

- 胶束在肿瘤诊疗中的应用[J]. 科学通报, 2023, 68(36): 4968-4981.
- [55] Han N N, Li X, Tao L, *et al.* Doxorubicin and rhein loaded nanomicelles attenuates multidrug resistance in human ovarian cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(1): 178-185.
- [56] Du Q, Bian X L, Xu X L, *et al.* Role of mitochondrial permeability transition in human hepatocellular carcinoma Hep-G2 cell death induced by rhein[J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 68-73.
- [57] Stephan C, Schlawne C, Grass S, *et al.* Artificial oxygen carriers based on perfluorodecalin-filled poly (*n*-butylcyanoacrylate) nanocapsules[J]. *J Microencapsul*, 2014, 31: 284-292.
- [58] Guo X, Zhao Z Y, Chen D W, *et al.* Co-delivery of resveratrol and docetaxel via polymeric micelles to improve the treatment of drug-resistant tumors[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(1): 78-85.
- [59] Wu L, Leng D L, Cun D M, *et al.* Advances in combination therapy of lung cancer: Rationales, delivery technologies and dosage regimens[J]. *J Control Release*, 2017, 260: 78-91.
- [60] 冒玉娟, 郑 义, 朱青青, 等. 纳米混悬液的研究进展[J]. 山东化工, 2022, 51(14): 94-96.
- [61] Sahu B P, Hazarika H, Bharadwaj R, *et al.* Curcumin-docetaxel co-loaded nanosuspension for enhanced anti-breast cancer activity[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(8): 1065-1074.
- [62] Neerati P, Sudhakar Y, Kanwar J. Curcumin regulates colon cancer by inhibiting glycoprotein in *in-situ* cancerous colon perfusion rat model[J]. *J Cancer Sci Ther*, 2013, 5: 313-319.
- [63] Mvller R H, Keck C M. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenization[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 62: 3-16.
- [64] 吴 敏, 吴梦莹, 阿旺吉米, 等. 不同纳米药物载体临床应用研究进展[J]. 中国药业, 2022, 31(16): 128-131.
- [65] 赵云龙, 赵梦洁, 王华华, 等. 共载吡喹啉与榄香烯纳米乳原位凝胶的制备、表征及其对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的影响[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(10): 2689-2698.
- [66] Dong Y F, Xia P, Xu X L, *et al.* Targeted delivery of organic small-molecule photothermal materials with engineered extracellular vesicles for imaging-guided tumor photothermal therapy[J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 442.
- [67] Song B H, Wu S Y, Li W P, *et al.* Folate modified long circulating nano-emulsion as a promising approach for improving the efficiency of chemotherapy drugs in cancer treatment[J]. *Pharm Res*, 2020, 37(12): 242.

中药干预经前烦躁障碍症下丘脑-垂体-卵巢轴激素研究进展

杨 洁¹, 张 震^{1,2,3*}, 程 茗¹, 蒋召书¹, 罗振亮¹, 杜春雨³

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; 2. 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410012; 3. 秦皇岛市山海关药业有限责任公司, 河北 秦皇岛 066200)

摘要: 经前烦躁障碍症是经前期综合征的严重类型, 其发病机制复杂且目前尚未明确。现有研究表明, 下丘脑-垂体-卵巢 (HPO) 轴相关激素, 如促性腺激素释放激素能诱导垂体前叶释放黄体生成素、促卵泡激素、促进雌激素、孕酮等激素, 在经前期烦躁障碍的发病机制及治疗中均发挥重要作用。多项临床和动物实验研究发现, 中药复方能够有效调节 HPO 轴功能, 改善神经内分泌紊乱, 从而达到缓解经前期烦躁障碍症状的效果。本文系统梳理了 HPO 轴激素与经前期烦躁障碍发病机制, 结果显示, 卵巢激素水平的急剧变化、 γ -氨基丁酸 A 受体对四氢孕酮的波动敏感性会诱发经前期烦躁障碍; 综述了激素和抗激素治疗及中药复方、中药药对、单味药干预 HPO 轴激素的研究进展, 以期为经前期烦躁障碍激素类药物的治疗提供新思路。

关键词: 中药; 经前烦躁障碍症; 下丘脑-垂体-卵巢轴; 激素; γ -氨基丁酸; 四氢孕酮

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-2970-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.022

收稿日期: 2025-04-25

基金项目: 国家自然科学基金 (82160920, 82360951); 中国博士后科学基金资助项目 (2022M711733); 贵州省博士后择优资助项目 (B2022003040); 贵州省中医药、民族医药科学技术研究课题 (QZYY-2024-011); 贵州省研究生教育创新计划项目 (2024YJSKYJJ377); 贵州中医药大学学术新苗项目 (贵科合学术新苗 [2023] -51 号)

