

## 泌乳素——女性肝郁证一个潜在的生物表征物<sup>\*</sup>

张媛凤 谢鸣<sup>#</sup> 钱梦

(北京中医药大学基础医学院 北京 100029)

**摘要:** 肝郁证是中医临床常见的证候之一,对其现代病生理学内涵的认识仍处于探索之中。试图以中医肝郁证的病机及临床特点、肝郁证主要涉及的女性生殖系统疾病的病理生理、泌乳素(PRL)最新研究成果为背景,在搜集有关PRL-肝郁证-关联女性疾病的临床观察和实验研究方面文献基础上,通过整理分析以探查女性肝郁证的分子生物学内涵。结果显示,女性肝郁证及其所涉及的主要疾病和各种雌性肝郁模型动物均伴有体内PRL的异常表达,中医疏肝类方药可以降低其异常升高的PRL,表明女性肝郁与PRL相关。由此作者提出PRL有可能成为女性肝郁证的现代分子靶标的推测,冀为在分子层面揭示中医肝郁证的现代内涵提供重要线索。

**关键词:** 肝郁证; 女性疾病; 泌乳素; 分子靶标

中图分类号: R2-03

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2017.02.002

## Prolactin: A potential molecular marker of TCM pattern of liver depression in women<sup>\*</sup>

ZHANG Yuanfeng, XIE Ming<sup>#</sup>, QIAN Meng

(School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

**Abstract:** Pattern of liver depression, a very common TCM pattern in patients especially in female patients, whose pathophysiological connotation in modern society is still to be explored. This paper attempts to find out the modern molecular mechanism of pattern of liver depression in women, based on the pathogenesis and clinical characteristics of the pattern, on the pathophysiological changes of female reproductive diseases related to the pattern and on the latest research findings of prolactin, combined with retrieving the literature of clinical or animal experiment related to prolactin-pattern-female diseases. The abnormal expression of prolactin can be found in diseases related to pattern of liver depression in women and all female animal model with pattern of liver depression, furthermore, TCM formula guided by the principle of soothing the liver could inhibit the overexpression of prolactin. As the result, the author proposes that prolactin has exact correlation with pattern of liver depression in women, and prolactin may be the novel target molecule of the pattern. The author expects that the clues could help to reveal the molecular mechanism of pattern of liver depression in women.

**Keywords:** pattern of liver depression; women-only diseases; prolactin; molecular target

辨证论治是中医诊疗的特色内容,证候及病机是中医治疗立法及选方用药的前提,有关证候现代内涵的认识一直是中医现代研究的重要课题之一。由于中医辨证主要以临床四诊所获得的患者信息为

依据,而特定证候在临床上不仅可以表现出不同症状的多种组合,而且还经常涉及到现代多个系统的疾病即多个不同病种,证候的不确定和其跨系统的特性一直困扰人们对中医证候现代内涵的认识,有

张媛凤,女,在读硕士生

<sup>#</sup> 通信作者: 谢鸣,男,博士,教授,博士生导师,研究方向: 中医方证相关, E-mail: xieming603@263.net

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金资助项目(No. 81173193)

关证候特异性生理病理学指标(金指标)的探查也一直未能获得成就。本文则试图从比较医学的角度,基于中医肝郁证候的现代疾病分布特点,通过追踪肝郁证和现代生物学的研究成果,探讨中医肝郁证的现代生物学内涵,并提出泌乳素(PRL)有可能成为中医肝郁证潜在标志物的推测。

## 1 中医关于肝郁证的认识

肝郁是中医临床常见的证候之一。中医认为肝为刚脏,性喜条达而恶抑郁,主怒,主疏泄,主藏血,参与情绪和对五脏功能的调节。肝的疏泄功能正常,则气机调畅,气血和调,体康无病,即“气血冲和,百病不生”;反之,则肝气郁结,气滞血瘀,痰湿内阻,百病由生。临床上,情志不遂,或肝脏病损,均可致肝的疏泄功能失常出现肝郁证。通常认为,肝郁证临床主要表现为心情抑郁、情绪不宁、胸胁胀闷。新近有人通过对古代医籍中症状筛选、专家问卷及临床一定数量的实例分析,提出肝郁证诊断的7个主症,即胸胁作胀或痛、精神抑郁、烦躁易怒、口苦、胸闷、善太息、脉弦<sup>[1]</sup>,或通过对肝郁证的30个关联症状的分析,提炼出肝郁证的主症为情志抑郁或情怀不畅、乳房或胸胁或肋肋或少腹胀满或胀痛、胸闷、善太息、咽部异物感、妇女月经不调<sup>[2]</sup>,有助于肝郁证临床诊断的规范化。对近20年肝郁证临床文献的分析发现,肝郁证涉及的现代病种分布较广,其中泌尿生殖系统疾病占42.50%,消化系统疾病占27.50%,内分泌、营养和代谢疾病、皮肤和皮下组织疾病、精神和行为障碍疾病各占7.50%<sup>[3]</sup>。中医认为,女子以肝为先天,与冲任的关系密切。肝主疏泄、藏血,直接参与女性生殖功能的调节;女性的曲隐之情较多,感情脆弱,易受情志所伤,最易导致肝郁。因此,肝郁也是女性患者发病或女性疾病中最常见的证候之一。

