

滋水补肝汤治疗围绝经期肝肾亏虚型失眠的临床疗效

米秀娟¹, 方俊南², 余鑫源¹, 罗招亮¹, 唐军¹, 陈静^{1*}

(1. 重庆市中医院, 重庆 400021;

2. 福建省漳州市中医院, 福建漳州 363099)

[摘要] 目的:观察滋水补肝汤治疗围绝经期肝肾亏虚型失眠的有效性及安全性。方法:采用随机、双盲、安慰剂对照试验方法,将重庆市中医院脑病科门诊收治的72例围绝经期肝肾亏虚型失眠患者按1:1比例随机分为观察组及对照组,分别给予滋水补肝汤和安慰剂治疗,疗程3周。观察治疗前后两组患者的主观睡眠情况,采用匹茨堡睡眠质量指数(PSQI)减分率进行失眠疗效评价,并观察两组患者治疗前后的围绝经期症状改良Kupperman评分、中医证候评分、焦虑自评量表(SAS)评分、抑郁自评量表(SDS)评分变化情况,以及安全性和不良反应发生情况。结果:观察组失眠总有效率为85.3%(29/34),对照组为17.6%(6/34),观察组总有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($Z=-5.582, P<0.01$);与本组治疗前比较,两组患者PSQI评分、改良Kupperman评分、中医证候积分、SAS评分较治疗前均有所改善($P<0.05, P<0.01$),且观察组明显优于对照组($P<0.05, P<0.01$)。两组治疗前后安全性指标差异无统计学意义,均未见明显不良反应。结论:滋水补肝汤可提高患者主观睡眠质量,减轻围绝经期症状,改善焦虑及抑郁情绪,对围绝经期肝肾亏虚型失眠具有较好的临床疗效,且安全性良好。

[关键词] 滋水补肝汤;失眠;围绝经期;随机对照临床试验;补肝汤;六味地黄丸

[中图分类号] R242;R2-031;R969.4;R256.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)16-0116-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221696

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220620.1753.009.html>

[网络出版日期] 2022-06-22 11:45

Clinical Efficacy of Zishui Bagan Decoction on Perimenopausal Insomnia Patients with Liver-kidney Deficiency

MI Xiujuan¹, FANG Junnan², YU Xinyuan¹, LUO Zhaoliang¹, TANG Jun¹, CHEN Jing^{1*}

(1. Chongqing Traditional Chinese Medicine (TCM) Hospital, Chongqing 400021, China;

2. Zhangzhou TCM Hospital, Zhangzhou 363099, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy of Zishui Bagan decoction on perimenopausal insomnia of liver-kidney deficiency type and the safety. **Method:** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was designed. To be specific, 72 patients of perimenopausal insomnia with Liver-kidney deficiency were randomized into the treatment group and the control group at the ratio of 1:1 and they were respectively treated with Zishui Bagan decoction and placebo for 3 weeks. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI), modified Kupperman index, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, self-rating anxiety scale (SAS) score, and self-rating depression scale (SDS) score, were compared before and after treatment to determine the clinical efficacy, with adverse effects recorded. **Result:** The total effective rate for insomnia was 85.3% (29/34) in treatment group and 17.6% (6/34) in control group ($Z=-5.582, P<0.01$). After treatment, PSQI score, modified Kupperman index, TCM syndrome score, and SAS score were improved in both groups ($P<0.05, P<0.01$),

[收稿日期] 2022-04-04

[基金项目] 重庆市科技局科研机构绩效激励引导专项(cstc2019jxj1130016);重庆市中医院名老中医药专家传承工作室建设项目(cqzyymzygz-017)

[第一作者] 米秀娟,博士,副主任医师,从事神经内科临床工作,E-mail:457992994@qq.com

[通信作者] *陈静,副主任医师,从事失眠的中医药研究,E-mail:chenjing_czy@163.com

particularly the treatment group which showed significant difference from the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). The safety indicators were insignificantly different between two groups before and after treatment. No related adverse effects were reported in both groups during the treatment. **Conclusion:** Zishui Bugan decoction can improve the sleep quality and alleviate the menopausal symptoms, such as depression and anxiety, which shows ideal efficacy and safety for the perimenopausal insomnia with liver-kidney deficiency type.

