

经前期综合征/经前烦躁障碍症中西医治疗研究进展*

许秋祺^{1,2}, 高明周³, 任律凝^{1,2}, 郭英慧^{1,2}, 乔明琦², 高冬梅^{1,2**}

(1. 山东中医药大学中医学院 济南 250355; 2. 山东中医药大学情志病证研究创新团队 济南 250355;
3. 山东中医药大学中医药创新研究院 济南 250355)

摘要:经前期综合征及经前烦躁障碍症是育龄女性易患的情感障碍疾病,给患病的家庭、社会和日常工作生活带来严重负面影响,严重者导致自杀,引起国内外学者的广泛关注。临床证据表明,中西医学都可缓解经前期综合征/经前烦躁障碍症的症状,但缺乏系统整理。本文通过找寻经前期综合征/经前烦躁障碍症中西医临床不同证型诊断及辨证论治已有的文献报道,回顾探讨中西医治疗经前期综合征/经前烦躁障碍症的方法有效性及其缺陷,总结当前经前期综合征/经前烦躁障碍症治疗方案的证据,以期临床诊治提供参考,为治疗该疾病提供新思路,并进一步推动中医药更好走向世界。

关键词:经前期综合征 经前烦躁障碍症 发病机制 中医治疗 西医治疗

doi: 10.11842/wst.20210826008 中图分类号: R271.115 文献标识码: A

经前期综合征(Premenstrual syndrome, PMS)是指女性患者在月经周期黄体期规律性出现焦虑、易怒、兴趣低落、食欲改变等一系列精神、躯体、行为异常症状,并于经后明显减轻或消失的一种疾病,属于典型的精神情感障碍性疾病。多见于25-45岁女性,95%的生育期妇女都出现过此类症状^[1]。经前期综合征在古代没有与之相对应的命名,国内对PMS的研究开始于20世纪80年代,历经“经前期紧张症”、“经前期紧张综合征”和“经前期综合征”等名称演变^[2]。经前烦躁障碍症(Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD)是一种严重的经前期综合征,涉及情感和身体症状的组合,二者皆属于典型的中医情志病证。全球约有3%-8%的女性符合PMDD诊断标准^[3],严重影响患病妇女的家庭和日常工作生活。

但该病发病机制尚不清楚,中医认为肝为五脏之

贼,肝失疏泄则百病丛生。“肝主疏泄、调畅气机、调畅情志”,情志异常与肝有莫大关系。流行病学调查发现肝气逆、肝气郁、肝火上炎与心脾两虚是该疾病的主要证候^[4]。现代医学普遍认为经前期综合征/经前烦躁障碍症发病机制非常复杂,与5-羟色胺能系统、神经-内分泌-免疫网络、 γ -氨基丁酸能系统失调密切相关,涉及多条信号通路调控,调节中枢定位在杏仁核、海马、下丘脑等脑区^[5]。而流调显示:经前期综合征/经前烦躁障碍症发病率近些年还在走高,带来严重的社会负担,寻求系统、安全、有效的治疗方法迫在眉睫。

1 中医传统疗法

中医对经前期综合征/经前烦躁障碍症的治疗,以辨证论治为主,在改善患者的情志、躯体症状方面具

收稿日期:2021-08-26

修回日期:2022-04-28

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81473558):经前情感障碍肝气逆、郁两证相关脑区功能定位与脑功能连接特征,负责人:高冬梅;国家自然科学基金委员会面上项目(82074293):由 β -arrestin/KCTD介导的GABAR/cAMP/PKA失敏信号途径在PMDD肝气逆证海马应激损伤发生及中药干预机制研究,负责人:郭英慧;山东省医药卫生科技发展计划项目(202105010467):PMDD易怒及抑郁障碍中枢脑区GABAAR β 2亚基介导四氢孕酮敏感性机制探索与研究,负责人:高明周。

** 通讯作者:高冬梅,副教授,硕士生导师,主要研究方向:肝脏象生理病理及其情志致病研究。

有独特的优势。中草药基于数千年的临床治疗和预防经验,与西药相比,副作用小,耐药性弱,虽起效缓慢,但根治性强,在减缓或预防疾病进展方面具有许多优势。当前,中医治疗主要包括药物治疗及其他外治法。

1.1 中药复方

当前,中药方剂逍遥散、丹栀逍遥散、一贯煎、柴胡疏肝散、小柴胡汤、龙胆泻肝汤、血府逐瘀汤等在临床上均被用于治疗经前期综合征/经前烦躁障碍症。其中逍遥散、丹栀逍遥散、柴胡疏肝散等被应用频次较高。

