

桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗阴虚火旺型更年期失眠 疗效及对患者睡眠质量、神经递质的影响

蔡艳*, 叶玉妹, 张涛, 杨慰, 王归雁, 石伟
(上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137)

[摘要] **目的:**探讨更年期失眠患者应用桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗的临床效果。**方法:**选取2016年1月至2018年6月本院收治的134例女性更年期失眠患者,使用随机数字表法将其随机分成观察组与对照组,各67例。对照组口服右佐匹克隆,观察组在此基础上联合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗。所有患者均治疗4周。对比两组临床效果,治疗前后睡眠质量[匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)]评分,神经递质[谷氨酸(glutamic acid, Glu), γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA),5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),多巴胺(dopamine, DA)]水平变化,不良反应发生情况。**结果:**观察组总有效率为92.5%(62/67),明显高于对照组的80.6%(54/67)($P < 0.05$)。两组治疗后PSQI中入睡时间、睡眠效率、睡眠质量等6个维度评分(除催眠药物维度外)及总分较本组治疗前均明显下降($P < 0.05$),且观察组治疗后PSQI中各维度(入睡时间、睡眠效率、催眠药物等)评分及总分较对照组同期均明显降低($P < 0.05$)。与本组治疗前对比,两组治疗后血清Glu, DA浓度均明显减少($P < 0.05$),血清GABA, 5-HT含量均明显升高($P < 0.05$);且观察组改善更明显($P < 0.05$)。观察组不良反应率与对照组比较差异无统计学意义。**结论:**阴虚火旺型更年期失眠应用桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗能明显提高患者睡眠质量,改善失眠症状,纠正神经递质代谢紊乱,疗效确切,患者耐受性较好。

[关键词] 更年期失眠; 桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减; 睡眠质量; 神经递质; 安全性; 阴虚火旺型

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)09-0038-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190328

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.1157.040.html>

[网络出版时间] 2018-11-19 09:39

Clinical Efficacy of Modified Guizhi Gancao Longgu Muli Tang in Treating Menopausal Insomnia and Its Effect on Sleep Quality and Neurotransmitter

CAI Yan*, YE Yu-mei, ZHANG Tao, YANG Wei, WANG Gui-yan, SHI Wei

(Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficiency of modified Guizhi Gancao Longgu Muli Tang in treating menopausal insomnia. **Method:** A total of 134 female cases with menopausal insomnia in our hospital from January 2016 to June 2018 were selected as research objectives and randomly divided into observation group (67 cases) and control group (67 cases). Oral zopiclone was provided to control group, and modified Guizhi Gancao Longgu Muli Tang combined with oral zopiclone was provided to observation group. All cases were treated for 4 weeks. The two groups' clinical effects, sleep quality [pittsburgh sleep quality index (PSQI) score], neurotransmitter [glutamate (Glu), γ -aminobutyric acid (GABA), 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA)] levels before and after treatment, as well as adverse reactions were compared. **Result:** Observation group's overall effective rate was 92.5% (62/67), which was significantly higher than 80.6% (54/67) of control group ($P < 0.05$). Both groups' scores and total scores of the six dimensions including sleep time, sleep efficiency and sleep quality in PSQI (except for the hypnotic drug dimension) after treatment were significantly lower than those

[收稿日期] 20180817(002)

[基金项目] 上海市浦东新区卫生系统重点专科项目(PWZzk2017-01)

[通信作者] *蔡艳, 硕士, 主治医师, 从事内科疾病诊治及研究, Tel: 021-58670561, E-mail: jthhnyz@163.com

before treatment ($P < 0.05$), and observation group's scores and total scores of each dimension (like sleeping time, sleep efficiency, hypnotic drugs) in PSQI after treatment were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, both groups' serum Glu, DA levels decreases significantly ($P < 0.05$), while serum GABA, 5-HT levels increased significantly ($P < 0.05$), and observation group showed more significant improvement ($P < 0.05$). Observation group's adverse reaction rate was lower than that of control group, with no statistically significant difference. **Conclusion:** Modified Guizhi Gancao Longgu Muli Tang can improve sleep quality, alleviate symptoms of insomnia, and correct neurotransmitter metabolic disorder for patients with menopausal insomnia, with an exact curative effect and a higher tolerance of patients.

