

经前烦躁障碍症肝气逆证患者的 事件相关电位特征研究*

伍盼盼, 詹向红**, 刘 永, 杨丽萍, 赵 川

(河南中医药大学基础医学院 郑州 450046)

摘 要:目的 探讨经前烦躁障碍症(Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD)肝气逆证患者神经电生理变化,为PMDD的中医证候增添新内涵。方法 采用问卷调查和事件相关电位(ERPs)技术,以在校大学生为被试,结合Go/Nogo范式采集被试脑电,比较PMDD肝气逆证患者(病例组)和正常志愿者(对照组)月经前期、后期的脑电特征。结果 ①行为数据反映,与对照组比较,PMDD肝气逆证患者命中率低,错报率高,任务表现较差。②脑电数据显示,与对照组比较,PMDD肝气逆证患者月经前期Nogo-N2及Nogo-P3潜伏期较短,且N2波幅较小。结论 PMDD肝气逆证患者月经前期与正常人群相比抑制能力较弱,可能存在不同的认知加工过程。

关键词:经前烦躁障碍症 肝气逆证 事件相关电位 Go/Nogo实验范式

doi: 10.11842/wst.20180925004 中图分类号: R2-031 文献标识码: A

经前期综合征(Premenstrual syndrome, PMS)最先由Frank(1931)提出^[1],指在月经来潮前周期性出现的以躯体、精神症状为特征的综合证,同时伴有严重情绪不稳定的称为经前烦躁障碍症(Premenstrual dysphoric disorder, PMDD)^[2]。虽然PMDD症状持续时间较抑郁症患者短,但严重影响患者月经前期的生活质量,受到研究者的广泛关注。大多医家认为PMS病机为气血失和、脏腑失调,病位主要在肝^[3,4],且有研究团队将PMS“肝郁证”鉴别分化为“肝气逆、肝气郁”两证^[5]。本课题组前期研究发现,肝气逆证和肝气郁证是PMDD的主证与常见证,其中以肝气逆证患者稍多。急躁易怒即易激惹是PMDD肝气逆证患者的典型情绪症状^[6]。“易激惹”是由于人情绪的自我控制能力减退,情绪反应过敏,出现激惹性增高。PMDD肝气逆证患者的典型情绪症状是否具有神经电生理基础,

认知神经科学领域中无损伤性脑成像技术——事件相关电位(Event-Related Potentials, ERPs)为本次探索提供了可能。鉴于此,本研究从易激惹的角度选择Go/Nogo实验范式检测与冲突监控和反应抑制相关的ERPs成分,将PMDD与ERPs技术相结合,探索PMDD肝气逆证患者典型情绪症状的神经电生理基础,为PMDD的相关研究探索出新途径,为PMDD的中医证候增添新内涵。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以某校在校女大学生为研究对象,报伦理委员会批准,履行知情同意程序,所有被试签署知情同意书,自愿参加试验。

收稿日期:2019-09-11

修回日期:2019-10-17

* 国家科技部国家重点基础研究发展计划子课题(2011CB505102):从肝论治抑郁症(轻、中度)、经前期综合征(重度,PMDD)探讨肝主疏泄调畅情志的作用机制,负责人:詹向红;国家自然科学基金委员会面上项目(81173148):基于肝疏泄理论探讨情志对衰老进程中认知功能的影响及机制,负责人:詹向红;国家自然科学基金委员会面上项目(81473556):疏肝法对情绪调节不良MCI患者工作记忆影响的机制研究,负责人:詹向红;国家自然科学基金委员会面上项目(81873208):肝失疏泄对正常人群和MCI患者认知功能衰退进程的影响及机制研究,负责人:詹向红。

** 通讯作者:詹向红,教授,博士研究生导师,主要研究方向:情志相关疾病的病因病机研究。

[Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica—World Science and Technology] 1

1.2 诊断标准

1.2.1 PMDD诊断标准

依据《精神疾病诊断和统计手册》第4版^[7]进行诊断:

A 在过去一年大多数的月经周期内,下列症状中的五个(或更多)出现在黄体期的最后一周,而且①、②、③、④的症状至少出现一个。从卵泡期(即月经行经)几天内,症状开始减轻;月经过后一周内,症状缺失,即没有任何症状。

