

方剂在疗效上的差异,发现穿山甲、仙茅、覆盆子、皂角刺、淫羊藿、紫石英、泽泻、泽兰、当归、茯苓、山药、益母草、黄芪共 13 味药物在使用与不使用的疗效上有显著的差异,其中疗效最好的药物为穿山甲。说明这些药物在方剂疗效中的重要性,而这些药物可以作为在治疗 PCOS 时最常用而有效的中药来使用。

### 3 讨论

中医无多囊卵巢综合征病名,根据 PCOS 的临床表现,应属中医月经病和不孕症范畴。近年来,随着多囊卵巢综合征研究的不断深入,大多数医家对该病的认识亦日益全面和深刻。有医家认为本病的发病机理是肝、脾、肾功能失调所致,有学者认为肾-天癸-冲任-胞宫之间相互调节失约是发病的主要环节。《今日中医妇科》<sup>[5]</sup>中认为本病由于先天禀赋不足,肾气亏虚所致的肾虚血瘀、肾虚肝郁;由后天之本脾胃虚弱,升降失常,运化功能减弱而致的脾虚痰湿;及由痰病致瘀,瘀病生痰,壅结于体内,痰挟瘀血等痰瘀互结 4 点构成 PCOS 的病机。

本研究中共筛选出 13 味与高治愈率相关中药,按照性味归经来讲,主要属于补气活血、温阳健脾、燥湿化痰等药物。其中穿山甲味咸,性微寒,归肝、胃经;其功效为活血消癥,通经下乳,消肿排脓,搜风通络。因其性擅走窜,内达脏腑经络,能活血化痰,消瘕积,故多用于经闭癥瘕等。本研究结果显示穿山甲在治疗 PCOS 月经稀发或闭经中活血通经的疗效最好;其次为仙茅、覆盆子、淫羊藿、紫石英等温肾阳、滋肾阴的药物;再其次为皂角刺、泽

兰、当归、益母草等活血通经的药物;最后为泽泻、茯苓等利水渗湿及山药、黄芪等健脾益气的药物。从本研究结果中可看出在运用中药治疗 PCOS 时,首先应注意血瘀经闭,重视活血化瘀药物的应用,其次应补肾滋肾,最后行健脾燥湿的治疗,方能在治疗 PCOS 中取得满意的疗效。

本研究结果虽然受到检索文献数量、质量、报告偏倚及纳入文献标准的限制,结果可能出现一定的偏倚,但在一定程度上也反映了现代临床医家在治疗多囊卵巢综合征遣方用药的总体规律及其特点,可为临床医生诊疗方案提供指导与理论支持。

### 参考文献:

- [1] The Rotterdam ESHRE /ASRM - sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long - term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2004, 81( 1): 19.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [4] 国家药典委员会. 中国药典. 一部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [5] 侯丽辉. 今日中医妇科[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

## 对经前焦虑证肝气逆证多情交织 情志刺激择时分段刺激造模的认识

张浩<sup>1,2</sup> 胡明会<sup>1,2</sup> 李亚琼<sup>1,2</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:** 受今社会环境影响, 社会精神心理问题日益加剧, 经前焦虑证(Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD) 呈现高发态势, 患病率为 7.3%。相关研究虽愈加深, 但病因仍不明确。研究显示, 情志间的协同致病及相互影响更为多见, 多情志交织共同致病更加符合流行病学和临床实际, 大样本情志病证调查发现, 多情交织共同致病高达 88.97%, 其中女性发病高达 74.1%, 而目前研究多局限于中医自身的基础理论, 且多集中在单一情绪, 同时许多临床样本的不可获取性, 使得动物实验研究更具优势。基于此采用情志刺激为主的多因素分段刺激法, 复制动物模型, 通过行为学指标评测, 探查 PMDD 的发病机理, 为治疗 PMDD 提供新思路, 进一步促进相关理论发展, 推进经前期综合征研究进程。

**关键词:** 多情交织; 情志; PMDD; 行为学

DOI 标识: doi: 10.3969/j.issn.1008-0805.2018.9.084

中图分类号: R241 文献标识码: A 文章编号: 1008-0805(2018)09-2302-03

### The cognition of the model of PMDD liver Qi with interweaving emotion stimulation and the stimulation of selective time and subsection

ZHANG Hao<sup>1,2</sup>, HU Ming-hui<sup>1,2</sup>, LI Ya-qiong<sup>1,2</sup>, WEI Sheng<sup>1,2\*</sup>

(1. Shangdong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China; 2. Behavioral Phe-

收稿日期: 2018-02-29; 修订日期: 2018-09-20

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(汉族), 山东临沂人, 山东中医药大学在读硕士研究生, 硕士学位, 主要从事肝脏象生理病理与情志致病机理研究工作。

