

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.05.023

❖ 临床医学研究 ❖

# 百合地黄汤加减方治疗围绝经期失眠的疗效及其对性激素的影响

李亚茜<sup>1</sup>, 曹于<sup>1</sup>, 马丽爽<sup>2</sup>, 费飞<sup>3</sup>, 何丹丹<sup>4</sup>, 周洁<sup>4</sup>, 苏玉梅<sup>5</sup>

(1. 北京中西医结合医院治未病科, 北京 100039; 2. 中国中医科学院眼科医院妇科; 3. 北京市石景山区妇幼保健院中医科, 北京 100040; 4. 北京妇产医院, 北京 100026; 5. 北京市石景山五里坨街道社区卫生服务中心, 北京 100043)

**【摘要】目的:** 探究百合地黄汤加减方治疗围绝经期失眠的疗效及对性激素的影响。**方法:** 选取 122 例围绝经期失眠患者为研究对象, 依据治疗方式不同分为对照组和观察组, 每组各 56 例。对照组患者口服艾司唑仑治疗; 观察组患者口服百合地黄汤加减方治疗, 疗程均为 1 个月。比较两组临床总有效率、睡眠质量[匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分]、更年期症状[Kupperman 量表评分]、中医证候积分、血清性激素[雌二醇(E<sub>2</sub>)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)]水平。**结果:** 治疗后, 观察组患者 PSQI 评分、Kupperman 量表评分、中医证候积分及血清 FSH 水平均低于对照组( $P < 0.05$ ); 两组血清 E<sub>2</sub> 和 LH 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组患者血清 FSH 水平更低( $P < 0.05$ )。观察组治疗总有效率高于对照组(91.07% vs. 73.21%,  $P < 0.05$ )。**结论:** 百合地黄汤加减方可明显改善围绝经期失眠患者睡眠质量及围绝经期相关症状, 调节性激素水平。

**【关键词】** 围绝经期; 失眠; 百合地黄汤; 艾司唑仑; 性激素

**【中图分类号】** R289 **【文献标志码】** A

## Effect of Baihe Dihuang Decoction in the treatment of perimenopausal insomnia and its effect on sex hormones

LI Ya-qian<sup>1</sup>, CAO Yu<sup>1</sup>, MA Li-shuang<sup>2</sup>, FEI Fei<sup>3</sup>, HE Dan-dan<sup>4</sup>, ZHOU Jie<sup>4</sup>, SU Yu-mei<sup>5</sup>

(1. Department of Preventive Treatment of Disease, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039; 2. Department of Gynecology, Eye Hospital Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Shijingshan District Maternal and Child Health Hospital, Beijing 100040; 4. Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Beijing 100026; 5. Beijing Shijingshan Wulitu Street Community Health Service Center, Beijing 100043, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the efficacy of Baihe Dihuang Decoction in the treatment of perimenopausal insomnia and its effect on sex hormones. **Methods:** 122 patients with perimenopausal insomnia were divided into control group and observation group according to different treatment methods, 56 cases in each group. The control group was treated with estazolam orally, and the observation group was treated with Baihe Dihuang Decoction. Continuous medication for 1 months. The total clinical effective rate, Sleep quality [Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)], menopausal symptoms [Kupperman Scale], TCM syndrome score and serum sex hormones [estradiol (E<sub>2</sub>), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH)] levels were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the levels of PSQI score, Kupperman scale score, TCM syndrome score and serum FSH in observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the levels of serum E<sub>2</sub> and LH between the two groups ( $P > 0.05$ ). The observation group had lower serum FSH levels ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (91.07% vs. 73.21%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Baihe Dihuang Decoction can improve the sleep quality and perimenopausal symptoms of perimenopausal insomnia patients, regulate the expression of sex hormones.

