

基于雌激素水平及雌激素受体表达失衡探讨国医大师肖承棕运用“和法”治疗(围)绝经期失眠*

贾林娜¹, 汤玲^{2**}, 孙天琳³, 苗爽⁴

(1. 北京市昌平区中医医院 北京 102200; 2. 北京中医药大学东直门医院 北京 100700;
3. 北京市第一中西医结合医院 北京 100000; 4. 北京市大兴区中西医结合医院 北京 100163)

摘要: (围)绝经期失眠是(围)绝经期女性最常出现的症状之一,久患会对人体身心各方面产生不同程度的损伤。现代医学认为雌激素水平下降、雌激素受体表达失衡与女性(围)绝经期失眠的发生密切相关。中医认为,心肾不交导致的机体阴阳失衡是本病发生的重要原因。国医大师肖承棕教授总结多年临床经验,运用“和法”治疗本病独具特色,其自拟经验方更欣汤在临床试验中已证实具有良好的治疗效果。团队在进一步的动物研究中证实,更欣汤能通过提高雌激素水平,促进下丘脑雌激素受体表达,影响单胺类神经递质调节作用,促进生物钟负向基因表达,降低大脑兴奋性,使生物钟昼夜节律恢复。本文从雌激素水平下降及雌激素受体表达失衡促进(围)绝经期失眠的发生发展、更欣汤“和法”论治理论在(围)绝经期失眠病因病机中的作用、更欣汤“和法”论治的生理和雌激素水平、雌激素受体表达平衡的契合性等方面进行论述,旨在揭示国医大师肖承棕教授运用“和法”治疗(围)绝经期失眠的科学内涵,为临床治疗(围)绝经期失眠提供参考,促进国医大师肖承棕教授及燕京萧氏妇科学术思想的传播与赓续传承。

关键词: 雌激素 雌激素受体 (围)绝经期失眠 肖承棕 “和法”论治 更欣汤

DOI: 10.11842/wst.20240612002 CSTR: 32150.14.wst.20240612002 中图分类号: R249 文献标识码: A

据研究显示,全球约有三分之一的人群出现失眠的症状,(围)绝经期女性则更容易发生,睡眠障碍在围绝经期所有症状中发病率为42%-60%^[1-2],主要表现为入睡困难,睡眠持续困难、易醒、早醒等。多导睡眠监测(Polysomnography, PSG)结果显示总睡眠时间减少、快速眼动睡眠异常、睡眠潜伏期延长、睡眠效率下降^[3-4]。久而久之可能会演变成慢性失眠,给女性带来更多的健康问题和身心功能严重损害等困扰^[5]。

(围)绝经期失眠的发生机制复杂,受体内激素水平,(围)绝经期相关症状如潮热、盗汗等血管舒缩症状等多种因素影响。越来越多研究表明,雌激素水平

下降,中枢雌激素受体表达失衡对(围)绝经期失眠的影响至关重要,其促使机体昼夜节律及神经内分泌系统发生紊乱^[6-10]。

中医认为由于心肾二脏功能失调,心肾不交导致的机体阴阳失衡是引起(围)绝经期失眠发生的重要原因,国医大师肖承棕教授总结多年临证经验,运用“和法”自拟经验方更欣汤治疗该病效果显著。团队在进一步的动物实验中证实,更欣汤能提高雌激素水平,促进下丘脑雌激素受体平衡表达,从而恢复生物钟昼夜节律。

收稿日期:2024-06-12

修回日期:2024-08-24

* 国家中医药管理局第四届国医大师传承工作室建设项目(401091401):肖承棕传承工作室,负责人:汤玲;北京市中医药管理局北京中医药薪火传承“新3+3”工程室站建设项目(JX572):萧龙友门人(肖承棕)传承工作站,负责人:汤玲;北京市中医药管理局北京中医药薪火传承“新3+3”工程室站建设项目(JX570):萧龙友“三名”传承工作室,负责人:汤玲。

** 通讯作者:汤玲(ORCID:0000-0002-0131-0188),主任医师,教授,博士研究生导师,主要研究方向:名老中医传承及中医药防治妇科病。

1 雌激素水平下降、雌激素受体表达失衡是(围)绝经期失眠发生的重要因素

1.1 雌激素水平下降在(围)绝经期失眠发生中的作用

(围)绝经期内分泌变化主要涉及下丘脑-垂体-卵巢(Hypothalamic-pituitary-ovarian, HPO)轴,卵巢在(围)绝经期妇女内分泌变化中发挥着重要的反馈调控效应和作用,其分泌的雌激素参与女性重要生理活动,雌激素水平在(围)绝经期通常呈现“先短暂上升、后持续下降”的规律。

