

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

以研究領域診斷模式探究經期前情緒障礙症之憂鬱及症狀機轉：
壓力-皮質醇、腦生理、與自律神經系統之易病特性（重點代號
：L03）

報告類別：成果報告
計畫類別：個別型計畫
計畫編號：MOST 111-2629-B-037-001-
執行期間：111年08月01日至112年07月31日
執行單位：高雄醫學大學醫學系精神科

計畫主持人：顏如佑
共同主持人：柯志鴻、龍震宇

計畫參與人員：此計畫無其他參與人員

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關
（勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關）
本研究具影響公共利益之重大發現：否 是

中華民國 112 年 10 月 25 日

中文摘要：經期前情緒障礙症指孕齡期婦女於黃體末期出現一系列情緒、認知、睡眠、食慾之症狀過去文獻依據治療結果推論女性荷爾蒙、血清素、發炎機轉可能是經期前情緒障礙症之病因。故本研究假設經期前情緒障礙症存在易病體質，在月經因素(包含荷爾蒙)的誘發下，促成症狀機轉本研究以研究領域診斷模式探究經期前情緒障礙症之易病體質與誘發機轉，包含壓力皮質醇、發炎或抗炎(滋養)、自律神經、睡眠、血清素、與荷爾蒙系統。本研究目前收集58位經期前情緒障礙症婦女與50位控制組，於排卵前期、黃體中期、黃體末期各進行上述各系統的調查，包含腦波、荷爾蒙、基因多型性、血液、生理、認知功能、與行為問卷的調查。初步結果顯示，皮質醇與sTREM-2及IL-18成負相關，兩組在自律神經與認知功能並無顯著差異。進一步分析，sTREM-2及IL-18與交感神經成負相關，顯示發炎或抗發炎荷爾蒙與自律神經間之關聯。除此之外，進行共病相關調查，結果顯示經期前情緒障礙症婦女有較高的比例合併廣泛性焦慮症與憂鬱症，並且有較差的情緒管理與較低的韌性。同時，憂鬱與焦慮症狀於黃體末期才顯著惡化，但情緒管理能力於黃體中期即提早惡化，顯示情緒管理惡化之機轉可能早於情緒症狀，值得進一步探討。而合併情緒共病之經期前情緒障礙症婦女於排卵前期即有較高之憂鬱與焦慮症狀，而沒有合併情緒共病之經期前情緒障礙症婦女，其憂鬱與焦慮症狀於黃體末期有顯著之惡化。相關分析顯示，情緒管理惡化及韌性下降與憂鬱與焦慮症狀有關。這些因素顯示，情緒管理、韌性、憂鬱、焦慮於月經週期有不同的惡化時程，同時須注意情緒共病疾患之影響。綜上所述，本團隊將進行第二年計畫，以進一步釐清發炎因子與情緒症狀經前惡化之機轉間的關聯性，以釐清皮質醇、發炎機轉與經期前情緒障礙症間之關聯。

中文關鍵詞：經期前情緒障礙症、月經週期、皮質醇、發炎、IL-18、共病、情緒管理、韌性

英文摘要：Women with premenstrual dysphoric disorder(PMDD) experience a series of symptoms, including depression, anxiety, irritability, appetite change, in-concentration, and sleep in the later luteal phase. These symptoms could be dramatically relieved by menstruation. A total of 3-8% of women in the general population have this disorder which impaired their daily life in the late luteal phase. The DSM-5 included it in the official diagnosis in 2003. Based on the treatment study, gonadotropic hormone, serotonin, and inflammatory factors had been suggested to contribute to the mechanism of PMDD. However, there is no study has validated the role of these factors involving in PMDD symptoms. As PMDD has multiple dimensions of symptoms, including mood, cognition, appetite, and sleep, various of systems, have been suggested to contribute to PMDD. Serotonin, hormones, stress-cortisol response, inflammatory system, autonomic system, sleep mechanism, and brain circuits have been suggested to explain PMDD symptoms. We hypothesized that women with PMDD own pre-existed

vulnerability to hormone change or inflammatory reactions in the menstrual cycle. After that, the vulnerability-induced symptoms mechanisms provoke the PMDD symptoms. Due to the complexity of these factors, the research domain of criteria was utilized to evaluate these systems at the later luteal phase and early follicular phase in 58 women with PMDD and 50 controls. Our result revealed that cortisol is a key factor in PMDD. The concentration of sTREM-2 and IL-18 negatively correlated with Cortisol levels. There is no difference in autonomic function and cognitive function between the PMDD group and controls. Further analysis demonstrated that sTREM-2 and IL-18 negatively correlated with the power spectrum of sympathetic function. This result first demonstrated the association between inflammatory factors and autonomic function. Further study is required to demonstrate the mechanism. On the other hand, our result demonstrated a higher comorbid rate of generalized anxiety disorder and depressive disorder among women with PMDD. Women with PMDD have poorer emotional regulation and resilience at the LL phase. Further, depression and anxiety disorder demonstrated LL phase exacerbation among women with PMDD. However, emotional regulation and resilience were exacerbated during the ML phase (earlier than depression and anxiety). Further analysis also demonstrated that emotional regulation and resilience contribute to depression and anxiety of PMDD. This might indicate that the mechanism for impaired emotional regulation might be different from PMDD symptoms and require further study. In conclusion, our result demonstrated a possible complex interaction between PMDD, cortisol, inflammatory factors, and autonomic function. Further, emotional regulation and resilience could be impaired earlier during the ML phase and require further study to understand their mechanism. We will further evaluate the possible mechanism in the coming year's study.

英文關鍵詞：PMDD、Menstrual cycle、cortisol、inflammation、IL-18、comorbidity、emotional regulation、resilience

目錄

前言	1
研究目的	1
文獻探討	1
研究方法	6
結果與討論	8
結論與建議	15
參考文獻	16
性別分析報告	18

壹、前言

研究背景: 精神疾患診斷與統計手冊第 5 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition)後續簡寫為 DSM-5™ 將經期前情緒障礙症歸類為憂鬱症。但經期前情緒障礙症應該歸類為獨立之荷爾蒙疾病還是屬於憂鬱症，目前則缺乏學理上的依據。其重要理由在於經由黃體期投與抗憂鬱劑(血清素回收抑制劑; SSRI 或血清素及正腎上腺素回收抑制劑; SNRI)可有效緩解經期前情緒障礙症症狀。但其臨床表現相對於憂鬱症也較複雜，除了核心的憂鬱或易怒情緒外，還包含其他注意力、睡眠、胃口、疲勞、等身體與認知症狀。這些症狀也雖與憂鬱症之表現重複，但仍有所差異，如食慾是變好，睡眠卻變多，但睡不好。最特別的是經期前情緒障礙症之症狀初發於黃體中期到末期的一週中，於月經來潮後顯著減輕。故不易以憂鬱症之血清素接受器之去敏感化或腦部長期壓力下之反應來解釋。同時經由荷爾蒙處置，讓月經暫停下，其症狀亦緩解。這些明確的臨床證據顯示，經期前情緒障礙症與月經周期和女性荷爾蒙應該有高度的關聯。在這些差異下，經期前情緒障礙症應為獨立的荷爾蒙相關情緒障礙或是屬於憂鬱症的一類，成為疾病分類與治療必須釐清的問題。本研究之目的在探究經期前情緒障礙症與憂鬱症是否具有相同重要的機轉理論。然而，目前經期前情緒障礙症最重要的機轉論述包括女性荷爾蒙變異、血清素功能異常、月經過程之發炎或壓力相關機轉等。然而，除了女性荷爾蒙以外，這些機轉也是憂鬱症之重要因素，故有需要針對這些機轉，於經期前情緒障礙症做進一步之研究，以釐清經期前情緒障礙症之本質。除此之外，由於這些症狀在月經來潮後顯著下降，顯然並非是某個系統的變異，而是對月經週期的某個因素敏感，故研究方向應以易病體質(vulnerability model)的方式進行。然而、經期前情緒障礙症狀有高度的臨床差異性，同時具有多面向之表現(認知、情緒、生理症狀)，加上主觀症狀的感受可能受到疾病影響，需使用更客觀之機轉調查來比較經期前情緒障礙症與憂鬱症之異同。本研究採用美國國家衛生研究院所提出，用於探究精神疾病致病因素之研究領域診斷模式(research domains criteria)之研究方式，針對經期前情緒障礙症進行壓力-皮質醇、腦生理、與自律神經系統之易病體質研究。

