

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.15.017

## 女性惊恐障碍患者性激素水平的对照研究

邹志礼<sup>1</sup>, 帅平<sup>2</sup>, 黄雨兰<sup>1</sup>, 汪瑾宇<sup>1</sup>, 何影<sup>1</sup>, 闵文蛟<sup>1</sup>, 刘玉萍<sup>2</sup>, 周波<sup>1△</sup>

(四川省人民医院:1. 心身医学中心;2. 体检中心, 成都 610072)

**[摘要]** **目的** 了解女性惊恐障碍患者血清性激素水平的变化,分析其与疾病严重程度的关系。**方法** 采用化学发光法对 57 例女性惊恐障碍患者和 74 例健康受试者的血清性激素水平进行检测,同时采用惊恐障碍严重程度量表(PDSS)、汉密顿焦虑量表(HAMA)、汉密顿抑郁量表(HAMD)进行调查。**结果** 女性惊恐障碍患者的血清垂体泌乳素(PRL)水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );在血清睾酮(T)、雌二醇(E2)、孕酮(P)上差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。相关分析发现女性惊恐障碍患者血清 T 与惊恐障碍的严重程度、HAMD 总分及迟缓和睡眠障碍因子呈负相关( $P < 0.05$ );血清 LH、FSH 与 HAMA 中的焦虑躯体性因子呈正相关( $P < 0.05$ );血清 FSH 与 HAMD 中的焦虑躯体化及睡眠障碍因子呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** 女性惊恐障碍患者可能存在性激素水平的紊乱,其血清 T 水平与惊恐的严重程度及抑郁症状相关。

**[关键词]** 惊恐障碍;性激素;女性**[中图分类号]** R749.99**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)15-2038-04

## A control study of gonadal hormone level in female patients with panic disorder

ZOU Zhili<sup>1</sup>, SHUAI Ping<sup>2</sup>, HUANG Yulan<sup>1</sup>, WANG Jinyu<sup>1</sup>, HE Ying<sup>1</sup>,  
MIN Wenjiao<sup>1</sup>, LIU Yuping<sup>2</sup>, ZHOU Bo<sup>1△</sup>(1. Psychosomatic Medicine Center; 2. Physical Examination Center, Sichuan  
Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand the serum gonadal hormone level of female patients with panic disorder (PD), and to analyze its relationship with the disease severity. **Methods** The chemiluminescence method was adopted to detect serum gonadal hormone level in 57 female patients with panic disorder and 74 healthy subjects, the panic disorder severity scale (PDSS), Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton depression scale (HAMD) were simultaneously used to conduct the investigation. **Results** The serum pituitary prolactin (PRL) level in the female patients with PD had lower level was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) levels were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The difference of the serum testosterone, estradiol and progesterone levels between the female patients with panic disorder and control group was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The correlation analysis found that serum T level in the female patients with PD was negatively correlated with the disease severity of panic disorder, HAMD total score, retardation factor and sleep disorder factor ( $P < 0.05$ ). Serum LH and FSH were positively correlated with the anxiety somatic factor of HAMA ( $P < 0.05$ ). Serum FSH level was positively correlated with anxiety somatization and the sleep disorder factor of HAMD ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The disorder of gonadal hormone levels may exist in the female patients with PD, and the serum T level is correlated with the PD severity and depressive symptoms.

