

基于经前烦躁障碍症卵巢激素发病机制探讨中药激素样作用

高明周^{1,2}, 蔡亚伟², 胡明会², 杨焕新³

[1. 山东中医药大学中医学院 2017 级博士研究生, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355; 3. 齐鲁工业大学(山东省科学院)生物工程学院, 山东 济南 250353]

摘要: 经前烦躁障碍症发病率日渐走高, 造成患者情绪障碍、行为异常, 并严重影响患者的生活与工作等, 属于中医古籍所载“月经前后诸证”。患者限于育龄女性, 始于月经初潮, 而终于绝经期, 被认为与卵巢激素水平变化状态存在密切联系。近些年, 中药在经前烦躁症(PMDD) 临床治疗中皆显示不错疗效, 而中药的多成分、多把点的特性又使得其治疗机制研究复杂重重, 但是基于 PMDD 卵巢激素发病机制, 中药在发挥作用的过程中是否具有雌激素样作用, 并参与部分靶腺轴的调控呢? 目前, 这方面研究匮乏, 文章将从经前烦躁障碍症卵巢激素发病机制为出发点, 通过对相关中药治疗概况的阐述, 发现并总结雌激素样作用中药, 揭示其调节机制, 为疾病的诊疗提供借鉴。

关键词: 激素水平; 雌激素样作用; 中药调节; 靶点
中图分类号: R459.1 **文献标志码:** A

文章编号: 1673-7717(2019)02-0347-04

Study on Chinese Herbal effect like Based on Ovarian Hormone Pathogenesis of PMDD

GAO Mingzhou^{1,2}, CAI Yawei², HU Minghui², YANG Huanxin³

[1. Ph.D. candidate, School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. School of Bioengineering, Qilu University of Technology (Shandong Academy Sciences), Jinan, Shandong 250353, China]

Abstract: The incidence of premenstrual affective disorder is getting higher and higher, resulting in patients with emotional disorders, abnormal behavior, and seriously affecting the patients' life and work, etc. Premenstrual affective disorder belongs to pre-menstrual syndrome in the ancient Chinese medicine classics. Patients who are restricted to women of childbearing age, beginning in menarche, and finally in menopause, are considered to be closely linked with changes in ovarian hormone levels. In recent years, the Chinese medicine in the clinical treatment of PMDD have shown good efficacy, while the traditional Chinese medicine, multi-component, multi-point features in turn makes the study of its mechanism of treatment complex, but based on the pathogenesis of PMDD ovarian hormones, Chinese medicine plays a role in the process. Is it estrogen-like and involved in the regulation of some of the target gland axis? At present, the research in this area is lacking. Based on the pathogenesis of PMDD ovarian hormones, this article would find and summarize the estrogen-like traditional Chinese medicine through the overview of traditional Chinese medicine treatment of PMDD, and tries to reveal the regulatory mechanism to provide reference for the diagnosis and treatment of the disease.

Key words: hormone level; estrogen-like action; regulation of traditional Chinese medicine; target

经前烦躁障碍症(Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD)高发于育龄女性群体,患者经前规律性出现精神、躯体、行为异常并持续多个月经周期,其轻证为经前期综合征(Premenstrual Syndrome, PMS)^[1]。而 PMDD 诊断 DSM-5 为准,因其精神情绪类症状显著,在最新的诊断标准中被列

为精神障碍疾病一类^[2-3]。病后患者常相兼多种精神类疾病,多伴失眠且情绪不稳,自杀行为出现频率趋高^[4-5]。中医学认为 PMDD 属于典型中医情志病证,现代神经科学研究证明卵巢激素很大程度上影响情绪行为^[6-7]。卵巢类固醇激素以雌激素和孕激素为主,雌激素主要是雌二醇,孕激素主要是孕酮,现有的研究未将二者作用加以区分,在此概括言之。雌激素(estrogen, E)主要由卵巢、胎盘产生,化学成分上属于类固醇化合物,可在女性的发育期、生育期和更年期通过中枢胆碱能、抗线粒体氧化以及抑制谷氨酸中毒途径发挥对神经元的营养、代谢及功能调节作用。也有研究补充:雌激素不仅可由脑神经元合成,而且还可由脑星形胶质细胞合成,并在脑神经发育、神经营养、抗氧化等方面发挥重要作用^[8]。其水平异常可引起阿尔茨海默病、脑梗

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81703941);山东省青年基金培养基金项目(ZR2017PH077);山东省青少年教育科学规划项目(18BSH326)