貳、研究目的: 本研究之目的在探究經期前情緒障礙症與壓力-皮質醇、腦生理、基因多型性與自律神經系統間之關聯，並進一步初探經期前情緒障礙症之致病機轉。

參、文獻探討

一、 經期前情緒障礙症：經期前障礙症婦女在大多數的月經週期中，於月經開始前一週內，會經歷一系列的症狀，這些症狀在月經開始後數天內改善。其核心症狀包括：情緒症狀含情緒波動大(敏感)、易怒、憂鬱、焦躁(至少一個或以上)；其他核心症狀包括：興趣減少、專注力困難、疲勞、胃口增加、嗜眠或失眠、失去控制、身體症狀。這些症狀會造成臨床上的痛苦，並妨礙工作、學業、或人際之功能，且不能以其他疾病做更好之解釋。同時需要兩週期的追蹤，來證實經期前情緒障礙症之診斷。這是目前診斷經期前情緒障礙症最明確的依據。

二、 經期前情緒障礙症之流行病學：

曾有研究顯示 20-32% 的婦女至少有輕微之症狀(Biggs & Demuth, 2011)；Burt 則發現 5% 的婦女符合 DSM-IV 經期前情緒障礙症之診斷準則(Burt & Hendrick, 2001)；另一文獻回顧顯示 3-8% 生產年齡的女性達到經期前情緒障礙症之診斷準則(Biggs & Demuth, 2011)。根據精神疾患診斷與統計手冊第 5 版指出，嚴格的評估下，約有 1.3% 的女性符合目前的診斷準則(American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013)。在亞洲國家經期前情緒障礙症的發生率則約為 1.3% 到 2.8%(Schatz et al., 2012)。經期前情緒障礙症可能在初經開始後任一個時期發病，不會發生在停經後之婦女或未有月經之小孩(Burt & Stein, 2002)。

通常在停經後症狀會停止，但週期性的補充荷爾蒙可能誘發症狀復發 (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013)

三、病因：目前仍未明，為一個多重因子的疾病(Rapkin & Akopians, 2012)，包括：

- (一) 由於經期前情緒障礙症僅出現於孕齡期女性，症狀出發於黃體中期以後，於月經來前達到最高點，月經來後 1-3 天則明顯改善。抑制卵巢功能之藥物可以消除經期前情緒障礙症之症狀，所以卵巢的功能，尤其是與月經週期有關之雌激素(estrogen) 或黃體素(progesterone)一直是極為可能的病因之一(Shulman, 2011)多數的研究卻顯示經期前情緒障礙症患者與一般人的雌激素或黃體素濃度無異。不少研究者推論濃度高低的轉變並非是造成經期前情緒障礙症的主因，而是敏感的個體對正常的濃度轉變產生不適之反應(Biggs & Demuth, 2011)。在罹患經前症候群之婦女身上使用促性腺素釋放激素促效劑(gonadotropin-releasing hormone agonist)來中止月經週期後，可以減少症狀。若再投予雌激素，則症狀會再出現 (Schmidt et al., 1998)。但是，對於異常反應或異常敏感性之機轉為何卻無進一步之研究結果。
- (二) 然而，若在黃體期早期抑制黃體素的活性，則症狀可以改善，顯示在黃體期早期的荷爾蒙變化仍扮演重要之角色，但近來的研究認為神經傳導物質的異常導致對黃體素過度敏感可能是經期前情緒障礙症的重要機轉之一(enhanced progesterone sensitivity)(Indusekhar & O'Brien, 2008)。同時，女性荷爾蒙接受器 α (estrogen receptor α)與經期前情緒障礙症相關(Huo et al., 2007)，支持女性荷爾蒙在這個疾病上重要的角色。但截至目前為止，荷爾蒙與症狀間之關連，幾乎多數的研究都沒有顯著的結果，本團隊的研究結果亦呈現相同的結果。
- (三) 血清素：血清素雖然在療效上十分明確，但其致病之機轉為何，目前尚未了解，多數的研究著重於血清素相關基因多形性的研究，其中結果多集中於 transporter gene 5-HTTLPR(Magnay, El-Shourbagy, Fryer, O'Brien, & Ismail, 2010) 及 serotonin 1A receptor(Dhingra et al., 2007)之相關，近來有研究證實經前週邊血清素濃度與情緒症狀成負相關，但卻非針對經前不悅症患者(Kikuchi et al., 2010)。故仍待進一步研究，然而，血清素基因多型性可在代表體質性因素，而影響婦女於經前的情緒易感受性，亦值得進一步研究。
- (四) 在女性的月經週期過程中，在排卵期後，卵巢分泌雌激素與黃體素上升，使子宮內膜增厚建構需要的組織，作為受精卵著床，以備可能的懷孕。卵巢排卵後，如果沒有受孕，則新增的內膜組織則需要脫落，以讓子宮可以準備下一循環的受孕。這涉及複雜的發炎反應，黃體素下降後，誘發 Interleukin-8 上升，同時促發 Monocyte chemotactic peptide-1(MCP-1)與 COX-2 上升。同時抑制了 prostaglandin dehydrogenase (PGDH)在子宮內膜的作用，與 COX-2 合併下誘發高量的 prostaglandins，造成局部血管收縮與子宮收縮，誘發內膜組織的缺氧而造成子宮內膜崩解。除此之外，黃體素快速下降誘發了 MCP-1 而 active monocyte 而增加各種 proinflammatory factors 如 IL-8, IL-1, PGD, protease, 而促發了 matrix metalloproteinases (MMPS)，而促進組織(extra cellular matrix)崩解。這些作用，最後側成子宮內膜脫離子宮而崩解，而形成月經週期。這些發炎反應由黃體素下降誘發，直到月經來潮停止。這段期間，也就是經期前情緒障礙症症狀出現的期間。是否由黃體素下降在子宮誘發的一系列發炎反應，是否參與了經期前情緒障礙症的症狀誘發，或是促成部分的症狀，有需要進一步之調查(Bannister, 2019)。
- (五) 壓力與抗發炎機轉：然而，從發炎機轉的角度延伸，越來越多研究針對曾經在憂鬱症被

廣泛研究的壓力皮質醇系統的異常進行研究，包括 cortisol 可能對於壓力的反應鈍化，或使起床反應的鈍化。同時，但也許多研究顯示長期沒有明顯的差異。具有經期前情緒障礙症婦女，BDNF(減少發炎之滋養因子)於黃體期較濾泡期低，為具有經期前情緒障礙症之婦女則無此傾向(Cubeddu et al., 2011)。但 Oral 等人則發現經期前情緒障礙症婦女於黃體期之 BDNF 濃度高於濾泡期，且為一種 compensatory response(Oral et al., 2015)。這些研究都顯示，壓力反應系統與滋養系統，可能在經期前情緒障礙症扮演一定的角色。(Behboudi-Gandevani, Hariri, & Moghaddam-Banaem, 2018; Huang, Zhou, Wu, Wang, & Zhao, 2015; Sampalis et al., 2003)

(六) 小結:如果以易病體質的角度來分析上述的研究結果，**易病體質**可能是對荷爾蒙的變化、或月經來潮前的發炎過程有過度的反應，而導致階段性的症狀。但由於症狀的多樣化，除了易病體質外，易病體質如何誘發一系列的症狀，也是經期前情緒障礙症致病機轉的重要部分。依據上述的文獻回顧，我們認為經期前情緒障礙症具有 **1 特定的易病體質**，而對月經週期因素產生敏感性的反應; **2 這樣的反應誘發了後續之症狀機轉**，而引發一系列情緒、睡眠、食慾、認知等症狀的變化。所以當月經潮後，**症狀的 trigger** 消失，這些症狀亦隨之改善。所以，**易病體質、誘發關鍵(trigger)、症狀機轉為致病的三大要素**。

四、經期前情緒障礙症之應用：經期前情緒障礙症正是這樣一個多面向的疾病，可以從下表來看，經期前情緒障礙症之表現包括:1)情緒層面: 主要為憂鬱、焦慮、憤怒;2)認知層面: 注意力下降、工作記憶下降、執行功能弱化;3)食慾變化: 增加食慾，食慾失控;4)睡眠症狀: 嗜睡、想睡、睡不好;5)衝動等形式，如下表可與 RdoC 各層面對照，並進行不同層次的調查。

