

# 经前期综合征(经前烦躁症)肝气郁证脑中枢方药机制

高明周, 赵飞, 毕德众, 牟翔宇, 孙文君, 高冬梅\*, 郭英慧  
(山东中医药大学 中医学院, 济南 250355)

**[摘要]** 生活压力的增大及经济、社会环境的复杂多变,导致当今社会焦虑症、抑郁症等情志病症高发。育龄女性高发疾病之一经前期综合征(premenstrual syndrome, PMS)及其重型经前烦躁症(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)对患者造成严重的躯体和心理困扰,干扰人际交往,降低生活质量和幸福指数,严重者甚至会有自杀行为,疾病防治迫在眉睫。相关研究指证诸多生物化学因素参与到PMS(PMDD)的疾病进程之中,同时涉及人格、体质等诸多心理社会等因素,虽有揭示却不够深入,亦阐释不清。近年来,中医药防治情志病疗效显著,获得学界认可。中医认为肝失疏泄是PMS(PMDD)的病机所在,而肝失疏泄所致肝气郁证,以患者抑郁情绪为主,表现为郁郁寡欢、情绪低落、态度消极,被证明与抑郁症等存在共病关联。伴随着机制研究的逐渐深入,脑中枢被认为是其最终机制所在,脑为人身之中枢,在疾病的发生、发展及治疗等方面必然发挥了及其重要的重用,精确化定位脑中枢的异常改变,探明确切的发病机制异常重要。同时,市场上广泛应用的治疗方药通过何种途径发挥作用,是否直达病灶尚不明朗,如何起效阐释不清。但在“精准医学”背景下,通过现代科技手段精准对接脑中枢,对于理清方药机制及药效,精准靶点研发新药,彻底治愈疾病意义重大。

**[关键词]** 脑中枢; 链接特征; 方药; 精准医学; 五羟色胺再摄取抑制

**[中图分类号]** R22; R24; R2-031; R287; R271.115 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)05-0220-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2018050220

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171127.0916.022.html>

**[网络出版时间]** 2017-11-27 9:16

## Mechanism of Drugs in Brain Region of PMDD Liver-Qi Stagnation

GAO Ming-zhou, ZHAO Fei, BI De-zhong, MOU Xiang-yu, SUN Wen-jun, GAO Dong-mei\*, GUO Ying-hui  
(School of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shandong University of TCM, Ji'nan 250355, China)

**[Abstract]** The increasing pressure of life as well as complex and changeable of economic and social environment have led to high incidence of emotional illness, such as social anxiety disorders, depression. Premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PMDD) cause serious physical and psychological distress, disrupt interpersonal communication and reduce quality of life and happiness index. Suicide is also possible in severe cases, so this disease prevention is imminent. Related research proves that many biochemical factors are involved in the PMS (PMDD) disease process, and personality, physical and many other psychological and social factors are also involved although the researches are not deep enough and unclear in mechanism exploration. In recent years, Chinese medicine has achieved remarkable efficacy in the prevention and treatment of emotional diseases, and has been recognized by the academic circles. In traditional Chinese medicine (TCM), stagnation of liver Qi is PMS (PMDD) pathogenesis, caused by liver-Qi depression, characterized by depressive mood, manifested as depression, down in spirits and negative attitude. There is a cohort association with depression. With the gradual deepening of the mechanism research, the brain center is considered to be the

**[收稿日期]** 20170723(002)

**[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)

**[第一作者]** 高明周, 山东中医药大学中医学院 2017 级博士, 从事肝藏象病理生理与情志致病机制研究工作, Tel:0531-89628595, E-mail:gmingzhou@163.com

**[通信作者]** \*高冬梅, 博士, 讲师, 从事肝藏象生理病理及情志致病机制研究工作, Tel:0531-89628595, E-mail:gcy\_112@163.com

ultimate mechanism. The brain is the center of the body, which plays an important role in the occurrence, development and treatment of the disease, and can be used for precise positioning of the brain center abnormalities. Therefore, it is very important to identify the exact pathogenesis. At the same time, the mechanisms of the prescriptions widely used in the market are still not clear, and whether they have reached the lesion is still unknown. However, in the context of 'precision medicine', accurate alignment of the brain center is achieved through the modern scientific and technological means, with great significance in clarifying the drug mechanism and efficacy, developing new drugs with precise targets, and completely curing the disease.