作者简介:高明周(1990-),男,济宁邹城人,博士研究生,研究方向:肝藏象生理病理与情志致病机理及情志病证发病与临床诊疗规范。

通讯作者:杨焕新(1985-),男,山东烟台人,讲师,博士,研究方向:肝藏象生理病理及情志致病机理研究。

死、经前综合征、更年期抑郁症以及帕金森病等多种中枢神经系统疾病^[9]。另有研究表明:经前期严重烦躁不安的妇女,其经前期催乳素水平明显升高^[10]。

1 PMDD 发病机制与卵巢激素的关系

已有的研究发现:女性卵巢类固醇激素随月经呈现周期性水平波动,但是 PMDD 患者与正常女性黄体期卵巢类固醇激素水平却无显著差别^[11]。但是,随后的一系列发现却不断的将研究者引向卵巢类固醇^[12-13]。深入研究发现:女性激素与情绪症状分级存在相关性^[14]。针对确切的相关关系,国内乔明琦等^[15]依照临床流行病学证据划分 PMS 为两个亚型,早已发现 PMS 肝气逆证组雌二醇及孕酮卵泡期分泌峰值明显减低,黄体期的分泌峰值未有形成。由此提出:PMS 特定亚型病理生理机制之一可能是雌二醇及孕酮水平持续性低下。紧接着研究证实:抑制黄体期 PMDD 患者体内的孕酮含量升高可以缓解患者临床症状^[16]。而 Schmidt PJ 等^[17]2017 年底最新研究结果表明雌二醇及孕酮水平从低到高的急剧变化,而不是稳态水平,可能是导致 PMDD 症状的发生机制,这一结果与多项研究结果相符合,也是目前较为公认的权威结果^[18-20]。

2 临床常用中药

2.1 从肝而治 谈及 PMDD 中药治疗,必然回归其中医治则治法,最终根植于其中医病因病机的确立。现代医学以还原论思想为指导,力求探求 PMDD 发生时人体微观指标的精确改变,已发现的相关病因病机涉及生活习惯等社会心理、体内激素等生化因素并指向中枢的异常改变,但因因素众多,很难准确阐释详细的机制变化。但是中医基于整体观念与辨证论治,组方疗效已显。加之流行病学数据支持,公认肝失疏泄为 PMDD 主要病机,同时涉及心、肝、脾等诸脏,乔明琦等^[21]更提出以肝失疏泄所致肝气逆证与肝气郁证划分 PMDD 的两个症型,故之国际称之为亚型,在 PMDD 亚型研究领域位居前沿。基于此,临床中医多从肝论治,以调肝为要,关注点聚焦在调肝方药^[22]。

2.2 常用药剂 从已经检索到的文献来看,柴胡疏肝散^[23]、逍遥散、小柴胡汤、经安汤、疏肝安郁汤^[24]、柴胡加龙骨牡蛎汤^[25]、半夏白术天麻汤^[26]、调肝汤^[27]、加味逍遥散、滋肾养肝安经汤、经前安泰汤^[28]、四逆散合六君子汤、龙胆泻肝汤、一贯煎、参苓白术散合逍遥散、当归龙荟丸合黄连温胆汤、四逆散合芍药地黄丸、真武汤合实脾引、舒经汤等方剂皆经实验证明治疗 PMS/PMDD 有效。而进一步经过中医传承辅助系统对方剂组方用药进行分析后发现:中药治疗组方规律多以疏肝解郁、养血柔肝为主。单味中药频次最高前 10 位为当归、白芍、茯苓、柴胡、甘草、白术、牡丹皮、郁金、香附、生地黄;考虑到配伍药效改变,2 味配伍药物组合频率前 5 位分别为“当归、白芍”“当归、柴胡”“白芍、柴胡”“当归、茯苓”“白芍、茯苓”;3 味药物组合最常用的依次为“当归、白芍、柴胡”,“白芍、柴胡、茯苓”,“当归、白芍、茯苓”,“当归、柴胡、茯苓”,“当归、柴胡、香附”^[29]等。

2.3 具有卵巢激素样作用的中药 中草药是经中医临床验证且治愈疾病显示疗效的植物资源,中药中的植物雌激素是非甾体类化合物,与内源性雌激素结构和功能类似,主要分布在补虚药、活血化痰药和清热药中,涉及补益剂、理

