

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.21.011

临床研究

经前期综合征肝气郁证患者抑郁情绪与脑区的相关性研究

张震, 高冬梅, 高明周, 乔明琦*

(山东中医药大学中医学院, 山东省济南市长清区大学路 4655 号, 250355)

摘要 目的 观察经前期综合征肝气郁证患者抑郁情绪与主要调控脑区的关系。方法 收集经前期综合征肝气郁证患者与健康女大学生各 15 例, 分别于月经前 3~7 天填写抑郁自评量表 (SDS) 并计算 SDS 总分及四因子 (精神性、躯体性障碍、精神运动性障碍、抑郁的心理障碍) 分值; 采用功能性磁共振对感兴趣脑区 (ROI) 激活强度进行分析, 对 SDS 总分及四因子分值和 ROI 激活强度进行相关性分析。结果 病例组额叶脑区激活强度与 SDS 量表躯体性障碍因子分呈负相关 ($r = -0.4986, P < 0.05$); 对照组额叶脑区激活与 SDS 量表的躯体性障碍分值呈正相关 ($r = 0.3892, P < 0.05$)。小脑激活强度与 SDS 总分及四因子分值未发现相关性。结论 PMS 肝气郁证患者 SDS 躯体性障碍因子与额叶相关性显著, 说明 PMS 肝气郁证患者抑郁情绪与额叶密切相关; 抑郁情绪是否受小脑脑区的调控有待于进一步研究。

关键词 经前期综合征; 肝气郁证; 额叶; 小脑; 抑郁自评量表; 抑郁情绪

经前期综合征 (premenstrual syndromes, PMS) 是指女性在经前一周出现生理或情感症状如乏力、烦躁不安、焦虑或腹胀等, 月经来潮后症状能够缓解或消失^[1]。研究表明, 经前期综合征中肝气郁证占 27.5%, 其主要情绪表现是经前抑郁^[2]。本研究采用 BOLD-功能磁共振成像技术 (fMRI), 通过抑郁自评量表 (SDS) 总分及四因子分值与 fMRI 获得的感兴趣脑区 (ROI) 进行相关性分析, 明确 PMS 肝气郁证患者抑郁情绪与主要调控脑区的关系, 为肝主疏泄调畅情志脑中枢定位提供影像学证据, 丰富和发展肝主疏泄调畅情志的理论基础。

1 临床资料

1.1 西医诊断与中医辨证标准

PMS 诊断标准参考美国妇产科学会 (ACOG) 标准^[3], 肝气郁证中医辨证标准参考文献^[4]。

1.2 纳入标准

患者组: 符合上述诊断及中医辨证标准; 在校女大学生; 年龄 20~25 岁; 能理解本研究的目的并自愿配合, 签署知情同意书; SDS^[5] 评分 ≥ 53

分; 右利手; 目前精神状态良好, 具有独立自主的判断能力; 睡眠及食欲良好; 双眼裸视力或矫正视力正常。

对照组: 在校女大学生; 年龄 20~25 岁; 能理解本研究的目的并自愿配合; SDS 评分 < 53 分; 右利手; 目前精神状态良好, 具有独立自主的判断能力; 睡眠及食欲良好; 双眼裸视力或矫正视力正常。

1.3 排除标准

体内金属物品置入者 (包括心脏起搏器、金属补牙材料、佩戴牙套等); 心、肝、肾等器官重大疾病患者; 脑部肿瘤或其他颅脑疾病者; 曾服用精神药物者。

1.4 一般情况

患者组 15 例, 年龄 (22 ± 2) 岁, 对照组 15 人, 年龄 (22 ± 2)。两组年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 观察指标及方法

2.1.1 SDS 总分及因子分 于受试者预判的月经前 3~7 天进行 SDS 评分。统计患者组和对照组 SDS 总分及精神因子 (量表第 1、3 项), 躯体因

基金项目: 国家自然科学基金 (30930110, 81473558)

* 通讯作者: qmingqi@163.com

子 (量表第 2、4、5、6、7、8、9、10 项), 精神运动因子 (量表第 11、12 项), 抑郁因子 (量表第 13、14、15、16、17、18、19、20 项) 得分。各因子包含条目所得分数相加是该项因子分值, 全部条目相加后乘以 1.25 再取整数为总分。

