

中医情志病证 - 经前烦躁症脑影像临床研究进展

高明周¹ 蔡亚伟¹ 张洁¹ 孙亚¹ 孙文君¹ 杨焕新² 高冬梅¹

(1. 山东中医药大学中医学(中医基础理论研究所), 山东 济南 250355; 2. 齐鲁工业大学(山东省科学院), 山东 济南 250300)

摘要: 1990 年美国发起人类基因组项目测序“遗传密码”20 多年后掀起“脑计划”解码大脑奥秘,为抑郁症等情志异常疾病的脑机制发病研究带来创新性发展。现代医学认为大脑是情绪调控中枢位,而以情绪异常为主要表现的情志病与脑中枢关系密切。运用现代科技手段从脑研究切入,解密中医情志病的发病机制已成研究热点,而育龄女性高发疾病 - 经前烦躁症正是典型情志病证。文章将系统分析经前烦躁症的脑研究重要成果,以期对中医情志病证发病机制的深入研究提供参考。

关键词: 脑功能; 脑结构; 情志病; 发病机制

中图分类号: R2-03 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-4719(2018)11-2455-03

A New Approach to Pathogenesis of Emotional Diseases in Traditional Chinese Medicine: Brain Study on Premenstrual Dysphoric Disorder

GAO Mingzhou¹, CAI Yawei¹, ZHANG Jie¹, SUN Ya¹, SUN Wenjun¹, YANG Huanxin², GAO Dongmei¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 2500355, Shandong, China;

2. Qilu University of Technology(Shandong Academy of Science), Jinan 250300, Shandong, China)

Abstract: In 1990, the United States initiated the genome project sequencing “genetic code”. 20 years later, the United States launched a “brain plan” to decode the mysteries of the brain, which brought innovative development to the brain mechanism of craniocerebral diseases such as depression. That emotional control center is located in the brain is recognized facts, and emotional abnormalities as the main manifestation of emotional disease and brain center is closely related. The use of modern scientific and technological means cut from the brain to decipher the pathogenesis of Chinese medicine intelligence has become a hot research. And high-grade disease of women of childbearing age - premenstrual irritability is a typical emotional disease. This article would make an overview of the important results of premenstrual anesthesia brain research, with a view to provide a reference for the pathogenesis of Chinese medicine emotional disease in-depth study.

Keywords: brain function; brain structure; emotional disease; pathogenesis

“情志”词源《礼记》,而情志致病相关理论贯穿春秋、两汉与金元明清。最早东汉张仲景《类经》一书列“情志九气”,并首提“情志病”之名。中医学认为个体情志有异,影响脏腑等气机和功能的正常运行,致人生病是为情志病,而此病影响患者身心两方面,难治愈,易复发^[1]。经前烦躁症(Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD)即为中医典型情志病证之一,此发高于育龄女性群体,以经前规律性出现精神、躯体、行为异常,病症状程度更加严重,尤以精神症状为主,轻症为经前期综合征(Premenstrual Syndrome, PMS),符合 PMDD 诊断标准的育龄女性介于 3% ~ 8%^[2]。此病虽属于中医情志病范畴,中医古籍中却无“经前期综合征”病名记载,仅类似症状散见《陈素庵妇科补解·调经门》

《女科百问·第八问》《医宗金鉴·妇科心法要诀》《叶氏女科证治》《陈素庵妇科补解·调经门》等经行情志异常等病证描述,诸证常单独出现或相并出现。《中医妇科学》第 4 版教材将其统称为“月经前后诸证”^[3]。

近些年许多研究表明 PMS/PMDD 与抑郁症可能存在共病机制^[4-5],在发病率、症状及发病机制等方面存在密切联系。PMDD 作为严重扰乱患者生活甚者引起自杀的重大疾病,找寻病因,针对性治疗已是迫在眉睫。