①显著的抑郁心情,无助感,自我评价降低。

②显著的焦虑,紧张,易怒。

③显著的情绪不稳定,例如,突然感觉悲伤和声泪俱下,或对排斥的敏感性增强。

④愤怒明显,或易怒,或人际关系紧张。

⑤日常活动兴趣度降低,例如,工作、学校、交友、爱好等方面。

⑥感觉注意力集中困难。

⑦无力,易疲劳,甚或显著性疲劳。

⑧食欲明显改变,暴食或偏食某种食物。

⑨睡眠异常:嗜睡或失眠。

⑩主观感受不知所措或失去控制。

⑪其他躯体症状,例如,乳房触痛或肿胀,头痛,关节或肌肉痛,肿胀感或体重增加。

B 本病明显影响工作、学习、日常社会活动和人际关系及其他方面(例如,不愿参加社会活动、学习和工作效率下降)。

C 虽然该病能够叠加某些疾病的症状,例如,抑郁症、恐慌症、人格障碍经前期的症状加重;但它并非这些疾病若干症状的加重。

1.2.2 中医证候诊断标准

参考《中医诊断学》^[8]和《中医基础理论》^[9]制定:

肝气逆证:指肝失条达,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。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准

病例组:符合临床流行病学调查研究的PMDD诊断标准,且临床辨证为肝气逆证,右利手,视力正常或校正后视力正常。对照组:与病例组一般情况相似,但不满足病例组诊断标准者。

1.3.2 排除标准

神经脑损伤病史及精神分裂等严重精神疾病患者;妊娠或哺乳期女性;药物滥用史;半年内流产或行单侧卵巢切除术者;有其他情况不能配合检查者。

1.4 调查方法

本研究前期流调采用现况调查表法,调查表内容主要包括一般人口学资料(姓名、年龄、性别、婚姻状况、职业、教育程度、身高、体重等)、病史特征(主诉、现病史、既往史、过敏史、个人史和家族史等)、中医症状(经前一周内的情绪症状、社会适应症状、躯体症状等)和证候调查4个方面,筛查确诊PMDD肝气逆证患者后,选取正常志愿者按照年龄进行1:1匹配,最终获得12对ERPs测试结果。

1.5 试验范式及方法

用E-prime2.0刺激呈现系统呈现由单/双三角构成的Go/Nogo任务刺激图形,三角形为边长6 cm等边三角形,颜色为黑色,呈现在背景颜色为银灰色的显示器中央。整个实验Go任务360个刺激,Nogo任务240个刺激,共计600个刺激。试验过程分为两部分,第1部分双三角呈现为Go任务,单三角呈现为Nogo任务,第2部分反之,以此来平衡图形形状对ERPs波形的影响。每部分有三组任务,每组任务包含100个刺激,其中Go任务为60个,Nogo任务为40个,要求被试在Go任务时做快速准确按键反应。Go刺激和Nogo刺激伪随机呈现,每种刺激连续出现次数小于3次,刺激呈现时间为100 ms,刺激平均间隔(ISI)约为1200 ms,在1000 ms-1400 ms的范围内随机出现。正式试验之前均设有练习,每组任务完成后,被试可自行控制休息时长及开始下一组任务。试验过程中要求被试注视显示器中央,视距75 cm,水平和垂直视角均为4°,尽可能减少眨眼,并在选择舒适的坐姿后保持身体不动,整个试验约需15 min。被试精神状态良好情况下在河南中医药大学认知神经科学实验室完成脑电信号(EEG)采集,左右手按键在被试者中交叉平衡。

NuAmps40导系统(Neuroscan Inc)记录脑电,被试佩戴32导Ag/AgCl电极帽(Quick-Cap Neuroscan Inc.),电极分布采用10-20扩展电极系统记录30个头皮电极(FP1,FP2,F7,F3,FZ,F4,F8,FT7,FC3,FCZ,FC4,FT8,T3,C3,CZ,C4,T4,TP7,CP3,CPZ,CP4,TP8,T5,P3,PZ,P4,T6,O1,OZ,O2),以双侧乳突为参考电极位置点,位于左眼上下眶的电极记录垂直眼电(VEOG),位于双眼外侧的电极记录水平眼电(HEOG)。