作者简介: 杨 洁 (1999—), 女, 硕士生, 从事中医情志病防治研究。E-mail: 1298496873.com

* **通信作者:** 张 震 (1987—), 男, 博士, 副教授, 从事中医情志病防治研究。E-mail: gzzyy_zz@163.com

经前期烦躁障碍通常被认为是经前期综合征的加重类型,是女性常见的情绪障碍疾病,生理应激反应和情绪症状随月经周期而呈现规律性波动,严重影响女性的生理和心理健康^[1]。多种因素如生物、遗传、心理、环境、药物、社会等均会导致经前期烦躁障碍发病,其发病机制与中枢神经系统功能激素波动的敏感性有关,尤其是下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPO)。HPO轴是女性生殖激素的主要调节器,主要涉及的激素包括促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌激素、孕酮(progesterone, P4)等。研究发现,HPO轴多种激素对经前期烦躁障碍患者躯体病变和情绪障碍均具有重要影响^[2]。目前在HPO轴激素对经前期烦躁障碍作用的研究众多,但缺乏系统文献梳理,不利于全面了解HPO轴激素在经前期烦躁障碍中的确切作用机制。因此,本文通过系统梳理近年来HPO轴激素在经前期烦躁障碍中的调控机制及中药对其干预作用,以期为经前期烦躁障碍的诊断与治疗提供新的思路 and 参考。

1 HPO轴激素异常与经前期烦躁障碍发病机制

HPO轴是女性生殖激素雌激素、P4的主要调节器^[3]。青春期开始时,女性下丘脑开始释放GnRH,并诱导垂体前叶释放LH、FSH,两者与卵巢受体结合,并发出释放雌激素和孕激素的信号,雌激素和孕激素在整个月经周期中浓度波动释放,从而形成卵泡期(低雌激素)和黄体期(高雌激素)^[4]。在整个生命周期中,青春期^[5]与围绝经期^[6]雌激素、孕激素水平的波动与易感个体情绪障碍的发展有关。同样,由于HPO轴激素的变化与经前期烦躁障碍症状的表达呈现关联性波动,因此,HPO轴激素变化与经前期烦躁障碍的病理生理学相关^[7]。

经前期烦躁障碍的病理生理学可能涉及中枢神经系统(central nervous system, CNS)对神经活性类固醇(neuroactive steroids, NAS)激素的敏感性改变,NAS能够与多种神经元受体发生相互作用,如 γ -氨基丁酸A受体(γ -aminobutyric acid A receptors, GABA_AR)或N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)与NAS作用后能改变P4的代谢产物的敏感性,在排卵后会升高 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)水平,同时阿片和血清素能系统也会受损,导致出现情绪和行为的异常^[8]。脑内神经雌二醇(estradiol, E2)和神经黄体酮的合成是促进GnRH和LH释放的关键过程,而GnRH和LH反过来又调节从雌激素负反馈到雌激素正反馈的转变^[9]。经前期烦躁障碍症状与黄体期黄体酮波动之间的时间存在着密切联系,使得这种激素及其下游代谢物对经前期烦躁障碍症状学至关重要^[8]。

1.1 卵巢激素水平的急剧变化 卵巢激素的正常分泌依赖于下丘脑的协调作用。下丘脑通过分泌GnRH,刺激垂体分泌LH和FSH,从而促使卵巢分泌雌激素和孕激素^[10]。

其中,卵巢分泌的类固醇激素主要包括雌激素(主要为E2)、孕激素(主要为P4)^[11]。卵巢激素水平已被证明与不同心理健康状况的情绪变化和症状有关,雌激素和孕激素波动在经前期综合征、经前期烦躁障碍症状的发作中起关键作用^[12]。雌激素和P4的波动可能会导致血清素水平和作用的改变^[13],血清素水平异常会导致经前期烦躁障碍患者出现剧烈情绪波动,如易怒、焦虑、抑郁、注意力不集中、食欲变化等^[14]。Hantsoo等^[15]研究发现,E2、P4水平的急剧波动,尤其是从低到高的快速变化,可能是导致经前期烦躁障碍症状发生的根本机制,这一观点已逐渐成为学术界广泛接受的观点^[16]。

1.2 GABA_AR对四氢孕酮的波动敏感性 GABA_AR亚基表达升高,敏感性、亲和力、可塑性降低,Cl⁻流入减少,GABA能中间神经元的GABA释放受到抑制,增加锥体神经元的兴奋性,导致经前期烦躁障碍的发生^[15]。四氢孕酮(allopregnanolone, ALLO)是P4代谢产物,在神经系统中是一种强效的正向别构调节剂,它与GABA_AR的特定位点结合,能增强受体对GABA的敏感性,增加Cl⁻的流入,导致神经元超极化,从而发挥抑制作用,提示ALLO具有镇静、抗焦虑、抗抑郁、抗惊厥、神经保护作用^[16]。Sun等^[17]研究发现,外源性ALLO能改善经前期烦躁障碍大鼠的焦虑行为,GABA_AR亚基 $\alpha 4$ 蛋白在杏仁核中表达降低,在海马组织中表达升高,ALLO能缓解这些偏差,且ALLO药物血清干预后海马区Cl⁻电流强度增加,情绪抑制功能增强,表明ALLO对GABA_AR $\alpha 4$ 亚基的调节参与了经前期烦躁障碍的发病过程。