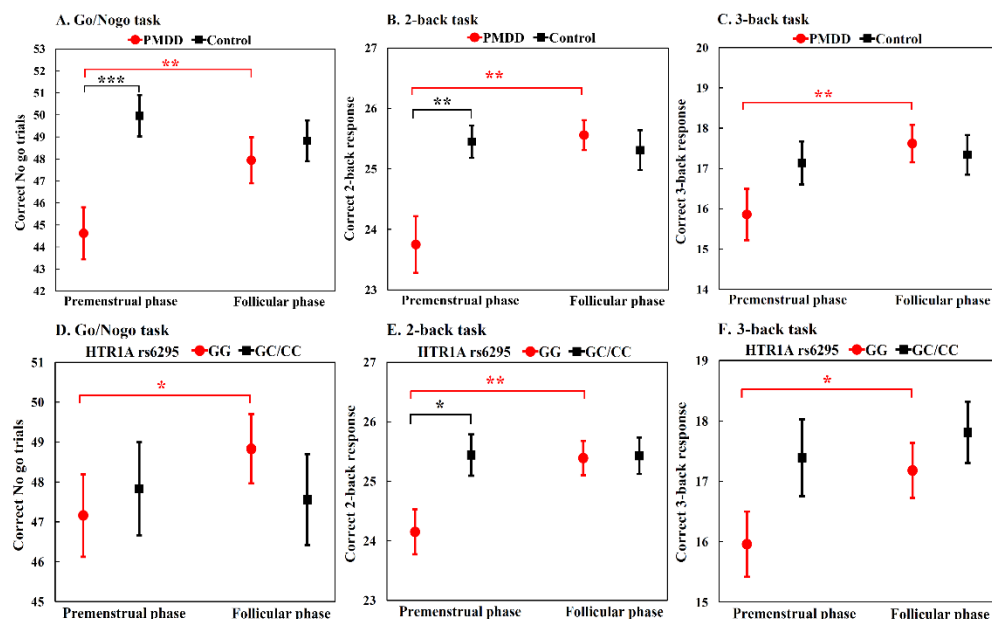
Domains presentation of PMDD		評估方式
Negative valence	焦慮症狀	基因、腦迴路、荷爾蒙、行為、問卷
Positive valence	增加食慾	荷爾蒙、行為、問卷
Cognition	注意力下降	腦迴路
System for social process	社交能力一般正常，但於經前互動容易易怒。	
Arousal/Regulatory Systems	嗜睡、沒有精神、覺得睡不飽，但也睡不好。	基因、腦迴路、荷爾蒙、行為、問卷
Sensorimotor Systems	衝動性增加、執行功能弱化	腦迴路、荷爾蒙、行為、問卷

五、目前本研究團隊在經期前情緒障礙症患者荷爾蒙及基因多型性機轉相關研究結果：

(一) 在過去幾年，本團隊針對女性荷爾蒙做了詳盡的研究，為了精準的比較差異，我們在排卵前、黃體中、黃體後各進行一次荷爾蒙調查。使用排卵試紙確認了排卵時間，以次確認追蹤的時間正確。然而，經過兩年的努力，發現經期前情緒障礙症患者與對照組間沒有顯著差異，幾乎可以確認經期前情緒障礙症之機轉並非來自荷爾蒙濃度的差異。我們也比較了由黃體中期到黃體末期的差異，結果也沒有顯著，顯然，亦非是 estrogen 或 progesterone 濃度變化過大之結果。

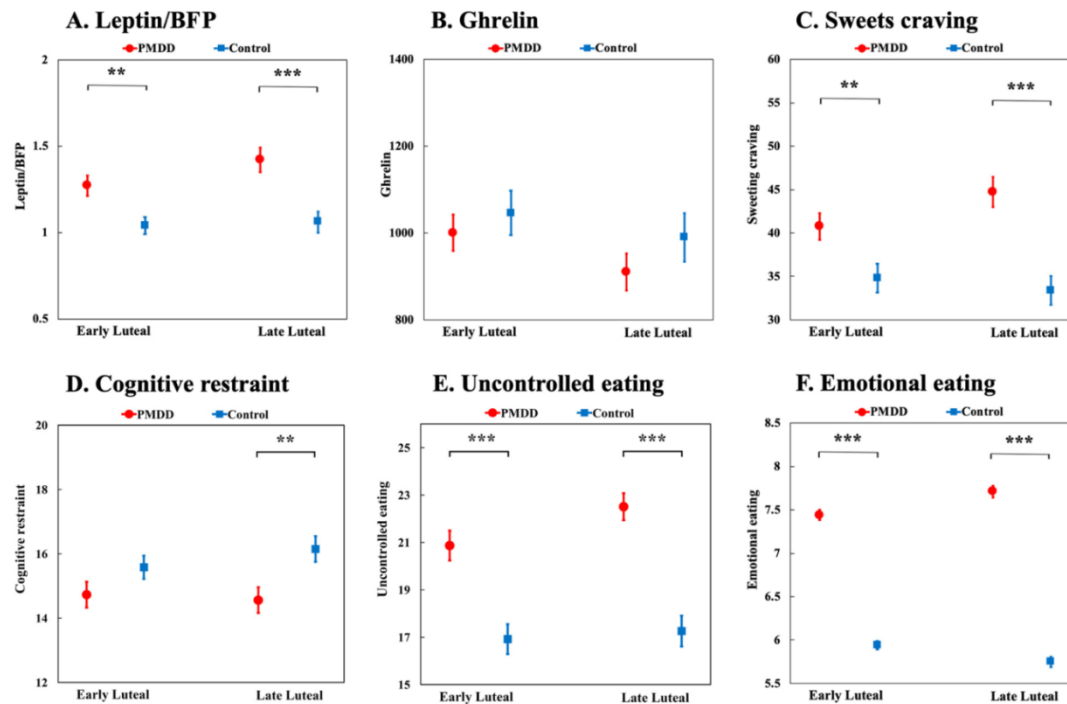
(二) 認知功能：神經認知功能: 本團隊於 100 年度性別計畫之研究中(研究者為主持人)發現經期前情緒障礙症婦女於經前相較於對照組在認知控制(Go nogo task)與工作記憶(2 back and 3 back)上有顯著的缺陷，但於經後兩組則無差異。同時，經期前情緒障礙症在這些認知功能的表現於經前顯著低於經後，但對照組並無這樣的傾向。此結果顯示，經期前情緒障礙症婦女

認知功能的確有顯著經前惡化之傾向。而這些認知表現，亦與其臨床之症狀有關。除此之外，亦顯示 HTR1A rs6296 在 PMDD 與工作記憶的相關間，扮演調節者的角色。這顯示了，認知症狀的轉變，可能與血清素的機轉有關，血清素特質扮演易病體質的角色，但使認知功能下降的症狀機轉，則需要進一步之研究。



(三) Estrogen α -XbaI: 過去研究顯示 estrogen 1 alpha receptor XbaI polymorphism 與嚴重的經期前情緒障礙症狀(非診斷)有關(Pakharenko, 2014)。本研究團隊初步的研究結果顯示，estrogen 1 alpha polymorphism 與 PMDD 無關。但具有 G carrier 之個案其雌激素的起伏明顯高於其他受試者。且可以發現，在 PMDD 婦女中，帶有 G carrier 之個案，其雌激素濃度與壓力及焦慮指數呈反比。此顯示 Estrogen α -XbaI 之基因多型性在雌激素的敏感度上可能扮演調控的角色。

(四) 過去研究團隊於 leptin 的研究(Ko et al., 2015; Yen et al., 2020)雖然發現顯著的 leptin 異常，經期前情緒障礙症組顯著較高，但經由與症狀的比對，這階段食慾是上升，所以 leptin 並非易病體質、也並非症狀機轉，而是對症狀的反應。這顯示，在解讀相關研究結果時，需搭配各機轉完整的調查，才有辦法適當的解讀結果。有鑑於此，本團隊認為需要進行更完整的調查，才有機會完整地勾勒經期前情緒障礙症之症狀機轉。



