

# 经前烦躁症肝气郁证方药脑区微观干预机制初探

张浩<sup>1,2</sup> 胡明会<sup>1,2</sup> 高明周<sup>1</sup> 魏盛<sup>1,2</sup>

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学动物行为学实验平台, 山东 济南 250355)

**摘要:** 经前烦躁症(PMDD)是经前期综合征(PMS)的严重类型,而PMDD肝气郁证是PMDD的重要亚型,症状广泛而复杂,发病率日渐增高,临床表现愈发严重,发病机理尚不明确,治疗效果差。然而国内外PMDD亚型的报道研究并不多,且缺乏统一的标准,探索PMDD亚型研究极为重要。目前该病的发病机制已经延伸到相关脑区,探索多种药物的作用靶点,揭示肝气郁证脑区功能变化,揭示其发病机制,更好的服务于临床。

**关键词:** PMDD; 方药; 脑区; 机制

中图分类号: R256.4 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2019)01-0212-03

## Preliminary Study on Microcosmic Intervention Mechanism of Prescription And Brain Area of PMDD Liver Qi Stagnation Syndrome

ZHANG Hao<sup>1,2</sup> ,HU Minghui<sup>1,2</sup> ,GAO Mingzhou<sup>1</sup> ,WEI Sheng<sup>1,2</sup>

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China; 2. Behavioral Phenotyping Core Facility, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China)

**Abstract:** Premenstrual irritation(PMDD) is a serious type of premenstrual syndrome(PMS) and liver Qi stagnation syndrome is an important subtype of PMDD. The symptoms are extensive and complex. The incidence is increasing and the clinical manifestation is more serious. The pathogenesis is still not clear. However, there are few reports on PMDD subtypes at home and abroad, and there is no uniform standard. It is very important to explore PMDD subtype research. At present, the pathogenesis of the disease has been extended to the relevant brain area. Exploring the role of a variety of drug targets, revealing the liver Qi stagnation of brain function changes and its pathogenesis can better serve the clinic.

**Keywords:** PMDD; prescription; brain area; mechanism

经前期综合征(premenstrual syndrome, PMS)表现为一系列精神情志行为和体质等方面的症状,其最大特点是周期性,在育龄期妇女月经前7~14d出现,月经来潮后症状迅速消失。突出的情绪变化周期性的出现消失,严重影响了患者的日常生活及工作。经前烦躁症(premenstrual irritation, PMDD)作为PMS的严重类型,以情绪障碍为主要发病特点,易怒、情绪波动、无力、易疲劳,患者伴有明显的抑郁和焦虑情绪以及绝望感。临床发现:PMDD肝气郁证与抑郁症、糖尿病、哮喘、不孕、乳腺增生、痤疮、黄褐斑、功能性消化不良、亚健康状态有密切关系<sup>[1-2]</sup>。PMDD发病机制及前沿药物研发治疗工作成为国际妇产科学界关注的核心,然而PMDD肝气郁证作为PMDD的重要亚型,方药脑区微观干预机制研究空白,探索PMDD肝气郁证为PMDD亚型的机制提供重要研究参照,以期提高PMDD的临床诊疗水平,下面做一简要概述。

1 PMDD研究现状  
现有PMDD研究多囊括在PMS下,国外医渐识到

志 2015, 37(12): 4-6.

[35] 王晓蕴, 张忠勇, 祁月英, 等. 清热祛浊胶囊治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝观察[J]. 成都中医药大学学报, 2014, 37(3): 43-45.

[36] 郑仲萍, 田峰, 郑志刚, 等. 二甲双胍联用六味地黄丸对新诊断2

型糖尿病合并非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7): 123-126.

[37] 葛晓春, 王英南, 刘晓燕, 等. 血脂康胶囊治疗绝经后女性2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4641-4643.

[38] 魏敬, 吴锦丹, 蒋建东. 盐酸小檗碱治疗2型糖尿病合并脂肪肝的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(6): 334-336.

[39] 薛莉, 陈宏, 张萍, 等. 调理脾胃针法治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝30例[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 14(6): 334-336.