现代研究认为,中医肝郁证是在抑郁、焦虑、悲痛等负性情绪心理应激状态下,以高级神经中枢调节机制紊乱为前提,出现神经、内分泌、免疫、循环、消化、感觉、运动等多个系统的某些病理改变。随着临床观察和实验探查的不断拓展和深入,愈来愈多的结果提示,中医肝郁证可能是涉及多系统异常变化的一种整体功能状态。

## 2 西医关于泌乳素的认识

泌乳素(PRL)是与人类繁衍有关的一种内分泌激素。正常情况下,垂体前叶分泌PRL,并且受下丘脑释放的催乳素释放因子(PRF)和催乳素抑制因子(PIF)的双重调控,主要以抑制为主。目前已经了

解到PIF有多巴胺(DA)、GnRH相关蛋白(GAP)、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA),其中DA是最主要的抑制因子;PRF有促性腺激素释放激素(GnRH)、促甲状腺激素(TRH)、血管活性肠肽(VIP)、血管紧张素II(Ang II)、内源性阿片样物质。同时,垂体还接受外周激素(雌激素和孕激素)的调节,如雌激素通过刺激垂体泌乳素细胞增殖,促进其基因转录,或通过影响DA的抑制作用等途径,增加PRL的合成和释放,提供长效调节。在正常卵巢周期,PRL的生理水平以围排卵期最高,黄体期次之,卵泡早期最低。PRL的分泌呈脉冲式并有昼夜节律性,睡眠后PRL的分泌显著增加直到睡眠结束,醒后1h内急剧下降。然而,许多生理行为可影响体内PRL水平,如激动、紧张、高蛋白饮食、性行为、哺乳及应激等均可使血PRL水平升高<sup>[4]</sup>。

PRL在人类的主要生理作用是促进乳汁产生和哺乳。在多种动物中,PRL生理作用包括调节渗透压,影响生长和发育、代谢、外胚层和表皮结构以及生殖有关的活动等多种作用。已有越来越多的研究显示,PRL具有广泛的生物学功能。PRL被认为是卵巢内分泌网络中的重要因子之一,对卵巢功能、维持妊娠及免疫调节均有重要影响。生理状态下,PRL通过其受体相关蛋白影响卵巢功能,如使受体相关蛋白的17-羟类固醇脱氢酶在卵巢表达丰富,且在黄体后半期显著上调,而源自滋养细胞的泌乳素受体相关蛋白A则可通过促进母胎界面自然杀伤细胞的调节作用,以确保正常的胚胎种植和发育<sup>[5]</sup>。正常水平的PRL可以通过激活鸟氨酸脱羧酶和蛋白激酶C,结合淋巴细胞上PRL位点,维持淋巴细胞活化与分化、增殖,在机体免疫中起着重要调节作用;动物实验显示PRL可以诱导T淋巴细胞增殖和巨噬细胞的激活,上调机体免疫反应<sup>[6]</sup>。

已知下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPOA)是体内与女性性腺功能密切相关的重要的神经内分泌调节系统(性腺轴)。下丘脑通过分泌GnRH调节垂体促黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)的释放,从而控制性腺发育和性激素的分泌。女性卵巢在促性腺激素作用下,发生周期性排卵并伴有卵巢性激素分泌的周期性变化;而卵巢激素又可通过对下丘脑GnRH和垂体促性腺激素合成或分泌的正负反馈(positive/negative feedback)作用,以使循环中LH和FSH呈现密切相关的周期性变化。虽然有关正常水平范围内的PRL对促性腺激素分泌的影响目前尚不清楚,

