围绝经期失眠的发生机制与治疗进展

张 倩[1]，刘筱茂[2]，张梅奎[3]
[1]解放军总医院第六医学中心中医科，北京 100048；[2]陕西省榆林市中医医院，陕西榆林 719051；[3]解放军总医院医疗保障中心远程医学科，北京 100853

摘要：围绝经期女性承受着工作、家庭和生活的多重压力，其健康对个人、家庭和社会具有多重意义。特别是围绝经期失眠，如无法得到正确且有效的治疗，容易引发心血管疾病、内分泌疾病和焦虑抑郁等。目前雌激素、苯二氮卓类药物和褪黑素等疗法仍存在明显不良反应，亟须新思路、新方法突破瓶颈。中医药作为我国重要资源，对围绝经期失眠具有显著疗效和优势。本文从流行病学、发病机制、现代医学疗法、中医药实践等角度探讨围绝经期失眠的研究现状，让更多的研究者、一线医师和群众关注围绝经期女性健康。

关键词：围绝经期失眠；作用机制；西医治疗；中医疗法；雌激素
中图分类号：R256.23 **文献标志码：**A **文章编号：**2095-5227(2023)09-1056-04
DOI：10.12435/j.issn.2095-5227.2023.049
引用本文：张倩，刘筱茂，张梅奎. 围绝经期失眠的发生机制与治疗进展［J］. 解放军医学院学报，2023，44（9）：1056-1059.

Pathogenesis and treatment progress of perimenopausal insomnia

ZHANG Qian[1], LIU Xiaomao[2], ZHANG Meikui[3]
[1] Department of Traditional Chinese Medicine, the Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China; [2] Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin 719051, Shaanxi Province, China; [3] Department of Telemedicine, Medical Support Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: ZHANG Meikui. Email: zmk301@126.com

Abstract: Perimenopausal women are under multiple pressures from work, family and life, while their health are significant for individuals, families, and society. If not treated correctly and effectively, perimenopausal insomnia can easily lead to cardiovascular, endocrine, anxiety and depression and other physical and mental diseases. At present, estrogen, benzodiazepines and melatonin still have significant side effects, so new ideas and methods are urgently needed. As an important resource in China, traditional Chinese medicine (TCM) has significant therapeutic effects and advantages in treating insomnia during perimenopause. Therefore, the current research status of perimenopausal insomnia from multiple perspectives, including epidemiology, pathogenesis, modern medical therapies, and the understanding and clinical practice of TCM are discussed in this review, so that more researchers, administrators, front-line physicians and the general public can pay attention to the health of perimenopausal women.

Keywords: perimenopausal insomnia; mechanism; western medicine treatment; traditional Chinese medicine therapy; estrogen
Cited as: Zhang Q, Liu XM, Zhang MK. Pathogenesis and treatment progress of perimenopausal insomnia［J］. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44（9）: 1056-1059.

研究表明，围绝经期失眠 (perimenopausal insomnia，PI) 是围绝经期女性的最常见症状之一，我国有超过 1.3 亿的围绝经期女性，其中 64.82% 患有失眠[1]。PI 具有难以治愈、反复发作、并发症多等特点，如不能有效治愈，会严重影响女性生活质量，显著增加患高血压、冠心病、糖尿病等的风险，极易伴发焦虑、抑郁等心理疾患，给女性生活和家庭、社会带来深重影响[2-4]。因此，围绝经期女性的失眠问题值得学者和社会重点关注，寻找、开拓、推广有效的防治方法对于女性的健康、家庭的稳定、社会的和谐具有重要意义。本文以 PI 的流行病调查为起点，经过深度文献调研，综合探讨其发病机制、现代医学和中医药治疗现状，提出现阶段研究和治疗上存在的问题，以供参考。

1 围绝经期失眠的发生机制

1.1 雌激素、HPA 轴和 HPO 轴 研究表明，雌激素水平下降及相关 HPO 和 HPA 轴功能失常是 PI 发生的首要原因。绝经前后卵巢分泌功能减退，体内雌激素水平波动，导致脑部雌激素受体缺乏

收稿日期：2022-10-10
基金项目：陕西省中医药管理局中医药科研课题“十大病种创新计划”(SXCX2019A011)
作者简介：张倩，女，硕士，医师。研究方向：中西医结合妇科。Email: zhangqianqian0727@163.com
通信作者：张梅奎，男，主任医师，主任。Email: zmk301@126.com

