

肝失疏泄主要证候在经前焦虑性障碍中的差异

詹向红¹ 伍盼盼¹ 杨丽萍¹ 张惠云² 闫国立¹ 赵 川¹

摘要 目的 观察经前焦虑性障碍(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)患者中医症状及肝失疏泄证候分布特点、相关神经内分泌水平的变化。**方法** 应用临床流行病学现况调查法对 3 541 名 18 ~ 45 岁女性门诊患者进行面访调查,根据《精神疾病诊断和统计手册》第 4 版(DSM-IV)筛查,对 PMDD 患者进行中医证候判别,并对其主证及常见证的中医症状进行积分比较,检测其血清 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、血管紧张素 II(angiotensin- II, Ang- II)、糖皮质激素(glucocorticoid, GC)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、褪黑素(melatonin, MLT)、一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY) 8 种神经内分泌指标的含量。**结果** 本次调查在 3 541 名 18 ~ 45 岁的女性共发现 PMDD 患者 258 例,其中 PMDD 主证与常见证为肝气逆证和肝气郁证,分别占 40.3% (104/258) 与 34.9% (90/258)。其余 5 证候为肝郁脾虚、肝郁血瘀、肝郁化火、肝郁肾虚和脾肾阳虚,分别为 7.8% (20/258)、7.4% (19/258)、6.2% (16/258)、3.1% (8/258) 和 0.4% (1/258)。与肝气逆证比较,肝气郁证的主症为情志抑郁和情绪低落,该两项症状得分升高($P < 0.05$);与肝气郁证比较,肝气逆证的主症为急躁易怒、心烦、小腹坠胀、焦虑、头晕、头痛、失眠、头胀、口苦和目昏共 10 项,该 10 项症状得分升高($P < 0.05$)。与肝气郁证比较,肝气逆证 Hcy 水平明显降低,差异有统计意义($P < 0.05$)。其余各项指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** PMDD 与肝失疏泄密切相关,肝气逆、郁两证确有不同的科学内涵及生物学基础,“调肝”应为临床治疗首选之法。

关键词 经前焦虑性障碍;中医症状;证候;神经内分泌

Changes of Main Syndromes of Gan Failing to Maintain Normal Flow of Qi in Premenstrual Dysphoric Disorder ZHAN Xiang-hong¹, WU Pan-pan¹, YANG Li-ping¹, ZHANG Hui-yun², YAN Guo-li¹, and ZHAO Chuan¹ 1 Basic Medical College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450046); 2 Key Laboratory of Classical Theory of TCM, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250355)

ABSTRACT Objective To observe the changes of Chinese medicine (CM) symptoms, the distribution characteristics of CM syndromes, and related neuroendocrine levels in premenstrual dysphoric disorder (PMDD) patients. **Methods** Totally 3 541 female outpatients (18 - 45 years old) were interviewed by clinical epidemiological questionnaire. According to PMDD diagnostic criteria in DSM-IV, PMDD patients' CM syndromes were identified. Their scores of main symptoms and CM symptoms of common CM syndromes were compared. Contents of 8 neuroendocrine indicators in serum were detected [5-hydroxytryptamine (5-HT), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), angiotensin- II (Ang- II), glucocorticoid (GC), homocysteine (Hcy), melatonin (MLT), nitrogen monoxide (NO), neuropeptide Y (NPY)]. **Results** Totally 258 PMDD were detected in 3 541 female outpatients (18 - 45 years old). The main syndrome and common syndromes of PMDD patients were reversed invasion of Gan qi syndrome [40.3% (104/258)] and stagnation of Gan qi syndrome [34.9% (90/258)], followed by Gan stagnation Pi deficiency syndrome [7.8% (20/258)], Gan stagnation blood stasis syndrome [7.4% (19/258)], Gan stagnation induced fire hyperactivity syndrome [6.2% (16/258)], Gan stagnation Shen deficiency syndrome

