

柴胡加龙骨牡蛎汤治疗围绝经期综合症的药理与临床研究进展

刘凯莉¹, 李昱帅¹, 于小淇¹, 丛慧芳^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 柴胡加龙骨牡蛎汤是载于《伤寒论》的经典名方, 可和解枢机、通阳泄热、镇惊安神, 与围绝经期综合征(PMS)枢机不利之病机关键相契合, 临床用于治疗PMS疗效突出。其作用机制主要涉及神经内分泌系统的调节; 丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(ERK)、雌激素受体 β (ER β)/脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸蛋白激酶受体B(TrkB)/5-羟色胺2A受体(5-HT_{2A})、雌激素受体 α (ER α)/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)/ γ -氨基丁酸(GABA)等相关信号通路的调控; ER α 的O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺(O-GlcNAc)修饰等。临床研究在调理睡眠、情绪诸症, 改善神经内分泌及减轻炎症方面已有一定进展。对柴胡加龙骨牡蛎汤治疗PMS的药理及临床研究进行整理和分析总结, 以期为临床应用及深入研究提供参考。

关键词: 围绝经期综合征; 柴胡加龙骨牡蛎汤; 神经内分泌; 信号通路; O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺(O-GlcNAc)

中图分类号: R285.5, R287.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)03-0665-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.03.026

Progress in pharmacology and clinical study of Chaihu Longgu Muli Decoction in treatment of perimenopausal syndrome

LIU Kaili¹, LI Yushuai¹, YU Xiaoqi¹, CONG Huifang²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Abstract: Chaihu Longgu Muli Decoction is a classic prescription contained in *Discussion of Cold Damage*. It can regulate the function of pivot, activate yang and dissipate heat, tranquilize and allay excitement, which is just in line with the key pathogenesis of dysfunction of pivot of perimenopausal syndrome (PMS). It is clinically used to treat PMS with outstanding efficacy, and its mechanism of action mainly involves the regulation of the neuroendocrine system; mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)/ extracellular signal-regulated kinase (ERK), estrogen receptor β (ER β)/brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/ tyrosine protein kinase receptor B (TrkB)/serotonin 2A receptor (5-HT_{2A}), estrogen receptor α (ER α)/ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/ serine threonine protein kinase (AKT)/ γ -aminobutyric acid (GABA) and other related signaling pathways regulation; O-linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) modification of ER α . Clinical research has made some progress in regulating sleep and mood, improving neuroendocrine and reducing inflammatory response. This article collates and analyzes the pharmacological and clinical studies of Chaihu Longgu Muli Decoction in the treatment of perimenopausal syndrome, in order to provide reference for the clinical application and basic research of Chaihu plus Longgu Muli Decoction.

Key words: perimenopausal syndrome; Chaihu Longgu Muli Decoction; neuroendocrine; signal path; O-linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc)

柴胡加龙骨牡蛎汤首载于张仲景的《伤寒论》, 由小柴胡汤去甘草, 加龙骨、牡蛎、铅丹、桂枝、茯苓、大黄组方, 其寒热并用、补泻兼施, 共奏和解枢

机、通阳泄热、镇惊安神的功效^[1-2]。本方临床应用范围广泛, 涉及失眠、抑郁、焦虑等神经系统疾病; 冠心病、高血压等心血管疾病; 慢性胃炎、肠易激综

收稿日期: 2023-08-06

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZYW2022-020); 省级名中医专家传承工作室建设项目(G20191503)

第一作者: 刘凯莉, 女, 博士研究生, 研究方向为中医药防治妇科疾病。E-mail: 1051335374@qq.com

*通信作者: 丛慧芳, 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为中医药防治妇科疾病。E-mail: hljchf196210@sina.com

合征等消化系统疾病等^[3-4]。而女性绝经前后出现的围绝经期综合征(PMS)涉及多个系统功能的紊乱,临床多出现月经失调、血管舒缩症状、自主神经失调症状、精神神经症状等躯体及精神心理症候^[5]。近年来关于柴胡加龙骨牡蛎汤治疗PMS的研究也不断增多,均显示良好的疗效^[6],相关药理研究亦逐渐深入,包括调节神经内分泌系统、调控多种信号通路、调节雌激素受体 α (ER α)的O-连接 β -N-乙酰葡糖胺(O-GlcNAc)修饰等。对柴胡加龙骨牡蛎汤治疗PMS的现代药理学及临床研究进展进行综述,以期柴胡加龙骨牡蛎汤的临床应用及深入研究提供依据。