1.1.1 逍遥散

逍遥散首见于宋朝《太平惠民和剂局方》,有疏肝解郁功效,在我国被用于治疗精神疾病已有数千年历史,有抗抑郁作用^[6]。现代研究表明,逍遥散可能是通过抵抗下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能亢进、提高单胺类神经递质含量、提高神经元可塑性协同发挥抗抑郁作用^[7]。韩冬^[8]以维生素B6为对照观察逍遥散加减治疗肝郁型PMS的诊疗效果,其中逍遥散治疗组总有效率为87.5%,与另一组33.3%形成鲜明对照。中药在缓解患者精神障碍症状方面优于西药,且远期预后疗效良好,复发率低。逍遥散加减治疗肝气郁结型经前期综合征/经前烦躁障碍症副作用小、安全性高、疗效显著,临床应用价值较高。

1.1.2 丹栀逍遥散

丹栀逍遥散又称加味逍遥散,最早记录于《内科摘要》,有疏肝健脾、清热凉血的作用,被广泛应用于妇科疾病治疗。丹栀逍遥散抗抑郁的作用机制可通过抑制HPA轴的过度活动、调节单胺类和氨基酸类神经递质来起到抗抑郁作用^[9-10]。鞠红梅^[11]以复方维生素B胶囊为对照观察丹栀逍遥散治疗PMS的疗效,治疗组总有效率达97.5%。陈敏^[12]用丹栀逍遥散加减治疗肝郁化热型经前综合征21例,总有效率达到95.2%。通过临床观察与实验研究验证,丹栀逍遥散能够对症治疗经前期综合征/经前烦躁障碍症肝郁化火型,具有良好的临床效果。

1.1.3 柴胡疏肝散

柴胡疏肝散是治疗抑郁症肝郁证经典方剂。根据中医学原理,柴胡疏肝散中的2个分解方具有协同作用,包括疏肝和柔肝。研究发现,它主要通过上调肝郁大鼠海马5-羟色胺(5-HT)及受体含量、调节脑

源性神经营养因子(BDNF)及信号通路、调控大鼠促肾上腺皮质激素和皮质醇水平最终实现对HPA轴的抑制等途径发挥疏肝解郁作用^[13-14]。朱必苓等^[15]以多虑平为对照药观察柴胡疏肝散加减治疗PMS效果,结果显示柴胡疏肝散疗效优于多虑平。薛晓丽^[16]通过对比柴胡疏肝散和盐酸氟西汀片治疗肝气郁结型PMS的疗效,发现中药组患者总好转率优于对照组。柴胡疏肝散配方合理有效,其本身的抗抑郁效果优于其成分,在治疗肝气郁结型经前期综合征/经前烦躁障碍症疗效显著。

1.2 中成药

研究发现,已知的经前期综合征/经前烦躁障碍症中成药治疗多集中于肝气郁结、肝气上逆两证,临床上常用经前舒颗粒、舒郁胶囊等药物治疗肝气郁证。经前平颗粒及白香丹胶囊也是临床常用中成药,主要针对肝气上逆之证。

1.2.1 经前平颗粒

《内经》曰:“上者下之,惊者平之”,肝气逆证患者应治以平肝、抑肝、泄肝药。经前平颗粒是第一个针对PMS肝气逆证研制的国家三类中药新药,后改名为香芍颗粒,具有平肝理气,除胀止痛的功效^[17]。乔明琦等^[18]为验证经前平效果进行了大规模临床试验,数据显示经前平颗粒治疗PMS确有疗效且未有患者出现不良反应。中医辨证论治思想往往比西医不分证型治疗更有优势。鞠佃君^[19]通过对比经前平、氟西汀和安慰剂治疗PMDD发现,经前平颗粒从辨证角度治疗PMDD肝气逆症具有较大优势。经前平颗粒通过调节改善神经递质和性激素的水平,平衡机体的内分泌水平而对PMDD肝气逆症进行治疗,具体包括:GABA、5-HT、NE、 μ 阿片受体(MOR)及雌激素、孕激素等的代谢失调,经前平颗粒则通过对上述物质的失调进行干预恢复以实现其治疗^[20]。

1.2.2 白香丹胶囊

白香丹胶囊由白芍、香附和丹皮组成,是在经前平颗粒组方基础上更加精简获得。王帅等^[21]通过实验证实白香丹胶囊可提高PMDD肝气逆症模型大鼠血清中孕酮(P)、四氢孕酮(ALLO)、GABA水平含量,有效改善模型大鼠急躁易怒、心烦、焦虑等症状。高明周等^[22]通过临床调查发现PMS患者大多也伴有学习、记忆功能障碍等疾病,他们将白香丹胶囊应用于PMS模型鼠身上发现大鼠的学习功能和学习记忆能力得

到纠正、提高,且疗效明显优于氟西汀。白香丹胶囊通过调节相关神经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,从而有效缓解经前情绪激动、烦躁易怒、乳房胀痛等 PMS/PMDD 肝气逆证主症^[23]。