雌激素水平下降与睡眠质量恶化有着密切的关系,与入睡困难、夜间频繁觉醒显著相关^[11]。其发生机制是多维度、多方面的。首先,雌激素水平下降会引起下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能失常,HPA轴是神经内分泌系统重要组成部分,在睡眠的调节中发挥着重要作用,研究显示(围)绝经期女性受身体和心理等多方面压力影响,机体处于应激状态而表现为HPA轴功能亢进^[12],HPA轴功能异常会影响促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及其释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)、皮质醇激素(Cortisol, CORT)、褪黑素的分泌异常,从而进一步扰乱睡眠-觉醒周期,诱发失眠^[13],如研究发现HPA轴功能亢进会导致ACTH、CRH、CORT水平升高而促进觉醒^[14]。在(围)绝经期,作为强抗氧化剂的褪黑素水平会降低,引起相关调节睡眠的蛋白质失去活性以及星形胶质细胞和环磷酸鸟苷氧化出现异常而导致昼夜节律紊乱,发生失眠^[15]。此外,雌激素能作用于下丘脑的多个热感和体温调节点,以调节温度。在静息状态下,雌激素能使人体直肠温度降低大约 0.5°C ^[16-17]。雌激素水平下降一定程度上会引发下丘脑体温调节中枢紊乱导致体温上升、出汗、心悸等,对睡眠质量造成影响。同时雌激素水平下降产生负反馈相应地影响下丘脑-垂体-卵巢轴,导致卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)水平上升,也可出现潮热出汗等血管舒缩症状,夜间频繁的潮热出汗会进一步降低睡眠质量。

动物实验证实,中老年雌性去势猴雌激素合成被抑制后,其面部温度呈现上升,而在接受雌激素替代治疗后其夜间核心体温较低,夜间觉醒次数减少,

慢波睡眠增加^[18-19]。另有动物研究表明,卵巢去势后的大鼠昼夜节律发生紊乱,非快速眼球运动期和快速眼球运动期睡眠增加,慢波睡眠深睡期时间减少,精神行为出现异常^[20];在给卵巢去势大鼠补充雌激素后,其睡眠节律及精神行为得以恢复^[21]。临床试验中也证实,较高水平的雌激素是睡眠质量的重要保护因素,补充雌激素后可以显著改善睡眠质量^[22-23]。

综上所述,(围)绝经期女性雌激素水平下降会引起HPO轴、HPA轴激素分泌异常,扰乱睡眠-觉醒周期,同时会使体温升高,出现潮热出汗等血管舒缩症状,进而导致(围)绝经期失眠发生。

1.2 雌激素受体表达在(围)绝经期失眠发生中的作用

雌激素受体目前按照发现顺序被依次命名为ER α 和ER β ,属于核受体超家族,广泛分布于性腺的同时,还分布在中枢神经系统主导睡眠、觉醒、昼夜节律调节的相关核团,比如下丘脑视前区近内侧(Medial preoptic area, MPOA)、下丘脑腹外侧视前核(Ventrolateral preoptic nucleus, VLPO)^[24-25]。MPOA神经元的激活诱导睡眠开始,VLPO神经元通过抑制觉醒活性细胞来维持睡眠。动物研究证实了下丘脑视前区广泛分布着雌激素受体,是睡眠调节的关键区域,是雌激素对睡眠-觉醒活动的作用位点^[26]。在人类生物节律起搏器——视交叉上核中也发现了雌激素受体,雌激素与中枢雌激素受体的反馈调节作用参与调节睡眠的各个阶段,如参与诱导视交叉上核生物钟基因的转录和翻译,影响睡眠的昼夜节律性^[27-29]。(围)绝经期体内雌激素水平下降,导致下丘脑上述区域雌激素受体相应减少同时缺乏有效信号调控,表达失衡,引起入睡时间延长和睡眠质量改变^[6]。

雌激素与其受体结合除了对上述睡眠调节核和视交叉上核具有直接影响外,还可以对已知参与睡眠调节的其他神经递质产生间接影响^[30]。5-羟色胺(5-Hydroxytryptamin, 5-HT)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、多巴胺(Dopamine, DA)、 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(Glutamic acid, Glu)这些神经递质被发现与睡眠觉醒密切相关,共同参与睡眠稳态的调节,其表达含量与失眠密切相关。5-HT最早被发现与睡眠觉醒有关,其具有促进觉醒和慢波睡眠的双向调节作用。研究证实5-HT及其受体对海马 γ -氨基丁酸中间神经元产生兴奋作用,