[Key words] menopausal insomnia; modified Guizhi Gancao Longgu Muli Tang; sleep quality; neurotransmitter; safety; Yin deficiency fire excess type

更年期失眠为临床常见病,是由女性更年期综合征引起的一种自主神经失调症状^[1]。患者表现为睡眠不真实或质量差、晚上难入睡、睡觉浅梦多、白天特别困等。长期遭受失眠困扰可导致更年期患者产生恐惧心理,或焦虑、抑郁等情绪障碍,严重损害其精神活动效率,妨碍社会功能^[2],给患者带来极大的痛苦,降低了患者的生活质量^[3-4]。目前临床针对失眠的干预方式较多,主要有心理治疗、物理治疗、药物治疗、中医治疗^[5-7]。其中药物是西医治疗失眠的基石,其短期催眠效能良好,能避免病程迁延,但长期应用仍需承担较大潜在风险,如药物成瘾性、毒副作用等^[8]。中医认为,更年期失眠属于“不寐”范畴,其病机从“邪热亢盛,阴亏血少,神失所用”立论,病机变化归属“阳盛阴衰、阴阳失交”,治疗多以滋阴清热、宁心安神为主。“失眠患者,单纯用养阴、安神、镇静药物效果不佳时适当加入桂、附一类兴奋药时,每收佳效”^[9]。中医药可通过调节素体阴阳平衡、调理气血、疏通经络及增强体质等途径,缓解更年期失眠症状^[10]。桂枝甘草龙骨牡蛎汤来源于张仲景《伤寒论》,具有滋阴补肾、清热降火、养心安神之功效,主治更年期失眠阴虚火旺证。本研究以 2016 年 1 月至 2018 年 6 月上海中医药大学附属第七人民医院收治的更年期失眠患者为研究对象,探讨更年期失眠应用桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月本院收治的 134 例女性更年期失眠患者,其中年龄 40 ~ 60 岁,平均年龄(49.8 ± 5.7)岁;身体质量指数(BMI) 18.3 ~ 30.8 kg·m⁻²,平均 BMI(23.8 ± 2.4)kg·m⁻²;病程 3 ~ 25 个月,平均病程(14.4 ± 3.6)个月。使用随机数字表法将这 134 例女性患者随机分成观察组与对照组,各 67 例。观察组年龄

40 ~ 59 岁,平均年龄(49.4 ± 5.9)岁;BMI 18.7 ~ 30.8 kg·m⁻²,平均 BMI(24.1 ± 2.3)kg·m⁻²;病程 4 ~ 25 个月,平均病程(14.6 ± 3.3)个月。对照组年龄 42 ~ 60 岁,平均年龄(50.3 ± 5.4)岁;BMI 18.3 ~ 30.3 kg·m⁻²,平均 BMI(23.5 ± 2.6)kg·m⁻²;病程 3 ~ 23 个月,平均病程(14.1 ± 3.7)个月。两组基线资料对比差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会同意,批号 20160118。

1.2 诊断标准 西医诊断标准,更年期西医诊断标准参考《中华妇产科学》^[11],失眠参照《中国成人失眠诊断与治疗指南》^[12]中制定的西医诊断标准。患者不易入睡(30 min 内未入睡),或睡眠浅,易醒(每晚醒 2 ~ 3 次以上);胸闷、焦虑、抑郁,易出汗、躁动易怒;眩晕耳鸣,记忆力减退;腰背酸软,皮肤有蚁行感,情志不宁。

中医辨证标准参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[13]中不寐病(阴虚火旺证)的中医辨证标准,主证为①心烦不寐;②腰膝酸软;③心悸不安。次证为①头晕耳鸣;②口干津少;③健忘遗精;④五心烦热。舌脉象,舌质红,少苔,脉细数。确诊条件:主证必备 + 次证中任 2 项,参考舌脉象。

1.3 纳入标准 ①入组前未接受相关治疗或停止心理、镇静催眠类西药(唑吡坦、艾司唑仑、褪黑素缓释片等)、安神类中草药及其制剂、物理、针灸等治疗时间 > 3 个月;②年龄 40 ~ 60 岁,女性;③符合更年期失眠西医诊断标准;④无人工绝经(手术切除双侧卵巢,保留或切除子宫)史;⑤受试者自愿,签署知情同意书;⑥符合不寐阴虚火旺证的中医辨证标准;⑦能独立完成匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)问卷调查。