但有研究显示,敲除 PRL 基因和 PRL 受体的雌鼠没有生育能力,动情周期紊乱,而敲除 PRL 受体的雌性小鼠卵巢内的始基卵泡较少、排卵较少<sup>[7]</sup>。

PRL 的异常表达与多种女性疾病有关。研究发现 PRL 的缺乏可以发生在垂体梗死导致的全垂体功能减退症中,临床上低 PRL 血症表现为产后不能哺乳。实验中低 PRL 状态的雌鼠则易发生流产,不明原因的不孕和反复自然流产患者子宫内膜中的 PRL 受体表达降低<sup>[8]</sup>,表明 PRL 及 PRL 受体的异常表达均可导致生殖障碍。垂体 PRL 水平异常升高,通过刺激内源性阿片的产生,抑制 GnRH 脉冲释放,使 LH 减少,并抑制雌激素对下丘脑的正反馈作用,从而阻碍排卵前黄体生成素高峰的发生,影响排卵<sup>[9]</sup>;血清中高浓度的 PRL 能直接渗入卵巢的卵泡,抑制卵巢卵泡及黄体合成雌二醇及孕酮,或通过某种机制促进肾上腺合成和释放脱氢表雄酮 (DHEA-S),在卵巢及肾上腺的共同作用下使患者体内出现雌激素不足、雄激素相对过多的状态,进一步影响了卵泡的发育成熟及排出<sup>[10]</sup>,或通过增强金属蛋白酶抑制物活性而减弱组织金属蛋白激酶活性,使卵巢与卵泡破裂相关的蛋白水解酶级联放大效应减弱,导致无排卵,造成不孕。异常升高的 PRL 还可通过乳腺组织上的 PRL 受体,影响乳腺组织正常节律变化,使其过度增殖、复旧不全而发生乳腺增生病<sup>[11]</sup>,且可加速乳腺癌细胞的生长、增殖及转移<sup>[12]</sup>。

### 3 中医肝郁证与泌乳素相关

#### 3.1 临床观察

临床对患有相同西医病种的中医辨证为肝郁和非肝郁的 2 组患者(各 100 例)血清睾酮(T)、雌二醇(E<sub>2</sub>)及 PRL 进行检测,结果发现肝郁组 PRL 水平明显高于非肝郁组,其中肝郁证男性与女性患者的 T/E<sub>2</sub> 分别较非肝郁组降低/升高<sup>[13]</sup>,表明肝郁患者存在 PRL 异常升高和性腺激素的异常变化,但 T 和 E<sub>2</sub> 异常因男女有所不同。用双盲法检测妇科辨证属于肝郁证和非肝郁 2 组患者(各 50 例)同期的血清 PRL 水平,结果也发现肝郁组中 48 例(96%)血清 PRL 高于正常值,非肝郁组中仅有 3 例(6%)高于正常值,2 组差异显著<sup>[14]</sup>。提示肝郁证与 PRL 的异常升高有关。

临床调查表明,肝郁证最多涉及的女性疾病以高泌乳素血症、乳腺增生、多囊卵巢综合征、不孕症、卵巢早衰较为多见,而这些疾病大多伴有 PRL 的异常。

3.1.1 高泌乳素血症(HPRL)与肝郁:高泌乳素血症是指各种原因引起的外周血泌乳素异常升高,出现月经量少、稀发,甚至闭经,伴溢乳、不孕或习惯性流产等症状为特点的一类临床综合征。临床对 180 例高泌乳素血症患者的中医症状聚类分析发现在所涉及的各种证型中以肝郁证最多,肝郁多与肾虚、脾虚等证兼夹<sup>[15]</sup>。另对月经先后 2 次检测确认的 90 例高泌乳素血症患者进行中医辨证分型及其病情阶段划分,也发现肝郁证可见于其病情发展的每一个阶段<sup>[16]</sup>。推测高泌乳素血症虽可涉及中医不同证型但肝郁是其基本病机,高泌乳素血症与中医肝郁相关。

3.1.2 乳腺增生及 PRL 与肝郁:乳腺增生是指乳腺上皮和纤维组织增生,乳腺组织导管和乳小叶在结构上的退行性病变及结缔组织生长的一种女性最常见的乳房疾病,主要由内分泌激素失调所致。乳腺增生属于中医“乳癖”病的范畴,多由生活起居失常、长期不良情绪及使用性激素不当所致,冲任失调,肝气郁结,痰凝血瘀是其基本病机。临床对该病 127 例患者经中医辨证为肝郁气滞、痰瘀互结、冲任失调 3 组患者的血清相关激素进行检测,结果发现肝郁组血清 PRL 水平均明显高于其他 2 组<sup>[17]</sup>。另对 120 例乳腺增生患者的激素水平与中医证型的相关性分析发现,肝郁证患者血中 PRL 明显高于其他证型组<sup>[18]</sup>。提示乳腺增生及 PRL 等激素水平的升高与中医肝郁的关系密切。