[40] 卢颖. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝诊断及针刺疗效研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.

[41] 钱静娟, 华忠, 刘霞英, 等. 针灸治疗非酒精性脂肪肝疗效观察与护理[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(9): 998-999.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81573854)

作者简介: 张浩(1992-), 男, 山东临沂人, 博士研究生, 研究方向: 肝脏象病理生理及情志致病机理研究。

通讯作者: 魏盛(1980-), 男, 湖北武汉人, 副教授, 博士, 研究方向: 情志病证动物模型构建平台技术及情志致病机理研究, E-mail: waysaint@163.com.

了 PMDD 的严重性,但现有治疗并不能让人满意,缺乏国际统一标准,研究 PMDD 发病机制进展缓慢,滞留在动物模型实验阶段,在人体更是仅限于血清学指标,脑区微观机制研究尚不足,磁共振成像(MRI)、正电子发射计算机断层显像(PET)等技术的成熟打开了洞察大脑的结构和机制的大门。

制备肝气郁证模型大鼠广为认可方法主要有:捆绑造模法、颈部带枷单笼喂养法、CCl<sub>4</sub>注射法、艾叶煎液注射法、肾上腺素皮下注射法、夹尾激怒打斗法、电击法、捆绑法、慢性束缚制动法、居住入侵法等。强迫游泳法,是被广泛应用的最简单的造模方法,但其表面效度和结构效度很低。慢性束缚造模法可靠易行,虽成功模拟出临床类似的症状、体征,而过于明显的躯体应激,对实验结果造成较大干扰<sup>[3]</sup>。药物造模不符合临床发病学特点,仅能模拟出临床症状。夹尾会引起非自然状态下的损伤,带来“激怒”而非“郁怒”的动物应激反应。居住入侵法能最大降低物理因素对大鼠的伤害,但主观性太大,同时造模成功率较低。

肝郁证模型的建立尚无统一参照,肝气郁结证临床诊断标准也尚未统一。湘雅医学院肝气郁结证计量诊断标准,是目前公认的比较客观的肝气郁证的诊断标准<sup>[4]</sup>。抑郁太息、思虑无穷等情绪障碍和胸胁、乳房、少腹胀痛等躯体症状是肝气郁结证必备的 2 类症状<sup>[5]</sup>。动物研究更具优势,将是推进研究进程的有力手段,如何复制出简单稳定的动物模型,同时符合临床发病学特点和临床症状,建立 PMDD 肝气郁证的病证结合动物模型及评价机制,是刻不容缓的任务。

## 2 PMDD 肝气郁证脑区定位

流行病学研究发现 PMDD 肝气郁证患者外周血中 5-HT、HCG、ACTH 的含量偏高。张慧云等<sup>[6]</sup>研究显示:肝气郁证模型大鼠下丘脑中肾上腺素(E)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)水平显著升高( $P < 0.01$ ),NE(去甲肾上腺素)含量减少,PMDD 肝气郁证大鼠血浆 ACTH、CORT 含量明显增加。研究发现:PMDD 与高雌激素水平有直接关系<sup>[7]</sup>,而经前时期下丘脑和脑垂体处雌激素浓度偏高,导致中枢神经递质的活性下降,异常情志和行为出现<sup>[8]</sup>。

PMDD 肝气郁证患者大脑皮层的关联维数(D2)高于正常人<sup>[9]</sup>,PET-CT 发现:PMDD 肝气郁证患者扣带回、额下回、额中回、颞中回、中央前回、颞上回等脑区,葡萄糖代谢降低<sup>[10]</sup>,PMDD 肝气郁证大鼠下丘脑阳性细胞表达增加<sup>[11]</sup>,严灿等<sup>[12]</sup>证实肝郁证模型大鼠 HPA 轴兴奋性升高,是其出现免疫抑制的重要原因。乔明琦等<sup>[13]</sup>首次发现前额叶皮质、边缘叶、颞叶是 PMDD 肝气逆证发病主要脑区,为肝主疏泄的脑功能调控提供科学证据,并首次明确关键脑区内 E2、5-HT、GABA 及其受体信号通路为 PMDD 肝气逆证重要中枢机制。

