

# 玄驹胶囊对去势模型动物睡眠的改善作用

廖磊<sup>1,2</sup>, 李蜀平<sup>1,2\*</sup>, 刘冬平<sup>1,2</sup>, 刘魁英<sup>1,2</sup>, 孙道涵<sup>1,2</sup>, 刘倩<sup>1,2</sup>, 梁爱华<sup>3</sup>

(1. 北京市中医药研究所, 北京 100010; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:** **目的** 探讨玄驹胶囊对去势模型动物睡眠的影响。**方法** 采用摘除双侧卵巢的方法分别建立大、小鼠去势模型。将模型动物随机分为模型组、更年安胶囊组和玄驹胶囊高、中、低剂量组, 另设假手术组作为对照。通过观察小鼠自主活动、戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验、延长戊巴比妥钠睡眠时间实验来评价小鼠睡眠情况, 并检测小鼠血清褪黑素(MT)水平。大鼠实验则检测各组大鼠直肠温度、血清性腺激素雌激素(E<sub>2</sub>)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平; 试剂盒检测下丘脑匀浆液神经递质5羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平; 计算肝脏、脾脏、子宫、胸腺、肾上腺脏器系数。**结果** 与模型组比较, 玄驹胶囊中、低剂量组小鼠入睡率增加( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 高剂量组小鼠睡眠潜伏期缩短( $P<0.01$ ), 睡眠时间延长( $P<0.01$ ), 中剂量组睡眠潜伏期缩短( $P<0.05$ ), 各给药组对小鼠自主活动无明显影响( $P>0.05$ ); 玄驹胶囊高剂量组大鼠NE水平升高( $P<0.05$ ), 5-HIAA水平及胸腺系数降低( $P<0.05$ )。**结论** 玄驹胶囊具有改善去势模型动物睡眠的作用。

**关键词:** 玄驹胶囊; 更年期; 失眠症; 性激素; 神经递质

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2023)05-1694-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.05.055

失眠是更年期综合征中主要的临床症状之一, 主要表现为入睡困难、睡中易醒、早醒醒后无法再入睡、觉醒次数增加、多梦易惊等<sup>[1-2]</sup>。更年期是女性各阶段中失眠率最高的时期。中医认为肝肾不足是女性更年期失眠的发病基础。玄驹胶囊具有滋补肝肾之功效, 它的主要成份黑蚂蚁具有抗炎、镇痛、补肾、镇静、免疫增强、抗衰老、抗氧化等药理作用<sup>[3-5]</sup>。玄驹胶囊临床治疗类风湿性关节炎, 部分女性更年期患者服药后反馈失眠症状也得到了改善, 表现为比服药前更容易入睡, 觉醒次数减少等。鉴于此, 本研究研究了玄驹胶囊对去势模型动物睡眠、性激素、神经递质的影响, 以期为临床应用提供理论依据。

## 1 材料

**1.1 动物** ICR小鼠(雌性, 体质量20~22g)和SD大鼠(雌性, 体质量200~230g)均购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006, 实验动物的使用获得北京市临床药学研究所动物伦理委员会批准。

**1.2 试剂与药物** 玄驹胶囊(昆明梓橦宫全生物制药有限公司, 批号181103); 更年安胶囊(江西药都仁和制药有限公司, 批号20181001); 艾司唑仑片(山东信谊制药有限公司, 批号181209)。雌二醇(E<sub>2</sub>)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、褪黑素(MT)、神经递质五

羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5羟吲哚乙酸(5-HIAA)ELISA检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司, 批号为20190405)。

**1.3 仪器** 自主活动仪(中国医学科学院药物研究所); MK3型全自动酶标仪(美国赛默飞世尔公司)。

## 2 方法

**2.1 动物造模、分组及给药** 取20~22g雌性小鼠, 或200~230g健康雌性大鼠, 经适应性饲养后, 分别在无菌和麻醉状态下行双侧卵巢摘除术制备小鼠和大鼠去势模型。从术后第5天开始, 进行阴道涂片, 连续5d, 每天1次, 于显微镜下观察, 以不出现动情期反应为造模成功。将造模成功的大、小鼠分别按体质量随机分为模型组、更年安胶囊组、艾司唑仑片组和玄驹胶囊高、中、低剂量组, 另设假手术组作为对照, 每组10~12只。玄驹胶囊组大鼠给药剂量为1.00、0.50、0.25g/kg, 小鼠给药剂量为1.40、0.70、0.35g/kg; 更年安胶囊组大鼠给药剂量为0.32g/kg, 小鼠给药剂量为0.45g/kg; 艾司唑仑片组大鼠和小鼠给药剂量均为1.00mg/kg, 均采用灌胃给药。

### 2.2 观察指标

**2.2.1 去势小鼠自主活动情况** 玄驹胶囊各剂量组和阳性药组每天灌胃给药1次, 连续7d; 假手术组和模型组均灌胃等体积去离子水, 于末次给药后1h, 将小鼠放入自主活

收稿日期: 2021-06-10

作者简介: 廖磊(1979—), 女, 助理研究员, 研究方向为中药药理毒理。Tel: 13811277507, E-mail: liaoleil@sina.com

\*通信作者: 李蜀平(1966—), 女, 研究员, 研究方向为中药药理毒理。Tel: 13521964316, E-mail: lishuping1966@sina.com

动记录仪中,测定5 min内自主活动次数以及自主活动抑制率,公式为自主活动抑制率=(给药组活动次数-模型组活动次数)/模型组活动次数×100%。

2.2.2 去势小鼠戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验 连续给药8 d,末次给药1 h后,各组小鼠均腹腔注射阈下剂量的戊巴比妥钠(30 mg/kg),观察15 min内翻正反射消失达1 min以上的动物数,即为睡眠动物数。比较各给药组与模型组的入睡率,公式为入睡率=入睡动物数/总动物数×100%。