激活 ERK、Src/Akt 等特定的细胞内信号通路,从而发挥调节睡眠-觉醒和神经内分泌功能的作用^[31]。失眠大鼠脑中中缝核、下丘脑、海马及纹状体的 5-HT 及其受体含量则均有所下降($P<0.001$)^[32]。NE 和 DA 共同属于儿茶酚胺类神经递质,二者能促进觉醒,据报道失眠大鼠行为表现异常兴奋,其脑内 NE、DA 等睡眠相关神经递质水平均较对照组显著增加^[33]。Glu 是兴奋性神经递质,而 GABA 则是抑制性神经递质,临床中常选用 Glu/GABA 来评价中枢神经系统呈兴奋性或抑制性,研究显示失眠模型组大鼠下丘脑内 GABA 水平较对照组显著降低($P<0.01$),而 Glu/GABA 值显著升高($P<0.01$)^[34]。

雌激素与中枢神经系统内靶器官的雌激素受体相结合,以不同的形式参与调节这些中枢神经递质的活性和水平^[35]。ER α 在介导生物学效应中通常表现为促进靶器官的应答效应,而 ER β 则是阻止、抑制靶器官的应答,二者既相互依存又相互制约,它们的表达改变、比例失衡是雌激素相关疾病发生的重要基础^[36]。在(围)绝经期,雌激素水平下降直接影响雌激素受体的表达,ER α 和 ER β 表达改变,二者之间平衡打破,作用于其相对应的神经递质,引起失眠。比如研究证实雌二醇(Estradiol, E₂, 雌激素中含量最多,活性最强的部分)通过 ER β 和 MAPK/ERK 通路对脑质膜单胺转运蛋白的表达进行调节能进一步抑制 5-HT 的再摄取,从而促进睡眠^[37],同时能调节 DA、GABA 水平的表达,缓解焦虑,进而调节睡眠^[38]。

综上所述,(围)绝经期女性雌激素水平下降,雌激素受体表达失衡会直接影响下丘脑睡眠调节核和视交叉上核,并间接影响调节睡眠的神经递质,从而引起(围)绝经期失眠的发生。

2 更欣汤“和法”论治理论在(围)绝经期失眠病因病机中的作用

阴阳学说蕴含着丰富的辩证唯物哲学思想,其认为自然界的任何事物、现象都包含着既相互对立,又互根互用的阴阳两个方面,阴阳是对相关事物或现象相对属性或同一事物内部对立双方属性的概括。阴阳学说被广泛应用于中医学,用于说明机体生理状态与病理变化,以指导疾病的预防与诊疗等,其中阴阳学说把对人体具有推进、温煦、兴奋等作用的物质和功能归于阳,对人体具有凝聚、滋润、抑制等作用的物

质和功能归属于阴。中医妇科学认为“肾-天癸-冲任-胞宫轴”对女性生长阶段的生理变化起到关键的促进作用,尤其是调控月经周期的节律有序变化,在正常的月经周期中,女性体内阴阳间进行着“重阳转阴→重阴→重阴转阳,阴盛阳动→阴盛阳生至重阳”这样规律的转换。现代医学认为 HPO 轴在女性内分泌变化中发挥着重要的反馈调控作用,其中卵巢分泌雌孕激素,其在月经不同时期有着不同的水平变化,维持着女性正常月经节律。由此“肾-天癸-冲任-胞宫轴”在一定程度上,可与 HPO 轴进行参考比较,雌孕激素的变化符合阴阳特性^[39]。

雌激素在维持女性正常生理功能方面发挥着极为重要的角色,雌激素通过雌激素受体的介导在其相应靶器官上发挥效应,使机体保持阴阳平衡、协调统一的状态。雌激素受体 α 、 β 在结构上高度相似,但是二者各自产生的生物学效应不尽相同甚至相互拮抗,这与其编码基因、在各组织中的分布与表达不同有关,ER α 是促进靶器官的应答效应,可视为阳,ER β 则是抑制靶器官的应答,可视为阴,二者之间相互依存、相互制约,其相对含量和比例与女性机体的阴阳消长平衡状态密切相关。当 ER α 、ER β 表达改变,比例失衡时易导致靶器官雌激素效应异常,机体阴阳失衡,引发雌激素相关疾病。现代药理研究表明多种中药和方剂的活性成分能在雌激素靶向细胞呈现出雌激素受体介导的雌激素样效应,并对靶细胞的雌激素受体 α 、 β 表达和其所影响的阴阳稳态具有调节功能^[36]。