上述可能为 PMDD 肝气郁证发病脑区,而其最根本发病脑区还有待进一步研究。配合动物模型深入探查其机制,将为治疗 PMDD 肝气郁证提供新的突破口。

## 3 PMDD 肝气郁证治疗代表方药

3.1 中医 PMDD 是典型的中医情志疾病,与肝关系密切,肝脏是 PMDD 亚型研究的重点。PMDD 肝气郁中医辨证主要为情志不遂、肝失疏泄和气血失调,治以疏肝健脾,调理气血。刘文琼以丹栀逍遥散治疗 PMDD 患者 180 例,总有效率高达 98%<sup>[14]</sup>。四逆散为疏肝法之首方,逍遥散疏肝健脾,柴胡疏肝散对于肝气郁躯体有明显效果。实验证明,疏肝理气穴位针刺改善外周交感神经系统的亢进性,可明显缓解 PMDD 肝气郁证患者的临床症状<sup>[15]</sup>。柴胡疏肝散、四君子汤对激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)轴有显著效果<sup>[16]</sup>,同时柴胡疏肝散对肝郁证具有双向调节作用,并且效果显著。实验证实:逍遥散加味治疗 PMDD 肝气郁患者,可以显著纠正患者血清泌乳素增加现象,使之恢复正常。林耀平等<sup>[17]</sup>实验证实舒肝解郁胶囊较舍曲林治疗轻中度肝气郁结型抑郁症效果更佳,更具安全性。乔明琦等<sup>[18]</sup>创制的新药经前舒颗粒,可以显著调节雌激素受体表达量及其配体活性异常增高现象。

作为脏腑辨证体系中一个独立的证候,肝郁证近年来不断受到中医界的关注,也是不少学者研究的重点。辨证论治思维是中医药理论所独有的,历经数千年发展,更有利于 PMDD 的诊断研究。因此若能深入研究中医药理论,若能用现代分子机制阐释中医脏象机制,充分利用现代科学技术的发展,深入微观领域,采用中西医结合的方法,对其广泛的研究,并将其运用到 PMDD 肝气郁证的诊治当中,不但对促进中医学的发展大有裨益,或将为现代医学做出重要贡献。

3.2 西医 目前选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)是最有效的治疗经前综合症的药物。氟西汀胶囊是治疗 PMDD 肝气郁临床最常用药物,为 5-HT 再摄取抑制剂之一,靶点精确,临床效果显著。氟西汀能够显著增加由 PMDD 肝气郁导致的脑内单胺类神经递质含量,修复损伤神经细胞,恢复 5-HT 正常含量。溴隐亭具有多巴胺能的活性,可明显缓解 PMDD 肝气郁患者乳房疼痛。维生素 B6 通过合成 DA 和 5-HT,可以改善 PMS 的某些症状,有效率高达 88%<sup>[19]</sup>。

临床试验结果显示:肝气郁患者服用氟西汀 PMDD 的症状都可得到改善,同时发现 20 mg/d 效果最佳。随后相关对比实验证实:氟西汀治疗 PMDD 肝气郁证疗效明显优于其它同类药物,临床有效率可达 80%,是治疗 PMDD 一线处方药。

## 4 PMDD 脑区干预微观机制

5-HT 再摄取抑制剂能够选择性抑制 5-HT 进行再摄取,同时能最大限度减少 5-HT 在突触间隙的摄取,实现神经突触细胞不再吸收神经递质 5-HT,最终增加细胞外 5-HT 和突触受体结合含量,而对 DA、 $\alpha$ -NE、 $\beta$ -NE 等受体则没有抑制作用,氟西汀治疗 PMDD 肝气郁证是通过干预中枢脑区 5-HT 含量实现的。猕猴模型显示肝气郁证机制与单胺类神经递质( $\gamma$ -氨基丁酸)变化有关<sup>[20]</sup>。研究证实<sup>[21]</sup>:人类情绪感知与脑中枢海马关系密切,其脑神经的萎缩与死亡,都会导致抑郁程度明显加剧,如抑郁自杀患者海马区