1.4 排除标准 ①因放疗、化疗等医源性原因丧失卵巢功能者;②有药物过敏史或过敏体质者;③伴有醒睡时间排列障碍、睡眠过度等其他睡眠障碍者;

- ④患有内分泌系统、造血系统等严重原发性疾病者;
- ⑤由药物(某些抗抑郁药物、茶碱、类固醇等)、疾病(疼痛、肺部疾病、心衰等)、酒精或药物滥用等其他因素所致的失眠者;
- ⑥精神疾病者;
- ⑦合并重症睡眠呼吸暂停综合症(SAS)、重症肌无力、呼吸功能不全(失代偿)、肝肾功能损害等右佐匹克隆禁忌症者;
- ⑧患有焦虑障碍或抑郁症者。

1.5 治疗方法 对照组口服右佐匹克隆(江苏天士力帝益药业有限公司,国药准字 H20090209, 3 mg/片), 3 mg·d⁻¹, 于每晚临睡前顿服。观察组在对照组基础上给予桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗, 处方:桂枝 15 g, 五味子、麦冬各 10 g, 知母、牡蛎、远志、酸枣仁、龙骨各 9 g, 甘草片 6 g;煎服方法, ①第 1 煎先武火(大火)煮沸, 再文火(小火)煮约 20 ~ 30 min, 煎取 200 mL 药汁;②第 2 煎煮沸约 15 min, 煎取药汁 100 mL;③每剂药共煎取约 300 mL, 于无菌条件下密封分装为 150 mL/袋;④以上制作过程委托本院煎药室统一完成;⑤1 袋/次, 2 次/d, 早晚温服。随证加减, 心烦不寐、心悸不安甚者, 加柏子仁 9 g, 五味子、麦冬均加至 15 g;腰膝酸软、健忘者, 加黄柏、熟地黄各 10 g, 知母增至 15 g;头晕耳鸣甚者, 加牡蛎、磁石各 30 g;五心烦热甚者, 加肉桂、黄连各 3 g。以上中药由上海中医药大学第七附属医院药学部主任陈伟成主任医师进行药材鉴定均为正品, 两组均连续治疗 4 周。实验阶段两组患者均不再接受其他西药治疗(地西洋、艾司唑仑、阿普唑仑等)、中医治疗(百乐眠胶囊、甜梦口服液等安神类中药或针灸等)、物理治疗(经颅磁刺激、生物反馈治疗、光照疗法等)、心理治疗等。同时嘱患者饮食忌口(不饮咖啡、浓茶等, 忌辛辣、生冷食物)。

1.6 观察指标 疗效判定标准^[14], 治愈, 睡眠正常(总睡眠时间达 7 ~ 8 h, 睡眠质量好, 主观感觉入睡时间可接受), 次日无疲倦感, 精神状况良好, 伴随症状(易激怒、思维迟钝、记忆力下降等)消失;好转, 睡眠质量有所提高, 主观感觉入睡时间缩短, 伴随症状减轻;无效, 症状无变化。总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数 × 100%。

PSQI^[15], ①用于评价更年期失眠患者睡眠质量, 本量表由 5 个他评 + 19 个自评条目构成, 其中参与计分的只有 18 个自评条目;②这 18 个条目又涵盖 7 个维度, 即睡眠效率(条目 1, 3, 4), 入睡时间(条目 2, 5a), 睡眠时间(条目 4), 睡眠障碍(条目 5b ~ 5j), 睡眠质量(条目 6), 催眠药物(条目 7), 日间功能(条目 8, 9);③每个维度总分 0 ~ 3 分, 因此

PSQI 总分 0 ~ 21 分, 睡眠质量越佳则分数越低;④于治疗前和治疗结束后的 1 个月时各评估 1 次。

神经递质检测, ①患者均于治疗前和治疗 4 周后清晨采静脉血, 6 mL/次, 低温下离心获取血清, 于 -80 °C 超低温下保存待测;②谷氨酸(Glu), γ -氨基丁酸(GABA), 5-羟色胺(5-HT), 多巴胺(DA)均使用酶联免疫法检测, 试剂盒购自上海通蔚生物有限公司, 批号均为 201610-201613, 仪器采用 ELX-808 型酶标仪(美国 Bio-Tek 公司), 操作按说明书。

