

坤泰胶囊联合唑吡坦治疗肾虚肝郁型更年期综合征睡眠障碍的疗效观察

陈晨晨, 陈瑾, 姜海珍, 王云飞*

济宁医学院附属医院 妇科, 山东 济宁 272029

摘要: **目的** 探讨坤泰胶囊联合唑吡坦治疗肾虚肝郁型更年期综合征睡眠障碍的临床效果。**方法** 选取 2022 年 1 月—2022 年 12 月济宁医学院附属医院收治的 120 例肾虚肝郁型更年期综合征睡眠障碍患者, 随机分为对照组与治疗组, 每组各 60 例。对照组患者睡前口服酒石酸唑吡坦片, 起始剂量 5 mg/次, 1 次/d, 最大剂量 10 mg。治疗组在对照组基础上口服坤泰胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者中医证候积分和匹兹堡睡眠质量指数量表 (PSQI) 评分, 及雌二醇 (E₂)、卵泡刺激素 (FSH) 和促黄体生成素 (LH) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率较对照组显著升高 (98.33% vs 88.33%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组患者中医证候积分及 PSQI 评分均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 FSH 和 LH 水平显著低于治疗前, 而 E₂ 水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组患者性激素水平显著好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 坤泰胶囊联合唑吡坦治疗肾虚肝郁型更年期综合征睡眠障碍能有效调控患者性激素水平, 改善中医证候及提高睡眠质量。

关键词: 坤泰胶囊; 酒石酸唑吡坦片; 肾虚肝郁型; 更年期综合征; 睡眠障碍; 匹兹堡睡眠质量指数量表; 卵泡刺激素; 促黄体生成素

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)01-0111-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.015

Clinical observation of Kuntai Capsules combined with zolpidem in treatment of sleep disorder of climacteric syndrome with kidney deficiency and liver depression syndrome

CHEN Chenchen, CHEN Jin, JIANG Haizhen, WANG Yunfei

Department of Gynaecology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Kuntai Capsules combined with zolpidem in treatment of sleep disorder of climacteric syndrome with kidney deficiency and liver depression syndrome. **Methods** Patients (120 cases) with sleep disorder of climacteric syndrome with kidney deficiency and liver depression syndrome in Affiliated Hospital of Jining Medical University from January 2022 to December 2022 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 60 cases. Patients in the control group were *po* administered with Zolpidem Tartrate Tablets before bed, the initial dose was 5 mg/time, once daily, and the maximum dose was 10 mg. Patients in the treatment group were *po* administered with Kuntai Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluations was evaluated, the TCM syndrome score and PSQI score, and the FSH, LH, and E₂ levels 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 (98.33% vs 88.33%, $P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome score and PSQI score in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FSH and LH in two groups were significantly lower than those before treatment, while the level of E₂ was significantly higher ($P < 0.05$), and the level of sex hormones in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kuntai Capsules combined with zolpidem in the treatment of sleep disorder of climacteric syndrome with kidney deficiency and liver depression syndrome can effectively regulate the level of sex hormones, improve TCM syndrome and improve sleep quality.

收稿日期: 2023-08-23

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2017WS336)

作者简介: 陈晨晨, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为妇科内分泌和生殖道肿瘤。E-mail: 13583782829@163.com

*通信作者: 王云飞, 男, 博士, 主任医师, 研究方向为妇科内分泌和生殖道肿瘤。E-mail: 13583782829@163.com

Key words: Kuntai Capsules; Zolpidem Tartrate Tablets; syndrome of kidney deficiency and liver depression; Climacteric syndrome; sleep disorder; PSQI; FSH; LH

