

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

穆晓飞 薛 玲

经前期综合征(PMS)是影响女性健康的常见疾病,主要涉及女性的躯体、精神、行为3个方面,其临床表现主要有经期情绪低落、兴趣降低、烦躁不安、头痛、乳房胀痛、易疲劳等^[1]。因其严重影响妇女的正常工作、生活与学习(严重影响者约为5%),越来越受到人们的关注^[2]。国内外大量研究表明,PMS临床症状和病因病机复杂。中医基于肝失疏泄病机应用调肝法治疗PMS病证取得较好效果,并且目前绝大多数医家普遍认为肝气郁证是PMS主要证型之一,经前抑郁是PMS肝气郁证主症,其基本病机主要由于肝之疏泄不及造成的,但具体微观作用机制尚未阐明。近年来研究发现,雌激素与情绪调节关系密切,女性情绪的周期变化与体内激素水平的浓度变化有关^[3]。雌激素及其受体通过参与调节不同单胺类神经递质,作用于神经突触及HPA轴等,对于经前抑郁情绪的产生影响。现就雌激素及其受体与PMS肝气郁证相关性做综述如下。

一、PMS肝气郁证发病机制概述

PMS肝气郁证发病机制十分复杂,高慧等^[4]研究认为肝藏血,主疏泄,有调畅情志的作用。肝气逆证和肝气郁证是PMS的主要两个亚型,肝失疏泄太过易造成肝气逆证,而肝气郁证是肝之疏泄不及所致。目前,现代医学认为PMS可能与体内激素水平变化有关。体内激素水平的变化可引起多种神经递质的活性、产生及突触后效应,从而造成一系列身体及精神状况的改变。

PMS肝气郁证以经前抑郁为主症。大量研究表明,PMS患者经前抑郁出现5-HT、去甲肾上腺素和多巴胺活性缺乏,神经突触改变及HPA轴功能亢进,表明单胺类神经递质、神经突触及HPA轴参与了

PMS肝气郁证发病机制^[5]。研究显示,雌激素及其受体可通过参与调节不同单胺类神经递质,作用于神经突触及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,参与情绪的调节,因此雌激素与PMS肝气郁证关系密切。

二、雌激素及其受体与PMS肝气郁证相关性

1. 雌激素及其受体:雌激素是一种类固醇激素,在体内雌激素主要由芳香化酶催化雄激素转化而来的,外周雌激素主要由卵巢、睾丸产生,脑内主要由下丘脑、边缘系统的神经元产生,其主要成分为雌二醇(E_2)^[6]。雌激素主要存在两类经典的核受体 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 。核受体 $ER\alpha$ 主要位于视交叉前,下丘脑中的纹状体末梢床核,脑室周围核区,下丘脑腹内侧核腹外侧区,弓形核等,与生殖调节有关。核受体 $ER\beta$ 主要位于嗅叶、基底前脑、脑皮质、小脑和海马、黑质等,与学习记忆、运动调控有关^[7]。

2. 雌激素及其受体与PMS患者抑郁情绪有关:
(1)雌激素作用于5-HT能系统:5-HT位于大脑边缘系统,主要涉及认知、情绪和学习等功能。PMS病人症状表现为注意力不集中、记忆下降、焦虑、快感缺失,与5-HT在中枢神经系统的调控功能下降有关,通过给予选择性5-HT再摄取抑制剂能有效治疗缓解抑郁情绪,说明5-HT与该病有密切关系^[8]。雌激素作用于5-HT能系统主要通过影响其有关代谢的关键性酶色氨酸羟化酶(TPH)和单胺氧化酶(MAO),来影响其合成与分解。此外,雌激素还可以作用于5-HT受体。大鼠实验显示,雌二醇给药后,大脑皮质和伏隔核内5-HT_{2A}受体的表达增加,而脑区内5-HT_{1A}受体的表达出现降低。由此可推测,雌二醇能够上调突触后5-HT_{2A}受体,下调突触前或突触后5-HT_{1A}受体,从而改善人的抑郁情绪。(2)雌激素作用于去甲肾上腺素能系统:去甲肾上腺素在蓝斑和皮质及其下脑区的神经元内产生,它能够调节应激反应以及蓝斑对部分神经递质信息的整合。去甲肾上腺素的降低会导致抑郁情绪的产生。因此选择性去甲肾上腺素抑制剂也用于抑郁症的治疗用药^[9]。在大

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81173163, 81173151, 81173162);山东省中医药科技发展计划项目(2011-001)

