

PMS/PMDD 发病机制研究进展

李亚琼 胡明会 魏盛 乔明琦

摘要 大部分适龄的女性在月经前都会有一些症状,表现出一些行为和感情的变化,例如反应迟钝,突然心情抑郁、烦躁,情绪低落等,这些症状在某种程度上影响到家庭、朋友和同事之间的关系。对于这种状况,普遍认为是经前综合征 (premenstrual syndrome, PMS) 或者较严重的经前综合征,即经前烦躁症 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD),但是目前其发病机制尚不明确。本篇综述主要从卵巢激素学说、中枢神经递质学说、自主神经系统学说、其他生理学说、遗传学说、心理和社会学说这几个方面讨论了 PMS/PMDD 的发病机制,探讨其可能有效的发病机制,为下一步深入研究提供参考,从而有利于提高临床诊断率和治疗率。

关键词 经前期综合征 经前烦躁症 发病机制

中图分类号 R271.11

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.042

女性规律的月经周期反应了生殖系统的正常。然而,据报道 90% 的育龄女性在月经期的前几天表现出不同严重程度的一个或者多个心理社会症状,这种症状被认为经前期综合征 (premenstrual syndrome, PMS),即不和谐的身心状况^[1]。美国精神病学会 (American Psychiatric Association, APA) 最初将严重的 PMS 类型定义为黄体晚期焦躁不安,后来定义为经前烦躁症 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD)^[2,3]。相比较而言,PMDD 在精神和躯体症状上表现更为严重,但这些症状大部分是以主观感受为主。患者在进行描述时,很大程度上受到个人性格、观念以及对疼痛的容忍度和症状的严重程度感知不一样,在一定程度上降低了患者生活质量^[8]。但其发病机制目前尚不明确,经过文献整理,将近年来对 PMDD 发病机制的研究进行了总结,来合理科学的认识 PMDD。

一、PMS/PMDD 的诊断

对于 PMS/PMDD 的诊断,国际上以美国精神病学协会 (American Psychiatric Association, APA)^[3] 在精神疾病诊断与统计手册第 5 版 DSM-V 为标准,通过症状严重程度每日报告 (daily record of severity of

problems, DRSP) 进行诊断,时间要求为不少于两个月经周期,且需要至少 5 个指定症状符合标准。首要症状在情感上感到抑郁、无端发火、焦虑、易怒;在身体方面,乳房胀痛、头痛、小腹胀痛、四肢肿胀;在社会方面、经济和人际关系之间出现问题。诊断要点为患者自述自己在之前 3 个月经期来潮的前 5 天至少有以下 1 条情感和躯体症状,且在行经后 4 天内症状缓解。而美国国家智力健康研究所 (US NIMH) 诊断 PMS/PMDD 患者是依据其症状在黄体晚期的阶段 (月经前 1 周) 比在卵泡期 (月经期的第 5~10 天) 期的症状强度增加 30% 为标准^[4]。

2016 年国际经前期失调社会组织 (International Society for Premenstrual Disorders, ISPMD) 第 4 次会议明确指其诊断标准应通过 2 个月 DRSP 记录报告显示症状在月经前期和月经前缓解^[4]。

二、PMS/PMDD 发病机制

1. 卵巢激素学说:女性月经周期分为卵泡期、排卵期、黄体期及月经期,因为女性生理周期会伴随排卵前后激素水平的改变,其调节是一个十分复杂的过程。下丘脑分泌促性腺释放激素,通过垂体促性腺激素的分泌,调控卵巢功能。同时,卵巢分泌的性激素对下丘脑-垂体又有反馈调节作用,三者互相调节、相互影响,形成一个完整而协调的神经内分泌系统,即下丘脑-垂体-卵巢轴。脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 是下丘脑垂体肾上腺轴中一个重要的内分泌因子,它及其硫化物 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) 是体内重要的神经甾体,其功能包括促进神经发育,调节神经功能及突触可塑性,

基金项目:国家科技重大专项基金 (重大新药创制) 资助项目 (SQ2017ZX091064)

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 (李亚琼、胡明会、魏盛、乔明琦),脑行为分析实验室 (胡明会、魏盛)