不良反应监测, 记录用药期间患者发生的副反应(口苦、恶心、瞌睡等)。

1.7 统计学分析 采取统计软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以 % 表示, 使用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 运用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率明显高于对照组($\chi^2 = 4.107, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
观察	23	39	5	92.5 ¹⁾
对照	17	37	13	80.6

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 PSQI 评分比较 与本组治疗前比较, 两组治疗后 PSQI 中入睡时间、睡眠效率、睡眠质量等 6 个维度评分(除催眠药物维度外)及总分均明显下降($P < 0.05$);治疗后与对照组比较, 观察组治疗后 PSQI 中各维度评分及总分明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者相关神经递质比较 与本组治疗前比较, 两组患者治疗后血清 Glu, DA 水平均明显减少($P < 0.05$), 血清 GABA, 5-HT 水平均明显升高($P < 0.05$);与对照组比较, 观察组相关神经递质指标改善更明显($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较 对照组有 1 例口苦, 1 例头晕, 1 例瞌睡;观察组发生 2 例口苦, 2 例恶心, 1 例头晕。观察组不良反应率[7.5% (5/67)]较对照组[4.5% (3/67)]差异无统计学意义。

3 讨论

更年期失眠是中老年妇女常见病, 其病因较为复杂, 除生理因素外, 还包括晚餐过量、睡前喝酒、生活压力过大、食用过多产气的食物等。经常失眠会

表 2 两组患者 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

Table 2 Comparison of PSQI scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

组别	时间	入睡时间	睡眠效率	催眠药物	睡眠质量	睡眠时间	睡眠障碍	日间功能障碍	总分
观察	治疗前	2.14 ± 0.56	2.23 ± 0.45	-	1.98 ± 0.63	1.79 ± 0.58	2.08 ± 0.47	2.33 ± 0.41	12.67 ± 3.21
	治疗后	0.57 ± 0.14 ^{1,2)}	0.71 ± 0.16 ^{1,2)}	0.52 ± 0.13 ²⁾	0.51 ± 0.12 ^{1,2)}	0.82 ± 0.20 ^{1,2)}	0.63 ± 0.16 ^{1,2)}	0.85 ± 0.18 ^{1,2)}	4.78 ± 1.03 ^{1,2)}
对照	治疗前	1.97 ± 0.63	2.31 ± 0.38	-	1.84 ± 0.59	1.92 ± 0.63	2.21 ± 0.54	2.43 ± 0.35	12.96 ± 3.40
	治疗后	0.85 ± 0.21 ¹⁾	0.92 ± 0.24 ¹⁾	0.79 ± 0.18	0.67 ± 0.22 ¹⁾	1.21 ± 0.44 ¹⁾	0.90 ± 0.26 ¹⁾	1.16 ± 0.28 ¹⁾	6.74 ± 1.51 ¹⁾

注：“催眠药物”维度因入组前患者近 3 个月内均未有用药史，故此项治疗前计分均为 0 分；与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

表 3 两组患者相关神经递质比较 ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

Table 3 Comparison of relevant neurotransmitters between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

组别	时间	Glu/mg·L ⁻¹	GABA/mg·L ⁻¹	5-HT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	DA/ng·L ⁻¹
观察	治疗前	316.47 ± 43.09	235.62 ± 34.18	8.73 ± 2.41	628.21 ± 73.58
	治疗后	227.56 ± 28.15 ^{1,2)}	297.60 ± 36.21 ^{1,2)}	15.75 ± 3.13 ^{1,2)}	384.65 ± 53.84 ^{1,2)}
对照	治疗前	309.52 ± 40.24	241.35 ± 32.77	9.10 ± 2.56	619.85 ± 75.67
	治疗后	254.73 ± 32.55 ¹⁾	276.83 ± 39.16 ¹⁾	13.63 ± 2.89 ¹⁾	463.70 ± 59.34 ¹⁾

