博士导师新论

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.02.001

心肾不交、肝郁气滞证围绝经期睡眠障碍女性微观指标比较

冯晓玲[1],韩昕宇[2],陈铖[2],贾紫千[1]
(1.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:目的 比较心肾不交证和肝郁气滞证两种不同证型围绝经期睡眠障碍女性改良Kupperman评分表(Kupperman's index,KMI)评分及外周血微观指标的差异。方法 采用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)筛选并收集80例围绝经期睡眠障碍患者作为研究对象,其中心肾不交证40例、肝郁气滞证40例。收集受试者中医证候采集表、KMI量表等信息,采用酶联免疫吸附试验法(Enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)测定各组患者血清炎症因子白细胞介素-1β(Interleukin-1β,IL-1β)和肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)、神经递质γ-氨基丁酸(Gamma aminobutyric acid,GABA)和谷氨酸(Glutamic acid,Glu)水平。结果 心肾不交组入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍评分以及PSQI总分均大于肝郁气滞组($P<0.05$);肝郁气滞组日间功能障碍评分大于心肾不交组($P<0.05$);心肾不交组潮热汗出、肌肉、关节痛、心悸、泌尿系症状这4项症状以及KMI总评分均大于肝郁气滞组($P<0.05$);肝郁气滞组情绪激动、抑郁、疑心、眩晕、头痛、皮肤蚁行感这5项症状评分大于心肾不交组($P<0.05$);肝郁气滞组血清IL-1β和TNF-α水平均高于心肾不交组($P<0.05$);心肾不交组血清GABA水平低于肝郁气滞组,而Glu水平高于肝郁气滞组($P<0.05$)。结论 围绝经期睡眠障碍女性中,心肾不交证较肝郁气滞证总体睡眠状态更差,围绝经期症状程度也更严重,睡眠障碍和围绝经期症状的主要类型亦有所不同,两种证型之间IL-1β、TNF-α、GABA与Glu的表达差异存在统计学意义,可能有助于围绝经期女性睡眠障碍中医辨证分型的客观化和精准化。

关键词:围绝经期;睡眠障碍;中医辨证分型;炎症因子;神经递质
中图分类号:R271.116 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)02-0001-05

Comparison of Microscopic Indicators in Women with Perimenopausal Sleep Disorders of Non-Interaction between Heart and Kidney Syndrome and Liver Depression and Qi Stagnation Syndrome

FENG Xiaoling[1],HAN Xinyu[2],CHEN Cheng[2],JIA Ziqian[1]
(1. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150040,Heilongjiang,China;
2. Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150000,Heilongjiang,China)

Abstract:*Objective* To compare the disparities in the modified Kupperman's score(KMI) and peripheral blood micro indicators between non-interaction between heart and kidney syndrome and liver depression and Qi stagnation syndrome of perimenopausal women experiencing sleep difficulties. *Methods* Eighty patients with perimenopausal sleep disorders were selected as research participants using the Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI). Among them,40 patients had non-interaction between heart and kidney syndrome and 40 patients had liver depression and Qi stagnation syndrome. The data,including traditional Chinese medicine syndrome collection forms and KMI scales was gathered. Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was used to quantify serum inflammatory markers[interleukin-1β(IL-1β),tumor necrosis factor-α(TNF-α)] and neurotransmitter levels[gamma aminobutyric acid(GABA),glutamic acid(Glu)] in two groups. *Results* The study findings revealed that non-interaction between heart and kidney syndrome had higher values for time to fall asleep,sleep time,sleep efficiency,sleep disorder score and total PSQI score compared to the liver depression and Qi stagnation syndrome group($P<0.05$). Additionally,the liver depression and Qi stagnation syndrome group had a higher daytime dysfunction score than the non-interaction between heart and kidney syndrome group($P<0.05$). Furthermore,the non-interaction between heart and kidney syndrome group exhibited higher values for hot flashes,sweating,muscle and joint pain,palpitations,urinary system symptoms and total KMI score compared to the liver depression and Qi stagnation syndrome group($P<0.05$). Conversely,the liver depression and Qi stagnation syndrome group had higher scores for emotional excitement,depression,suspicion,dizziness,headache and skin ant sensation compared to the non-interaction between heart and kidney syndrome group($P<0.05$). Serum levels of IL-1β and TNF-α were also higher in the liver depression and Qi stagnation syndrome group. The levels in the non-interaction between heart and kidney syndrome group were significantly higher than those in the other group($P<0.05$). In contrast,the serum GABA level in the non-interaction between heart and kidney syndrome group was lower than that in the liver depression and Qi stagnation syndrome group,while