基金项目:国家重点基础研究发展计划(No. 2011CB505100, 2011CB505102)

作者单位:1.河南中医药大学基础医学院(郑州 450046);2.山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室(济南 250355)

通讯作者:詹向红, Tel: 0371 - 65962406, E-mail: zxh371@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.01.0045

[3.1%(8/258)], and Pi-Shen yang deficiency syndrome [0.4%(1/258)]. Compared with reversed invasion of Gan qi syndrome, emotional depression and low spirits were main symptoms of stagnation of Gan qi syndrome. Scores for the two symptoms increased ($P < 0.05$). Compared with stagnation of Gan qi syndrome, irritability, upset, abdominal distension, anxiety, headache, dizziness, insomnia, head distension, bitter mouth, unclear vision were main symptoms of reversed invasion of Gan qi syndrome. Scores for the 10 symptoms increased ($P < 0.05$). Compared with stagnation of Gan qi syndrome, the Hcy level in serum obviously decreased in reversed invasion of Gan qi syndrome ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the rest indices ($P > 0.05$). Conclusions PMDD is closely related to Gan failing to maintain normal flow of qi. Reversed invasion of Gan qi syndrome and stagnation of Gan qi syndrome have different scientific connotations and biological bases. So regulating Gan should be considered as the first choice.

KEYWORDS premenstrual dysphoric disorder; symptoms of Chinese medicine; syndrome of Chinese medicine; neuroendocrine

经前期综合征 (premenstrual syndrome, PMS) 是影响育龄妇女健康的常见疾病之一, PMS 最先由 Frank RT 于 1931 年提出, 是指反复在黄体期出现周期性以躯体、精神症状为特征的综合征, 月经来潮后, 症状自然消失^[1]。其中伴有严重情绪不稳定的 PMS 称为经前焦虑性障碍 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD)^[2]。尽管 PMDD 的症状持续时间短于抑郁症患者, 但其症状对患者经前生活质量的影响并不亚于严重抑郁症等疾病, 因此越来越受到研究者的关注。现代医学目前认为其发病机理与精神因素、内分泌、神经递质、前列腺素和维生素 B6 缺乏等因素有关^[3-6], 但并不十分明确。中医典籍对 PMS 及 PMDD 并没有系统研究, 主要症状散见于各类文献, 有“经行情志异常”、“经行乳房胀痛”等, 在现代中医妇科教材中多统称为“月经前后诸症”、“经行诸症”等。多数中医医家认为 PMS 的主要病机特点为脏腑失调气血失和, 病位主要在肝^[7-9]。且有研究 PMS 多年团队认为其主要病机为肝的疏泄失常, 并从“肝郁证”中鉴别分化出“肝气逆、肝气郁两证”^[10]。一般认为, PMDD 为重度 PMS, 其证候分类与 PMS 基本一致。但临床实践中 PMS 证候标准不统一也直接导致了 PMDD 的证候类别混乱, 治疗效果不佳。故细化其分类, 从肝失疏泄入手辨别 PMDD 的亚型就显得尤为重要。鉴于此, 本研究以女性门诊患者为调查对象, 探讨该人群中 PMDD 患者常见症状及神经内分泌水平在其主要证候间的异同, 丰富 PMDD 中医证候分型内涵, 为精细化临床诊疗提供客观依据。