造成更年期女性白天注意力不集中、易激怒、思维迟钝、记忆力下降、情绪不稳定等危害^[16]。目前临床实践中能用于催眠的药物种类繁多，主要包括苯二氮卓类药物 (BZDs)，如艾司唑仑、氟西泮、三唑仑等，此类药品副作用较大，易出现反跳性失眠、戒断症状等。非苯二氮卓类药物 (non-BZDs)，如佐匹克隆、右佐匹克隆、唑吡坦等，non-BZDs 不良反应较 BZDs 轻，现已逐渐取代 BZDs。褪黑素和褪黑素受体激动剂 (阿戈美拉汀、雷美替胺、褪黑素缓释片等)，普通褪黑素不作为催眠推荐用药，褪黑素受体激动剂可作为已出现药物依赖者或对前述催眠药物不耐受者的替代治疗。食欲素受体拮抗剂 (如苏沃雷生)，其临床疗效与耐受性较好。抗抑郁药物 (三环类、曲唑酮、米氮平等)，需个体化用药。其中右佐匹克隆属 non-BZDs，是当前治疗成人失眠的一线用药，本品具有镇静、抗焦虑、抗惊厥、催眠、肌肉松弛等药理作用，主要可通过选择性激动 GABA 受体 A 上的 α_1 亚基，发挥快速催眠作用，诱导患者睡眠始发^[17]。

一项 Meta 分析指出，中医药辅助干预可改善患者睡眠障碍，提高睡眠质量^[18]。更年期失眠属中医“不寐病”“绝经前后诸证”等范畴，中医认为女性更年期阶段 (40 ~ 60 岁) 肾气日衰，天癸竭，肾阴不足，致肾水无法上济于心，水亏则火旺，心火亢盛而不能下温肾水，造成心肾不交，阴虚阳亢扰动心神，以致不寐^[19]。因此其治则应以“滋肾益精、交通心肾、泻火安神”为主。故而本研究以桂枝甘草龙骨牡蛎汤为基础方，取其“滋阴降火、养心安神”之效，再配伍

知母、五味子等滋补肾阴类及麦冬、酸枣仁等宁心安神类中草药，以巩固基础方“交通心肾”之功，恰好符合阴虚火旺型更年期失眠的治法。方中桂枝为君药，有温肾助阳、通阳化气、镇静之效；五味子具备滋肾涩精、生津收汗之功，麦冬可用于清心除烦、养阴生津，此二者共为臣药；知母具有清热泻火、生津润燥之效，远志则利于祛痰开窍、宁心安神，酸枣仁有养肝敛汗、宁心安神之功，牡蛎具备收敛固涩、重镇安神、平肝潜阳之功，龙骨可用于敛汗涩精、镇静，此五者共为佐药；甘草片为使药，用于调和诸药。纵观全方可共奏滋阴补肾、养心安神、交通心肾、泻火除烦之功效。

PSQI 是由 Buysse 等于 1989 年提出，其信度与效度较好，本量表的分半信度、总体克朗巴哈系数 (Cronbach's α)，重测信度分别为 0.824, 0.845, 0.994，因 PSQI 简单易用，已成为国内外研究评定失眠患者睡眠质量常用的综合性量表^[20]。本研究中观察组治疗后总有效率较对照组明显增加，治疗后 PSQI 中各维度评分及总分较对照组同期均明显降低；可见阴虚火旺型更年期失眠采取桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减辅助治疗在改善睡眠质量、减轻失眠症状等方面优势突出。究其原因可能与本加减方可对更年期失眠实现虚实标本同治，泻心火，滋肾阴，交通心肾，宁心安神，使患者心肾水火相济，继而达到明显缓解失眠的目的。另外研究中患者药物副作用均为口苦、头晕、瞌睡等轻微症状，且发生率均较低；提示更年期失眠患者对联合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗的耐受性较好。