5-HT 含量明显低于正常标准。实验结果显示:海马、额叶、中缝背核等部位存在大量 5-HT<sub>1A</sub> 受体。进一步研究证实:氟西汀干预后可明显增强大鼠海马区 5-HT<sub>1A</sub> 受体 mRNA 的表达。课题组前期深入研究舒郁胶囊发现:其能明显纠正 5-HT<sub>3B</sub> 受体异常表达水平,明显抑制 Ca<sup>2+</sup> 信号通路,减少 5-HT<sub>3A</sub> 受体表达<sup>[22]</sup>。下调海马神经元 GABABR2 蛋白表达水平,恢复神经元胞内 p-CREB 和 cAMP 含量正常水平,还能增加抑郁大鼠脑内 CaM 和 Ca<sup>+</sup> 的浓度,修复神经元的正常生理功能,涉及脑区包括海马、额叶、顶叶、下丘脑。侯金良<sup>[23]</sup>通过对比氟西汀和舒郁胶囊作用机制发现:两者都是纠正海马 DA、NE、5-HT 含量,下丘脑 DA、NE、5-HT 含量,额叶 NE、5-HT 异常含量,并发挥治疗作用。

高杰等<sup>[24]</sup>研究 5-羟色胺(5-HT)代谢通路相关基因的表达发现:海马和下丘脑 SERT mRNA 及蛋白、5-HT<sub>1A</sub>R 显著降低,海马 MAOB 蛋白表达显著,与对照组形成明显差异,推测海马区 5-HT<sub>1A</sub> 受体是治疗 PMDD 肝气郁主要作用靶点之一。贺立娟<sup>[25]</sup>发现:肝气郁结证大鼠模型脑局部葡萄糖代谢异常,表现为右侧半球葡萄糖代谢减低。同时发现大鼠下丘多巴胺 2 型受体亲和力增加,而纹状体则呈现减弱。泌乳素含量在黄体期明显低于月经前期和月经期<sup>[26]</sup>,魏芳<sup>[27]</sup>以疏肝补肾方治疗肝郁肾虚型高泌乳素血症结果显示:其能使下丘脑-垂体-性腺轴的功能恢复正常,具体机制可能与其解除对下丘脑促性腺激素释放激素分泌的抑制有关。

以上初步总结了 PMDD 肝气郁证相关脑区定位及方药可能的干预机制及脑区,以期为临床试验提供一定的理论帮助。

### 5 展望与总结

PMDD 肝气郁证作为一种心身疾病,已成为目前医学研究的热点,加之其易发年龄为 18~35 岁,关系国家未来发展,值得我们强烈关注。尽管目前对肝气郁结证病理生理学作过了多方面探索,但由于肝气郁结证涉及范围广,临床证候复杂多变,其病理生理学本质仍有待进行深入研究。

课题组前期实验已经成功分离出 PMDD 肝气逆证病证结合大鼠模型,基于此更深入 PMDD 另一亚型肝气郁证的研究显得十分迫切,深入探究其发病机制和相关药物作用机理,健全肝气郁证标准的相关工作,需要亟待完成。

### 参考文献

[1] 杜冰心,万丹,李艳锦,等.肝与不孕症相关性探析[J].吉林中医药 2010,30(3):193-194.  
 [2] 许建成,王艳丽,魏秀娟.乳腺增生病的情志影响及从肝论治初探[J].实用中医内科杂志 2011,25(11):85-87.  
 [3] 孙鹏,魏盛,张惠云,等.慢性束缚应激及居住入侵法制备经前期综合征肝气郁证大鼠模型的行为学观测与分析[C]//湖南省中西医结合学会肝病专业学术年会 2010:1848-1852.  
 [4] 金益强.中医肝脏象现代研究与临床[M].北京:人民卫生出版社 2000.  
 [5] 陈锦锋,王爱成,王玉来,等.肝气郁结证诊断的必备症状以及与抑郁状态的关系探讨[J].辽宁中医杂志 2005,32(1):19-22.