1 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗PMS的药理及机制

研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤具有明显的抗抑郁、抗焦虑、抗失眠、保护心血管、保护神经及抗氧化、免疫调节等作用^[7],可明显改善围绝经期睡眠质量,并可缓解围绝经期焦虑、抑郁等症状,作用机制主要是通过调节神经内分泌系统、相关信号通路及ER α 的O-GlcNAc修饰实现的。

1.1 调节神经内分泌系统

现代医学普遍认为卵巢功能的失调和不断衰退是造成PMS的主要病因,当卵巢功能衰退时,可引起下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴或下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴等出现功能紊乱,导致植物神经中枢及其支配下的各个脏器功能受到不利影响,从而引发诸症^[8]。

杜纳纳等^[9]以去卵巢合并电刺激小鼠为动物模型,将柴胡加龙骨牡蛎汤水煎液通过大孔树脂吸附、分离,分别收集水洗脱及30%、50%、70%醇洗脱部位,以1%羧甲基纤维素钠(CMC)将相当于生药量50g的各洗脱部位定容至50mL容器中;将50只ICR雌鼠随机分为模型组、水洗脱物组,30%、50%、70%醇洗脱物组,分别以20mL·kg⁻¹的体积予1%CMC和柴胡加龙骨牡蛎汤不同洗脱部位ig给药7d。结果发现70%醇洗脱组可以明显延长戊巴比妥钠协同睡眠时间。后又将60只ICR雌鼠随机分为模型组,柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇洗脱部位1、2、3、4、5组,分别ig不同质量浓度的70%醇洗脱部位(12、24、48、96、192mg·kg⁻¹),给药7d,结果发现70%醇洗脱部位剂量为48mg·kg⁻¹时不仅可明显延长戊巴比妥钠协同睡眠时间,还可明显增加模型小鼠的子宫系数。

黄莉莉等^[10]在前期研究的基础上以去卵巢合并电刺激小鼠为模型,用1%CMC将柴胡加龙骨牡

蛎汤70%醇提部位冻干粉配置为2.4mg·mL⁻¹浓度的混悬液;50只ICR小鼠随机分为5组,分别ig给予柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位混悬液48mg·kg⁻¹连续1、3、5、7d,模型组ig给予1%CMC溶液,结果发现给药7d可明显延长戊巴比妥钠协同睡眠时间。后又将小鼠分为模型组、假手术组、给药组、雌激素组,模型组和假手术组ig给予1%CMC溶液,雌激素组ig给予戊酸雌二醇0.0065mg·mL⁻¹,给药组剂量为48mg·kg⁻¹,连续ig给药7d。结果表明模型组小鼠血清雌二醇(E₂)和下丘脑促性腺激素(GnRH)水平表现出昼夜紊乱,柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位可以纠正GnRH和E₂水平的节律紊乱,说明柴胡加龙骨牡蛎汤可能是通过调节HPO轴激素水平节律的平衡来提高围绝经期睡眠质量。

黄莉莉等^[11]将33只ICR雌性小鼠分为假手术组、去卵巢组、给药组;又将33只去卵巢小鼠分为运动对照组、睡眠剥夺组和剥夺给药组,假手术组、去卵巢组、运动对照组及睡眠剥夺组予以1%CMC混悬液(20mL·kg⁻¹)ig给药,给药组及剥夺给药组ig给予柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位混悬液48mg·kg⁻¹、连续给药7d,于给药第6天睡眠剥夺组和剥夺给药组进行24h跑步机睡眠剥夺训练,运动对照组进行1d的运动对照。结果发现去卵巢组和去卵巢合并跑步机睡眠剥夺组在显示焦虑样行为的高架十字迷宫测试中的开臂次数比例和开臂时间比例均明显减少,褪黑素(MT)含量减少,皮质酮(CORT)含量增加,而柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位可逆转这些指标,说明柴胡加龙骨牡蛎汤可能是通过增加MT水平,调节HPA轴,改善围绝经期焦虑。

1.2 调控相关信号通路

信号通路是指细胞外各种信号分子(如激素、神经递质、细胞因子等)与膜受体或核受体等相结合,传递至细胞内进而引发生化效应的一系列酶促反应通路。研究发现柴胡加龙骨牡蛎汤可通过调控丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(ERK)、雌激素受体 β (ER β)/脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸蛋白激酶受体B(TrkB)/5-羟色胺2A受体(5-HT_{2A})、ER α /磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)/ γ -氨基丁酸(GABA)等相关信号通路改善PMS。