六、本研究之假設：雖然本研究團隊並未發現經期前情緒障礙症婦女雌激素與黃體素與對照組間的差異，但如上圖，經期前情緒障礙症組的確在黃體末期症狀明顯上升，到了月經來潮後，明顯下降。這說明了經期前情緒障礙症與月經來潮間的明確相關，在雌激素與黃體素濃度沒有差異下，我們假設經期前情緒障礙症婦女對月經來潮(荷爾蒙或其他生理改變)有顯著的易感受性體質，而在此階段經由症狀機轉出現一系列情緒、行為、認知、與食慾的改變，本研究之目的在於與 RdoC 的模式來呈現這樣的易病體質及此疫病體質相關因素與症狀誘發的機轉：

- (一) 本研究假設其他系統的脆弱性或敏感性差異，使特定各體在相同的雌激素變化下，產生明顯的症狀，從臨床症狀(壓力反應、睡眠、食慾、認知)推論，可能的症狀誘發系統包括下視丘皮質醇系統(壓力機轉)、自律神經系統(壓力反應)、腦執行或情緒管理迴路等系統。這樣的易病體質，使個體在濾泡期正常運作，但在黃體期則促發一系列的症狀機轉，而使得經期前情緒障礙症婦女出現一系列的症狀。這樣的易病體質應有以下的特性與表現: 1)存在於症狀出現前; 2)或持續存在於個體。基本上應該是同時存在於濾泡期與黃體期，但僅在黃體期誘發症狀。故其本身不會直接造成症狀(因為濾泡期並無症狀)，但可於荷爾蒙變化下，誘發症狀機轉而產生後續一系列症狀的能力。故具有此易病體質之個案，將於黃體末期出現症狀。(如同化學反應中催化劑的角色)
- (二) 第二個假設為這些系統既有的脆弱性(在濾泡期就存在，但到黃體期更明顯)在相同的女性荷爾蒙轉變化，卻出現顯著的相關症狀。在這樣的假設下，經期前情緒障礙症於濾泡期應該就有輕度的症狀，只是這樣的症狀再黃體期便明顯。在這樣的情況下，這樣既有的脆弱性本身即是症狀機轉，可以誘發症狀，只是在黃體期受荷爾蒙下降影響，症狀更明顯，在此假設下，此易病體質應與經期前情緒障礙症狀直接相關。
- (三) 但這些症狀都在月經來潮後，顯著下降。故子宮壁脫落所造成的反應可以中斷症狀機轉。
- (四) 本研究假設可能的系統包括: 女性荷爾蒙功能、血清素功能、下視丘皮質醇系統、自律神經系統(含睡眠)、與發炎與抗發炎因素(如 BDNF 等滋養因素)，可能是潛在的易病體質因素，但由於高度的複雜性，本研究將以 RDoC 的模式進行這些因素的探討。

肆、研究方法

一、 整體研究步驟簡介:

- (一) 基於上述的研究假設，此研究之重點著重於以 RdoC 的模式，來探究經期前情緒障礙症之危險與保護因子，並進一步整合，發展有效區份個案之診斷模式，並做為治療之依據。
- (二) 依據過去的研究經驗，社區中經期前情緒障礙症從無到有如連續性分配，過去研究收案以最典型個案及無症狀為主，但以 RdoC 的評估模式，則以能完整呈現疾病的頻譜分布，以呈現各種不同的影響因子為主要目的，所以，研究個案以 CGI 進行評估，收案對象將包括無症狀、有症狀但未達診斷、達診斷但症狀輕微、及典型的個案，這將有助於增加變異性。但相對的，這樣的研究將需要更多的個案作分析。故本研究將以 150 研究組與 150 名對照組為研究目標。
- (三) 在研究時間上，本研究之目的為易病體質，故重點抽血時間則在黃體末期症狀即將誘發下(使用排卵期檢驗，從排卵期後的第 12 天做第一次調查(月經週期>30 天者延後一天))，以及月經來潮後，症狀消失下進行(月經結束時)。
- (四) 所有受試者將接受症狀追蹤兩個月經週期，以了解這些重要指標對症狀的預測性。這些追蹤包含以腕表進行睡眠與活動量客觀的評估。
- (五) 評估內容則以下表依據 RdoC 的模式進行分類與評估:

Domains presentation of PMDD		體質	生理因素	疾病表現
Negative valence	焦慮與情緒症狀	血清素相關基因多型性	女性荷爾蒙 壓力因子:如皮質素	問卷 自律神經檢測
Positive valence	食慾症狀	多巴胺相關基因多型性	食慾荷爾蒙	問卷
Cognition	注意力下降	雌激素與黃體素相關基因多型性	大腦認知迴路(EG)	認知測驗: CPTIII
Arousal/Regulatory Systems	睡眠與疲勞症狀	睡眠與滋養(發炎)相關基因多型性	發炎因子: sTREM Beta NGF IL-18 sRAGE CX3CL1	腕表睡眠與活動量監測 問卷

調查樣本收集流程:為避免藥物之影響，本研究以未接受任何藥物治療經期前情緒障礙症婦女為研究對象：

1. 經期前情緒障礙症組(PMDD group)：預計收集典型經期前情緒障礙症婦女 150 名，將包含 CGI=3 達診斷但症狀輕微組，再追蹤的三個週期中，需表現明顯的經期前情緒障礙症之起伏。

(1) 以 DSM-5(精神疾患診斷與統計手冊第五版)經期前情緒障礙症診斷準則作為收案標準。

A Including screening criteria 為：

- a 年齡介於 20-35 歲之個案。目前未接受任何荷爾蒙治療或精神藥物治療，無嚴重身體問題，未罹患重大精神疾病(精神病性疾患、躁鬱症、酒藥癮或器質性精神病)。同時目前未懷孕或有懷孕計畫，未使用避孕藥物。
- b 依過去月經週期計算，在月經預期日期前一週內，出現五項以上(含五項)之以下令受試者感到困擾的症狀：包含 1.情緒不穩定；2.易怒或憤怒的情緒；3.低落的情緒；4.焦慮不安；5.對興趣或工作失去動機；6.比平常更難專心；7.疲勞、提不起勁；8.增加食慾，如愛吃甜食；9.想睡，又睡不好或覺得睡眠不足；10.自覺無法控制自己；11.胸脹、水腫、疼痛等顯著身體不適。

B 上述症狀在月經開始後顯著減緩或消失。

(2) 經電話檢核後參加研究，於受試前完成經期前情緒障礙症狀篩檢量表(Premenstrual symptoms screening tool; PSST)，達到中度以上症狀者符合篩檢條件並進一步會談。

(3) 依據精神疾患診斷與統計手冊第五版經期前情緒障礙症診斷標準，由精神科醫師進行診斷性會談，確認經期前情緒障礙症之診斷。符合者收案區分為經期前情緒障礙症組。

(4) 符合初步診斷後持續逐週追蹤兩個月經週期，其經前一週之症狀嚴重程度須比濾泡期高出 30%以上，以符合經前惡化之標準(Smith et al., 2003)，符合者做為本研究之研究組。

2. 對照組:本研究以未曾符合經期前情緒障礙症診斷之成年女性，和研究組以年齡與教育程度配對收案。

(1) 對照組徵求條件：

A 年齡介於 20-35 歲，目前未接受任何荷爾蒙治療或精神藥物治療，無嚴重身體問題，未罹患重大精神疾病(精神病性疾患、躁鬱症、酒藥癮、或器質性精神病)。同時目前未懷孕或有懷孕計畫，未使用避孕藥物。

B 依過去月經週期計算，在月經預期日期前一週內無明顯症狀(少於五項)(CGI=1)，或具有症狀但未影響生活(CGI=2)。

(2) 經電話檢核後參加研究，於受試前完成經期前情緒障礙症狀篩檢量表(Premenstrual symptoms screening tool; PSST)，達到中度以下症狀者符合篩檢條件並進一步會談。

(3) 依據精神疾患診斷與統計手冊第五版經期前情緒障礙症診斷標準，由精神科醫師進行診斷性會談，確認不符合經期前情緒障礙症之診斷。符合者收案區分為對照組。

3. 排除條件檢核(由精神科醫師進行會談確認):