(围)绝经期失眠归属于中医学“绝经前后诸证”“不寐”等疾病范畴。《素问·上古天真论篇》言:“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”《傅青主女科》云“经本于肾”,强调了肾在女性生理占有至关重要的地位,(围)绝经期女性处于七七之年,肾精亏虚,天癸竭断,此时肾中阴阳的动态平衡遭到破坏而出现失眠、月经紊乱渐至绝经、潮热出汗等(围)绝经期相关症状,肾虚是(围)绝经期女性发生疾病的根本原因。《灵枢·大惑论》云:“卫气不得入于阴,常留于阳。留于阳则阳气满,阳气满则阳跷盛;不得入于阴则气虚,故目不瞑矣。”《类证治裁·不寐》曰:“阳气自动而之静,则寐;阴气自静而之动,则寤;不寐者,病在阳不交阴”,阐释了失眠在于“阴阳失和”,心主神明,

神安则寐,神不安则不寐。血之来源,由水谷精微所化,上奉于心,则心得所养;受藏于肝,则肝体柔和;统摄于脾,则生化不息;调节有度,化而为精,内藏于肾,肾精上承于心,心气下交于肾,阴精内守,卫阳外护,阴阳协调,则神志安宁。当诸脏受累,精血内耗,心神失养,神不内守,阳不入阴,而致不寐。失眠的基本病机在于阳盛阴衰,阴阳失交,一方面阴虚不能纳阳,另一方面阳盛不得入阴,病位主要在心^[40]。

由此可见(围)绝经期失眠的发生与心肾二脏具有密切关系。心肾之间有着“水火既济”“精神互用”“君相安位”的关系,心属火、属阳,肾属水、属阴,生理状态下心火下降于肾,助肾阳温煦肾阴,使肾水不寒;肾水上济于心,滋心阴降心火,使心火不独亢于上焦,心肾水火相交既济,阴阳互藏互用,保持着人体阴阳的平衡。《严氏济生方》曰“……心肾不交,精关不固,面色无华,惊悸健忘,梦寐不安”。徐春甫于《古今医统大全·不寐候》亦言“因肾水不足,真阴不升而心阳独亢,亦不得眠”,强调了心肾失交是失眠的重要原因,(围)绝经期女性肾水不足,水不制火,相火偏亢,引动心火,神明被扰,心肾不交,机体阴阳失衡而出现失眠。有研究证实^[41],对255例(围)绝经期女性出现的相关症状进行分析,多为失眠、潮热、烦躁、盗汗、心悸等,这与中医病证诊断疗效标准中“不寐”之心肾不交证表现相似。并且目前有不少专家学者从心、肾二脏论治(围)绝经期失眠,认为心肾不交是其发生的关键因素^[42-43]。

肖(萧)承惊教授为第四届国医大师,北京市非物质文化遗产代表性项目——燕京萧氏妇科代表性传承人,躬耕于临床一线,专注于中医妇科医教研六十载,肖承惊教授不断挖掘学术思想内涵,总结临床经验,提高诊疗水平,为推动中医妇科事业发展做出了突出贡献。肖教授既崇尚中医经典,又重视现代医学,坚持病证结合,四诊合参、辨证论治,学术理论特色鲜明。她继承发扬了燕京萧氏妇科“和合灵动”的学术思想,重视以“和”为贵。《素问·生气通天论》中记载:“凡阴阳之要,阳密乃固,两者不和,若春无秋,若冬无夏,因而和之,是谓圣度。故阳强不能密,阴气乃绝;阴平阳秘,精神乃治;阴阳离决,精气乃绝”,强调了阴平阳秘,阴阳平衡协调的重要性。肖承惊教授对此颇为推崇,在临床上注重机体阴阳平衡,讲究“中庸之道”,临证选药力求平和,用药精妙,