2.1.2 功能性磁共振成像 于受试者月经前 3~7 天在山东省医学影像研究所进行 fMRI 扫描, 应用荷兰 Philips 公司 Release 3.2.1.0 型 Magnet Achieva 3.0 T TX 超导 MR 仪及颅脑八通道相控阵线圈。扫描过程中, 所有受试者闭上眼睛, 保持不动, 注意力集中。结构扫描成像参数为: 重复时间/回波时间 (TR/TE) = 8.3/3.8, 层数 (slice) = 160, 视野 (FOV) = 240 mm × 240 mm × 160 mm, 体素 (voxel size) = 1 mm × 1 mm × 1 mm。脑功能视听觉刺激系统 (型号: SAMRTEC SA-9900) 由深圳美德医疗电子技术有限公司生产, 能为受试者提供清晰视觉图像。患者组和对照组均接受负性情绪图片及中性情绪图片刺激任务, 通过观看图片诱发受试者负性情绪, 用 Eprime 程序 (由 Carnegie Mellon University 和 University of Pittsburgh 联合开发) 编写实验视觉刺激程序。图片严格按照国际情感图库 (IAPS) [9] 筛选, 30 张负性情绪诱发图片, 30 张中性情绪诱发图片。实验以“刺激-对照”方式进行, 在每一版块中反复给予相同刺激。每轮任务由 6 个步骤组成 [9]。步骤 1: 灰黑屏红色“十”字, 6 秒; 步骤 2: 灰黑屏红色“十”字, 30 秒; 步骤 3: 6 副负性情绪图片, 30 秒 (每张呈现 5 秒); 步骤 4: 灰黑屏红色“十”字, 30 秒; 步骤 5: 6 副中性情绪图片, 30 秒 (每张呈现 5 秒); 步骤 6: 步骤 2~5 重复 3 次。执行第二轮任务时, 步骤 3 与步骤 5 项对调, 其他步骤与第一轮任务相同。任务态数据采集工作是在扫描过程中, 受试者观看上方屏幕播放的图片, 保持身体不动, 注意力要集中。fMRI 影像数据利用 prototype fast gradient 系统 EPI 序列。EPI 序列参数: TE 35 ms, TR 2000 ms, 层厚 (slice thickness) 4 mm, 层间隔 (Gap) 1 mm, 翻转角 (flip angle) 90°, FOV 24 cm, 矩阵

64 × 64。

采用 SPM8 软件 (英国伦敦大学的 Friston 等开发) 对 fMRI 所得图像进行处理。删除每个扫描序列前 3 幅图像, 确保信号稳定性。预处理时, 对图像进行对齐、标准化和空间平滑处理。统计分析方法采用广义线性模型, 参考函数为方波与血氧动力学反应卷积后曲线。采用随机效应模型分析群体水平数据。结果采用脑区激活强度为 $P < 0.005$ 且超过 10 个体素 (voxel) 的脑区 [9]。利用自动解剖标签模板进行 ROI 分析, 采用强度加权面积数为指标, 脑区激活 t 值的选取要满足阈值 ($P < 0.001$), 并将它们的 t 值相加, 作为该 ROI 的总体激活指标。

2.2 统计学方法

采用 SPSS 19.0 进行数据分析。两组受试者 SDS 总分及因子分比较采用 t 检验。对 ROI 结果与 15 例病例组 SDS 总分以及四因子分进行相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组受试者 SDS 总分及因子分比较

表 1 示, 患者组 SDS 总分及各因子分均显著高于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2 抑郁自评量表 (SDS) 与感兴趣脑区 (ROI) 相关性分析

表 2 示, 在负性情绪图片条件下, 患者组比对照组小脑区激活增强 ($t = 3.7694, P < 0.005$), 在大脑额叶部位激活减弱 ($t = -4.3294, P < 0.005$)。

我们团队通过实验证实, 额叶、小脑参与调节抑郁情绪 [9] 的前提下, 进一步将患者组与对照组存在差异的脑区的激活强度与 SDS 总分及因子分进行相关性分析。表 3 示, 患者组在负性情绪图片刺激作用下, 额叶脑区激活与 SDS 量表的躯体因子分相关性具有统计学意义 ($r = -0.4986, P < 0.05$), 两者呈负相关。对照组在负性情绪图片刺激作用下, 额叶脑区激活与 SDS 量表的躯体因子

表 1 两组受试者 SDS 因子分及总分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

SDS 评分	患者组 (15 例)	对照组 (15 例)	t 值	P 值
精神因子	5.067 ± 1.163	3.067 ± 1.100	4.839	$P < 0.001$
躯体因子	17.000 ± 2.104	12.333 ± 1.870	6.409	$P < 0.001$
精神运动因子	5.667 ± 1.345	2.800 ± 0.862	6.949	$P < 0.001$
抑郁因子	22.133 ± 2.722	12.133 ± 2.690	10.159	$P < 0.001$
总分	63.000 ± 5.385	38.000 ± 3.660	14.940	$P < 0.001$