1.2.3 经前舒颗粒

经前舒颗粒是在逍遥散的基础上进行加减,我国首例针对 PMS 肝气郁证的中药复方。安忠秋^[24]经实验证实经前舒颗粒可显著改善 PMDD 肝气郁证患者的各种不适症状。张惠云等^[25]研究发现此药可下调下丘脑和海马中雌激素 α 受体和雌激素 β 受体 mRNA 表达水平;同时还可调控海马和下丘脑中 5-HT_{1A}R 的表达^[26]。综上所述,其对于经前期综合征/经前烦躁障碍症肝气郁证的治疗主要与对雌激素及单胺类神经递质 5-HT 等的调控密切相关。

1.2.4 舒郁胶囊

舒郁胶囊是张珍玉教授研发的治疗肝气郁证方药,由柴胡、白芍、香附、甘草组成^[27]。Li^[28]等通过实验证明舒郁胶囊通过降低大鼠脑内 5-HT_{3A}R 和 5-HT_{3B}R 的表达减轻 PMS 抑郁症状。李艺杰等^[29]对 PMDD 肝气郁证模型大鼠连续规律给药,结果显示模型鼠 PMDD 肝气郁证得到了很好改善。经过整合国内外文献发现,舒郁胶囊可通过调节 5-羟色胺受体、Ca²⁺/CaM、ERK-CREB-BDNF 信号通路发挥抗抑郁作用。此外, GABA- μ 阿片受体、雌激素受体、PLC β /DAG/IP3/PKC 信号通路等也被考虑在内^[30-31]。

1.3 单味药

经前期综合征/经前烦躁障碍症单味药以柴胡、白芍最为常见,其次是当归、茯苓、白术、川芎、郁金、香附等。当前,藏红花和穗花牡荆虽较少被应用,但在治疗此疾病中逐渐显示出优势。

1.3.1 柴胡

柴胡最早记录于《神农本草经》,具有舒缓肝脏、升举阳气的功效。“肝主疏泄,性喜条达……不能生长肝木,则肝气郁陷,疏泄不遂,冲任失调,月经病作”,肝疏泄失常是 PMS/PMDD 的主要病机。柴胡皂苷是发挥抗抑郁作用的主要成分,其中皂苷 a、d 含量最高,生物活性最强,药理作用最为显著^[32]。李芳等^[33]通过探索柴胡提取物对 PMS 肝气郁证大鼠额叶 5-HT_{3A}R/5-HT_{3B}R 分布及蛋白表达的影响,发现其能干预异常

升高的蛋白表达并使其恢复至正常水平,进而产生抗抑郁作用。研究发现,柴胡皂苷可抑制脑内 5-HT、NE、多巴胺(DA)等单胺类神经递质含量降低,促进海马区 BDNF 蛋白与 mRNA 的活性和表达,减轻神经细胞凋亡^[34-35],从而改善抑郁状态。

1.3.2 白芍

白芍是促进肝主疏泄,条畅情志活动的要药,其性苦、酸,味微寒,具有养血调经、敛阴平肝、柔肝止痛的功效。在现代中医药研究中,白芍常被用来治疗抑郁症。宋春红等^[36]通过实验发现白芍提取物能通过调控细胞内 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。此外,白芍还能调节 PMS 肝气郁证大鼠额叶 5-HT_{3A}R/5-HT_{3B}R 实现疏肝解郁目标^[37]。

柴胡、白芍配伍使用已有数千年的历史。大量药理实验研究表明,柴胡、白芍均具有抗抑郁作用,二者联合使用可以增强抗抑郁效果。两药同煎能增强芍药苷的溶出且能明显降低有害成分苯甲酸的煎出量^[38]。于泽胜等^[39]研究发现柴胡-白芍可通过逆转 NE 和 5-HT 的减少并且降低 5-HIAA 的水平达到抗抑郁的作用。牟翔宇等^[40]通过对国内外相关文献进行归纳整理发现,柴胡配伍白芍为主要组分的方剂在治疗 PMDD 肝气郁证方面疗效显著。柴胡白芍配伍应用在治疗 PMS/PMDD 肝气郁证方面有很大潜力,但其在新药开发过程中比如配伍比例、服用剂量等方面还未能形成统一的标准,作用机制也不十分明确。因此,明确配伍组成,继续探究其作用机制仍然是亟待解决的问题。

1.3.3 藏红花

藏红花是一种草药制剂,具有凉血化瘀、安神解郁的功效。临床研究表明,藏红花具有与氟西汀、丙咪嗪、西酞普兰类似的抗抑郁作用,且副作用更小^[41]。其通过调节神经营养因子促进 5-HT 及 DA 等神经递质的合成,抑制炎症因子释放,调节体内氧化应激反应,保护中枢神经系统,进而改善抑郁状态^[42]。2008 年^[43]和 2011 年^[44]的两项研究都证明藏红花具有改善经前期综合征/经前烦躁障碍症的作用,且副作用很小,疗效更加显著。Fukui 等^[45]应用藏红花柱头提取物,采用短期气味给药方式治疗 PMS 患者,结果显示患者症状得到一定程度的改善。与直接服用藏红花出现的不良反应相比,气味给药的患者没有表现出不适感。藏红

