应,从而导致绝经综合征的发生。认识到这一点,对防治本病具有重要的意义。

关键词 绝经综合征;应激;焦虑;抑郁;综述

Stress Theory of Menopausal Syndrome

Wang Tiefeng¹, Liu Yanfeng¹, Xin Mingwei², Tang Ling¹, Wei Hong¹

(1 Department of Gynecology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2 Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

Abstract The pathogenesis of stress in the menopausal syndrome is getting more and more attention. It was believed that estrogen reducing in menopausal women as an internal source of stress, accompanying with the interaction of many external stressors of the social living environment, caused a series of physical and psychological stress reaction, which leads to the occurrence of menopausal syndrome. Aware of this, it is important for the prevention of this disease.

Key Words Menopausal syndrome; Stress; Anxiety; Depression; Summary

中图分类号:R274. 11 文献标识码:A doi:10. 3969/j. issn. 1673 - 7202. 2017. 11. 009

绝经综合征 (Menopausal Syndrome, MPS) 指妇女绝经前后出现性激素波动或减少所致的一系列躯体及精神心理症状。统计研究发现,全世界范围内每年约有 2500 万妇女经历围绝经期,处于围绝经期的女性都经历着卵巢功能衰退、雌激素水平降低这一生理过程,但大约 1/3 女性能够顺利渡过,只有约 2/3 的妇女会出现绝经综合征^[1-2]。因此,我们认为,绝经综合征是妇女在绝经期对身体和心理出现的一系列变化无法及时适应时所产生的一种适应不良性疾病,这些变化即所谓的应激反应。对大多数妇女来讲,这一时期往往有较多的生活事件发生,而且进入绝经期本身就是一种应激^[3]。

1 分类综述

1.1 绝经综合征应激学说的理论依据 加拿大著名生理学家汉斯·塞里 (Hans Selye) 于 1936 年首先将“应激”的概念用于生物医学领域,他对应激提出 2 种定义:“应激是通过特殊的综合征(全身适应综合征)而表现出来的一种状态,它由生物体内的、非特异地被引起的所有变化组成”;“生物的应激是身体对加于它的任何要求的非特异性反应”。心理学

家把应激看作是介于刺激物(应激源)和它的心理、生理反应之间的一种状态,对前因与后果都给予考虑。进入围绝经期、雌激素水平降低本身作为一种内在应激源,与所处的社会生活环境中诸多外在应激源共同作用于围绝经期女性,引发身体和心理的一系列应激反应。如果机体能够适应这种改变,则不会发生 MPS,相反,如果机体各个组织器官不能适应这些改变,或对改变适应不良,则可能出现一系列症状,如血管舒缩症状、精神神经症状、泌尿生殖道症状、代谢异常和心血管疾病、骨质疏松等。

绝经综合征在中医学称为“经断前后诸证”“绝经前后诸证”。古代医籍未见对此疾病的专题论述,也无此病名,根据临床表现的不同,可分别依照“崩漏”“月经过多”“心悸”“失眠”“眩晕”“脏躁”“浮肿”等范畴进行辨证论治^[4]。《素问·上古天真论》曰:“女子……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”指出女性在 49 岁前后年龄阶段的生理变化。绝经期妇女由于肾气渐衰,冲任之脉空虚,精血日趋不足,人体阴阳平衡易于失调,进而可导致脏腑功能失调而产生绝经综合征^[5]。

基金项目:北京市自然科学基金项目(7152091)——交通心肾法对更年期大鼠线粒体-内质网偶联稳态影响的研究

作者信息:王铁枫(1979. 10—),女,在读博士,副主任医师,研究方向:中医药防治女性生殖内分泌疾病,E-mail:tiefeng_wang@126. com

通信作者:刘雁峰(1963. 02—),女,中医妇科学、中医诊断学双博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治女性生殖内分泌疾病、不孕症等,E-mail:liuyaf8888@sina. com

《灵枢·口问》曰:“夫百病之始生也,皆生于风雨寒暑,阴阳喜怒,饮食居处,大惊卒恐,则血气分离,阴阳破败,经络厥绝,脉道不通,阴阳相逆,卫气稽留,经脉虚空,血气不次,乃失其常。”说明古人很早就认识到人体内外环境的异常变化与疾病的发生有着密切的联系,而发病机理主要与机体气血运行失常和阴阳平衡失调有关。这与现代应激学说的应激源理论和内环境稳态说有許多相似之处。