HPO轴激素与经前期烦躁障碍发病机制之间的关系见图1。

2 外源性激素对HPO轴的调节作用

2.1 诱导无排卵对HPO轴激素波动的调节作用 抑制排卵从而消除引发经前期烦躁障碍的激素波动,这一方式已被测试成为有效的治疗方法^[18]。GnRH受体激动剂抑制卵巢类固醇分泌时,经前期烦躁障碍女性患者的症状会缓解,当重新添加生理剂量的E2、P4时,症状会复发^[19]。研究发现,GnRH拮抗剂联合低剂量E2和孕激素用于干预妇科情绪障碍疾病,可作为一种有效的口服治疗方案^[20]。醋酸乌普利司妥是一种选择性P4受体调节剂,在低剂量使用时可通过抑制排卵、减少激素波动、传导孕激素受体介导的信号通路来改善经前期烦躁障碍的症状^[21]。研究还发现,抑制排卵激素的避孕药会抑制ALLO周期性生成,其中孕激素可能是治疗经前期烦躁障碍的有效因素^[22]。

2.2 口服避孕药对HPO轴功能的调节作用 复方口服避孕药主要通过作用于下丘脑-垂体功能,使内源性E2和P4水平保持稳定的较低水平^[23],减少GnRH和促性腺激素的释放达到避孕效果^[24]。复方口服避孕药可能通过作用于一些对雌激素和孕激素高度敏感的脑区,进而影响相关的认知和情感功能^[25],其缓解经前期烦躁障碍症状的能力已得到证实^[26],对于同时寻求避孕的经前期综合征、经前期烦

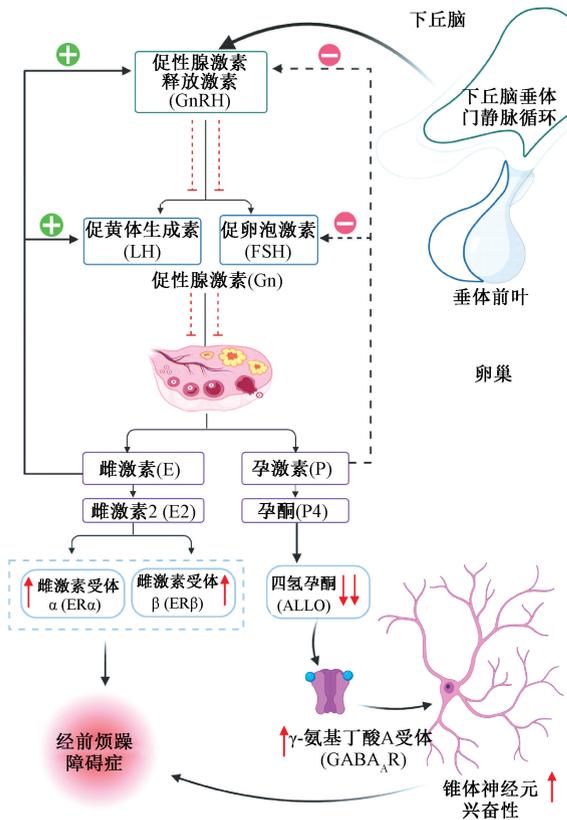


图1 HPO轴激素与经前期烦躁障碍发病机制关系

躁障碍女性，通常考虑使用复方口服避孕药治疗。国外一些具有抗雄激素活性的复方口服避孕药已被批准用于治疗经前期烦躁障碍^[27]。Robertson 等^[28]发现，17β-雌二醇作为代替复方口服避孕药可治疗经前期烦躁障碍，75%患者在复方口服避孕药治疗期间负面情绪发生改善。一项实验研究了1 205名经前期综合征/经前期烦躁障碍的女性口服复方口服避孕药的效果，结果显示，复方口服避孕药可改善经前期综合征/经前期烦躁障碍患者的经前症状^[27]。研究表明，通过施用异孕酮拮抗剂（色萘诺酮、异孕酮的异构体）^[29]或用度他雄胺阻断P4向异孕酮的代谢可达到预防经前期烦躁障碍的效果^[30]。

3 中药调控HPO轴干预经前期烦躁障碍

3.1 中药复方 经前舒颗粒（国药准字Z20053087）是我国首个针对经前期综合征肝气郁证而研制的中成药^[31]。张惠云等^[32]研究发现，经前舒颗粒通过降低雌激素受体α（estrogen receptor alpha, ERα）、雌激素受体β（estrogen receptor beta, ERβ）mRNA表达来减少雌激素受体的生成，从而缓解经前期烦躁障碍的症状，雌激素通过细胞内激活ERα、ERβ发挥其生物学效应^[33]，这可能是其治疗经前期综合征肝气郁证的作用机制之一。经前平颗粒是针对经前期综合征肝气逆证研制的国家三类中药新药^[34]，于2005年上市，在2012年更名为香芍颗粒^[35]。鞠佃君^[36]用香芍颗粒治疗经前期烦躁障碍肝气逆证，研究表明，相对氟西汀组，经前平颗粒治疗后经前期烦躁障碍疗效更显著。王晓茹等^[37]发现，给予经前期综合征患者香芍颗粒治疗后，