花可能通过气味感觉感知机制来调节类固醇激素水平。虽然藏红花在治疗该疾病中已显示出优势,但由于人群规模小和研究持续时间短的局限性,强烈建议对其进行进一步深入研究。

1.3.4 穗花牡荆(Vitex agnus-castus, VAC)

穗花牡荆原产自温带或亚热带地区,主要化学成分分为穗花牡荆素,具有安全性、高耐受性、副作用小、可避免药物间相互作用的优点。在日本的一项研究中显示,VAC提取物可显著缓解PMS患者的易怒、头痛、腹胀等经前症状,无明显不良反应且停药后三个月症状未复发^[46]。在一项前瞻性随机双盲试验中,人们发现VAC提取物可改善女性的负性情绪、水分潴留等症状,是一种治疗轻度至重度PMS的有效药物^[47]。乐娜等^[48]通过整理穗花牡荆的相关文献,发现该药物能有效减轻经前烦躁易怒、精神抑郁、情绪淡漠、乳房胀痛等多种PMS症状。研究显示,VAC提取物可能是通过激活多巴胺D₂受体抑制催乳素分泌发挥作用^[46]。穗花牡荆在我国没有治疗疾病的历史记载,目前对此药物的研究较少,但随着国外应用此药物治疗疾病显现出的优良效果,已引起国内学者的关注。

1.4 其他

1.4.1 针灸

针灸是东方医学的重要组成部分,是针法和灸法的总称,具有悠久的历史使用背景。同时期的两项临床试验^[49-50]均显示安神调肝针法对PMS有明显的治疗作用,且安神调肝针法对肝郁气滞证型PMS的疗效优于口服逍遥丸。张光彩^[51]前期通过文献检索发现,针刺治疗PMS疗效优于中药治疗、性激素疗法。后期通过临床试验进一步证实,针灸疗法可显著改善患者焦虑等经前症状。此外,采用针灸疗法还可避免药物治疗给病人带来的精神和身体损伤,减少患者依赖性。

1.4.2 子午流注纳甲法

子午流注针法是中国独有的以“择时”取穴针刺为特点的一种传统针法,充分体现了“天人相应”的观点。李牧真等^[52]通过临床试验证实常规临床合并子午流注纳甲法治疗PMS疗效更佳,且停药后未见复发。王誉燃^[53]通过临床研究证实此方法可有效改善烦躁易怒、乳房胀痛等PMDD症状,疗效显著。子午流注针法着重研究人体经脉盛衰的时间机制,把握人体气虚盛衰的生物节律,妇女的生理变化有相对规律的周期,这两者有着相通之处。高希言等^[54]针对其推算方

法繁琐的现象,对此方法进行改良,使其易于操作,便于在临床应用。随着科技发展,也出现了子午流注低频治疗仪、子午流注开穴时间、穴位的计算软件,使得该方法有望在临床上得到推广。因此,将此方法应用于治疗经前期综合征/经前烦躁障碍症有很大发展前景。

2 西医疗法

尽管经前期综合征/经前烦躁障碍症的现代发病原因仍然未知,几种行之有效的方法早已广泛被应用。当前最普遍的治疗方法是使用抗抑郁药物纠正神经递质或神经递体调节障碍,或通过抑制排卵来消除激素波动以及其他替代和补充疗法。

2.1 抗抑郁药

虽然选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)被认为是精神药物,但当用于治疗该疾病时,它们可以改善大多数患者的身体和精神症状,是治疗经前期综合征/经前烦躁障碍症严重症状的一线药物。氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和艾司西酞普兰是临床常用药物。其作用机制可能是由于SSRIs能够增强神经活性类固醇的形成^[55]。其中氟西汀作为第一个且唯一用于治疗PMDD的处方药,于1999年在葡萄牙被批准用于治疗该疾病,推荐剂量为20 mg·d⁻¹^[56]。

虽然SSRIs疗效显著,但同时也伴有许多副作用。最常见的是恶心、失眠和头痛,这些轻度不良反应一般会在停药后消失,严重者可对患者性功能产生不利影响,这是一种持续的副作用,甚至后期可导致停药。因此,医生应根据患者对每种药物的耐受性和反应来调整治疗。

2.2 激素治疗

2.2.1 口服避孕药(OCs)

口服避孕药问世后,人们发现其不仅有较好的避孕疗效,同时对PMS/PMDD也具有一定的改善和治疗作用。口服避孕药可以防止排卵,用稳定的激素水平替代卵巢类固醇的内源性波动。当前,含有3 mg屈螺酮和20 μg炔雌醇的药物是美国食品和药物管理局批准的唯一一种基于随机对照试验认可的激素避孕药,专门用于治疗有避孕需求的PMDD女性^[57]。在一项随机临床试验中,研究者发现含有屈螺酮3 mg和炔雌醇20 μg的口服避孕药可改善与经前烦躁障碍症相关的焦虑、易怒、乳房压痛、肿胀等情绪和身体症状,且效