\* 通讯作者简介: 魏盛(1980-), 男(汉族), 湖北武汉人, 山东中医药大学实验中心副教授, 博士学位, 主要从事情志病证动物模型构建平台技术及情志致病机理研究工作。

notyping Core Faciling Shandong University of Traditional Chinese Medicine Jinan Shandong 250355 China)

**Abstract:** Under the influence of social environment, social psychosocial problems were increasing, Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) showed high incidence rate, the prevalence rate was 7.3%. Although the relevant research more profound, but the cause is still not clear. In recent years, studies have shown that the synergistic pathogenicity and mutual influence between emotions are more common, and sentimental co-morbid disease is more in line with epidemiology and clinical practice. A large sample of emotional syndromes has found that sympathetic up to 88.97%, of which the incidence of women as high as 74.1%, and the current study more confined to the basic theory of traditional Chinese medicine, and more concentrated in a single mood, while many clinical samples of the inability to obtain, make animal experimental research more advantages. Based on this, the multi-factor segmentation method, which is based on emotional stimulation, is used to replicate the animal model. The pathogenesis of PMDD is probed through the study of behavioral indicators to provide new ideas for the treatment of PMDD, further promote the development of related theories, promote premenstrual syndrome Research process.

**Key words:** Enterweaving emotion; Emotion; PMDD; Behavior

经前焦虑证(Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD)是以情绪障碍为主的经前期综合征(Premenstrual syndrome, PMS)的严重亚型,作为情志病证研究领域代表性病种,近年来备受国际医学界关注,而 PMDD 肝气逆证又是 PMDD 的一个重要亚型。动物模型的复制是推进研究进程的有力手段,模型复制的成熟度是反映并促进理论发展的一项重要标志。近年来 PMDD 肝气逆证大鼠模型标准化及其评价方法越来越多,多情交织情志刺激造模逐渐得到业界的认可与采用,病证结合动物模型取得了可喜成果,但仍然存在一些问题,下面作一简要概述。

## 1 中医对 PMDD 肝气逆证的认识

PMDD 属于中医情志病的范畴,气机紊乱是情志相关性病证的基本机理已为现代学者所公认,辨证 PMDD 病机为气血不调和肝失疏泄,“肝藏血、主疏泄”,肝为气血调节的枢纽。目前对肝主疏泄的认识,主要是指肝气具有疏通、畅达全身气机,促进精血津液运行输布、脾胃运化和胆汁分泌排泄、条畅情志、男子排精和女子排卵等功能。若肝生理功能异常,出现相应的病理变化称之为“肝失疏泄”,课题组前期结果显示:肝失疏泄分为太过与不及两种病理变化。《素问》:“其气来实而强,此谓太过”。乔明琦指出:肝失疏泄可因情志刺激而发病,但大怒多致疏泄太过而见肝气逆证<sup>[1]</sup>,肝失疏泄是 PMDD 肝气逆证发病的重要病机。鞠佃君等<sup>[2]</sup>以经前平颗粒治疗 PMDD 肝气逆证,取得良好效果。从促红细胞生成素(EPO)信号通路探讨肝藏血与肝主疏泄之间关系,也为治疗 PMDD 肝气逆证提供新的思路<sup>[3]</sup>。可见肝主疏泄与肝藏血相互为用是情志活动的基础,PMDD 肝气逆证发病与肝脏关系密切,在肝脏诸多生理作用中,“主疏泄”作为肝的基本生理功能,对于调畅气机,调节情志,具有重要意义。深入 PMDD 肝气逆证研究,更为 PMDD 检测、预防和治疗提供更为准确的科学依据。

## 2 多情交织理论

《三因极一病证方论》记载“内所因惟属七情交错,爱恶相胜为病。”首次指出了七情交错致病的多样性和复杂性。《素问·阴阳应象大论》:“肝在志为怒,怒伤肝,悲胜怒……肾志为恐,恐伤肾,思胜恐”,通过五行相克关系阐明了情志致病的复杂性。乔明琦教授梳理古代医案发现 67% 的情志内伤是多种情绪交织共同为病,又经大样本流行病学调研,提出“多情交织共同致病”假说。Futterman LG、Boyle SH、Rupp 等<sup>[4]</sup>的研究也表明疾病与多种情绪相关,多种情绪协同致病。祝玉慧<sup>[5]</sup>收集 553 例情志病患者,发现共同致病高达 88.97%。周莺<sup>[6]</sup>通过研究古代情志病证医案,发现情志诱因中以多种情志因素混合诱发致病多达

55.5%。张慧<sup>[7]</sup>通过研究清代情志相关性疾病医案,发现在情志相关性病证的发病中,情志为发病原因中混合情志因素最多。说明情志具有巨大的复杂性,也具有多情交织共同致病的特点。这一认识更接近临床多种情绪交织相合为病的实际,也是当今社会条件下情志致病的基本方式。