[Key words] brain center; link character; prescription; precision medicine; serotonin reuptake inhibition

经前期综合征 (premenstrual syndrome, PMS) 是高发于育龄女性群体,以经前规律性出现精神、躯体、行为异常,并于经后明显减轻或消失为主要症状的一种疾病,严重类型为经前烦躁症 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD),尤以精神症状为主,全球发病率 3%~8%,另有 13%~18% 育龄女性虽未达到诊断标准,其经前焦虑症状却已严重影响患者工作、生活、学习,妨碍人际交往<sup>[1]</sup>。目前治疗该病的一线西药以 2000 年 The Lancet 确定的氟西汀为主<sup>[2]</sup>,但是 2006 年《中枢神经系统药物》系统评价提示,该类药对 PMDD 虽然比安慰剂有效,但应答率 <60%,同时指出,疾病存在亚型且精确化定位将提高整体疗效<sup>[3]</sup>。国外虽有相关研究尝试对该病进行亚型分类,但未获公认,争议较大,但 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamin, 5-HT) 再摄取抑制剂 (SSRIs) 盐酸舍曲林对于患者易怒、抑郁两大核心情绪症状的改善上已获证实<sup>[4]</sup>。国内乔明琦等<sup>[5]</sup>立论其为肝失疏泄,流行病学调查提供证据划分 PMS 肝气逆、郁两证,其中肝气郁证以抑郁情绪为主,患者经前持续性情绪低落,此抑郁情绪与抑郁症核心症状重叠,具有比肝气逆证更为可怕的后果,其对应疏肝药物,疗效显著。

但研究发现,肝气郁证的发病机制中必然牵扯雌激素等相关激素及受体。主要通过介导单胺类神经递质的转导,参与 HPA 轴活性调节及神经突触可塑性等环节,调节认知功能和抑郁情绪等<sup>[6]</sup>,与孕酮、泌乳素和雌二醇水平变化有关<sup>[7]</sup>。猕猴模型实验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>[8]</sup>。但是具体的中枢机制不明,特别是当前普遍认为的有效药物作用机制也不甚明朗,理清 PMDD 肝气郁证的脑部改变以及相关治疗药物的干预机制,对于促进发病机制研究和多靶点新药研发势在必行。

## 1 诊断标准

国际上一致认为 PMDD 是 PMS 的严重类型,

二者区别仅在于病情的严重程度<sup>[9-10]</sup>。世界范围内适用的 PMS 诊断标准由美国妇产科医师学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 推荐<sup>[11]</sup>,PMDD 诊断标准为精神障碍诊断和统计手册第 4 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-IV, DSM-IV)<sup>[12]</sup>,现在已经发展到 DSM-V<sup>[13]</sup>。PMDD 存在亚型国际上早有讨论<sup>[14-16]</sup>,国内乔明琦团队通过流行病学调查提出中医辨证的 PMDD 肝气逆证和 PMDD 肝气郁证作为 PMDD 的两个证型,现代医学或称之为亚型,并提出相应的 PMS (PMDD) 肝气逆、郁证诊断标准<sup>[17]</sup>。

## 2 常用方药

PMS (PMDD) 是典型的中医情志疾病,目前的治疗主要是以药物缓解症状、调控精神状态。中医认为其病因与肝关系密切,肝失疏泄导致肝气逆、郁两证,而 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,正所谓调肝方药。疏肝之药有舒郁胶囊、白香丹、四逆散、瓜蒌木金散<sup>[18]</sup>、疏肝调经饮加减<sup>[19]</sup>、柴胡疏肝散加减<sup>[20-21]</sup>、逍遥散加减<sup>[22]</sup>等,皆对于肝气郁躯体有明显效果,使用频率较高的单味中药有柴胡、白芍、香附、牡丹皮、当归、川芎等。现代研究发现,单味柴胡具有兴奋与镇静中枢神经系统、抗抑郁的作用<sup>[23]</sup>。而白芍配伍柴胡则具有明显抗抑郁作用,缓解月经不调所致胸胁疼痛<sup>[24]</sup>。香附与茯苓配伍,对中枢神经系统产生明显的抑制作用<sup>[25]</sup>。甘草苷能改善抑郁模型中快感缺乏的症状,具有抗抑郁样作用<sup>[26]</sup>。

## 3 脑中枢机制研究

现阶段 PMDD 研究多囊括在 PMS 下,发病机制研究进展缓慢,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),PET 等技术的成熟打开了洞察大脑的结构和机制的大门。