气药及和解剂等。当体内雌激素水平较低时,可以发挥弱雌激素效应^[30];植物雌激素通过与雌激素受体结合而引起拟/抗雌激素作用,化学成分主要为黄酮类、香豆素类、木脂素类、萜类、甾体类化合物等,其作用机制主要包括经典雌激素受体通路、表观遗传效应、激活磷酸激活蛋白激酶、抑制激酶、活化过氧化物酶体增殖物激活受体、调节凋亡相关的蛋白、抑制核因子 κ B 信号通路等。在神经生长和再生、神经保护、认知和情绪调控中发挥着重要的生理作用^[31]。

早在 2005 年,中国中医药报就刊发报道:植物中存在着大量结构与雌激素相似,能结合并激活哺乳动物和人类的雌激素受体,并具有雌激素样活性的有效成分,这些化学成分主要是二氢黄酮、黄酮醇、黄酮、异黄酮类、香豆素及木脂素等成分。含量丰富的中药集中在黄芪、黄芩、三七、柴胡、白果、麦冬、仙鹤草、芦荟、木贼、虎杖、罗布麻、金钱草、鱼腥草、陈皮等都含有黄酮和异黄酮类成分;桑白皮、陈皮、甘草、满山红、紫花杜鹃中含有二氢黄酮;槐花、紫苑、银杏叶、满山红叶中含有黄酮醇;补骨脂、蛇床子、白芷、前胡、独活、茵陈蒿、秦皮等都含有香豆素;五味子、连翘、细辛等含木脂素等,而这些药物中不乏用于 PMDD 临床治疗的药物。

3 相关机制

3.1 调肝与激素 PMDD 从肝论治已经获得共识,其基本原则是疏肝为要,兼调情志。而研究表明:疏肝之法常用于临床患者激素的调节,且应用范围较广,比如陈小平等^[32]使用补肾疏肝汤调节多囊卵巢综合征患者性激素水平。另一方面,现代医学研究发现,中医心(肝)-肾-胞宫轴在女子与西医下丘脑-垂体-卵巢内分泌轴相对应^[33]。严灿等^[34]提出:肝主疏泄之所谓“疏泄”,其中枢神经生物学机制在整体上与调节下丘脑-垂体-肾上腺轴有关,具体而言,可能与调节慢性心理应激反应(情志活动异常)过程中中枢多种神经递质及其合成酶、神经肽、激素、环核苷酸系统以及相关蛋白表达的变化有关,表现出多层次、多靶点以及多环节的作用特点。

3.2 药物具体机制 大量动物及离体实验表明:熟地黄、白芍、当归、川芎免煎剂有植物雌激素样作用,具体表现为白芍、当归、川芎的含药血清均可显著促进 MCF7 细胞 MTT 体外增殖,并且 4 味中药的含药血清均能使 MCF7 细胞 S 期细胞数和细胞增殖指数 PI 增加,当归和川芎可提高 MCF7 细胞 ER α 蛋白的表达水平^[35]。小鼠子宫增重法确定川牛膝、红花、丹参、女贞子、枸杞、甘草、肉苁蓉、淫羊藿、补骨脂和菟丝子等十种中药具有雌激素样作用,相应的含药血清可显著促进 MCF7 细胞增殖^[36]。另有研究表明:甘草次酸和甘草甜素具有雌激素样作用,甘草次酸可促进 MCF-7 细胞增殖,其作用机制可能是上调 MCF-7 细胞 ER α 、ER β 基因和蛋白的表达,且其雌激素样作用可能是 ER 介导产生的^[37]。另有香附的现代药理学研究主要集中在其抗炎、镇痛和雌激素样作用等活性方面^[38]。而甘草含有以黄酮类和三萜类为主的 400 多种化学成分,其黄酮类化合物具有很强的植物雌激素活性,通过调节雌激素受体(ER)、PI3K/Akt 和 MAPK 等多种信号通路治疗多种激素异常相关疾病^[39]。药物配伍产生时,藜芦具有雌激素受体拮抗剂样作用,藜芦配伍丹参后能够妨害丹参的雌激素