果优于安慰剂^[58]。但是,美国食品药品监督管理局警告称,含屈螺酮的口服避孕药有引发血栓的风险,患者应在医生建议下服用并时刻关注自己的身体反应^[59]。

2.2.2 促性腺激素释放激素(GnRH)

对于症状严重且对SSRIs或OCs不耐受的女性,下一步可能是考虑给予促性腺激素释放激素治疗。该类药物通过下丘脑-垂体-卵巢轴的下调诱导下丘脑起作用,从而大大消除了严重经前期综合征/经前烦躁障碍症患者的身体和情绪症状。虽然GnRH在治疗经前综合征的生理和心理症状方面有良好效果,但如果长期使用则会增加心血管疾病和骨质疏松的风险,同时也会给患者带来较重的经济负担。长期服用者通常需要激素补充疗法来抵消许多低雌激素效应,这可能会导致经前综合征的复发^[60]。

2.3 认知行为疗法(CBT)

认知行为治疗由A.T.Beck在60年代发展出的一种有结构、短程、认知取向的心理治疗方法,它通过引导患者改变对自身、他人或事物的看法与态度来改善心理问题,是抑郁症、焦虑症的有效治疗手段。在一项对照实验中,Hunter等^[61]通过对比CBT与氟西汀治疗PMS的效果,发现这两种方法均有效,且氟西汀比CBT起效更快。但考虑到氟西汀的副作用以及女性可能不愿意无限期地服用药物,因此对患者采取CBT治疗可能会产生更持久的效果。并且在后期持续一年的随访中也显示CBT对疾病更具有长期稳定的改善效果,可以减少经前症状对日常生活造成的损害和影响。到目前为止,只有少数研究调查了CBT治疗PMS/PMDD的疗效,我们还需要更多的对照研究,以证明此方法的绝对疗效。

2.4 补充/替代疗法

近年来,越来越多人使用补充/替代疗法治疗经前期综合征/经前烦躁障碍症,具体包括钙、维生素D或B6的营养补充。除这些方法外,饮食改变、定期锻炼等也被用于治疗经前期综合征/经前烦躁障碍症,主要是针对轻、中度症状。醋酸乌利司他作为一种潜在的疗法,也逐渐被医学者认可。

2.4.1 补钙剂

女性是否患有经前综合征被认为与她们体内钙水平含量有关。患有PMS的女性钙水平呈周期性规律变化,与月经后1周相比,经前期血清钙水平通常较

低。然而确切的作用机制尚未明确。在一项随机对照研究中,每天摄入500 mg钙可以有效缓解焦虑、抑郁、情绪变化、水分潴留等PMS症状^[62]。尽管它的有效性不如氟西汀或含有屈螺酮的口服避孕药,但与其他一些治疗经前综合征的补充剂不同,它对妊娠期的经前期综合征/经前烦躁障碍症患者也是安全的,且价格相对便宜。然而,为了在钙和PMS之间建立牢固的联系,研究者需要进一步进行更大样本量的临床试验。

2.4.2 维生素

当前,维生素被广泛用于精神疾病的治疗,缺乏特定的维生素被认为可能会加重某些经前症状^[63]。临床试验显示,一种富含镁和维生素B6的复合维生素/多矿物质补充剂在缓解经前症状方面明显比安慰剂更有效^[64]。有研究表明,每天摄入50-100 mg的维生素B6对患有PMS的妇女有好处。然而,如果剂量超过100 mg则会导致周围神经病变^[65]。维生素D在女性生殖中起着至关重要的作用,可能是通过其对钙稳态、周期性类固醇激素波动或神经递质功能产生影响,从而降低发生PMS的风险。Bahrami等^[66]发现其可缓解女性痛经,对PMS相关症状产生积极影响。当前,人们对于维生素治疗经前期综合征/经前烦躁障碍症依旧存在争议,证明其有效性的证据仍不充分,还需要有更大的临床样本支撑。

2.4.3 醋酸乌利司他(UPA)

目前的研究结果表明,UPA是治疗经前期综合征/经前烦躁障碍症的一种很有前途的方法,特别是与该疾病相关的抑郁、易怒等心理症状。孕酮作为大脑多个脑区的重要物质可促进各脑区积极参与情绪调节。UPA作为一种选择性孕酮受体调节剂,在孕酮反应性组织中充当孕酮拮抗剂,通过维持孕酮和雌二醇处于较低的稳定状态,从而有助于PMDD症状的缓解。对于那些对SSRIs治疗效果不佳的患者,UPA可作为一种替代治疗。然而在这种潜在的高度有效的治疗方法被提供给患病的女性之前,需要进一步的验证性研究,以及提供关于其对肝功能影响的更令人放心的信息^[67]。