卵泡期和黄体期5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）、泌乳素（prolactin, PRL）水平降低，E2、P4水平升高（ $P < 0.05$ ）。李丽萍^[38]研究显示，香芍胶囊能升高血清E2、P4、PRL、GnRH水平。香芍颗粒治疗经前期综合征的机制之一可能是通过调节HPO轴的激素E2、P4、PRL水平。

中医理论认为，“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴在女性生殖功能中起着主导作用，是调节情志的关键基础^[39]。临床上，经前期烦躁障碍的治疗通常以疏肝为主，并辅以调理脾胃功能。宗惠等^[40]指出，经前期综合征的病机往往涉及肝肾失调，因此在治疗时应根据患者的体质，从肝肾入手，针对肝郁气滞的证型，结合逍遥散加减进行治疗。目前，逍遥散加减治疗经前期综合征的随机对照实验报道颇多，均对经前期综合征有着显著疗效^[41]。生物信息学分析揭示，逍遥散在治疗肝郁气滞相关妇科疾病时涉及多个作用通路，包括雌激素信号通路、卵巢类固醇合成通路等与HPO轴相关的激素通路^[42]。

舒郁胶囊主要用于治疗经前期烦躁障碍肝气郁证^[43]。张浩^[44]发现，舒郁胶囊能够有效逆转经前期烦躁障碍模型组大鼠血清及海马脑区5α二氢皮质酮、ALLO、5α还原酶、3α-羟类固醇脱氢酶水平降低，其类激素作用机制可能涉及升高E2水平、激活雌激素受体等途径对机体产生影响。此外，方药的成分配伍和组合也可能在调节雌激素的分泌与代谢过程中发挥作用，影响了神经系统相关激素作用于HPO轴，从而改善生殖内分泌-免疫-神经系统的功能。

王帅等^[45]研究表明，白香丹胶囊能升高经前期烦躁障碍肝气逆证大鼠血清P4、ALLO、GABA水平（ $P < 0.05$ ）。Wei等^[46]实验推测，白香丹胶囊可通过调节以5-HT、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）为代表的重要调控因子磷酸化水平，参与上游神经受体-配体相互作用激活的通路的调节，从而实现下游Ca²⁺和MAPK的信号转导以及GABA能突触和多巴胺能突触等通路的激活或抑制，通过多种激素和神经递质的作用抑制了HPO轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA）的兴奋，达到治疗效果。

3.2 中药药对 经前期烦躁障碍肝气郁证的主要临床表现是周期性的抑郁样情绪，因此临床上应用柴胡-白芍为方剂中主要成分来治疗经前期烦躁障碍的案例也较多^[47]。李鹏^[48]研究表明，经前舒颗粒和舒郁胶囊在治疗经前期综合征中的肝气郁证方面能提高临床治愈率，两者主要成分均为柴胡和白芍。在单体配伍方面，牟翔宇^[49]利用柴芍皂苷干预经前期烦躁障碍肝气郁证大鼠后发现，大鼠外周血清P4、ALLO、E2水平升高，推测柴芍皂苷可能是通过调节体内激素来治疗经前期烦躁障碍。夏小雯^[50]发现，经前期烦躁障碍肝气郁证模型大鼠脑内GABA_AR电位发生变化。在另一项关于丹皮酚和芦丁干预经前期烦躁障碍的动物实验中发现，血清和海马区P4、ALLO、GABA、GABA_ARB2亚基蛋白表达升高，且能改善经前期烦躁障碍的情绪和躯

体状态。提示 ALLO 通过调节 $GABA_A R\alpha 4$ 亚基的表达变化是导致经前期烦躁障碍中肝气逆证和肝气郁证的发病机制之一^[51]，由此推测，柴胡配伍白芍可能作用于 ALLO 的有效靶点，从而调节 $GABA_A R$ 电位改变，改善经前期烦躁障碍。

3.3 单味药或单体类药物 柴胡的主要活性成分包括柴胡皂苷和黄酮类，其中黄酮类成分以黄酮醇为主，如山柰酚、槲皮素、异鼠李素等，柴胡皂苷和类黄酮等化合物具有保肝和抗抑郁特性，在治疗肝郁气滞症型效果显著^[52]。普遍认为，柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D 是柴胡抗抑郁的主要有效成分^[53]。李勇等^[54]对柴胡皂苷 D（在小鼠体内的类雌激素样作用进行实验，结果表明，柴胡皂苷 D 能够引起小鼠动情周期前期的变化，并升高血清 E2 水平（ $P < 0.05$ ），表现出一定的类激素活性。考虑到经前期烦躁障碍的发病机制与 E2、P4 水平密切相关，尽管柴胡皂苷 D 能升高 E2 水平，但其具体机制尚不明确，仍需进一步研究。提示柴胡皂苷 D 有潜力作为经前期烦躁障碍治疗的一个新靶点。