1 情志与脑

中医认为“肝主疏泄条畅情志”,情志异常与肝必然脱不了干系。故而,临床诊疗中,PMDD 辨证分型治疗已经显示出中医药治疗该病的巨大优势,虽分型多样,却多涉及肝,正如学者杜彩凤等^[6]的文献分析结果所示, PMS 病位性证候要素由多到少依次涉及肝、肾、脾、心等。另有学者张丽美^[7]研究佐证 PMS 异常的躯体症状和情志表现皆与肝失疏泄有关。之后,于艳红^[8]更通过大量文献分析和实验研究提出: PMS 主要病机是肝郁,脾虚,血虚和血瘀。导师乔明琦^[9]早在 1997 年通过流行病学调查得出占本病总证候的 95%

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81473558); 国家自然科学基金青年基金项目(81001484, 81202616); 山东省自然科学基金培养基金(2R201702140337)

作者简介: 高明周(1990-),男,山东济宁人,博士研究生,研究方向: 肝藏象病理生理与情志致病机理。

通讯作者: 高冬梅(1978-),女,内蒙古人,副教授,博士,研究方向: 肝藏象生理病理及情志致病机理研究。

的证候为肝气逆、肝气郁、肝火上炎及心脾两虚,其中肝气逆郁两证分别占 58.9% 和 27.5%。由此可见,从肝论治且 PMDD 划分肝气逆、郁两证,科学性存在。2005 年,乔明琦团队^[10-12]通过猕猴和大鼠模型试验提示:肝主疏泄可能通过调节机体某些活性物质含量而呈现作用,其功能定位为脑中枢,尤其是下丘脑和边缘叶。同年,严灿等^[11]采用“方—证—效—脏腑功能本质”的研究思路,证实:肝主疏泄的中枢神经生物学机制涉及丘脑—垂体—肾上腺轴,作用的脑区涉及到下丘脑、海马、杏仁核等。高冬梅^[12]前期以血氧依赖性功能磁共振成像(BLOD-fMRI)技术初步探知肝主疏泄调畅情志的中枢调控机制,而随着现代科技手段的不断应用,情志病与脑中枢的脉络联系逐渐清晰起来。

2 脑研究相关技术

脑研究相关技术繁多,现有研究中曾使用过的有功能性近红外光学成像技术(functional near-infrared spectroscopy fNIRS)^[13]、神经芯片技术^[14]、激光捕获显微切割(laser capture microdissection, LCM)^[15]等。而在脑结构与功能研究方面,成像技术先行,脑功能成像是当今该领域的主流方法^[16]。该技术中相应而起的相关技术有:功能磁共振成像(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)、单光子发射电子计算机断层扫描(SPECT)、脑磁图(MEG)、磁共振氢质子波谱(1H MRS)、正电子发射断层显像(PET)和直接皮层电刺激(Direct electrical Cortical Stimulation, DECS)神经电生理等技术。其中,EEG 和 MEG 的原理是测量神经元活动,而 PET 和 fMRI 原理在于测量血液流动,即:神经元的活动需要增加激活区域的氧气和葡萄糖来满足血液循环的需要,得到广泛应用。核磁技术有两个常用的状态,即基于任务的血氧水平依赖的脑功能磁共振技术(T-fMRI)和静息态功能磁共振(R-fMRI)。同时有研究发现:脑对环境刺激的可见反应中个体约消耗 5% 能量,大部分能量则耗于难以查觉的大脑自发活动。这种在清醒静息、睡眠甚至麻醉状态下,人脑也存在的活动,被称为自发振荡。任务态则能够有效地检测出认知任务刺激下大脑皮层中不同功能区的激活,并且可以获取准确的空间定位信息。