**[Key words]** panic disorder; gonadal hormone; female

惊恐障碍又称急性焦虑发作,是一种突然发作的、不可预测性的强烈焦虑、躯体不适和痛苦,临床以反复发作的呼吸急促、头晕、心悸、震颤、出汗、可伴有

濒死感为特点。性激素是由动物体的性腺,以及胎盘、肾上腺皮质网状带等组织合成的甾体激素,具有促进性器官成熟、副性征发育及维持性功能等作用。

研究发现性激素水平的变化对人类性行为、攻击、认知、情感等方面起重要的调节作用。既往研究发现雌激素水平的变化与焦虑抑郁情绪有关<sup>[1-2]</sup>,也有多项研究发现男性抑郁患者的睾酮(T)水平较正常对照组值低,其血清 T 水平与抑郁症的严重性呈负相关<sup>[3-4]</sup>。惊恐障碍的流行病学调查发现女性的终身患病率为 5.1%,男性为 1.9%<sup>[5]</sup>。那么这种明显的性别差异是否与性激素的水平有关,目前国内外有关惊恐障碍患者的性激素的研究尚未见报道。因此,本研究采取对照研究的方法比较女性惊恐障碍患者血清性激素水平与健康人群是否存在差异,并分析其性激素水平的变化与临床症状的严重性是否存在相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 3 至 2014 年 11 月在本院心身医学中心住院的 53 例女性惊恐障碍患者为研究对象,平均年龄(43.73±14.62)岁,惊恐障碍严重度量表(PDSS)评分为(12.70±5.63)分,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分为(20.72±9.75)分,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分为(16.17±8.23)分。入组标准:(1)符合 DSM-IV 惊恐障碍的诊断标准;(2)受试者均为汉族;(3)年龄 18~60 岁;(4)近 2 周内未服用过任何抗焦虑抑郁药剂、抗精神病药及激素类相关药物等;(5)访谈合作、能配合问卷调查;(6)所有患者或其法定监护人均对研究知情同意。排除标准:(1)符合 DSM-IV 诊断标准的广泛性焦虑障碍、心境障碍、精神分裂症、精神发育迟滞、谵妄、痴呆、物质或药物依赖者等;(2)患有垂体瘤、心血管疾病、肾病综合征、肾衰竭、肝病、系统性红斑狼疮等躯体疾病者;(4)拒绝调查及研究者。体检中心女性健康的志愿者 74 例为对照组,平均年龄(43.19±8.47)岁,HAMA、HAMD、PDSS 评分分别为(6.57±2.11)、(6.46±2.89)、(1.23±0.93)分。两组在年龄上差异无统计学意义( $t=0.240, P>0.05$ ),惊恐障碍组的 HAMA、HAMD、PDSS 评分明显高于对照组( $P<0.01$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 调查工具** (1)一般情况调查:性别、年龄、民族、婚姻状况、文化程度、家族史、个人史、发病年龄、病程等。(2)HAMD 评分:由 HAMILTON 于 1960 年编制,包括 17 项指标,按症状从无到重度为 0~4 分,该量表目前被广泛应用于临床以评价患者的抑郁严重程度<sup>[6]</sup>。(3)HAMA 评分:由 HAMILTON 于 1959 年编制,包括 14 个条目,采用 5 级评分法,按症状从无到重度为 0~4 分,大于 29 分为严重焦虑,大于 21 分肯定有明显焦虑,大于 14 分肯定有焦虑,大于 7 分可能有焦虑,小于 7 分为无焦虑症状<sup>[6]</sup>。(4)PDSS 评分:该量表由 7 个条目组成,每个条目分为 4 个等级,即:轻

度、中度、重度、极重度,该量表具有较好的信效度,其内部一致性系数为 0.83,重测信度为 0.95<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 调查方法** 在其知情同意的前提下讲解调查目的,统一调查方法和指导语,统一调查方法和指导语,问卷当场收回。

**1.2.3 激素测定** 所有受试者于清晨 8:00 抽取外周血 4 mL,于本院核医学科分别对所有入组患者的血清进行雌二醇(E2)、孕酮(P)、T、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、泌乳素(PRL)水平的检测。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验;不符合正态分布的采用非参数检验;惊恐障碍患者血清性激素水平与其焦虑、抑郁评分及惊恐障碍严重程度进行 Spearman 相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清激素水平比较** 女性惊恐障碍患者的血清 PRL 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而血清 LH、FSH 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );在 E2、P、T 水平上差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1、2。