阴中求阳,阳中求阴,动静结合,讲究平衡和谐,贵在一个“和”字。

肖承惊教授认为(围)绝经期失眠的主要病机在于心肾不交,肾虚是该病的发病关键^[44],七七之年女性处于绝经前后的状态,此期肾气日渐衰弱,精血日趋不足,天癸由少至竭,肾中阴阳失衡,累及他脏致使功能失常,不能维持机体正常生理活动。《中藏经·阴阳大要调神论》提出“火来坎户,水到离扃,阴阳相应,方乃和平”“水火通济,上下相寻,人能循此,永不湮沉”,强调了心肾阴阳平衡的重要性,心肾二脏的阴阳、水火、升降关系处于相济、平衡协调的状态保证了机体阴阳的平衡。女子七七之年,肾阴亏虚难以上承心阴,使心火偏亢,失于下降,心肾不交,水火不济,故表现为心烦失眠、多梦易醒等。需要注意的是心肾二脏的功能失常又常会累及肝,因肝肾乙癸同源,肾阴亏虚累及肝阴不足,加之(围)绝经期女性易遭受到来自生活、家庭等各方面压力,情志内伤,化火伤阴,使阴不制阳,虚热内扰。心肝二脏又为子母之脏,女子七七之年,肾阴不足,肝阴亏虚,肝火过亢而上扰心神,母病及子;肾水不足,心火过亢而灼伤肝阴,子病及母,表现为心烦失眠、急躁易怒等。

基于以上病机,肖承惊教授临证运用“和法”治疗本病。“和法”又称调和或和解法,是临床中通过和解、调和的方法,改善正邪交争关系,或调整人体脏腑之间功能强弱的对比关系,使人体在正邪交争与脏腑运转中达到一个协调平衡的状态。肖教授自拟更欣汤以调和机体达到阴阳平衡,其组方:女贞子、墨旱莲、生地黄、白芍、枸杞子、知母、百合、生龙骨、生牡蛎、莲子心、丹参、潼蒺藜、白蒺藜、合欢皮、夜交藤。方中二至丸(女贞子、墨旱莲)为君药,能滋补肝肾、滋阴清热降火。白芍养血调经,平抑肝阳,枸杞子滋补肝肾,养肝育阴,生地黄清热养阴生津,知母滋阴润燥,四药合用为臣药加强补肝肾、清虚热之功。百合、莲子心合用加强清心安神,能交通心肾,滋肝肾之阴而又清热宁心安神。合欢皮、夜交藤同入心、肝经,能解郁养心安神,帮助睡眠。龙骨、牡蛎重镇安神、平肝潜阳、收敛固涩,缓解失眠症状的同时又能敛汗,因二药为骨骼化石及贝壳类药材,含有钙质,故又对(围)绝经期骨质疏松有预防作用,可谓“一箭三雕”。白蒺藜归肝经,能平肝解郁,与龙骨、牡蛎相配伍可敛藏肝魂,疏肝理气,改善失眠多梦、烦躁易怒等症状。丹参清心

除烦安神又能活血调经,加入方中防止补阴之品过于滋腻而瘀滞。潼蒺藜(沙苑子)性温,能补肾固精,补益肝肾的同时可防止其他寒凉药物损伤正气。上述九味药物合用能滋阴降火、交通心肾、镇静催眠,共为佐药。由此可见,更欣汤遵循肖承棕教授“以和为贵”的原则,全方配伍严谨、阴阳平衡,动静相宜,通过和解之法,从心肾着手,又兼顾肝脏,奏滋阴降火、交通心肾、助眠安神之效,帮助机体达到阴阳平和的状态,脏腑调和,气血充盈,心神安定,卫阳入于阴,“阴平阳秘”则眠安。

本团队此前已开展临床试验证实更欣汤不仅能延长(围)绝经期女性的睡眠时间,提高其睡眠质量还能缓解潮热出汗、心悸多梦、五心烦热、眩晕耳鸣、腰膝酸软、咽干少津等其他相关证候,且试验过程中无不良反应及不良事件发生^[45]。由此国医大师肖承棕教授应用更欣汤“和法”论治(围)绝经期失眠经验,为临床诊疗提供了思路及参考。

3 更欣汤“和法”论治的生理和雌激素水平、雌激素受体表达平衡的契合性

基于雌激素水平、雌激素受体表达平衡与女性机体阴阳消长平衡具有一定的契合性,以及肖承棕教授运用更欣汤“和法”论治(围)绝经期失眠,使机体阴阳和谐统一的良好临床疗效,团队进一步开展了更欣汤调节(围)绝经期失眠大鼠睡眠的可能作用机制研究,通过造(围)绝经期失眠大鼠模型,观察其行为学变化,以及血清 E_2 和下丘脑雌激素受体在调控大鼠睡眠稳态中的作用,从动物行为学、分子生物学方面探讨其机制。