头皮与电极之间的阻抗均小于 5 k Ω , 滤波带宽为 0.05–100 Hz, 采样率为 1000 Hz/导。信号经过放大器放大, 连续记录 EEG 及行为数据。应用 Scan4.5 软件对收集的脑电数据进行分析, 将连续的 EEG 数据分段, 分析时程(epoch)为刺激前 100 ms 至刺激后 500 ms, 刺激前 100 ms 平均电压用于基线校正, 基线校正后波幅超过 $\pm 80 \mu\text{V}$ 者在叠加前将被自动剔除。分类叠加反应正确的 EEG, 得到 Go/Nogo 刺激产生的两类 ERPs 数据。叠加后的 EEG 进行 30 Hz (24d B/oct) 低通无相移数字滤波。

1.6 质量控制

1.6.1 调查员培训

在调查前对调查员进行集中培训, 统一调查标准与调查方法, 使其充分理解调查表中指导语及各条目的含义, 对标准达成共识。

1.6.2 问卷审核

每个调查结束后, 调查员立刻逐项仔细检查调查表并签名, 如有漏项, 请被调查者及时补齐, 以保证每份调查表的完整性与真实性; 每天调查结束后, 审查员及时审核当天调查问卷并签名。

1.6.3 提高被试依从性

调查、试验前向被试人员讲明此项工作的意义、对个人隐私的保护、如何选填答案、试验无损伤性、试验过程可能出现的情况等。

1.6.4 数据录入

采用 Epidata3.02 软件建立数据库, 采用双录入方法, 保证数据录入的准确性。由未参加数据录入的人员担任数据库的抽样核查工作。

1.7 统计分析

分别对 PMDD 肝气逆证患者(病例组)和正常志愿者(对照组)月经前期、病例组和对照组月经后期、病例组自身月经前期和月经后期、对照组自身月经前期和月经后期的行为学指标和事件相关电位成分进行分析。

1.7.1 行为学测量

对各比较组反应时、命中率、错报率(Nogo)和漏报率(Go)进行配对样本 t 检验以考察比较组被试行为学指标的差异。

1.7.2 事件相关电位成分分析

主要分析成分为 N2 和 P3, 以刺激出现后 200–300 ms 时间窗内最大负波峰值及其出现时间为 N2 幅

表 1 病例组与对照组经前行为数据比较($\bar{x} \pm s$)

行为数据	病例组($n=12$)	对照组($n=12$)	t 值	P 值
命中率/%	94.61 $\pm$ 4.76	97.32 $\pm$ 2.52	-1.811	0.097*
漏报率/%	5.14 $\pm$ 4.16	3.99 $\pm$ 4.92	0.886	0.395
错报率/%	5.56 $\pm$ 6.34	1.81 $\pm$ 1.60	1.888	0.086*
反应时/ms	311.98 $\pm$ 62.07	314.91 $\pm$ 51.88	-0.181	0.860

注:*差异具有边缘显著性。

值和峰潜伏期、300–500 ms 时间窗内最大正波峰值及出现时间为 P3 的幅值和峰潜伏期。为了强调 Nogo 效应和进行组间比较, 研究使用相减技术从 Nogo 成分中减去 Go 成分, 分别获得 N2、P3 的差异波 N2d、P3d。以刺激出现后 200–300 ms、300–500 ms 时间窗内 N2d 和 P3d 的平均幅值作为 Nogo 效应的指标^[5]。由于 N2 和 P3 主要集中在中线区, 因此本研究主要对中线的五个电极位置(Fz、Fcz、Cz、Cpz、Pz)进行统计分析。对 N2 及 P3 潜伏期、波幅以及差异波进行混合重复测量方差分析(repeated measures analysis of variance, RMANOVA), P 值采用 Greenhouse–Geisser 法校正。统计分析过程中, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义, 以 $0.05 < P < 0.1$ 为差异具有边缘显著性。使用 SPSS19.0 统计软件进行结果分析。

2 结果与分析

2.1 一般情况

本研究共调查在校女大学生 642 人, 问卷回收率 100%, 其中有效问卷 609 份, 占 94.86%。根据纳入排除标准, 并结合临床诊断, 共有 PMDD 肝气逆证患者 16 人, 其与同时期调查的正常志愿者按照年龄与教育程度进行 1:1 匹配, 共同作为受试者进行 ERPs 测试。其中病例组 2 人 EEG 波形漂移较大予以剔除, 另有 2 人分别由于月经周期紊乱和服药治疗 PMDD 不能配合试验, 予以剔除, 最终为 12 对被试者。

2.2 行为学结果

分别比较病例组和对照组月经前期、病例组和对照组月经后期、病例组自身月经前期和月经后期、对照组自身月经前期和月经后期的命中率、漏报率、错报率、反应时, 结果显示, 与对照组相比, 病例组月经前期命中率低、错误率高, 差异具有边缘显著性(见表 1), 其余差异均无统计学意义。