有效信号调控，引起入睡时间延长和睡眠质量改变[5]。此外，雌激素与血管壁雌激素受体水平异常，均可干扰血管收缩舒张功能，引发下丘脑体温调节中枢功能紊乱，出现潮热、出汗、心悸等症状，影响情绪和睡眠[6]。而切除卵巢后，快相睡眠和非快眼动睡眠增加，精神行为异常，在雌激素治疗后得到恢复[7]。

此外，雌激素水平下降影响下丘脑 - 垂体 - 卵巢 (hypothalamic-pituitary-ovarian，HPO) 轴和下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA) 轴的活性，导致促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素、皮质醇激素、褪黑激素的异常，影响睡眠-觉醒周期。雌激素减少导致 HPO 轴中卵泡刺激素和黄体生成素反馈性增加，从而出现潮热、焦虑、心血管症状等，引起失眠[8]。正常情况下，睡觉初期 HPA 轴分泌受限，睡眠后期 HPA 轴活动不受限，促进觉醒，糖皮质激素以负反馈形式影响 HPA 轴的活性，雌激素受体 α 对糖皮质激素具有调节作用，进而维持 HPA 轴的正常功能[9]。

1.2　神经递质与细胞因子　5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (dopamine，DA) 及 γ-氨基丁酸 (γ-aminobutyric acid，GABA) 为“睡眠-觉醒”节律调节的重要神经递质，均容易受雌激素影响，产生围绝经期失眠。5-HT 具有抑制睡眠和促进觉醒作用，雌激素水平波动可引起 5-HT 含量改变，引起睡眠障碍，而雌二醇通过雌激素 β 受体和 MAPK/ERK 通路在基因水平调节脑质膜单胺转运蛋白的表达来抑制 5-HT 的再摄取，进而发挥促眠作用[10]；DA 可导致觉醒增加，GABA 可以抑制过度兴奋的神经传导，促进睡眠，雌二醇能够调节两者水平从而改善焦虑状态，调节睡眠[11]。

研究发现，围绝经期女性血清白细胞介素-6 (interleukin-6，IL-6)、IL-8 和 IL-1β 等炎症因子水平出现不同程度升高，这些因子在睡眠 - 觉醒节律中发挥重要作用。如 IL-6 能够通过促进周期基因 1 的表达进而调节昼夜节律，还能激活 HPA 轴影响睡眠，睡眠剥夺后 TNF-α 和 IL-1β 增加[12]。此外，干扰素诱生蛋白 10 和超敏 C 反应蛋白与睡眠质量变差和睡眠效率降低有相关性[13]。

1.3　氧化应激、褪黑素与表观遗传　研究表明，围绝经期女性随着年龄的增长，体内自由基清除效率下降，过量自由基可损伤抗氧化酶，介导机体的氧化应激，进而影响睡眠效率，导致睡眠障碍，而减少自由基可有效缓解 PI 患者失眠症状[14]。褪黑素作为强抗氧化剂，在围绝经期水平降低，导致活性氧无法被中和，引起调节睡眠的蛋白质失活、星形胶质细胞和环磷酸鸟苷氧化异常，出现昼夜节律紊乱[15]。反之，昼夜节律紊乱又会增加脑耗氧量，导致活性氧增加，形成恶性循环。此外，基因与环境、基因表达与基因型特征的相互影响在睡眠障碍中发挥重要作用，尤其是 Per 家族、5-HT2A、LQTS 等生物钟基因与 PI 相关。如 Per2 基因与家族性睡眠期相位提前综合征密切相关[16]；Per3、5-HT2A、LQTS、TPH2 与 c-fos 可影响睡眠 - 觉醒节律和睡眠表型[17-18]；Orexin-2 受体基因多态性与原发性失眠有关[19]。