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973894,82174421)
作者简介:冯晓玲(1969-),女,黑龙江哈尔滨人,主任医师、教授,博士研究生导师,博士,研究方向:复发性流产、围绝经期综合征、不孕症等生殖内分泌疾病。

the Glu level was higher($P<0.05$). *Conclusion* In women experiencing sleep difficulties during the perimenopausal period, the non-interaction between heart and kidney syndrome is associated with worse overall sleep quality compared to the liver depression and Qi stagnation syndrome. Additionally, the non-interaction between heart and kidney syndrome is also linked to more severe perimenopausal symptoms. The sleep disturbances and perimenopausal symptoms have distinct classifications. There are significant differences in the expressions of IL-1β, TNF-α, GABA and Glu between the two syndromes, which may contribute to the objectivity and precision of traditional Chinese medicine syndrome differentiation for sleep disorders in perimenopausal women.

Keywords: perimenopause; sleep disorders; traditional Chinese medicine syndrome differentiation and classification; inflammatory factors; neurotransmitters

围绝经期是每位女性从中年过渡到老年必经历的时期，在这一特殊阶段，由于体内性激素的波动或减少常出现一系列躯体和精神神经症状[1]，其中围绝经期睡眠障碍的发生率极高，严重影响妇女的生活质量。长期睡眠障碍会导致认知功能下降、抑郁症等不良后果[2-4]。根据既往临床研究结果显示[5-6]，心肾不交证和肝郁气滞证是围绝经期睡眠障碍中最为常见的两个证型。炎症因子白细胞介素-1β（Interleukin-1β，IL-1β）、肿瘤坏死因子-α（Tumor necrosis factor-α，TNF-α）及神经递质γ-氨基丁酸（Gamma aminobutyric acid，GABA）、谷氨酸（Glutamic acid，Glu）的表达异常在睡眠与觉醒的调控过程中发挥着重要的作用[7-8]，围绝经期相关症状也与此阶段女性睡眠障碍的发生密切相关。但不同中医证型与睡眠障碍相关微观指标及围绝经期症状程度相关性的研究报道尚处空白，因此本研究探讨了心肾不交证与肝郁气滞证围绝经期睡眠障碍女性改良 Kupperman 评分表（Kupperman's index，KMI）量表评分、炎症因子 IL-1β、TNF-α、神经递质 GABA、Glu 的差异，以期为中医辨证论治提供客观化、微观化的实验室依据。

1 研究资料

1.1 *受试者来源* 本课题所需病例来自2021年11月—2023年2月期间在黑龙江中医药大学附属第一医院妇科更年期门诊就诊的围绝经期睡眠障碍女性。严格按照纳排标准筛选后共收集80例作为研究对象，其中心肾不交型40例、肝郁气滞型40例。试验伦理批号：HZYLLKT202316201。

1.2 *围绝经期诊断标准* 符合2012生殖衰老研讨会分期+10（Stages of reproductive aging workshop+10，STRAW+10）分期系统对围绝经期的定义。绝经过渡期早期：月经周期长度变化，邻近周期长度变异持续≥7 d，10个月内重复出现；绝经过渡期晚期：闭经间隔≥60 d；绝经后早期（+1a期）：最后1次月经后1年[9]。

1.3 *睡眠障碍诊断标准* 参照匹兹堡大学精神科医生BUYSSE D J等[10]编制的PSQI标准、刘贤臣等[11]《匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究》的诊断标准以及《中国精神障碍分类及诊断标准》CCMD-3[12]中关于“非器质性睡眠障碍”的诊断，拟定匹兹堡睡眠质量指数PSQI>7分即认为存在睡眠障碍。

1.4 *中医辨证* 通过查阅文献和临床观察，根据“十四五”规划教材《中医妇科学》[13]中关于“绝经前后诸证”的内容，《中药新药临床研究指导原则》[14-15]及课题组前期对围绝经期睡眠障碍中医证型聚类分析的结果制定中医辨证诊断标准。

（1）心肾不交证。主症：①经断前后，月经紊乱；②入寐困难，或寐而易醒，或早醒。次症：①潮热汗出；②心烦；③心悸；④耳鸣；⑤健忘；⑥咽干少津；⑦腰膝酸软。舌苔脉象：舌质红，苔无或少，脉弦细或细数。当主症具备，次症符合3项或3项以上，舌苔脉象具备即可诊断为心肾不交型围绝经期睡眠障碍。