资料与方法

1 诊断标准 PMDD 参照《精神疾病诊断和统计手册》第 4 版 (DSM-IV)^[11] 进行诊断; 中医证候诊

断标准在前期文献调研及三轮专家咨询的基础上, 参照《中医基础理论》^[12] 和《中医诊断学》^[13] 制定: (1) 肝气郁证: 指肝疏泄不及, 以情志抑郁, 胸胁胀痛、少腹胀痛, 脉弦为诊断要点的证候; (2) 肝气逆证: 指肝疏泄太过, 以急躁易怒, 头目晕眩、胀痛, 两胁、胃脘胀痛, 多梦失眠, 脉弦为诊断要点的证候; (3) 肝郁化火: 指肝气郁结, 日久化火, 以胸胁灼痛胀满, 头痛目赤, 急躁易怒, 耳聋耳鸣, 口干苦, 嘈杂吞酸, 舌质红, 苔黄, 脉弦为诊断要点的证候; (4) 肝郁脾虚: 指肝失疏泄, 日久脾失健运, 以情志抑郁, 胸胁胀痛, 腹胀, 便溏为诊断要点的证候; (5) 肝郁血瘀: 指气机运行不畅, 致血液运行障碍, 形成气滞与血瘀并存的病理变化, 以急躁易怒, 胸胁胀闷, 可见走窜疼痛, 肋下痞块, 甚者刺痛拒按, 妇女可见月经闭止, 或痛经, 经色紫暗有块, 舌质紫暗或见瘀斑, 脉涩为诊断要点的证候; (6) 肝郁肾虚: 指肝郁气滞, 且肝肾同源, 日久及肾, 导致肾阳亏虚, 以情志抑郁、耳鸣、善太息、胸胁乳房胀痛、腰膝酸软、尿频、性欲减退为诊断要点的证候; (7) 脾肾阳虚: 指脾肾阳气虚损, 温煦气化无力, 脾主运化与肾主水液功能失常的病理变化以面色白, 畏寒肢冷, 腰膝酸软, 便溏, 水肿, 小腹胀满, 舌苔白, 脉沉迟为诊断要点的证候。

2 纳入及排除标准 纳入标准: 符合诊断标准; 年龄 18~45 岁女性, 民族不限; 意识清楚, 具有独立自主的判断能力; 能理解本研究的目的并签署知情同意书者。排除标准: 严重躯体、血液系统疾病; 有心肝等五脏慢性病史且有临床症状者; 药物滥用史 (包括 3 个月内曾用治疗 PMDD 的药物); 妊娠或哺乳期女性; 6 个月内行单侧卵巢切除术或流产者; 伴有精神病, 严重神经功能缺损如: 失语、失认及其他情况不能配合调查者。

3 一般资料 2012 年 3—10 月在河南中医药大学第一附属医院、第二附属医院和第三附属医院门诊就

诊的 3 541 名 18 ~45 岁女性为调查对象,平均年龄(27.23 ±6.64)岁,其中 PMDD 患者共 258 例,占被调查人群的 7.3%。本研究经中国注册临床试验伦理审查委员会批准(批准号:ChiECRCT_2012_19)。

4 调查方法 本研究使用 973 课题组统一提供的 PMDD 临床流行病学现况调查表,该表是在前期文献调研及三轮专家(教授、主任医师)咨询的基础上编制而成。其内容主要包括一般人口学资料、病史特征、中医症状(经前一周内)和证候调查 4 个方面,并由经验丰富的临床副主任以上医师根据患者实际情况对本病进行证候鉴别。

5 PMDD 症状积分检测 根据中医证候鉴别,比较 PMDD 主证与常见证之间症状积分。共包括 3 类 38 个症状,具体为:情绪症状 7 个,分别为急躁易怒、情志抑郁、焦虑、情绪低落、心烦、感觉无望、恐惧;社会适应症状 3 个,分别为工作能力下降、理家能力下降、学习能力下降;躯体症状 28 个,分别为疲劳、水肿、畏寒肢冷、失眠、多梦、头胀、头痛、头晕、目眶黑晕、目涩、目昏、目眩、耳鸣、口干咽燥、口苦、口舌生疮、胸闷、胸胁胀满、胸胁胀痛、乳房胀痛、善太息、纳呆、小腹坠胀、小腹胀痛、腰膝酸软、便溏、便秘、尿频。根据每个症状有无及程度分无、轻、中、重四级并分别计 0、1、2、3 分。