(1) 懷孕或可能懷孕。

(2) 目前服用任何之 psychotropic medication 或避孕藥、調經藥、減肥藥、非法藥物、或為物質依賴個案。

(3) 目前罹患可能導致身體危險之重大生理疾患。

合併智能障礙、精神病性疾患、自閉症、或器質性精神病等任何可能引起認知功能缺損而無法執行本研究相關測驗之個案。

伍、結果與討論:

一、本研究共計收集 PMDD 個案 58 名，對照組 50 名，性別年齡無顯著差異。先進行初步的賀爾蒙分析。結果顯示，兩組於雌激素與黃體素並無顯著差異。本研究共計調查皮質醇、瘦素、MCP-1、sTREM-2、sTREM-1、Beta-NGF、IL-18、sRAGE、CX3CL1。如下圖，再兩組間除皮質素外，兩組無顯著差異。

Table 1: The difference in Estrogen, progesterone, leptin, cortisol, and other factors of inflammation between PMDD group and controls

Variables	PMDD group	Control group	Independent <i>t</i>
	(Mean ± SD) (N=58)	(Mean ± SD) (N=50)	
Age	(28.09±4.73)	(27.98±4.83)	0.115
Educational level	(16.40±1.20)	(16.70±1.47)	-1.162
Estrogen			
Pre-Ovulation	(197.07±123.90)	(215.12±183.25)	-0.607
Mid luteal	(203.08±86.63)	(220.63±99.27)	-0.981
Late luteal	(115.88±87.72)	(100.23±77.62)	0.975
Progesterone			
Pre-Ovulation	(1.99±3.32)	(1.94±2.92)	0.089
Mid luteal	(12.56±8.52)	(13.25±9.66)	-0.391
Late luteal	(6.36±7.56)	(5.60±7.77)	0.520
Leptin			
Pre-Ovulation	(27.34±24.75)	(24.06±15.26)	0.814
Mid luteal	(28.06±32.05)	(24.61±14.27)	0.703
Late luteal	(23.81±14.49)	(21.83±14.07)	0.720
Cortisol			
Pre-Ovulation	(12.81±4.35)	(12.56±3.74)	0.318
Mid luteal	(12.78±3.79)	(11.87±3.69)	1.250
Late luteal	(12.62±3.30)	(10.82±3.79)	2.635**
MCP-1			
Pre-Ovulation	(91.63±60.34)	(94.18±32.97)	-0.266
Mid luteal	(81.49±47.12)	(74.75±23.86)	0.915
Late luteal	(81.11±50.13)	(78.50±24.67)	0.335
sTREM-2			
Pre-Ovulation	(942.17±305.57)	(1064.00±418.98)	-1.742
Mid luteal	(880.06±269.70)	(1012.79±539.54)	-1.578
Late luteal	(1006.36±315.50)	(1120.04±457.05)	-1.521

sTREM-1			
Pre-Ovulation	(244.80±373.98)	(219.45±259.25)	0.403
Mid luteal	(242.05±333.33)	(196.81±256.37)	0.781
Late luteal	(228.10±328.29)	(190.60±252.45)	0.657
Beta-NGF			
Pre-Ovulation	(13.51±23.91)	(11.15±7.62)	0.668
Mid luteal	(11.42±15.85)	(8.85±5.61)	1.091
Late luteal	(13.78±25.00)	(10.07±5.46)	1.028
IL-18			
Pre-Ovulation	(401.51±177.77)	(381.59±158.41)	0.610
Mid luteal	(383.21±151.83)	(371.93±152.93)	0.384
Late luteal	(418.56±174.47)	(425.30±142.72)	-0.218
sRAGE			
Pre-Ovulation	(242.03±329.60)	(282.09±255.09)	-0.698
Mid luteal	(185.52±176.10)	(148.85±119.14)	1.247
Late luteal	(139.15±95.97)	(118.66±67.82)	1.262
CX3CL1			
Pre-Ovulation	(2603.20±2647.46)	(2642.97±2477.27)	-0.080
Mid luteal	(2627.89±2447.50)	(2036.09±1743.08)	1.426
Late luteal	(2579.57±2405.70)	(2069.56±1738.91)	1.244

(一) 進行初步之比較，顯示經前情緒障礙症組有顯著較高之經期前情緒障礙症症狀，同時有較高之注意力缺陷症狀，但於自律神經、認知測驗、衝動性無顯著差異。

Table 2 The difference in PMDD severity, parasympathetic, and sympathetic tone, cognitive performance between PMDD group and controls

Variables	PMDD group	Control group	Independent <i>t</i>
	(Mean ± SD) (N=58)	(Mean ± SD) (N=50)	
PMDD severity			
PO_PMDDSQ	(39.36±28.19)	(19.84±15.65)	4.527***
ML_PMDDSQ	(44.38±25.58)	(20.90±17.50)	5.628***
LL_PMDDSQ	(62.55±23.32)	(26.52±20.70)	8.430***
HF (副交感神經)			
Pre-Ovulation	(5.72±1.52)	(6.23±1.38)	-1.786
Mid luteal	(5.92±1.59)	(5.83±1.32)	0.301

Late luteal	(5.88±1.39)	(5.90±1.14)	-0.071
LF (交感神經)			
Pre-Ovulation	(6.26±1.27)	(6.55±1.33)	-1.152
Mid luteal	(6.42±1.50)	(6.22±1.07)	0.803
Late luteal	(6.21±1.47)	(6.15±0.95)	0.227
LF/HF			
Pre-Ovulation	(0.54±0.81)	(0.31±0.83)	1.474
Mid luteal	(0.53±1.19)	(0.39±0.78)	0.705
Late luteal	(0.32±1.04)	(0.21±1.05)	0.566
CPT3_Detectability_d			
Pre-Ovulation	(18.19±9.50)	(47.66±8.57)	0.302
Mid luteal	(46.47±8.84)	(45.44±8.04)	0.627
Late luteal	(48.14±9.87)	(45.88±10.27)	1.163
CPT3_Omission			
Pre-Ovulation	(46.33±2.25)	(47.32±5.79)	-1.141
Mid luteal	(47.00±6.437)	(46.22±2.12)	0.819
Late luteal	(47.16±4.41)	(47.48±6.52)	-0.298
CPT3_Commissions			
Pre-Ovulation	(50.74±10.60)	(49.46±9.28)	0.663
Mid luteal	(48.93±8.77)	(47.06±8.50)	1.122
Late luteal	(50.07±11.18)	(47.18±9.63)	1.427
CPT3_Perseverations			
Pre-Ovulation	(49.19±6.21)	(49.12±3.99)	0.068
Mid luteal	(49.00±6.03)	(49.54±5.78)	-0.473
Late luteal	(51.12±8.21)	(51.39±8.73)	-0.159

***: $p < 0.001$

(二) 進一步分析皮質醇與發炎因素間之相關性，顯示皮質醇與 sTREM-2 及 IL-18 相關，進一步分析 sTREM-2 及 IL-18 可能的角色，相關性分析顯示，除了 sTREM-2 及 IL-18 自身相關外，兩者均與交感神經呈現負相關。過去文獻曾提及，hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis 活性可以增加 IL-18 濃度，同時 IL-18 之活性與自律神經有關，且於壓力與 CNS 的反應中扮演一定角色 (Sugama & Conti, 2008) 本研究已測觀測量的 IL-18 濃度與交感神經強度進行分析，顯示 IL-18 與交感神經呈現負向關，顯示 IL-18 之免疫功能，可能是交感神經興奮的保護因子。

Table 3 the association between cortisol, sTREM-2, IL-18, autonomic function, and CPT-III performance among all participants.

Variables	Cortisol	sTREM-2	IL-18
sTREM-2	-0.27**		0.29**
IL-18	-0.27**	0.29**	
HF	-0.06	-0.16	-0.12
LF	0.01	-0.24**	-0.22*
LF/HF	0.07	-0.01	-0.00
Detectability	0.09	-0.12	0.03
Omission	0.12	-0.02	0.11
Comission	0.05	-0.15	-0.01
Perserverations	-0.04	-0.23**	0.02

** $: p < 0.01$; *** $: p < 0.001$

(三) 在針對皮質醇與發炎因子及發炎因子與經期前情緒障礙症狀間之關聯進行 PMDD 組內之相關檢定。顯示，sTREM-2 與 IL-18 與交感神經活性呈現顯著負相關，顯示其相關之表現存在於 PMDD 族群中，值得進一步之研究，以了解發炎因子於 PMDD 症狀中所扮演之角色。

Table 4 the association between cortisol, sTREM-2, IL-18, autonomic function, and CPT-III performance among PMDD group.

