

白香丹胶囊治疗 PMS 肝气逆证作用机制研究进展

张海红 张惠云

经前期综合征 (premenstrual syndrome, PMS), 是指一组反复发生在月经周期的黄体期, 影响妇女日常生活和工作, 涉及躯体、情感和行为方面的证候群, 约有 90% 的育龄妇女至少有一种 PMS 症状。国际研究主要集中在其亚型经前烦躁症 (premenstrual dysphoric disorders, PMDD), 被认为是 PMS 的严重亚型。中医认为其临床症状复杂, 辨证分型较多。乔明琦等^[1]对山东地区女性进行“分层抽样”流行病学调查, 发现该病证候呈规律性分布, 肝气逆证占 PMS 的 58.9%, 是其最主要的证候亚型。近年研究发现其病因可能是产生于黄体的雌二醇、孕酮和或它们的代谢产物周期性改变, 通过神经递质的介导 (包括内啡肽、5-羟色胺, 甚至还有 γ -氨基丁酸、肾上腺素能神经系统递质) 而影响脑内某些区域功能, 形成神经内分泌障碍, 产生一系列症状^[2]。

白香丹胶囊是根据国内第 1 个针对 PMS 肝气逆证的中药复方新药—经前平颗粒精简而成的, 具有疏肝理气、除胀止痛之效, 由白芍、香附、丹皮等主要药效组分芍药苷 (paeoniflorin)、香附挥发油 (以香附酮 cyperone 为主要代表性成分) 和丹皮酚 (paeonol) 等配伍组成。现将白香丹胶囊治疗 PMS 肝气逆证的作用机制研究做如下综述。

一、神经递质及其受体

1. 氨基酸类

(1) γ -氨基丁酸及其受体: γ -氨基丁酸 (γ -amino butyric acid, GABA) 是哺乳动物中枢神经系统中最重要的抑制性神经递质, 超过 1/3 的大脑中枢突触都是以 GABA 为递质。临床和动物实验表明, 突触前或后 GABA 能传输功能障碍可能是焦虑和情绪紊乱的原因。当人体缺乏 GABA 时, 会产生焦虑、不安、

忧虑、疲乏等一系列的不良情绪。Epperson 等^[3]发现, 经前烦躁不安 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD) 患者皮质内 GABA 紊乱, 从卵泡期到黄体中晚期大脑皮质 GABA 水平不但没有随月经周期发生周期性降低, 反而出现了升高的过程。

GABAARs 做为脑内调节神经抑制的主要受体, 是由 8 个亚基族共 21 种亚基 (α_{1-6} 、 β_{1-4} 、 γ_{1-4} 、 δ 、 ϵ 、 ρ_{1-3} 、 θ 、 π) 组成的异质性多亚基受体^[4], 编码 α_2 、 α_3 、 α_4 、 α_6 、 β_1 、 γ_1 和 γ_2 7 种亚基的基因与动物的焦虑性行为有关。李瑞芝等^[5]也证实 β_2 、 β_3 亚型 GABAAR 受体的别构调节剂在动物模型以及临床试验中都表现出抗焦虑作用。强迫游泳实验小鼠的不动和人的情绪障碍敏感性可能与含有 γ_2 亚基的 GABAAR 基因簇有关。Earnheart 等^[6]发现, 杂合子 γ_2 基因敲除小鼠在测试中行为绝望, GABA 能功能降低。研究显示, 白香丹胶囊含药血清可提高大鼠离体皮质神经元细胞相对活力及 GABAAR 活性, 具有抗焦虑样作用^[7]。王杰琼^[8]采用半定量 RT-PCR 基因扩增技术对 PMS 肝气逆证模型大鼠不同脑区 (边缘叶、下丘脑、额叶皮质和海马) GABAAR β_2 亚基 mRNA 表达变化进行检测, 发现各脑区 GABAAR β_2 亚基 mRNA 表达量显著升高, 给予白香丹胶囊治疗后, 各脑区 GABAAR β_2 亚基 mRNA 表达量显著降低。