6 神经内分泌指标检测 调查结束后,抽取患者空腹肘静脉血 10 mL 进行神经内分泌指标的检测,具体检测由北京华大蛋白质研发中心有限公司负责完成。检测项目包括 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、血管紧张素 II(angiotensin- II, Ang- II)、糖皮质激素(glucocorticoid, GC)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、褪黑素(melatonin, MLT)、一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)。

7 统计学方法 采用 Epidata 3.02 软件建立数据库,进行数据录入和逻辑核查,采用 SPSS 19.0 软件,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,PMDD 患者的中医症状、证候及神经内分泌指标进行描述性分析及 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 调查对象的 PMDD 患病情况 本次调查在 3 541 名 18 ~ 45 岁的女性共发现 PMDD 患者 258 例,证候调查共包含 7 项,其中 PMDD 主证与常见证为肝气逆证和肝气郁证,分别占 40.3%(104/258)与 34.9%(90/258)。其余 5 证候为肝郁脾虚、肝郁血

瘀、肝郁化火、肝郁肾虚和脾肾阳虚,分别占 7.8%(20/258)、7.4%(19/258)、6.2%(16/258)、3.1%(8/258)和 0.4%(1/258)。

2 肝气逆证、肝气郁证患者的 PMDD 症状分布比较(表 1) 针对 PMDD 的主证与常见证(肝气逆证和肝气郁证),在症状层面(共 28 项)对以这两证为主证的资料进行分析发现:与肝气逆证比较,肝气郁证的主症为情志抑郁和情绪低落,该两项症状得分升高($P < 0.05$);与肝气郁证比较,肝气逆证的主症为急躁易怒、心烦、小腹坠胀、焦虑、头晕、头痛、失眠、头胀、口苦和目昏共 10 项,该 10 项症状得分升高($P < 0.05$)。工作能力下降、理家能力下降、学习能力下降、疲劳、多梦和乳房胀痛的均数值较高(≥ 1.00),为两证的共同主症,但在两证分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 肝气郁证、肝气逆证患者的 PMDD 症状分布比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

症状	肝气郁证	肝气逆证	t 值	P 值
急躁易怒	0.86 ± 0.70	1.82 ± 0.55	-10.540	<0.001
情志抑郁	1.67 ± 0.60	0.78 ± 0.64	9.939	<0.001
焦虑	0.54 ± 0.69	0.78 ± 0.80	-2.169	0.031
情绪低落	1.56 ± 0.94	0.85 ± 0.77	5.696	<0.001
心烦	1.41 ± 0.64	1.71 ± 0.66	-3.210	0.002
感觉无望	0.43 ± 0.65	0.47 ± 0.65	-0.402	0.688
恐惧	0.20 ± 0.48	0.19 ± 0.50	0.109	0.914
工作能力下降	1.50 ± 0.71	1.59 ± 0.62	-0.910	0.364
理家能力下降	1.57 ± 0.70	1.66 ± 0.71	-0.954	0.341
学习能力下降	1.47 ± 0.75	1.45 ± 0.72	0.139	0.890
疲劳	1.07 ± 0.65	1.14 ± 0.70	-0.794	0.428
水肿	0.19 ± 0.42	0.15 ± 0.41	0.584	0.560
畏寒肢冷	0.44 ± 0.62	0.55 ± 0.86	-0.973	0.332
失眠	0.22 ± 0.49	0.46 ± 0.71	-2.758	0.006
多梦	1.24 ± 0.94	1.43 ± 0.82	-1.489	0.138
头胀	0.14 ± 0.38	0.36 ± 0.61	-2.939	0.004
头痛	0.20 ± 0.48	0.47 ± 0.76	-3.005	0.003
头晕	0.23 ± 0.48	0.61 ± 0.77	-4.116	<0.001
目眶黑晕	0.28 ± 0.58	0.43 ± 0.73	-1.639	0.103
目涩	0.28 ± 0.50	0.39 ± 0.63	-1.437	0.152
目昏	0.13 ± 0.34	0.26 ± 0.48	-2.123	0.035
目眩	0.04 ± 0.26	0.09 ± 0.28	-1.089	0.278
耳鸣	0.16 ± 0.36	0.16 ± 0.42	-0.139	0.890
口干咽燥	0.66 ± 0.86	0.75 ± 0.82	-0.780	0.436
口苦	0.16 ± 0.42	0.30 ± 0.54	-2.067	0.040
口舌生疮	0.14 ± 0.46	0.15 ± 0.44	-0.146	0.884
胸闷	0.64 ± 0.81	0.79 ± 0.81	-1.235	0.218
胸胁胀满	0.44 ± 0.62	0.42 ± 0.63	0.237	0.813
胸胁胀痛	0.30 ± 0.55	0.25 ± 0.52	0.652	0.515
乳房胀痛	1.00 ± 0.73	1.08 ± 0.77	-0.708	0.480
善太息	0.90 ± 0.89	0.90 ± 0.82	-0.031	0.975
纳呆	0.47 ± 0.66	0.50 ± 0.79	-0.317	0.752
小腹坠胀	0.80 ± 0.71	1.10 ± 0.73	-2.858	0.005
小腹胀痛	0.62 ± 0.77	0.75 ± 0.83	-1.102	0.272
腰膝酸软	0.88 ± 0.82	0.96 ± 0.88	-0.683	0.496
便溏	0.36 ± 0.66	0.34 ± 0.62	0.207	0.836
便秘	0.20 ± 0.46	0.19 ± 0.42	0.122	0.903
尿频	0.16 ± 0.36	0.12 ± 0.32	0.816	0.415