通讯作者:乔明琦,教授,泰山学者,博士生导师,电子信箱:qmingqi@163.com

与情绪、攻击行为、性行为、月经周期、学习记忆和睡眠、个体性格、食欲等密切相关。因此 Takeda 等^[5,6]认为 PMS/PMDD 的产生很有可能是因为女性生理周期内卵巢分泌激素波动造成的,同时,症状会在排卵结束后显著减退。Cronje 等^[7,8]通过研究表明在卵巢摘除后或者给予排卵抑制剂治疗后 PMS/PMDD 症状也完全消失。

在黄体后期,孕酮水平的下降可能会引起经前期的症状,但是一些女性在排卵期和黄体早期也会有这些症状。由于 PMS 症状与月经周期中黄体期孕酮的撤退变化平行,故可以认为黄体期孕酮下降或雌/孕激素比值(E_2/P)变化可引起 PMS/PMDD。

2. 中枢神经递质学说:性激素是通过下丘脑-垂体-性腺的三级作用机制产生及调节的,同时下丘脑又与情绪的激活及加工有关,雌激素影响情绪的机制最可能的解释是雌激素作用于脑的神经递质,进而对情绪的激活与加工产生影响。

李学智^[9]研究发现 PMS 猕猴和 PMS 大鼠下丘脑内雌激素受体表达呈现下调而孕酮受体表达出现上调,可能对雌性激素与下丘脑内别的激素和递质彼此的作用起到了弱化作用,涉及五羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)等与精神活动密切相关的调控系统。大脑神经递质 5-HT 明显地参与情绪和焦虑的调节,以及调节食欲、睡眠、等生理现象的重要中枢神经递质,故还有一种假说,PMDD 是由于中枢 5-HT 能神经异常导致。如在啮齿动物和非人灵长类动物的研究中所示,性腺激素可能通过 5-HT 在传输过程中对它的影响使其行为发生改变^[10-13]。在 PMS/PMDD 中发现血清素传递异常正电子成像术研究显示出在 PMS/PMDD 主要症状的恶化与脑血清素受限预兆之间表现出巨大的反比关系。

GABA 是大脑中主要的抑制性神经递质,与大脑的各项生理活动有关,尤其是情绪调节和认知功能方面,类似苯二氮草类和巴比妥酸盐的受体。卵巢内孕酮的代谢和大脑形成有效的神经活性类固醇:3 α 羟基-5 α -孕烷-20-one(四氢孕酮)和 3 α 羟基-5 β -孕烷-20-one(四氢孕酮),是脑中的 GABA^[14]神经递质系统的阳性变构调节剂。Locci 等^[15]研究发现四氢孕酮约束着 GABA 受体,由此而产生出抗焦虑和抗惊厥的效果。Timby 等^[16]研究表明对四氢孕酮的敏感度降低和改变 GABA 能量的转输,能够导致各种各样的 PMS 情绪症状,例如焦虑、易怒、抑郁等。

研究报道排卵前后 β -内啡肽水平的差异与

PMDD 密切相关^[17]。还有 Batra 等^[18]指出,PMDD 的女性对谷氨酸兴奋性神经递质的周期变化的敏感度提高。另有 Cubeddu 等^[19]指出,月经周期中脑源性神经营养因子(BDNF)在血浆中的水平与 PMDD 发病具有极大的相关性,BDNF 可能通过影响血液中的激素含量而发挥作用,也可能通过调节相应生理功能而产生相关症状。

上述关于中枢神经递质学说的研究,考虑到情绪和行为症状作为 PMS/PMDD 的标记,5-HT 在性驱动行为中调节的作用,5-HT 可能涉及 PMS/PMDD 的病理生理学。但是,目前最新研究表明,虽然 5-HT 抗抑郁积极的影响着 PMS/PMDD,但是并不是所有的患者都对治疗有所反应^[20]。关于体内四氢孕酮对 GABA 受体的约束,还需对 GABA 受体某个具体亚基对 PMS/PMDD 致病因素变化的机制进行更深入的研究。国际妇产科学界试图通过探讨患者及正常受试者脑区不同脑区对体内波动变化的四氢孕酮敏感度不同来解释 PMS/PMDD 发病机制,这可能是今后探索机制的有效切入点,值得进一步关注^[21]。而对其他中枢神经递质学说的研究,也值得进一步的探索彼此之间对病症表现是否具有相关性。