作者单位:250355 济南,山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室

通讯作者:薛玲,教授,硕士生导师,电子信箱:xxueling@163.com

鼠和人类的蓝斑核内,都可检测到 $ER\beta$ - mRNA。雌激素能够促进蓝斑内甲肾上腺素的合成限速酶蓝斑内酪氨酸羟化酶以及多巴胺 - β - 羟化酶的基因表达^[10]。通过这种途径,雌激素可促进去甲肾上腺素的释放来调节抑郁情绪。(3) 雌激素作用于多巴胺系统:多巴胺在影响机体一般行为和精神活动方面发挥着重要作用,它主要通过其相应的膜受体发挥作用。在情志病发病中,雌激素对于多巴胺的转运有着不可小觑的作用,尤其是在女性雌激素波动幅度较大时期^[11]。在重度抑郁患者中,多巴胺能神经传递作用减弱^[12]。雌激素作用于与多巴胺系统调节情绪,主要通过促进多巴胺从杏仁核中释放来实现^[13]。 $ER\alpha$ 是雌二醇多巴胺流出的主要的中间导体,低浓度的雌激素可通过质膜的受体作为内分泌干扰物来改变多巴胺流出模式,多巴胺转运体的转运,从而导致神经性功能的紊乱^[14]。此外, $ER\alpha$ 还可以参与在纹状体多巴胺神经保护作用。(4) 雌激素对于神经突触作用:人类及动物研究表明,抑郁情绪的产生与海马及前额叶皮层的神经萎缩及树突的重组有关^[15]。大量研究证明脑源性神经营养因子(BDNF)对多种类型的神经元具有营养、成熟、分化和增殖作用,能增强突触间的联系,影响神经元的可塑性,并能增强神经递质的合成。Shirayama 等^[16]通过动物研究发现,侧脑室及海马区 BDNF 的急性给药能够改善抑郁大鼠的症状,提示 BDNF 上调也是抗抑郁的机制之一。研究证实,雌激素能够快速提高 BDNF mRNA 的表达,说明了雌激素对于抑郁情绪有调节作用^[17]。(5) 雌激素对于 HPA 轴的影响:HPA 轴在人体的应激反应中发挥核心作用。HPA 轴功能亢进是 PMS 患者经前抑郁的机制之一。当应激信号沿中枢神经达到丘脑下部室旁核时,促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌^[18]。CRH 可以促进垂体前叶合成、分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)。持续高压状态时,糖皮质激素的增多会减少树突、BDNF、神经的产生,从而损伤海马神经元,导致抑郁情绪。有研究^[19]发现,经过 1 个月的雌激素或孕激素治疗,可以显著降低去卵巢猕猴下丘脑室旁核(PVN) CRH mRNA 和蛋白质含量。除了对下丘脑的影响,雌激素对于垂体前叶和肾上腺也有类似作用。说明雌激素可通过调节 HPA 轴,影响 ACTH、皮质醇和去甲肾上腺素的水平,从而改善抑郁、焦虑状况。(6) 其他途径:雌激素除了上述途径对 PMS 肝气郁证患者造成影响外,其他受体的合成及介导雌激素下游的肽类的合成与分泌也会

对其造成间接影响。有研究显示,PMS 患者抑郁情绪及其对压力的异常反应与催乳素(PRL)过度刺激有关。在垂体,雌激素可促进 PRL 合成并调节其分泌。PRL 及其受体广泛分布于身体各部位,其中下丘脑内存在的多巴胺 D_2 受体介导的抑制剂也可以控制 PRL 的分泌,对情绪产生调节作用。

3. 雌激素及其受体与 PMS 肝气郁证发病机制直接相关:雌激素通过多种途径参与抑郁情绪的调节,但也有研究显示,过多的雌激素及其受体表达增加时,也会加重抑郁情绪。课题组前期研究认为 $ER\alpha$, $ER\beta$ mRNA 在海马、下丘脑中表达增加与 PMS 肝气郁证有关。高杰等采用免疫组化 ABC 的方法,研究发现 PMS 肝气郁证模型大鼠下丘脑 VMH 区 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 的表达显著增高,调肝药经前平颗粒可显著改善下丘脑 VMH 区中 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 的表达。因此, ER 表达量的异常与 PMS 肝气郁证的发病机制关系密切。张惠云等研究显示,PMS 肝气郁证模型大鼠中枢及外周中雌激素变化有所不同,模型组较正常组中枢内雌激素水平呈上升趋势,而外周中雌激素水平呈下降趋势。说明雌激素水平变化可能是 PMS 肝气郁证发病机制之一。

三、讨 论

PMS 是育龄妇女的高发疾病,因严重影响女性的工作和生活,其微观机制研究有重要的临床意义。PMS 的产生是多种因素相互作用的结果,并不是单基因单激素调节,而是与多种递质、激素有关。其中雌激素及其受体与 PMS 的相关性就是通过多种途径来体现的,多通过功能模块或网络水平来实现的。正如以上所述,雌激素可通过介导单胺类神经递质的传导,参与神经突触可塑性及 HPA 轴活性调节等环节,继而调节抑郁情绪和认知功能等,参与 PMS 肝气郁证的发病机制。鉴于此,从雌激素及其受体着手,联系其相关的信号通路及涉及的功能模块,乃至调控网络,进行 PMS 肝气郁证发病机制研究,可作为进一步探索 PMS 发病机制的重要途径,还可能为药物治疗及研制提供准确靶点,为情志病症研究提供理论依据。