（2）肝郁气滞证。主症：①经断前后，月经紊乱；②难以入寐甚至彻夜难眠，或夜寐梦多，或晨起思睡。次症：①烦躁易怒；②善太息；③胸闷或胀；④胁胀或胁痛；⑤乳房胀痛；⑥头痛；⑦口苦；⑧口渴喜饮。舌苔脉象：苔黄或黄燥，脉弦或弦数，当主症具备，次症符合3项或3项以上，舌苔脉象具备即可诊断为肝郁气滞型围绝经期睡眠障碍。

1.5 *病例选择* 纳入标准：（1）年龄在40~55岁；（2）符合STRAW+10关于围绝经期的分期标准；（3）匹兹堡睡眠质量指数PSQI>7分；（4）符合中医辨证标准；（5）可以阅读和理解中文；（6）知情同意、自愿参加本研究。

排除标准：（1）双侧卵巢切除，卵巢肿瘤者；（2）凡是全身性疾病如疼痛、发热、咳嗽、手术等引起失眠者；（3）合并有心血管、肺、肝、肾等严重原发性疾病者；（4）伴有严重智力障碍、认知障碍等严重精神障碍者。

2 研究内容

2.1 *匹兹堡睡眠质量指数量表（PSQI）* PSQI用于评定受试者最近1个月的睡眠质量。主要由18个条目组成，7个成分分别为睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍，其中睡眠障碍包括9个条目。每个成分按0~3分等级计分，累积各成分得分为PSQI总分，总分数0~21分，得分越高，表示睡眠质量越差。根据刘贤臣等[11]对PSQI的测试信度和效度结果，我国成人睡眠状况的参考界限值为7分，故以PSQI总分>7分代表存在睡眠障碍。

2.2 *改良 Kupperman 评分表* 症状包括：（1）潮热汗出；（2）感觉异常；（3）失眠；（4）情绪激动；（5）抑郁、疑心；（6）眩晕；（7）疲乏；（8）肌肉、关节痛；（9）头痛；（10）心悸；（11）皮肤蚁行感；（12）性交痛；（13）泌尿系症状。Kupperman总评分=各项基础分数×程度分数。总评分范围为0~63分。症状的程度共4个等级：无症状计0分；轻度症状计1分；中度症状计2分；重度症状计3分。

2.3 *观察指标* 采用ELISA法测定心肾不交型及肝郁气滞型围绝经期睡眠障碍两组女性外周血清中IL-1β、TNF-α、GABA、Glu水平。

3 研究方法

3.1 *量表填写* ①观察人员均为已取得国家执业医师资格证的中医妇科学专业研究生，且在调查前，对调查问卷的内容以及目的进行统一培训学习，通过考核后方有资格进入课题组进行调查研究；②中医证型的分组至少两名研究人员意见一致，以确保准确性；③在调查过程中，对受试者面对面进行询问，对符合纳排标准的女性同步进行临床资料采集表、PSQI量表、Kupperman评分表的问卷填写以及签署知情同意书；若有受试者不能理解的指标问题，研究人员应详细、耐心地为其讲解，在确认受试者明晰后再进行答复，确保所收集信息的可靠性、真实性；④调查结束时，研究人员在确保调查问卷信息完整无误

后,进行专人保管。

3.2 血样采集 在受试者同意的情况下,若受试者未绝经,则于月经第 3 ~4 天上午空腹采集外周肘静脉血 5 mL;若受试者已绝经,则任意一天上午 8∶00—10∶00 空腹采集外周肘静脉血 5 mL。血液采集完成后室温下静置 20 min,使用离心机(美国贝克曼库尔特有限公司/BeckmanCoulter)4 ℃条件以 3000 r/min 进行离心 20 min。离心后,使用经高温消毒的移液枪(德国 eppendorf 公司/Eppendorf Research Plus 单道系列)仔细抽取上清移至无菌 EP 管内,标记,记录,置于 -80 ℃冰箱(美国赛默飞世尔科技有限公司/Thermo Scientific22020 -4462)中存放备用。

3.3 ELISA 试验 严格按照 4 种因子各试剂盒说明书进行操作,步骤分为:①样品和试剂准备;②标准品稀释;③加样(设置空白孔、标准孔、待测样品孔);④第 1 次温育;⑤配液;⑥第 1 次洗涤;⑦加酶;⑧第 2 次温育;⑨第 2 次洗涤;⑩显色;⑪终止;⑫测定;⑬计算样品实际浓度。