[Keywords] Zishui Bugan decoction; insomnia; perimenopause; randomized controlled clinical trial; Bugantang; Liuwei Dihuangwan

围绝经期是指女性卵巢功能减退至绝经后1年内的时期,在此期临床症状多样,其中以失眠尤为突出^[1-2]。针对这一现状,西医治疗多采用镇静催眠药和激素替代疗法,但两者均具有严格的适应证、禁忌证,长期使用存在一定的潜在风险^[3-4]。围绝经期失眠在历代医籍中并没有记载,根据其症状将之归属于“绝经前后诸证”和“不寐”范畴。中医药从整体出发,辨证论治,具有不良反应小、疗效明显、作用持久的优点,在治疗围绝经期失眠中发挥着重要优势^[5-7]。本课题组前期总结了对治疗围绝经期失眠的主要经验,以强调肝肾同补为原则自拟形成了滋水补肝汤,临床运用收效显著^[8]。本研究拟进一步观察滋水补肝汤治疗围绝经期肝肾亏虚型失眠的临床有效性和安全性。

1 研究资料

1.1 研究对象 研究纳入2020年1月至2021年2月于重庆市中医院脑病科门诊就诊的围绝经期肝肾亏虚型失眠患者72例。本研究经过中国临床试验注册中心注册,注册号ChiCTR2100046155;通过重庆市中医院伦理联合批准,批件号2020-ky-20。

1.2 西医诊断标准 围绝经期诊断参照第9版《妇产科学》^[9]中国围绝经期综合征相关标准;失眠症诊断标准参照美国《精神障碍诊断和统计手册》第5版^[10]关于原发性失眠的诊断标准。

1.3 中医辨证标准 肝肾亏虚辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11]《中医病证诊断疗效标准》^[12]《中医诊断学》^[13]制订。主证为①月经周期紊乱;②入睡困难或夜间多梦、睡后易醒、醒后难以复睡;③潮热盗汗;④五心烦热;⑤情志抑郁;次证为①疲乏;②头痛;③头晕耳鸣;④心悸;⑤感觉异常;⑥健忘;⑦腰膝酸软;⑧口干或眼睛干涩;⑨尿赤便秘。具备主证及次证≥4项即可诊断。

1.4 纳入标准 ①符合上述诊断标准和中医辨证标准;②匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)>7分;③入组时未服用具有促进睡眠作用的药物,且未接受相关非药物治疗,如认知行为疗法、音乐疗法等;④已服

用安眠药者,预先经过7d洗脱期,洗脱期结束时PSQI>7分者入组;⑤参加试验者知晓本研究,并签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①入组时年龄<40岁或>60岁者;②各类疾病、环境改变、遭遇重大变故导致的失眠;③酗酒和(或)精神活性药物、药物滥用或依赖者,以及无法停用目前服用的中药和镇静安神类西药者;④雌激素替代治疗者;⑤对本药成分过敏者;⑥合并有严重心、脑、肾、肝等疾病。

1.6 剔除、脱落及终止标准 ①依从性差,不能按照试验规定服药,或治疗过程中服用西药安眠药及其他具有镇静安神的中药或中成药的患者予以剔除;②未及时复诊或失访、主动要求退出试验者为脱落病例;③服药期间出现严重副作用及并发症,为保护研究对象,应立刻停止试验。

2 方法

2.1 样本量计算 滋水补肝汤经过前期临床运用,预估其总有效率为70%左右。对于安慰剂治疗失眠所产生的安慰剂效应,查阅相关文献,设定安慰剂总有效率为25%^[14]。设定检验水准 $\alpha=0.05$,检验效能 $1-\beta=0.80$,优效性标准 $\delta=0.15$,抽样比例为1:1。每组需要样本量通过统计软件(Power and Sample Size Program)计算得出,每组所需样本量为28例,按照脱落率30%计算,每组实际需要36例,共计72例受试者。