自古以来,中医学便强调整体观,“心身合一”即是整体观的充分体现。“心”主要指人的神;“身”主要是人的形,即五脏六腑。中医“心身”理论认为人的躯体与精神是相互依存、相互作用的。一方面,脏腑的气血变化往往影响人的精神情志;另一方面,情志失常,也可导致人体气机的变化失常,干扰升降出入,从而导致疾病的发生。脑是情志活动产生的中枢部位,心是七情发生的先导和主宰,故情志异常,必会波及心、脑的功能。肾与脑相通,一旦一脏功能失调或功能减退,必引起另一脏功能障碍^[6]。MPS 即是一种典型的心身疾病,躯体症状与心理状态常常相互影响。围绝经期是女性衰老进程中的关键启动期,此期由于肾元渐衰,天癸将竭,导致机体内环境急剧变化,多系统出现动荡与紊乱,机体处于一种生理性应激状态,在调整过程中不能适应而造成的由生理性应激转变成的病理性应激,致使越来越多的女性出现繁杂多变的绝经综合征。

1.2 绝经综合征应激学说的国内外研究

1.2.1 流行病学研究 研究发现,绝经综合征的诱发和发展与各种社会和心理因素引起的应激密切相关,而不仅是女性激素变化(内在应激源)的结果^[7-8]。应激在女性一生的情绪问题的发展、延续和恶化中起着重要的作用。对于围绝经期女性,应激加剧了躯体症状,增加情绪障碍复发的危险。Kirchengast^[9]对奥地利东部 142 名绝经后妇女进行调查发现,社会经济因素与绝经年龄之间没有显著相关性,但与绝经综合征的严重程度密切相关,影响因素包括受教育程度、婚姻状况、子女数量、不在父母身边的子女数量,这些与绝经综合征的某些症状的严重程度有相关性,但只影响到绝经综合征患者的躯体症状,而躯体症状主要源于绝经期激素水平变化。根据目前的研究结果,社会心理压力影响了绝经期和绝经后期体内性激素的水平,继而影响到绝经模式。高绘明和周颖清^[1]对 300 名 45~55 岁的女性进行问卷调查,得出更年期女性的 Kupperman 评分与知觉压力和消极应对得分呈正相关($P <$

0.01),与积极应对、家庭功能得分呈负相关($P < 0.01$),Logistic 回归分析显示家庭人均月收入、月经情况、知觉压力得分、积极应对得分、消极应对得分和家庭功能得分是绝经综合征发生的主要影响因素。何燕娟等^[10]对 350 例农村围绝经期女性患者进行《伯恩斯焦虑症清单》(BAI)、《伯恩斯抑郁症清单》(BDC)及负性应激生活事件问卷调查,在 26 各负性生活应激事件中,夫妻严重争执、丧偶、重病外伤、财产损失、农田征用、务农工种转变等 6 个事件是农村围绝经期患者焦虑及抑郁症状发生的危险因素,经过对患者进行心理疏导、有效沟通、宣传教育及建立妇女患者联谊会等干预措施后,患者的焦虑及抑郁程度明显减轻。潘峻岩等^[11]对大连市 783 名年龄 40~45 岁围绝经期护士进行调查评测,结果显示在绝经期各种症状中,疲乏无力(67.1%)、肌肉骨关节疼痛(62.2%)、失眠(52.2%)发生率高,多因素 Logistic 回归分析表明,工作压力程度大、工作强度大、患有慢性病为 MPS 的危险因素,工作满意度高、生活满意度高为 MPS 的保护因素。可见,护士职业应激与 MPS 的发生有一定的联系,提出应积极开展妇女职业保健工作,寻求有效的干预方法减少应激源,降低护士职业压力。除此之外,多个流行病学调查指出,人格特征作为应激中介变量在绝经综合征的发病中也起到关键性作用^[12-13]。流行病学研究结果提示,医务工作者对绝经前和围绝经期女性进行早期干预,及时发现和评价可预见的应激源,可从一定程度上避免或控制绝经综合征的发生。