2　围绝经期失眠的治疗进展

2.1　激素替代疗法与镇静催眠药　雌激素通过调节多种因子发挥作用。如雌激素能够减少下丘脑中前列腺素的生成，改善促卵泡生成素和多巴胺水平，影响睡眠 - 觉醒节律，帮助睡眠[20]；孕激素可以调节 GABA 水平，诱导睡眠[21]。虽然激素替代方法取得了一定效果，但复发率较高，同时增加了患心血管疾病、血栓栓塞疾病或某些类型癌症的风险[22]。佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆等非苯二氮卓类药物由于不良反应相对较少，镇静催眠作用较好，在 PI 治疗中得到广泛应用。研究表明，佐匹克隆可有效提升血清 5-HT 和脑源性神经营养因子水平，控制焦虑情绪，改善 PI 患者睡眠质量[23]；动物实验也表明，给予大鼠佐匹克隆延迟控释片可调节睡眠潜伏期并延长睡眠时间[24]。

2.2　健康教育与心理治疗　PI 在发展过程中，心理与生理相互影响，临床更多表现为一种心理障碍，心理、运动、教育等治疗均具有一定效果。涂晓华等[25] 对 PI 患者给予药物治疗和心理干预联合药物治疗，结果显示联合治疗后的抑郁和焦虑评分均显著低于药物治疗，睡眠质量得分高于单一药物治疗。有研究者将围绝经期妇女分别进行单独集中教育、健康教育 + 个性化饮食指导以及健康教育 + 个性化饮食引导 + 强化抵抗运动治疗，结果表明，干预后三组妇女的更年期症状总分均显著下降，失眠和潮热、出汗、易怒、抑郁等症状得分显著降低[26]。刘娴[27] 证实心理针对性护理能有效提高患者睡眠质量。

2.3　中药复方　PI 睡眠障碍的临床分型主要包括心肾不交、肝气郁结和心脾两虚证等[28]。茅菲[29] 对 90 例 PI 患者分别采用阿普唑仑与黄连阿胶汤治疗，结果提示后者总有效率为 95.56%，优于前者的 82.22%($P<0.05$)，在改善主观、客观睡眠质量

和血清性激素水平方面，中药更有优势。孙亚平等[30]发现疏肝解郁胶囊与佐匹克隆联用较西药单独使用在睡眠潜伏期、效率和总时间以及调节焦虑、抑郁方面具有显著优势，并能够改善 IL-6 水平。孙冬雪[31]证实了温胆安神汤相比右佐匹克隆能更有效地改善中医证候，同时调节促黄体生成素、促卵泡激素和雌二醇水平，安全性较好。

2.4 针灸与推拿 针灸推拿疗法治疗失眠的良好效果在国内外研究中均得到证实[32]。Zhi 等[33]借助 PubMed 等数据库以及国际临床试验注册中心平台，对推拿治疗 PI 的相关随机对照试验进行 Meta 分析，发现推拿对 PI 具有良好疗效，无不良反应。Wang 等[34]同样运用 Meta 分析证实了针灸治疗围绝经期妇女失眠、焦虑和抑郁的有效性和安全性。孟方等[35]研究表明，耳揿针联合耳尖放血能够有效改善睡眠的质量和时间以及日间功能评分，提高血清 5-HT 水平，降低 NE 水平，效果优于艾司唑仑。

2.5 其他疗法 足浴、音乐和针药联合等疗法临床应用效果较好。巴晓霞[36]发现用针灸配合中药足浴可有效减少失眠人群觉醒次数，缩短入睡时间；金婕等[37]对心脾两虚型失眠患者分别应用五行音乐和子午流联合五行音乐方法，结果提示后者在睡眠效率、质量等方面值得借鉴；闫妙娥等[38]采用加味龙骨牡蛎汤 + 耳穴压豆治疗心肾不交型 PI，结果表明联合应用较单用中药总有效率得到提高 (90.00% *vs* 63.33%)，且患者心烦耳鸣、闭经和腰膝酸软等中医症状得到有效缓解。

3 问题与展望

围绝经期女性在身体、生活和工作中承受着较大压力，在我国有大量 PI 患者，但一直未受到足够的关注。研究现状表明，PI 的发病机制与雌激素等多种因子有关。在治疗方面，西药疗效快，但不良反应程度重，中药疗效明显但缺乏有力的临床证据，作用机制有待阐明。针灸、耳穴、音乐等疗法运用广泛，便捷高效的特点深受群众喜爱，且多种方法联合应用能够取得更好的效果，可能是未来治疗的趋势。最重要的是，心理因素时 PI 发生发展的关键，但在临床上难以实现对每 1 例患者的心理治疗，家庭和全社会的理解和支持尤为重要。总之，围绝经期女性健康除了需要更多的从医者探索理论机制，更多的研究者研制特效药物，更需要越来越多的社会舆论关注女性心理健康，这不仅对女性，对每个家庭和整个社会都具有重要的意义和价值。