### 3.1 实验动物研究

3.1.1 脑机制 PMS (PMDD) 动物实验对象以

大鼠为主<sup>[27]</sup>,亦有猕猴,常通过强迫游泳、择时慢性束缚应激等制作 PMDD 肝气郁证动物模型,信度、效度较好。相关系列研究提示下丘脑、海马、大脑皮质与其发病密切<sup>[28-30]</sup>。乔明琦团队<sup>[31-33]</sup>通过猕猴和大鼠模型等动物实验摸索到肝主疏泄的功能定位在脑,其作用途径可能借助于调节机体内的某种活性物质含量而实现。朱德豪<sup>[34]</sup>检测 PMDD 肝气郁证各脑区,认为其产生的机制与 5-HT 等单胺类神经递质以及 GABA<sub>A</sub>R<sub>4</sub> 的基因和蛋白表达变化密切相关。而相关研究<sup>[35]</sup>发现与此一致,肝气郁证模型大鼠下丘脑中肾上腺素(epinephrine, E),多巴胺(dopamine, DA), 5-HT 水平显著升高, NE 含量减少, PMDD 肝气郁证大鼠血浆促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH), 皮质酮(corticosterone, CORT)含量明显增加。提示肝气郁证与下丘脑中 NE, E, DA, 5-HT 关系密切。进一步研究认为 5-HT 对中枢抑制为主, NE 则兴奋为主, 两者分别引起情绪激动、急躁易怒与情绪低沉、抑郁寡欢;脑内 DA 是一种独立的神经递质,在结构和功能上与 NE 有密切联系,在中枢神经系统中主要起着调控情绪的作用<sup>[36]</sup>。另有研究指出 PMDD 肝气郁证大鼠下丘脑阳性细胞表达增加<sup>[37]</sup>。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<sup>[38]</sup>。

**3.1.2 药效机制** 动物实验中常选用中成药或中药方剂与西药氟西汀等作随机对照研究。实验研究显示,海马、额叶、中缝背核等部位存在大量 5-HT<sub>1A</sub> 受体, PMDD 肝气郁证患者外周血中 5-HT, HCY, ACTH 的含量可能偏高,而灌胃柴胡疏肝散,则能使各物质含量趋于基本正常<sup>[39]</sup>。氟西汀主要是通过纠正大鼠脑中枢中 5-HT, DA, NE 等单胺类递质的含量,同时影响血液中的 E<sub>2</sub>, P 的水平而发挥治疗效应。舒郁胶囊也主要是通过纠正大鼠脑中枢中 5-HT, DA, NE 等单胺类递质的含量,以及血液中的 E<sub>2</sub>, P 异常波动变化而发挥与氟西汀相似治疗效应<sup>[40]</sup>。另有研究认为,舒郁胶囊能明显纠正 5-HT<sub>3B</sub> 受体异常表达水平<sup>[41]</sup>,明显抑制 Ca<sup>2+</sup> 信号通路<sup>[42]</sup>,减少 5-HT<sub>3A</sub> 受体表达,下调海马神经元 GABABR2 蛋白表达水平,恢复神经元细胞内 p-CREB 和 cAMP 含量至正常水平,还能增加抑郁大鼠脑内 CaM 和 Ca<sup>+</sup> 的浓度<sup>[43]</sup>,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。高鹏等<sup>[44]</sup>研究 PMS 肝气郁证模型大鼠下丘脑 MAOA 和 MAOB 基因的表达发现,MAOA 基因表达

较对照组高,通过经前舒颗粒干预后其基因表达恢复正常,表明下丘脑 MAOA 基因与 PMS 肝气郁证相关。

另外,王美艳等<sup>[45]</sup>以舒郁胶囊干预,模型大鼠相比正常大鼠海马脑区 MOR 分布排列杂乱且蛋白含量增多,但是给予药物干预后, MOR 蛋白含量基本恢复至正常水平。提示 PMS 肝气郁证的中枢发病机制可能与大鼠海马中 CA1, CA3 区 MOR 高表达有关。宋春红等<sup>[46]</sup>发现,离体培养海马原代神经元,通过 KCl 激活 L 型钙通道, PMS 肝气郁证大鼠下丘脑 CACNA1C 蛋白表达增加, CaMK II 磷酸化水平提高, BDNF 表达减少,提示白芍提取物可能是通过调控细胞内 Cav1.2, 抑制其下游 CaM/CaMK II 信号通路的活化发挥治疗 PMS 肝气郁证的作用。王杰琼等<sup>[47]</sup>发现,舒郁胶囊可通过对下丘脑中 MOR 的拮抗作用而改善 PMS 肝气郁证的症状,另外,下丘脑中 MOR 上调可能是 PMS 肝气郁证的发病机制之一。