2.2 随机分组及隐藏分配 采取简单随机化方法,按照1:1的比例将患者随机分为AB两组,A代表滋水补肝汤组(观察组),B代表安慰剂对照组(对照组)。将患者按入组顺序编号为1~72,运用SPSS 26.0统计软件产生72个随机数字并进行排序,根据R随机数值大小,从小到大,前36位为A组,后36位为B组。

根据分配结果制作随机卡片^[15],卡片涵盖序号和随机数字,分别装入72封不透光信封中,信封上的序号与内含卡片序号相同。经筛选合格受试者进入临床研究时,研究者按其入组顺序拆开序号相

同的信封,根据信封中卡片所对应的随机数字号取药而开始进入临床治疗期。随机分组及隐藏分配由未参与本试验过程的第三方专业数据处理人员进行。

2.3 盲法设计 本研究采用双盲试验设计,对受试者、研究者进行设盲。采用单模拟进行盲法的实施,因此本研究制备了与滋水补肝汤外观及气味相似的安慰剂(5%原药+糊精、苦味素)。滋水补肝汤和安慰剂均由重庆市中医院药剂科制备,药房根据随机数字对应的分组编码配置相应的药物。由于试验方案要求给药时间为每周1次,故将每次随访的药量7瓶包装成独立小袋,药瓶和小袋包装上的贴上标签,包括试验名称、药量、用法、生产日期、有效期,以及药物编号(与随机数字一致)。药品发放由单独人员进行,并记录全部发放情况。试验结束后,分2次揭盲,第1次揭盲为揭晓分组情况,待统计完成后,揭晓AB两组何为观察组、何为对照组。试验过程中如出现严重不良事件,影响试验的进行和处理措施的选择时,可以紧急破盲。

2.4 治疗方法 滋水补肝汤及安慰剂均由重庆市中医院药剂科制备成合剂,100 mL/瓶。滋水补肝汤组成为生地黄20 g、山茱萸15 g、枸杞子15 g、当归15 g、白芍15 g、川芎10 g、茯神30 g、酸枣仁30 g、五味子10 g、百合15 g、灵芝15 g、合欢皮15 g、紫苏梗3 g。所有中药材均通过重庆市中医院药剂科从康美药业处采购,由药剂科2名独立的副主任药师完成鉴定。采用十功能型全自动煎煮机(北京东华原医疗设备有限责任公司)按常规制备方法制备中药汤剂,将这些药材浓煎成100 mL的溶液,最后分装进入100 mL不透明的棕色药瓶中。安慰剂参考《随机对照研究中的中药汤剂的安慰剂》^[16]中推荐制作方法由滋水补肝汤原药浓度5%加糊精、苦味素、焦糖色素等辅料制成,药物包装、颜色与试验药物相同。

观察组服用滋水补肝汤,对照组服用安慰剂,每天1瓶,每瓶分3次服用,分别在早餐、午餐后0.5 h及睡前1 h服用,疗程3周。所有入组患者在试验期间内,不得加服其他镇静药物。研究期间对受试者每周进行发放7 d剂量的药品并随访服药情况,受试者试验期间应随时上报可能的不良反应。并于治疗前(基线评价)、治疗后进行临床评价。

2.5 观察指标

2.5.1 主要结局指标 PSQI^[17]是美国匹兹堡大学为评价近1个月睡眠质量而制定的量表。PSQI量

表条目可以整合为7个因子,每个因子计分范围为0-3分,各因子累积后的PSQI总分范围0~21分,>7分判定为睡眠障碍,分值越高,代表睡眠质量越差。本研究选用PSQI减分率作为核心疗效指标。参考尼莫地平法确定疗效指数,计算公式为PSQI减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%。痊愈,PSQI减分率≥76%;显效,51%≤PSQI减分率≤75%;有效,26%≤PSQI减分率<50%;无效,PSQI减分率≤25%;总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