样作用^[40]。而藜芦与白芍配伍,会妨害白芍的雌激素样作用,推测可能跟藜芦的雌激素受体拮抗剂作用有关^[41]。

雌激素的最重要的作用可能就是脑保护作用,这也一直是国内外神经科学领域的研究热点^[42-43]。雌激素主要是通过与 ER 结合发挥作用,蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)为近年来发现的新型膜性雌激素受体(estrogen receptor, ER),可与雌激素或雌激素样物质结合^[44]。此外,雌激素样作用中药具有调节血脂代谢、保护内皮细胞、抑制平滑肌细胞增殖,尤其是对心血管具有中药作用^[45]。三棱总黄酮和莪术挥发油及其配伍可能是通过调控血清和卵巢中雌激素受体含量,对大鼠卵巢囊肿有一定的防治作用^[46]。雌激素替代给药后显著提高卵巢切除大鼠血清雌激素水平、降低内脏痛阈值、明显提高结肠嗜铬细胞数量、5-HT 含量及色氨酸羟化酶的表达。对结肠 5-HT 合成具有正性调控作用,该机制可能参与雌激素介导的内脏痛觉感受增强^[47]。雌激素具有多种神经保护作用,并且动物实验和临床研究已经证实雌激素可以改善绝经后及卵巢切除后女性的认知能力。大脑运转是通过复杂的神经互联网络完成,而各脑区的相互联系主要通过大脑白质完成^[48]。促神经营养因子表达、改善多巴胺能神经元等发挥神经保护作用^[49]。小鼠抑郁行为可以由雌激素低下诱发,并且与脑组织 5-HT 和 DA 含量下调有关,补充雌激素可能通过增加单胺类递质 5-HT 和 DA 含量在脑组织,从而改善小鼠抑郁行为^[50]。2015 年,陈杰^[51]以帕罗西汀对照评价中药雌激素样作用治疗更年期抑郁 120 例,结果中药组疗效显著高于对照组。PMS 模型大鼠的下丘脑及顶区皮质的雌激素 α 、 β 受体蛋白表达水平与经前期综合征的发生有密切关系^[52]。部分情感障碍与雌激素分泌异常有关,研究发现经前期综合征、产后抑郁、更年期抑郁与雌激素密切相关,雌激素对有些情感障碍亦有一定的治疗作用^[53]。

4 问题与展望

实际上,针对雌激素水平与 PMS/PMDD 的关系国内学术界早有讨论,认为经前焦虑性障碍与持续高水平的雌激素有直接关系^[54-55],并基于这一关系,利用外源性注射雌激素造模类经前期综合征模型^[56-57]。目前,PMDD 治疗主要分为激素、药物及综合治疗,最为首推疗法的激素疗法的其中一种治疗思想就是调整激素水平^[58]。现代药理研究已证实中药具有类雌激素样作用,但其并非单纯的激素替代作用,而是通过对神经-内分泌-免疫系统(nerve-endocrine-immune system, NEI)多环节的调节,促进下丘脑-垂体-卵巢性腺轴(hypothalamo-pituitary-ovarian axis, HPO)功能的恢复和改善^[59-60]。加之中草药是经我国长期临床实践证实安全可靠的一类植物资源,中药经配伍组方后对于 PMDD 治疗效果已经获得证实,其起效基础或在于其雌激素样作用已经的不容争辩的事实。但是现有的研究皆暴露出研究连续性和完整度不够,机制方面的揭示趋于表层,深度和阐释度不高,但是对于 PMDD 而言,以激素发病机制为切入点探讨中药作用无疑是新颖的,也是值得耐心做的研究,而未来借助现代仪器从更加微观的角度阐明下相关机制将大有可为。