白芍是疏肝解郁中药的经典药物之一，袁铭等^[55]通过网络药理学发现筛选出白芍在治疗抑郁症的过程中有 75 个靶点基因节点。其中，谷笛醇、芍药二酮、4-邻甲基芍药苷、山柰酚被认为是白芍的主要有效抗抑郁成分。这些成分与多种受体和生物途径密切相关，尤其涉及雌激素受体的调节作用，包括雌激素受体 1（estrogen receptor 1, ESR1）和细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A 成员 1（cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1, CYP19A1）等靶点。王杰琼等^[56]实验探究白芍提取物对经前期综合征肝气逆证机制，结果显示，白芍提取物可能发挥雌激素样功效，通过改善中枢海马内 $ER\beta$ 、5-羟色胺转运体（serotonin transporter, *SERT*）mRNA 表达来调节经前期综合征肝气逆证烦躁易怒等主要症状。还有研究报道芍药苷可能通过调节 E2 和 5-HT 系统发挥抗抑郁和焦虑作用^[57]。另一项关于芍药提取物对经前期综合征大鼠影响的研究发现，使用白芍提取物干预经前期综合征大鼠后， $ER\beta$ 、色氨酸羟化酶（tryptophan hydroxylase, TPH2）、*SERT* 阳性细胞的数量、形态和蛋白表达得到改善，表明白芍提取物可以通过调节 HPO 轴激素改善经前期综合征症状^[58]。

牡丹皮蒸馏提取的丹皮酚被发现能改善小鼠的焦虑样行为^[59]，蔡亚伟^[60]研究结果显示，丹皮酚干预后经前期烦躁障碍肝气逆证模型大鼠海马脑区 $GABA_A R\alpha 4$ 表达降低，表明丹皮酚能调节其蛋白表达，进而减轻经前期烦躁障碍肝气逆证大鼠烦躁易怒症状。李亚琼^[61]在丹皮酚滴丸干预经前期烦躁障碍肝气逆大鼠作用机制研究中发现，丹皮酚滴丸能升高经前期烦躁障碍肝气逆大鼠海马脑区内 P4、E2、GABA、NE 水平，从而改善纠正经前期烦躁障碍肝气逆证模型大鼠情绪症状，具体信号通路还需要进一步探究。

我国有 83 种鼠尾草属植物分布于各地，以西南地区为最为丰富^[62]，该属植物中的毛地黄鼠尾草、荔枝草、紫背

鼠尾草、红根草等，其主要的药效成分为黄酮类和酚酸类化合物，如槲皮素、绿原酸、齐墩果酸、熊果酸等^[63]。近年来研究表明，槲皮素及其糖苷衍生物在抗抑郁方面具有活性^[64]，槲皮素的化学结构与雌激素相似，且具有类雌激素样作用，能通过调节 $ER\alpha$ 提高体内雌激素水平^[65]。有研究指出，槲皮素能够参与突触可塑性的调节，进而逆转脑源性神经营养因子信号传导，改善 $ER\alpha$ 敲除小鼠的抑郁样症状^[66]，此外，槲皮素还被发现能升高小鼠大脑中 GABA、谷氨酸水平^[67]，降低海马和皮层区域中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 水平，从而发挥抗焦虑作用^[68]。

贯叶金丝桃，亦称贯叶连翘，为藤黄科金丝桃属多年生草本植物^[69]，其味苦、辛，性寒，具有疏肝解郁、清热利湿、消肿通乳等功效。贯叶金丝桃因在治疗轻中度抑郁症方面具有潜力而受到广泛关注^[70]，与选择性血清素再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs）等经典抗抑郁药一样有效^[71]，其中金丝桃素和贯叶金丝桃素具有独特的综合神经作用，能非竞争性地阻止 5-HT、NE、多巴胺等神经递质的再吸收^[72]。金丝桃素还可以升高 ER 表达^[73]，与药物治疗经前期综合征/经前期烦躁障碍的机制有着高度相似，课题组推测贯叶金丝桃可能通过调节神经递质和激素来治疗抑郁症，具体机制还需要更多的实验探明。在临床试验中贯叶金丝桃已经被用来治疗经前期综合征，一项伊朗治疗经前期综合征的综述显示，食用贯叶金丝桃、荆芥、藏红花、银杏叶银杏、大豆后经前综合症症状减轻^[74]。贯叶金丝桃可以作为治疗经前期综合征/经前期烦躁障碍的潜在靶点进一步探究。

藏红花具有解读化痰、凉血活血、解郁安神等功效^[75]。现代药理学研究发现，藏红花素、藏红花苦素、藏红花醛等活性成分能有效缓解经前期综合征、抗焦虑抑郁^[76]。有研究表明，藏红花具有与 SSRI 类、三环类抗抑郁药物相似作用，且不良反应更少^[77]。在印度，藏红花被认为能够抵抗抗力和抗抑郁^[78]，Nemat-Shahi 等^[79]研究表明，在经前期综合征中使用藏红花可减轻腹胀、抑郁和情绪波动等症状。Fukui 等^[80]用藏红花气味在卵泡期和黄体期短期刺激（20 min）后皮质醇水平降低。暴露于藏红花气味后卵泡期和黄体期 E2 水平升高，并且状态/特质焦虑问卷评分降低，藏红花气味治疗经前期综合征的机制可能是通过调节 E2 水平来治疗经前期综合征的。国内对于藏红花治疗经前期综合征/经前期烦躁障碍报道较少，有待进一步实验探明其机制与通路。