## 3 多情交织情志刺激择时分段刺激造模法

3.1 连续刺激造模法存在问题 参考美国国家心理学会 PMDD 诊断标准及准则<sup>[8]</sup>,PMDD 的临床诊断明确要求:唯有参考患者的月经周期日记,确定其表征呈现期为黄体期 7d 后,才可以完成 PMDD 的确诊。连续造模刺激法是在应激周期采用连续两个动情周期连续应激造模的方式,因此采用造模日程横跨连续两个动情周期的方式,是忽视了间杂其中的非接受期,是不恰当、不科学的。该造模手法在病理病机上显然与临床病患存在较大出入。同时也发现:在不同的动情周期采用电刺激法刺激大鼠,会出现完全不同的效果。连续造模法恰恰忽略了这一点,在两个动情周期之间的接受期依旧造模应激大鼠<sup>[9]</sup>。

目前的几种造模方法:大理石球埋藏法建立的模型无需尖锐应激或手术刺激,可有效减弱模型动物应对重复实验出现的钝化情况,但模型指标的重复性不良,对模型效价的测评有失客观公允,操作性较低<sup>[10]</sup>。孕酮撤退模型,模型证状呈现效果较优异,但手术操作注定会扰乱模型大鼠正常的动情周期,其模型制备方法与大鼠动情周期的关系完全脱节,仅仅依据孕酮撤退后的表征来评价模型效价,显然与 PMDD 的临床诊断标准相抵触<sup>[11]</sup>。连续造模法诱导 PMDD 肝气逆大鼠模型虽诱导出现临床病患的表征,但该现象未能被临床 PMDD 肝气逆证有效药物所纠正<sup>[12]</sup>。个别研究虽引入动物行为学方法,但方法稳定性考察缺失。

3.2 模型改进 依据 PMDD 诊断标准规定:PMDD 证包含核心证状和附加症状。其核心证状有:明显的焦虑感、绝望感、情绪波动、易怒、快感缺失等。附加症状有:对日常活动兴趣缺失、注意力不集中等。在 PMS 肝气逆证猕猴模型的制备过程中:发现连续两个月经周期后,猕猴的行为表现与临床 PMS 肝气逆证患者典型证状特征相类似。

乔明琦等从事肝藏象生理及情志病致病机理研究多年,为多情交织情志刺激造模奠定了坚实的基础。参考课题组前期工作经验,并作如下改进:对各拟模型组大鼠自实验第 13 日始,行两天刺激造模后,于第 15 日暂停造模刺激一日,与对照组同样条件饲养,之后再造模刺激两天,亦即仅在两个动情周期的非接受期刺激大鼠。造模可以采用电刺激法,如下:将除正常组外的各组大鼠,置入可调式激惹、噪音、脉冲电刺激笼内。调整造模条件:

白天 2 档(间隔时间为 5min) 夜间 3 档(间隔时间为 10min) ,中等强度电流 0.5mA ,电压 2700 ~ 3300V ,脉宽 0.3s ,晚间录像 ,每天拍照一次。

在模型制备方法上采用情志刺激为多因素择时分段造模法 ,与连续刺激造模法进行对比分析 ,筛选最优造模条件 ,达到最优造模效果。采用情志刺激为多因素择时分段刺激造模法制备的 PMDD 肝气逆证大鼠模型究竟多大程度上体现以上临床表证 ,成为判定模型制备成功与否的关键。

3.3 模型评价 模型评测选用行为学评价方法 ,评测方法本身的重现性与指向性如何 ,都与模型制备方法的评判与最终抉择息息相关。行为学指标多用于对动物模型的运动功能、中枢神经系统机能和精神状态的评估。较之其它指标 ,具有全面反映实验动物整体状态的特点。不但可以实时反映实验动物生理变化 ,而且可以较为准确的反映实验动物情绪心理等概念指标的细微变化。与动物体内相关递质、激素水平变化结合 ,及相干药物干预途径 ,反证动物模型的可靠性和稳定性 ,最终探讨 PMDD 肝气逆证候群产生机理。

动物行为学领域经典评价方法有许多方法 ,针对 PMDD 肝气逆证临床证状表现主要为明显的焦虑感、绝望感或情绪波动、易怒、快感缺失等特点 ,主要应用 SPT - OFT - EPM(糖水偏好实验 - 旷场实验 - 高架十字迷宫) 多种行为学方法来考察造模及相关药物干预后 ,实验动物的行为学表现。