### 3.2 临床人群研究

**3.2.1 脑中枢定位** 人群临床研究中,科研人员借助先进的 PET-CT 等现代影像技术发现, 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>[48]</sup>。另有研究通过 CT 脑功能成像首次发现, PMS 肝气郁患者与对照组相比,小脑、中脑、海马、楔叶、杏仁核的葡萄糖代谢出现明显规律性差异,进而提示肝气郁对这些部位有着明显的影响,并提出肝气郁与右脑有关,而右脑与负性情绪关系密切<sup>[49]</sup>。随着乔明琦提出的情志致病获得共识,韩贺云等<sup>[50]</sup>从负性情绪入手,结合 ERPs 技术探讨 PMDD 患者的认知功能的改变,试图辅助 PMDD 中枢发病机制的研究。侯艳娇<sup>[51]</sup>应用核磁技术研究发现, PMS 肝气郁证主要调控脑区额叶、顶叶、枕叶、双侧岛叶、压后扣带皮质。张震<sup>[52]</sup>进一步研究发现, PMS 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,并提出肝主疏泄调畅情志的主要脑区是额叶和小脑。王爱成等<sup>[53]</sup>以影像学为依据,肝气郁结证的脑区定位在左侧额下回(BA47)、扣带回前部、扣带回后部、颞中回(BA21)等相关脑区。在给予外源性刺激时,国外 Canli 等<sup>[54]</sup>研究发现,在给被试呈现高兴的面部表情图片时,被试大脑中杏仁核的激活强度与被试的 E 分呈正相关。Mobbs 等<sup>[55]</sup>研究表明,在被试观看幽默的卡通片所激活的脑区中,眶额叶皮层、腹外侧前额叶皮层和双侧颞叶皮层

的激活强度与被试的 E 分正相关,而双侧杏仁核的激活强度则与 E 分呈负相关。

可见,PMDD 肝气郁证的发病与脑中枢密切相关,主要涉及额叶、杏仁核、海马等脑区,但是研究结果较为分散,需要更精确的方式进行精准化脑区定位。

**3.2.2 药效机制** 临床人群的脑内机制研究因伦理等因素,开展不够深入,多从药物作用后,症状的改善上判断可能的机制。

研究发现,柴胡疏肝散、四君子汤、柴疏四君汤等疏肝中药方剂通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)轴达到治疗疾病的效果<sup>[56]</sup>。另有研究认为 PMDD 与雌激素水平偏高有直接关系<sup>[57]</sup>,同时发现经前时期下丘脑和脑垂体处雌激素浓度偏高会导致中枢神经递质的活性下降,进而异常情志和行为出现<sup>[58]</sup>。除雌激素外,性激素对大脑 GABA-A 受体产生一定影响<sup>[59]</sup>。而通过溴隐亭对于 PMDD 肝气郁患者乳房疼痛的缓解作用,可推断 PMDD 肝气郁的微观机制可能是 DA 及其受体含量下调<sup>[60]</sup>。另外的泌乳素含量在黄体期明显低于月经前期和月经期<sup>[61]</sup>,在黄体期有下降趋势。当然,PMS 患者脑内 5-HT 存在异常,PMDD 肝气郁证患者大脑皮层的关联维数(D2)高于正常人<sup>[62]</sup>。研究证实,人类情绪感知与脑中枢海马关系密切<sup>[63]</sup>,其脑神经的萎缩与死亡,都会导致抑郁程度明显加剧<sup>[64]</sup>。

#### 4 结语

自美国奥巴马政府开展脑计划以来,世界范围内掀起脑研究热潮,针对抑郁症、焦虑症等发病机制脑区探索相继展开。而 PMDD 自 1930 年代首次发现于美国,20 世纪末在国内开展相关研究,机制研究已经相当深入,却渐入瓶颈,许多机制隐约揭示,却不能阐释清楚,但研究指向脑中枢。而借助现代科技手段,乔明琦团队已经初步揭示,PMS(PMDD)的发生、发展与脑中枢的异常改变密不可分,并初步定位于海马、扣带回等相关脑区;中医认为肝失疏泄所致 PMS(PMDD)肝气逆证与肝气郁证,立论调肝方药必然作用靶点聚焦在脑中枢,脑中枢药物反应机制的具体作用机制必然是研究难点所在。伴随着 PMS(PMDD)发病率持续增高,PMS(PMDD)亚型肝气郁证的研究显得十分迫切,而且该病易发年龄为 18~35 岁,涉及女大学生群体,关系国家未来发展,值得强烈关注,深入探究其发病机制和相关药物作用机制,健全肝气郁证标准的相关工作,亟待完成。本文初步总结了 PMDD 肝气郁证相关脑区定位及