3. 自主神经系统学说:在自主神经系统方面,有研究通过对正常组、PMS、PMDD 组心率变化的光谱功率比较发现,正常组在月经周期中心率参数的表现并没有区别性的变化^[22]。然而,代表整体自主神经系统活动与反应副交感神经活动的 PMS 组高频功率的总功率值明显降低。当 PMDD 组与其他两组不管在月经周期的哪个阶段比较时,心率波动和功率谱所有的成分一样都表现为显著的减少。这项研究表明 PMS 女性黄体晚期的症状与在卵泡期比较副交感神经系统活动减少。还有 Grrishma 等^[23]研究表明,PMDD 的女性经前期的症状更加严重时,自主神经系统的两支生理功能在整个月经周期中可能会更加低落。虽然这些研究在实验设计和方案上不同,但是所有 PMS/PMDD 女性的心率变异性功率谱率分析的研究结果都发现了自主神经系统的调节改变迹象,都表明自主神经系统与 PMDD 的发病与否具有极大关联。

4. 其他生理学说:PMDD 患者在经前期会有乳房胀痛、头痛、四肢肿胀、肌肉疼痛等躯体症状,关于这些症状,可能是患者在经前期由于其精神状态对身体不适的耐受程度降低,也有可能是在黄体晚期体内激素水平的波动作用于外周组织而引起的^[24]。研究认

为, PMS/PMDD 女性经前期肿胀是因为在黄体后期血浆调节激素增加和体液分布紊乱所致。还有研究表明体内钙离子和维生素 D 在月经周期内的代谢变化可能与 PMS 发病有关^[25]。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 在生物体内作为重要的信号转导系统之一, 在多种生理病理过程当中参与介导了细胞生长、发育、分裂和分化等作用。其两条主要的信号通路 JNK 和 p38 途径介导的细胞凋亡在调节炎性反应应激, 反应神经系统进行性病变细胞增殖和细胞凋亡中发挥重要作用。郭英慧等^[26] 通过结合前期工作发现, MAPK 信号通路中 JNK 等若干信号分子与 PMS 发病机制密切相关, 推测情志应激可能导致 PMS 患者中枢神经系统异常, 其机制可能是与 MAPK 信号通路异常激活密切相关。由此可以推测 PMS/PMDD 的发病机制是否与炎性因子相关, 值得进一步探讨。

5. 遗传学说: Lye 等^[27] 对 193 例的同性双胞胎研究表明, PMS 同卵双生和异卵双生的发生率分别是 43% 和 46.8%, 表明 PMS 具有较强的遗传效应。澳洲学者 Treloar 等在对 720 对澳大利亚双胞胎的调查发现支持了遗传因素对 PMS 的影响。也有相关研究对 5-羟色胺 5HT1A 受体参与基因编码提供了依据, 还有 Yen 等^[28] 发现在经前期和经期认知功能和工作记忆能力的下降与 HTR1A 基因 rs6295G/G 基因有关, 可能是导致 PMDD 发生的原因。也有 Huo 等研究表明 PMDD 在女性的黄体期由性腺类固醇激素所引起的情绪障碍, 是因为雌激素 α 基因受体等位基因变异体的作用。从以上不同地区, 不同临床调查研究来看, PMS/PMDD 与遗传有很大的关联, 但具体是哪个基因位点发挥关键作用, 需要进一步去研究。

6. 心理和社会学说: 孙天琳^[29] 通过调查研究发现 PMS 发病与慢性心理应激具有一定的相关性, 与急性心理应激关系密切。其可能的机制为心理应激使下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 激活, 影响下丘脑-垂体-卵巢轴 (HPO) 轴的生理功能, 通过上调泌乳素 (PRL) 的表达以及导致雌二醇 (E_2) 水平下降来影响 PMS 发病。在临床观察中发现, PMS 女性情感变化主要与社会和职业有关, 且心理变化很大程度上受工作不顺所影响, 这些发现证明了心理因素和社会因素对 PMS 的重要性^[20]。Takeda 等^[30] 学者为确定日本少女 PMS/PMDD 与自然灾害所致创伤后应激障碍 (PTSD) 的关系, 进行了横断面研究, 就地震后 9 个月对所在区域的 1180 例女高中生进行调查, 发现自然灾害所致 PTSD 后轻度和中度的 PMS 和 PMDD

