

女珍颗粒联合艾司唑仑治疗肝肾阴虚型更年期失眠症的临床研究

闫武超¹, 张钊^{2*}, 胡利梅³, 朱大欣², 李茜²

1. 张家口市第四医院 功能科, 河北 张家口 075000

2. 张家口市第四医院 药剂科, 河北 张家口 075000

3. 河北北方学院附属第一医院 内分泌科, 河北 张家口 075000

摘要: **目的** 探讨女珍颗粒联合艾司唑仑治疗肝肾阴虚型更年期失眠症的临床疗效。**方法** 选取2022年1月—2022年12月张家口市第四医院收治的130例肝肾阴虚型更年期失眠症患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各65例。对照组口服艾司唑仑片, 2 mg/次, 3次/d。治疗组在此基础上口服女珍颗粒, 6 g/次, 3次/d。两组患者均持续治疗4周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者睡眠状况, 神经递质β-内啡肽(β-EP)、5-羟色胺(5-HT)水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率较对照组显著升高(98.46% vs 89.23%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组患者睡眠效率(SE)明显高于治疗前, 而睡眠潜伏期(SL)、觉醒次数(AT)、觉醒时间(AWT)和REW睡眠潜伏期(RL)均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组患者睡眠状况明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组β-EP和5-HT水平较治疗前均明显升高($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 女珍颗粒联合艾司唑仑治疗肝肾阴虚型更年期失眠症疗效和安全性均较高, 其不仅能有效提高患者睡眠质量, 同时还能改善患者神经递质水平。

关键词: 女珍颗粒; 艾司唑仑片; 肝肾阴虚型; 更年期失眠症; 神经递质; 睡眠效率; 睡眠潜伏期

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)09-2223-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.015

Clinical study on Nvzhen Granules combined with estazolam in treatment of menopausal insomnia of yin deficiency of liver and kidney

TAN Wu-chao¹, ZHANG Zhao², HU Li-mei³, ZHU Da-xin², LI Qian²

1. Department of Function, the NO.4 Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, China

2. Department of Pharmacy, the NO.4 Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, China

3. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective To explore the curative effect of Nvzhen Granules combined with estazolam in treatment of menopausal insomnia of yin deficiency of liver and kidney. **Methods** Patients (130 cases) with menopausal insomnia of yin deficiency of liver and kidney in the NO.4 Hospital of Zhangjiakou from January 2022 to December 2022 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 65 cases. Patients in the control group were *po* administered with Estazolam Tablets, 2 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Nvzhen Granules on the basis of the control group, 6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the sleep status, the levels β-EP and 5-HT in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (98.46% vs 89.23%, $P < 0.05$). After treatment, SE in both groups was significantly higher than that before treatment, while SL, AT, AWT, and RL were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the sleep status of patients in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of β-EP and 5-HT in two groups were significantly higher than those before treatment, and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Nvzhen Granules combined with estazolam has high efficacy and safety in treatment of menopausal insomnia of yin deficiency of liver and kidney, which can not only effectively

收稿日期: 2023-03-16

基金项目: 张家口市重点研发计划项目(2221171D)

作者简介: 闫武超, 主治中医师, 研究方向为中西医临床医学科。E-mail: yan881214@sina.com

*通信作者: 张钊, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: yan881214@sina.com

improve the sleep quality of patients, but also improve the level of neurotransmitters.

Key words: Nvzhen Granules; Estazolam Tablets; yin deficiency of liver and kidney; menopausal insomnia; neurotransmitter; SE; RL