表 2 两组受试者负性情绪图片脑区激活强度为 $P < 0.005$ 且超过 10 个体素的脑区

脑叶	脑区	MNI 坐标 (X 轴, Y 轴, Z 轴)	BA	AAL	体素	t 值
大脑额叶	右侧眶内额上回	-12, 6, -9		√	105	-4.3294
	右侧额中回	-12, 6, -9		√	67	-4.3294
	额极区 (额上、中回最前侧的部分)	-12, 6, -9	10		61	-4.3294
	右侧眶部额下回	-12, 6, -9		√	57	-4.3294
	眶额区 (眶回, 直回和额上回前侧的一部分)	-12, 6, -9	11		47	-4.3294
	左侧直回	-12, 6, -9		√	42	-4.3294
	右侧直回	-12, 6, -9		√	31	-4.3294
	额下回前下部皮层	-12, 6, -9	47		30	-4.3294
	额中、下回前部的上外额叶皮层	-12, 6, -9	46		24	-4.3294
	额叶内侧面 (眶额皮层)	-12, 6, -9	32		20	-4.3294
	额叶下部眶额皮层	-12, 6, -9	25		21	-4.3294
	右侧小脑脚 1 区	39, -75, -18		√	123	3.7694
	右侧小脑 6 区	39, -75, -18		√	60	3.7694
小脑	小脑山顶	39, -75, -18			54	3.7694
	小脑前叶	39, -75, -18			54	3.7694
	小脑结节	39, -75, -18			35	3.7694
	小脑扁桃体	39, -75, -18			29	3.7694

注: MNI, 蒙特利尔神经学研究所; BA, Brodmann, 表示大脑皮层的布罗德曼分区; AAL, 一共有 116 个区域, 90 个属于大脑, 26 个属于小脑结构, 由 MNI 提供

表 3 两组受试者任务态负性图片刺激下脑区激活强度与 SDS 总分及各因子分相关系数

组别	例数	脑叶	SDS 总分	精神因子分	躯体因子分	精神运动因子分	抑郁因子分
患者组	15	额叶	0.0626	0.1325	-0.4986*	-0.0676	0.3248
	15	小脑	-0.1547	0.3130	-0.1480	-0.1131	-0.2067
对照组	15	额叶	-0.0380	-0.1310	0.3892*	0.0726	-0.1841
	15	小脑	-0.0903	0.1777	-0.1705	0.0077	-0.1181

注: * $P < 0.05$

分相关性具有统计学意义 ($r = 0.3892$, $P < 0.05$), 两者呈正相关。

4 讨论

人的情绪受额叶、小脑的控制^[8-9]。前期研究显示, PMS 肝气郁证患者在经前期会出现情绪低落或者郁怒不舒的抑郁特性^[10]。国内有研究通过对抑郁症患者汉密尔顿抑郁量表研究发现, 在负性表情刺激条件下, 汉密尔顿抑郁量表认知障碍因子分越高, 则双侧额下回眶部的激活越低^[11]。国外一项研究利用正电子发射断层显像 (PET) 检测发现, 经前期抑郁型患者右背外侧前额叶血流量减少, 左小脑蚓部、右背外侧前额叶活动之间存在显著的负相关^[12]。本研究通过分析额叶脑区激活强度与 SDS 总分及各因子分的相关性发现, PMS 患者 SDS 躯体因子分越高, 额叶激活强度越低; 而正常对照组 SDS 躯体因子分越高, 额叶激活强度越高, 提示 PMS 肝气郁证患者在经前额叶脑区出现功能性异常, 进而出现一系列的行为异常, 如出现早晚的心情差异、睡眠障碍、食欲减退、性欲减退、体重减轻、便秘、心动过速、易疲劳等临床

表现。但是本研究未发现 SDS 总分及四因子分值跟小脑的相关性, 未能说明 PMS 肝气郁证患者的在躯体性行为障碍上的变化与小脑功能异常相关, 小脑是否也参与躯体性行为障碍的调控, 需要进一步研究。

历代中医学经典著作也认识到肝与脑在生理上相互联系。谋虑是人类大脑的高级思维活动, 《素问·灵兰秘典论》曰“肝者, 将军之官, 谋虑出焉”, 提示肝和思维有着密切关系。《灵枢·本神》曰“生之来谓之精, 两精相搏谓之神。随神往来者谓之魂, 并精而出入者谓之魄”, 提示神、魂、魄都以精血为物质基础。肝主疏泄, 调畅气机, 又主藏血。气机调畅, 气血和调, 则脑清神聪。若疏泄失常, 或情志失调, 或清窍闭塞, 或血溢于脑, 即“血之与气并走于上而为大厥”; 若肝失藏血, 脑失所主, 或神物为两, 或变生他疾。《素问·阴阳应象大论》提出“肾生骨髓。”髓分骨髓、脊髓和脑髓, 皆由肾精所化生, 又有“肝肾同源”之说。因此, 肾精充足, 髓海得养, 则脑益神足, 思维清晰敏捷; 反之, 肾精不足, 髓海空虚, 脑失所养, 会导致脑功能失常, 出现思维迟钝、动作缓