1.2.1 MEK/ERK MEK/ERK信号通路是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)最重要的通路之一,广泛参与调控细胞的增殖、分化、凋亡和信号转导^[12]。徐

元萍等^[13]将24只鼠龄11~15个月的雌性SD大鼠随机分为3组,于第2天开始给药,柴胡加龙骨牡蛎汤(CLM)组ig给予柴胡加龙骨牡蛎汤 $18.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,柴胡加龙骨牡蛎汤+MEK激酶抑制剂(CLM-PD)组ig给予汤药及 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 帕博西利布,对照组ig等量氯化钠溶液,连续7d。结果,与对照组相比,另2组血清 E_2 水平及脑垂体MEK与ERK1蛋白表达水平均明显增高,CLM组脑垂体单胺类神经递质多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)水平均明显增加;与CLM组相比,CLM-PD组脑垂体DA、5-HT和NE水平及MEK与ERK1蛋白表达水平均显著降低,说明柴胡加龙骨牡蛎汤可提高更年期大鼠雌激素水平,激活脑垂体内MEK/ERK信号通路,升高单胺类神经递质水平。

1.2.2 ER β /BDNF/TrkB/5-HT $_{2A}$ 围绝经期女性雌激素内环境稳态失调,可抑制大脑内ER β 信号转导的激活,进而对BDNF/TrkB/5-HT $_{2A}$ 的信号转导以及突触可塑性产生影响,使围绝经期女性容易发生情绪障碍^[14]。闫金铭^[15]以4-乙烯基环己烯二环氧化合物(VCD)ip制备围绝经期动物模型,56日龄ICR小鼠以 $160\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $0.05\text{ mL}\cdot 10\text{ g}^{-1}$ 的剂量、每周5d的频率ip VCD 20d,空白组ip同体积的芝麻油,并分别在注射的第20、35、52天通过高架十字迷宫及悬尾实验进行焦虑和抑郁行为检测,计算子宫及卵巢系数,以HE染色方式观察卵巢形态和闭锁卵泡数目,同时检测血清卵泡刺激素(FSH)、 E_2 和CORT水平,根据检测结果可判定注射VCD的第35天进入围绝经期,第52天则已进入绝经期。后将100只小鼠随机分为5组,以VCD联合跑步机睡眠剥夺制备围绝经期睡眠剥夺模型,注射VCD前14d联合跑步机睡眠剥夺则为非围绝经期睡眠剥夺模型,VCD组、非围绝经期睡眠剥夺组和围绝经期睡眠剥夺组于注射VCD 35d以 $0.2\text{ mL}\cdot 10\text{ g}^{-1}$ 的剂量用CMC溶液ig,柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位组以 $48\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 混悬液ig给药, E_2 组以 $0.13\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ E_2 混悬液ig,连续14d。结果发现围绝经期睡眠剥夺使绝经前小鼠的卵巢萎缩及结构破坏更加严重,闭锁卵泡数目增加,并使血清 E_2 水平更低,加重焦虑和抑郁样行为,而柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位可逆转动物的焦虑和抑郁样行为,其机制可能是通过上调 E_2 水平、减轻卵巢损伤、影响海马ER β /BDNF/TrkB/5-HT $_{2A}$ 信号通路实现的。

1.2.3 ER α /PI3K/Akt/GABA PI3K/Akt信号通路是调节神经生长、神经元增殖、凋亡的关键信号通

路,其参与中枢神经系统的生理过程受到广泛研究^[16]。王琪^[17]在课题组研究的基础上,首先将8周龄ICR小鼠随机分为4组:VCD组,柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位组以及 E_2 组均ip VCD、空白组ip芝麻油,于注射的第35天柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位组、 E_2 组ig给药剂量 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,空白组ig同体积1%CMC,连续给药14d,于注射的第49天通过实验动物监测系统检测,发现围绝经期小鼠24h的静息-活动节律异常,睡眠时间明显减少,且睡眠呈现片段化,柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位可显著增加其睡眠时间,改善其片段化睡眠。又将小鼠随机分成5组,围绝经期睡眠模型制备方法同上,柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位组(ig、 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、LY294002组(ip、 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位+LY294002组(分别ig柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,ip $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LY294002溶液)、VCD组(ig给予同体积1%CMC),连续给药14d。结果表明围绝经期睡眠剥夺小鼠比单纯围绝经期小鼠卵巢闭锁细胞数量更多,卵巢系数、血清中GABA和 E_2 水平以及下丘脑ER α 、PI3K、Akt和GABA蛋白表达更低,柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位可逆转以上指标的变化,其作用可被PI3K的抑制剂LY294002阻断,说明柴胡加龙骨牡蛎汤可能通过调节ER α /PI3K/Akt/GABA信号通路,提升围绝经期小鼠睡眠质量。

