

综述

经前烦躁症的研究进展[▲]

张震¹ 纪立金² 许晓芬³

(1 山东中医药大学, 山东省济南市 250355, 电子邮箱:904707378@qq.com;

2 福建中医药大学, 福建省福州市 350000; 3 江苏省镇江市第四人民医院, 镇江市 212001)

【提要】 经前烦躁症(PMDD)是经前期综合征较为严重的证型,近年来,四氢孕酮、 γ -氨基丁酸及5-羟色胺的研究依然是PMDD发病机制的研究热点,而功能性磁共振成像技术在PMDD的应用也越来越受到学术界关注。本文就PMDD的发病机制及治疗方法作一综述。

【关键词】 经前烦躁症;经前期综合征;四氢孕酮; γ -氨基丁酸;5-羟色胺;功能性磁共振成像技术;综述

【中图分类号】 R 271.115 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2017)06-0867-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2017.06.32

经前期综合征(premenstrual syndrome, PMS),是指女性在经前一周出现的生理或情感症状,如乏力、烦躁不安、焦虑或腹胀等^[1]。月经来潮后PMS通常能够自行缓解或消失。而有大约3%~8%的妇女会产生更为严重的症状,影响日常的工作、学习和生活,称为经前烦躁症(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)^[2]。因PMDD症状较PMS严重,对女性身心、家庭和社会影响较大,已越来越受到国内外学者关注^[3]。随着对PMDD研究的深入,PMDD已被收录在美国《精神障碍诊断与统计手册》第五版^[4]的主要内容当中,这也为PMDD完整的诊断模式打开了一扇大门。笔者就近几年PMDD的发病机制及治疗方法的研究作一综述。

1 PMDD与黄体酮关系

女性月经周期性激素在下丘脑-垂体-性腺轴作用下呈规律性变化。由下丘脑分泌促性腺激素,促性腺激素作用于垂体产生卵泡刺激素和黄体生成素,两者促进卵巢卵泡发育、生成并释放雌激素,先通过正反馈促进黄体生成并产生大量雌激素和黄体酮,再通过负反馈使这两种激素快速减少。PMDD患者体内的神经活性黄体酮代谢物,如四氢孕酮,其受下丘脑-垂体-肾上腺轴作用的影响,正常育龄女性在黄体期时出现血清黄体酮分泌的高峰^[5]。Segebladh等^[6]发现PMDD患者机体中四氢孕酮的含量比正常人要高,而夜间皮质醇的含量则比正常人低。而有研究显示,PMDD患者黄体期黄体酮分泌达到高峰^[7]。由此可见,黄体酮及其代谢物四氢孕酮水平异常可能为PMDD发病机制之一。Ko等^[8]通过行为抑制(behavioral inhibition system, BIS)和行为

激活系统(behavior activation system, BAS)研究厌恶和奖励敏感性刺激的区别,结果显示,PMDD患者经前和卵泡阶段BAS得分与寻求乐趣时的黄体酮水平呈负相关,与月经周期的改变也呈负相关;PMDD患者BIS得分较常人要高,而BIS高分与PMDD患者有抑郁、焦虑和敌意倾向相关。这些结果表明,PMDD女性在月经周期的奖励灵敏度易受黄体酮变化的影响。高慧等^[9]发现黄体期脱氢表雄酮的增加、孕烯醇酮与别孕烯醇酮的降低及脱氢表雄酮/孕烯醇酮比值升高可能是PMDD发病机制之一。Griffiths等^[10]发现使用黄体酮撤退法可有效建立大鼠PMDD模型。Gingnell等^[11]发现PMDD患者卵泡期血清黄体酮浓度与黄体期右侧杏仁核活性呈正相关。Dueñas等^[12]研究发现PMDD患者卵泡期血清黄体酮浓度与双侧杏仁核活性呈正相关,而黄体期血清黄体酮浓度与右杏仁核抑郁性反应得分呈正相关。这表明PMDD抑郁倾向患者黄体酮水平调节与杏仁核活性有密切联系。Schüle等^[13]研究结果显示,四氢孕酮可通过 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、神经再生、髓鞘保护等方面对PMDD患者进行治疗。以上研究证实PMDD与黄体酮关系密切,其中四氢孕酮与PMDD的关系越来越受到国内外学者的重视。

2 PMDD与GABA及其受体的关系

GABA是哺乳动物与成人脑部主要的抑制性神经递质,它参与多种代谢活动^[14]。有研究表明GABA的改变的是PMDD发病机制的关键。田园等^[15]发现PMDD肝气逆证组下丘脑、海马组织GABAAR β 2亚基蛋白分布集中在下丘脑组织边缘,且其mRNA和蛋白表达