慢等。肝脑常相互影响。肝血足,则有利于肝的疏泄,气机的调畅;而肝疏泄正常,也有利于脑聪慧机敏。临床上在治疗精神系统疾病证属肝气郁证时,针对性地从肝治疗效果显著。钱镜湖《辨证奇闻》中阐述“脑气不足,肝气会应之。”由此可见,肝与脑在调节情绪方面关系密切。

综上所述,本实验应用 BOLD-fMRI 技术对经前期综合征肝气郁证患者进行脑区功能定位,并应用抑郁自评量表与患者感兴趣脑区相关性分析确定经前期综合征肝气郁证患者抑郁情绪与脑区的关系,提示 PMS 肝气郁证患者 SDS 躯体性障碍因子与额叶相关性显著,为 PMS 肝气郁证患者的生理机制探究提供了新的思路,也为经前期综合征肝气郁证中枢功能定位研究提供了影像学依据。

参考文献

- [1] LURIE S, BORENSTEIN R. The premenstrual syndrome [J]. Obstet Gynecol Surv, 1990, 45(4): 220-228.
- [2] 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.
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: number 41, December 2002 [J]. Obstet Gynecol, 2002, 100(6): 1389-1402.
- [4] 王海军. 经前期综合征肝气逆证辨证规范及疗效评价量表研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2007.
- [5] ZUNG WW. A self-rating depression scale [J]. Arch Gen

Psychiatry, 1965, 12(1): 63-70.

- [6] LANG PJ, BRADLEY MM, CUTHBERT BN. International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings [M]. Gainesville FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, 2001: 11-30.
- [7] 侯艳娇. 肝疏泄不及深层机制探索: 经前期综合征肝气郁证脑区定位 [J]. 济南: 山东中医药大学, 2014: 31-32.
- [8] 张震. 肝疏泄失常深层机制探索—经前期综合征肝气郁证抑郁情绪与主要脑区相关性研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [9] LI W, QIN W, LIU H, et al. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections [J]. Neuroimage, 2013, 78: 46-58. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.011.
- [10] STOODLEY CJ, VALERA EM, SCHMAHMANN JD. Functional cerebellum for motor and cognitive tasks: an topography of the fMRI study [J]. Neuroimage, 2012, 59(2): 1560-1570.
- [11] 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.
- [12] 李丽, 丁妮, 薛峰, 等. 单相抑郁症患者临床症状与脑功能异常的关联研究 [J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(1): 32-36.
- [13] MAYBERG HS, LIOTTI M, BRANNAN SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness [J]. Am J Psychiatry, 1999, 156(5): 675-682.

Correlation of Depressive Mood and Encephalic Region in Liver Qi Stagnation Syndrome Patients with Premenstrual Syndromes

ZHANG Zhen, GAO Dongmei, GAO Mingzhou, QIAO Mingqi

(Chinese Medicine School, Shandong University of Chinese Medicine, Jinan, 250355)

ABSTRACT Objective To study the relationship between depressive mood and primary regulation encephalic region of liver Qi stagnation syndrome patients with premenstrual syndromes (PMS). **Methods** Fifteen liver Qi stagnation syndrome patients with PMS and 15 healthy female college students were collected. They filled in the Self rating Depression Scale (SDS) on 3-7 days before menstruation. SDS total scores and 4 factors (mental factor, somatic disorder, psychomotor disturbance and psychological disorder of depression) scores were calculated. Activation intensity of brain regions of interest (ROI) was analyzed by functional magnetic resonance. SDS total scores, scores of 4 factors and ROI activation intensity were made correlation analysis. **Results** Activation intensity of brain frontal lobe in the patient group negatively related to the somatic disorder factor score of SDS ($r = -0.4986$, $P < 0.05$). Activation intensity of brain frontal lobe in the control group was positively correlated with the somatic disorder factor score of SDS ($r = 0.3892$, $P < 0.05$). No correlation was found between cerebellum activation intensity and SDS total scores, scores of 4 factors. **Conclusion** The correlation between PMS liver Qi stagnation syndrome patients' SDS somatic disorder factor and frontal lobe was significant, which meant that depressive mood of PMS liver Qi stagnation syndrome patients was closely related to frontal lobe. Whether depressive mood was regulated to cerebellum region needed further study.

Keywords premenstrual syndromes; liver Qi stagnation syndrome; frontal lobe; cerebellum; self rating depression scale; depressive mood

(收稿日期: 2015-11-26; 修回日期: 2016-07-13)

编辑: 焦爽