

归脾汤加减联合艾司唑仑片治疗心脾两虚型围绝经期失眠临床研究

陈波

安吉县第三人民医院东院中医科, 浙江 安吉 313301

[摘要] 目的: 观察归脾汤加减联合艾司唑仑片治疗心脾两虚型围绝经期失眠的临床疗效。方法: 按随机数字表法将60例心脾两虚型围绝经期失眠患者分为对照组和治疗组各30例。对照组给予艾司唑仑片治疗, 治疗组在对照组基础上联合归脾汤加减治疗。比较2组治疗前后中医证候评分, 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、性激素水平[雌二醇(E_2)、促黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)]水平, 分析其临床疗效与不良反应情况。结果: 治疗组总有效率为96.67%, 对照组为76.67%, 2组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 2组多梦易醒、心悸、健忘、头晕目眩等中医证候评分均较治疗前降低($P<0.05$), 且治疗组上述各项评分均低于对照组($P<0.05$)。治疗后2组睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍等PSQI各维度评分及总分均较治疗前降低($P<0.05$), 且治疗组上述各项评分均低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组血清 E_2 水平较治疗前升高($P<0.05$), LH、FSH水平较治疗前降低($P<0.05$); 且治疗组 E_2 水平高于对照组($P<0.05$), LH、FSH水平低于对照组($P<0.05$)。治疗组不良反应发生率为3.33%, 对照组为20.00%, 2组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 归脾汤加减联合艾司唑仑片治疗心脾两虚型围绝经期失眠疗效显著, 可改善患者中医证候和睡眠质量, 调节性激素水平, 且不良反应相对较少。

[关键词] 失眠; 围绝经期; 心脾两虚型; 归脾汤; 匹兹堡睡眠质量指数

[中图分类号] R256.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 14-0030-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.14.006

Clinical Study on Modified Guipi Decoction Combined with Esazolam Tablets for Perimenopausal Insomnia of Dual Deficiency of the Heart-Spleen Type

CHEN Bo

Department of Chinese Medicine, East Hospital of Anji County Third People's Hospital, Anji Zhejiang 313301, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Guipi Decoction combined with Esazolam Tablets for perimenopausal insomnia of dual deficiency of the heart-spleen type. **Methods:** A total of 60 cases of patients with perimenopausal insomnia of dual deficiency of the heart-spleen type were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with Esazolam Tablets, and the treatment group was additionally treated with modified Guipi Decoction on the basis of the control group. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and sex hormone levels [estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH)] before and after treatment were compared between the two groups; clinical effects and incidence of adverse reactions were analyzed. **Results:** The total effective rate was 96.67% in the treatment group and 76.67% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the scores of TCM syndromes such as profuse

[收稿日期] 2023-11-19

[修回日期] 2024-04-22

[作者简介] 陈波 (1987-), 女, 主治中医师, E-mail: chenbo241625189@163.com。

dreaming and restless sleep, palpitation, forgetfulness and dizziness in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores above in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, PSQI scores of sleep quality, time of falling asleep, sleep time, sleep efficiency, sleep disorders, hypnotic drugs, daytime dysfunction, etc., and the total PSQI scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum E_2 levels in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of LH and FSH were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the level of E_2 in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the levels of LH and FSH in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 3.33% in the treatment group and 20.00% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Guipi Decoction combined with Esazolam Tablets has a significant effect in the treatment of perimenopausal insomnia of dual deficiency of the heart-spleen type, which can improve TCM syndromes and sleep quality and regulate the levels of sex hormones, with relatively few adverse reactions.