作者贡献 张倩：文献调研，文章撰写；刘筱茂：理论指导；张梅奎：综述审阅。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

1 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.
2 Zolfaghari S，Yao C，Thompson C，et al. Effects of menopause on sleep quality and sleep disorders：Canadian Longitudinal Study on Aging［J］. Menopause，2020，27（3）：295-304.
3 Lam CM，Hernandez-Galan L，Mbuagbaw L，et al. Behavioral interventions for improving sleep outcomes in menopausal women：a systematic review and meta-analysis［J］. Menopause，2022，29（10）：1210-1221.
4 梁晓仙，丁晓云，金运钦，等. 中国40～65岁女性人群失眠症状流行特征的Meta分析［J］. 中国预防医学杂志，2021，22（9）：670-679.
5 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.
6 唐佳. 下丘脑GnRH及其受体信号通路AC/PKA分子在针刺调节他莫昔芬引发潮热中的作用［D］. 成都：成都中医药大学，2019.
7 Dean B，Gogos A. The impact of ovariectomy and chronic estrogen treatment on gene expression in the rat cortex：implications for psychiatric disorders［J］. Psychoneuroendocrinology，2021，127：105192.
8 Uchida S，Kagitani F. Neural mechanisms involved in the noxious physical stress-induced inhibition of ovarian estradiol secretion［J］. Anat Rec，2019，302（6）：904-911.
9 Gordon JL，Sander B，Eisenlohr-Moul TA，et al. Mood sensitivity to estradiol predicts depressive symptoms in the menopause transition［J］. Psychol Med，2021，51（10）：1733-1741.
10 Gu Y，Zhang NX，Zhu SJ，et al. Estradiol reduced 5-HT reuptake by downregulating the gene expression of Plasma Membrane Monoamine Transporter（PMAT，Slc29a4）through estrogen receptor β and the MAPK/ERK signaling pathway［J］. Eur J Pharmacol，2022，924：174939.
11 Fu XY，Zheng Q，Zhang N，et al. CUMS promotes the development of premature ovarian insufficiency mediated by nerve growth factor and its receptor in rats［J/OL］. https://doi.org/10.1155/2020/1946853.
12 Chang SL，Durocher F，Diorio C. Sleep quality traits correlate with inflammatory markers in the breast tissue of women［J］. Cytokine，2022，160：156028.
13 赵婧. 氧化应激、促炎因子与围绝经期睡眠障碍的相关性研究［D］. 呼和浩特：内蒙古医科大学，2020.
14 Poza J，Pujol M，Ortega-Albás J，et al. Melatonin in sleep disorders［J］. Neurologia，2022，37（7）：575-585.
15 Kurhaluk N，Tkachenko H. Melatonin and alcohol-related disorders［J］. Chronobiol Int，2020，37（6）：781-803.
16 Emekli R，İsmailloğullari S，Bayram A，et al. Comparing expression levels of PERIOD genes PER1，PER2 and PER3 in chronic insomnia patients and medical staff working in the night shift［J］. Sleep Med，2020，73：101-105.
17 Mansour HA，Wood J，Chowdari KV，et al. Associations between period 3 gene polymorphisms and sleep-/chronotype-related variables in patients with late-life insomnia［J］. Chronobiol Int，2017，34（5）：624-631.
18 张如意，游秋云，丁莉，等. 酸枣仁汤对老年慢性睡眠剥夺大鼠视交叉上核中血管活性肠肽、精氨酸加压素肽能神经细胞的