1.2.2 病理机制研究 实验室和临床研究表明,应激影响到围绝经期女性神经内分泌系统(如下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素轴、下丘脑-垂体-卵巢轴)、免疫系统、心血管系统和骨代谢等机体多方面功能。已有许多报道证实,神经递质的变化与绝经综合征的发生密切相关^[14-16],例如,5-羟色胺水平降低可出现失眠、抑郁、潮热等,去甲肾上腺素参与了学习、睡眠、记忆、情绪等方面功能的调节。Grassi 等^[17]发现慢性应激和长期卵巢切除会影响成年雌性小鼠下丘脑室旁核精氨酸加压素表达。Endrighi 等^[18]对 506 名绝经后妇女及老年男性[(62.9 ± 5.60)岁,55%为男性]运用镜像跟踪和斯特鲁普任务进行 10 min 的心理压力测试,在压力前、压力后及时、压力后 45 min、75 min 分别检测血清中 IL-6 的水平,得出健康绝经后的妇女血清中 IL-6 水平较老年男性更高,表现出更明显的急性炎症反应应激反应。左心室心尖球囊样综合征(Takotsubo 综合征,俗称心碎综合征)

是一种急性可逆性以左心室膨胀为特点的心力衰竭性疾病,此病常由精神刺激所诱发,而临床多见于绝经期妇女,完整的病理生理机制是未知的,可以明确的是长期应激的情况可能导致脆弱性急性心理或生理压力,从而导致 Takotsubo 综合征的发生^[19]。Erez 等^[20]对 135 名绝经后女性进行骨密度筛查以及一系列有关抑郁和焦虑的问卷评估,探讨绝经后妇女抑郁、焦虑、应激与骨密度(BMD)之间的关系,发现抑郁因素和脊柱、左、右髌关节的 BMD 变量具有显著的负相关关系,焦虑、应激因素与脊柱、左、右髌关节的 BMD 变量呈负相关趋势。此外,绝经后妇女的激素减退已被认为是阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)的一个危险因素,因为 2/3 的 AD 患者是女性,但长期的激素替代治疗因潜在的风险始终不能成为理想的 AD 治疗方法。 β 结合乙醇脱氢酶通过与线粒体酶结合改变线粒体功能以及雌二醇水平,对女性 AD 患者可能具有潜在的治疗意义^[21]。而 Zhang 等^[22]对去势绝经大鼠模型进行长期观察(10 周)发现,海马 CA3 区对于应激所诱导的神经退行性变和淀粉状蛋白生成具有超敏性,这一结果有助于解释女性因双侧卵巢切除(手术绝经)过早进入更年期会显著增加其认知减退和 AD 风险的机制,认为尽早给予雌二醇替代是预防与双侧卵巢切除相关的负性神经作用的关键。

1.2.3 治疗方法与策略 急性应激、慢性应激、童年的压力和侵害以及因生活压力事件所导致的对抑郁或焦虑的个体感受等多种因素相互影响,共同加剧了绝经过渡期的症状。社会心理因素是围绝经期焦虑和抑郁的预测因子之一^[23]。因此,针对应激性生活事件引发的各种身体和心理情绪障碍症状的围绝经期患者,临床医生提出了评价优化治疗方法和策略,无论是抑郁症、焦虑症、躯体形式障碍、适应障碍、失眠等,均应由专科医生做出诊断和如实评估,根据病情给予系统的个性化的药物和心理治疗^[24]。

目前,西医学对绝经综合征的治疗仍以激素替代治疗(Hormone Replacement Therapy, HRT)为主,近年来心理和运动疗法也越来越受到重视。孙玲娟等^[25]对护士群体中绝经综合征患者进行调查,并采用音乐运动疗法进行干预,发现音乐聆听组和音乐运动疗法组相较对照组在失眠、焦躁、忧郁、疲乏无力评分和症状总分差异有统计学意义($P < 0.05$)。Han 等^[26]通过对卵巢切除小鼠进行重复束缚应激并观察其游泳测试的行为,得出对反复应激和低激素水平相互作用所诱发的更年期抑郁症患者来说,

慢性运动可改善其精神情志症状的结论。随着世界范围内人口老龄化的进展,医务工作者强调进行绝经管理的重要性,在 2012 年版《绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南》中指出,对于年龄 < 60 岁且无心血管疾病的近期绝经的妇女(“窗口期”),开始 HRT 不会引起早期危害,并能够降低心血管疾病的发生率和死亡率;年龄 > 60 岁的妇女是否继续 HRT 可以根据总体的获益-风险分析决定,没有证据对 HRT 的继续使用设定年限。指南强调:雌激素和(或)孕激素补充治疗 5 年内,不会增加患者终生乳腺癌的发生风险;对于有子宫的妇女,在 HRT 时应加用孕激素^[4]。