研究显示^[46]模型组大鼠与空白组相比较,其水平和垂直活动得分下降($P<0.05$),修饰次数增加($P<0.01$);中药组大鼠与模型组比较,其修饰次数显著减少($P<0.01$)。模型组大鼠的血清 E_2 水平、下丘脑 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 蛋白表达量较空白组比较均有显著下降($P<0.01$), $ER\alpha/ER\beta$ 比值较空白组显著升高($P<0.01$)。这进一步证实了雌激素水平下降,雌激素受体表达失衡促进(围)绝经期失眠的发生发展。与模型组比较,中药组大鼠血清 E_2

差异无统计学意义,但整体有上升趋势,中药组大鼠下丘脑 $ER\beta$ 蛋白表达明显升高($P<0.05$), $ER\alpha/ER\beta$ 比值明显下降($P<0.01$)。这提示了更欣汤能提高围绝经期失眠模型大鼠的血清 E_2 水平,能调节下丘脑ER的表达,恢复 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 之间动态平衡。

由此可见更欣汤“和法”论治(围)绝经期失眠的生物基础与雌激素水平上升,雌激素受体表达平衡相契合统一,更欣汤能改善(围)绝经期失眠模型大鼠的行为,诱导下丘脑ER蛋白和基因表达,调节 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 的比值。

4 总结

雌激素水平下降、雌激素受体表达失衡促进(围)绝经期失眠的发生发展。对于(围)绝经期失眠的发生,中医脏腑阴阳失衡,功能紊乱理论与现代医学雌激素水平下降、雌激素受体表达失衡有一定共通性,国医大师肖承棕教授运用更欣汤“和法”论治(围)绝经期失眠,调控雌激素水平及雌激素受体表达是中医阴阳学说、整体观念的体现,在临证中治疗(围)绝经期失眠有重要的参考意义。

虽然,更欣汤如何通过影响雌激素受体表达对睡眠昼夜节律以及神经递质进行调节的具体机制尚未可知,而且实验过程中存在样本量偏少等不足,但是本研究一定程度上揭示了更欣汤通过调控雌激素水平及雌激素受体表达“和法”论治(围)绝经期失眠的科学内涵,为其理论的延伸及临床疗效在微观水平的阐释提供了一定的参考。日后,将从(围)绝经期失眠模型大鼠下丘脑ER和昼夜节律相关生物钟基因之间的关系,以何种相关信号通路进行干预,以及更欣汤药物组成的中药活性成分的药理研究等方面深入挖掘,以期为进一步推动国医大师肖承棕教授及北京市非物质文化遗产代表性项目——燕京萧氏妇科学术思想的传播、传承与创新,响应国家开展名老中医药专家学术经验传承研究的号召,为我国中医药事业的发展添砖加瓦。

参考文献

- Salari N, Hasheminezhad R, Hosseinian-Far A, et al. Global prevalence of sleep disorders during menopause: a meta-analysis. *Sleep Breath*, 2023, 27(5):1883-1897.
- Ciano C, King T S, Wright R R, et al. Longitudinal study of insomnia symptoms among women during perimenopause. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2017, 46(6):804-813.