1.3 调节ER α 的O-GlcNAc修饰

围绝经期女性不仅会出现雌激素水平的波动,雌激素受体(ER)网络也会随之产生变化,O-GlcNAc是在细胞核和细胞质蛋白上发现的常见修饰,可修饰ER,调节ER的水平及其敏感性^[18]。张丽欣^[19]在课题组研究的基础上于VCD组和对照组小鼠分别注射VCD或芝麻油的第20、35、52、63天对其进行皮层脑电和肌电监测及Western blotting检测,结果发现绝经过渡期小鼠全天、日间和夜间的觉醒时间延长,非快速眼球运动(NREM)睡眠和快速眼球运动(REM)睡眠时间缩短,REM睡眠发生次数减少,说明其睡眠质量下降;绝经期小鼠觉醒、NREM和REM睡眠的发生次数显著增加,发生的平均持续时间显著减少,且睡眠-觉醒的昼夜节律变化不明显,说明其出现片段化睡眠;绝经过渡期小鼠下丘脑ER α 、O-GlcNAc转移酶(OGT)、O-GlcNAc蛋白表达均降低,绝经期小鼠下丘脑ER α 、OGT蛋白表达降低,O-GlcNAc蛋白表达不稳定。后又将8周龄ICR小鼠随机分为4组,于注射VCD或芝麻油

的第35天,对照组、VCD组、柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位组和E₂组分别ig给药,剂量0.3 mg·kg⁻¹,于给药第1、2、3、4周时进行皮层脑电和肌电监测,结果发现与对照组相比,VCD组小鼠第1周的觉醒总时间出现平均持续时间延长,NREM、REM睡眠时间缩短,REM睡眠发生次数降低,说明第1周睡眠质量最差,柴胡加龙骨牡蛎汤70%醇提部位组和E₂组可逆转这些变化;给药1周后,与对照组比较,VCD组下丘脑中ER α 、OGT、O-GlcNAc蛋白表达均降低,ER α 和O-GlcNAc蛋白相互作用程度降低,且下丘脑腹外侧视前区(VLPO)和室旁核(PVN)脑区的ER α 、O-GlcNAc蛋白表达均有降低,柴胡加龙骨牡蛎汤和E₂可逆转以上变化,说明柴胡加龙骨牡蛎汤可通过调控ER α 的O-GlcNAc修饰使绝经过渡期小鼠的睡眠质量得到改善。

2 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗PMS的临床应用

柴胡加龙骨牡蛎汤可有效缓解围绝经期睡眠及情绪诸症,改善神经内分泌,还在一定程度上减轻炎症反应。临床可根据围绝经期患者的不同体质、症状,以柴胡加龙骨牡蛎汤为基础方进行加减化裁,使疗效更加显著。

2.1 调理睡眠及情绪诸症

随着人类寿命的延长,受PMS困扰的女性人数渐多,其临床症状复杂,其中失眠、抑郁、焦虑等神经系统症状的发生率高达58%^[20],柴胡加龙骨牡蛎汤可明显改善各种症状,提高围绝经期女性的生活质量。

121例肝郁型更年期睡眠障碍患者被分为2组,对照组61例口服艾司唑仑片(每次2 mg、每天1次,睡前半小时服),治疗组口服柴胡加龙骨牡蛎汤加减(柴胡、黄芩、茯苓、清半夏、栀子、郁金各10 g,生龙骨、牡蛎、生赭石各30 g,桂枝、生姜各5 g,生白芍、生地黄各15 g,生大黄、党参各6 g,大枣5枚,随症加减),连续服用14 d后发现治疗组临床总有效率、睡眠时间、匹兹堡睡眠(PSQI)评分以及中医证候积分(包括失眠、头痛、心烦易怒以及胸闷胁痛症状的)改善情况均优于对照组,且不良反应率低于对照组,两组差异均有统计学意义($P < 0.05$)^[21]。

李玉舸^[22]将96例围绝经期失眠患者随机分为2组,中药组予以柴胡加龙骨牡蛎汤加减(柴胡、大枣、党参各15 g,半夏、黄芩、生大黄、干姜各10 g,茯苓24 g,桂枝12 g,龙骨、牡蛎各30 g,炙甘草9 g,随症加减)口服治疗,化学药组给予艾司唑仑(每次1 mg、每天1次)睡前口服,连续治疗9 d,中药组

PSQI评分、焦虑评估量表(CAD-7)、失眠情况、改良Kupperman评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分及健康状况调查简表(SF-36)评分均有明显改善,且各项指标均优于化学药组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