方药可能的干预机制及脑区,为临床试验提供一定的理论帮助。

#### [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): 1-23.
- [2] Dimmock P W, Wyatt K M, Jones P W, et al. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review [J]. *The Lancet*, 2000, 356(9236): 1131-1136.
- [3] Halbreich U, O'Brien P S, Eriksson E, et al. Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder? [J]. *CNS Drugs*, 2006, 20(7): 523-547.
- [4] Yonkers K A, Kornstein S G, Gueorguieva R, et al. Symptom-onset dosing of sertraline for the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized clinical trial [J]. *Jama Psychiatry*, 2015, 72(10): 1-8.
- [5] 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.
- [6] 穆晓飞,薛玲. 雌激素及其受体与经前期综合征肝气郁证相关性研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(8): 10-12.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Hantsoo L, Epperson C N. Premenstrual dysphoric disorder: epidemiology and treatment [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17(11): 87.
- [10] Lanzadi S T. Premenstrual dysphoric disorder [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2017, 40(90): 201-216.
- [11] Biletin A P. Premenstrual syndrome clinical management guidelines for obstetrician gynecologists [J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 15(95): 1-9.
- [12] American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association Task Force on DSM-N* [M]. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2000: 138.
- [13] APA Advocacy. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [M]. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013: 142.
- [14] Borrow A P, Cameron N M. Estrogenic mediation of

- serotonergic and neurotrophic systems: implications for female mood disorders [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.05.009.
- [15] Freeman E W, Sammel M D, Lin H, et al. Clinical subtypes of premenstrual syndrome and responses to sertraline treatment[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(6): 1293-1300.
- [16] Ismail K M, Nevatte T, Brien S O, et al. Clinical subtypes of core premenstrual disorders: a delphi survey [J]. *Arch Women's Mental Health*, 2013, 16, (3): 197-201.
- [17] 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 Res Int*, 2017, doi: 10.1155/2017/4595016.
- [18] 王光辉. 经前期紧张综合征治疗五法[J]. *甘肃中医学院学报*, 1997, 14(2): 40-41.
- [19] 朱玉芬. 中医辨证治疗经前期紧张综合征 289 例[J]. *国医论坛*, 1995, 10(2): 20-21.
- [20] 梁香云. 中医治疗经前期紧张综合征 60 例临床疗效观察[J]. *云南中医中药杂志*, 1996, 17(5): 9-10.
- [21] 赵国祥, 孙淑琴, 孙淑清. 经前期紧张症的辨证分型治疗[J]. *中医函授通讯*, 1996, 15(5): 40.
- [22] 叶艺玲. 辨证治疗经前期紧张综合征 48 例[J]. *中国中医药信息杂志*, 1998, 5(4): 33-34.
- [23] 刘佳莉, 苑玉和, 秦海林, 等. 柴胡提取组分抗抑郁作用的研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(6): 624-626.
- [24] 李冉, 高杉, 于春泉. 柴胡和白芍配伍抗抑郁作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(14): 313-316.
- [25] 刘成杉, 张少聪. 香附的现代药理研究进展[J]. *光明中医*, 2009, 24(4): 787-789.
- [26] 赵志宇, 王卫星, 郭洪祝, 等. 甘草苷对抑郁模型大鼠体重及行为学的影响[J]. *中国心理卫生杂志*, 2006, 20(12): 787-790.
- [27] 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, 22(13): 223-228.
- [28] 高杰, 宋春红, 徐凯勇, 等. 经前期综合征肝气郁证大鼠海马雌激素受体  $\alpha$  和  $\beta$  研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(12): 1645-1650.
- [29] 冯玉, 张惠云, 耿燕楠. 经前舒颗粒对经前期综合征肝气郁证大鼠海马和下丘脑 5-羟色胺转运体表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(14): 132-135.
- [30] 冯玉, 张惠云. 经前舒颗粒对经前期综合征肝气郁证大鼠大脑皮层雌激素受体表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(2): 71-73.
- [31] 高冬梅, 乔明琦, 张惠云, 等. 经前期综合征肝气郁证猴模型评价指标[J]. *中医杂志*, 2005, 46(12): 931-933.
- [32] 王海军, 乔明琦, 张惠云. 经前期综合征(PMS)肝气逆证称猴造模及用药血清中性激素检测与分析[J]. *中药药理与临床*, 2006, 22(5): 58-59.
- [33] 张惠云, 乔明琦, 孙丽. 肝气郁证模型大鼠卜氏脑中单胺类神经递质分析[J]. *中医杂志*, 2008, 49(2): 150-152.
- [34] 朱德豪. 强迫游泳应激诱导经前烦躁障碍(PMDD)肝气郁证大鼠模型的制备以及模型大鼠神经递质及其受体的变化[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [35] 宋春红, 高杰, 张惠云, 等. 经前舒颗粒对 PMS 肝气郁证大鼠下丘脑  $ER\alpha$ ,  $ER\beta$  分布与表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(16): 167-171.
- [36] 凭海燕, 叶林, 叶向荣. 肝郁证大鼠中枢神经递质变化的观察[J]. *福建中医药*, 2002, 33(2): 17-18.
- [37] 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.
- [38] 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]. *中国中医基础医学杂志*, 1995, 1(3): 36-38.
- [39] 杜雅薇, 王玉来, 尹岭, 等. 柴胡疏肝散对肝郁证模型大鼠行为学及血液 ACTH、CORT 的影响[J]. *北京中医药大学学报: 中医临床版*, 2010, 17(2): 1-3.
- [40] 侯金良. 择时慢性束缚应激诱导 PMDD 肝气郁证大鼠模型效度估计及舒郁胶囊干预机制初探[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [41] 徐明婧. 舒郁胶囊对抑郁情绪模型大鼠不同脑区 5-HT<sub>3</sub>(3B)受体分布与表达的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [42] 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  $Ca^{2+}$ -CaM 通路的作用[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [43] 李芳, 乔明琦, 葛庆芳, 等. 舒郁胶囊对大鼠海马原代培养神经元  $Ca^{2+}$ -CaM 通路的作用[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(12): 1762-1765.
- [44] 高鹏, 冯玉, 张惠云. 经前舒颗粒对 PMS 肝气郁证模型大鼠下丘脑 MAOA 和 MAOB 表达水平的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(3): 245-248.
- [45] 王美艳, 宋春红, 薛玲. 舒郁胶囊对 PMS 肝气郁证模型大鼠海马  $\mu$  阿片受体分布表达的影响[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(4): 782-787.
- [46] 宋春红, 王杰琼, 李芳, 等. 白芍提取物对 PMS 肝气