表 1 两组血清 E2、T、LH、PRL 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	惊恐障碍组( $n=53$ )	对照组( $n=74$ )	$t$	$P$
E2(pmol/L)	245.06±220.69	284.53±243.85	-0.935	0.351
T(nmol/L)	1.09±0.61	0.94±0.31	1.593	0.116
LH(mIU/mL)	12.24±11.70	18.43±16.49	-2.473	0.015
PRL(mIU/mL)	491.53±263.44	301.84±127.88	4.849	0.000

表 2 两组血清 P、FSH 水平的比较

项目	$n$	秩均值	秩和	$Z$	$P$
P(nmol/L)					
惊恐障碍组	53	68.92	3 652.50	-1.282	0.200
对照组	74	60.48	4 475.50		
FSH(mIU/mL)					
惊恐障碍组	53	52.89	2 803.00	-2.880	0.004
对照组	74	71.96	5 325.00		

**2.2 女性惊恐障碍患者血清性激素与其惊恐障碍的严重程度及焦虑抑郁的相关分析** 女性惊恐障碍患者血清 T 与惊恐障碍的严重程度、HAMD 总分及迟缓、睡眠障碍因子呈负相关( $P<0.05$ )。血清 LH、FSH 与 HAMA 中的焦虑躯体性因子呈正相关( $P<0.05$ );血清 FSH 与 HAMD 中的焦虑躯体化及睡眠障碍因子呈正相关( $P<0.05$ )。而其他两两相关分析均未发现有相关性( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 女性惊恐障碍患者血清性激素与其惊恐障碍的严重程度及汉密顿焦虑抑郁的相关分析

项目	PDSS	精神性焦虑	躯体性焦虑	HAMA 总分	焦虑躯体化	体重	认知	迟缓	睡眠障碍	HAMD 总分
E2	-0.067	0.025	-0.091	-0.037	0.022	-0.194	0.028	0.060	-0.148	-0.050
P	-0.187	-0.083	-0.108	-0.104	-0.050	-0.192	-0.012	-0.011	0.038	-0.037
T	-0.297 <sup>a</sup>	-0.077	-0.082	-0.087	0.133	0.088	-0.120	-0.300 <sup>a</sup>	-0.387 <sup>a</sup>	-0.281 <sup>a</sup>
LH	-0.052	0.028	0.299 <sup>a</sup>	0.181	0.307 <sup>a</sup>	-0.066	0.005	-0.004	0.261	0.197
FSH	-0.066	0.063	0.277 <sup>a</sup>	0.187	0.299 <sup>a</sup>	0.117	0.075	0.036	0.309 <sup>a</sup>	0.240
PRL	-0.061	0.195	0.193	0.211	0.088	-0.112	-0.011	-0.021	0.049	0.037

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$

### 3 讨 论

焦虑和抑郁障碍是较为常见的精神疾病,但其具体病因及发病机制尚不完全清楚。基于性别的发病率不同,尤其是女性的患病率明显高于男性。既往研究发现性腺功能减退的男性其焦虑或抑郁障碍的发病率较高,并发现 T 替代治疗能有效缓解男性性腺功能减退患者的焦虑抑郁情绪<sup>[8]</sup>。在对照研究中发现男性抑郁症患者存在低水平的血清 T<sup>[9]</sup>,在女性的有限研究中发现低水平的血清 T 也可能与抑郁有关,且服用一定剂量的 T 较安慰剂更能有效改善其抑郁情绪<sup>[10]</sup>。这说明低水平的血清 T 与焦虑抑郁情绪有关。然而本研究并未发现女性惊恐障碍患者的血清 T 与正常受试者存在差异,有学者对 16 例惊恐障碍患者进行了对照研究,发现其男性尿液中的 T 与对照组无差异<sup>[11]</sup>。这些研究结果的差异可能与选择的研究对象、样本量的大小及研究的病种不一致有关。另外,不同的年龄阶段其性激素可能存在差异。尽管如此,本研究发现 T 与惊恐障碍的严重程度及 HAMD 评分呈负相关,这与既往的研究较为类似<sup>[12]</sup>。T 由男性睾丸或女性卵巢分泌的一种类固醇激素,外周的 T 能透过血脑屏障并作用于大脑。既往研究发现 T 能增加中脑边缘系统多巴胺的释放<sup>[13]</sup>,在动物研究中发现鼻腔予以一定的 T 能增强新纹状体和伏隔核的多巴胺及 5 羟色胺释放<sup>[14]</sup>。这些研究也许部分解释了 T 与焦虑抑郁的关系,但其之间的具体机制仍有待进一步研究。