王静芳等^[23]收集60例围绝经期失眠患者按1:1随机分为2组,对照组口服艾司唑仑片(每次1 mg、每天1次,睡前半小时服),观察组在对照组基础上加服柴胡加龙骨牡蛎汤加减方(柴胡、合欢皮、郁金、夜交藤各15 g,龙骨、牡蛎各30 g,菟丝子、山药、酸枣仁各20 g,桂枝、茯苓各10 g,川芎9 g,甘草6 g),均连服8周。结果显示观察组PSQI评分、Kuppennan评分、HAMD评分、HAMA评分及血清黄体生成素(LH)、FSH、E₂水平改善情况和临床疗效均优于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 改善神经内分泌

围绝经期女性由于卵巢功能衰退,常引起HPO轴、HPA轴功能紊乱,从而影响脑内神经递质的合成、代谢等,使交感神经系统功能失调,对围绝经期女性的情绪和行为产生消极影响^[24],柴胡加龙骨牡蛎汤可改善其神经内分泌功能。

潘雪等^[25]收集130例肝气郁滞型更年期失眠患者并将其随机分为2组(各65例),对照组口服艾司唑仑片(每次2 mg、每天1次、睡前服用),观察组在对照组基础上同时口服柴胡加龙骨牡蛎汤加减方(柴胡、香附、陈皮、茯神各12 g,青皮、枳实、郁金、白芍各10 g,生龙骨、生牡蛎各30 g,远志、甘草各6 g,随症加减。水煎收汁200 mL,每日1剂,早晚分服),疗程均为6周。结果显示观察组总有效率高于对照组,PSQI评分、中医证候积分及血清CORT、P物质、FSH水平均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

林禹舜等^[26]选择60例围绝经期抑郁症患者,随机分为2组(各30例),对照组口服盐酸帕罗西汀(每次20 mg、每天1次、晨起服),治疗组在对照组基础上予以柴胡加龙骨牡蛎汤加减方(柴胡、茯苓各25 g,生龙骨、生牡蛎、珍珠母各30 g,黄芩、党参、桂枝、香附、川芎、郁金各15 g,清半夏10 g,生大黄6 g,随症加减。每日1剂,早晚分服),均用药8周,结果显示治疗组总有效率,血清FSH、LH、E₂水平均优于对照组,HAMD评分、抑郁自评量表(SDS)评分于治疗2、4、8周时均低于对照组,Kuppennan评分于治疗2周时优于对照组,两者比较差异均有统

计学意义(HAMD评分、Kuppennan评分 $P < 0.01$,其余均为 $P < 0.05$)。

焦凤娟等^[27]选取114例围绝经期抑郁症患者随机将其分为对照组和治疗组(各57例),对照组口服盐酸文拉法辛缓释胶囊(每天1次,起始剂量75 mg,后调整至225 mg),治疗组在此基础上口服柴胡加龙骨牡蛎汤加减(柴胡12 g,半夏、生大黄各6 g,黄芩、人参、茯苓、桂枝、生姜各4.5 g,生龙骨、生牡蛎各15 g,珍珠母20 g,大枣6枚。水煎取汁300 mL,日1剂,早晚分服),疗程为8周。结果发现治疗组血清激素水平(LH、FSH、 E_2),血清神经递质水平[5-HT、NE、DA、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、肾上腺皮质激素(ACTH)、CORT],PSQI评分、HAMD评分、WHOQOL-BREF评分、Kupperman评分改善情况及临床总有效率均优于对照组,不良反应率低于对照组,以上差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 减轻炎症反应

围绝经期雌激素水平的下降可导致免疫细胞活化,从而导致外周血中促炎细胞因子的增加,这些外周细胞因子可通过各种途径直接或间接到达大脑,损害神经元细胞^[28],柴胡加龙骨牡蛎汤可明显减轻炎症反应。

谢雅贞^[29]将60例围绝经期肝郁失眠患者按1:1比例随机分为2组,治疗组口服柴胡加龙骨牡蛎汤加减(柴胡、黄芩、桂枝各10 g,陈皮、党参、白芍、远志各15 g,煅龙骨、煅牡蛎、酸枣仁、夜交藤各30 g,随症加减),对照组睡前口服艾司唑仑(每次1 mg,每天1次),14 d为1个疗程,连用2个疗程后发现治疗组中医证候积分、Kupperman评分、焦虑自评量表(SAS)评分、SDS评分、PSQI评分,血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平及临床疗效改善情况均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 结语

3.1 研究现状

近年来,随着经济社会以及人口老龄化的发展,围绝经期综合症的发病率逐年上升,其临床症状复杂,涉及人体多个系统功能的失调,不仅给患者带来躯体及精神心理上的不适、降低生活质量,远期还会增加代谢综合征、心血管疾病、骨质疏松症等疾病的风险^[30]。中医理论认为绝经前后,肾气渐衰,天癸渐竭,直至“地道不通”,围绝经期女性体内几十年的气机升降规律被打破,瘀、痰、火等病邪难以再借月经之机排出,导致枢机不利,诸症蜂起。