更年期综合征是因雌激素分泌减少或卵巢功能减退所引发的一种临床综合征,多见于绝经期女性人群,由于受到体内激素水平的影响,多数更年期患者多有内分泌及植物神经功能紊乱等问题,或伴有潮热出汗、烦躁易怒及失眠健忘等症状^[1]。目前临床针对更年期睡眠障碍的治疗类似于慢性失眠治疗,包括非药物与药物治疗,其中非药物治疗因对操作者及环境要求较高,致使临床效果不稳定,仍未得到广泛推广,而药物治疗主要采用镇静催眠药。唑吡坦属于常见镇静催眠药,通过激活 γ -氨基丁酸受体,提高机体 Cl⁻通透性,从而抑制机体神经兴奋性,发挥镇静作用^[2]。然而镇静催眠药物有其严格适应证以及禁忌证,临床疗程过长可能存在诸多不良反应或用药风险^[3]。坤泰胶囊具有安神除烦、滋阴清热等功效,主要用于肝郁肾虚证,而更年期综合征睡眠障碍患者较多肝肾同病、肾虚肝郁^[4]。基于此,本研究将坤泰胶囊联合唑吡坦用于治疗肾虚肝郁型更年期综合征睡眠障碍,并探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2022 年 1 月—2022 年 12 月济宁医学院附属医院收治的 120 例肾虚肝郁型更年期综合征睡眠障碍患者为研究对象,其中患者年龄 44~62 岁,平均年龄 (55.20±3.69) 岁;病程 0.8~6 年,平均病程 (3.70±1.10) 年。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:所有患者诊断均符合更年期综合征相关诊断标准^[5],雌二醇 (E₂) <80 pmol/L,卵泡刺激素 (FSH) >40 mU/mL,以情志异常、心悸乏力、潮热出汗、月经不调为主要临床表现;符合失眠症^[6]诊断标准,有易醒、入睡困难、彻夜不眠及多梦早醒等表现;匹兹堡睡眠质量指数量表 (PSQI)^[7]评分 8 分及其以上;中医辨证分型为肾虚肝郁型^[8],主症为①烘热汗出、②失眠多梦、③烦躁易怒,次症为①手足心热、②口苦咽干、③阴道干涩、④胸肋闷胀、⑤腰膝酸软、⑥头晕耳鸣、⑦心悸健忘、⑧大便干燥、⑨尿频尿赤,舌红少苔,脉弦细数,若具备上述主症①+②或/和③,2 项及以上次症即可确诊;近 30 d 内未使用激素类药物,未饮用浓茶、咖

啡等刺激性饮品,患者均签订知情同意书,研究经伦理委员会批准 (2021-药-B0015)。

排除标准:合并严重心肝肾脏器功能障碍、甲状腺功能亢进、卵巢功能减退及造血功能异常,合并代谢性或恶性肿瘤疾病,近期摄入过多雌激素类药物或富含雌激素食物,对研究药物有禁忌证。

1.3 药物

酒石酸唑吡坦片由鲁南贝特制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 210405、220708;坤泰胶囊由贵阳新天药业股份有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 210309、220511。

1.4 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组和治疗组,每组各 60 例。对照组年龄 45~60 岁,平均年龄 (55.14±3.57) 岁;病程 0.8~6 年,平均病程 (3.78±1.06) 年。治疗组患者年龄 44~62 岁,平均年龄 (55.34±3.38) 岁;病程 1~6 年,平均病程 (3.67±1.17) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者睡前口服酒石酸唑吡坦片,起始剂量 5 mg/次,1 次/d,最大剂量 10 mg。治疗组在对照组基础上口服坤泰胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组患者均 4 周为 1 个疗程,持续治疗 3 个疗程。

1.5 疗效评价标准^[8]

治愈:治疗后患者更年期五心烦热、易怒、耳鸣等症状完全消失,睡眠深沉,晚间睡眠总时长 >6 h,醒后未见日间功能异常,睡眠效率不低于 85%;显效:治疗后患者更年期五心烦热、易怒、耳鸣等症状显著改善,晚间睡眠总时长较治疗前增加 3 h 及其以上,睡眠效率维持在 75%~<85%;好转:治疗后患者更年期五心烦热、易怒、耳鸣等症状较前改善,晚间睡眠总时长较治疗前增加未达 3 h,睡眠效率维持在 65%~<75%;无效:治疗患者更年期五心烦热、易怒、耳鸣等症状未改善或加重,晚间睡眠总时长未较治疗前增加或较前减少,睡眠效率维持 <65%。

总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 好转例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 中医证候 主症包括烘热汗出、失眠多梦、烦躁易怒,主症按无 0 分、轻 3 分、中 6 分、重 9 分进行评分,次症包括手足心热、口苦咽干、阴道

干涩、胸肋闷胀、腰膝酸软、头晕耳鸣、心悸健忘、大便干燥、尿频尿赤，次症按无 0 分、轻 2 分、中 4 分、重 6 分进行评分，总分 81 分，评分越高提示中医证候越重。

1.6.2 性激素水平 采集患者晨起空腹状态肘静脉血 5 mL，以 3 000 r/min 速率离心 10 min，吸取血清置于-20 ℃备检，通过全自动化学发光免疫分析仪检测 FSH、促黄体生成素（LH）、E₂。

1.6.3 睡眠质量 采用 PSQI 进行评分，量表包括 5 个他评项目及 19 个自评项目，5 个他评及第 19 个自评项目未参与评分，其余自评项目共组成 7 个条目，各条目按 0、1、2 和 3 分进行评分，满分 21 分，评分越高提示睡眠质量越差^[7]。

1.7 不良反应

记录两组不良反应，包括胃肠不适、皮疹等。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 20.0 进行统计分析，计数资料之间的对比应用 χ^2 检验或秩和检验，计量资料间采用独

立样本或配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后，治疗组患者总有效率较对照组显著增加（98.33% vs 88.33%， $P<0.05$ ）。见表 1。