3.4 统计学处理 研究人员将临床收集的资料进行二次检查后录入 Microsoft Excel 表中,核对无误后,运用 SPSS 25.0 进行统计分析。定量数据呈正态分布统计描述应用均数 ± 标准差表示;呈偏态分布统计描述应用中位数(M)和四分位数(P_{25},P_{75})表示。两组数据比较呈正态分布且方差齐则应用两样本 t 检验,若不满足方差齐性应用校正 t 检验;两组中若有一组为偏态数据或者两组为等级数据应用 Wilcoxon Mann - Whitney 秩和检验;$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。分类数据统计描述用频数和构成比表示;组间比较构成比分布的差异性应用 χ^2 检验,等级资料平均水平间的比较应用秩和检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 研究结果

4.1 PSQI 总评分差异分析 本研究采用秩和检验对两组 PSQI 总评分进行统计分析。检验结果显示,心肾不交型围绝经期睡眠障碍组 PSQI 总评分中位数为 13.00(11.00,17.75)分,肝郁气滞型围绝经期睡眠障碍组 PSQI 总评分中位数为 9.00(8.00,14.00)分,两组总体评分分布差异有统计学意义($Z=3.501$,$P<0.001$)。见表 1。

4.2 PSQI 各项因子差异分析 因 PSQI 各因子数据为等级资料,本研究为比较心肾不交组与肝郁气滞组患者 PSQI 各因子总体平均水平(总的程度)上的差异,应用秩和检验进行分析。研究发现两组在 PSQI 各因子的比较中,除睡眠质量、催眠药物差异无统计学意义($P>0.05$)外,入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能障碍这 5 项因子差异均有统计学意义。其中,入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍这 4 项因子均为心肾不交组高于肝郁气滞组,差异均具有显著统计学意义($P<0.01$);而日间功能障碍为肝郁气滞组高于心肾不交组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组围绝经期睡眠障碍女性 PSQI 总评分差异分析

单位:分

组别	例数	M(P_{25},P_{75})	Z 值	P 值
心肾不交组	40	13.00(11.00,17.75)	3.501	<0.001
肝郁气滞组	40	9.00(8.00,14.00)		

4.3 PSQI 因子 PSQIE 睡眠障碍各条目评分差异分析 本研究采用秩和检验对两组 PSQI 因子 E 睡眠障碍各条目评分进行统计分析。检验结果显示,b 夜间易醒或早醒、c 夜间去厕所、d 呼吸不畅、g 感觉热、h 做噩梦、i 疼痛不适、j 其他影响睡眠的事情这 7 个条目差异均有统计学意义。其中,条目 b、c、g、i、j 评分均为心肾不交组高于肝郁气滞组,差异均有统计学意义($P<0.05$);条目 d、h 评分为肝郁气滞组高于心肾不交组,差异有统计学意义($P<0.05$)。条目 e 咳嗽或鼾声高和条目 f 感觉冷差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

4.4 改良 Kupperman 总评分差异分析 本研究采用秩和检验对两组改良 Kupperman 总分进行统计分析。检验结果显示,心肾不交型围绝经期睡眠障碍组改良 Kupperman 总分中位数为 29.50(23.00,35.75)分,肝郁气滞型围绝经期睡眠障碍组改良 Kupperman 总评分中位数为 21.00(18.00,29.75)分,两组总体评分分布差异有统计学意义($Z=2.809$,$P=0.005$)。见表 4。

4.5 改良 Kupperman 各项症状评分差异分析 本研究采用秩和检验对两组改良 Kupperman 各项症状评分进行统计分析。研究发现心肾不交组与肝郁气滞组在 Kupperman 各项症状的比较中,潮热汗出、情绪激动、抑郁、疑心、眩晕、肌肉、关节痛、头痛、心悸、皮肤蚁行感、泌尿系症状等均差异有统计学意义。其中,潮热汗出、肌肉、关节痛、心悸、泌尿系症状这 4 项症状均为心肾不交组高于肝郁气滞组,差异均具有显著统计学意义($P<0.01$);情绪激动、抑郁、疑心、眩晕、头痛、皮肤蚁行感这 5 项症状均为肝郁气滞组高于心肾不交组,差异有统计学意义($P<0.05$)。感觉异常、失眠、疲乏、性交痛差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 2 两组围绝经期睡眠障碍女性 PSQI 各因子差异分析[M(P_{25},P_{75})]