3.1.3 多囊卵巢综合征(PCOS)及 PRL 与肝郁:PCOS 是生育年龄妇女常见的一种复杂的内分泌及代谢异常所致的疾病,以慢性无排卵(排卵功能紊乱或丧失)和高雄激素血症(妇女体内男性激素产生过剩)为特征,主要临床表现为月经周期不规律、不孕、多毛和/或痤疮。中医认为多囊卵巢综合征的基本病机为肾虚、肝郁及痰凝血瘀。临床使用“七情背景量表”对首次确诊的 100 例 PCOS 患者进行中医证候测评,结果属于肝郁型 51 例,肾虚 28 例,痰湿 12 例,瘀血 9 例;七情评分与患者血清激素水平的 Pearson 相关分析显示“怒”“喜”和“惊”分别与 PRL、T 和 LH 呈正相关,其中 PRL 与“怒”相关系数最高。提示肝脏郁怒与 PCOS 的发病有高度关联性,且以 PRL 升高为特征<sup>[19]</sup>。临床还观察到,符合西医 PCOS 和中医“肝郁”辨证标准的 60 例患者的血清 PRL 和 T 水平均高于正常范围。采用模糊 C 值聚类法对 212 例 PCOS 患者进行中医辨证分型,检测各组人群经后第 3~5 天的血中内分泌激素,结

果发现肝郁患者(61例)血清PRL均显著高于正常对照组(20例)和其他中医各证型(肾虚、脾虚、痰湿、血瘀)组<sup>[20]</sup>。PCOS患者中的中医肝郁证或与肝郁证相关证型的患者血清PRL水平均明显高于其他不涉及肝郁证型<sup>[21]</sup>患者。提示PCOS患者高PRL与中医肝郁关系密切。

3.1.4 不孕症及PRL和肝郁:未采取避孕措施正常同居2年而未妊娠者,可诊断为不孕症,分为婚后从未受孕者的原发不孕和曾有过生育或流产且2年未再孕者的继发不孕2种类型。中医认为不孕症的病机较为复杂,涉及肝肾冲任虚损,气郁血滞,湿阻痰凝等多个环节。70例原发不孕症患者临床按中医辨证分为肝郁、肾虚、痰湿、血瘀4组,测定各组患者月经第10天和20天的血清PRL,结果肝郁组PRL显著高于对照组,且PRL水平与肝郁分级成正比<sup>[22]</sup>。另有报道,100例不孕症患者中的肝郁患者血清PRL较非肝郁患者明显升高,经加味逍遥散治疗后其PRL恢复至正常水平<sup>[23]</sup>。黄体功能不全是不孕症的重要原因之一,120例黄体功能不全的不孕症患者按中医辨证分为肝郁肾虚型(110例)和脾肾阳虚型(10例)2组,检测发现2组患者的血清PRL均明显高于正常值,其中肝郁肾虚型患者血清PRL又显著高于脾肾阳虚型<sup>[24]</sup>。提示不孕症及黄体功能不全伴有PRL升高与中医肝郁关系密切。

### 3.2 实验研究

实验研究观察到,用夹尾刺激法造模8周复制出的肝气郁结模型雌性大鼠血清PRL明显升高,并伴有FSH和LH明显降低<sup>[25]</sup>;但用电刺激或钳夹尾刺激怒法连续7d刺激复制出的急性激怒心理应激性肝郁证模型大鼠血清PRL显著低于正常对照组<sup>[26]</sup>,提示造模时间长短可能与PRL升高或降低有关。另用激怒加肾上腺素注射法连续造模29d的肝郁模型大鼠血清PRL明显升高, $E_2$ 与孕酮(P)含量明显降低,经疏肝方治疗后模型大鼠PRL降低, $E_2$ 和P升高<sup>[27]</sup>。用慢性不可预见应激法造模3周复制的抑郁症模型大鼠血清PRL明显升高,经用中医疏肝解郁方药治疗3周后,其血清PRL接近正常组水平<sup>[28]</sup>。SD雌性大鼠先后肌注甲苯酸雌二醇和黄体酮,同时隔日夜间置于束缚笼中(符合诱导肝郁)连续30d复制乳腺增生模型,结果模型大鼠血清PRL显著升高并伴有孕酮显著降低<sup>[29]</sup>。上述结果表明,由不同方法诱导的雌性肝郁模型大鼠均存在不同程度的垂体-卵巢轴失调及生殖内分泌激素紊乱,同时伴有PRL的异常变化,中药疏肝类方