柴胡加龙骨牡蛎汤可和解枢机、通阳泄热、镇惊安神、燮理阴阳,可解围绝经期寒热错杂、虚实并见之症^[31],临床治疗效如桴鼓,且不良反应少。现代药理学研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤可通过调节HPO轴激素水平节律平衡及HPA轴紊乱,增加MT含量;调控MEK/ERK通路,提高 E_2 及单胺类神经递质水平;调控ER β /BDNF/TrkB/5-HT_{2A}、ER α /PI3K/Akt/GABA通路,改善激素水平,减轻卵巢损伤;调节ER α 的O-GlcNAc修饰等,明显提升围绝经期睡眠质量,缓解焦虑、抑郁情绪。临床研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗PMS效果颇佳,可显著改善围绝经期失眠、焦虑、抑郁诸症;中医证候积分、Kupperman评分、PSQI评分、情绪相关量表评分(如HAMA、HAMD、CAD-7、SDS、SAS)、SF-36、WHOQOL-BREF评分及血清性激素、神经递质、炎症因子水平等,调节神经内分泌及免疫,提升围绝经期女性的生活质量。

3.2 研究的局限性

目前对于柴胡加龙骨牡蛎汤治疗PMS的药理及临床研究虽已取得一定成果,然而基础研究及药理研究数量不多,作用机制尚不完全明确,且多局限于围绝经期睡眠及焦虑、抑郁情绪方面,对于围绝经期主症潮热尚缺乏相关研究,且围绝经期动物模型尚不能完全贴合临床实际,作用机制研究不够深入,多系统的联合研究较少,有关PMS相关发病机制,如免疫功能变化、自由基、血管舒缩因子、细胞凋亡等方面的^[32]研究仍然匮乏。

临床研究方面,有关柴胡加龙骨牡蛎汤联合其他疗法治疗PMS的临床报道较多,柴胡加龙骨牡蛎汤单独治疗PMS的临床研究数量相对较少,且缺乏大样本、多中心的临床随机对照试验,多停留在改善临床症状及神经内分泌层次,研究深度不够,相关临床机制研究较少,且有很多临床研究未对绝经过渡期、围绝经期和绝经后期进行区分、病例纳入与排除标准不够严谨、疗效评判说服力不足、不良反应研究及随访涉及较少等问题,导致其临床疗效缺乏足够的依据。

3.3 未来展望

未来需加强柴胡加龙骨牡蛎汤的基础研究,深入挖掘其作用机制,研究出更加符合临床实际的动物模型,确立统一的造模标准,扩大围绝经期相关症状的研究范畴,多系统、多靶点、多环节联合研究,拓宽研究思维,如深入到免疫系统、氧化应激、细胞凋亡等,同时努力寻找现代研究与中医经典理