- 3 Dugral E, Ordu G. Differences in polysomnography parameters of women in the post and transitional phases of menopause. *Cureus*, 2021, 13(12):e20570.
- 4 赵媛, 陈庆秋, 蒋成刚. 多导睡眠监测研究围绝经期女性失眠障碍的临床特征. *第三军医大学学报*, 2021, 43(19):1854-1859.
- 5 中华预防医学会更年期保健分会, 中国人体健康科技促进会妇科内分泌和生育力促进专委会, 北京中西医结合学会更年期专业委员会. 绝经相关失眠临床管理中国专家共识. *中国全科医学*, 2023, 26(24):2951-2958.
- 6 Sowers M F, Zheng H, Kravitz H M, *et al.* Sex steroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep*, 2008, 31(10):1339-1349.
- 7 Zhu J, Zhou Y, Jin B, *et al.* Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2023, 14:20420188231199359.
- 8 Phillips B A, Collop N A, Drake C, *et al.* Sleep disorders and medical conditions in women. *Proceedings of the Women & Sleep Workshop*, National Sleep Foundation, Washington, DC, March 5-6, 2007. *J Womens Health*, 2008, 17(7):1191-1199.
- 9 张倩, 刘筱茂, 张梅奎. 围绝经期失眠的发生机制与治疗进展. *解放军医学院学报*, 2023, 44(9):1056-1059.
- 10 宗嫵, 陈宜爽, 徐莲薇. 围绝经期睡眠障碍的发病机制. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2024, 43(2):166-171.
- 11 Baker F C, De Zambotti M, Colrain I M, *et al.* Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*, 2018, 10:73-95.
- 12 Devine J K, Bertisch S M, Yang H, *et al.* Glucocorticoid and inflammatory reactivity to a repeated physiological stressor in insomnia disorder. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 2019, 6:77-84.
- 13 Uchida S, Kagitani F. Neural mechanisms involved in the noxious physical stress-induced inhibition of ovarian estradiol secretion. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302(6):904-911.
- 14 Liu C, Zheng S, Wu W, *et al.* Effects of acupuncture on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in chronic insomnia patients: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2019, 20(1):810.
- 15 Kurhaluk N, Tkachenko H. Melatonin and alcohol-related disorders. *Chronobiol Int*, 2020, 37(6):781-803.
- 16 Zhang Z, Divittorio J R, Joseph A M, *et al.* The effects of estrogens on neural circuits that control temperature. *Endocrinology*, 2021, 162(8):bqab087.
- 17 Baker F C, Sibozza F, Fuller A. Temperature regulation in women: Effects of the menstrual cycle. *Temperature*, 2020, 7(3):226-262.
- 18 Gervais N J, Remage-Healey L, Starrett J R, *et al.* Adverse effects of aromatase inhibition on the brain and behavior in a nonhuman primate. *J Neurosci*, 2019, 39(5):918-928.
- 19 Gervais N J, Viechweg S S, Mong J A, *et al.* The middle-aged ovariectomized marmoset (*Callithrix jacchus*) as a model of menopausal symptoms: Preliminary evidence. *Neuroscience*, 2016, 337:1-8.
- 20 黄莉莉, 于爽, 李秋红, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对去卵巢大鼠睡眠时相的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(1):38-39.
- 21 Pawlyk A C, Alfinito P D, Deecker D C. Effect of 17alpha-ethinyl estradiol on active phase rapid eye movement sleep microarchitecture. *Eur J Pharmacol*, 2008, 591(1/2/3):315-318.
- 22 Ford K, Sowers M, Crutchfield M, *et al.* A longitudinal study of the predictors of prevalence and severity of symptoms commonly associated with menopause. *Menopause*, 2005, 12(3):308-317.
- 23 Strickler R, Stovall D W, Merritt D, *et al.* Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women: a placebo-controlled randomized trial. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(3):359-365.
- 24 Arrigoni E, Chee M J S, Fuller P M. To eat or to sleep: that is a lateral hypothalamic question. *Neuropharmacology*, 2019, 154:34-49.
- 25 Long T, Yao J K, Li J, *et al.* Estradiol and selective estrogen receptor agonists differentially affect brain monoamines and amino acids levels in transitional and surgical menopausal rat models. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 496:110533.
- 26 Hadjimarkou M M, Benham R, Schwarz J M, *et al.* Estradiol suppresses rapid eye movement sleep and activation of sleep-active neurons in the ventrolateral preoptic area. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(7):1780-1792.
- 27 Kruijver F P M, Swaab D F. Sex hormone receptors are present in the human suprachiasmatic nucleus. *Neuroendocrinology*, 2002, 75(5):296-305.
- 28 Hatcher K M, Royston S E, Mahoney M M. Modulation of circadian rhythms through estrogen receptor signaling. *Eur J Neurosci*, 2020, 51(1):217-228.
- 29 Bailey M, Silver R. Sex differences in circadian timing systems: implications for disease. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(1):111-139.
- 30 Haufe A, Baker F C, Leeners B. The role of ovarian hormones in the pathophysiology of perimenopausal sleep disturbances: a systematic review. *Sleep Med Rev*, 2022, 66:101710.
- 31 Sharp T, Barnes N M. Central 5-HT receptors and their function; present and future. *Neuropharmacology*, 2020, 177:108155.
- 32 Ono D, Honma K I, Honma S. GABAergic mechanisms in the suprachiasmatic nucleus that influence circadian rhythm. *J Neurochem*, 2021, 157(1):31-41.
- 33 郭鑫, 岳增辉, 谢菊英, 等. 针刺对失眠大鼠血清去甲肾上腺素、多巴胺及5-羟色胺含量的影响. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(4):46-50.
- 34 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. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(5):413-419.
- 35 何云, 许本柯. 雌激素对中枢神经系统作用机制的影响研究进展. *长江大学学报(自科版)*, 2014, 11(15):122-124.
- 36 赵丕文, 王燕霞, 牛建昭. 中药靶向ER α /ER β 的阴阳调和机制及其在绝经期综合征治疗中的应用. *中国中药杂志*, 2020, 45(16):3770-3775.
- 37 Gu Y, Zhang N, Zhu S, *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. *Eur J Pharmacol*, 2022, 924:174939.