3 脑研究分化

PMDD 影像学已开展多年,初步证明 PMDD 患者与正常人之间确实存在脑结构与功能方面的差异,由此形成脑研究分化出脑结构与脑功能两个方面研究探索(见图 1)。

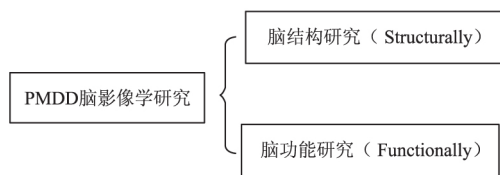


图 1 PMDD 影像学研究关注点

3.1 脑结构研究

脑结构对 PMDD 病情正式研究始于 2012 年,Hyun - Chang Jeong 等^[17]借助科技手段比较正常人与 PMDD 脑区结构性差异后认为:边缘和旁边缘皮质灰质异常是 PMDD 的重要神经发病机制,并推测二者在情绪处理、记忆解码等方面发挥着重要作用。更精确地说,相比健康人,PMDD 患者大脑海马皮

层灰质密度偏大,海马旁回的灰质密度偏低。但与此结果相悖的是 Ossewaarde L 等^[18]提出黄体期背外侧前额叶皮层灰质体积会增大。Steven M. Berman 等^[19]更是研究后认为:PMDD 患者灰质体积变大只出现在后小脑,而非其他脑区。研究的争议的热点在于异常改变究竟是发生在某一个脑区还是多个脑区;这方面可以参考抑郁症的脑区定位研究。因为最新版的 PMDD 诊断标准 DSM - V 将其列入 MDD 之下,而 MDD 的脑结构影像学已然提示 MDD 患者前额叶皮质、边缘和与四肢相关的区域和小脑等异常。具体的说,MDD 患者在扣带回前部膝下区^[20]、海马^[21]、前额叶和眶额皮质^[21]等灰质体积均偏小。

而且暂无可靠证据能够证明灰质异常与 PMDD 症状严重程度存在相关。所以,PMDD 患者大脑多个部位灰质可能均发生异变,不过限于各个研究采取的测量技术和纳入样本量偏低,结果可靠性应多中心、大样本予以验证。

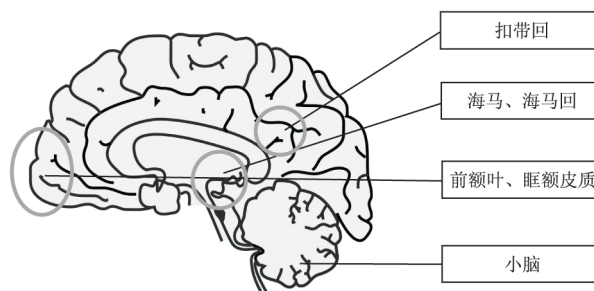


图 2 PMDD 发病机制脑影像学相关结构示意图

3.2 脑功能研究

借助现代科技手段可以在无损伤情况下对人体进行脑状态分析,定位异常活动的脑区。背外侧前额叶皮质的异常激活程度与 PMDD 严重程度、症状、发病年龄和疾病负担程度密切相关^[22]。与健康对照组比较,经前综合征患者双侧楔前叶、左侧海马和左侧颞皮层和双侧前 fALFF 升高,黄体期扣带回(ACC)和小脑 fALFF 降低^[23]。PMDD 妇女的前扣带回前膝部和腹内侧前额叶皮质在月经周期内激活程度较低^[24]。情绪任务刺激下,部分小脑被激活^[25],而从卵泡期到黄体期 PMDD 患者表现出更强的小脑激活程度和相对的葡萄糖代谢^[26]。相比对照,PMDD 黄体期杏仁核对于负性刺激反应增强^[27];进一步的研究则揭示,杏仁核活动对于负性情绪的增强发生在高焦虑患者卵泡期,并与血清孕酮水平相关^[28]。而在一个情感调制任务中,PMDD 妇女杏仁核在卵泡期激活增强,消退于黄体期。而且发现卵泡期杏仁核活动与 PMDD 妇女血清孕酮浓度呈正相关^[29]。在异常信号脑区该病的定位方面主要涉及上述相关脑区,但是也有部分学者针对可能的相关脑区采取更精细的物质变化的研究发现:与健康女性相比,PMDD 患者在皮质 GABA 含量随着月经周期由卵泡期到黄体期而出现含量的上升,提示神经系统的四氢孕酮和 GABA 异常的相互作用诱发疾病。2015 年,有学者聚焦于此,发现 PMDD 患者的前扣带皮层、内侧前额叶皮质和左基底节 GABA 含量显著低于正常水平。