4 结语与展望

经前期烦躁障碍与 HPO 轴激素在发病及治疗作用中密切相关，在发病中 P4、ALLO 的作用值得进一步深入挖掘探索。经前期烦躁障碍的概念是现代提出的，但在中医药文化的历史溯源中对于情志病的治疗中医药有着丰富的经验和深厚的理论，无论从宏观的中药配伍角度还是微观分子层面都对中药治疗经前期烦躁障碍有着强大的支撑，对

于中药激素影响 HPO 轴的理论还需要进一步探明其机制通路。随着中医药学与现代药学技术的结合,未来治疗经前期烦躁障碍的药物发展将逐步向精细化、多靶点、多机制的方向发展。例如,通过基因表达分析、代谢组学等手段,识别中药干预 HPO 轴的具体分子靶点,并开发靶向药物,结合中药和现代激素调节药物,可能会成为治疗经前期烦躁障碍的新兴趋势。

参考文献:

[1] Naik S S, Nidhi Y, Kumar K, *et al.* Diagnostic validity of premenstrual dysphoric disorder: revisited[J]. *Front Glob Womens Health*, 2023, 4: 1181583.

[2] Castro R T A, Ehlert U, Fischer S, *et al.* Variation in genes and hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in female mood disorders-A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2021, 62: 100929.

[3] Mikhael S, Punjala-Patel A, Gavrilova-Jordan L, *et al.* Hypothalamic-pituitary-ovarian axis disorders impacting female fertility[J]. *Biomedicines*, 2019, 7(1): 5.

[4] Davis H C, Hackney A C. The hypothalamic-pituitary-ovarian axis and oral contraceptives: regulation and function[J/OL]. *Sex Hormones Exercise Women*: 1-17 (2016-11-11) [2025-07-03]. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-44558-8_1.

[5] Sullivan A J, Chung Y S, Novotny S, *et al.* Estradiol effects on an emotional interference task in adolescents with current and remitted depression[J]. *Horm Behav*, 2024, 157: 105450.

[6] Gordon J L, Sander B. The role of estradiol fluctuation in the pathophysiology of perimenopausal depression: A hypothesis paper[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 133: 105418.

[7] Hantsoo L, Payne J L. Towards understanding the biology of premenstrual dysphoric disorder: From genes to GABA[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 149: 105168.

[8] Kaltsouni E, Fisher P M, Dubol M, *et al.* Brain reactivity during aggressive response in women with premenstrual dysphoric disorder treated with a selective progesterone receptor modulator[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(8): 1460-1467.

[9] Rasic-Markovic A, Djuric E, Skrijelj D, *et al.* Neuroactive steroids in the neuroendocrine control of food intake, metabolism, and reproduction[J]. *Endocrine*, 2024, 85(3): 1050-1057.

[10] Phumsatitpong C, Wagenmaker E R, Moenter S M, *et al.* Neuroendocrine interactions of the stress and reproductive axes[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2021, 63: 100928.

[11] Le J, Thomas N, Gurvich C. Cognition, the menstrual cycle, and premenstrual disorders: A review[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(4): 198.

[12] Wieczorek K, Targonskaya A, Maslowski K, *et al.* Reproductive hormones and female mental wellbeing[J]. *Women*, 2023, 3(3): 432-444.

[13] Sacher J, Zsido R G, Barth C, *et al.* Increase in serotonin transporter binding in patients with premenstrual dysphoric disorder across the menstrual cycle: a case-control longitudinal neuroreceptor ligand positron emission tomography imaging study[J]. *Biol Psychiatry*, 2023, 93(12): 1081-1088.

[14] Nappi R E, Cucinella L, Bosoni D, *et al.* Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder as centrally based disorders[J]. *Endocrines*, 2022, 3(1): 127-138.

[15] Hantsoo L, Epperson C N. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle[J]. *Neurobiol Stress*, 2020, 12: 100213.

[16] Gao Q, Sun W, Wang Y R, *et al.* Role of allopregnanolone-mediated γ -aminobutyric acid A receptor sensitivity in the pathogenesis of premenstrual dysphoric disorder: Toward precise targets for translational medicine and drug development[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1140796.

[17] Sun Y, Gao M Z, Gao D M, *et al.* Allopregnanolone-mediated GABAA-R α 4 function in amygdala and hippocampus of PMDD liver qi-invasion syndrome model rats[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(4): 1143-1157.

[18] Di Scalea T L, Pearlstein T. Premenstrual dysphoric disorder[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2017, 40(2): 201-216.