患病率有所增加, 证明了自然灾害引起的 PTSD 和 PMS/PMDD 严重程度之间的相关性。Mishra 等^[31] 研究医学生中 PMS 的症状, 探讨 PMDD 女性与社会经济 and 生活方式变化这两个因素之间的联系, 发现居住在宿舍的 PMDD 印度医学生很常见, 表明 PMDD 与年轻人职业, 城市这些生活因素密切相关, 改变生活方式以及进行心理治疗可能是治疗或者预防 PMS/PMDD 有效的方法。

三、展 望

鉴于 PMS/PMDD 发病的时间性, 在 PMS/PMDD 的诊断上一般至少需要两个月经周期且需要借助量表来进行确诊。而患者所填写量表中的客观诊断条件受地域、文化、认知以及自身敏感度的不同, 从而造成客观标准不一致。故对其发病机制的研究, 使其诊断摆脱时间的限制性, 缩短诊断周期, 使诊断更具有客观性, 提高诊断率。同时, 目前在临床上针对此病的药物治疗机制为抑制中枢神经系统神经元摄取 5-HT, 如氟西汀和舍曲林等, 此类药物虽然在一定程度上能够缓解患者的痛苦, 但其不良反应如头痛、恶心等表现较为明显。故通过对其发病机制研究, 明确发病机制的靶点, 进行精确给药, 降低药物不良反应。

在发病机制阐释方面, 现有研究主要从体内激素水平变化、中枢神经、以及免疫系统和遗传方面等来解释, 仍旧很难从各个方面间相互影响解释 PMS/PMDD 病证表现。关于内源性如遗传以及神经递质、激素水平变化这些因素之间彼此之间的变化引起相互反应, 未来需要更深层次的多学科交叉的方法, 证明 PMS/PMDD 的机制的生物、心理、社会因素的复杂联系, 能够进行有效的确诊并及时给予相应的治疗, 减轻患者的痛苦。

参考文献

- 1 Kessel B. Premenstrual syndrome. *Advances in diagnosis and treatment* [J]. *Obstet Gynecol Clin North Ame*, 2000, 27(3):625-639
- 2 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, fourth edition, text revision [M]. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000
- 3 American Psychiatric Association DSM - Task Force Arlington VA US. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM - 5™* (5th ed.) [J]. *Codas*, 2013, 25(2):191
- 4 Ismaili E, Walsh S, O'Brien PM, *et al*. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMDD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder [J]. *Arch Womens Mental Health*, 2016, 19(6):1-6
- 5 Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H, *et al*. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese collegiate athletes [J]. *J*