本研究发现,惊恐障碍组血清 LH、FSH 水平低于对照组,有类似的研究发现在血清 FSH 水平上伴有自杀企图的女性抑郁症患者较不伴有自杀企图的抑郁症低<sup>[15]</sup>。在女性中 LH、FSH 可刺激卵巢分泌雌激素,既往无论在动物还是人类的研究均发现雌激素水平的低下与焦虑症状明显相关,尤其在女性标本中<sup>[2]</sup>。其机制可能与雌激素参与调解多巴胺(DA)、5 羟色胺、 $\gamma$  氨基丁酸等有关<sup>[16-18]</sup>,还有可能与雌激素受体及相关基因变异有关<sup>[19]</sup>。这也许可以间接反映惊恐障碍患者血清 LH、FSH 水平低的原因。然而本研究并未发现雌激素与对照组存在差异,也未发现与其

惊恐严重程度、焦虑抑郁症状相关。也有研究发现雌激素替代治疗并不能有效改善焦虑症状。一方面可能由于雌激素水平受多种因素的影响,另一方面可能与本研究的样本量相对较小有关。

PRL 为一种垂体前叶激素,研究发现它能影响中枢神经系统 DA 的活动并改变 DA 受体的敏感性。本研究还发现,惊恐障碍组 PRL 水平高于对照组,既往也有研究发现 PRL 与焦虑相关<sup>[20]</sup>,这可能与 PRL 可以调节神经内分泌激素和情绪应激反应有关<sup>[21]</sup>。在大脑中,PRL 作为神经肽可以促进有关生殖生理反应,适应压力,参与神经发生和神经保护。尤其对孕产妇情绪的调节起着重要的作用。但本研究也不能排除惊恐障碍患者可能在既往服用过相关抗抑郁药及抗精神病药物所致 PRL 有关。另外,本研究未行垂体磁共振,是否惊恐障碍组患者存在有垂体腺瘤等疾病的可能,未来可进一步纯化标本进行研究。

综上所述,本研究发现女性惊恐障碍患者存在性激素水平的变化,且血清 T 与惊恐发作的严重程度及抑郁症状相关。然而本研究对于惊恐障碍与性激素的因果关系解释尚有一定的局限性,未来可扩大样本量,并考虑男性患者做进一步的研究分析。

### 参考文献

- [1] WALF A A, FRYE C A. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(6): 1097-1111.
- [2] SHANSKY R M. Estrogen, stress and the brain: progress toward unraveling gender discrepancies in major depressive disorder[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(7): 967-973.
- [3] GILTAY E J, VAN DER MAST R C, LAUWEN E, et al. Plasma testosterone and the course of major depressive disorder in older men and women[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(4): 425-437.
- [4] GILTAY E J, ENTER D, ZITMAN F G, et al. Salivary testosterone, associations with depression, anxiety disorders, and antidepressant use in a large cohort study[J]. *J*