Variables	Cortisol	sTREM-2	IL-18
sTREM-2	-0.27**		0.29**
IL-18	-0.27**	0.29**	
HF	-0.06	-0.16	-0.12
LF	0.01	-0.24**	-0.22*
LF/HF	0.07	-0.01	-0.00
Detectability	0.09	-0.12	0.03
Omission	0.12	-0.02	0.11
Comission	0.05	-0.15	-0.01
Perserverations	-0.04	-0.23**	0.02

** $: p < 0.01$; *** $: p < 0.001$

二、結果二: The comorbidity of depression and anxiety, emotional regulation, and resilience among women with Premenstrual dysphoric disorder during the luteal phase.

(一) Results:

The GAD, MDD, and PMDD

GAD was diagnosed in 22.4% and 6% of participants in the PMDD and control groups, respectively. The Chi-square analysis demonstrated a significant association between GAD and PMDD ($X^2=5.73, p=0.017$). MDD was diagnosed in 19.0% and 4.0% of participants in the PMDD and control groups, respectively. The Chi-square analysis demonstrated a significant association between MDD and PMDD ($X^2=5.68, p=0.013$).

Table 5 The comorbidity of Generalized Anxiety Disorder(GAD) and Major depressive disorder(MDD) of women with Premenstrual Dysphoric Disorder(PMDD) and their emotional regulation and resilience.

Variables	PMDD group (Mean ± SD) (N=58)	Control group (Mean ± SD) (N=50)	X^2
GAD			
Yes	13 (81.3%)	3 (18.8%)	5.73*
No	45 (48.9%)	47 (51.1%)	
MDD			
Yes	11 (84.6%)	2 (15.4%)	5.680*
No	47 (49.5%)	48 (50.5%)	
Emotional_Comorbidty			
Yes	17 (77.3%)	5 (22.7%)	6.173*
No	41 (47.7%)	45 (52.3%)	
			Independent <i>t</i>
Age	28.09±4.73	27.98±4.83	.12
Educational level	16.40±1.20	16.70±1.47	-1.16
Depression^a			
Pre-Ovulation	18.70±9.92	14.24±8.51	2.490*
Mid luteal	19.98±9.73	13.10±8.56	3.874***
Late luteal	25.78±10.73	14.34±8.49	6.072***
Anxiety^b			
Pre-Ovulation	53.03±9.95	49.66±10.62	1.703
Mid luteal	54.40±9.05	49.12±10.16	2.855**
Late luteal	56.28±9.55	49.42±10.09	3.626***
Emotional regulation^c			
Pre-Ovulation	68.76±10.18	67.14±7.80	0.93
Mid luteal	65.09±10.06	66.86±7.79	-1.01
Late luteal	63.48±11.19	66.44±7.99	-1.56
Concealment^c			
Pre-Ovulation	27.29±6.24	25.20±4.62	1.96
Mid luteal	25.43±5.74	24.88±5.29	.52
Late luteal	24.91±5.92	24.98±4.89	-.06
Adjustment^c			
Pre-Ovulation	23.48±4.37	24.12±3.54	-.82
Mid luteal	22.78±4.53	24.20±3.33	-1.88
Late luteal	21.64±4.57	23.58±3.70	-2.40*
Tolerance^c			
Pre-Ovulation	18.00±2.68	17.82±2.27	0.37
Mid luteal	16.88±2.86	17.78±2.36	-1.77
Late luteal	16.93±3.13	17.88±1.92	-1.86

Resilience^d			
Pre-Ovulation	68.41±11.83	69.68±12.22	-.55
Mid luteal	65.12±12.08	69.14±12.91	-1.66
Late luteal	61.59±12.57	68.80±11.47	-3.110**

*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$

The emotional symptoms, emotional regulation, and resilience of women with PMDD during the PO, ML, and LL phases.

Women with PMDD have higher scores in depression than controls during PO ($t=2.49$; $p=0.014$), ML ($t=3.87$; $p<0.001$), and LL phases ($t=6.07$; $p<0.001$). They also have a higher score in anxiety ML ($t=2.86$; $p=0.005$), and LL phases ($t=3.63$; $p<0.001$). They also have a lower affective adjustment ($t=-2.40$; $p=0.018$) and resilience ($t=-3.10$; $p=0.003$) than the control during the LL phase.

The repeated measures ANOVA demonstrate a significant effect of the interaction term between ML phase effect and PMDD diagnosis on emotional regulation ($F=4.55$, $p=0.035$). It demonstrated women with PMDD decreased more in emotional regulation during the ML phase than controls.

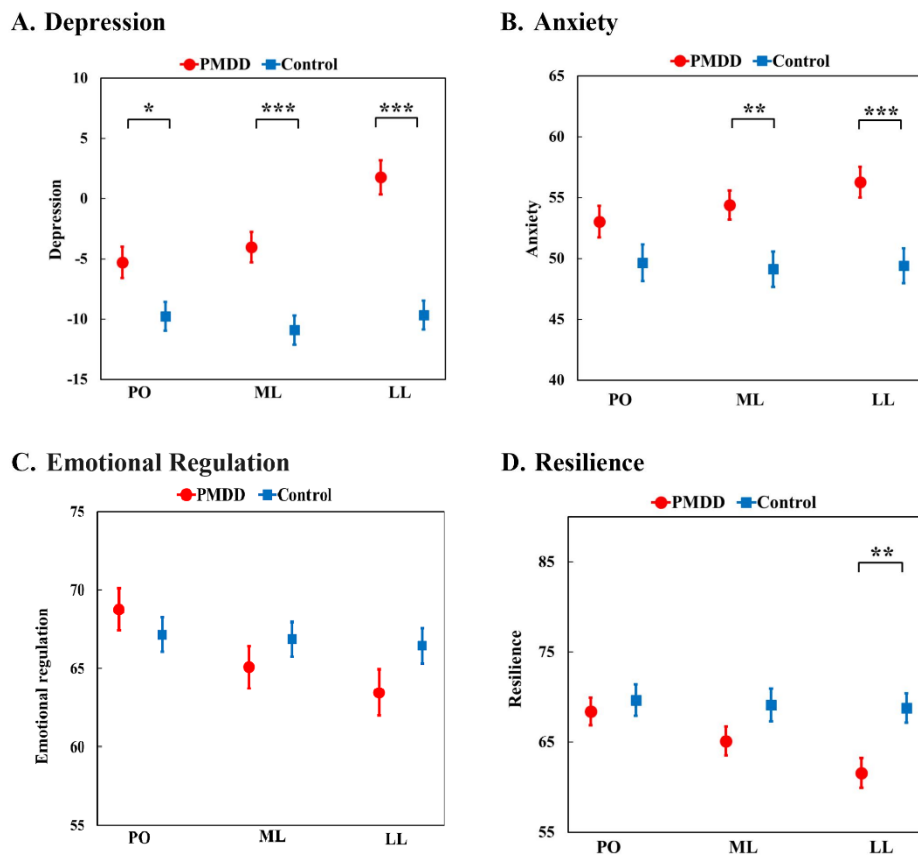
Table 6 The Repeated Measures ANOVA analysis for the effect of menstrual phases and PMDD diagnosis on depression, anxiety, emotional regulation, and resilience.