中医药治疗绝经综合征具有不良反应小、疗效显著的优势,较易被患者所接受,治疗方法以中药辨证论治和针灸疗法为主。其作用机制可能通过调节机体内分泌系统、神经系统、免疫功能、自由基代谢、细胞凋亡因子等途径而发挥疗效^[27]。辛明蔚等^[28]通过对自然衰老大鼠的实验观察,得出交通心肾中药(枸杞子、生地黄、白芍、丹参、百合、郁金等)能够升高老龄雌性大鼠血清雌激素水平,调节血管内皮 L-Arg/NOS/NO 通路,对预防围绝经期妇女心血管疾病的发生有一定作用。何军琴等^[29-30]运用补肾调肝清心中药(生地黄、熟地黄、炒白术、炒白芍、茯苓、茯神等)作用于围绝经期抑郁症睡眠障碍大鼠模型,得出补肾调肝清心方能提高海马 CA1 区 5-羟色胺 2A 受体(5-HT_{2A})的 mRNA 及蛋白水平的表达,提高血清 E₂、IL-2、IL-6 水平及降低血清 FSH、LH 水平,从而治疗围绝经期抑郁症睡眠障碍。董莉等^[31]研究发现补肾解郁清心中药能够改善更年期抑郁症大鼠紊乱的 HPO 轴,同时还能平衡 GnRH 与 5-HT 的水平,从而协调神经内分泌网络。李晓泓等^[32]探讨“逆针灸”对更年期大鼠热休克蛋白及应激相关机制的影响,通过对不同自然月龄大鼠的研究发现,逆针灸关元穴可能通过调节中枢(下丘脑)及外周(子宫、脾脏)组织细胞热休克蛋白及基因的表达,调动了机体内在的抗病与应变能力,从而减缓中枢应激过度活跃状态,一定程度上降低脑内神经递质的异常分泌,提高子宫 SOD、NOS 的活性,对于维持机体内环境稳定,调整更年期植物神经及免疫功能紊乱,改善子宫退行性变化具有一定作用。

2 讨论

综上所述,国内外研究提示我们,各种社会环境和心理因素作为外在应激源对绝经综合征的发病具有重要的影响,了解到这一点有助于更好地防治绝

经综合征。医护人员应尽早对各种应激因素做出判断分析,加强对围绝经期女性的护理保健,努力减轻或消除负面影响。良好的生活方式、专业心理疏导以及中医药疗法能够预防和改善绝经综合征的躯体和心理症状,但其中的作用机理尚未完全阐明,大样本的临床随机研究尚显不足,规范的指南性诊疗方案也有待进一步探讨,这些都将是我们努力的方向。

参考文献

- [1] 高绘明,周颖清. 女性更年期综合征与知觉压力、应对方式和家庭功能的相关性研究[J]. 护士进修杂志,2013,28(12):1070-1073.
- [2] 雷鹏琼,陈长香,李淑杏. 职业应激对护士围绝经期综合征的影响[J]. 现代预防医学,2013,40(18):3492-3494.
- [3] 刘雁峰,刘兰群,李峰,等. 绝经期综合征病机与应激学说关系的探讨[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版),2006,13(1):21-23.
- [4] 罗颂平,刘雁峰. 中医妇科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2016:131-136.
- [5] 刘雁峰,李峰. 绝经期综合征的中西医病因病机及其研究思路[J]. 北京中医药大学学报,2002,25(4):70-71.
- [6] 印会河等. 中医基础理论[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:126.
- [7] Pimenta F, Leal I, Maroco J, et al. Menopausal symptoms: do life events predict severity of symptoms in peri-and post-menopause? [J]. Maturitas,2012,72(4):324-31.
- [8] Al-Rahbi B, Zakaria R, Muthuraju S, et al. Preliminary study: effects of social instability stress on depressive behaviours in ovariectomised rats[J]. Malays J Med Sci,2013,20(2):35-40.
- [9] Kirchengast S. Effect of socioeconomic factors on timing of menopause and the course of climacteric[J]. Z Gerontol,1992,25(2):128-133.
- [10] 何燕娟,唐款秋,刘玉兰,等. 负性生活应激事件对农村围绝经期患者心理状况影响的调查分析及护理对策[J]. 中国当代医药,2010,17(19):194-196.
- [11] 潘峻岩,张秀月,史铁英,等. 医院护士围绝经期综合征的发生情况及影响因素[J]. 中国老年学杂志,2014,34:4640-4642.
- [12] 吕春梅,徐一丹,申思,等. 围绝经期女性生活质量影响因素的路径分析[J]. 中华现代护理杂志,2016,22(28):4025-4028.
- [13] 夏爱冬. 妇女围绝经期综合征及其临床因素分析[J]. 中国保健营养(上旬刊),2014,24(3):1204.
- [14] 刘雁峰,刘曼,朱晔晓. 更年期综合征情志症状与 5-羟色胺的相关性分析[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(9):630-634.
- [15] 闵莉,林雪娟,俞洁,等. 围绝经期综合征阴虚证与神经递质相关性研究[J]. 中医药通报,2015,14(4):51-53,60.
- [16] 侯雪芹,李悦,荣翠平,等. 雌性大鼠去卵巢模型中脑神经内分泌信号异常传导的机理[J]. 中国实验动物学报,2016,24(1):80-86.
- [17] Grassi D, Lagunas N, Calmarza-Font I, et al. Chronic unpredictable