立足中医证型来看,乔明琦团队将经前烦躁症划分肝气逆、郁两证,并运用 fMRI 技术从 PMS 入手,逐步发现 PMS 肝气郁证主要调控脑区为额叶、顶叶、枕

叶、双侧岛叶、压后扣带皮质。具体机制是枕叶、颞叶中的梭状回和右侧颞下回、小脑激活增强与 Sub-lo-bar, Sub-Gyral, Extra-Nuclear, 额叶(尤其是眶额部皮质、额叶内侧面)、边缘叶、基底核激活降低^[30]。进一步张震使用任务刺激发现经前期综合征肝气郁证主要调控脑区在额叶(尤其是眶额部皮质、额叶内侧面)、小脑相关脑区,说明肝主疏泄调畅情志的主要脑区是额叶和小脑^[31]。王爱成^[32]以影像学为依据做了肝气郁结证的脑区定位研究,证实“肝主疏泄”的调控中心在脑。涉及左侧额下回(BA 47)、扣带回前部、扣带回后部、颞中回(BA21)、脑干中脑、延桥交界、右侧楔叶(BA8)、左侧小脑等相关脑区。

以上结果可见,不论是从现代医学角度或是中医辨证分型角度切入研究,PMDD 的发生、发展必然与相关脑区结构或功能上的异常存在复杂联系,不过目前的研究开展不够深入,有待深入研究。

4 结语

解密脑,探索多种疾病的脑中枢异常调节是现在及未来的研究方向所在。PMDD 作为中医典型情志病证,与情志异常变化存在密切的内部关联。现代医学早已将情绪的脑中枢调节写入教材,而中医认为肝主疏泄条畅情志,异常情况下,肝失疏泄导致情绪异常,进而诱发多种情志病证。而肝主疏泄的调节中枢在大脑,大脑作为人体最神秘的部位所在,已经被陆续发现,其 PMDD 患者的部分脑区存在不同于正常人的异常变化,推测发病机制可能在此。在精准医学视野下,精准化定位发病相关脑区依赖于多中心、大样本研究的继续开展。

参考文献

[1] 高明周,潘琳琳,杨焕新,等.刘完素论治情志病浅谈[J].环球中医药,2016,9(9):1081-1082.

[2] Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD) [J]. Psychoneuroendocrinology, 2003, 28(Suppl 3): 1-23.

[3] 高明周,王杰琼,安礼,等.基于体质人格的经前期综合征发病与干预探析[J].中国实验方剂学杂志,2016(13):223-228.

[4] Breaux C, Hartlage S, Gehlert S. Relationships of premenstrual dysphoric disorder to major depression and anxiety disorders: A re-examination [J]. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynaecology, 2000, 21(1): 17.

[5] Rubinow D R, Schmidt P J. Models for the development and expression of symptoms in premenstrual syndrome [J]. Psychiatric Clinics of North America, 1989, 12(1): 53.

[6] 杜彩凤,王天芳,薛晓琳,等.经前期综合征常见证素与症状进行相关性文献分析[J].湖南中医药大学学报,2008,28(4):6-9.

[7] 张丽美.经前期综合征与肝失疏泄[J].江西中医药,2005,36(3):20-21.

[8] 于艳红.肝疏泄太过深层机制探索[D].济南:山东中医药大学,2005.

[9] 乔明琦,张珍玉,徐旭杰,等.经前期综合征证候分布规律的流行病学调查研究[J].中国中医基础医学杂志,1997,3(3):31-32.

[10] 高冬梅,乔明琦,张惠云,等.经前期综合征肝气郁结猴模型评价指标[J].中医杂志,2005,46(46):931-933.

[11] 严灿,徐志伟.肝主疏泄调畅情志功能的中枢神经生物学机制探讨[J].中国中西医结合杂志,2005,25(5):459-462.