更年期综合征通常指绝经前后, 女性人群性激素水平降低, 并引发一系列躯体及精神异常^[1]。失眠症是更年期综合征患者常见并发症之一, 据调查报道, 更年期患者中 40% 以上者会出失眠症状, 并表现出精神不振、入睡困难、夜间易醒、夜间多梦等, 而一旦该病治疗不及时或控制不佳可引发高血压及动脉硬化等慢性疾病, 这一定程度增加患者生活压力及影响其身心健康^[2]。文献报道, 更年期失眠发病机制主要在于机体卵巢功能出现减退, 雌激素分泌异常, 并引发神经功能紊乱及自主神经功能失调, 从而造成失眠^[3]。目前临床治疗更年期失眠症的常见措施包括补充雌激素及镇静催眠等, 艾司唑仑属于苯二氮革类药镇静催眠药物, 具有镇静、催眠和抗焦虑等作用, 且其半衰期较长、吸收速率较快、不良反应较少, 可延长失眠症患者睡眠时间, 其是目前临床治疗失眠症的主要药物之一^[4]。然而随着艾司唑仑等镇静催眠药物使用频率的增加, 药物使用所带来的获益与风险比难以确认, 其中诱发肝肾功能障碍、子宫内膜癌及乳腺癌风险也需深入探讨。中医学在治疗更年期及失眠症方面具有其独特优势, 通过改善更年期失眠患者体内激素水平有效提高睡眠质量^[5]。女珍颗粒是一种具有宁心、滋肾的中成药, 可有效改善女性心悸、睡眠异常及烘热汗出等症状^[5]。基于此, 本研究将女珍颗粒与艾司唑仑联合用于肝肾阴虚型更年期失眠症患者的治疗, 并从临床疗效、神经递质、内分泌激素方面进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2022 年 1 月—2022 年 12 月张家口市第四医院收治的 130 例肝肾阴虚型更年期失眠症患者为研究对象, 其中年龄 45~55 岁, 平均年龄 (49.00±2.30) 岁; 病程 5~30 个月, 平均病程 (18.33±2.50) 个月。所有患者签订知情同意书; 研究经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 患者诊断与《中国成人失眠诊断与治疗指南 (2017 版)》^[6]中的诊断标准相符; 中医诊断参照《实用中西医结合诊断治疗学》^[7], 中医辨证分型为肝肾阴虚型, 证见五心烦热、腰膝酸痛、头

目眩晕、潮热汗出、尿少色黄、脉涩、舌少苔; 近 30 d 内未使用雌激素药物。

排除标准: 合并严重心、脑、肺、肝、肾等脏器功能异常; 伴有神经官能症、精神神智异常、认知障碍; 并发自身免疫障碍、血液系统障碍及恶性肿瘤疾病; 对研究药物无禁忌。

1.3 药物

艾司唑仑片由华中药业股份有限公司生产, 规格 1 mg/片, 产品批号 20210403、2020605; 女珍颗粒由山东凤凰制药股份有限公司生产, 规格 6 g/袋, 产品批号 2102001、2206005。

1.4 分组及治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 65 例。对照组患者年龄 45~55 岁, 平均年龄 (49.23±2.25) 岁; 病程 5~30 个月, 平均病程 (18.42±2.52) 个月; 治疗组患者年龄 46~55 岁, 平均年龄 (49.44±2.04) 岁; 病程 5~28 个月, 平均病程 (18.23±2.63) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服艾司唑仑片, 2 mg/次, 3 次/d。治疗组在此基础上口服女珍颗粒, 6 g/次, 3 次/d。两组患者均持续治疗 4 周。

1.5 疗效评价标准^[8]

痊愈: 患者夜间睡眠深沉, 睡眠时间超过 6 h 或睡眠恢复正常, 睡后醒来精力旺盛; 显效: 睡眠深度较前明显增加, 睡眠增加时间 3~6 h; 好转: 患者睡眠深度增加, 但睡眠时间较前增加 < 3 h; 无效: 睡眠时间 & 质量没有显著改善。

总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 好转例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 睡眠状况 采用多导睡眠检测仪测定患者睡眠效率 (SE)、睡眠潜伏期 (SL)、觉醒次数 (AT)、觉醒时间 (AWT) 和 REW 睡眠潜伏期 (RL)。

1.6.2 神经递质水平 比较两组患者治疗前 β -内啡肽 (β -EP)、5-羟色胺 (5-HT) 等神经递质指标。抽取患者治疗前后晨起空腹状态下肘静脉血 3 mL (抽血时间注意避开月经期), 以 3 000 r/min 速率离心, 10 min 后收集上清液置于 -20 °C 备存, 采用酶联免疫吸附法测定 β -EP 和 5-HT 含量, 检测试剂盒购置于北京北方生物技术研究所。