Keywords: Insomnia; Perimenopause; Dual deficiency of the heart-spleen type; Guipi Decoction; Pittsburgh Sleep Quality Index

女性绝经前后的一段时间为围绝经期,而失眠为这时期最常见的症状之一,表现为入睡困难、早醒,严重者彻夜不眠,严重影响围绝经期女性的工作与生活^[1]。目前临床多主张在激素替代疗法基础上进行镇静催眠治疗,如艾司唑仑片属于苯二氮草类催眠药,可抑制中枢神经系统苯二氮草受体,降低神经元的兴奋性,从而起到镇静催眠的作用,但其存在容易嗜睡、耐药性等局限,从而影响其治疗效果。中医学认为,妇女绝经前后冲脉虚衰,天癸竭,经水将绝,营血衰少,阴阳不调;而脾藏营、主统血,心藏脉、主神志,心脾两虚、营血亏虚、神伤脉涩则可致绝经期妇女夜不能寐。故治疗应以健脾补血、养心安神为主。归脾汤具有益气补血、健脾养心之功效,有学者应用归脾汤加减治疗失眠可有效改善患者睡眠质量^[2]。本研究应用归脾汤加减联合艾司唑仑片治疗心脾两虚型围绝经期失眠症,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 围绝经期的诊断参照《中华妇产科学》^[3]中相关标准。促卵泡激素(FSH) > 10 mIU/mL,抗缪勒氏管激素 < 1.1 ng/mL,伴随月经紊乱、潮热

等症状。失眠症诊断参照《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》^[4]中相关标准。入睡困难、多梦、易惊醒、醒后入睡难,每天睡眠时间 < 4 h、每周 ≥ 3 d、持续 ≥ 2 周。

1.2 辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]中不寐心脾两虚证的辨证标准。表现为多梦易醒,或朦胧不实,心悸,健忘,头晕目眩,神疲乏力,面色不华,舌淡、苔薄,脉细弱。

1.3 纳入标准 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;对本研究所用药物无禁忌及过敏史;近1周未服用过雌孕激素者;对本试验知情同意。

1.4 排除标准 伴心、肝、肾等器官功能障碍者;合并其他严重的妇科肿瘤疾病者;伴免疫缺陷疾病或传染性疾病者。

1.5 剔除标准 自行应用其他药物治疗或自行停药者;因不良反应自行要求退出者。

1.6 一般资料 选取2022年10月—2023年9月安吉县第三人民医院东院收治的60例心脾两虚型围绝经期失眠患者,按随机数字表法分为对照组和治疗组各30例。对照组年龄 $45 \sim 57$ 岁,平均 (48.15 ± 3.26) 岁;病程 $1 \sim 11$ 个月,平均 (6.52 ± 1.53) 个月;

体质量指数21~30, 平均 23.93 ± 4.15 ; 学历: 小学及初中4例, 高中/中专16例, 大专及以上10例; 治疗组年龄45~56岁, 平均 (48.23 ± 3.16) 岁, 病程2~13个月, 平均 (6.35 ± 1.27) 个月; 体质量指数22~32, 平均 24.13 ± 4.16 ; 学历: 小学及初中3例, 高中/中专16例, 大专及以上11例。2组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经安吉县第三人民医院东院伦理委员会批准(批件号: 2023-031-01)。

2 治疗方法

2组均接受低剂量雌激素治疗(月经第5天开始), 予复方戊酸雌二醇片(浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字H20220009)口服, 每次2 mg, 每天1次。

2.1 对照组 给予艾司唑仑片(上海信谊药厂有限公司, 国药准字H31021534)治疗, 睡前30 min口服, 每次1 mg, 每天1次。连续治疗28 d为1个疗程, 共2个疗程。

2.2 治疗组 在对照组基础上联合归脾汤加减治疗。处方: 淮小麦30 g, 牡蛎25 g, 茯神、黄芪各20 g, 炒酸枣仁、炒党参、合欢皮、龙骨各15 g, 炒白术、醋香附、当归各12 g, 百合10 g, 制远志、柴胡各6 g, 甘草5 g。随症加减: 失眠伴潮热明显者, 加生地、早莲草各10 g, 女贞子5 g以养阴清热; 失眠伴心烦明显者, 加郁金5 g以行气解郁、清心凉血。每天1剂, 水煎, 取汁300 mL, 分早晚2次口服。连续治疗28 d为1个疗程, 共2个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分^[6]。治疗前及治疗2个疗程后评估, 主要症状包含多梦易醒、心悸、健忘、头晕目眩。根据无、轻、中、重计0、1、2、3分, 得分越高则症状越严重。②睡眠质量。治疗前及治疗2个疗程后评估, 按照匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)测评^[7], 该量表共18个条目, 分为睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍等维度, PSQI总分范围0~21分, 得分越高, 表示睡眠质量越差。③性激素水平。治疗前及治疗2个疗程后(绝经者治疗2个疗程后第1天, 未绝经者治疗2个疗程后的第1个月经来潮后第3~5天)取空腹外周静脉血4 mL, 离心后取上清液, 酶联免疫法检测促黄体生成素(LH)、FSH和雌二醇(E_2)水平, 试剂盒购自武汉博士德公司。④不良反应。记录2组治疗期间恶心呕吐、幻觉、嗜睡、