2.3 ERPs 成分分析结果

2.3.1 ERPs 总平均图

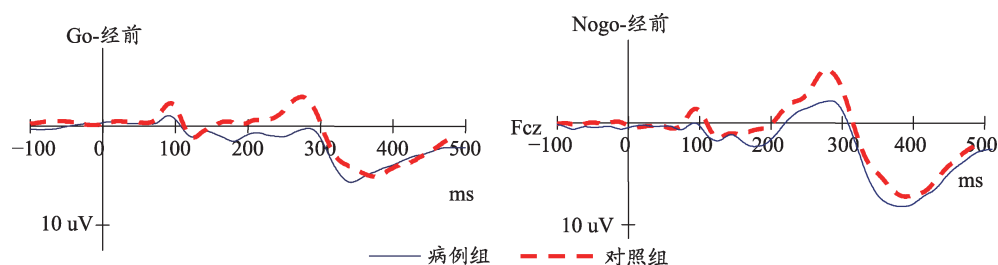


图1 病例组与对照组的月经前期ERPs总平均波形图

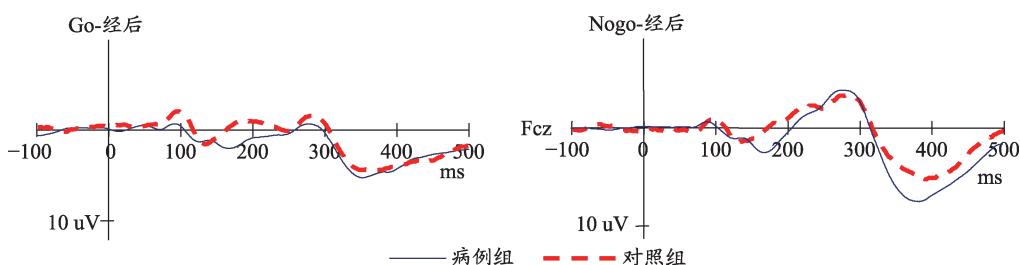


图2 病例组与对照组的月经后期ERPs总平均波形图

在病例组和对照组月经前期、月经后期均诱发出N2和P3成分。总平均的ERPs波形图(以FCZ点为例)(图1,图2)。

2.3.2 潜伏期

分别比较病例组和对照组月经前期、病例组和对照组月经后期、病例组自身月经前期和月经后期、对照组自身月经前期和月经后期的潜伏期相关数据,结果显示,与对照组相比,病例组月经前期Nogo-N₂和Nogo-P₃潜伏期短,差异具有边缘显著性($F_{(1,22)} = 3.119, P = 0.091$; $F_{(1,22)} = 4.173, P = 0.053$)。其余各成分差异均无统计学意义。

2.3.3 波幅

分别比较病例组和对照组月经前期、病例组和对照组月经后期、病例组自身月经前期和月经后期、对照组自身月经前期和月经后期的N2波幅情况,结果显示,各组的N2波幅在反应类型上均存在明显的主效应($F_{(1,22)} = 25.067, P = 0.000$; $F_{(1,22)} = 45.916, P = 0.000$; $F_{(1,22)} = 42.980, P = 0.000$; $F_{(1,22)} = 27.308, P = 0.000$),且与Go刺激相比,Nogo刺激的波幅较大(更负)。病例组和对照组月经前期N2波幅的组间主效应($F_{(1,22)} = 3.333, P = 0.081$)呈现边缘显著性,病例组和对照组月经后期及病例组月经前期和后期N2波幅电极位置存在明显的主效应($F_{(4,88)} = 5.251, P = 0.016$; $F_{(4,88)} = 5.309, P = 0.011$)。其余组间、电极位置主效应及交互效应均无统计学差异。

分别比较病例组和对照组月经前期、病例组和对照组月经后期、病例组自身月经前期和月经后期、对照组自身月经前期和月经后期的P3波幅情况,结果显示,各组的P3波幅在电极位置上均存在明显的主效应($F_{(4,88)} = 4.725, P = 0.026$; $F_{(4,88)} = 4.383, P = 0.034$; $F_{(4,88)} = 4.037, P = 0.044$; $F_{(4,88)} = 5.111, P = 0.019$),但反应类型、组间主效应及交互效应均无统计学差异。