- 38 Fu X, Zheng Q, Zhang N, *et al.* CUMS promotes the development of premature ovarian insufficiency mediated by nerve growth factor and its receptor in rats. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1946853.
- 39 闫菲, 史云, 赵琦, 等. 中西医女性生殖轴互参探讨继发性闭经的辨治思路. *环球中医药*, 2020, 13(7):1178-1181.
- 40 吴勉华, 石岩. *中医内科学*. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 123-128.
- 41 马麟娟, 朱帅, 许正芬, 等. 围绝经期综合征患者绝经相关症状与激素治疗认知调查. *预防医学*, 2019, 31(11):1172-1175.
- 42 周滢, 舒承倩, 唐欣, 等. 围绝经期失眠从心肾论治. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(2):276-277.
- 43 马堃. 从心肾不交论治围绝经期睡眠障碍. 2017年第五次世界中西医结合大会论文摘要集(下册), 2017:1.
- 44 贾林娜, 汤玲, 肖承惊. 肖承惊自拟更欣汤治疗女性更年期失眠症经验. *中医杂志*, 2020, 61(6):479-481.
- 45 贾林娜, 汤玲, 刘琼洁, 等. 更欣汤治疗心肾不交型围绝经期失眠症的临床疗效研究. *世界中医药*, 2023, 18(6):839-843.
- 46 王艺璇, 汤玲, 孙天琳, 等. 更欣汤对围绝经期失眠模型大鼠血清雌激素水平及下丘脑雌激素受体的影响. *中华中医药杂志*, 2024, 39(1):147-151.

Based on the Imbalance of Estrogen Levels and Estrogen Receptor Expression Exploring How Chinese Medical Master Xiao Chengcong Uses the Harmonization Method to Treat (Peri)Menopausal Insomnia

JIA Linna¹, TANG Ling², SUN Tianlin³, MIAO Shuang⁴

(1. Changping District Traditional Chinese Medicine Hospital, Beijing 102200, China; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3. Beijing First Traditional Chinese and Western Medicine Combined Hospital, Beijing 100000, China; 4. Daxing District Traditional Chinese and Western Medicine Combined Hospital, Beijing 100163, China)

Abstract: (Peri) Menopausal insomnia is one of the most common symptoms experienced by women in (peri) menopause, and can cause varying degrees of damage to both the physical and mental health of individuals. Modern medicine believes that the decline in estrogen levels and the imbalance in estrogen receptor expression are closely related to the occurrence of (peri) menopause insomnia in women. Traditional Chinese Medicine believes that the imbalance of yin and yang in the body, caused by the disharmony between the heart and kidney, is an important factor in the onset of this disease. Professor Xiao Chengcong, a renowned master of traditional Chinese medicine, has summarized years of clinical experience and has developed a unique therapeutic approach for this disease using the harmonizing method. Her self-designed empirical formula, Gengxin Decoction, has been proven to have a good therapeutic effect in clinical trials. The team has further confirmed in animal studies that Gengxin Decoction can increase estrogen levels, promote estrogen receptor expression in the hypothalamus, influence the regulation of monoamine neurotransmitters, enhance the negative gene expression of the biological clock, reduce brain excitability, and restore the circadian rhythm of the biological clock. This article discusses the decline in estrogen levels and the imbalance in estrogen receptor expression which promote the occurrence and development of (peri) menopausal insomnia, the role of Gengxin Decoction and the harmonizing method in the etiology and pathogenesis of (peri) menopausal insomnia, and the alignment between the physiological effects of Gengxin Decoction and the balance of estrogen levels and estrogen receptor expression, aiming to reveal the scientific connotation of Professor Xiao Chengcong's use of the harmonizing method to treat (peri) menopausal insomnia, to provide a reference for clinical treatment, and to promote the dissemination and inheritance of the academic thoughts of traditional Chinese medicine master Professor.

Keywords: Estrogen, Estrogen receptor, (Peri) Menopausal insomnia, Xiao Chengcong, The harmonizing method, Gengxin decoction

(责任编辑: 李青)