**【Key words】** Perimenopausal period; Insomnia; Baihe Dihuang Decoction; Estazolam; Sex hormones

围绝经期系指从女性卵巢功能开始衰退起至绝经后 1 年止, 期间女性由于性激素水平的改变常出

**基金项目:** 北京中西医结合医院院级课题(zzykt202301; ZXY202407); 北京市中医妇幼名医传承工作室建设项目(2022-FYGZS-3); 第 7 批全国老中医药专家学术经验继承项目[国中医药人教函(2022)76 号]

**作者简介:** 李亚茜(1983 -), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: 124553694@qq.com

**通讯作者:** 曹于。E-mail: howgreenbreeze@126.com

现潮热多汗、腰膝酸软、情绪不稳定等躯体症状及神经精神症状<sup>[1]</sup>。失眠即为常见围绝经期症状之一,发生率高达40%~60%,可进一步加重其他症状,对女性健康及生活质量造成了极大负面影响<sup>[2]</sup>。艾司唑仑可通过强化中枢神经内的 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体来调节边缘系统功能,从而发挥较好的抗焦虑及镇静催眠作用<sup>[3]</sup>。但部分患者的擅自增减药量行为将加重症状。另外,该药长期应用也有药物依赖性、戒断综合征及不良反应等风险<sup>[4]</sup>。中医将围绝经期失眠归为“绝经前后诸症”“不寐”,在其治疗中具有独特优势<sup>[5]</sup>。临床发现,心肾阴虚、肝郁内热是本病进展的关键<sup>[6]</sup>。本研究在养阴清热经典方百合地黄汤的基础上加减形成新方,通过设计随机对照实验,探究其治疗围绝经期失眠的疗效及对性激素的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2023年1月至2024年6月北京中西医结合医院诊治的112例伴失眠围绝经期患者为研究对象,依据治疗方式不同分为对照组和观察组,每组各56例。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。纳入标准:(1)符合中医(绝经前后诸症,心肾不交型)<sup>[7]</sup>、西医(围绝经期非器质性失眠)<sup>[8-9]</sup>诊断标准;(2)女性;(3)年龄45~55岁;(4)失眠程度为轻、中度;(5)近1个月内未接受其他治疗。排除标准:(1)有严重脏器功能不全、恶性肿瘤、消化道疾病、恶性心律失常;(2)处于感染性疾病的活动期或传染性疾病;(3)有酒精或药物依赖;(4)有严重原发疾病及严重后续症状;(5)有头部外伤史;(6)有精神疾病或认知障碍;(7)处于妊娠期或哺乳期;(8)对本研究药物存在禁忌。

表1 两组患者一般资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	年龄(岁)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	失眠病程(月)	有工作	受教育年限(年)
观察组(n=56)	50.39±2.95	23.77±3.84	8.83±2.56	36(64.29)	13.57±2.74
对照组(n=56)	49.86±3.04	23.65±3.57	8.71±2.60	34(60.71)	13.49±2.67
$\chi^2$ 值	0.936	0.171	0.041	0.152	0.156
P值	0.351	0.864	0.967	0.696	0.876

### 1.2 方法

对照组给予艾司唑仑片(10 mg,山东信谊制药)治疗:10 mg/次,1次/d,睡前口服。观察组给予百合地黄汤加减方治疗:百合30 g、生地30 g、龟板15 g、酸枣仁15 g、生龙骨30 g、生牡蛎30 g、

知母10 g、黄连6 g、党参15 g、黄芪15 g、炙甘草10 g、炒白术15 g、薏苡仁30 g、郁金10 g、白梅花10 g,采用免煎颗粒剂型,江苏天阴江药业生产,2次/d(早晚饭后30 min),温开水冲服。两组患者均连续治疗1个月。