近年来, GABAB 受体逐渐成为研究情感障碍疾病的焦点。研究表明, 多种精神障碍类疾病, 如焦虑症、抑郁症等, 均和大脑 GABAB 受体的水平异常和功能紊乱密切相关。蔡洪信等^[9]采用免疫组化法对焦虑情绪模型大鼠额区皮质 GABABR1、GABABR2 水平进行检测发现二者的表达降低, 白香丹胶囊干预后能够恢复其表达和功能。在愤怒情绪模型大鼠中, 海马神经元 GABABR1、GABABR2 表达降低, 对神经元兴奋性的抑制作用降低, 白香丹胶囊能够明显增加海马神经元 GABABR1、GABABR2 的表达, 从而发挥对神经元兴奋性的抑制作用^[10]。由此推测 GABAB 受体与焦虑、愤怒情绪的调节有关, 也可能是白香丹胶囊平肝理气、抗焦虑、缓解愤怒情绪的作用靶点。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81173163, 81173151, 81173162)

作者单位: 250355 济南, 山东中医药大学、山东省中医药基础研究中心重点实验室

通讯作者: 张惠云, 教授, 博士生导师, 电子邮箱: zhuaiyun@163.com

之一。

(2)谷氨酸及其受体:谷氨酸(Glu)作为中枢神经系统最重要的兴奋性神经递质,在谷氨酸脱羧酶(GAD)的作用下脱羧形成GABA,GABA经过三羧酸循环又可生成Glu,两者的稳态平衡对维持脑功能至关重要,二者的比值反应了一定的功能状态^[11]。许多学者认为,神经递质通过这种微妙的兴奋/抑制平衡来维持自身的稳态,如这个平衡失调,就可能会引起焦虑、抑郁、双相情感障碍等精神类疾病。冯玉等^[12]发现,PMS肝气逆证大鼠下丘脑GABA和Glu含量均显著降低,而且GABA和Glu的比值降低,使平衡偏向于Glu,倾向中枢兴奋,引起焦虑。白香丹胶囊可以通过增加GABA的含量来调节两种氨基酸递质水平,使其基本保持平衡。

2. 5-羟色胺及其受体:在PMDD病理,生理机制中5-羟色胺(5-HT)是一种重要的神经递质^[13],主要体现在如下几个方面:①通过一些5-HT释放剂、5-HT前体物质和5-HT受体激动剂来提高5-HT水平,可有效缓解PMS症状;②5-HT前体物质色氨酸不足或给予5-HT受体拮抗剂均会引发PMS相关症状;③大量的临床数据表明,PMS患者5-HT传递异常,这也是PMDD与焦虑症和抑郁症的常见并发症的原因之一。5-HT再摄取选择性抑制剂(SSRIs)是临床上治疗PMDD的一线药物。研究发现^[14],SSRIs氟西汀能显著改善经前期全身不适症状,且该药对减轻患者的情感症状比减轻身体症状更有效。有研究发现,敲除5-HT_{1A}R的小鼠表现出焦虑样行为。在海马和纹状体组织特异性表达5-HT_{1A}R可以改善小鼠5-HT_{1A}R敲除导致的焦虑样行为,产生这一效应的机制可能是5-HT_{1A}R可能通过神经元型一氧化氮合酶-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(nNOS-CREB)通路,进而通过调节海马结构可塑性影响焦虑行为^[15]。胡言光等^[16]通过采用MTT法、免疫荧光技术结合激光共聚焦显微镜发现白香丹胶囊含药血清可显著上调体外培养的胚胎大鼠皮层神经元的活力,显著提高5-HT_{1A}R的蛋白表达水平,并且呈现出一定的剂量-效应关系。5-HT受体的另一种亚型5-HT_{2C}可明显调节情绪,摄食和生殖行为。柳新等^[17]发现在愤怒情绪大鼠模型海马中,5-HT_{2C}的mRNA蛋白表达水平均较正常组升高,说明该受体基因与愤怒情绪、易激惹、攻击性行为密切相关。给予白香丹胶囊治疗后,可明显改变该受体基因蛋白表达水平,并改变其下游信号转导通