论如“枢机”理论之间的连接点,提高研究的合理性、可靠性与科学性。

未来的临床研究除应扩大样本量,增加双盲、前瞻性、多中心临床试验的数量外,还应充分利用蛋白组学及代谢组学等技术提高研究深度,还应注意患者的年龄划分,探寻不同年龄阶段女性的生理、病理特点及变化,从顶层设计方面加以提高,设计更加严谨的试验方案,探寻更加合理、精确的疗效判断标准,最终提高柴胡加龙骨牡蛎汤治疗PMS的临床有效性、安全性,以高质量证据证实中医药疗法的优势与实用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张金朋,潘祥宾,潘立民,等. 古代经典名方柴胡加龙骨牡蛎汤的历史沿革及临床应用[J]. 中医药学报, 2023, 51(8): 84-90.
Zhang J P, Pan X B, Pan L M, et al. The historical development and clinical application of the ancient classic recipe Chaihu Longgu Muli Decoction [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2023, 51(8): 84-90.
- [2] 张新雨,黄娜娜,孙凯滨,等. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压作用网络与机制预测[J]. 中草药, 2019, 50(21): 5162-5169.
Zhang X Y, Huang N N, Sun K B, et al. Efficacy network and mechanism prediction of Chaihu Longgu Muli Decoction in treatment of essential hypertension [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(21): 5162-5169.
- [3] 徐海玉,司国民. 柴胡加龙骨牡蛎汤的应用规律分析[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(11): 39-46.
Xu H Y, Si G M. Analysis of application rules of Chaihu Longgu Muli Decoction [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2022, 38(11): 39-46.
- [4] 刘宗雳,孔凤娟,潘赐明,等. 基于CiteSpace的柴胡加龙骨牡蛎汤可视化分析[J]. 中医临床研究, 2023, 15(1): 88-94.
Liu Z L, Kong F J, Pan C M, et al. Visualization analysis of Chaihu Longgu Muli Decoction based on CiteSpace [J]. Clin Res of Chin Med, 2023, 15(1): 88-94.
- [5] 王晓轶,黄立师,杨东见,等. 围绝经期综合征相关症状及中医证型分布规律研究[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(1): 35-38, 45.
Wang X Y, Huang L S, Yang D J, et al. Study on related symptoms of perimenopausal syndrome and distribution of TCM syndromes [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2023, 57(1): 35-38, 45.
- [6] 吕琪. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗围绝经期综合征的系统评价与Meta分析[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
Lv Q. Systematic review and meta-analysis of Chaihu Longgu Muli Decoction in the treatment of perimenopausal syndrome [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2020.
- [7] 王嘉昀,高祖,高琳,等. 经方柴胡加龙骨牡蛎汤的研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 29-36.
Wang J Y, Gao Z, Gao L, et al. Research progress and quality marker prediction analysis of Chaihu Longgu Muli Decoction in Jingfang [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(4): 29-36.
- [8] 杨金飞. 中西医结合治疗围绝经期综合征的研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(2): 51-54.
Yang J F. Research progress of perimenopausal syndrome treated by integrated Chinese and Western medicine [J]. Electronic J Pract Gynecol Endocrinol, 2022, 9(2): 51-54.
- [9] 杜纳纳,于爽,黄莉莉. 柴胡加龙骨牡蛎汤改善围绝经期雌性小鼠睡眠的有效部位研究[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(5): 556-559.
Du N N, Yu S, Huang L L. Study on effective parts of Chaihu Longgu Muli Decoction to improve sleep in perimenopausal female mice [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2014, 25(5): 556-559.
- [10] 黄莉莉,耿一玄,杜纳纳. 柴胡加龙骨牡蛎汤改善围绝经期睡眠质量的机制[J]. 中国药物依赖性杂志, 2017, 26(5): 345-348, 355.
Huang L L, Geng Y X, Du N N. Effect of Chaihu Longgu Muli Decoction on sleep quality during perimenopause [J]. Chin J Drug Depend, 2017, 26(5): 345-348, 355.
- [11] 黄莉莉,闫金铭,王艳艳,等. 去卵巢或联合睡眠剥夺对雌性小鼠焦虑行为的影响及柴胡加龙骨牡蛎汤的干预[J]. 中国药物依赖性杂志, 2019, 28(6): 432-435.
Huang L L, Yan J M, Wang Y Y, et al. Effect of ovariectomy or combined sleep deprivation on anxiety behavior of female mice and intervention of Chaihu Longgu Muli Decoction [J]. Chin J Drug Depend, 2019, 28(6): 432-435.
- [12] Huang Y, Zhen Y, Chen Y, et al. Unraveling the interplay between RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway and autophagy in cancer: From molecular mechanisms to targeted therapy [J]. Biochem Pharmacol, 2023, doi: 10.1016/j.bcp.2023.115842.
- [13] 徐元萍,蒋环玲,王勇,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对更年期大鼠雌二醇和单胺类神经递质水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(14): 3325-3327.
Xu Y P, Jiang H L, Wang Y, et al. Effect of Chaihu Longgu Muli Decoction on estradiol and monoamine