1.7 不良反应

统计两组患者用药期间发生的不良反应情况,包括口干、嗜睡、头昏、乏力等。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组患者临床总有效率较对照组显

著升高(98.46% vs 89.23%, $P < 0.05$),见表1。

2.2 两组睡眠状况比较

治疗后,两组 SE 明显高于治疗前,而 SL、AT、AWT 和 RL 均明显低于治疗前($P < 0.05$),且治疗组睡眠状况均明显好于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组神经递质水平比较

治疗后,两组 β -EP 和 5-HT 水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$),且治疗组患者 β -EP 和 5-HT 水平均较对照组明显升高($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	22	22	14	7	89.23
治疗	65	30	24	10	1	98.46*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组睡眠状况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on sleep status between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SE/%	SL/mL	AT/次	AWT/min	RL/min
对照	65	治疗前	60.45 ± 8.81	54.67 ± 7.52	7.70 ± 1.00	114.95 ± 15.98	108.44 ± 13.15
		治疗后	74.21 ± 10.99*	42.51 ± 4.52*	5.32 ± 1.00*	82.36 ± 7.48*	84.23 ± 10.88*
治疗	65	治疗前	60.73 ± 8.30	54.85 ± 7.25	7.62 ± 1.09	113.99 ± 16.34	107.67 ± 14.01
		治疗后	88.14 ± 9.93*▲	27.50 ± 3.41*▲	3.88 ± 0.89*▲	62.36 ± 4.44*▲	66.03 ± 8.47*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on neurotransmitter levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	β -EP/(ng·mL ⁻¹)		5-HT/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	65	10.22 ± 2.86	12.49 ± 1.51*	0.49 ± 0.16	0.53 ± 0.10*
治疗	65	10.65 ± 2.60	13.66 ± 1.14*▲	0.45 ± 0.13	0.59 ± 0.08*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组均未见不良反应发生。

3 讨论

失眠是女性更年期一种常见症状,同时也属于女性围绝经期综合征常见病症之一。研究报道,更年期失眠症起病机制较复杂,其中内分泌系统及自主神经功能异常是引发失眠的重要原因,而女性更年期时卵巢功能日渐减弱,致使植物神经功能紊乱,并进一步引发胸闷心悸、多梦早醒、入睡障碍及睡

眠不足等症状^[9]。目前临床多采用镇静催眠类药物治疗更年期失眠,艾司唑仑片是临床治疗失眠的一种常见镇静类药物,其能提高睡眠深度,缩短入睡时间^[10]。尽管上述药物治疗能短时间内提高患者睡眠质量,但部分患者会产生耐药性或依赖性。

中医学注重追本溯源,从整体出发针对肝肾阴虚型更年期失眠症患者病因及病机实施辨证论治,其在失眠症治疗方面有较好优势^[11-12]。中医学认为,更年期失眠属于“不寐”“绝经前后诸症”等范畴。

中医古籍中未见记载与“绝经前后诸症”所对应的病名，而其是由卓雨农大师于 1964 年提出，并认为失眠也称之为“不寐”，在《难经》中最早有相应记载，也被称为“不睡”“目不瞑”^[13]。古书有云：“女子七岁，肾气盛，二七而天癸至，任脉通，七七任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭”，这提示女性不同生理阶段改变与肾气衰竭关系密切。肝肾同源，肾主生殖，为先天之本，能藏精及调节阴阳，当女性历经妊娠及产乳等耗损，并进入更年期后，肾气逐渐衰弱，肾虚则影响肺、脾、肝和心等脏腑功能，久病则精血不足致使心肾不交及肝失疏泄，进而引发失眠症^[14]。因此更年期失眠症病机在于肝肾阴虚，中医治疗原则以滋阴补肾及解郁舒肝为主^[15]。女珍颗粒是由莲子心、茯苓、珍珠粉、钩藤、柏子仁、酸枣仁、紫草、地黄、墨旱莲及女贞子等中药组成的一种中成药。诸药联用共奏滋阴补肾、清肝安神、宁心镇静等功效^[16]。本研究结果显示，治疗组患者总有效率较对照组显著升高。治疗组患者 SE、SL、AT、AWT 和 RL 均明显少于对照组，两组均未发生不良反应，提示女珍颗粒联合艾司唑仑更有助于提升肝肾阴虚型更年期失眠者临床疗效、改善其睡眠质量且不会额外增加不良反应。