[19] Fanis P, Neocleous V, Papapetrou I, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRHR) and hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15965.

[20] Rzewuska A M, Zybowska M, Sajkiewicz I, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone antagonists-a new hope in endometriosis treatment? [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 1008.

[21] Comasco E, Kopp K H, Bixo M, *et al.* Ulipristal acetate for treatment of premenstrual dysphoric disorder: a proof-of-concept randomized controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(3): 256-265.

[22] Lundin C, Danielsson K G, Bixo M, *et al.* Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle—a double-blind, placebo-controlled randomized trial[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 76: 135-143.

[23] Hantsoo L, Riddle J. Treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Advances and challenges[J]. *Adv Psychiatry Behav Health*, 2021, 1(1): 91-106.

[24] Genazzani A D, Sponzilli A, Mantovani M, *et al.* Modulatory effects of ethinyl estradiol plus drospirenone contraceptive pill on spontaneous and GnRH-induced LH secretion[J]. *Endocrines*, 2024, 5(1): 36-45.

[25] Dubol M, Epperson C N, Sacher J, *et al.* Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic review[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2021, 60: 100878.

[26] Ma S Y, Song S J. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,

- 2023, 6(6): CD006586.
- [27] De Wit A E, De Vries Y A, De Boer M K, *et al.* Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(6): 624-633.
- [28] Robertson E, Thew C, Thomas N, *et al.* Pilot data on the feasibility and clinical outcomes of a norgestrel acetate oral contraceptive pill in women with premenstrual dysphoric disorder[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 704488.
- [29] Bixo M, Ekberg K, Poromaa I S, *et al.* Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist *Sepranolone* (UC1010) —A randomized controlled trial[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 80: 46-55.
- [30] Martinez P E, Rubinow D R, Nieman L K, *et al.* 5 α -Reductase inhibition prevents the luteal phase increase in plasma allopregnanolone levels and mitigates symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(4): 1093-1102.
- [31] 许秋祺, 高明周, 任律凝, 等. 经前期综合征/经前烦躁障碍症中西医结合治疗研究进展[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2022, 24(11): 4465-4472.
- [32] 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[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(4): 489-492.
- [33] Yen J Y, Wang P W, Su C H, *et al.* Estrogen levels, emotion regulation, and emotional symptoms of women with premenstrual dysphoric disorder: The moderating effect of estrogen receptor 1alpha polymorphism[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 82: 216-223.
- [34] 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[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(7): 1542-1546.
- [35] 孙世光, 乔明琦, 张惠云. 白香丹胶囊对PMS大鼠皮层神经细胞相对活力及GABA_AR介导氯离子通道的影响[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(11): 1508-1511.
- [36] 鞠佃君. 经前平颗粒治疗PMDD肝气逆证的疗效研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [37] 王晓茹, 张锡凤, 陶海燕, 等. 经前平颗粒对经前期综合征肝气逆证患者血清神经递质水平的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(12): 45-47.
- [38] 李丽萍. 香芍胶囊的主要药效学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [39] 黄羚, 江媚. 从肾-天葵-冲任-胞宫生殖轴论补肾活法改善子宫内膜容受性低下[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(10): 45-48.
- [40] 宗惠, 刘瑞芬, 张海琴. 经前期综合征中医辨治思路[J]. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(2): 91-92.
- [41] 蒋高峰. 循经通络刮痧联合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[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [42] 刘欢乐, 卫拂晓, 范毓慧, 等. 逍遥散治疗4种肝郁气滞型妇科疾病的网络药理学作用机制研究[J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(14): 1138-1148.
- [43] 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[J]. *中医杂志*, 2016, 57(13): 1137-1141.
- [44] 张浩. 肝调畅情志功能失常病变机制探索[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [45] 王帅, 郝彦鑫, 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[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(9): 66-70.
- [46] Wei S, Sun P, Guo Y H, *et al.* Gene expression in the hippocampus in a rat model of premenstrual dysphoric disorder after treatment with Baixiangdan Capsules[J]. *Front Psychol*, 2018, 9: 2065.
- [47] 姚睿婷, 刘大宇, 王雪华, 等. 逍遥散在妇科疾病中的临床应用进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(4): 202-206.
- [48] 李鹏. 舒郁胶囊联合氟西汀治疗抑郁症(轻、中度)肝气郁证疗效观察及对HPA轴影响机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [49] 牟翔宇. 肝疏泄不及病理与疏肝药理-PMDD肝气郁证大鼠主要病理变化与柴芍皂苷主要药效机理研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [50] 夏小雯. 肝疏泄不及与疏肝解郁方药组分-柴芍皂苷对PMDD肝气郁证GABA-A受体亚基药理作用机制探索[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [51] 孙亚. 肝疏泄太过发病分子机制—ALLO介导GABAA受体 $\alpha 4$ 亚基敏感性在PMDD肝气逆证特定脑区的发病机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [52] Zeng C, Zhao J, Chen H, *et al.* Traditional use, germplasm identification, phytochemistry, pharmacology of *Bupleuri Radix*: a review[J]. *Med Plant Biol*, 2023, 2(1): 1-17.
- [53] M Calderon-Montano J, Burgos-Morón E, Pérez-Guerrero C, *et al.* A review on the dietary flavonoid kaempferol[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11(4): 298-344.
- [54] 李勇, 王鹏, 任建琳, 等. 柴胡皂苷d在小鼠体内的类雌激素样作用[J]. *中西医结合学报*, 2009, 7(7): 657-660.
- [55] 袁铭, 刘向慧, 张静晓, 等. 白芍成分治疗抑郁症的网络药理学研究[J]. *生物化工*, 2020, 6(6): 20-24; 32.
- [56] 王杰琼, 孙文君, 田溪, 等. 白芍提取物对经前期综合征肝气逆证模型大鼠海马中雌激素 β 受体及5-羟色胺转运体的影响[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(1): 46-51.
- [57] Qiu Z K, He J L, Liu X, *et al.* Anxiolytic-like effects of paeoniflorin in an animal model of post traumatic stress disorder[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(4): 1175-1185.
- [58] Wang J Q, Song C H, Gao D M, *et al.* Effects of *Paeonia lactiflora* extract on estrogen receptor β , TPH2, and SERT in rats with PMDD anxiety[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4690504.
- [59] 孙世光, 刘健, 韩英华, 等. 牡丹皮中丹皮酚的抗焦虑