### 1.3 观察指标

(1)睡眠质量:治疗前及治疗1个月后采用匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)<sup>[10]</sup>评分评估。PSQI中有18个参与评分的自评条目,分为主观睡眠质量、入睡时间等7个成分,每成分计0~3分,总分0~21分,总分越高提示睡眠质量越差。(2)更年期症状:治疗前及治疗1个月后采用改良更年期症状(Kupperman量表)<sup>[11]</sup>评分评估。包含失眠、潮热出汗等13个方面,每方面0~3分,总分0~39分,总分越高提示围绝经期症状越严重(正常:≤6分)。(3)中医证候积分:治疗前及治疗1个月后观察患者月经不调、潮热出汗、怕冷、心烦不寐、五心烦热、心悸多梦、咽干少津、眩晕耳鸣、腰膝酸软等,每项0~3分,总分0~27分,总分越高提示临床症状越严重。(4)血清性激素水平:治疗前及治疗1个月后采集患者空腹静脉血,离心分离血清后采用化学发光免疫法检测卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、黄体生成素(LH)水平。(5)临床疗效<sup>[12]</sup>:治愈为睡眠恢复正常或睡眠(夜间)增加时长≥6 h;显效为3 h≤睡眠增加时长<6 h;有效为失眠有改善,但睡眠增加时长<3 h;无效为未达以上标准。总有效率=(有效+显效+治愈)例数/总例数×100%。(6)不良反应发生情况。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,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[n(%)]表示,组间比较行独立样本 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者睡眠质量、更年期症状及中医证候积分比较

治疗前,PSQI、Kupperman量表评分及中医证候积分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗1个月后,两组患者PSQI、Kupperman量表评分及中医证候积分均下降( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组患者性激素水平比较

治疗前,两组患者血清E<sub>2</sub>、LH、FSH水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗1个月后,观

察组患者血清  $E_2$  水平较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ); LH、FSH 水平较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组 FSH 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。对照组患者治疗

前后  $E_2$ 、LH、FSH 水平均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者睡眠质量、更年期症状及中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	PSQI 评分		t 值	P 值	Kupperman 量表评分		t 值	P 值	中医证候积分		t 值	P 值
	治疗前	治疗 1 个月后			治疗前	治疗 1 个月后			治疗前	治疗 1 个月后		
观察组 (n=56)	15.28 ± 3.30	8.45 ± 2.37	18.029	<0.001	12.96 ± 2.54	6.65 ± 2.07	20.486	<0.001	17.70 ± 4.02	9.36 ± 2.65	18.714	<0.001
对照组 (n=56)	15.17 ± 3.14	9.83 ± 2.88	13.276	<0.001	12.83 ± 2.61	9.04 ± 2.85	10.389	<0.001	17.62 ± 4.11	12.63 ± 2.80	10.808	<0.001
t 值	0.181	2.769			0.267	5.078			0.104	6.347		
P 值	0.857	0.007			0.790	<0.001			0.917	<0.001		

表 3 两组患者性激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mIU/mL)

组别	$E_2$		t 值	P 值	LH		t 值	P 值	FSH		t 值	P 值
	治疗前	治疗 1 个月后			治疗前	治疗 1 个月后			治疗前	治疗 1 个月后		
观察组 (n=56)	33.04 ± 7.35	37.52 ± 6.89	-4.709	<0.001	40.95 ± 4.28	38.45 ± 4.07	4.481	<0.001	52.64 ± 5.33	48.86 ± 5.25	5.347	<0.001
对照组 (n=56)	33.57 ± 7.21	34.82 ± 7.78	-1.248	0.304	40.68 ± 4.32	39.87 ± 4.51	1.373	0.275	52.59 ± 5.74	51.79 ± 5.37	1.078	0.332
t 值	0.385	1.944			0.332	1.749			0.048	2.920		
P 值	0.701	0.054			0.740	0.083			0.962	0.004		

### 2.3 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组 (n=56)	9(16.07)	22(39.29)	20(35.71)	5(8.93)	51(91.07)
对照组 (n=56)	2(3.57)	13(23.21)	26(46.43)	15(26.79)	41(73.21)
$\chi^2$ 值					6.087
P 值					0.014