- 郁证大鼠下丘脑 Cav1.2 介导的 CaM/CaMK II/BDNF 信号通路的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10):1794-1800.
- [47] 王杰琼, 许莉莉, 张丽娜, 等. 舒郁胶囊对 PMS 肝气郁证模型大鼠下丘脑  $\mu$ -阿片受体的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13):105-108.
- [48] 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.
- [49] 王德敬, 郭晓艳, 林乐军, 等. PET-CT 对肝气郁证经前期综合征患者郁怒症脑功能成像研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(2):232-236.
- [50] 韩贺云, 詹向红, 杨丽萍, 等. 从“情绪”角度探讨经前焦虑性障碍发病机制的研究思路[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4):1166-1168.
- [51] 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.
- [52] 张震. 肝疏泄失常深层机制探索-经前期综合征肝气郁证抑郁情绪与主要脑区相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [53] 王爱成, 王玉来, 尹岭, 等. 肝气郁结证的 PET 影像学研究[J]. 中医研究, 2005, 18(3):24-25.
- [54] Canli T, Sivers H, Whitfield S L, et al. Amygdala response to happy faces as a function of extraversion [J]. *Science*, 2002, 296(5576):2191-2191.
- [55] Mobbs D, Hagan C C, Azim E, et al. Personality predicts activity in reward and emotional regions associated with humor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(45):16502-16506.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Hays J, ockene J K, brunner R L, et al. Effects of estrogen plus progestin on healthrelated quality of life [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(19):1839-1854.
- [59] Mortola J F, Girton L, Fiseher U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin [J]. *J Clin En-docrinol Metab*, 1991, 72(2):252A-252F.
- [60] Halbreich U, O'Brien P M, Eriksson E, et al. Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder [J]. *Cns Drug*, 2006, 20(7):523-547.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Frodl T, Meisenzahl E M, Zetzsche T, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(7):1112-1118.
- [64] Lucassen P J, Muner M B, 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.

[责任编辑 张丰丰]