表 2 肝气郁证、肝气逆证患者的神经内分泌指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

症状	例数	5-HT (ng/mL)	ACTH (pg/mL)	Ang-II (ng/mL)	GC (ng/mL)	Hcy (μ mol/mL)	MLT (pg/mL)	NO (μ mol/mL)	NPY (pg/mL)
肝气郁证	90	617.00 $\pm$ 579.73	71.41 $\pm$ 86.33	0.59 $\pm$ 0.30	6.67 $\pm$ 5.10	22.65 $\pm$ 22.06	5.05 $\pm$ 5.81	5.25 $\pm$ 5.45	191.29 $\pm$ 230.74
肝气逆证	104	504.18 $\pm$ 325.33	67.75 $\pm$ 125.98	0.59 $\pm$ 0.35	6.57 $\pm$ 4.76	17.11 $\pm$ 10.53	4.98 $\pm$ 6.54	5.97 $\pm$ 5.40	176.20 $\pm$ 251.98
t 值		1.484	0.210	-0.001	0.118	1.980	0.072	-0.823	0.387
P 值		0.140	0.838	0.999	0.906	0.049	0.943	0.412	0.699

3 肝气逆证、肝气郁证患者神经内分泌指标水平比较(表 2) 与肝气郁证比较,肝气逆证 Hcy 水平明显降低,差异有统计意义($P < 0.05$)。其余各项指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

PMDD 不仅严重损害女性的身心健康,还影响其生活质量、人际关系,严重者还会产生暴力和自杀倾向,因此受到了研究者的广泛关注。本研究显示,肝气逆证和肝气郁证是 PMDD 的主证与常见证。对 PMDD 症状在肝气逆证、肝气郁证间的分布进行分析发现:在两证分布差异无统计学意义的症状中,工作能力下降、理家能力下降、学习能力下降、疲劳、多梦和乳房胀痛的分值均较高(≥ 1.00),是两证共同具有的主症。而肝气郁证的主症为情志抑郁和情绪低落,该两项症状得分肝气郁证高于肝气逆证($P < 0.05$);肝气逆证的主症为急躁易怒、心烦、小腹坠胀、焦虑、头晕、头痛、失眠、头胀、口苦和目昏共 10 项,该 10 项症状得分肝气逆证均高于肝气郁证($P < 0.05$)。以上 12 项主症对应的证候,如急躁易怒之于肝气逆证、情志抑郁之于肝气郁证,分别与肝疏泄太过或不及的病机合拍。同时,上述躯体症状所在部位均为肝经所过之处,如乳房、巅顶、少腹等。以上结果说明本病虽症状复杂,但病机为肝疏泄失常。即肝气逆证、肝气郁证是 PMDD 这一情志病的主要证候。