单位:分

组别	例数	A 睡眠质量	B 入睡时间	C 睡眠时间	D 睡眠效率	E 睡眠障碍	F 催眠药物	G 日间功能障碍
心肾不交组	40	3.00 (2.00,3.00)	2.00 (2.00,3.00)	2.00 (2.00,2.00)	2.00 (2.00,3.00)	2.00 (2.00,3.00)	0.00 (0.00,0.75)	2.00 (2.00,3.00)
肝郁气滞组	40	2.00 (2.00,3.00)	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (0.00,1.75)	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (1.00,2.00)	0.00 (0.00,2.00)	3.00 (2.00,3.00)
Z 值		1.499	4.35	4.942	5.219	4.185	1.215	2.95
P 值		0.134	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.224	0.003

表 3 两组围绝经期睡眠障碍女性 PSQI 因子 PSQIE 睡眠障碍各条目评分差异分析[M(P_{25},P_{75})]

单位:分

组别	例数	b 夜间易醒或早醒	c 夜间去厕所	d 呼吸不畅	e 咳嗽或鼾声高	f 感觉冷	g 感觉热	h 做噩梦	i 疼痛不适	j 其他影响睡眠的事情
心肾不交组	40	3.00 (2.00,3.00)	2.50 (2.00,3.00)	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (0.00,1.00)	3.00 (2.00,3.00)	0.50 (0.00,1.00)	2.00 (2.00,2.00)	2.00 (1.00,3.00)
肝郁气滞组	40	0.00 (0.00,1.00)	0.00 (0.00,1.00)	3.00 (2.00,3.00)	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (0.00,1.00)	1.00 (1.00,1.00)	2.00 (2.00,3.00)	2.00 (1.00,2.00)	1.00 (0.00,2.00)
Z 值		7.526	7.485	6.158	0.834	0.221	7.377	6.5	2.095	3.076
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.405	0.825	<0.001	<0.001	0.036	0.002

表 4 两组围绝经期睡眠障碍女性改良 Kupperman 总分差异分析

单位:分

分组	例数	M(P_{25},P_{75})	Z 值	P 值
心肾不交组	40	29.50(23.00,35.75)	2.809	0.005
肝郁气滞组	40	21.00(18.00,29.75)		

4.6 血清炎症因子 IL-1β、TNF-α 差异分析 如表 6 所示:因心肾不交组受试者的血清 IL-1β 含量分布不符合正态性,故两组间比较采用秩和检验进行分析。心肾不交组血清 IL-1β 中位数为 11.61(9.69,13.73)pg/mL;肝郁气滞组血清 IL-1β 中位数为 23.47(22.08,25.29)pg/mL,两组总体血清 IL-1β 比较差异有统计学意义($Z=7.698$,$P<0.001$),具体为肝郁气滞组>心肾不交组。

如表 7 所示:因两组受试者的血清 TNF-α 含量分布均符合正态性,两组间比较采用 t 检验进行分析。心肾不交组血清 TNF-α 为(165.06±34.82)ng/L;肝郁气滞组血清 TNF-α 为(245.65±47.33)ng/L,两组总体血清 TNF-α 总体均数差异有统计学意义($t=8.673$,$P<0.001$),具体为肝郁气滞组>心肾不交组。

4.7 血清神经递质 GABA、Glu 差异分析 如表 8 所示:因两组受试者的血清 GABA 含量分布均符合正态性,两组间比较采用 t 检验进行分析。心肾不交组血清 GABA 为(1 386.54±140.84)ng/L;肝郁气滞组血清 GABA 为(2 050.01±99.09)ng/L,两组总体血清 GABA 总体均数差异有统计学意义($t=24.367$,$P<0.001$),具体为肝郁气滞组>心肾不交组。

如表 9 所示:因两组受试者的血清 Glu 含量分布均符合正态性,两组间比较采用 t 检验进行分析。心肾不交组血清 Glu 为(9.51±1.73)μmol/L;肝郁气滞组血清 Glu 为(3.54±1.06)μmol/L,两组总体血清 Glu 总体均数差异有统计学意义($t=18.640$,$P<0.001$),具体为心肾不交组>肝郁气滞组。