2.5.2 次要结局指标 PSQI量表中各评分因子指标及PSQI总分。PSQI量表中各评分因子包括睡眠质量、入睡时长、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物及日间功能障碍。

围绝经期症状改良Kupperman评分。Kupperman评分量表^[18]是国际上较公认的评价女性更年期症状的评分方法,改良后的表格增加了生殖泌尿系统症状评分,全表共有13项指标,每项指标按程度轻重标记为0~3分,按总分从高到低将女性围绝经期症状程度分为重度、中度、轻度和正常4个等级。改良Kupperman评分被认为更适合鉴定诊断中国女性的更年期症状。

中医证候积分量表。围绝经期肝肾亏虚型失眠的中医证候积分量表是用于评价患者中医证候情况,在中医临床试验中广泛运用。本研究中医证候积分量表参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]制订:失眠按入睡困难无、轻、中、重分别计0、2、4、6分;燥热汗出、健忘、五心烦热、腰膝酸软按无、轻、中、重分别计0、2、4、6分;头晕耳鸣、心悸、口干、两目干涩、尿赤便秘按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分^[19]。

焦虑、抑郁自评量表。围绝经期女性常常伴有焦虑抑郁等不良情绪,为评估患者的心理状态,采用焦虑自评量表(SAS)^[20]和自评抑郁量表(SDS)^[21]对焦虑、抑郁情绪的评定。评分越高症状越重,50~59分为轻度焦虑或抑郁;60~69分为中度焦虑或抑郁;70分及以上为重度焦虑或抑郁。

2.6 安全性指标及不良反应、依从性 在治疗前后分别采集心电图、血常规、尿常规、肝肾功评价药物安全性。每周随访患者在服用药物期间的情况,用不良反应量表(TESS)^[22]评价治疗中出现的不良反应。治疗依从性根据每次随访记录药物用量及按指示退回的所有剩余药品计算。

2.7 统计学方法 运用SPSS 26.0软件对所有数据

进行统计分析。经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数)表示,组间采用 Mann-Whitney U 秩和检验,组内比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。双侧检验,显著性水平取 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 受试者和依从性结果 72名受试者随机分配至观察组和对照组,每组36例。其中68名完成了试验,总失访率为5.6%,组间差异无统计学意义。观察组有2例因不满意治疗效果脱落;对照组有1例治疗期间服用其他镇静安神的中药,1例服用安眠药阿普唑仑3次,均予以剔除。其余受试者均按时服药、按时随访、并完成试验,总体依从性良好。见图1。

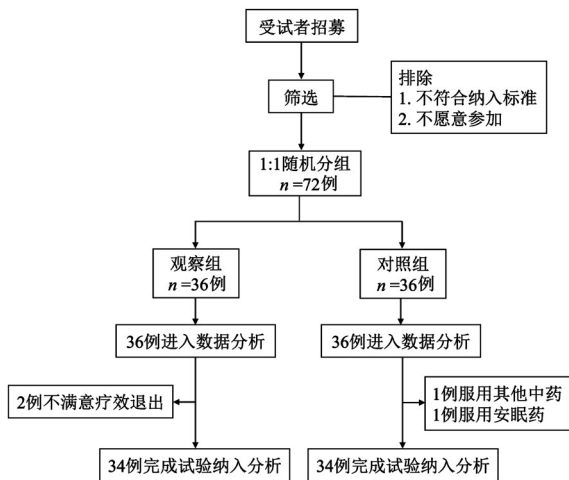


图1 研究流程

Fig. 1 Research process

3.2 两组患者一般资料比较 本研究共68例患者完成试验,以48~51岁居多(44.12%),观察组年龄平均49.97岁,对照组年龄平均51.15岁;经 Shapiro-