- 作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 283-287.
- [60] 蔡亚伟. 基于孕酮和四氢孕酮合成代谢转导途径研究 PMDD 肝气逆证发病及丹皮酚干预作用机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [61] 李亚琼. 肝疏泄太过病证病理与平肝药效药理: PMDD 肝气逆证大鼠主要病理变化与丹皮酚滴丸主要药效机理研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [62] 彭 勃, 刘建勋. 鼠尾草属植物化学成分及生物活性研究的新进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2096-2105.
- [63] 赵飞亚, 卢熙奎, 张铃声, 等. 鼠尾草属民族药物资源、化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 272-283.
- [64] 任 莉, 王凯杰, 宗 阳. 基于网络药理学和分子对接法探讨槲皮素治疗 2 型糖尿病的作用机制[J]. 药物评价研究, 2020, 43(10): 1964-1970.
- [65] Xu L N, Sun L Y, Lu L Q, *et al.* Effects of quercetin on CYP450 and cytokines in aroclor 1254 injured endometrial cells of the pregnant rats[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 497508.
- [66] Wang G L, Li Y C, Lei C, *et al.* Quercetin exerts antidepressant and cardioprotective effects in estrogen receptor alpha-deficient female mice *via* BDNF-AKT/ERK1/2 signaling [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 206: 105795.
- [67] 聂忠富. 槐米中槲皮素对焦虑模型小鼠的保护作用研究[J]. 中国药房, 2013, 24(31): 2905-2907.
- [68] Rinwa P, Kumar A. Quercetin suppress microglial neuroinflammatory response and induce antidepressant-like effect in olfactory bulbectomized rats[J]. *Neuroscience*, 2013, 255: 86-98.
- [69] 姚园园, 吕 敏, 刘学周, 等. 抗抑郁中药材贯叶连翘组培快繁体系建立[J]. 甘肃农业大学学报, 2019, 54(4): 69-74.
- [70] Ng Q X, Venkatanarayanan N, Ho C Y, *et al.* Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2017, 210: 211-221.
- [71] Ben-Eliezer D, Yechiam E. *Hypericum perforatum* as a cognitive enhancer in rodents: A meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 35700.
- [72] Nobakht S Z, Akaberi M, Mohammadpour A H, *et al.* *Hypericum perforatum*: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(9): 1045-1058.
- [73] Zhai X J, Chen Y, Han X M, *et al.* The protective effect of hypericin on postpartum depression rat model by inhibiting the NLRP3 inflammasome activation and regulating glucocorticoid metabolism[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 105: 108560.
- [74] Rad E H, Hajizadeh M, Rezaei S, *et al.* Utilization and expenditures on traditional and herbal medicines in Iran: 2009-2016[J]. *J Herb Med*, 2021, 25: 100414.
- [75] 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[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(9): 1318-1324.
- [76] 杨 洋, 高 航. 藏红花的功效及应用研究进展[J]. 江苏调味副食品, 2021(4): 1-4.
- [77] 沈萌萌. 藏红花水提物成分分析及对抑郁症的药理学分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [78] Abadibavil D, Dashti S. Investigating the effect of saffron on anxiety, fatigue, labor pain and vaginal childbirth[J]. *Malays J Med Health Sci*, 2021, 17(2): 270-275.
- [79] Nemat-Shahi M, Asadi A, Nemat-Shahi M, *et al.* Comparison of saffron versus fluoxetine in treatment of women with premenstrual syndrome: A randomized clinical trial study[J]. *Indian J Forensic Med Toxicol*, 2020, 14(2): 1760.
- [80] Fukui H, Toyoshima K, Komaki R, *et al.* Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*) [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8-9): 726-730.