2.4.4 生活方式改变

针对经前期综合征/经前烦躁障碍症的生活方式调整主要包括饮食改变与锻炼两方面^[68]。一方面减少酒精、咖啡因、尼古丁和糖的摄入,增加富含纤维的复

合碳水化合物;另一方面加强日常运动量,两者均可有效缓解患者的抑郁情绪、疲劳、腹胀和便秘等问题。生活方式的改变可能会改善患病女性的某些症状,但对症状严重的患者来说,效果往往不尽人意。另外,当前这种治疗方法研究样本量有限,质量较低,还需更充足的证据支持。

2.5 外科手术

手术是治疗此疾病的最后备用方法。患者需要进行全子宫切除和双侧输卵管卵巢切除,从而消除月经周期。患者除非被给出了所有的替代治疗方式,否则不应该进行手术^[58]。因此,该方法推荐已无生育要求且距自然停经超过五年的患病女性采纳。为预防手术后更年期并发症,这些妇女应该同时接受雌激素替代治疗。

3 总结与展望

经期妇女中,经前期综合征/经前烦躁障碍症发病形式并不乐观,虽然现代医学征从不同角度阐释经前期综合征/经前烦躁障碍症发病机制,但至今尚未形成一套完整统一的理论,我们对该疾病的病因学和神经生理学的理解仍然不完整。一旦诊断出严重的PMS或PMDD,SSRIs和抑制排卵被分别认为是一线和二线治疗方法。西医治疗方法虽然疗效明确,但对经前期

综合征/经前烦躁障碍症不采取分型治疗,基本上是辨病治疗,药物的使用后遗症较多,比如恶心、呕吐等,严重者不得不中止服药,这些对病人的身心健康都会造成很大影响。维生素、钙、认知疗法、饮食改变等非药物疗法不良反应较少,但也仅适合作为轻度病例的首选治疗,无法满足重度病人的迫切需求。

目前,国内对经前期综合征/经前烦躁障碍症的诊断治疗取得了较大突破,中医治疗主要包括中药复方、中成药、单味药治疗以及针灸疗法等。运用中医药对其治疗可做到对症下药,随症加减,专药专治,与西药相比用药更准确,能更好的治疗不同证型或同一证型的不同兼证;另一方面,中药自身的安全性也更高、副作用更小,还可以通过合理配伍来减低毒性,增强药效,有着很高的社会研究价值,远期疗效十分乐观。但由于多数缺乏严格的随机对照盲法研究和统一的诊断和疗效评定标准,其有效性缺乏说服力和可比性。因此,必须针对上述不足和缺陷,尽快提出相应应对策略,结合中医独有的整体观念、辨证论治思想,从整体观的角度研究人体内环境的改变及人体内环境与社会、生态外环境的联系,将有利于进一步阐释经前期综合征/经前烦躁障碍症的发病机制,为探索更有效的治疗方案提供思路,为中医向全世界推广提供便利。

参考文献

- 高明周,杨焕新,刘欢,等.经前情感障碍证中西医分型探讨.中华中医药学刊,2018,36(7):1587-1590.
- 高明周,蔡亚伟,张洁,等.中医情志病证-经前烦躁症脑影像临床研究进展.辽宁中医杂志,2018,45(11):2455-2457.
- Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*, 2003, 28:1-23.
- 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.中国中医基础医学杂志,1997,3(3):31-33.
- Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, et al. Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(13):2483-2494.
- 周雪明,尹雅静,常卓,等.逍遥散对抑郁大鼠海马CA1区PI3K/AKT信号通路的调节作用研究.中医药学报,2022,50(1):12-17.
- 林映仙,杨文静,曹宁宁,等.逍遥散及其加减方的抗抑郁作用比较研究.中草药,2021,52(1):137-144.
- 韩冬.逍遥散加减治疗肝郁型经前期综合征的临床观察.哈尔滨:黑龙江中医药大学硕士学位论文,2012.
- 许二平,郭晓冬,李琳,等.加味丹栀逍遥散对抑郁模型大鼠HPA轴功能的影响.中国实验方剂学杂志,2013,19(10):236-238.
- 郭晓冬,许二平,李琳,等.加味丹栀逍遥散对抑郁模型大鼠下丘脑内5-HT和NE的影响.中医学报,2013,28(12):1831-1833.
- 鞠红梅.丹栀逍遥散治疗经前期紧张综合征80例.山东中医杂志,2009,28(12):842-843.
- 陈敏.丹栀逍遥散加减治疗经前期综合征21例.实用中医药杂志,2005,21(2):89.
- 周瑾,黄菲,吴晓俊.柴胡疏肝散抗抑郁化学成分和药理作用研究进展.中药药理与临床,2019,35(2):174-179.
- 白娟,刘燕,王丹妮,等.柴胡疏肝散在肝郁证中的作用机制.中国实验方剂学杂志,2020,26(3):199-204.
- 朱必苓,李芳.柴胡疏肝散加减治疗经前期综合征35例疗效观察.世界中医药,2010,5(4):246-247.
- 薛晓丽.柴胡疏肝散加减治疗肝郁气滞型经前期综合征的临床观察.哈尔滨:黑龙江中医药大学硕士学位论文,2017.
- 刘秀霞,孙艳红,郑宇.经前平颗粒.中国新药杂志,2002,11(2):174.