Variables	df	Mean Square	F (p)	η^2
Test 1 for menstrual phase effect (ML versus PO)				
Depression^a				
Menstrual Phase	1	6.458	.191	.002
PMDD	1	1746.481	12.874**	.110
PMDD X Menstrual Phase	1	117.232	3.468	.032
Anxiety^b				
Menstrual Phase	1	12.172	.385	.004
PMDD	1	846.491	5.112*	.047
PMDD X Menstrual Phase	1	54.965	1.738	.016
Emotional regulation^c				
Menstrual Phase	1	235.922	6.047*	.055
PMDD	1	2.632	.021	.000
PMDD X Menstrual Phase	1	177.545	4.551*0.035	.042
Resilience^d				
Menstrual Phase	1	209.889	4.537*	.042
PMDD	1	386.458	1.503	.0114
PMDD X Menstrual Phase	1	111.568	2.412	.023
Test 2 for Menstrual phase effect (LL versus PO)				
Depression^a				
Menstrual Phase	1	655.982	12.588**	.107
PMDD	1	3259.496	25.004***	.192
PMDD X Menstrual Phase	1	671.310	12.882**0.001	.109
Anxiety^b				
Menstrual Phase	1	119.243	2.952	.027
PMDD	1	1340.027	8.245**	.073
PMDD X Menstrual Phase	1	161.411	3.996*0.048	.037
Emotional regulation^c				
Menstrual Phase	1	476.021	9.388**	.082

PMDD	1	34.807	.266	.003
PMDD X Menstrual Phase	1	280.918	5.540*0.02	.050
Resilience^d				
Menstrual Phase	1	723.034	14.482***	.121
PMDD	1	934.333	3.869	.036
PMDD X Menstrual Phase	1	523.184	10.479**0.002	.0991

*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$

The analysis for the LL phase also demonstrated a significant effect of the interaction term between the LL phase effect and PMDD diagnosis on depression ($F=12.88$, $p=0.001$), anxiety ($F=4.00$, $p=0.048$), emotional regulation ($F=5.54$, $p=0.02$) and resilience ($F=4.55$, $p=0.035$). These results demonstrated that women with PMDD increased in depression and anxiety during the LL phase than controls. Further, they decreased more in emotional regulation and resilience during LL phase than controls.



This result might suggest that Women with PMDD decreased their emotional regulation during the ML phase, which is earlier than depression and anxiety symptoms. **This would suggest emotional regulation could deteriorate before the exacerbation of PMDD symptoms.**

The emotional symptoms, emotional regulation, and resilience among women with PMDD with emotional comorbidity (PMDD+) and those without (PMDD-)

The independent *t*-test demonstrated that women with PMDD+ have higher PO depression ($t=3.27$; $p=0.002$), and PO anxiety ($t=3.16$; $p=0.003$) than those with PMDD-. Further, paired *t*-tests demonstrate a significant difference in depression ($t=-4.96$; $p<0.001$) and anxiety ($t=-33.24$; $p=0.002$) between PO and LL phases among women with PMDD-. However, there is no significant difference among women with PMDD+.

Women with PMDD+ have lower emotional regulation than those with PMDD- during ML ($t=-2.18$ $p=0.034$) and LL phase ($t=-2.05$ $p=0.046$). They also have a lower resilience than those with PMDD- during PO ($t=-3.06$ $p=0.003$) and LL phase ($t=-2.21$ $p=0.032$). This result demonstrated a

difference in emotional regulation and resilience during the LL phase. Further, paired t-test demonstrate a significant difference in emotional regulation ($t = -2.68$; $p = 0.01$) and resilience ($t = 3.97$; $p < 0.001$) between PO and LL phase among women with PMDD-. However, there is no significant difference among women with PMDD+.

This result clearly demonstrated that PMDD women with emotional comorbidity have higher depression and anxiety than those without during the pre-ovulation phase. It would suggest they have emotional difficulty before the luteal phase. Further, the significant late luteal deterioration in depression and anxiety is only shown among women without emotional comorbidity.

Table 7 . The difference in depression, anxiety, emotional regulation, and resilience between PMDD women with comorbidity(PMDD+) and those without(PMDD-).

Variables	PMDD + (Mean ± SD) (N=17)	Paired <i>t</i>	PMDD - (Mean ± SD) (N=41)	Paired <i>t</i>	<i>t</i>
Depression^a					
Pre-Ovulation	24.82±9.25		16.17±9.14		3.271**
Mid luteal	23.47±9.02		18.53±9.75		1.792
Late luteal	28.71±9.64	1.18	24.56±11.03	4.96***	1.349
Anxiety^b					
Pre-Ovulation	59.00±10.03		50.56±8.92		3.162**
Mid luteal	56.71±8.31		53.44±9.27		1.258
Late luteal	59.71±10.76	.23	54.85±8.75	3.24**	1.796
Emotional Regulation^c					
Pre-Ovulation	64.76±11.64		70.44±9.16		-1.98
Mid luteal	60.76±8.21		66.88±10.29		-2.18*
Late luteal	58.94±11.18	-1.94	65.37±10.78	-2.68*	-2.05*
Resilience^d					
Pre-Ovulation	61.53±14.08		71.27±9.57		-3.06**
Mid luteal	61.18±11.63		66.80±12.02		-1.63
Late luteal	56.12±13.12	-1.64	63.85±11.76	-3.97***	-2.21*

*. $p < 0.05$; **. $p < 0.01$; ***. $p < 0.001$

The association between emotional regulation, resilience, and emotional symptoms among PMDD group.

Pearson's correlation demonstrated a significant negative correlation between emotional regulation, except for concealment, and resilience and depression and anxiety among women with PMDD. The independent *t-test* demonstrated PMDD women with higher resilience have significantly lower depression (PO: $t = -2.26$; $p = 0.028$; ML: $t = -2.31$; $p = 0.025$; LL: $t = -3.63$; $p = 0.001$) and anxiety (PO: $t = -2.56$; $p = 0.013$; ML: $t = -2.11$; $p = 0.039$; LL: $t = -2.72$; $p = 0.009$) than those with lower resilience during PO, ML, and LL phase. Further, they have a higher ML ($t = 3.11$; $p = 0.003$) and LL ($t = 5.00$, $p < 0.001$) emotional regulation than those with lower resilience. These result suggest emotional regulation and resilience were key factors in protecting PMDD women from depression and anxiety.

陸、結論與建議

- 一、 本研究顯示 PMDD 於黃體後期有較高之皮質醇，皮質醇與 sTREM-2 及 IL-18 成負相關，此兩免疫因子與交感神經有關，需進一步收案，以釐清皮質醇、免疫反應、與自律神經間之關聯。將於後續計畫於充分之個案數下進行完整分析。

- 二、 經期前情緒障礙症婦女有較高的機會併有重鬱症與廣泛性焦慮症，其憂鬱症狀與焦慮症狀在黃體中期並無顯著惡化，但在黃體末期有顯著惡化之表現，但情緒管理能力在黃體中期即有顯著之惡化，顯示影響情緒管理的機轉有更早的發生時間，其機轉也應早於一般經期前情緒障礙。
- 三、 比較經期前情緒障礙症婦女有無合併情緒疾患之結果顯示，合併情緒疾患之經期前情緒障礙症婦女除有較差的情緒管理與韌性外，其於濾泡早期即有較高之憂鬱或焦慮症狀。而黃體末期的憂鬱焦慮惡化僅在未合併情緒疾患之經期前情緒障礙症婦女達到顯著，顯示是否合併情緒疾患將影響經期前情緒障礙症於黃體期之情緒表現。
- 四、 最後相關分析顯示，情緒管理與韌性對憂鬱焦慮症狀有顯著之保護效果，但再黃體期顯著下降，可以做為積極處遇之目標。

柒、參考文獻

- American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. Washington, DC. 2013
- Biggs, W. S., & Demuth, R. H. (2011). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician*, 84(8), 918-924.
- Bannister, E. (2019). There is increasing evidence to suggest that brain inflammation could play a key role in the aetiology of psychiatric illness. Could inflammation be a cause of the premenstrual syndromes PMS and PMDD? *Post Reprod Health*, 25(3), 157-161. doi:10.1177/2053369119875386
- Behboudi-Gandevani, S., Hariri, F. Z., & Moghaddam-Banaem, L. (2018). The effect of omega 3 fatty acid supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: a randomized clinical trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 39(4), 266-272. doi:10.1080/0167482X.2017.1348496
- Burt, V. K., & Hendrick, V. C. (2001). *Concise guide to women's mental health*. American Psychiatric Pub.
- Burt, V. K., & Stein, K. (2002). Epidemiology of depression throughout the female life cycle. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 7, 9-15.
- Cubeddu, A., Bucci, F., Giannini, A., Russo, M., Daino, D., Russo, N., . . . Genazzani, A. R. (2011). Brain-derived neurotrophic factor plasma variation during the different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 523-530. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.08.006
- Dhingra, V., Magnay, J. L., O'Brien, P. M., Chapman, G., Fryer, A. A., & Ismail, K. M. (2007). Serotonin receptor 1A C(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*, 110(4), 788-792. doi:10.1097/01.AOG.0000284448.73490.ac
- Huo, L., Straub, R. E., Roca, C., Schmidt, P. J., Shi, K., Vakkalanka, R., ... & Rubinow, D. R. (2007). Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biological psychiatry*, 62(8), 925-933.
- Huang, Y., Zhou, R., Wu, M., Wang, Q., & Zhao, Y. (2015). Premenstrual syndrome is associated with blunted cortisol reactivity to the TSST. *Stress*, 18(2), 160-168.
- Indusekhar, R., & O'Brien, S. (2008). Hormonal management of premenstrual syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22(2), 251-260.
- Kikuchi, H., Nakatani, Y., Seki, Y., Yu, X., Sekiyama, T., Sato-Suzuki, I., & Arita, H. (2010). Decreased blood serotonin in the premenstrual phase enhances negative mood in healthy women. *J Psychosom*