2.2 两组中医证候积分和 PSQI 评分比较

治疗后，两组患者中医证候积分及 PSQI 评分均显著低于治疗前（ $P<0.05$ ），且治疗组治疗后中医证候积分及 PQSI 评分均显著低于对照组（ $P<0.05$ ），见表 2。

2.3 两组 FSH、LH 和 E₂ 水平比较

治疗后，两组 FSH 和 LH 水平显著低于治疗前，而 E₂ 水平显著高于治疗前（ $P<0.05$ ），且治疗组性激素水平显著好于对照组（ $P<0.05$ ），见表 3。

2.4 两组安全性比较

两组患者用药期间，治疗组出现恶心呕吐 1 例，对照组出现胃脘不适 2 例、皮疹 1 例，治疗组患者不良反应与对照组比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	20	20	13	7	88.33
治疗	60	30	19	10	1	98.33*

与对照组比较：* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 2 两组中医证候积分和 PSQI 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on TCM syndrome score and PSQI score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	中医证候积分		PSQI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	33.25 $\pm$ 2.56	13.63 $\pm$ 2.02*	14.42 $\pm$ 3.19	10.23 $\pm$ 1.86*
治疗	60	33.61 $\pm$ 2.19	9.36 $\pm$ 1.62* [▲]	14.17 $\pm$ 3.40	8.60 $\pm$ 1.44* [▲]

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 FSH、LH 和 E₂ 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on FSH, LH and E₂ levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FSH/(U·L ⁻¹)		LH/(U·L ⁻¹)		E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	48.76 $\pm$ 4.46	13.36 $\pm$ 1.12*	23.45 $\pm$ 2.79	14.29 $\pm$ 1.86*	31.32 $\pm$ 2.20	40.15 $\pm$ 3.27*
治疗	60	48.41 $\pm$ 4.89	10.63 $\pm$ 1.22* [▲]	23.15 $\pm$ 2.90	9.69 $\pm$ 1.35* [▲]	31.88 $\pm$ 2.61	49.70 $\pm$ 4.11* [▲]

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.

3 讨论

更年期通常是指女性人群从中年过渡至老年的时期,同时也是接近绝经时卵巢功能紊乱至末次月经后的一年,更年期女性往往存在睡眠异常及精神心理变化^[9-10]。目前欧美国家女性更年期综合征发病率高达 80%,国内则有 60% 女性更年期表现出并发症,但仅有 25% 的患者需要诊治^[11]。部分女性更年期有 2~3 年,少数女性患者病程可达 10 年以上,发病期间患者会出现燥热、肢体僵硬、面部潮红、阴道干涩及性交障碍等,还可能出现多疑、易怒、焦虑及失眠多梦等症状,严重者出现睡眠障碍^[12]。有文献报道,更年期女性人群出现失眠或睡眠异常的机率显著高于非更年期女性,这极大影响患者日常生活,并可能加重更年期综合征,最终使病情形成恶性循环^[13]。因此寻找更为有效且安全的改善更年期综合征睡眠障碍措施是临床研究的关键。

唑吡坦属于咪唑吡啶类镇静催眠药物,其通过与 γ -氨基丁酸受体结合,致使氯离子传导离子通道激活增加,并降低中枢神经系统兴奋性,从而产生快速诱导睡眠及镇静作用^[14]。尽管唑吡坦具备起效快速及安全性相对较高等特点,然而长期使用后仍会有不同程度药物依赖性及不良反应^[15]。中西医结合是目前临床解决更年期综合征睡眠异常的重点,其在改善更年期失眠症状及降低不良反应方面具有显著疗效^[16]。中医学将该种疾病归入“虚劳”“郁症”“绝经前主症”等范畴,认为肝藏血、肾藏精,肝肾同源,精血同源,又因肝藏血,主疏泄,能调控机体血液,主宰女性月经。中医学有云:“五脏之病,肝气居多,而妇人尤甚,治病能治肝气,则思过半矣”。中医学者提出,更年期综合征发病原因在于气滞肝郁,疏泄失常,气机升降受阻,致使脏腑功能失调,冲任二脉紊乱。因此该病的发生以肝郁肾虚为主,肾虚是引发更年期综合征的主要因素之一,肝郁则是更年期综合征的重要病机,同时其涉及冲任二脉、心脾脏腑,且与痰及郁关系密切,故临床需重视“肾虚”“肝郁”在更年期综合征发病中的作用^[17]。所以中医针对更年期综合征主张从肾虚肝郁着手,以疏肝解郁、滋阴补肾为治疗原则^[18]。坤泰胶囊起源自《伤寒论》中的黄连阿胶汤,其是一种由茯苓、黄芪、白芍、黄连、熟地黄和阿胶 6 味药组成的中成药,其中熟地黄为君药,能益髓填精、滋阴补肾;白芍、阿胶及黄连为臣药,黄连能清心除烦、清热泻火,白芍可敛阴养血,阿胶能养阴补