路中第二信使IP₃的含量,并能有效改善愤怒情绪模型大鼠易激惹状态。

二、类固醇类激素

雌激素通过调节大脑中神经递质受体系统对情绪、精神状态、记忆、行为产生深远影响^[18]。别孕烷醇酮(allpoe-rngnoafne,AP)和孕烷醇酮(perngnoafne,PE)是孕酮中枢神经系统的两个中间代谢产物,其中,别孕烷醇酮能够增强GABAAR功能并具有抗焦虑作用,孕烷醇酮可能为GABAAR抑制剂,可促使焦虑。PMS患者黄体期主要分泌的是孕烷醇酮而不是别孕烷醇酮。这样,孕酮的代谢异常及其代谢产物与GABAAR复合物的相互作用参与了PMS的发生^[19]。研究发现,SSRIs通过降低位于5-HT神经终端突触前膜上的5-HT自身受体敏感性来增加神经冲动释放的5-HT量,同时,对生成孕酮代谢产物的酶类有极大的影响。

多年来激素病因学说主要集中在雌激素(estradiol,E₂)、孕激素、雌激素/孕激素比值、催乳素(prolactin,PRL)等方面。PMS患者在月经周期末期雌二醇血药浓度急剧下降。孕酮(P)可以促进GABA_A受体功能,加强神经元抑制,引起镇静、抗焦虑、遗忘和精神运动性损害。Fink等认为雌激素能够显著增加纹状体中的DA₂,也能够刺激前额叶、扣带回、伏隔核和初级嗅皮质中5-HT_{2A}结合位点的密度增加。王海苹等^[20]发现白香丹胶囊可明显降低PMS肝气逆证模型猕猴愤怒因子积分,增加血清中P与E₂含量,降低血清泌乳素(PRL)含量。高慧等^[21]采用酶联免疫吸附法(ELISA)和HPLC-MS分别检测PMS肝气逆证患者卵泡期血清性激素水平和血浆神经甾体水平,发现黄体期睾酮/别孕烯醇酮、睾酮/孕烯醇酮、脱氢表雄酮/别孕烯醇酮、脱氢表雄酮/孕烯醇酮的比值均显著升高,推测这可能是PMS肝气逆证患者愤怒的生物学因素之一。赵启韬等^[22]研究证实,白香丹胶囊可显著上调PMS肝气逆证模型大鼠下丘脑ER- α 、PR的蛋白表达水平,恢复其中PR阳性细胞正常分布模式,提示中药白香丹胶囊不仅通过影响外周血中的类固醇激素水平,还通过影响神经中枢相关脑区类固醇激素受体基因蛋白水平表达量、分布模式而发挥疗效。

三、展 望

PMS的产生是多种因素复杂作用的结果,与中枢神经递质或激素功能紊乱密切相关。近年来,我们对PMS肝气逆证的发病机制开展了广泛的实验研

究,发现中枢不同脑区 GABAAR β_2 亚基 mRNA 表达量升高, GABABR1、GABABR2 表达降低, GABA 和 Glu 的比值降低, 5 - HTR2C 的 mRNA 蛋白表达水平升高、体内激素代谢异常等与其发病机制有密切关系。这些发现为揭示 PMS 的发病机制提供了科学依据,同时为指导临床用药提供了可靠的药理学依据,使中药治疗 PMS 肝气逆症更具有科学性、靶向性。

白香丹胶囊通过调节上述递质受体亚基的表达和功能,纠正性激素的周期性变化失调,调整机体内环境的神经内分泌平衡来发挥治疗作用,各个环节协同作用,有效缓解经前情绪激动、烦躁易怒、乳房胀痛等 PMS 肝气逆症主症,不但说明白香丹胶囊通过多组分、多靶点、多层次发挥治疗作用的部分作用机制,为防治 PMS 新药临床应用提供一定的药理学基础,同时也为筛选作用靶点明确的中药新药作出了有益的探索。目前还需要进一步在临床上采取大样本、多中心随机双盲对照研究,扩大临床验证范围,探讨防治规律,解决 PMS 肝气逆症患者生理和情感方面的不适症状,提高 PMS 患者的生活质量。