至于 PMDD 的发病机制,国际研究有可喜进展,但仍不明确。美国精神病学杂志 2013 年“PMDD 和脑”一文指出,PMDD 起源于脑,与特定脑区密切相关^[14]。Ginghell M 进行的一项功能性核磁共振发现 PMDD 妇女经前期前额叶皮质反应较正常组显著提高^[15]。也有 fMRI 相关研究提示 PMDD 患者焦虑倾向与杏仁核反应相关^[16]。基于上述 PMDD 病机为肝疏泄失常,是否“肝主疏泄调控中心在中枢特定脑区”亟待明确。然而,目前 PMS/PMDD 患者月经周期性激素及神经内分泌变化特征尚无定论,使中枢调控机制研究受到一定限制。因此,从 PMDD 的外周生物学特征为切入点,逐步揭示 PMDD 的发病机制,阐明肝

主疏泄的科学内涵尤为重要。

为进一步探讨肝失疏泄与 PMDD 的密切关系,本研究对肝气逆、肝气郁两证患者的神经内分泌指标进行进一步统计分析。结果显示:Hcy 水平肝气郁证高于肝气逆证($P < 0.05$)。Hcy 是一种有毒性作用的含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢的中间产物^[17]。通常来说,人体内代谢 Hcy 的途径主要有转甲基和转硫,而后者在体内清除 Hcy 的作用尤为重要^[18],且人体内近 85% 的 Hcy 转硫作用是在肝脏中进行的^[19],肝脏对 Hcy 的调节起主要作用且被认为是 Hcy 代谢的主要器官^[18,20]。现代医学认为,健康人的血 Hcy 应 $< 12 \mu\text{mol/L}$ ^[21],近年来有研究发现血 Hcy 水平可作为肝功能损害的早期预测指标^[22, 23]。而本研究中 PMDD 肝气郁、逆证患者的血 Hcy 均处于较高水平,提示两证患者均可能存在肝功能的损伤。至于肝气郁证血 Hcy 水平高于肝气逆证,原因可能与 PMDD 肝气郁证患者具有更为明显的情绪抑郁状态有关。有研究显示随着抑郁程度的加重,血液中的 Hcy 的含量也随之增加^[24]。Hcy 水平与抑郁严重程度正相关^[25-27]。因此,笔者认为:PMDD 患者存在不同程度的肝功能下降或损伤,也就是说肝疏泄失常可能伴有肝实体损伤。然而本病症状经前呈现,经后消失这一特点,却易使患者忽视其存在,尤其是情绪症状更为隐匿的肝气郁结型。故临床应注重 PMDD 的诊断,并从调肝入手治疗。

PMDD 是典型的情志病症,核心为情志失调。通常来说,情绪活动伴随发生的一系列生理变化包括自主神经系统和内分泌系统功能活动的改变。Ang-II、NO 参与前者调节过程,而 5-HT、ACTH 和 MLT 则与后者密不可分。本研究中上述指标在两证间差异无统计学意义,但含量均异于正常值,尤其是反映高应激水平的 5-HT、ACTH 升高和具有抗抑郁作用的 MLT 水平下降,可能是 PMDD 微观机制的部分体现,即下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA 轴)及其影响因素共同参与对情绪的调控。这一观点与乔明琦团队提出的肝主疏泄调畅情志的功能与调节机体下丘脑、肝和外周血中单胺类神经递质和激素水平变化密切相关^[28]的观点不谋而合。