▲基金项目:国家自然科学基金(81373528);江苏省镇江市重点研发计划面上项目(SH2015079)

作者简介:张震(1987~),男,在读博士研究生,研究方向:中医脾胃理论与临床研究。

通信作者:纪立金(1964~),男,博士,教授,研究方向:中医脾胃理论与临床研究,电子邮箱:666j@163.com。

水平均显著升高,这说明 PMDD 肝气逆证的发病可能与下丘脑及海马的 GABAAR β 2 亚基的蛋白分布、mRNA 和蛋白表达异常有关。孙世光^[16]研究发现,PMDD 模型大鼠血清可导致原代培养的大鼠海马神经元出现 GABA A 型受体介导的 cl 电流明显异常。Bäckström 等^[17]研究发现,四氢孕酮是 GABA A 型受体的一种强力激动剂,PMDD 抑郁症状可能是由于四氢孕酮介导 GABA A 型受体表达增加引起的。赵斌等^[18]实验研究发现,PMDD 模型组大脑皮层及海马中 GABA A 型受体结合活性显著增加,有可能导致 GABA A 型受体的抑制作用增强,而产生经前烦躁、易怒等症状。Bäckström 等^[19]研究发现,内源性 GABA 的直接作用能使机体产生抑郁型 PMDD 的一些症状。还有研究结果显示,PMDD 模型大鼠脑内 GABA A 型受体表达减少,构型改变,GABA 介导的中枢抑制降低^[20]。

3 PMDD 与 5-羟色胺的关系

大量研究证实,脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)异常会导致患者情绪和行为性症状。Yen 等^[21]通过对 59 名 PMDD 患者和 74 名对照者的评估结果显示,PMDD 患者认知控制和工作记忆下降,5-羟色胺 1 型受体(5-hydroxytryptamine receptor 1,5-HTR1)的 G/G 基因型(rs6295)能减少 5-HT 传递。巢玉彬等^[22]发现,脑内 5-HT 和 5-HTR1A 升高均影响 PMS 肝气逆证发病。Gonda 等^[23]发现,5-羟色胺 2 型受体(5-hydroxytryptamine receptor 2, 5-HTR2)与情绪、情感认知和神经内分泌关系密切,PMDD 患者雌激素浓度升高,而 5-HTR2 受体表达也明显增强,因此,5-HTR2 被认为与 PMDD 的抑郁、焦虑、攻击性等症状有着密切联系。郭智萍等^[24]发现,PMDD 患者脑内 5-HT 功能降低,运用 5-HT 再摄取抑制剂、促 5-HT 释放剂、5-HT 前体、5-HT 受体拮抗剂等药物提高脑内 5-HT 功能均可有效改善 PMDD 症状。Jovanovic 等^[25]分别对患者卵泡期和黄体期的外背侧额叶皮层、眶额皮层、前扣带皮质、杏仁核、海马等脑区中缝背核的 5-HTR1 进行对照研究,发现黄体期 5-HTR1 受体表达高于卵泡期。熊伟坚等^[26]通过动物实验证实,5-HTR1 和 5-羟色胺 3 型受体(5-hydroxytryptamine receptor 3,5-HTR3)均参与调控黄体酮撤退法导致的大鼠 PMDD 抑郁性行为。马晶等^[27]研究发现,脑血沉 5-HTR2 与血小板 5-HTR2 的药理学特性以及基因都非常相近,雌激素能增加五羟色胺转运蛋白(5-hydroxytryptamine transporter,5-HTT)的结合率,5-HTT 在 5-HT 神经传递和女性精神障碍疾病中起重要作用。