口干等发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内比较行配对样本 t 检验; 计数资料以百分比(%)描述, 行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中相关标准评定。痊愈: 睡眠时间恢复正常, 或夜间睡眠时间在6 h以上, 睡眠深沉, 醒后精神充沛; 显效: 睡眠明显好转, 睡眠时间增加3~6 h, 睡眠深度增加; 有效: 症状减轻, 睡眠时间较前增加不足3 h; 无效: 睡眠无明显改善或加重。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为96.67%, 对照组为76.67%, 2组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	痊愈	显效	显效	无效	总有效
对照组	30	13(43.34)	6(20.00)	4(13.33)	7(23.33)	23(76.67)
治疗组	30	16(53.33)	8(26.67)	5(16.67)	1(3.33)	29(96.67)
χ^2 值						5.192
P 值						0.023

4.3 2组治疗前后中医证候评分比较 见表2。治疗前, 2组多梦易醒、心悸、健忘、头晕目眩等中医证候评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2组上述各项中医证候评分均较治疗前降低($P<0.05$), 且治疗组各项评分均低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)						分
组别	时间	例数	多梦易醒	心悸	健忘	头晕目眩
对照组	治疗前	30	2.18 $\pm$ 0.39	2.47 $\pm$ 0.36	1.82 $\pm$ 0.72	2.18 $\pm$ 0.49
	治疗后	30	0.82 $\pm$ 0.17 ^①	1.30 $\pm$ 0.20 ^①	0.69 $\pm$ 0.15 ^①	0.76 $\pm$ 0.18 ^①
治疗组	治疗前	30	2.22 $\pm$ 0.41	2.51 $\pm$ 0.31	1.79 $\pm$ 0.68	2.20 $\pm$ 0.40
	治疗后	30	0.36 $\pm$ 0.10 ^{①②}	0.81 $\pm$ 0.18 ^{①②}	0.27 $\pm$ 0.06 ^{①②}	0.30 $\pm$ 0.05 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$, ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2组治疗前后PSQI各项评分及总分比较 见表3。治疗前, 2组睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍等PSQI各维度评分及总分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后2组上述各项评分均较治疗前降

低($P<0.05$),且治疗组各项评分均低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后PSQI各项评分及总分比较($\bar{x}\pm s$) 分

维 度	对照组(例数=30)		治疗组(例数=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
睡眠质量	2.48±0.29	1.72±0.18 ^①	2.52±0.31	0.93±0.10 ^{①②}
入睡时间	2.39±0.60	1.62±0.28 ^①	2.41±0.63	0.61±0.13 ^{①②}
睡眠时间	2.73±0.58	1.57±0.24 ^①	2.64±0.62	0.82±0.13 ^{①②}
睡眠效率	2.71±0.61	1.42±0.63 ^①	2.64±0.58	0.61±0.12 ^{①②}
睡眠障碍	2.21±0.42	1.46±0.35 ^①	2.19±0.38	0.81±0.17 ^{①②}
催眠药物	1.48±0.39	0.30±0.09 ^①	1.51±0.42	0.21±0.05 ^{①②}
日间功能障碍	2.83±0.84	1.52±0.41 ^①	2.76±0.79	0.46±0.12 ^{①②}
总分	15.73±2.42	10.36±1.47 ^①	15.64±2.38	6.42±1.25 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$,②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.5 2组治疗前后性激素水平比较 见表4。治疗前,2组 E_2 、LH、FSH水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组 E_2 水平较治疗前升高($P<0.05$),LH、FSH水平较治疗前降低($P<0.05$);且治疗组 E_2 水平高于对照组($P<0.05$),LH、FSH水平低于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	例数	LH(mIU/mL)	FSH(mIU/mL)	E_2 (pg/mL)
对照组	治疗前	30	35.18±4.24	53.36±9.11	48.23±8.20
	治疗后	30	31.05±4.03 ^①	43.79±8.72 ^①	51.62±9.17 ^①
治疗组	治疗前	30	35.42±4.31	53.42±9.27	48.16±8.05
	治疗后	30	26.08±4.92 ^{①②}	37.93±6.14 ^{①②}	56.18±9.74 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$,②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.6 2组不良反应发生率比较 治疗组发生恶心呕吐1例,对照组发生幻觉1例、嗜睡3例、口干2例。治疗组不良反应发生率3.33%,对照组为20.00%,2组比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.043$, $P=0.044$)。