stress and long-term ovariectomy affect arginine-vasopressin expression in the paraventricular nucleus of adult female mice[J]. Brain Res,2014,1588:55-62.

- [18] Endrighi R, Hamer M, Steptoe A. Post-menopausal Women Exhibit Greater Interleukin-6 Responses to Mental Stress Than Older Men [J]. Ann Behav Med,2016,50(4):564-571.
- [19] Wallström S, Ulin K, Määttä S, et al. Impact of long-term stress in Takotsubo syndrome: Experience of patients [J]. Eur J Cardiovasc Nurs,2016,15(7):522-528.
- [20] Erez HB, Weller A, Vaisman N, et al. The relationship of depression, anxiety and stress with low bone mineral density in post-menopausal women[J]. Arch Osteoporos,2012,7:247-255.
- [21] Grimm A, Lim YA, Mensah-Nyagan AG, et al. Alzheimer's disease, oestrogen and mitochondria: an ambiguous relationship[J]. Mol Neurobiol,2012,46(1):151-160.
- [22] Zhang QG, Wang RM, Scott E, et al. Hypersensitivity of the hippocampal CA3 region to stress-induced neurodegeneration and amyloidogenesis in a rat model of surgical menopause[J]. Brain,2013,136(Pt 5):1432-1445.
- [23] Binfal L, Castolo BC, Blumel JE, et al. Influence of psychosocial factors on climacteric symptoms[J]. Matlritas,2004,48(4):425-431.
- [24] 施慎逸. 更年期常见心理障碍及其对策[J]. 中华全科医师杂志,2004,3(5):289-291.
- [25] 孙玲娟,雷鹏琼,李淑杏,等. 音乐运动疗法对护士围绝经期综合征的干预效果分析[J]. 护理研究,2014,28(9):1105-1107.
- [26] Han TK, Lee JK, Leem YH. Chronic exercise prevents repeated restraint stress-provoked enhancement of immobility in forced swimming test in ovariectomized mice[J]. Metab Brain Dis,2015,30(3):711-718.
- [27] 罗颂平. 中医妇科学[M]. 北京:高等教育出版社,2008:122.
- [28] 辛明蔚,刘雁峰,路斌,等. 交通心肾法对老龄雌性大鼠血管内皮 L-Arg/NOS/NO 通路的影响[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(9):616-620.
- [29] 何军琴,尹晓丹,辛明蔚. 补肾调肝清心方对围绝经期抑郁症睡眠障碍大鼠模型海马 5-羟色胺 1A 受体、5-羟色胺 2A 受体的影响[J]. 环球中医药,2014,7(6):411-414.
- [30] 何军琴,尹晓丹,辛明蔚. 补肾调肝清心方对围绝经期抑郁症睡眠障碍模型大鼠血清性激素以及 IL-1 β 、IL-2、IL-6 水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2014,21(3):251-254.
- [31] 董莉,吕嵘,洪岩,等. 补肾解郁清心方对更年期抑郁症模型大鼠 HPO 轴及单胺类神经递质的影响[J]. 上海中医药大学学报,2003,17(2):38-41.
- [32] 李晓泓,王洪彬,徐莉莉,等. 逆针灸“关元”穴对更年期大鼠脾脏热休克蛋白 70 及其 mRNA 表达和血清白介素-2、肿瘤坏死因子- α 含量的影响[J]. 针刺研究,2009,34(2):83-88.

(2017-02-15 收稿 责任编辑:杨觉雄)