5 讨论

历代中医古籍中对“围绝经期睡眠障碍”无专篇记载,可将其归属于“经断前后诸症”“百合病”“不寐”等范畴,其病机主要累及心、肝、肾三脏。《叶天士医学全书》记载:“盖心之所藏者神,肾之所藏者精,心肾者,精神之根蒂也”。经断前后,肾阴亏损,虚火上炎,精血生化无源,心失所养,心神不宁则发为失眠。《中西汇通医经精义·五脏所藏》载:“昼则魂游于目而为视,夜则魂归于肝而为寐”。肝气郁滞则阳浮于外,魂不入肝,化火扰乱神志则起卧不安。心肾不交证和肝郁气滞证是围绝经期睡眠障碍中最常见的两个证型,临床中可见这两种证型女性围绝经期症状和睡眠障碍的表现形式均有所差异[6],本研究通过比较心肾不交证和肝郁气滞证围绝经期睡眠障碍女性 PSQI 各维度得分、KMI 量表评分、炎症因子 IL-1β、TNF-α、神经递质 GABA、Glu 的差异,进一步探讨中医辨证分型与微观指标的相关性。

PSQI 总评分及各维度得分比较结果显示,心肾不交组入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍评分以及 PSQI 总分均大于肝郁气滞组($P<0.05$);肝郁气滞组日间功能障碍评分大于心肾不交组($P<0.05$),进一步比较两组睡眠障碍的各条目评分发现,心肾不交组患者容易出现夜间易醒、早醒、夜间去厕所、感觉热、感到疼痛不适等症状,肝郁气滞组患者出现呼吸不畅和做噩梦的频率更高。相对应地,KMI 评分表结果显示心肾不交组潮热汗出、肌肉、关节痛、心悸、泌尿系症状这 4 项症状以及 KMI 总评分均大于肝郁气滞组($P<0.05$);肝郁气滞组情绪激动、抑郁、疑心、眩晕、头痛、皮肤蚁行感这 5 项症状评分大于心肾不交组($P<0.05$)。此两项结果与心肾不交、肝气郁滞证的证候特点相呼应。经断前后,肾阴亏虚而生内热,虚火上炎,肃降失职,故出现潮热汗出;肾又为腰之外府,肾虚则症见腰酸背痛。“肾开窍于二阴”,与膀胱相表里,膀胱气化功能有赖于肾气的蒸腾,肾虚则膀胱气化失司,出现夜尿频繁的症状。肝主疏泄的功能对调畅气机,调节情绪有关键作用。若肝失调达,疏泄无度,气机不畅,肝升肺降失常,则胸闷气短、呼吸不畅。《素问》中有对肝痹、肝雍等肝脏病变出现“夜卧则惊”的症状描述。肝气失于冲和,易生风动风,肝风内动,上冲于脑,则出现眩晕、头痛。气郁化火,火煎津液,导致阴不制阳,肝阳上亢,则症见焦虑、易怒。气为血之帅,血为气之母,气机失畅,血随停,气血阻塞,经气不通,或是肝家血虚,血不养肤则出现皮肤蚁行感、皮肤瘙痒。

IL-1β、TNF-α 作为与睡眠相关的炎症因子,是睡眠障碍相关研究中广泛探讨的靶点[16-17]。IL-1β、TNF-α 对非快速眼球运动睡眠(Non-rapid eye movement,NREM)期睡眠有促进作用,且表达水平受光线刺激的影响,有着明显的昼夜节律,遵循人体生物钟呈节律性波动,即其因子含量与睡眠周期呈现出时间上的同步化[18]。ROCKSTROM M D 等的研究[19]显示在高剂量的 TNF-α 水平下,快速眼球运动睡眠(Rapid eye movement,REM)期睡眠会受到抑制。也有研究总结[20],对动物和人类进行睡眠剥夺,均可增加多个脑区、皮层、外周组织以及循环中的 IL-1β 表达水平。本研究的结果显示与心肾不交组围绝经期睡眠障碍女性相比,肝郁气滞组血清 IL-1β 和 TNF-α 水平显著更高($P<0.001$)。推测肝郁气滞组患者长期高度紧绷的精神状态可激活人体的自我保护机制,当检测到机体需要“休息”时,体内 IL-1β、TNF-α 水平则会代偿性地升高,促进机体进入 NREM 期睡眠状态,维持深度睡眠。故肝郁气滞组血清 IL-1β 和 TNF-α 水平处于高表达。郭丽华[21]亦证实,当女性出现围绝经期非器质性失眠时,会促进血清 IL-1β、TNF-α 的分泌,且大部分患者存在不同程度肝郁,失眠程度与肝郁程度呈正相关。孙亚平等[22]将 90 例肝郁型围绝经期失眠女性随机分为两组,治疗组在应用疏肝解郁法治疗 4 周后,患者血清 IL-1β、TNF-α 的含量与对照组相比显著降低,也使得不良睡眠和负面情绪得以改善。心肾不交型围绝经期睡眠障碍女性血清 IL-1β、TNF-α 水平相对较低,与其睡眠难以维持,夜间易醒,早醒有关。此外,我们推测两种证型炎症因子含量显著差异的原因,还可能是与不同证型