分别比较病例组和对照组月经前期、病例组和对照组月经后期、病例组自身月经前期和月经后期、对照组自身月经前期和月经后期的差异波情况,结果显示,各组差异波平均波幅N2d($F_{(4,88)} = 6.846, P = 0.005$; $F_{(4,88)} = 5.331, P = 0.015$; $F_{(4,88)} = 5.119, P = 0.018$; $F_{(4,88)} = 7.791, P = 0.002$)和P3d($F_{(4,88)} = 31.367, P = 0.000$; $F_{(4,88)} = 18.608, P = 0.000$; $F_{(4,88)} = 61.722, P = 0.000$; $F_{(4,88)} = 12.304, P = 0.000$)在电极位置均存在明显的主效应,但组间主效应及交互效应均无统计学差异。

3 讨论

3.1 PMDD的行为特征

从本试验的行为结果发现,与对照组比较,病例组(肝气逆证)月经前期命中率低、错报率高,提示PMDD肝气逆证患者月经前期的任务表现较差,其抑制能力减弱,因此在日常生活中,其在月经前期面对不良刺激时可能更易表现出急躁易怒等负性情绪。

3.2 PMDD的ERPs特征

大量研究表明,经典的Go/Nogo实验任务范式要求被试尽快准确地对靶刺激(Go)做出反应,并压制对非靶刺激(Nogo)的反应,其诱发的ERPs成分反映了抑制控制过程^[10,11]。该任务虽然看似简单,却涉及多个次级认知加工过程,包括刺激的辨别、运动的准备、反应抑制和行为监控等^[12]。

一般认为,无论是Go还是Nogo条件下,在刺激后的200–300 ms间大脑前部皮层可产生反映被试对抑制信号的觉察能力的N2负波^[11],抑制能力较弱或有缺陷的群体相对于健康人群,N2的波峰较低^[13]。在Go和Nogo任务中,小概率的Nogo刺激属于冲突和新异刺激,导致大脑占用更多认知资源进行加工,往往会诱发更为显著的N2波峰^[14],其幅值大小是代表冲突监控的有效指标,反映了个体对冲突信息的监控情况,即监控过程个体所投入认知资源的多少。本研究结果中,两组被试在额区所诱发的Go–N2的平均波峰小于Nogo–N2平均波峰,这与相关研究结果一致^[15],说明本实验任务较好地测量了被试的抑制能力。本研究发现,病例组与对照组经前Nogo–N2潜伏期与波幅差异具有边缘显著性,与对照组相比,病例组Nogo–N2潜伏期较短,波幅较小,且在行为反应上命中率低、错报率高,提示两者月经前期在冲突监控的时间进程上有所不同,PMDD肝气逆证患者对刺激的反应敏感觉察更快,但其冲突监控能力较弱,即对刺激无法投入

正常的认知资源,在Go/Nogo实验任务中则表现为,无论靶刺激还是非靶刺激,PMDD肝气逆证患者均会较快作出反应,但反应准确性不高。

此外,Go和Nogo任务中还可产生一个与抑制密切相关的成分P3^[16],与N2不同的是,研究人员普遍认为P3反映了反应抑制过程^[17],即大脑对抑制信号的分析 and 加工。本研究结果显示,与对照组相比,病例组(肝气逆证)月经前期Nogo–P3潜伏期差异呈现边缘显著性,但Go–P3及Nogo–P3各电极位置波幅无差异,提示两组被试在经前的反应抑制的时间进程上可能有所不同,肝气逆证患者可能过快处理冲突,对刺激更为敏感。

综上,PMDD肝气逆证患者在月经前期处于持续反应敏感但冲突监控能力降低的状态,表现为在处理外界刺激时,觉察迅速,反应敏感,但认知资源调动不足,总体抑制不充分,易做出错误反应,甚至无法正常处理。这种状态持续存在可导致多种物质如细胞因子、肽类激素和神经递质等的分泌异常,外加长期心理应激、经前急躁易怒等负性情绪影响,可引起脑部神经电生理的改变,甚至脑部损伤^[18],直接结果就是患者经前急躁易怒规律性出现,且较难自愈。临床治疗中,应关注PMDD肝气逆证患者月经前期与正常人群可能存在的不同认知加工过程,进行辨证施治,坚持心身同治,减轻患者痛苦,促进早日康复。