### 2.4 两组患者不良反应情况比较

两组患者治疗期间均未发生严重药物相关不良反应, 心电图、肝肾功能、凝血等安全性检查均未见明显异常改变。

## 3 讨论

卵巢功能衰竭是绝经的本质, 多种性激素水平明显改变, 引起机体发生一系列精神心理、躯体症状。失眠即为该阶段女性常见精神神经症状表现之一。临床西医通常使用激素或镇静类药物来改善失眠, 但总体疗效欠佳<sup>[13]</sup>。中医认为, 围绝经期女性的肾气渐弱, 天癸渐枯, 冲任渐虚, 月经遂而紊乱直至断绝。而肝为女子先天, 在经历累及肝血的分娩过程之后, 又因乙癸同源, 肝木受肾水涵养不足, 故而肝肾皆现阴虚, 阴虚阳亢则心神不宁, 遂发不寐之症; 另一方面, 该阶段女性肝气亦渐弱, 而肝主泄泻,

泄泻功能下降, 在家庭、工作等多重压力的影响下, 易生七情怫郁, 加重失眠症, 并进一步引起情绪改变, 肝气郁结而化火; 火热反过来煎灼肝肾不足之体, 加剧肝肾阴虚, 形成恶性循环<sup>[14]</sup>。故治疗应以养阴、清热为基本原则。

本研究以《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》<sup>[15]</sup>中百合地黄汤为基础, 化裁加减形成新方, 新方中, 百合、地黄可清心安神、凉血除烦、养阴生津; 龟板可兼补肝肾之阴, 益肾强骨, 滋阴潜阳, 固经止崩; 酸枣仁养心、益胆、补肝, 可宁心安神、敛汗生津; 生龙骨、生牡蛎益阴潜阳安神; 知母上清肺热可泻火、中清胃热可除烦、下滋肾阴可退热润燥; 黄连可清热泻火, 解湿热之毒; 党参、黄芪则主补气, 可兼养血生津、扶正祛邪; 炙甘草、炒白术分主补益、补虚, 可和胃、补脾、益气; 薏苡仁可利水渗湿; 郁金则可清心凉血、行气解郁; 白梅花可清头目, 和胃、清肝而解郁; 诸药合用, 共奏补肾益气、滋阴潜阳、清热凉血、宁心除烦、解郁安神之效。本研究结果显示, 观察组患者临床总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后的 PSQI 评分、Kupperman 量表评分及中医证候积分低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 表明百合地黄汤加减方较艾司唑仑治疗围绝经期失眠可显著提高临床疗效, 改善患者睡眠质量及围绝经期症状。

研究<sup>[16]</sup>发现, 围绝经期失眠与  $E_2$ 、LH、FSH 等性激素水平失衡密切相关。  $E_2$  参与了脂代谢、骨代谢, 并可与血管壁、中枢神经等组织上的 ESR1 相结合, 对血管的舒张收缩功能、多巴胺水平及神经递质

的传导等产生干扰,影响体温调节中枢的正常功能,诱发心悸、出汗、潮热等症状,并影响睡眠和情绪<sup>[17]</sup>。另外,下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO轴)是调节围绝经期女性睡眠的另一关键所在。围绝经期的卵巢功能紊乱,雌激素的表达快速降低,扰乱HPO轴负反馈调节过程,FSH、LH表达出现反馈性提高,失眠遂被诱发。而雌激素水平降低也可引起氧化应激水平异常,睡眠调节蛋白、星形胶质细胞ATP分别出现失活、分泌异常表现,昼夜节律被扰乱<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清E<sub>2</sub>、LH和FSH水平均明显改善( $P < 0.05$ ),且观察组患者血清FSH水平较对照组更低( $P < 0.05$ ),表明百合地黄汤加减方可有效对围绝经期失眠患者的性激素水平进行调节,从而改善失眠症状,这可能得益于该方具有多种活性成分,可从多途径、多靶点发挥调节性激素水平之效<sup>[19-20]</sup>。沈喜萍等<sup>[21]</sup>研究也发现,百合地黄汤可有效调节女性的生殖内分泌系统及免疫系统,进而改善更年期综合征。另有动物研究<sup>[22]</sup>发现,百合地黄汤可明显提高围绝经期抑郁症模型大鼠E<sub>2</sub>水平,减轻HPO亢进状态。王雅静等<sup>[23]</sup>研究也发现,百合地黄汤可通过TLR4/NF- $\kappa$ B/MLCK通路来纠正失眠小鼠脑内机肠内神经递质(5-HT、5-羟色氨酸、GABA等)紊乱,进而治疗失眠、肠道菌群失调之症。