表 5 两组围绝经期睡眠障碍女性改良 Kupperman 各项症状评分差异分析[M(P_{25},P_{75})]

单位:分

症状	潮热汗出	感觉异常	失眠	情绪激动	抑郁、疑心	眩晕	疲乏	肌肉、关节痛	头痛	心悸	皮肤蚁行感	性交痛	泌尿系症状
心肾不交组	8.00 (4.00,8.00)	3.00 (2.00,4.00)	4.00 (4.00,5.50)	2.00 (0.00,2.00)	0.00 (0.00,1.00)	0.00 (0.00,0.75)	2.00 (1.00,2.00)	2.00 (1.00,2.00)	0.00 (0.00,1.00)	1.00 (1.00,2.00)	0.00 (0.00,0.00)	4.00 (2.00,6.00)	2.00 (2.00,4.00)
肝郁气滞组	4.00 (0.00,4.00)	4.00 (2.00,4.00)	4.00 (4.00,6.00)	4.00 (2.00,4.00)	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (0.00,1.00)	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (0.00,1.00)	1.00 (0.00,1.00)	0.00 (0.00,1.00)	0.00 (0.00,1.00)	2.00 (0.00,4.00)	0.00 (0.00,2.00)
Z 值	5.656	0.166	0.457	3.092	3.877	3.195	1.206	3.977	2.943	5.522	2.168	1.854	4.259
P 值	<0.001	0.868	0.648	0.002	<0.001	0.001	0.228	<0.001	0.003	<0.001	0.03	0.064	<0.001

表 6 两组围绝经期睡眠障碍女性血清 IL－1β 差异分析

单位：pg/mL

组别	例数	M(P_{25},P_{75})	Z 值	P 值
心肾不交组	40	11.61(9.69,13.73)	7.698	<0.001
肝郁气滞组	40	23.47(22.08,25.29)		

表 7 两组围绝经期睡眠障碍女性血清 TNF－α 差异分析

单位：ng/L

组别	例数	血清 TNF－α($\bar{x}\pm s$)	t 值	P 值
心肾不交组	40	165.06±34.82	8.673	<0.001
肝郁气滞组	40	245.65±47.33		

表 8 两组围绝经期睡眠障碍女性血清 GABA 差异分析

单位：nmol/L

组别	例数	血清 GABA($\bar{x}\pm s$)	t 值	P 值
心肾不交组	40	1 386.54±140.84	24.367	<0.001
肝郁气滞组	40	2 050.01±99.09		

表 9 两组围绝经期睡眠障碍女性血清 Glu 差异分析

单位：μmol/L

组别	例数	血清 Glu($\bar{x}\pm s$)	t 值	P 值
心肾不交组	40	9.51±1.73	18.640	<0.001
肝郁气滞组	40	3.54±1.06		

处于不同的免疫炎症反应状态有关，心肾不交型属于虚证，肝郁气滞型偏于实证，肝郁气滞型患者免疫炎症反应处于一个高度激活的状态，故血清炎症因子 IL－1β、TNF－α 表达水平更高。

本研究结果显示，心肾不交组血清 Glu 含量高于肝郁气滞组，而血清 GABA 含量低于肝郁气滞组，差异均具有统计学意义（P<0.001）。在睡眠－觉醒周期的过程中，兴奋性神经递质 Glu 和抑制性神经递质 GABA 共同作用于脑区，对自发性和病理性睡眠具有重要的调节作用，当 Glu 释放过多和（或）GABA 水平下降过多时，大脑皮层处于持续的兴奋状态则导致失眠[23]。有研究报道 GABA 具有镇静、催眠作用，能影响 REM 睡眠和清醒或 NREM 睡眠之间的时相转换，Glu 能通过维持皮层的兴奋性调控 REM 睡眠，在睡眠周期调节机制中有促进觉醒、维持清醒状态、减少睡眠的作用[24]。心肾不交型围绝经期睡眠障碍患者 GABA 低表达以及 GLu 含量高表达，则表现出睡眠时相相对后移，深度睡眠时间减少，甚至难以进入深度睡眠，再者日间社会活动单一性，极易导致入睡时间延长和睡眠碎片化。肝郁气滞组，一方面其兴奋性神经元表达受抑制，而抑制性神经元保持活跃状态，可能与其日间功能障碍更加明显有关。