4 功能性磁共振成像技术在 PMDD 研究中的应用

Comasco 等^[28]对 16 例 PMDD 患者和 15 例健康对照组患者进行功能性磁共振成像处理,结果显示,PMDD 患者上前扣带和腹内侧前额叶皮层活性降低,提示 PMDD 患者情感障碍与额、扣带回皮层激活有密切联系。Phan 等^[29]运用正电子发射型计算机断层显像和血氧依赖性功能磁共振成像方法研究情绪的功能性神经解剖,把大脑分成 20 个不重叠区域,发现不同的脑区与不同的情感相关。Gingnell 等^[30]采用功能性磁共振成像技术对 14 例 PMDD 患者和 13 例健康对照者的研究发现,PMDD 患者在黄体期对外界刺激反应增强,而在非刺激期,杏仁核和脑岛、前扣带皮层反应减弱,提示 PMDD 患者孕激素敏感性的增强可能影响皮质边缘对情绪的反应。Batra 等^[31]通过功能性核磁共振观察 PMDD 患者发现其内侧前额叶皮层的谷氨酸/磷酸肌酸含量在黄体期要显著低于卵泡期,但尚不能证明该指标具有诊断意义。Baller 等^[32]的研究结果显示,PMDD 患者背外侧前额叶皮层激活的程度异常增加,提示背外侧前额叶皮层功能障碍是 PMDD 患者发病的重要因素,而功能磁共振成像证明了神经生物学研究结果的有效性。Gingnell 等^[33]使用功能性磁共振成像调查 PMDD 患者中央神经系统的活动,结果显示 PMDD 患者前额叶皮层比预期的反应性显著增强,黄体酮水平与情绪诱发呈正相关。Protopopescu 等^[34]采用功能性磁共振成像观察 PMDD 患者与正常对照的对于情绪词汇的脑激活部位,结果发现与正常对照比较,负性刺激可使 PMDD 患者杏仁核反应增强,正性刺激可使其腹侧纹状体反应降低。

5 PMDD 的治疗

目前,PMDD 的治疗主要集中在调节 5-HT 表达、给予抗抑郁药、利用各种避孕孕抑制排卵和荷尔蒙等方式上。选择性 5-HT 再摄取抑制剂是公认的 PMDD 治疗一线药物,其通过维持突触间隙 5-HT 水平发挥作用。其他方式如补钙、圣洁莓、贯叶连翘(圣约翰草)和认知/行为/放松疗法,都是 PMDD 治疗的有效方法^[35]。Poegh 等^[36]研究发现孕激素(屈螺酮、醋酸环丙孕酮、地诺孕素)可以作为 PMDD 治疗的药物,天然或合成的雌激素(雌二醇、炔雌醇)对 PMDD 的治疗作用也非常明显。Rapkin 等^[37]研究发现提高钙的摄入量、多运动、减少压力可以缓解 PMDD 的一些症状,而含血清素的受体激动剂、5-HT 抑制剂仍然是一线治疗药物,如氟西汀和艾司等。Frey 等^[38]通过对 3 例双相情感障碍患者和 PMDD 患者的对照研究发现,避孕药物和情绪稳定剂均可对双

相情感障碍患者和 PMDD 患者产生治疗效果。Sepede 等^[39]研究发现,服用 5-HT 再摄取抑制剂联合拉莫三嗪治疗 PMDD 效果较单服用拉莫三嗪显著提高,提示拉莫三嗪可能是一个有效的治疗方法。Jang 等^[40]通过针灸和中草药治疗 PMDD 效果明显。Steiner 等^[41]研究结果显示,氟西汀、帕罗西汀在 PMDD 患者黄体期给药效果显著。

6 结 论

近年来 PMDD 越来越受到国内外学者的重视,其发病机制、诊断及治疗逐渐成为研究热点,其微观机制的探究也可能为以后的治疗找到新的突破口。PMDD 与 GABA 以及 5-HT 关系的研究一直以来都是国内外学者研究的热点。功能性磁共振成像技术的应用,从影像学的角度探究脑区对 PMDD 发病的影响,为揭示 PMDD 发病机制以及治疗提供可靠依据。

参 考 文 献

[1] Kelderhouse K, Taylor JS. A review of treatment and management modalities for premenstrual dysphoric disorder[J]. Nurs Womens Health, 2013, 17(4): 294 - 305.

[2] Epperson C N, Hantsoo L. Menstruation and Premenstrual Dysphoric Disorder: Its Impact on Mood [M]//Women's Reproductive Mental Health Across the Lifespan. Switzerland: Springer International Publishing, 2014: 49 - 72.

[3] Hartlage SA, Breaux CA, Yonkers KA. Addressing concerns about the inclusion of premenstrual dysphoric disorder in DSM-5[J]. J Clin Psychiatry, 2014, 75(1): 70 - 76.

[4] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [M]. American Psychiatric Publishing, 2013: 4 189 - 4 189.

[5] Brummelte S, Galea LA. Depression during pregnancy and postpartum: contribution of stress and ovarian hormones [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(5): 766 - 776.

[6] Segebladh B, Bannbers E, Moby L, et al. Allopregnanolone serum concentrations and diurnal cortisol secretion in women with premenstrual dysphoric disorder [J]. Arch Womens Ment Health, 2013, 16(2): 131 - 137.