药对模型的性腺轴失调及异常升高的PRL均有一定的调节作用,提示中医肝郁证与女性生殖内分泌和PRL异常变化的关系密切。

### 4 基于中西医学理论与研究证据的推论

中医认为肝藏血,主疏泄,参与情绪调节,与西医学神经-内分泌系统的功能有关。中医肝郁证与西医学抑郁症较为类近,二者发病均以精神情绪或心理应激的异常变化为特点。已知心理应激反应发生过程是下丘脑-垂体被激活而发生一系列神经内分泌反应过程,垂体分泌的人 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)与情绪调控关系密切,其水平高低可直接反映应激程度高低。临床观察到,抑郁患者的脑脊液 $\beta$ -EP水平降低同时伴有血清PRL的升高,提示情绪调节障碍及垂体 $\beta$ -EP下调与PRL异常升高之间存在关联<sup>[30]</sup>。

女子以肝为先天,以冲任为根本,肝与冲任相通,因此中医肝的功能与女性生理调节关系密切。肝郁则情怀不畅,气血郁滞,冲任失调,是临床女性疾病最常见的证候之一。西医认为,HPO轴是女性性腺功能调控的关键系统。由垂体分泌的PRL作为体内一种重要的内分泌激素,不仅参与体内乳汁产生和哺乳,而且参与对HPO轴的调节,在维持女性生理周期及生殖能力等方面发挥重要作用,其异常变化可涉及到女性生殖系统多种疾病。临床调查发现,中医肝郁证涉及的女性疾病主要有高泌乳素血症、乳腺增生、多囊卵巢、不孕不育等,这些疾病不仅与HPO轴的失调有关,而且常伴有PRL的异常升高。临床还发现,女性(甚至于包括男性)肝郁证患者血中PRL升高,而以上述相关疾病为背景的中医肝郁证或肝郁兼夹证患者,较之于非肝郁患者具有血清PRL显著性升高的特点,疏肝类方药可使此类疾病的肝郁证患者异常升高的PRL下降。实验研究也显示,采用不同的方法复制出的肝郁或抑郁症模型,特别是雌性大鼠,均伴有血中PRL的升高,相关模型经中医疏肝方药治疗后其PRL下降。这些结果表明中医肝郁证(女性)与PRL密切相关。

之前的一些研究显示,肝郁、脾虚及肝郁脾虚证涉及的病理生理指标变化同中有异,经验中的疏肝方与其中的肝郁证具有较高的关联性<sup>[31]</sup>,预示包括肝郁在内的中医证候有其一定的分子基础。本文基于中医肝主疏泄的证候病机及其与现代精神情绪和中枢神经系统的联系,在搜集临床观察和实验研究相关文献和获得有关中医肝郁证与女性相关疾病及PRL之间关联证据的基础上,首次提出“中医女性肝郁与PRL密切关联”以及“PRL是中医女性肝郁

证潜在生物标志物”的推测。需要指出的是,由于中医证候内涵之间存在复杂的交叠关系,目前有关中医证候的研究在方法和结果上尚不尽一致,来自于不同角度对一些个别或局部的探查结果之间还缺乏深入的联系,故本文提出的推测有待进一步的研究证实。