综上,PMDD 与肝失疏泄密切相关,且在症状分布和神经内分泌水平的差异均提示:肝气逆、郁两证确有不同的科学内涵及生物学基础,故“调肝”应为临床治疗首选之法,针对逆、郁两证分别采用平肝或舒肝进行调理。

(致谢 感谢河南中医药大学第一附属医院张晓丹主任医师、第二附属医院傅金英主任医师和第三附属医院宋建平教授在课题实施过程中给予的支持和帮助)

参 考 文 献

- [1] Leon Speroff, Robert H. Glass, Nathan G Kase 主编. 临床妇科内分泌与不孕[M]. 第 6 版. 山东:科学技术出版社, 2001:417-419.
- [2] 丰有吉, 沈铿主编. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:236.
- [3] 乐杰主编. 妇产科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:319.
- [4] 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.
- [5] Shah NR, Jones J, Aperi J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis[J]. Obstetr Gynecol, 2008, 111(5): 1175-1182.
- [6] Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, et al. Efficacy of vitamin B₆ in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review[J]. BMJ, 1999, 318(7195): 1375-1381.
- [7] 曹亚芳, 王辉蝶, 董岷, 等. 从“肝失疏泄”论治经前期综合征探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(12): 47-48.
- [8] 潘芳. 小柴胡汤加减治疗经前期综合征的体会[J]. 河北中医药学报, 2010, 25(3): 12-13.
- [9] 张丽美. 经前期综合征与肝失疏泄[J]. 江西中医药, 2005, 36(3): 20-21.
- [10] 乔明琦, 张珍玉, 徐旭杰. 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): 31-33.
- [11] American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder[M]. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994: 717-718.
- [12] 朱文峰主编. 中医诊断学[M]. 第 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2007:184-188.
- [13] 孙广仁主编. 中医基础理论[M]. 第 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2005:117-122.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Gingnell M, Morell A, Bannbers E, et al. Menstrual cycle effects on amygdala reactivity to emotional stimulation in premenstrual dysphoric disorder[J]. Hormones Behavior, 2012, 62(4): 400-406.
- [17] 刘欢, 韩涛, 于美丽. 肝衰竭患者血浆总同型半胱氨酸水平的检测[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(24): 2775-2779.
- [18] Zou CG, Banerjee R. Homocysteine and redox signaling[J]. Antioxidants Redox Signaling, 2005, 7(5): 547-559.
- [19] 王杨, 王金和, 程佩兰. 同型半胱氨酸的致病机理及临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(2): 137-139.
- [20] Lentz SR. Homocysteine and vascular dysfunction[J]. Life Sci, 1997, 61(13): 1205-1215.
- [21] 王清涛, 秦晓光. 同型半胱氨酸的检测和临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(3): 193-195.
- [22] García-Tevijano ER, Berasain C, Rodríguez JA, et al. Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis mechanisms and role in vascular and hepatic fibrosis[J]. Hypertension, 2001, 38(5): 1217-1221.
- [23] Bosy-Westphal A, Ruschmeyer M, Czech N, et al. Determinants of hyperhomocysteinemia in patients with chronic liver disease and after orthotopic liver transplantation[J]. Am J Clin Nutr, 2003, 77(5): 1269-1277.
- [24] Gariballa S. Testing homocysteine-induced neurotransmitter deficiency, and depression of mood hypothesis in clinical practice[J]. Age Ageing, 2011, 40(6): 702-705.
- [25] Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69(2): 228-232.
- [26] 李曦, 唐学军, 王萍. 抑郁症患者血浆同型半胱氨酸水平的测定[J]. 临床精神医学杂志, 2005, 15(5): 262-263.
- [27] 乔娟, 赵后锋, 朱相华, 等. 抑郁症患者血清同型半胱氨酸水平的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(1): 7-9.
- [28] 耿凤燕. PMDD 肝气郁证、肝气逆证相关指标机制差异分析[D]. 济南:山东中医药大学, 2013.

(收稿:2015-07-15 修回:2016-10-25)