5 讨论

围绝经期是卵巢功能衰退的起始阶段,此阶段因性激素水平紊乱,造成一系列身体、精神及心理症状,失眠是常见的症状之一。目前关于围绝经期失眠的发生机制尚不明确,可能与卵巢功能减退、内分泌紊乱、生活压力等有关。西医多采用艾司唑仑片抗焦虑、催眠治疗,但该药存在易耐受、不良反应多等局限性,影响患者治疗依从性。

中医学将围绝经期失眠归属于不寐、目不瞑等范畴,认为其病位在心、脾。脾为后天之本,气血生化之源,脾藏营,主统血;女性历经经、孕、产、乳等生理过程,屡伤阴血,加之女性多性情敏感而善忧思,忧思伤脾,营血亏虚,心神失养而致不寐;心藏脉,主血,主神志,心怵惕思虑则伤神,心血不足,心神失守则见失眠。故本病以心脾两虚型最常见。治疗宜以补脾养心、宁心安神为主,本研究选用归脾汤加减治疗。归脾汤主要由炒白术、茯神、黄芪等中药组成。方中黄芪健脾益气;当归补血活血;酸枣仁养心补肝,宁心安神,三者皆为君药。党参、白术同为补脾益气之药,合用益气生血;茯神宁心安神;远志安神益智、交通心肾,以上共为臣药。香附疏肝解郁、理气宽中;柴胡疏肝解郁,合欢皮解郁安神;淮小麦益气养心;百合养阴润肺、清心安神;龙骨、牡蛎镇惊安神,共为佐药;炙甘草补益心脾、调和诸药,为使药。诸药合用,共奏益脾养心、宁心安神功效。现代药理学研究表明,归脾汤方中黄芪含有多糖、皂苷、生物碱等成分,具有增强免疫功能的作用^[8]。党参富含皂苷、多糖等成分,具有以改善体质、缓解疲劳等作用^[9]。茯神富含萜烯、生物碱、黄酮类物质等,具有镇静、抗焦虑、安神等作用^[10]。酸枣仁所含总皂苷、黄酮、生物碱是其镇静催眠的有效物质,可有效抑制中枢兴奋、延长睡眠时间,促进睡眠^[11]。香附活性提取物XF-E具有抗抑郁作用^[12];香附所含倍半萜类化和物质可明显提高细胞雌激素的活性,具有雌激素与抗雌激素的双向作用^[13]。远志主要成分三萜皂苷、口山酮、寡糖酯类成分,具有改善记忆、抗痴呆、镇静催眠等作用^[14]。合欢皮有效成分可通过提高小鼠脑内 γ -氨基丁酸(GABA)含量,降低小鼠脑内谷氨酸(Glu)和5-羟色胺(5-HT)含量而发挥抗焦虑效果^[15]。本研究发现,治疗组总有效率高于对照组,证实归脾汤加减联合艾司唑仑片治疗心脾两虚型围绝经期失眠疗效理想。同时,治疗后2组证候评分均降低,且治疗组多梦易醒、心悸、健忘、头晕目眩等评分低于对照组,提示归脾汤加减联合艾司唑仑片能显著改善患者的临床症状。