- Psychosom Res, 2012, 72(3): 205-213.
- [5] FINN C T, SMOLLER J W. The genetics of panic disorder[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2001, 3(2): 131-137.
- [6] 汪向东, 王希林, 马弘, 等. 心理卫生评定量表手册(增订版) [M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 253-255.
- [7] 熊红芳, 李占江, 韩海英, 等. 惊恐障碍严重度量表中文版的信效度研究[J]. *中华精神科杂志*, 2012, 45(5): 285-288.
- [8] SHORES M M, SLOAN K L, MATSUMOTO A M, et al. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(2): 162-167.
- [9] ZARROUF F A, ARTZ S, GRIFFITH J, et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis [J]. *J Psychiatr Pract*, 2009, 15(4): 289-305.
- [10] MILLER K K, PERLIS R H, Papakostas G I, et al. Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women [J]. *CNS Spectr*, 2009, 14(12): 688-694.
- [11] BANDELOW B, SENGOS G, WEDEKIND D, et al. Urinary excretion of cortisol, norepinephrine, testosterone, and melatonin in panic disorder[J]. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30(4): 113-117.
- [12] MATSUZAKA H, MAESHIMA H, KIDA S, et al. Gender differences in serum testosterone and cortisol in patients with major depressive disorder compared with controls[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2013, 46(2): 203-221.
- [13] ALDERSON L M, BAUM M J. Differential effects of gonadal steroids on dopamine metabolism in mesolimbic and nigro-striatal pathways of male rat brain[J]. *Brain Res*, 1981, 218(1/2): 189-206.
- [14] DE SOUZA SILVA M A, MATTERN C, TOPIC B, et al. Dopaminergic and serotonergic activity in neostriatum and nucleus accumbens enhanced by intranasal administration of testosterone[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(1): 53-63.
- [15] KIM B, KANG E S, FAVA M, et al. Follicle-stimulating hormone (FSH), current suicidal ideation and attempt in female patients with major depressive disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 210(3): 951-956.
- [16] FEDOTOVA I O. D2-type dopaminergic receptors and anxiety-depression-like behavior in female rats[J]. *Eksp Klin Farmakol*, 2012, 75(2): 3-6.
- [17] FEDOTOVA I O. Participation of 5-HT<sub>2A/2C</sub> AND 5-HT<sub>2A/2C</sub> subtypes of serotonergic receptors in anxiety-depressive-like behavior of females rats in key phases of ovary cycle[J]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 2010, 96(4): 426-432.
- [18] SCHULTZ K N, VON ESENWEIN S A, HU M, et al. Viral vector-mediated overexpression of estrogen receptor-alpha in striatum enhances the estradiol-induced motor activity in female rats and estradiol-modulated GABA release[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(6): 1897-1903.
- [19] RYAN J, SCALI J, CARRIRE I, et al. Estrogen receptor gene variants are associated with anxiety disorders in older women[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(10): 1582-1586.
- [20] JEFFCOATE W J, LINCOLN N B, SELBY C, et al. Correlation between anxiety and serum prolactin in humans [J]. *J Psychosom Res*, 1986, 30(2): 217-222.
- [21] TORNER L. Actions of prolactin in the brain, from physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7(25): 1-6.

(收稿日期: 2017-11-14 修回日期: 2018-01-22)

(上接第 2037 页)

- [10] BADIMON L, HERNANDEZ V R, PADRO T, et al. Antithrombotic therapy in obesity [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(7): 681-688.
- [11] ERIKSSON B I, BORRIS L, DAHL O E, et al. Oral, direct factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. Under-dosing NOACs, which involves administering a dosage lower than that recommended [J]. *J Thrombosis Haemostasis Jth*, 2006, 4(1): 121
- [12] MARTIN K, BEYER-WESTENDORF J, DAVIDSON B L, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(6): 1308-1313.
- [13] ARACHCHILLAGE D, REYNOLDS R, DEVEY T, et al. Effect of extremes of body weight on drug level in patient treated with standard dose of rivaroxaban for venous thromboembolism; real life experience [J]. *Thromb Res*, 2016, 147: 32-35.
- [14] YAMAJI H, MURAKAMI T, HINA K, et al. Safety and efficacy of under-dosing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 69(2): 118-126.

(收稿日期: 2018-01-01 修回日期: 2018-03-02)