#### 参考文献:

- [1] 陈泽奇,陈国林,石林阶,等. 肝气郁结证患者血浆 L-ENK、AVP、ANP 含量分析[J]. 湖南中医学院学报, 1997, 17(3): 37-39.
- [2] 刘庆宪,马晓玲. 抑郁症相关情志疾病论析[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 866-867.
- [3] 马青,司富春. 基于文献研究的肝郁证现代医学诊断规律探析[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(1): 55-57.
- [4] 吕淑兰,曹缙孙. 催乳素的分子结构及分泌调节机制[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23(2): 65-67.
- [5] PIEKORZ R P, GINGRAS S, HOFFMEYER A, et al. Regulation of progesterone levels during pregnancy and parturition by signal transducer and activator of transcription 5 and 20 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase[J]. Molecular Endocrinology, 2005, 19(2): 431-440.
- [6] FILIPIN M D V, BRAZÃO V, SANTELLO F H, et al. Prolactin: Does it exert an up-modulation of the immune response in Trypanosoma cruzi-infected rats[J]. Veterinary Parasitology, 2011, 181(2-4): 139-145.
- [7] OEMANDY C J, CAMUS A, BARRA J, et al. Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse[J]. Genes & Development, 1997, 11(2): 167-178.
- [8] GARZIA E, BORGATO S, COZZI V, et al. Lack of expression of endometrial prolactin in early implantation failure: A pilot study[J]. Hum Reprod, 2004, 19(8): 1911-1916.
- [9] 王雄,陈永刚,吴金虎. 泌乳素的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(1): 6-10.
- [10] 王颖,韩曦,王祎驰,等. 探讨多囊卵巢综合征与高泌乳素血症的关系[J]. 甘肃医药, 2011, 30(6): 329-331.
- [11] 刘聪,岳永花,郝旭亮. 乳腺增生发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(5): 704-706.
- [12] CANBAY E, NORMAN M, KILIC E, et al. Prolactin stimulates the JAK2 and focal adhesion kinase pathways in human breast carcinoma T47-D cells[J]. Biochem Journal, 1997, 324(2): 231-236.
- [13] 文哲双,王志忠,朱毅. 肝郁患者血清 T、E2、PRL 检测及其临床意义[J]. 湖北中医学院学报, 2000, 2(2): 27-28.
- [14] 王霞灵,周大桥. 肝郁患者血清泌乳素测定临床意义探讨[J]. 湖北中医杂志, 1995, 17(5): 53-54.
- [15] 李红英. 高泌乳素血症发病相关因素及中医证候分布特点研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [16] 刘维娜. 高泌乳素血症中医证候分布研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [17] 王苹,陈怡君,吴黎雅,等. 性激素水平与 ER、PR 的表达在乳腺增生病辨证分型中的意义[J]. 福建医科大学学报, 2005, 39(3): 291-292.
- [18] 陈怡君,赵君逵,陈文豪. 乳腺增生病中医辨证分型与内分泌的相关性研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(3): 35-37.
- [19] 肖雯晖,张婷,裘秀月,等. 七情因素与多囊卵巢综合征中医证型及性激素水平相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8): 1714-1716.
- [20] 张晓金,归绥琪,钱俏红,等. 多囊卵巢综合征中医证候分布规律初探[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(7): 689-693.
- [21] 史梅莹. 多囊卵巢综合征证候要素的分布特点及其与相关理化指标关系的探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [22] 李灿东,高碧珍,黄熙理,等. 不孕症肝郁病理与性腺轴功能变化的相关性研究[J]. 上海中医药大学学报, 2005, 19(3): 37-38.
- [23] 王霞灵,周大桥. 加味逍遥散治疗肝郁患者高泌乳素血症的研究[J]. 湖北中医杂志, 2003, 25(3): 8-9.
- [24] 朱梅,刘琨. 助孕丸治疗黄体功能不健型不孕症 133 例[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(8): 479-481.
- [25] 徐建阳. 情志刺激肝郁模型大鼠的生殖内分泌系统变化的实验研究[D]. 南宁: 广西中医学院, 2005.
- [26] 黄保民,王希浩,张关亭. 舒肝方对心理应激肝郁大鼠神经生殖内分泌的作用[J]. 中成药, 2006, 28(2): 222-225.
- [27] 李松滨,李宝龙. 调肝汤对肝郁动物模型大鼠泌乳素影响的研究[J]. 中医药学报, 2008, 36(1): 32-33.
- [28] 丁朝荣. 中药对抑郁症雌鼠症状和性激素及神经递质的干预作用[J]. 实用医药杂志, 2012, 29(5): 441-443.
- [29] 吴曙光,吴培新,王明镇,等. 经产大鼠肝郁气滞型乳腺增生病模型血清激素变化观察[J]. 实验动物学, 2010, 27(3): 61-62.
- [30] 徐志伟,严灿,李艳,等. 慢性心理应激大鼠血浆及中枢  $\beta$ -EP、ACTH 含量的变化及调肝治法方药的影响[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(5): 37-39.
- [31] 李聪. 肝郁-脾虚-肝郁脾虚证模型大鼠消化系统变化及疏肝健脾方作用的比较[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

(收稿日期: 2016-10-11)