影响［J］. 辽宁中医杂志，2017，44（9）：1987-1990.
19 Firouzabadi N，Navabzadeh N，Moghimi-Sarani E，et al. Orexin/hypocretin type 2 receptor（HCRTR2）gene as a candidate gene in sertraline-associated insomnia in depressed patients［J］. Neuropsychiatr Dis Treat，2020，16：1121-1128.
20 张清. 小剂量雌激素对围绝经期失眠患者睡眠状况及E2、FSH水平的影响［J］. 世界睡眠医学杂志，2021，8（12）：2112-2114.
21 Deligiannidis KM，Kroll-Desrosiers AR，Mo SY，et al. Peripartum neuroactive steroid and γ-aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression［J］. Psychoneuroendocrinology，2016，70：98-107.
22 Marjoribanks J，Farquhar C，Roberts H，et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women［J］. Cochrane Database Syst Rev，2017，1（1）：CD004143.
23 雷蕾，李直，王文哲，等. 右佐匹克隆与佐匹克隆对失眠症患者血清5-HT、BDNF及SAS评分的影响分析［J］. 检验医学与临床，2019，16（24）：3694-3696.
24 周其达，范健，秦琳，等. 低剂量佐匹克隆延迟控释片治疗早醒性失眠的疗效研究［J］. 中国全科医学，2019，22（33）：4078-4082.
25 涂晓华，唐毅，刘雪银，等. 社区家庭医生心理干预对老年失眠症患者疗效的影响研究［J］. 中国社区医师，2021，37（8）：47-48.
26 Pelit Aksu S，Şentürk Erenel A. Effects of health education and progressive muscle relaxation on vasomotor symptoms and insomnia in perimenopausal women：a randomized controlled trial［J］. Patient Educ Couns，2022，105（11）：3279-3286.
27 刘娴. 针对性护理在围绝经期女性失眠症中的应用［J］. 中国冶金工业医学杂志，2021，38（6）：654-655.
28 王亮，王学林，王鹏，等. 探讨半夏-薏苡仁对PCPA失眠模型大鼠海马食欲素及其受体和血清细胞因子的调控作用［J］. 解放军医学院学报，2022，43（4）：472-478.
29 茅菲. 黄连阿胶汤加减对围绝经期失眠患者睡眠质量及性激素水平的影响［J］. 中国妇幼保健，2020，35（22）：4297-4300.
30 孙亚平，张建春，王彩娟，等. 疏肝解郁法对肝郁型围绝经期失眠女性血清IL-6、NPY及负性情绪的影响［J］. 世界中医药，2018，13（2）：340-343.
31 孙冬雪. 温胆安神汤治疗心虚胆怯型围绝经期失眠的临床观察［D］. 张家口：河北北方学院，2021.
32 张璟，关玲. 耳穴贴压疗法治疗海勤人员睡眠障碍的疗效观察［J］. 解放军医学院学报，2022，43（9）：966-970.
33 Zhi XY，Zhang HS，Liu Y，et al. Tuina for perimenopausal insomnia：a protocol for systematic review and meta-analysis［J］. Medicine，2022，101（2）：e28498.
34 Wang Z，Zhai F，Zhao X，et al. The efficacy and safety of acupuncture for perimenopausal insomnia：a protocol for a network meta-analysis［J］. Medicine（Baltimore），2020，99（52）：e23741.
35 孟方，龚卫娟，廖月霞，等. 耳揿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.
36 巴晓霞. 针灸配合中药足药浴治疗失眠症的临床观察［J］. 反射疗法与康复医学，2020，29（1）：77-78.
37 金婕，陈紫君，林丽华，等. 子午流注结合五行音乐疗法治疗心脾两虚型失眠的临床效果观察［J］. 中华全科医学，2021，19（10）：1742-1744.
38 闫妙娥，沈诗彦，汪星孜，等. 中药滋心养肾法联合耳穴压豆治疗心肾不交型围绝经期失眠疗效观察［J］. 世界中西医结合杂志，2020，15（2）：318-321.

（责任编辑：孟晓彤）

（上接第 1029 页）

25 Ma J，Ma SD，Zhang Y，et al. Kinectin1 depletion promotes EGFR degradation via the ubiquitin-proteosome system in cutaneous squamous cell carcinoma［J］. Cell Death Dis，2021，12（11）：995.
26 Inoue J，Fujiwara K，Hamamoto H，et al. Improving the efficacy of EGFR inhibitors by topical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with miR-634 ointment［J］. Mol Ther Oncolytics，2020，19：294-307.
27 Bylsma LC，Dean R，Lowe K，et al. The incidence of infusion reactions associated with monoclonal antibody drugs targeting the epidermal growth factor receptor in metastatic colorectal cancer patients：a systematic literature review and meta-analysis of patient and study characteristics［J］. Cancer Med，2019，8（12）：5800-5809.

（责任编辑：孟晓彤）