- neurotransmitter levels in menopausal rats [J]. *Matern Child Health Care China*, 2019, 34(14): 3325-3327.
- [14] Chhibber A, Woody S K, Rumi M A K, et al. Estrogen receptor β deficiency impairs BDNF - 5-HT_{2A} signaling in the hippocampus of female brain: A possible mechanism for menopausal depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 82: 107-116.
- [15] 闫金铭. 柴胡加龙骨牡蛎汤改善围绝经期睡眠剥夺小鼠焦虑样和抑郁样行为的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- Yan J M. A study on the improvement of anxiety-like and depression-like behavior in perimenopausal sleep deprived mice by Chaihu Longgu Muli Decoction [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2020.
- [16] Long H Z, Cheng Y, Zhou Z W, et al. PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648636.
- [17] 王琪. 柴胡加龙骨牡蛎汤改善围绝经期睡眠剥夺小鼠睡眠机制的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- Wang Q. Study on the mechanism of Chaihu Longgu Muli Decoction to improve sleep in perimenopausal sleep deprived mice [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2021.
- [18] Özcan S, Andrali S S, Cantrell J E L. Modulation of transcription factor function by *O*-GlcNAc modification [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(5/6): 353-364.
- [19] 张丽欣. 基于ER α 的*O*-GlcNAc修饰探讨柴胡加龙骨牡蛎汤改善绝经过渡期小鼠的睡眠作用 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- Zhang L X. Effect of Chaihu Longgu Muli Decoction on sleep improvement in menopausal transition mice based on *O*-GlcNAc modification of ER α [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2023.
- [20] Chen W, Chen M, Tang H, et al. Advances in diagnosis and treatment of perimenopausal syndrome [J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220754.
- [21] 沈晓英, 陈菊华, 张力. 柴胡龙骨牡蛎汤加减治疗肝郁型更年期睡眠障碍临床观察 [J]. *光明中医*, 2021, 36(6): 878-880.
- Shen X Y, Chen J H, Zhang L. Clinical observation of Chaihu Longgu Muli Decoction in the treatment of sleep disorder of liver-depression menopause [J]. *Guangming Tradit Chin Med*, 2021, 36(6): 878-880.
- [22] 李玉舸. 柴胡龙骨牡蛎汤加减治疗围绝经期失眠的临床研究 [J]. *医学食疗与健康*, 2022, 20(15): 33-35, 193.
- Li Y G. Clinical study on the treatment of insomnia in perimenopausal patients with Chaihu Longgu Muli Decoction [J]. *Med Diet Health*, 2022, 20(15): 33-35, 193.
- [23] 王静芳, 王东红. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减对围绝经期失眠患者睡眠质量、负性情绪及内分泌激素的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(13): 1842-1845.
- Wang J F, Wang D H. Effects of Chaihu Longgu Muli Decoction on sleep quality, negative mood and endocrine hormone in perimenopausal insomnia patients [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2022, 31(13): 1842-1845.
- [24] Han Y, Gu S, Li Y, et al. Neuroendocrine pathogenesis of perimenopausal depression [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1162501.
- [25] 潘雪, 孙婷, 杨金丹, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗肝气郁滞型更年期失眠的效果观察 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2022, 6(4): 95-98.
- Pan X, Sun T, Yang J D, et al. Effect of Chaihu Longgu Muli Decoction in treating menopause insomnia with liver qi depression [J]. *J Mod Med Health Res*, 2022, 6(4): 95-98.
- [26] 林禹舜, 王丽彦, 张兆元. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合帕罗西汀治疗围绝经期抑郁症的临床疗效观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7): 3330-3333.
- Lin Y S, Wang L Y, Zhang Z Y. Clinical efficacy of Chaihu Longgu Muli Decoction combined with paroxetine in the treatment of perimenopausal depression [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2019, 34(7): 3330-3333.
- [27] 焦凤娟, 金凯. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗围绝经期抑郁症临床研究 [J]. *河南中医*, 2024, 44(1): 13-17.
- Jiao F J, Jin K. Clinical study on treatment of perimenopausal depression with Chaihu Longgu Muli Decoction [J]. *Henan Chin Med*, 2024, 44(1): 13-17.
- [28] Liang G, Kow A S F, Yusof R, et al. Menopause-associated depression: Impact of oxidative stress and neuroinflammation on the central nervous system-a review [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(1): 184.
- [29] 谢雅贞. 柴胡桂枝龙骨牡蛎汤加减治疗围绝经期肝郁型失眠30例临床观察 [J]. *中国民族民间医药*, 2022, 31(24): 114-118.
- Xie Y Z. Clinical observation of 30 cases of hepatic depression insomnia treated by Chaihu Guizhi Longgu Oyster Decoction in perimenopausal period [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*, 2022, 31(24): 114-118.
- [30] Erdélyi A, Pálfi E, Túú L, et al. The importance of nutrition in menopause and perimenopause: A review [J]. *Nutrients*, 2023, 16(1): 27.
- [31] 贾凤, 丛慧芳, 赵锐, 等. 丛慧芳教授从"枢机理论"论治经断前后诸证 [J]. *吉林中医药*, 2016, 36(3):

237-239.

Jia F, Cong H F, Zhao R, et al. Professor Cong Huifang discusses the syndrome before and after menstruation from the "Cardinal Theory" [J]. *Jilin J Chin Med*, 2016, 36(3): 237-239.

[32] 满玉晶, 赵丽妍, 陈月, 等. 围绝经期综合征中西医发病

机制探究 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(13): 138-139.

Man Y J, Zhao L Y, Chen Y, et al. Study on pathogenesis of perimenopausal syndrome with traditional Chinese medicine and Western medicine [J]. *Chin Med Mod Distan Edu China*, 2011, 9(13): 138-139.

[责任编辑 李红珠]