Wilk 检验,两组患者年龄符合正态分布。采用独立样本 t 检验两组患者年龄差异无统计学意义,资料具有可比性。观察组病程中位数12个月,对照组病程中位数12个月;经 Shapiro-Wilk 检验,两组患者病程不符合正态分布($P<0.05$),采用 Mann-Whitney U 秩和检验,两组患者病程差异无统计学意义,资料具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups of patients

组别	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	病程[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/月
观察组	49.97±4.49	12(6,60)
对照组	51.15±3.43	12(2.75,39)

3.3 两组患者主要结局指标比较 根据 PSQI 量表减分率结果显示,观察组总有效率为85.3%(29/34),对照组总有效率为17.6%(6/34),观察组的总有效率显著高于对照组,且差异具有统计学意义($Z=-5.582, P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者临床有效率比较

Table 2 Comparison of clinical effective rate between two groups (%)

分组	无效	有效	显效	痊愈	总有效
观察组	5(14.7)	23(67.6)	6(17.6)	0(0)	29(85.3)
对照组	28(82.4)	6(17.6)	0(0)	0(0)	6(17.6)

3.4 两组患者次要结局指标比较

3.4.1 两组患者 PSQI 各评分因子及总分比较 研究结果显示,与本组治疗前比较,两组患者睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、日间功能、总分均明显降低($P<0.05, P<0.01$)。与对照组比较,观察组患者上述指标改善更明显,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。滋水补肝汤药物对患者主观睡眠指标(即入睡时长、睡眠时间、睡眠效率)的疗效显著。见表3。

表3 两组患者治疗前后各评分因子及总分比较 [M(P₂₅,P₇₅),n=34]

Table 3 Comparison of each score factor and total score between two groups before and after treatment [M(P₂₅,P₇₅),n=34]

组别	时间	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	总分
观察组	治疗前	2(2,3)	3(2,3)	3(2,3)	3(2,3)	1(1,2)	0(0,0)	2(1,3)	14(13,15)
	治疗后	2(1,2) ^{2,4)}	1(1,2) ^{2,4)}	2(1,2) ^{2,4)}	2(1,2) ^{2,4)}	1(1,1) ^{2,3)}	0(0,0) ¹⁾	1(1,1) ^{2,3)}	9(7,11) ^{2,4)}
对照组	治疗前	2(2,3)	3(2,3)	3(2,3)	3(2,3)	1(1,2)	0(0,0)	2(2,3)	15(12,16)
	治疗后	2(2,3) ¹⁾	2(1,3) ²⁾	2(2,3) ²⁾	2(2,3) ¹⁾	1(1,2) ¹⁾	0(0,0)	2(1,2) ²⁾	12(10,15) ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表4-表6同)

3.4.2 两组患者改良 Kupperman 评分比较 研究显示,与本组治疗前比较,观察组患者潮热出汗、失眠、情绪波动、抑郁疑心、眩晕、疲乏、头痛、心悸、总分显著降低($P<0.01$),骨关节痛评分明显降低($P<0.05$);对照组患者失眠、情绪波动积分明显降低

($P<0.05$),总分显著降低($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组患者潮热出汗、失眠、眩晕、疲乏、头痛、总分均显著降低($P<0.01$),情绪波动、抑郁疑心、骨关节痛评分均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后改良 Kupperman 评分比较 [M(P₂₅, P₇₅), n=34]

组别	时间	潮热出汗	感觉异常	失眠	情绪波动	抑郁疑心	眩晕
观察组	治疗前	1(1,2)	0(0,1.25)	2.5(2,3)	1(1,2)	0(0,1)	1(0,1)
	治疗后	1(0.75,1) ^{2,4)}	0(0,1)	1(1,2) ^{2,4)}	1(0,1) ^{2,3)}	0(0,0) ^{2,3)}	0(0,1) ^{2,4)}
对照组	治疗前	2(1,2)	0(0,1)	2(2,3)	1(1,2)	1(0,1)	1(0,2)
	治疗后	2(1,2)	0(0,1)	2(2,3) ¹⁾	1(0,2) ¹⁾	1(0,1)	1(0,1.25)