综上,相较于艾司唑仑,百合地黄汤加减方治疗围绝经期失眠的疗效更好,可提升患者睡眠质量,减轻围绝经期相关症状,FSH水平显著改善可能是其提升疗效的作用机制。

#### 参考文献

[1] Ray E, Maybin JA, Harper JC. Perimenopausal women's voices: How does their period at the end of reproductive life affect wellbeing? [J]. *Post Reproductive Health*, 2023, 29(4): 201-221.

[2] Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2017, 55(3): 702-711.

[3] Lou G, Yu Z, Chen L, et al. Trends in prescriptions for insomnia in a province in China between 2015 and 2019 [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2022, 13: 915823.

[4] Wu Q, Wang J, Fan L, et al. Efficacy and safety of auricular acupressure on reduction of estazolam in patients with insomnia: a study protocol for a three-arm, blinded randomized controlled trial [J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2024, 24(1): 367.

[5] 柳琳, 刘松林, 张智华, 等. 梅国强辨治围绝经期综合征经验探析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(10): 1697-1700.

[6] 周滢, 舒承倩, 唐欣, 等. 围绝经期失眠从心肾论治 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(2): 276-277.

[7] 陈景华. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.

[8] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001.

[9] 于传鑫, 李儒芝. 妇科内分泌疾病治疗学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2009.

[10] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. *Psychiatry Research*, 1989, 28(2): 193-213.

[11] Tao M, Shao H, Li C, et al. Correlation between the modified kuperman index and the menopause rating scale in Chinese women [J]. *Patient Preference and Adherence*, 2013, 7: 223-229.

[12] 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.

[13] Mejia-Gomez J, Phung N, Philippopoulos E, et al. The impact of Cannabis use on vasomotor symptoms, mood, insomnia and sexuality in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review [J]. *Climacteric*, 2021, 24(6): 572-576.

[14] 董立华, 谢京红, 孔祥英, 等. 基于心肾不交辨治围绝经期综合征失眠伴抑郁焦虑 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(10): 1756-1758.

[15] 孙洪生, 严季澜. 《金匱要略》不寐病证述要 [J]. *时珍国医国药*, 2005, 16(3): 182-183.

[16] 左宏玲, 邓燕, 王艳芳, 等. 低剂量与标准剂量结合雌激素联合不同孕激素应用对围绝经期综合征患者骨密度的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(4): 243-247.

[17] Sowers MF, Zheng H, Kravitz HM, et al. Sex steroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh Sleep Quality Index [J]. *Sleep*, 2008, 31(10): 1339-1349.

[18] Morris G, Stubbs B, Köhler CA, et al. The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: Focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis [J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2018, 41: 255-265.

[19] 秦国玉, 曲夷, 张浩, 等. 百合地黄汤药理作用研究进展 [J]. *山东中医杂志*, 2023, 42(3): 299-303.

[20] 丁腾, 孙宇宏, 杜霞, 等. 经典名方百合地黄汤的化学成分与网络药理学研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(8): 1848-1856.

[21] 沈喜萍, 杨明丽, 姜婕. 雌激素联合百合地黄汤对更年期综合征妇女生殖内分泌及免疫系统的调节作用 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(5): 591-593.

[22] 陈思源, 蔡娜, 赵洪庆, 等. 加味百合地黄汤对围绝经期抑郁症模型大鼠HPO轴和雌激素受体表达的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(3): 343-349.

[23] 王雅静, 杨伟丽, 刘艳蕊, 等. 基于TLR4/NF- $\kappa$ B/MLCK通路探讨百合地黄汤治疗失眠伴肠道菌群失调小鼠的机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(5): 681-693.

(收稿日期: 2024-11-27

修回日期: 2025-02-09)