参考文献

- [1] Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD) [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, 28(3):1.
- [2] Zachar P. A diagnostic and statistical manual of mental disorders: history of premenstrual dysphoric disorder [J]. *The Journal of nervous and mental disease*, 2014, 202(4):346-352.
- [3] Janda C, Kues JN, Andersson G, et al. A symptom diary to assess severe premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder [J]. *Women & health*, 2017, 57(7):837-854.
- [4] Pilver CE, Libby DJ. Premenstrual dysphoric disorder as a correlate of suicidal ideation, plans, and attempts among a nationally representative sample [J]. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2013, 48(3):437-446.
- [5] Hong JP, Park S, Wang HR, et al. Prevalence, correlates, comorbidities, and suicidal tendencies of premenstrual dysphoric disorder in a nationwide sample of Korean women [J]. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2012, 47(12):1937-1945.
- [6] Andreano JM, Cahill L. Menstrual cycle modulation of medial temporal activity evoked by negative emotion [J]. *NeuroImage*, 2010, 53: 1286-1293.
- [7] Goldstein JM, Jerram M, Abbs B, et al. Sex differences in stress response circuitry activation dependent on female hormonal cycle [J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 431-438.
- [8] 魏政, 罗洪斌, 商楠, 等. 脑雌激素的合成及其对阿尔兹海默病认知功能和发病机制的影响研究 [J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2017, 34(1):56-59.
- [9] 曹扬, 朱辉, 吕春梅. 雌激素对中枢神经系统的作用研究进展 [J]. *解剖科学进展*, 2017(5):517-519.
- [10] 刘建勋. 催乳素与精神病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 1982(4):30-32.
- [11] Rubinow DR, Schmidt PJ. Gonadal steroid regulation of mood: the lessons of premenstrual syndrome [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2006, 27:210-216.
- [12] Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, et al. The effectiveness of GnRH-a with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis [J]. *Bjog An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2004, 111(6):585.
- [13] Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338:209-216.
- [14] 牛聪慧. 经前期综合征(重度 PMDD)证型分布及症状与女性激素间关系分析 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [15] 乔明琦, 张惠云, 于艳红, 等. 经前期综合征肝气逆证患者月经周期血清雌二醇、孕酮含量的动态变化 [J]. *中医杂志*, 2006, 47(4):295-297.
- [16] Martinez PE, Rubinow DR, Nieman LK, et al. 5 α -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder [J]. *Neuropsychopharmacology Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(4):1093.
- [17] Schmidt PJ, Martinez PE, Nieman LK, et al. Premenstrual Dysphoric Disorder Symptoms Following Ovarian Suppression: Trig-