- Pediatr Adolescent Gynecol, 2015, 28(4): 215 – 218
- 6 Lovick TA, Guapo VG, Anselmo – Franci JA, *et al.* A specific profile of luteal phase progesterone is associated with the development of premenstrual symptoms [J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 75: 83 – 90
- 7 Cronje WH, Vashisht A, Studd JWW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome [J]. Human Reprod (Oxford, England), 2004, 19(9): 2152 – 2155
- 8 Wyatt Katrina M, Dimmock Paul W, Ismail Khaled MK, *et al.* The effectiveness of GnRHa with and without ‘add – back’ therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis [J]. Int J Obstetr Gynaecol, 2004, 111(6): 585 – 593
- 9 李学智. 雌激素受体 ER 与 PGR 基因在经前期综合征模型动物下丘脑中的表达研究 [D]. 济南: 山东大学, 2007
- 10 Youn J. Central 5 – HT 1A receptor – mediated modulation of heart rate dynamics and its adjustment by conditioned and unconditioned fear in mice [J]. Bri J Pharmacol, 2013, 170(4): 859 – 870
- 11 Jovanovic H, Cerin A, Karlsson P, *et al.* A PET study of 5 – HT1A receptors at different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoria. [J]. Psychiatr Res, 2006, 148(2 – 3): 185 – 193
- 12 Ryoko H, Ross AM, John FN. Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase – 2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus; association between gene expression and anxiety behavior in the open field [J]. Biol Psychiat, 2006, 60(3): 288 – 295
- 13 Qiao M, Zhao Q, Zhang H, *et al.* Isolating with physical restraint low status female monkeys during luteal phase might make an appropriate premenstrual depression syndrome model [J]. J Affect Disord, 2007, 102(3): 81 – 91
- 14 Rapkin AJ, Akopians AL. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder [J]. Menopause Int, 2012, 18(2): 52 – 59
- 15 Locci A, Pinna G. Neurosteroid biosynthesis downregulation and changes in GABAA receptor subunit composition: A biomarker axis in stress – induced cognitive and emotional impairment [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(19): 3226 – 3242
- 16 Erika T, Bäckström T, Nyberg S, *et al.* Women with premenstrual dysphoric disorder have altered sensitivity to allopregnanolone over the menstrual cycle compared to controls – a pilot study [J]. Psychopharmacology, 2016, 233(11): 2109 – 2117
- 17 Cunningham J. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder [J]. Harvard Rev Psychiatr, 2009, 17(2): 120 – 137
- 18 Neha AB, Janette Seres – Mailo, Chris Hanstock, *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy measurement of brain glutamate levels in premenstrual dysphoric disorder [J]. Biol Psychiatr, 2008, 63(12): 1178 – 1184
- 19 Cubeddu A, Bucci F, Giannini A, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor plasma variation during the different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome [J]. Psychoneuroendocrinology, 2011, 36(4): 523 – 530
- 20 Peters W, Freeman MP, Kim S, *et al.* Treatment of premenstrual breakthrough of depression with adjunctive oral contraceptive pills compared with placebo [J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37(5): 609 – 614
- 21 Ditzen B. Clinical Profiles of premenstrual experiences among women having premenstrual syndrome (PMS): affective changes predominate and relate to social and occupational functioning [J]. Health Care Women Inte, 2015, 36(10): 1104 – 1123
- 22 Naeimi N. The prevalence and symptoms of premenstrual syndrome under examination [J]. J Bioscie Med, 2015, 3(1): 1 – 8
- 23 Grrishma B, Gaur GS, Velkumary S, *et al.* Assessment of cardiovascular autonomic functions and baroreceptor reactivity in women with premenstrual syndrome [J]. Indian J Physiol Pharmacol, 2015, 59(2): 148 – 154
- 24 Gordon JL, Girdler SS, Meltzerbrody SE, *et al.* Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. [J]. Am J Psychiat, 2015, 172(3): 227 – 236
- 25 Yonkers KA. A pilot study to compare fluoxetine, calcium, and placebo in the treatment of premenstrual syndrome. [J]. J Cline Psychopharmacol, 2013, 33(5): 614 – 620
- 26 郭英慧, 乔明琦. MAPK 信号通路 with 经前期综合征发病机制相关性研究概述 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(8): 1550 – 1552
- 27 Lye M S, Krishnarajah I, Jahanfar S. The genetic and environmental influences of premenstrual disorder in twins. [J]. Twin Res Human Genet, 2011, 14(5): 433 – 436
- 28 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 Psychiatr Clin Neurosci, 2014, 264(8): 729 – 739
- 29 孙天琳. 基于 ASLEC 及 TSST 的 PMS 与心理应激的相关性及发病机制初探 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015
- 30 Takeda T, Tadakawa M, Koga S, *et al.* Relationship between dysmenorrhea and posttraumatic stress disorder in Japanese high school students 9 months after the Great East Japan Earthquake [J]. J Pediatr Adolescent Gynecol, 2013, 26(6): 355 – 357
- 31 Mishra A, Banwari G, Yadav P. Premenstrual dysphoric disorder in medical students residing in hostel and its association with lifestyle factors [J]. Industrial Psychiatr J, 2015, 24(2): 150 – 157

(收稿日期: 2017 – 12 – 22)

(修回日期: 2018 – 01 – 12)