E_2 主要由卵泡和黄体分泌,具有拮抗体内雄激素的作用^[16];糖蛋白类的促性腺激素LH,可促进胆固醇在性腺细胞内转化为性激素^[17];由垂体前叶嗜碱性

细胞分泌的FSH具有调控卵泡的生长发育、促进雌激素分泌的作用^[18]。围绝经期女性卵巢功能退化,卵巢分泌E₂降低、LH和FSH明显增多;而当雌激素表达下调后可引发下丘脑-垂体-卵巢功能紊乱,进而影响下丘脑神经递质活性,最终导致5-羟色胺与去甲肾上腺素比例失衡,导致失眠等发生^[19]。本研究发现,治疗后治疗组PSQI评分低于对照组,证实联合归脾汤加减能提高心脾两虚型围绝经期失眠患者的睡眠质量;同时治疗组E₂水平高于对照组、LH和FSH水平低于对照组,说明联合归脾汤加减能改善雌激素分泌水平,从而改善患者的失眠症状。治疗期间,治疗组不良反应发生率低于对照组,表明联合中药有增效减毒的作用。

综上所述,心脾两虚型围绝经期失眠患者应用归脾汤加减联合艾司唑仑片治疗临床疗效显著,能改善患者临床症状和睡眠质量,调节雌激素水平,且不良反应相对较少。

[参考文献]

- [1] SANDER B, GORDON J L. Premenstrual Mood Symptoms in the Perimenopause[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2021, 23(11): 73.
- [2] 赖明香. 归脾汤加减联合艾司唑仑片治疗心脾两虚型失眠患者的效果[J]. *中国民康医学*, 2022, 34(21): 87-89.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 155.
- [4] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3): 184-188.
- [5] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 19-20.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 55-56.
- [7] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. *中华精神科杂志*, 1996, 29(2): 103-107.
- [8] CAO Q, JIANG Y, CUI S Y, et al. Tenuifolin, a saponin derived from *Radix Polygalae*, exhibits sleep-enhancing effects in mice[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(14): 1797-1805.
- [9] 唐梦佳, 刘庆庆, 刘延鑫, 等. 党参多糖的生物活性及产品开发研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(20): 464-470.
- [10] 文鑫鑫, 周曦曦, 龙滢. 茯神中多糖含量的研究[J]. *广东化工*, 2021, 48(11): 42-43, 55.
- [11] 黄之锴, 马伟光. 酸枣仁及活性物质的药理研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2018, 27(3): 57-60.
- [12] 王君明, 马艳霞, 张蓓, 等. 香附提取物抗抑郁作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(4): 779-781.
- [13] PARK Y J, ZHENG H, KWAK J H, et al. Sesquiterpenes from *Cyperus rotundus* and 4 α ,5 α -oxidoeudesm-11-en-3-one as a potential selective estrogen receptor modulator[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1313-1318.
- [14] 刘露, 冯伟红, 刘晓谦, 等. 中药远志的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(22): 5744-5749.
- [15] 熊永豪, 冯波, 牛源菲, 等. 合欢皮对小鼠焦虑行为影响及抗焦虑活性部位筛选[J]. *世界中医药*, 2018, 13(4): 790-793, 798.
- [16] 高翠娟, 张勤, 张谦. 女性闭经后萎缩性尿道炎患者检测血清促卵泡素、黄体生成素和垂体泌乳素的临床价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(20): 2192-2195.
- [17] 景霞, 孙亚婷, 王雪松, 等. 促性腺激素释放激素拮抗剂方案HCG日血清孕酮水平升高的影响因素分析[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(9): 1188-1192.
- [18] 吴学明, 陈燕娥, 陈绵. 控制性卵巢过度刺激中不同卵巢反应者血清性激素结合球蛋白水平变化及其临床意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(4): 538-546.
- [19] CARUSO D, MASCI I, CIPOLLONE G, et al. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop[J]. *Maturitas*, 2019, 123: 78-81.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)