[7] 魏 霞, 张惠云, 乔明琦. 经前平颗粒对经前期综合征肝气逆证患者血清 E2、P 峰值的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2006, 30(3): 198 - 200.

[8] Ko CH, Long CY, Yen CF, et al. Gonadotrophic hormone and reinforcement sensitivity systems in women with premenstrual dysphoric disorder [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 68(11): 785 - 794.

[9] 高 慧, 夏 天, 乔明琦, 等. 神经递质及神经递质与肝气逆证和肝气郁证经前期综合征发病的相关性[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1 503 - 1 507.

[10] Griffiths J, Lovick T. Withdrawal from progesterone increases expression of alpha4, beta1, and delta GABA(A) receptor subunits in neurons in the periaqueductal gray matter in female Wistar rats[J]. J Comp Neurol, 2005, 486(1): 89 - 97.

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

[12] Dueñas JL, Lete I, Bermejo R, et al. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a representative cohort of Spanish women of fertile age [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 156(1): 72 - 77.

[13] Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety [J]. Prog Neurobiol, 2014, 113: 79 - 87.

[14] Sundström I, Ashbrook D, Bäckström T. Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with premenstrual syndrome: a pilot study [J]. Psychoneuroendocrinology, 1997, 22(1): 25 - 38.

[15] 田 园, 张惠云. 自香丹胶囊对经前期综合征肝气逆证大鼠下丘脑 GABA_AR_{β2} 亚基分布及表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(7): 479 - 481.

[16] 孙世光. 白香丹胶囊治疗经前期综合征肝气逆证模型大鼠的药理机制研究—含药血清对原代培养皮层神经元细胞相对活力及 GABA_AR 介导氯离子通道的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2009.

[17] Bäckström T, Bixo M, Johansson M, et al. Allopregnanolone and mood disorders [J]. Prog Neurobiol, 2014, 113: 88 - 94.

[18] 赵 斌, 薛 玲. 经前平颗粒对经前期综合征肝气逆证模型大鼠小同脑区 γ -氨基丁酸 A 受体结合活性的影响[J]. 国际药学研究杂志, 2009, 36(1): 17 - 20.

[19] Bäckström T, Andersson A, Andréé L, et al. Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders [J]. Ann N Y Acad Sci, 2003, 1007: 42 - 53.

[20] 刘文华. 螺旋 CT 中多平面重建技术在诊断细微及隐匿性骨折中的临床应用[J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14(2): 101.

[21] Yen JY, Tu HP, Chen CS, et al. The effect of serotonin 1A receptor polymorphism on the cognitive function of premenstrual dysphoric disorder [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 264(8): 729 - 739.

[22] 巢玉彬, 魏 盛, 乔明琦, 等. 经前期综合征肝气逆, 郁两证大鼠模型血清及小同脑区单胺类神经递质含量分析[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(4): 19 - 22.

[23] Gonda X, Bagdy G. Neurochemical background of the premenstrual syndrome; the role of the serotonergic system [J]. Neuropsychopharmacol Hung, 2004, 6(3): 153 - 162.

[24] 郭智萍, 赵 建, 李石玲, 等. 胫骨下 1/3 螺旋骨折合并后踝隐匿性骨折的影像分析[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(6): 544 - 547.

[25] Jovanovic H, Cerin A, Karlsson P, et al. A PET study of 5-HT_{1A} receptors at different phases of the menstrual cycle in

women with premenstrual dysphoria [J]. Psychiatry Res, 2006, 148(2/3):185-193.

- [26] 熊伟坚,冯少兰,刘静,等. 多层螺旋 CT 齿科扫描技术在口腔颌面外科中的应用 [J]. 实用医学影像杂志, 2010, 11(4):217-218.
- [27] 马晶. 经前期综合征肝气郁证模型大鼠中枢不同脑区 ER α 和 ER β mRNA 表达 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2009.
- [28] Comasco E, Hahn A, Ganger S, et al. Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in premenstrual dysphoric disorder [J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(9):4450-4458.
- [29] Phan KL, Wager T, Taylor SF, et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI [J]. Neuroimage, 2002, 16(2):331-348.
- [30] Gingnell M, Ahlstedt V, Bannbers E, et al. Social stimulation and corticolimbic reactivity in premenstrual dysphoric disorder: a preliminary study [J]. Biol Mood Anxiety Disord, 2014, 4(1):3.
- [31] Batra NA, Seres-Mailo J, Hanstock C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy measurement of brain glutamate levels in premenstrual dysphoric disorder [J]. Biol Psychiatry, 2008, 63(12):1178-1184.
- [32] Baller EB, Wei SM, Kohn PD, et al. Abnormalities of dorsolateral prefrontal function in women with premenstrual dysphoric disorder: a multimodal neuroimaging study [J]. Am J Psychiatry, 2013, 170(3):305-314.
- [33] Gingnell M, Bannbers E, Wikström J, et al. Premenstrual dysphoric disorder and prefrontal reactivity during anticipation

of emotional stimuli [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2013, 23(11):1474-1483.