参考文献

- 1 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,1997,3:31 - 33,64
- 2 王宏伟,田斌斌,唐静,等. 星状神经节阻滞治疗经前期综合征疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(2):182 - 183
- 3 Epperson CN, Haga K, Mason GF, *et al.* Cortical gamma - aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. Arch Gen Psychiatry, 2002, 59(9): 851 - 858
- 4 Olsen RW, Sieghart W. GABA_A receptor: subtypes provide diversity of function and pharmacology [J]. Neuropharmacology, 2009, 56(1): 141 - 148
- 5 李瑞芝,郭建友,李昌煜,等. 焦虑症 γ - 氨基丁酸受体机制与药物干预研究进展[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(9): 1135 - 1138
- 6 Earnheart J C, Schweizer C, Crestani F, *et al.* GABAergic control of adult hippocampal neurogenesis in relation to behavior indicative of trait anxiety and depression states[J]. Neurosci, 2007, 27: 3845 - 3854
- 7 孙世光,乔明琦,张惠云,等. 白香丹胶囊对 PMS 大鼠皮层神经元细胞相对活力及 GABAAR 介导氯离子通道的影响[J]. 中国中医

- 药杂志, 2011, 36(11): 1508 - 1511
- 8 王杰琼. 经前期综合征肝气逆证模型大鼠中枢不同脑区 GABA_A 受体 β_2 亚基 mRNA 表达[D]. 济南: 山东中医药大学, 2005
- 9 蔡洪信, 许莉莉, 殷慧敏, 等. 白香丹胶囊对焦虑情绪模型大鼠额区皮层 γ - 氨基丁酸 B 受体和腺苷酸环化酶表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 153 - 156
- 10 蔡洪信, 许莉莉, 田溪, 等. 白香丹胶囊对愤怒情绪模型大鼠海马 GABABR 和腺苷酸环化酶表达的影响[J]. 中成药, 2012, 34(6): 1007 - 1010
- 11 Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implication for schizophrenia and its treatment[J]. Pharmacol Ther, 2003, 97(2): 153 - 179
- 12 冯玉, 张慧云. 白香丹胶囊对经前期综合征肝气逆证模型大鼠下丘脑 γ - 氨基丁酸和谷氨酸的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(2): 166 - 167
- 13 Kimberly A Y, Shaughn O'Brien PM, Elias E. Premenstrual syndrome[J]. Lancet, 2008, 371: 1200 - 1210
- 14 付长红, 史平军. 经前期综合症的治疗[J]. 中华全医学, 2012, 10(2): 286 - 287
- 15 张晶. 5 - HT_{1A} 受体调节焦虑行为的分子和细胞机制[D]. 南京: 南京医科大学, 2012
- 16 胡言光, 薛玲. 白香丹胶囊对体外培养大鼠皮层神经元 5 - 羟色胺 1A 受体表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 151 - 153
- 17 柳新, 薛玲, 高杰, 等. 白香丹含药血清对大鼠海马神经元中 5 - 羟色胺 2 C 受体的表达及其下游信号通路中 I P₃ 的影响[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(7): 1019 - 1023
- 18 Mize AL, Alper RH. Acute and long - term effects of 17 β estradiol on G (i/o) coupled neurotransmitter receptor function in the female rat brain as assessed by agoniststimulated[³⁵S] GTP gammaS binding [J]. Brain Res, 2000, 859(2): 326 - 333
- 19 季雷娟. 经前安片治疗经前期综合征(肝郁气滞)的临床观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2005
- 20 王海苹, 魏盛, 宗建成, 等. 白香丹胶囊对经前期综合征肝气逆证模型猕猴表情行为及性激素的影响[J]. 中成药, 2010, 32(5): 732 - 735
- 21 高慧, 夏天, 乔明琦, 等. 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): 1503 - 1507
- 22 赵启韬, 郑春梅, 张惠云, 等. 白香丹上调经前期综合征肝气逆证大鼠下丘脑神经类固醇受体的表达[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 66 - 68

(收稿日期: 2013 - 04 - 07)

(修回日期: 2013 - 04 - 23)