- gered by Change in Ovarian Steroid Levels But Not Continuous Stable Levels[J].The American journal of psychiatry ,2017 ,174 (10) :980-989.
- [18] Schmidt PJ ,Nieman LK ,Danaceau MA , et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome [J]. New England Journal of Medicine ,1998 ,338(4) :209-216.
- [19] Henshow C ,Foreman D ,Belcher J , et al. Can one induce premenstrual symptomatology in women with prior hysterectomy and bilateral oophorectomy? [J]. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology ,1996 ,17(1) :21-28.
- [20] Segebladh B ,Borgström A ,Nyberg S , et al. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder [J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology ,2009 ,201(2) :1-8.
- [21] Qiao M ,Sun P ,Wang H , et al. Epidemiological Distribution and Subtype Analysis of Premenstrual Dysphoric Disorder Syndromes and Symptoms Based on TCM Theories [J]. BioMed Research International 2017 ,2017(7) :1-9.
- [22] 梁洁莎. 从肝论治经前期综合征的临床疗效和机制研究[D].广州:广州中医药大学 2016.
- [23] 薛晓丽. 柴胡疏肝散加减治疗肝郁气滞型经前期综合征的临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学 2017.
- [24] 唐丽丽. 疏肝安郁汤治疗肝郁气滞型经前期综合征的临床研究[D].济南:山东中医药大学 2004.
- [25] 连永祥. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗肝郁气滞型经前期综合征的临床研究[D].广州:广州中医药大学 2016.
- [26] 杨芳. 半夏白术天麻汤加减治疗经前期综合征临床观察[C]. 全国土家苗医药学术会议论文集,中国民族医药学会 2002:1.
- [27] 秦佳佳. 调肝汤治疗经前期综合征的临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学 2002.
- [28] 傅赛萍 ,王贤斌 ,申艳梅. 经前安泰汤治疗经前期紧张综合征 228 例[J].陕西中医 ,1997(6) :241.
- [29] 许茹 ,钟凤林. 经前期紧张综合征治疗方剂组方用药规律分析[J].亚太传统医药 ,2016 ,12(21) :124-125.
- [30] 陈梦 ,赵丕文 ,赵笛 . 中药植物雌激素的药理作用研究进展[J]. 江苏中医药 ,2017 ,49(4) :82-85.
- [31] 赵元 ,郑红霞 ,徐颖 . 中药植物雌激素的研究进展[J]. 中国中药杂志 ,2017 ,42(18) :1801-1805.
- [32] 陈小平 ,谢波 ,郑洁莉 . 补肾疏肝汤对肾虚肝郁型多囊卵巢综合征患者临床症状及性激素的影响[J]. 中国中医药信息杂志 ,2008 ,15(5) :17-19.
- [33] 桑霞 ,张玉珍. 青春期多囊卵巢综合征从肝论治体会[J]. 湖南中医杂志 ,2008 ,24(1) :51-52.
- [34] 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[C]. 中国中西医结合学会基础理论研究专业委员会学术研讨会 ,2006:459-462.
- [35] 郝庆秀 ,王继峰 ,牛建昭 . 熟地等 4 味中药的植物雌激素作用的实验研究[J]. 中国中药杂志 ,2009 ,34(5) :620-624.
- [36] 赵丕文. 十种中药植物雌激素样作用及其机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学 2007.
- [37] 李建民 ,杨柳 ,王业秋 . 甘草次酸和甘草甜素雌激素样作用研究[J]. 中国预防医学杂志 ,2017(3) :168-172.
- [38] 许洪波. 香附和远志的生物活性成分研究[D]. 北京:中国科学院大学 ,2015.
- [39] 韩静 ,邵瑞 ,王跃飞 . 甘草化学成分植物雌激素活性研究进展[J]. 天津中医药 ,2017 ,34(3) :212-216.
- [40] 陈婷 ,李鑫 ,曲亚坤 . 藜芦配伍丹参对未成熟小鼠雌激素样作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志 ,2015 ,21(22) :40-44.
- [41] 李鑫 ,陈婷 ,曲亚坤 . 藜芦配伍白芍对未成熟小鼠雌激素样作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志 ,2015 ,21(22) :45-49.
- [42] 中药有明显脑保护作用[N]. 中国中医药报 ,2005/09/16 (005).
- [43] 徐芳. 雌激素对神经系统的作用[J]. 医药卫生:文摘版 ,2016(4) :196.
- [44] 赵笛 ,赵丕文 ,陈梦. GPER 介导植物雌激素类中药活性成分药效作用途径的研究进展[J]. 医学综述 ,2017 ,23(12) :2303-2307.
- [45] 蒋凤荣 ,蒋日磊 ,朱晓佳 . 雌激素样中药对心血管作用机制的研究进展[J]. 南京中医药大学学报 ,2012 ,28(1) :98-100.
- [46] 沈东成 ,徐秋霞 ,余舒鹏 . 生三棱-生莪术组分配伍对卵巢囊肿大鼠雌激素受体的作用研究[J]. 江西中医药大学学报 ,2017 ,29(2) :68-69.
- [47] 臧凯宏 ,秦红岩 ,马骏 . 雌激素对大鼠内脏痛觉感受及结肠 5-羟色胺合成的影响[J]. 中国疼痛医学杂志 ,2017 ,23(9) :917-920.
- [48] 罗敏敏 ,肖倩 ,何琦 . 雌激素对大脑白质结构影响的研究进展[J]. 中国电视学与图像分析 ,2017(1) :91-98.
- [49] 任弋 ,季晖 ,唐苏苏 . 雌激素在中枢神经系统疾病中的作用研究进展[J]. 药学进展 ,2017(4) :290-296.
- [50] 严琦敏 ,校建波 ,赵波 . 雌激素对抑郁症小鼠行为学和脑组织单胺类递质的作用[J]. 神经解剖学杂志 ,2017(5) :622-626.
- [51] 陈杰. 以帕罗西汀对照评价中药雌激素样作用治疗更年期抑郁的临床疗效[J]. 健康导报:医学版 ,2015(5) :85.
- [52] 赵岩. 经前期综合征于雌激素受体相关性的分析[J]. 医药卫生:文摘版 ,2016(9) :90.
- [53] 汪剑. 雌激素与情感障碍的相关研究[J]. 国际精神病学杂志 ,1999(4) :226-229.
- [54] 陶蓉. 雌激素与经前焦虑性障碍的相关性研究[J]. 湖南中医药大学学报 ,2009(11) :18-19.
- [55] 胡心伟. 经前抑郁-女性肝郁证-高雌激素的关系探讨[C]. 全国中医妇科第七次学术研讨会 ,2007.
- [56] 赵磊 ,梁茂新 ,杜佳林. 月前舒煎对实验性高雌激素型类经前期综合征的影响[J]. 光明中医 ,2011 ,26(5) :910-912.
- [57] 相宇. 经轻胶囊治疗高雌激素导致的类经前期综合征的实验研究[D]. 成都:成都中医药大学 ,2004.
- [58] 明章书 ,陈晓勇. 中医药治疗原发性卵巢功能不全作用机制研究进展[J]. 中国中西医结合杂志 ,2017(11) :1405-1408.
- [59] 闫朋宇 ,杜宝俊 ,罗然. 中药类激素样作用研究进展[J]. 中华中医药杂志 ,2014(2) :531-534.
- [60] 蔡立荣 ,李大金 ,孙晓溪 . 补肾活血方对小鼠实验性卵巢早衰防治作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志 ,2001 ,21(2) :126-129.