苏云祥<sup>[13]</sup> 采用多情交织情志刺激择时分段刺激造模法制备 PMDD 肝气逆证大鼠模型发现: 高架十字迷宫连续刺激造模法模型组大鼠较正常组大鼠都较低 ,但未形成显著性差异 ,而择时分段刺激造模法模型组大鼠较正常组大鼠显著降低。连续刺激造模法模型组大鼠在关键行为学指标旷场实验总分(LA) 上显著增加( $P < 0.01$ ) ,而择时分段刺激造模法的模型组大鼠在该指标上增加更为显著( $P < 0.001$ )。提示动物整体兴奋性增加显著 ,在行为学表征上与临床病患更为契合。糖水偏好实验结果提示 ,择时分段刺激造模法模型组大鼠非接受期 SC% 显著下降 ,而连续刺激造模法虽存在如上变化但并未形成显著性差异。择时分段刺激造模法模型组大鼠非接受期 SC% 显著下降 ,这与临床中焦虑症患者普遍兼夹抑郁样表现情况类似。而连续刺激造模法虽存在如上变化但并未形成显著性差异。同时药物能明显缓解多情交织情志刺激择时分段刺激造模大鼠的焦虑情绪。又经表面效度、结构效度、复测信度、内部一致性系数<sup>[14 15]</sup> 检验和考察 ,造模方法基本稳定可靠 ,可完成对 PMDD 肝气逆证大鼠的模型复制。

在情绪相关的行为学指标上 ,分段刺激造模法后大鼠相关参数的统计学差异性更为显著 ,而连续刺激造模法制备的模型在一些指标上虽然表现出一定趋势却未显现统计学意义 ,同时择时分段造模法诱导大鼠产生的 PMDD 肝气逆证抑郁样行为表现 ,符合临床患者普遍兼夹的抑郁样特征。

可见择时分段造模法可以诱导 PMDD 肝气逆证大鼠出现行为表现。因此初步认定: 情志刺激为多因素择时分段造模法可以更为准确的诱导出 PMDD 肝气逆证大鼠模型。

#### 4 小结

我们可以作出初步推论: 情志刺激为多因素择时分段造模法制备的 PMDD 肝气逆证大鼠模型的行为学变化 ,与临床上 PMDD 患者中焦虑、紧张、绝望、情绪波动、易怒、快感缺失轻的症状相似 ,造模效果明显 ,稳定性良好。情志刺激为多因素连续造模法诱导 PMDD 肝气逆大鼠模型 ,病机上较为契合中医七情致病学说 ,应激效果良好 ,为临床准确辨治情志病证 ,提供了理论及实践依据。准确而高效的模型的建立与健全更加有助于临床前研究 ,制备更贴近于临床病患发病机理与表征的中医证候动物模型具有重要研究前景。

#### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] 王晓茹. 经前平颗粒治疗经前期综合征肝气逆证疗效观察与作用机制探讨[D]. 山东中医药大学硕士学位论文, 2011.
- [3] 张浩, 魏盛, 李倩, 等. 从 EPO 信号通路途径探讨“肝藏血, 主疏泄”的分子机制[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(2): 107.
- [4] Boyle S H, Jackson W G, Suarez E C. Hostility, anger, and depression predict increases in C3 over a 10-year period[J]. Brain Behavior & Immunity, 2007, 21(6): 816.
- [5] 祝玉慧. 情志交织致病与伤脏规律研究 - 多情交织致情志病证流行病学调查[D]. 山东中医药大学博士学位论文, 2009.
- [6] 周莺. 古代情志病证医案信息数理分析[D]. 广州中医药大学博士学位论文, 2007.
- [7] 张慧. 清代情志相关性疾病医案研究[D]. 北京中医药大学博士学位论文, 2008.
- [8] Cooper J. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition): DSM - IV [J]. British Journal of Psychiatry, 2001, 179(1): 97.
- [9] 魏盛, 张惠云. 经前期综合征肝气逆、郁两证大鼠模型建立及宏观评价方法初探[J]. 实验动物与比较医学, 2009, 29(3): 142.
- [10] Schneider T, Popik P. Attenuation of estrous cycle-dependent marble burying in female rats by acute treatment with progesterone and antidepressants[J]. Psychoneuroendocrinology, 2007, 32(6): 651.
- [11] Andreen L, Nyberg S, Turkmen S, et al. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators[J]. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34(8): 1121.
- [12] 张惠云, 乔明琦, 高鲁霞, 等. 大鼠模拟经前期综合征(PMS) 肝气逆证动情周期血清激素水平的测定[J]. 中药药理与临床, 2000, 16(3): 46.
- [13] 苏云祥. 经前期综合征(重度, PMDD) 肝气逆证大鼠模型标准化及其评价方法的建立[D]. 山东中医药大学硕士学位论文, 2012.
- [14] 乔明琦, 王文燕, 张惠云, 等. 肝气逆肝气郁两证病因流行病学调查及情志致病方式研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(2): 117.
- [15] 关丹丹, 张厚霖. 信度的再认识与信度概括化研究[J]. 心理科学, 2004, 27(2): 445.