组别	时间	疲乏	骨关节痛	头痛	心悸	蚁走感	总分[M(P ₂₅ , P ₇₅)](x̄±s)
观察组	治疗前	1(1,2)	0(0,1)	1(0,2)	0(0,1)	0(0,0.25)	10.5(9,12)
	治疗后	1(0,1) ^{2,4)}	0(0,0.25) ^{1,3)}	0(0,1) ^{2,4)}	0(0,0) ²⁾	0(0,0)	6(5,7) ^{2,4)}
对照组	治疗前	1(1,1.25)	0(0,0)	1(0,2)	0.5(0,1)	0(0,0)	10.85±3.52
	治疗后	1(1,1)	0(0,0)	1(0,1)	0(0,1)	0(0,0)	9.76±3.71 ²⁾

3.4.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 与本组治疗前比较,观察组患者失眠、燥热汗出、腰膝酸软、头晕耳鸣、心悸、口干、两目干涩、总分显著降低($P<0.01$),五心烦热评分明显降低($P<0.05$);对照组患者失眠评分明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者失眠、五心烦热、腰膝酸软、头晕耳鸣、口干、总分显著降低($P<0.01$),燥热汗出、两目干涩评分明显降低($P<0.05$)。见表5。

3.4.4 两组患者 SAS、SDS 评分比较 与本组治疗前比较,观察组患者 SAS、SDS 分显著降低($P<0.01$),对照组患者 SAS 评分明显降低($P<0.05$)。与对照组比较,观察组患者 SAS 评分显著降低($P<0.01$),SDS 评分明显降低($P<0.05$)。见表6。

3.5 不良反应发生情况 两组患者在治疗过程中均无不良反应发生。治疗前后两组的血常规、尿常规、肝功、肾功、心电图等未见明显异常,相应指标比较差异无统计学意义。

4 讨论

围绝经期失眠病因病机繁杂,临床上多与心、肝、脾、肾、胃等脏腑相关。唐军教授认为围绝经期女性失眠以肝肾亏虚多见,常兼热兼郁^[8]。因此以补肝汤合六味地黄丸化裁加减,自拟滋水补肝汤,本方中采用生地黄、山茱萸、枸杞子补阴滋肾水;当归、白芍、川芎补肝血,血足则肝柔,肝柔魂藏,魂藏则寐安;百合清热,合欢皮解郁,茯神、酸枣仁、五味子、灵芝宁心安神,紫苏梗宽胸解郁,且防滋阴伤脾

表5 两组患者治疗前后中医证候积分比较 [M(P₂₅, P₇₅), n=34]

组别	时间	失眠	燥热汗出	健忘	五心烦热	腰膝酸软	头晕耳鸣
观察组	治疗前	4(4,6)	2(2,4)	2(0,2)	2(0,2)	0(0,2)	1(0,1)
	治疗后	2(2,4) ^{2,4)}	2(2,2) ^{2,3)}	2(0,2)	2(0,2) ^{1,4)}	0(0,0) ^{2,4)}	0(0,1) ^{2,4)}
对照组	治疗前	4(4,4)	2(2,4)	2(0,2)	2(0,2)	0(0,2)	1(0,2)
	治疗后	4(2,4) ¹⁾	2(2,4)	2(0,2)	2(0,2)	0(0,2)	1(0.75,1)

组别	时间	心悸	口干	两目干涩	尿赤便秘	总分(x̄±s)
观察组	治疗前	0(0,1)	1(1,2)	1(0,1)	1(0,1)	14.08±3.91
	治疗后	0(0,0) ²⁾	1(0,1) ^{2,4)}	0(0,1) ^{2,3)}	0(0,1)	9.47±2.77 ^{2,4)}
对照组	治疗前	0.5(0,1)	1(1,2)	0(0,1)	0.5(0,1)	13.82±3.19
	治疗后	0(0,1)	1(0,2)	0(0,1)	0(0,1)	13.38±3.92