研究报道，神经递质、性激素间复杂的相互作用是造成机体植物神经功能障碍的基础，是引起入睡困难、经常失眠及睡眠欠佳等的重要原因^[17]。β-EP 属于神经肽类物质，由下丘脑、垂体产生，主要参与觉醒-睡眠周期调节，并有效反映失眠患者睡眠状态^[18]。5-HT 是一种神经递质，其水平的升高，能有效促进慢波及快波睡眠，改善睡眠质量^[19]。本研究还发现，治疗组治疗后 β-EP 和 5-HT 升高水平较对照组明显增加，提示女珍颗粒联合艾司唑仑更有助于改善肝肾阴虚型更年期失眠者性激素及神经递质水平。

综上所述，女珍颗粒联合艾司唑仑治疗肝肾阴虚型更年期失眠症疗效和安全性均较高，其不仅能有效提高患者睡眠质量，同时还能改善患者神经递质与内分泌激素水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 周丹妮, 卫若楠, 康梦娇, 等. 围绝经期综合征动物模

型研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 243-250.

[2] 叶静怡, 张涛, 张婷, 等. 失眠短程行为治疗对更年期妇女失眠症状疗效分析 [J]. 临床精神医学杂志, 2023, 33(1): 29-32.

[3] 韩倩楠, 陈必慧, 朱海利. 围绝经期女性失眠的中西医治疗思路比较 [J]. 海南医学, 2023, 34(1): 148-152.

[4] 李君, 马金玉. 艾司唑仑治疗慢性失眠症的效果研究 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(1): 27-29.

[5] 张钊, 闫武超, 刘阳阳, 等. 女珍颗粒中 4 种成分的含量测定及其主成分分析和聚类分析 [J]. 中国药师, 2022, 25(9): 1657-1661

[6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版) [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.

[7] 山东省卫生厅. 实用中西医结合诊断治疗学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2002.

[8] 中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 186-187.

[9] 田进方, 徐凤英, 张锋英, 等. 金山区更年期女性睡眠障碍及其相关因素研究 [J]. 贵州医药, 2021, 45(12): 1982-1983

[10] 陶媛媛, 冉颖卓, 陆源源, 等. 冉颖卓治疗更年期失眠验案 3 则 [J]. 天津中医药, 2021, 38(11): 1434-1437.

[11] 兰汉超, 张照健. 中医治疗女性更年期失眠研究进展 [J]. 山西中医, 2021, 37(10): 59-60.

[12] 谢红艳. 基于以“天癸”为核心的围绝经期失眠人群的中医健康状态辨识 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2021.

[13] 沈壹, 于红娟. 女性更年期汗证的中医药治疗进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(17): 206.

[14] 董娜, 张定华, 文雪城, 等. 张定华主任治疗女性更年期失眠经验举隅 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(9): 50-52.

[15] 何灵玲, 刘亚敏. 从五脏虚损辨治更年期失眠探析 [J]. 江苏中医药, 2020, 52(6): 13-15.

[16] 李志军, 海日汗. 女珍颗粒联合佐匹克隆治疗更年期失眠症的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 120-124.

[17] 曾倩茹, 熊正爱. 围绝经期睡眠障碍的病因学研究进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7): 821-823.

[18] 彭圣堂, 江雷, 李裕琼. β-内啡肽中枢分泌及阿黑皮素神经肽释放的调控研究进展 [J]. 生物学教学, 2017, 42(9): 5-7.

[19] 翁阳阳, 曲晨. 5-羟色胺与老年抑郁的神经生物学机制研究进展 [J]. 实用老年医学, 2023, 37(5): 439-443.

[责任编辑 金玉洁]