综上所述，心肾不交证围绝经期睡眠障碍女性较肝郁气滞证总体睡眠状态更差，围绝经期相关症状程度也更严重，睡眠障碍和围绝经期相关症状的主要类型亦有所不同，围绝经期睡眠障碍女性两种证型之间 IL－1β、TNF－α、GABA 与 Glu 的表达存在显著差异，可能有助于围绝经期女性睡眠障碍中医辨证分型的客观化和精准化。

参考文献

[1] 谢幸，孔北华，段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京：人民卫生出版社，2018：353.
[2] PINES A. Sleep duration and midlife women's health[J]. Climacteric，2017，20(6)：528－530.
[3] PEARSON O，UGLIK－MARUCHA N，MISKOWIAK K W，et al. The relationship between sleep disturbance and cognitive impairment in mood disorders：a systematic review[J]. J Affect Disord，2023，327：207－216.
[4] SUN X H，LIU B，LIU S T，et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders：a bidirectional Mendelian randomisation study[J]. Epidemiol Psychiatr Sci，2022，31：e26.
[5] 郭霖霖，刘雁峰，任巧生，等. 围绝经期睡眠障碍中医证型特点及用药规律文献挖掘研究[J]. 中国医院用药评价与分析，2023，23(8)：908－912，916.
[6] 徐苗苗，林希，朱雪琼，等. 围绝经期失眠中医证型分布及影响因素研究[J]. 浙江中医杂志，2023，58(5)：372－373.
[7] KIM R，LEE J Y，KIM H J，et al. Serum TNF－α and neurodegeneration in isolated REM sleep behavior disorder[J]. Parkinsonism Relat Disord，2020，81：1－7.
[8] BENSON K L，BOTTARY R，SCHOERNING L，et al. ^{1}H MRS measurement of cortical GABA and glutamate in primary insomnia and major depressive disorder：relationship to sleep quality and depression severity[J]. J Affect Disord，2020，274：624－631.
[9] HARLOW S D，GASS M，HALL J E，et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10：addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging[J]. J Clin Endocrinol Metab，2012，97(4)：1159－1168.
[10] BUYSSE D J，REYNOLDS C F 3rd，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.
[11] 刘贤臣，唐茂芹，胡蕾，等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志，1996(2)：103－107.
[12] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版（CCMD－3）[S]. 济南：山东科学技术出版社，2001：118－119.
[13] 冯晓玲，张婷婷. 中医妇科学[M]. 5 版. 北京：中国中医药出版社，2021：130－132.
[14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则：第一辑[S]. 北京：中华人民共和国卫生部，1993：186－188.
[15] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则：第三辑[S]. 北京：中华人民共和国卫生部，1997：3－4.
[16] YANG Y Y，GU K Q，MENG C Y，et al. Relationship between sleep and serum inflammatory factors in patients with major depressive disorder[J]. Psychiatry Res，2023，329：115528.
[17] AKKAOUI M A，PALAGINI L，GEOFFROY P A. Sleep immune cross talk and insomnia[J]. Adv Exp Med Biol，2023，1411：263－273.
[18] 张如意，游秋云，张舜波，等. 睡眠及睡眠剥夺与人体免疫系统的相关性探讨[J]. 中华中医药杂志，2016，31(10)：4169－4171.
[19] ROCKSTROM M D，CHEN L Y，PING T S，et al. Tumor necrosis factor alpha in sleep regulation[J]. Sleep Med Rev，2018，40：69－78.
[20] ZIELINSKI M R，MCKENNA J T，MCCARLEY R W. Functions and mechanisms of sleep[J]. AIMS Neurosci，2016，3(1)：67－104.
[21] 郭丽华. 围绝经期非器质性失眠妇女肝郁病理与 IL－1β、TMF－α 的关系[D]. 福州：福建中医药大学，2015.
[22] 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)：340－343，347.
[23] HOLST S C，LANDOLT H P. Sleep－wake neurochemistry[J]. Sleep Med Clin，2022，17(2)：151－160.
[24] WANG C H，GONG B，LIU Y Y，et al. Agarwood essential oil inhalation exerts antianxiety and antidepressant effects via the regulation of Glu/GABA system homeostasis[J]. Biomed Rep，2023，18(2)：16.