表6 两组患者治疗前后SAS、SDS评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=34$)

Table 6 Comparison of SAS and SDS scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=34$) 分

组别	项目	SAS评分	SDS评分
观察组	治疗前	58.73±4.11	58.88±3.98
	治疗后	54.00±3.55 ^{2,4)}	55.56±2.87 ^{2,3)}
对照组	治疗前	58.71±3.50	59.24±4.22
	治疗后	58.29±3.64 ¹⁾	58.06±4.29

之弊,诸药合用,滋肾水补肝血,清热解郁,宁心安神,则得寐矣。本方重视肝肾同补,滋肾补肝,同时兼顾围绝经期失眠患者兼热兼郁的特点,清虚热、调气机、畅情志,以达到治疗围绝经期失眠的目的。

本研究采用PSQI减分率作为主要疗效指标来评价患者的失眠改善情况,结果显示滋水补肝汤对失眠的总有效率为85.3%,安慰剂组为17.6%。与以往从肝肾论治方选中药对围绝经期失眠的有效率比较,如包翠玲^[23]用仙枣安神汤治疗33例围绝经期肝肾不足证型失眠患者,有效率87.87%;耿嘉玮等^[24]观察了当归六黄汤治疗32例更年期失眠症的疗效,有效率达93.75%;籍明智等^[25]用六味地黄丸合逍遥散治疗36例围绝经期女性失眠患者,有效率为91.67%;张伟华等^[26]观察了自拟方五味审平汤治疗35例肝肾亏虚型更年期失眠症的疗效,有效率达100%。这些中药治疗失眠的效果均优于滋水补肝汤,但这些研究仅采用随机对照及阳性药物的临床观察,并未采用安慰剂对照和双盲的研究方法,结果可能存在人为偏倚。本研究采用随机、双盲、安慰剂对照方法,治疗药物直接与安慰剂进行比较,这样可以排除其他因素对结果的干扰,对药物的疗效评价更加客观、可信。

围绝经期失眠的特点以入睡困难及早醒为主,患者主观睡眠体验感差^[27]。因此课题组研究采用PSQI量表评估患者的主观睡眠情况,结果显示滋水补肝汤主要通过加快患者的入睡时间,延长总体睡眠时间,从而改善整体主观睡眠质量。围绝经期失眠的机制尚不清楚,其他绝经相关症状与睡眠障碍之间相互影响,除外情绪障碍也起到一定作用。有研究显示,睡眠障碍的发病率与血管舒缩症状(VMS)的严重程度呈正相关^[28-29],有效地缓解绝经相关症状后可以改善睡眠质量^[30]。故本研究观察了患者的围绝经期症状及焦虑、抑郁症状。结果发现滋水补肝汤可以改善患者的潮热汗出、疲乏、关节疼痛等症状,同时对焦虑、抑郁状态有一定改善。因此,说明滋水补肝汤对失眠症的有效作用可能与