研究报道更年期失眠与神经递质代谢紊乱密切相关,呈现出兴奋性神经递质代谢水平增强,而抑制性神经递质浓度降低^[21]。Glu, GABA 为氨基酸类神经递质,其中 Glu 是兴奋性神经递质,在觉醒状态时的神经活动中发挥着重要作用;GABA 是抑制性神经递质,可通过阻断中枢神经兴奋传导和过度放电,调节睡眠,当其表达下降时,促觉醒核团功能增强,诱发觉醒^[22]。5-HT, DA 属单胺类神经递质,其中 5-HT 亦为抑制性神经递质,主要能通过促进慢波睡眠产生、减弱皮层活动等途径,起到镇静催眠的作用;DA 是兴奋性神经递质,具有促觉醒、维持行为兴奋等作用^[23]。本研究中观察组治疗后血清 Glu, DA 含量较对照组同期均明显更低,血清 GABA, 5-HT 含量均明显更高;说明桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减辅助治疗更年期失眠的效果切实。现代药理研究证实五味子、远志、酸枣仁等安神类中药单体成分、提取物或其复方提取物可通过调节去甲肾上腺素(NE), Glu, DA, GABA 等神经递质表达,发挥镇静催眠效果^[24],这或许是本研究加用桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗更年期失眠增效的关键原因。

综上所述,更年期失眠应用桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗能明显提高睡眠质量,改善失眠症状,纠正神经递质代谢紊乱,疗效确切,安全可靠。但对于本中药方剂辅助疗法的具体作用机制、长期疗效与安全性,仍需大量循证医学研究加以证实。

[参考文献]

[1] TAO M F, SUN D M, SHAO H F, et al. Poor sleep in middle-aged women is not associated with menopause[J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49 (1): e4718.

[2] Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, et al. Subjective insomnia is associated with low sleep efficiency and fatigue in middle-aged women[J]. Climacteric, 2016, 19(4): 369-374.

[3] 栗洪娟,唐赛雪,丁元庆. 243 例围绝经期失眠证候分析与病机探讨[J]. 成都中医药大学学报, 2014, 37 (2): 67-68, 75.

[4] 邓斌,王磊,郑淑英,等. 东莞市成人慢性病发病危险因素调查分析[J]. 国外医学:医学地理分册, 2016, 37(3): 225-229.

[5] 马堃,陈燕霞. 中西医治疗围绝经期综合征策略的探讨[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20): 3899-3906.

[6] 李世勇,陈少玫. 围绝经期妇女失眠症的中医药研究进展[J]. 现代中医药, 2014, 34(1): 99-103.

[7] 李森,白正勇. 经方辨治更年期失眠探析[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(3): 17-18.

[8] GUO T, JIA M, JIN Y, et al. Acupuncture for perimenopausal insomnia: a systematic review and meta-analysis protocol[J]. Medicine: Baltimore, 2018, 97 (24): e11083.

[9] 彭思菡,林潮荣,吕梦亮,等. 桂枝甘草龙骨牡蛎汤配合耳穴对更年期失眠患者生存质量的影响[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(24): 92-94.

[10] 赵晋莹,王环,张欣露,等. 中医药治疗更年期失眠症[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(5): 962-963.

[11] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 2713.

[12] 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[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45 (7): 534-540.

[13] 中华中医药学会发布. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008: 50-53.

[14] 王蔚文,孙明. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010: 1470.

[15] Buysse D J, Reynolds C F, 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.

[16] Ciano C, King T S, Wright R R, et al. Longitudinal study of insomnia symptoms among women during perimenopause[J]. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2017, 46(6): 804-813.

[17] 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.

[18] 曾令烽,蒙昌荣,李滋平,等. 中医药辅助治疗围绝经期失眠研究的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 195-201.

[19] 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.

[20] 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.

[21] 孟方,龚卫娟,廖月霞,等. 耳揸针联合耳尖放血对围绝经期失眠患者睡眠质量、神经内分泌水平的影响[J]. 中国针灸, 2018, 38(6): 575-579.

[22] 郭晓,郭蓉娟,邢佳,等. 宁心安神方调控失眠大鼠 Glu/GABA-Gln 代谢环路失衡的机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(5): 413-419.

[23] 吴建丽,王天琪,王永亮,等. 电项针对失眠大鼠脑干单胺类神经递质含量的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(3): 358-361.

[24] 张飞燕,李晶晶,周莹,等. 安神类中药及其有效成分对神经递质镇静催眠机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4320-4327.

[责任编辑 张丰丰]