- [34] Protopopescu X, Tuescher O, Pan H, et al. Toward a functional neuroanatomy of premenstrual dysphoric disorder [J]. J Affect Disord, 2008, 108(1-2):87-94.
- [35] Rapkin AJ, Lewis EI. Treatment of premenstrual dysphoric disorder [J]. Womens Health (Lond), 2013, 9(6):537-556.
- [36] Poegh M, Franzen R, Eder W, et al. Therapeutic gestagens for the treatment of premenstrual dysphoric disorder: U S A, USG987101B1 [P]. 2006-06-17.
- [37] Rapkin AJ, Mikacich JA. Premenstrual dysphoric disorder and severe premenstrual syndrome in adolescents [J]. Paediatr Drugs, 2013, 15(3):191-202.
- [38] Frey BN, Minuzzi L. Comorbid bipolar disorder and premenstrual dysphoric disorder: real patients, unanswered questions [J]. Arch Womens Ment Health, 2013, 16(1):79-81.
- [39] Sepede G, Martinotti G, Gambi F, et al. Lamotrigine augmentation in premenstrual dysphoric disorder: a case report [J]. Clin Neuropharmacol, 2013, 36(1):31-33.
- [40] Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14:11.
- [41] Steiner M, Li T. Luteal phase and symptom-onset dosing of SSRIs/SNRIs in the treatment of premenstrual dysphoria: clinical evidence and rationale [J]. CNS Drugs, 2013, 27(8):583-589.

(收稿日期:2017-01-24 修回日期:2017-04-17)

(上接第 862 页)

层,易脱落;(2)皮层外侧可见数列石细胞排列成环;(3)粉末中可见草酸钙簇晶。这些特征可在生药学上作为羊开口的鉴别指标。

本研究对不同厂家生产的硅胶预制板、不同展开温度(10℃、30℃)、不同展开相对湿度(50%、88%)及不同点样方式(点状、条带状)进行考察,结果均可见特征斑点,薄层层析效果良好,提示本研究确定的薄层色谱法耐用性好。《广西中药材标准 1990 年版》^[6]中记载的羊开口只规定了性状鉴别,难以有效控制药材品质。本研究建立的羊开口(来源于野牡丹科的野牡丹和展毛野牡丹)的性状、显微及薄层色谱鉴别方法简便、特征性强、重现性好,为提高羊开口的质量标准提供了可靠的依据。

此外,2010 版《中华人民共和国药典》附录^[5]及《广西中药材标准 1990 年版》^[6]中的羊开口只记载了野牡丹科植物展毛野牡丹的干燥根,但是在文献记载及广西民间使用上,常将野牡丹科的野牡丹、展毛野牡丹的干燥根以及不带茎叶的粗茎都作为羊开口使用,且两者在临床使用、功能主治基本是一致的^[7]。本研究结果也显

示,野牡丹、展毛野牡丹在性状、根横切面、粉末特征方面类似,且薄层层析鉴定显示两者的色谱斑点相似,提示两者所含化学成分相似。因此将羊开口药材植物来源确定为展毛野牡丹和野牡丹的根及根茎,既反映羊开口药材的历史现状又扩大了药材来源,有利于药材的可持续利用。

参 考 文 献

- [1] 广西壮族自治区中医药研究所. 广西药用植物名录 [M]. 南宁:广西人民出版社,1986:198.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(第 5 册) [M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:681-682.
- [3] 江苏新医学院. 中药大辞典-上册 [M]. 上海:上海人民出版社,1977:150.
- [4] 黄瑞松. 壮药选编 [M]. 南宁:广西科学技术出版社,2015:115-116.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2010 版,一部) [M]. 北京:中国中医药出版社,2010:附录.
- [6] 广西壮族自治区卫生厅. 广西中药材标准:1990 年版 [M]. 南宁:广西科学技术出版社,1992:49.
- [7] 蒋受军,钟小清,吕高荣,等. 羊开口药材的名实考证 [J]. 中草药,2010,41(9):1555-1557.

(收稿日期:2017-02-15 修回日期:2017-05-10)