改善患者血管舒缩症状及情绪相关。最后,安全性结果显示本临床试验未出现不良反应,说明滋水补肝汤具有良好耐受性及安全性。

综上所述,本研究证实滋水补肝汤对围绝经期肝肾亏虚型失眠症状具有较好的临床疗效和安全性,值得进一步推广应用。但本研究也具有一定局限性,首先试验为单中心研究,样本量偏小,可能不能充分体现滋水补肝汤的全部疗效,随着样本量进一步扩大,可能发现滋水补肝汤对于围绝经期肝肾亏虚型失眠的更多影响;其次,较短治疗时间(3周)对程度重及病程长的失眠患者可能不足以产生明显反应,同时中药的后续疗效也有待进一步随访研究。因此,在今后的研究设计过程中应进一步细化,扩大样本量,有条件进行多中心研究,并增加更细化的睡眠评估方法,以期更准确地评价滋水补肝汤的临床疗效。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BRINTON R D, YAO J, YIN F, et al. Perimenopause as a neurological transition state [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(7):393-405.
- [2] DELAMATER L, SANTORO N. Management of the perimenopause [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2018, 61(3): 419-432.
- [3] MARJORIBANKS J, FARQUHAR C, ROBERTS H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, doi: 10.1002/14651858. CD004143. pub5.
- [4] VAN LEER P. The Risk of cardiovascular disease, fracture, dementia, and cancer after long-term hormone therapy in perimenopausal and postmenopausal women [J]. *Am Fam Physician*, 2018, 98(2):117-118.
- [5] 王梓炜,钟佳颖,邓金鹏,等. 中医药治疗围绝经期失眠疗效的Meta分析[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(3): 740-744.
- [6] 卢美枚,裴清华,许芳,等. 失眠患者睡眠质量与心理健康状况的相关性研究[J]. *世界中医药*, 2020, 15(8):1210-1213.
- [7] 罗彩凤,魏清琳,王正婷,等. 中医综合疗法治疗围绝经期失眠症[J]. *中医药临床杂志*, 2020, 32(10): 1986-1990.
- [8] 方俊南,唐军. 唐军治疗围绝经期失眠经验总结[J]. *中国民间疗法*, 2021, 29(13):35-37.
- [9] 马宝璋,齐聪. 中医妇科学[M]. 9版. 北京:中国中医药出版社,2012:119-122.

- [10] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. Fifth Edition. New York: American Psychiatric Association, 2013:20-30.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 中国医药科技出版社, 2002:388-390.
- [12] 国家中医药管理局医政司. 《中医病证诊断疗效标准》选登(5)[J]. 中级医刊, 1995, 30(8):55-56.
- [13] 李灿东, 吴承玉. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012:199.
- [14] LEACH M J, PAGE A T. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 24: 1-12.
- [15] 赖世隆. 中西医结合临床科研方法学[M]. 北京: 科学出版社, 2008.
- [16] 王琼, 王怡茹, 齐晓凤, 等. 随机对照研究中的中药汤剂的安慰剂[J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 1631-1634, 1639.
- [17] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(3):260-263.
- [18] TAO M, SHAO H, LI C, et al. Correlation between the modified Kupperman index and the menopause rating scale in Chinese women[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2013, 7:223-229.
- [19] 崔莎莎, 卢雯平. 从乳腺癌微环境内分泌体串扰角度探讨疏肝益肾方对他莫昔芬耐药细胞株的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20):72-79.
- [20] DUNSTAN D A, SCOTT N. Norms for Zung's self-rating anxiety scale [J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1):90.
- [21] DUNSTAN D A, SCOTT N. Clarification of the cut-off score for Zung's self-rating depression scale [J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1):177.
- [22] GUY W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Department of Health, Education and Welfare publication ABM 76-33 [M]. Washington (DC): US Government Printing Office, 1976:223-241.
- [23] 包翠玲. 仙枣安神汤治疗围绝经期失眠症肝肾不足证的临床研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [24] 耿嘉玮, 于青. 当归六黄汤加减治疗女性更年期失眠32例疗效观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(18): 1581-1583.
- [25] 籍明智, 马晓丽, 刘俊峰. 补肾疏肝法治疗围绝经期女性失眠36例临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(7):37, 57.
- [26] 张伟华, 刘巧莲, 张振贤, 等. 基于运气学说辨治肝肾亏虚型更年期失眠症的随机对照研究[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(3):51-53.
- [27] LUO M, LI J, TANG R, et al. Insomnia symptoms in relation to menopause among middle-aged Chinese women: Findings from a longitudinal cohort study[J]. *Maturitas*, 2020, 141: 1-8.
- [28] BRUYNEEL M. Sleep disturbances in menopausal women: Aetiology and practical aspects[J]. *Maturitas*, 2015, 81(3):406-409.
- [29] 刘珊, 敬秀平, 谢安卫, 等. 天王补心丹对失眠模型鼠的疗效及部分机制研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(5):775-778.
- [30] 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 王鑫]