参考文献

- 1 Cirillo PC, Passos RB, Bevilacqua MC, *et al*. Bipolar disorder and premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder comorbidity: a systematic review[J]. Rev Bras Psiquiatr, 2012, 34(4): 467-479
- 2 乔明琦, 张惠云, 王海军. 愤怒和郁怒与经前期综合征肝气逆证肝气郁证相关性研究[J]. 陕西中医, 2006, 27(11): 1359-1361
- 3 Spencer JL, Waters EM, Romeo RD, *et al*. Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function[J]. Front Neuroen-

- docrinol, 2008, 29(2): 219-237
- 4 高慧,夏天,乔明琦,等. 愤怒及郁怒与经前期综合征发病的相关性研究概述[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(4): 667-669
 - 5 程工倪. KYY01 治疗抑郁症的药效学研究和机理探讨[D]. 北京中医药大学, 2009
 - 6 张东梅,边晨,邓其跃,等. 脑雌激素研究新进展[J]. 2010, 41(4): 310-312
 - 7 田园. 经前期综合征肝气郁证模型大鼠不同脑区 ER α 、ER β 的分布与表达[D]. 山东中医药大学, 2010
 - 8 Zukov I, Ptáček R, Raboch J, *et al.* Premenstrual dysphoric disorder - review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy[J]. Prague Med Rep [J], 2010, 111(1): 12-24
 - 9 Osterlund MK. Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(10): 1136-1144
 - 10 Serova L, Rivkin M, Nakashima A, *et al.* Estradiol stimulates gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat locus coeruleus[J]. Neuroendocrinology, 2002, 75(3): 193-200
 - 11 Alyea RA, Watson CS. Differential regulation of dopamine transporter function and location by low concentrations of environmental estrogens and 17 β -estradiol[J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(5): 778-783
 - 12 Dunlop BW, Nemeroff C B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(3): 327-337
 - 13 Liu B, Xie J. Increased dopamine release in vivo by estradiol benzoate from the central amygdaloid nucleus of Parkinson's disease model rats [J]. J. Neurochem, 2004, 90(3): 654-658
 - 14 Saux ML, Paolo TD. Influence of oestrogenic compounds on monoamine transporters in rat striatum [J]. Neuroendocrinol, 2006, 18(1): 25-32
 - 15 Banasr M, Valentine GW, Li XY, *et al.* Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat[J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(5): 496-504
 - 16 Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression[J]. J. Neurosci, 2002, 22(8): 3251-3261
 - 17 Herrick SP, Waters EM, Drake CT, *et al.* Extranuclear estrogen receptor beta immunoreactivity is on doublecortin - containing cells in the adult and neonatal rat dentate gyrus[J]. Brain Res, 2006, 1121(1): 46-58
 - 18 路翠燕,潘芳. 应激反应中 HPA 轴的中枢调控和免疫调节[J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(3): 353-355
 - 19 Bethea CL, Centeno ML. Ovarian steroid treatment decreases corticotropin - releasing hormone (CRH) mRNA and protein in the hypothalamic paraventricular nucleus of ovariectomized monkeys[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(3): 546-556

(收稿日期:2013-04-01)

(修回日期:2013-04-17)

妊娠期高血压疾病的预测

张彩虹 徐明娟

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDPC)是妊娠期特有的疾病,我国发生率 9.4%~10.4%,国外发生率 7%~12%。该病严重威胁母婴安全,是严重的妊娠并发症之一。其预测性诊断对妊娠期健康有重要意义,现将近年来对该病预测方法的研究进展综述如下。

一、发病的高危因素

1. 流行病学结果:据徐登可等^[1] 800 例流行病学调查结果显示,妊娠高血压疾病的危险因素有:脉搏波波形系数、心脏指数、血管外周阻力、年龄(≥ 35 岁)、体重指数($\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$)、多胎、自然流产史、糖尿

病家族史等。高血压疾病的家族史、妊娠高血压疾病家族史、文化程度、吸烟、饮食习惯、工作性质对妊娠期高血压疾病的发生也密切相关^[2]。

2. 心理社会因素:20 世纪 30 年代心身医学的创始人 Alexander 发现社会心理因素可导致血压升高,心理社会因素与妊娠期高血压疾病的发生关系日渐受到关注^[2]。刘辉等^[3] 研究证实孕期焦虑情绪、紧张性的生活事件、A 型行为者与高血压的发病密切相关。对有抑郁倾向的孕妇给予心理社会的干预治疗能减少妊娠高血压疾病的发生^[4]。故孕期不仅需要良好的生活环境、营养、还要保持良好的情绪。

二、血液生化指标

1. 胎盘功能相关的生化指标:胎盘缺血、缺氧学说是多数学者认为目前妊娠期高血压较为合理的发

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170586);上海市教育委员会科研创新项目

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院妇产科

通讯作者:徐明娟,电子信箱:mingjuanxu68@yahoo.com