Obstet Gynaecol, 31(2), 83-89. doi:10.3109/01674821003770606

- Ko, C. H., Yen, C. F., Long, C. Y., Kuo, Y. T., Chen, C. S., & Yen, J. Y. (2015). The late-luteal leptin level, caloric intake and eating behaviors among women with premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 56, 52-61. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.03.002
- Magnay, J. L., El-Shourbagy, M., Fryer, A. A., O'Brien, S., & Ismail, K. M. (2010). Analysis of the serotonin transporter promoter rs25531 polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 203(2), 181 e181-185. doi:10.1016/j.ajog.2010.02.043
- Oral, E., Kirkan, T. S., Yildirim, A., Kotan, Z., Cansever, Z., Ozcan, H., . . . Gulec, M. (2015). Serum brain-derived neurotrophic factor differences between the luteal and follicular phases in premenstrual dysphoric disorder. *Gen Hosp Psychiatry*, 37(3), 266-272. doi:10.1016/j.genhosppsych.2015.03.001
- Pakharenko, L. (2014). Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Georgian Med News*(235), 37-41.
- Rapkin, A. J., & Akopians, A. L. (2012). Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause Int*, 18(2), 52-59. doi:10.1258/mi.2012.012014
- Sampalis, F., Bunea, R., Pelland, M. F., Kowalski, O., Duguet, N., & Dupuis, S. (2003). Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev*, 8(2), 171-179.
- Schatz, D. B., Hsiao, M. C., & Liu, C. Y. (2012). Premenstrual dysphoric disorder in East Asia: a review of the literature. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 43(4), 365-380.
- Schmidt, P. J., Nieman, L. K., Danaceau, M. A., Adams, L. F., & Rubinow, D. R. (1998). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338(4), 209-216.
- Shulman, L. P. (2011). The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205(4), S9-S13.
- Smith, M. J., Schmidt, P. J., & Rubinow, D. R. (2003). Operationalizing DSM-IV criteria for PMDD: selecting symptomatic and asymptomatic cycles for research. *Journal of Psychiatric Research*, 37(1), 75-83.
- Sugama, S., & Conti, B. (2008). Interleukin-18 and stress. *Brain Research Reviews*, 58(1), 85-95. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.11.003>
- Yen, J. Y., Lin, H. C., Lin, P. C., Liu, T. L., Long, C. Y., & Ko, C. H. (2020). Leptin and ghrelin concentrations and eating behaviors during the early and late luteal phase in women with premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 118, 104713. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.104713

111年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：顏如佑		計畫編號：111-2629-B-037-001-			
計畫名稱：以研究領域診斷模式探究經期前情緒障礙症之憂鬱及症狀機轉：壓力-皮質醇、腦生理、與自律神經系統之易病特性（重點代號：L03）					
成果項目		量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)	
國內	學術性論文	期刊論文	0	篇	
		研討會論文	1		Ju-Yu Yen, Chih-Hung Ko. The estrogen, progesterone, and BDNF of women with PMDD during the Menstrual cycle. (台灣精神醫學會「第六十一週年年會暨學術研討會」。Nov, 2022.)
		專書	0		本
		專書論文	0		章
		技術報告	0		篇
		其他	0		篇
國外	學術性論文	期刊論文	7	篇	<p>(1)Ju-Yu Yen, Pai-Cheng Lin, Ching-Jung Hsu, Chi Lin, I-Ju Chen & Chih-Hung Ko. (2023). Attention, response inhibition, impulsivity, and decision-making within luteal phase in women with premenstrual dysphoric disorder. Archives of Women's Mental Health, 26(3), 321-330. doi:10.1007/s00737-023-01311-6</p> <p>(2)Ju-Yu Yen, Susumu Higuchi, Pei-Yun Lin, Pai-Cheng Lin, Wei-Po Chou, Chih-Hung Ko (2022). Functional impairment, insight, and comparison between criteria for gaming disorder in the International Classification of Diseases, 11 Edition and internet gaming disorder in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. J Behav Addict, 11(4), 1012-1023. doi:10.1556/2006.2022.00079</p> <p>(3)Pai-Cheng Lin, Chih-Hung Ko, Ju-Yu Yen *The early- and late- luteal executive function, cognitive and somatic symptoms, and emotional regulation of women with</p>

			<p>premenstrual dysphoric disorder and their association with depression. Journal of Personalized Medicine May 2022.</p> <p>(4)Ju-Yu Yen, Pai-Cheng Lin, Hung-Chi Wu, Chih-Hung Ko*. The withdrawal-related affective, gaming urge, and anhedonia symptoms of internet gaming disorder during abstinence. JOURNAL OF BEHAVIORAL ADDICTIONS. Mar 2022</p> <p>(5)Chih-Hung Ko, Ju-Yu Yen, Pai-Cheng Lin. Association between urbanization and Internet addiction. Curr Opin Psychiatry. Jan 2022.</p> <p>(6)Ju-Yu Yen, Pai-Cheng Lin, Huang-Chi Lin, Pei-Yun Lin, Wei-Po Chou, Chih-Hung Ko*. Association of Internet gaming disorder with catechol-0-methyltransferase: Role of impulsivity and fun-seeking. THE KAOHSIUNG JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES. Jan 2022.</p> <p>(7)Chih-Hung Ko, Tai-Ling Liu, Hung-Chi Wu, Yi-Chun Yeh, Wen-Xiang Tsai, Ju-Yu Yen*. Psychiatric comorbidities and emotional intelligence in internet gaming disorder: Attention deficit hyperactivity disorder, major depressive disorder, generalized anxiety disorder, and social anxiety disorder. PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES. Nov 2021</p>
	研討會論文	0	
	專書	2	本
	專書論文	0	章
	技術報告	0	篇
	其他	0	篇
			<p>1. The Oxford Handbook of Digital Technologies and Mental Health (ISBN: 9780190218058)(Published: 17 November 2020)</p> <p>2. Tasman's Psychiatry- 章節Gaming disorder: Updated information for clinical interventions</p>

參與計畫人力	本國籍	大專生	0	人次	
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	1		碩士級專任助理一名
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		
其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)		獲選美國史丹佛大學團隊2021年公布「2020年全球前2%頂尖科學家」，隔年持續獲選為「2021年全球前2%頂尖科學家」，2021年研究表現於20萬名2%入選者中排名65011。今年持續獲選為「2022年全球前2%頂尖科學家」			

科技部補助研究計畫涉及臨床試驗之性別分析報告

日期：112 年 10 月 20 日

計畫編號	MOST 111-2629-B-037 -001 -		
研究人員姓名	顏如佑		
任職機關系所	高雄醫學大學	職稱	教授
計畫名稱	以研究領域診斷模式探究經期前情緒障礙症之憂鬱及症狀機轉：壓力-皮質醇、腦生理、與自律神經系統之易病特性（重點代號：L03）		
<p>說明：</p> <p>本年度專題研究計畫涉及臨床試驗且進行性別分析，請於計畫成果報告(期中進度報告/期末報告)時一併繳交「性別分析報告」。</p>			
項次	項 目	說明	備註
1	本計畫之研究結果已進行性別分析。	本研究全部以女性作為研究對象，故未進行性別分析。	
2	本計畫之收案件數及其性別比例。	均為女性。	
3	本計畫研究結果之性別差異說明。如無性別差異，亦請說明。	本研究之疾病患者均為女性。	