- 18 乔明琦, 张惠云, 姜坤, 等. 经前平颗粒多中心、随机双盲双模拟对照治疗经前期综合征肝气逆证 403 例. 中国新药杂志, 2002, 11(5): 389-392.
- 19 鞠佃君. 经前平颗粒治疗 PMDD 肝气逆证的疗效研究. 济南: 山东中医药大学硕士学位论文, 2016.
- 20 刘小菊, 郭英慧, 王海娟, 等. 经前平颗粒治疗经前期综合征肝气逆证作用机制研究进展. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7):1542-1546.
- 21 王帅, 郜彦鑫, 张洪, 等. 白香丹胶囊对 PMDD 肝气逆证模型大鼠血清抗焦虑样作用机制研究. 医学研究杂志, 2019, 48(9):66-70.
- 22 高明周, 孙亚, 夏小雯, 等. 基于经前期综合征肝气逆证的白香丹平肝机制研究. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1):129-131.
- 23 张海红, 张惠云. 白香丹胶囊治疗 PMS 肝气逆证作用机制研究进展. 医学研究杂志, 2013, 42(9):21-23.
- 24 安忠秋. 从肝主疏泄论治经前烦躁症—经前舒颗粒对比氟西汀治疗 PMDD 肝气郁证的疗效对比. 济南: 山东中医药大学硕士学位论文, 2016.
- 25 张惠云, 马晶. 经前舒颗粒对经前期综合征肝气郁证大鼠下丘脑和海马雌激素受体 α , β mRNA 表达的影响. 中国中药杂志, 2010, 35(4):489-492.
- 26 苏云祥, 薛玲. 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-HT_{1A} 受体表达的影响. 中国中药杂志, 2011, 36(24):3498-3501.
- 27 张媛媛, 王杰琼, 王美艳, 等. 舒郁胶囊对经前期综合征肝气郁证大鼠顶区皮层 GABA-T、GAT-1 表达的影响. 中医杂志, 2016, 57(13): 1137-1141.
- 28 Li F, Feng J Z, Gao D M, et al. Shuyu Capsules Relieve Premenstrual Syndrome Depression by Reducing 5-HT_{3A}R and 5-HT_{3B}R Expression in the Rat Brain. *Neural Plast*, 2016, 2016:7950781.
- 29 李艺杰, 王美艳, 薛玲, 等. 舒郁胶囊对 PMDD 肝气郁证模型大鼠 Cav1.2 介导的 CaM/CaMK II 信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10):130-136.
- 30 王海娟, 刘小菊, 高杰, 等. 舒郁胶囊抗抑郁机制研究进展. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(18):141-144.
- 31 Wang H Y, Zhang Y Q, Li H L, et al. Shuyu capsules relieve liver-depression by regulating ERK-CREB-BDNF signal pathway in central nervous system of rat. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5):4831-4838.
- 32 马丽娜, 李耘. 抗抑郁药物研究进展. 医学综述, 2011, 17(24):3777-3779.
- 33 李芳, 王杰琼, 宋春红, 等. 柴胡提取物对 PMS 肝气郁证模型大鼠额叶 5-HT_{3A/3B}R 分布与蛋白表达的影响. 中国药理学通报, 2016, 32(1):146-147.
- 34 戈宏焱, 陈博, 万有贵. 柴胡皂苷对抑郁症大鼠海马 BDNF 表达的影响. 中国老年学杂志, 2012, 32(6):1209-1211.
- 35 戈宏焱, 陈博, 许丹, 等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠脑中单胺类神经递质及其代谢产物含量的影响. 高等学校化学学报, 2008, 29(8): 1535-1538.
- 36 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. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(10):1794-1800.
- 37 李芳, 宋春红, 魏盛, 等. 白芍提取物对经前期综合征肝气郁证模型大鼠额叶 5-HT_{3A/3B}R 分布与蛋白表达的影响. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(11):2267-2271.
- 38 王洪雪, 王杰琼, 高杰, 等. 中医常见抗抑郁药对的研究进展. 中华中医药学刊, 2021, 39(2):17-19.
- 39 于泽胜, 路腾飞, 周好波, 等. 柴胡白芍药对对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响. 中草药, 2016, 47(16):2887-2892.
- 40 牟翔宇, 郭英慧, 孙文君, 等. 柴胡配伍白芍治疗 PMDD 肝气郁证的研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20):192-199.
- 41 沈萌萌. 藏红花水提物成分分析及对抑郁症的药理学分析. 南昌: 南昌大学硕士学位论文, 2021.
- 42 任星, 高蕊, 杨静, 等. 基于网络药理学探讨藏红花治疗抑郁症的作用机制. 中国药理学通报, 2021, 37(9):1318-1324.
- 43 Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, et al. *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: A double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG*, 2008, 115(4): 515-519.
- 44 Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: A systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2011, 32(1):42-51.
- 45 Fukui H, Toyoshima K, Komaki R. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*). *Phytomedicine*, 2011, 18(8-9): 726-730.
- 46 Momoe M, Sasaki H, Tagashira E, et al. Efficacy and safety of *Vitex agnus-castus* extract for treatment of premenstrual syndrome in Japanese patients: A prospective, open-label study. *Adv Ther*, 2014, 31(3):362-373.
- 47 Ma L L, Lin S Q, Chen R, et al. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26(8):612-616.
- 48 乐娜, 费文婷, 周雪, 等. 穗花牡荆文献研究及药性探讨. 世界中医药, 2019, 14(2):374-379.
- 49 周睿, 杨丽洁, 史艳, 等. 安神调肝针法治疗肝郁气滞型经前期紧张综合征焦虑状态 46 例疗效观察. 云南中医中药杂志, 2010, 31(8): 54-55.
- 50 胡幼平, 周睿, 杨丽洁, 等. 安神调肝针法治疗肝郁气滞型经前期综合征疗效观察. 陕西中医, 2010, 31(8):1047-1050.
- 51 张光彩. 针灸治疗经前期焦虑障碍的临床研究. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2016.
- 52 李牧真, 侯书伟. 子午流注纳甲法为主治疗经前期综合征 18 例. 江西中医药, 2012, 43(6):48-49.
- 53 王誉燃. 子午流注纳甲法治疗肝郁气滞型经前焦虑障碍(PMDD)的临床研究. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 54 高希言, 陈岩, 余悦. 推算子午流注纳甲法的技巧. 中医学报, 2012, 27(5):636-638.
- 55 Hantsoo L, Epperson C N. Premenstrual dysphoric disorder: Epidemiology and treatment. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17(11):87.
- 56 李亚琼, 胡明会, 魏盛, 等. PMS/PMDD 发病机制研究进展. 医学研究杂志, 2018, 47(10):166-169.