[6] 张惠云,乔明琦,孙丽.肝气郁证模型大鼠下丘脑单胺类神经递质分析[J].中医杂志 2008,49(2):150-152.  
 [7] 陶蓉.雌激素与经前焦虑性障碍的相关性研究[J].南京中医药大学学报 2009,29(11):18-19.  
 [8] Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progesterin on health-related quality of life [J]. New England Journal of Medicine 2003,348(19):1839-1854.  
 [9] 刘子旺,王玉来,郭蓉娟,等.利用脑电非线性分析关联维数对肝气郁结证患者的研究[J].北京中医药大学学报 2007,30(4):271-273.  
 [10] 陈锦锋.肝气郁结证患者 PET 脑功能成像研究及中医神经信息学研究探讨[D].北京:北京中医药大学 2005.  
 [11] 朱清静,罗欣拉,熊振芳,柴胡疏肝散对慢性束缚应激性肝郁证大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节作用[J].湖北中医杂志,2003,25(11):7-8.  
 [12] 严灿,张斩春,邓中炎.肝主疏泄免疫学机制的临床与实验研究[J].中国中医基础医学志,1995,1(3):36-38.  
 [13] Wang F R, Qiao M Q, Xue L, et al. Possible Involvement of  $\mu$  Opioid Receptor in the Antidepressant-Like Effect of Shuyu Formula in Restraint Stress-Induced Depression-Like Rats [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine 2015,2015:1-11.  
 [14] 刘文琼.疏肝清热法治疗经前期紧张综合征肝经郁热型 100 例[J].上海中医药杂志 2008,42(1):46-47.  
 [15] 周睿,杨丽洁,史艳,等.安神调肝针法治疗肝郁气滞型经前期紧张综合征焦虑状态 46 例疗效观察[J].云南中医中药杂志,2010,31(8):54-55.  
 [16] 李艳彦,谢鸣,陈禹,等.肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质的变化[J].现代生物医学进展 2006,6(4):10-12.  
 [17] 林耀平,陈明钟,陈明森.舒肝解郁胶囊治疗轻中度肝气郁结型抑郁症 40 例[J].福建中医药 2010,41(6):18-19.  
 [18] 乔明琦,张惠云.治疗经前期综合症的中药五类复方新药及其制备方法,中国:CN1596941[P].2005-03-23.  
 [19] 金光亮,南睿,郭霞珍.慢性应激肝郁证大鼠模型的建立[J].北京中医药大学学报 2003,26(2):18-21.  
 [20] 魏盛,侯金良,巢玉彬,等.郁怒诱发经前期综合征肝气郁证猕猴模型血清单胺类神经递质含量分析[J].中西医结合学报 2012,10(8):925-930.  
 [21] Lucassen PJ, Muner MB, Holsboer F, et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure [J]. Am J Pathol 2001,158(2):453-468.  
 [22] 葛庆芳.舒郁胶囊对大鼠海马神经元 5-HT<sub>3</sub> 受体表达及其介导的 Ca<sup>2+</sup>-CaM 通路的作用[D].济南:山东中医药大学,2012.  
 [23] 侯金良.择时慢性束缚应激诱导 PMDD 肝气郁证大鼠模型效应估计及舒郁胶囊干预机制初探[D].济南:山东中医药大学,2013.  
 [24] 高杰,郭英慧,张惠云.5-HT 代谢通路相关基因在 PMS 肝气郁证大鼠海马及下丘脑的表达[J].微循环学杂志 2011,21(2):86.  
 [25] 贺立娟.柴胡疏肝散对肝气郁结证模型大鼠脑局部葡萄糖代谢及多巴胺 2 型受体干预机制的 MicroPET/CT 研究[D].北京:北京中医药大学 2012.  
 [26] 王杰琼,张惠云.经前期综合征肝气郁证猕猴模型血清性激素检测分析[J].中国现代医药杂志 2008,10(3):1-4.  
 [27] 魏芳.疏肝补肾方治疗肝郁肾虚型高泌乳素血症的临床研究[D].济南:山东中医药大学 2013.