参考文献

- 1 Speroff L, Glass R H, Kase N G. 临床妇科内分泌学与不孕(第6版). 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 417.
- 2 丰有吉, 沈铿. 妇产科学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 236.
- 3 曹亚芳, 王辉蝶, 董岷, 等. 从“肝失疏泄”论治经前期综合征探讨. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(12): 47–48.
- 4 潘芳. 小柴胡汤加减治疗经前期综合征的体会. 河北中医药学报, 2010, 25(3): 12–13.
- 5 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. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3(3): 31–33.
- 6 伍盼盼, 詹向红, 杨丽萍, 等. 258例经前焦虑性障碍的临床流行病学调查分析. 中国妇幼保健, 2013, 28(14): 2254–2257.
- 7 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder (4th edition). Washington DC: American Psychiatric Publishing, 1994: 717–718.
- 8 朱文峰. 中医诊断学(第2版). 北京: 中国中医药出版社, 2007: 184–188.
- 9 孙广仁. 中医基础理论(第2版). 北京: 中国中医药出版社, 2005: 117–122.
- 10 Cheng K S, Chang Y F, Han R P S, et al. Enhanced conflict monitoring via a short-duration, video-assisted deep breathing in healthy young adults: an event-related potential approach through the Go/NoGo paradigm. *PeerJ*. 2017, 5: e3857.
- 11 Wang S, Hui N, Zhou X, et al. Neural mechanisms underlying conflict monitoring over risky decision alternatives: evidence from ERP in a Go/Nogo task. *J Integr Neurosci*, 2014, 13(3): 497–508.
- 12 Brydges C R, Clunies-Ross K, Clohessy M, et al. Dissociable components of cognitive control: an event-related potential (ERP) study of response inhibition and interference suppression. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34482.
- 13 Thomas A G, Dennis A, Bandettini P A, et al. The effects of aerobic activity on brain structure. *Front Psychol*, 2012, 3: 86.
- 14 Horn K, Branstetter S, Zhang J, et al. Understanding physical activity

- outcomes as a function of teen smoking cessation. *J Adolesc Health*, 2013, 53(1): 125–131.
- 15 Yang B, Yang S, Zhao L, *et al.* Event-related potentials in a Go/Nogo task of abnormal response inhibition in heroin addicts. *Sci China C Life Sci*, 2009, 52(8): 780–788.
- 16 Albert J, López-Martín S, Tapia M, *et al.* The role of the anterior cingulate cortex in emotional response inhibition. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(9): 2147–2160.
- 17 Cid-Fernández S, Lindén M, Diaz F. Effects of amnesic mild cognitive impairment on N2 and P3 Go/NoGo ERP components. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(2): 295–306.
- 18 Holmes S D, Krantz D S, Rogers H, *et al.* Mental stress and coronary artery disease: a multidisciplinary guide. *Prog Cardiovasc Dis*, 2006, 49(2): 106–122.

Characteristics of ERPs of Premenstrual Dysphoric Disorder With Invasion of Liver Qi

Wu Panpan, Zhan Xianghong, Liu Yong, Yang Liping, Zhao Chuan

(School of Basic Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Objective To explore the related biochemical markers of the patients with premenstrual dysphoric disorder (PMDD), in order to increase the understanding of PMDD from the differences in connotation and mechanism between syndromes. Methods The university students were selected as subjects, and they were asked to fill in the questionnaires. Their characteristics of electroneurophysiology were collected by Go/Nogo experimental paradigm with the help of ERPs and Neuroscan. The differences of the characteristics of electroneurophysiology between the invasion of liver qi group and the normal control group were analyzed. Results From the behavior data, there were premenstrual differences in the hit rate and the false positive rate between the invasion of liver qi group and normal control group. The hit rate in the invasion of liver qi group is lower than that in normal control group. The false positive rate in the invasion of liver qi group is higher than that in normal control group. Seen from ERPs, compared with control group, the latency of Nogo-N2 and Nogo-P3 were shorter before menstruation in the invasion of liver qi group and the difference were the marginally significant. And the amplitude of N2 was lower before Menstruation in the invasion of liver qi group. Conclusion In patients with PMDD liver-qi invasion syndrome, the pre-menstrual period is weaker than the normal population, and there may be different cognitive processing.

Keywords: Premenstrual dysphoric disorder, Invasion of liver qi, Event-related potentials, Go/Nogo experimental paradigm

(责任编辑: 周阿剑, 责任译审: 邹建华)