[12] 高冬梅.肝主疏泄调畅情志的中枢调控机制研究[J].山东中医药大学学报,2013,37(5):368-369.

[13] 叶佩霞,朱睿达,唐红红,等.近红外光学成像在社会认知神经科学中的应用[J].心理科学进展,2017,25(5):731-741.

[14] 颜红梅,尧德中.神经芯片:从神经元到脑研究的新技术[J].国际生物医学工程杂志,2005,28(4):39-43.

[15] 田英芳,刘勇,张蓬勃.激光捕获显微切割技术及其在脑研究中的应用[J].解剖科学进展,2005,11(2):170-173.

[16] 李文,杨国忠.脑功能成像技术的研究[J].国际生物医学工程杂志,1999,22(1):14-19.

[17] Jeong H G, Ham B J, Yeo H B, et al. Gray matter abnormalities in patients with premenstrual dysphoric disorder: an optimized voxel-based morphometry [J]. J Affect Disord, 2012, 140(3): 260-267.

[18] Ossewaarde L, van Wingen G A, Rijpkema M, et al. Menstrual cycle-related changes in amygdala morphology are associated with changes in stress sensitivity [J]. Human Brain Mapping, 2013, 34(5): 1187.

[19] Berman S M, London E D, Morgan M, et al. Elevated gray matter volume of the emotional cerebellum in women with premenstrual dysphoric disorder [J]. Journal of Affective Disorders, 2013, 146(2): 266-271.

[20] Drevets W C, Price J L, Simpson J R, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders [J]. Nature, 1997, 386(6627): 824.

[21] Bremner J D, Vythilingam M, Vermetten E, et al. Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression [J]. American Journal of Psychiatry, 2004, 161(4): 637-645.

[22] Baller E B, Wei S M, Kohn P D, et al. Abnormalities of Dorsolateral Prefrontal Function in Women With Premenstrual Dysphoric Disorder: A Multimodal Neuroimaging Study [J]. American Journal of Psychiatry, 2013, 170(3): 305-314.

[23] Liao H, Duan G, Liu P, et al. Altered fractional amplitude of low frequency fluctuation in premenstrual syndrome: A resting state fMRI study [J]. Journal of Affective Disorders, 2017, 218.

[24] Comasco E, Hahn A, Ganger S, et al. Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in premenstrual dysphoric disorder [J]. PLoS One, 2014, 9(9): 1-11.

[25] Stoodley C J, Schmahmann J D. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies [J]. Neuroimage, 2009, 44(2): 489-501.

[26] Rapkin A J, Berman S M, Mandelkern M A, et al. Neuroimaging Evidence of Cerebellar Involvement in Premenstrual Dysphoric Disorder [J]. Biological Psychiatry, 2011, 69(4): 374.

[27] Protopopescu X, Tiescher O, Pan H, et al. Toward a functional neuroanatomy of premenstrual dysphoric disorder [J]. Journal of Affective Disorders, 2008, 108(2): 87-94.

[28] Gingnell M, Bannbers E, Fredrikson M. Premenstrual dysphoric disorder and prefrontal reactivity during anticipation of emotional stimuli [J]. European Neuropsychopharmacology, 2013, 23(11): 1474-1483.

[29] Gingnell M, Morell A, Bannbers E, et al. Menstrual cycle effects on amygdala reactivity to emotional stimulation in premenstrual dysphoric disorder [J]. Hormones & Behavior, 2012, 62(4): 400-406.

[30] 侯艳娇.肝疏泄不及深层机制探索—经前期综合征肝气郁证脑区定位[D].济南:山东中医药大学,2014.

[31] 张震,张浩,纪立金.经前期综合征肝气郁证患者激活脑区定位分析[J].中华中医药杂志,2017,32(5):2090-2093.

[32] 王爱成,王玉来,尹岭,等.肝气郁结证的 PET 影像学基础研究[J].中医研究,2005,18(3):24.