血,白芍、阿胶能增加熟地黄养血滋阴之功效;茯苓为佐药,能宁心安神、败毒利湿;上述诸药联用共奏清热滋阴、益髓填精、补血益肾及安神除烦等功效^[19-20]。本研究结果显示,治疗组患者总有效率较对照组显著增加 ($P<0.05$),治疗组治疗后中医证候积分及 PSQI 评分均显著优于对照组 ($P<0.05$)。研究发现,更年期发生的主要因素是女性卵巢功能减退,使得抑制素分泌不足,导致下丘脑-垂体-卵巢轴功能异常,最终致使一系列激素分泌紊乱^[21]。龚明璐等^[22]研究报道,与睡眠质量好组比较,睡眠质量较差者其 E_2 水平显著降低,更年期 E_2 水平与睡眠异常有显著相关性。本研究结果还发现,两组患者治疗后 FSH、LH、 E_2 等性激素水平均显著优于治疗前 ($P<0.05$),治疗组患者 FSH、LH 和 E_2 等性激素水平均显著优于对照组 ($P<0.05$)。上述结果提示坤泰胶囊联合唑吡坦更有助于改善患者性激素水平、中医证候及睡眠质量,并提高其临床效果,且未额外增加药物不良反应。

综上所述,坤泰胶囊联合唑吡坦治疗更年期综合征睡眠障碍疗效和安全性均较高,能有效调控患者性激素水平,改善中医证候及提高睡眠质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐萍萍,乔会秀,耿嘉玮.更年期失眠中西医治疗进展综述[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(1): 48-49.
- [2] 刘桂萍,张国领.唑吡坦的临床应用研究进展[J].中国医药导报,2017,14(29): 41-44.
- [3] 李志鹏,余继祥,李家磊,等.帕罗西汀联合不同剂量奥氮平治疗抑郁症伴睡眠障碍患者的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2022,16(18): 27-30.
- [4] 李铁安,张钰.星状神经节阻滞联合坤泰胶囊治疗围绝经期睡眠障碍伴焦虑状态的临床研究[J].中国妇幼保健,2022,37(19): 3656-3659.
- [5] 张学军.皮肤与性病学习题集[M].北京:人民卫生出版社,2021.
- [6] 《临床医学研究与实践》编辑部(宣).中国失眠症诊断和治疗指南(一)[J].临床医学研究与实践,2017,2(27): 201.
- [7] Buysse D J, Reynolds C F 3rd, Monk T H, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research[J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- [8] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,

- 2002.
- [9] 杨芸. 围绝经期失眠病人的心理状态及影响因素分析 [J]. 中国健康教育, 2015, 31(8): 804-806.
- [10] 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.
- [11] 贡赞. 围绝经期失眠患者中医体质与心理状况相关性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [12] 李金玉, 孟宪芹, 赵丽萍, 等. 围绝经期女性睡眠及相关影响因素分析 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(8): 13-16.
- [13] 吴绮华. 更年期失眠症中医非药物疗法进展 [J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(3): 189.
- [14] 赵蕾, 车思敏, 周欣然. 酒石酸唑吡坦片对急性脑卒中睡眠障碍患者的影响观察 [J]. 心理月刊, 2022, 17(3): 18-20.
- [15] 应婉榕. 礞石滚痰汤加味联合唑吡坦治疗痰热内扰型失眠症临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(18): 11-14.
- [16] 黄旭博, 周艳艳, 周俊英, 等. 围绝经期女性失眠的中医治疗研究进展 [J]. 中国民间疗法, 2022, 30(2): 119-123.
- [17] 王艳英, 马堃. 六味地黄汤联合逍遥散加减治疗肾虚肝郁型围绝经期睡眠障碍临床研究 [J]. 陕西中医, 2023, 44(5): 584-586.
- [18] 崔晨华, 曲正, 陈玉佳, 等. 针药结合治疗肾虚肝郁型围绝经期女性失眠临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 78-81.
- [19] 叶荣秀. 坤泰胶囊治疗女性更年期失眠伴焦虑及抑郁的临床疗效观察 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2022, 9(12): 2348-2350.
- [20] 中华中医药学会妇科分会. 和颜®坤泰胶囊临床应用专家指导意见 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2075-2081.
- [21] 魏士雄, 徐波, 刘琼, 等. 探讨女性更年期失眠的中医发病机制及防治 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 653-655.
- [22] 龚明璐, 王颖志, 朱珈. 性激素变化对不同更年期女性睡眠障碍的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(14): 3373-3375.

【责任编辑 金玉洁】