- 57 Rapkin A J, Korotkaya Y, Taylor K C. Contraception counseling for women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Current perspectives. *Open Access J Contracept*, 2019, 10:27–39.
- 58 Yonkers K A, Brown C, Pearlstein T B, *et al.* Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*, 2005, 106(3):492–501.
- 59 Yonkers K A, Simoni M K. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(1):68–74.
- 60 Imai A, Ichigo S, Matsunami K, *et al.* Premenstrual syndrome: Management and pathophysiology. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(2):123–128.
- 61 Hunter M S, Ussher J M, Cariss M, *et al.* Medical (fluoxetine) and psychological (cognitive-behavioural therapy) treatment for premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Res*, 2002, 53(3):811–817.
- 62 Shobeiri F, Araste F E, Ebrahimi R, *et al.* Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Sci*, 2017, 60(1):100–105.
- 63 Kaplan B J, Crawford S G, Field C J, *et al.* Vitamins, minerals, and mood. *Psychol Bull*, 2007, 133(5):747–760.
- 64 Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *J Am Coll Nutr*, 2000, 19(1):3–12.
- 65 Retallick-Brown H, Blampied N, Rucklidge J J. A pilot randomized treatment-controlled trial comparing vitamin B6 with broad-spectrum micronutrients for premenstrual syndrome. *J Altern Complement Med*, 2020, 26(2):88–97.
- 66 Bahrami A, Avan A, Sadeghnia H R, *et al.* High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(8):659–663.
- 67 Comasco E, Kopp Kallner H, Bixo M, *et al.* Ulipristal acetate for treatment of premenstrual dysphoric disorder: A proof-of-concept randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(3):256–265.
- 68 Lanza D S T, Pearlstein T. Premenstrual dysphoric disorder. *Med Clin North Am*, 2019, 103(4):613–628.

Research Progress of Traditional Chinese and Western Medicine Treatment of Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder

Xu Qiuqi^{1,2}, Gao Mingzhou³, Ren Lvning^{1,2}, Guo Yinghui^{1,2}, Qiao Mingqi², Gao Dongmei^{1,2}

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Emotional Disease Syndrome Research Innovation Team of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Institute of Traditional Chinese Medicine Innovation, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder are affective disorders that women of childbearing age are prone to suffer from, which have a serious negative impact on the sick family, society and daily work and life, and seriously lead to suicide, which has attracted wide attention of scholars at home and abroad. Clinical evidence shows that both Chinese and Western medicine can alleviate the symptoms of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder, but lack of systematic arrangement. This paper reviews the effectiveness and defects of traditional Chinese and western medicine in the treatment of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder by looking for the existing literature reports on clinical diagnosis and syndrome differentiation of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder, and summarizes the evidence of the current treatment of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment and provide new ideas for the treatment of the disease. And further promote traditional Chinese medicine to the world.

Keywords: Premenstrual syndrome, Premenstrual Dysphoric Disorder, Pathogenesis, Treatment of chinese medicine, Western medicine treatment

(责任编辑: 李青, 审稿人: 王瑀、张志华)