2.2.3 去势小鼠延长戊巴比妥钠睡眠时间实验 连续给药7 d,末次给药1 h后,各组动物均腹腔注射阈剂量的戊巴比妥钠(50 mg/kg),以小鼠翻正反射消失为入睡指标,小鼠翻正反射恢复为苏醒指标,记录各组小鼠睡眠潜伏期和睡眠持续时间。

2.2.4 去势小鼠血清褪黑素(MT)水平检测 连续给药8 d,末次给药1 h后,各组小鼠摘眼球取血,3 000 r/min离心分离血清,于-80℃冰箱中冷冻保存,采用试剂盒检测小鼠血清MT水平。

2.2.5 去势大鼠直肠温度测量 各组大鼠连续给药4周,每周测量大鼠直肠温度,并进行比较。

2.2.6 去势大鼠性腺激素水平检测 末次给药24 h后,麻醉大鼠,经腹主动脉取血5 mL,3 000 r/min离心分离血清,于-80℃冰箱中冷冻保存,采用试剂盒检测血清E<sub>2</sub>、FSH、LH水平。

2.2.7 去势大鼠下丘脑神经递质水平检测 取大鼠脑组织,分离下丘脑,制备下丘脑匀浆,离心后分离上清液,试剂盒检测下丘脑匀浆液神经递质5-HT、NE、DA、5-HIAA水平。

2.2.8 去势大鼠脏器指数检测 取肝脏、脾脏、子宫、胸腺、肾上腺,称定质量,计算各脏器系数。

2.3 统计学分析 通过SPSS 19.0软件进行处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两两比较采用*t*检验。*P*<0.05表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

3.1 玄驹胶囊对去势小鼠自主活动的影响 与模型组比较,阳性对照西药艾司唑仑片组小鼠自主活动受到明显抑制,活动次数减少(*P*<0.05);阳性对照中成药更年安胶囊组小鼠自主活动受轻微抑制;玄驹胶囊各个剂量组小鼠自主活动次数均减少,自主活动有一定抑制趋势,其中中剂量作用较明显,但均无统计学差异(*P*>0.05),见表1。

表1 玄驹胶囊对去势小鼠自主活动的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	自主活动次数/次	自主活动抑制率/%
假手术组	118.70±34.77	—
模型组	121.10±19.19	—
更年安胶囊组	114.30±31.26	5.78
艾司唑仑片组	92.60±27.55 <sup>△</sup>	23.97
玄驹胶囊高剂量组	106.30±28.96	12.40
玄驹胶囊中剂量组	101.90±23.90	16.53
玄驹胶囊低剂量组	108.60±30.43	10.74

注:与模型组比较,<sup>△</sup>*P*<0.05。

3.2 玄驹胶囊对去势小鼠入睡率的影响 与模型组比较,玄驹胶囊中、低剂量组入睡率增加(*P*<0.05, *P*<0.01);更年安胶囊组小鼠入睡率无明显变化(*P*>0.05);艾司唑仑片组小鼠入睡率增加(*P*<0.01),见表2。

表2 玄驹胶囊对去势小鼠入睡率的影响( $\bar{x}\pm s, n=12$ )

组别	入睡动物数/只	入睡率/%
假手术组	2	16.67
模型组	2	16.67
更年安胶囊组	5	41.67
艾司唑仑片组	12	100 <sup>△△</sup>
玄驹胶囊高剂量组	5	41.67
玄驹胶囊中剂量组	9	75.00 <sup>△△</sup>
玄驹胶囊低剂量组	7	58.33 <sup>△</sup>

注:与模型组比较,<sup>△</sup>*P*<0.05,<sup>△△</sup>*P*<0.01。

3.3 玄驹胶囊对去势小鼠睡眠潜伏期和时间的影响 与模型组比较,更年安胶囊组小鼠睡眠时间延长(*P*<0.05);艾司唑仑片组和玄驹胶囊高剂量组小鼠睡眠潜伏期缩短(*P*<0.01),睡眠时间延长(*P*<0.01);玄驹胶囊中剂量组小鼠睡眠潜伏期缩短(*P*<0.05),见表3。

表3 玄驹胶囊对睡眠潜伏期和时间的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	睡眠潜伏期/min	睡眠时间/min
假手术组	5.18±0.70	25.28±11.92
模型组	5.74±1.62	15.06±9.21*
更年安胶囊组	4.58±0.93	25.11±8.73 <sup>△</sup>
艾司唑仑片组	3.68±0.85 <sup>△△</sup>	39.70±14.94 <sup>△△</sup>
玄驹胶囊高剂量组	3.91±0.69 <sup>△△</sup>	27.61±12.02 <sup>△△</sup>
玄驹胶囊中剂量组	4.19±1.00 <sup>△</sup>	18.11±7.36
玄驹胶囊低剂量组	5.10±0.86	16.55±7.32

注:与假手术组比较,\**P*<0.05;与模型组比较,<sup>△</sup>*P*<0.05,<sup>△△</sup>*P*<0.01。

3.4 玄驹胶囊对去势小鼠血清MT水平的影响 与假手术组比较,模型组小鼠血清MT水平有下降趋势,但差异无统计学意义(*P*>0.05);与模型组比较,更年安胶囊组和玄驹胶囊高剂量组小鼠血清MT水平有升高趋势,但差异无统计学意义(*P*>0.05),见表4。

表4 玄驹胶囊对去势小鼠血清MT水平的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	MT/(pg·mL <sup>-1</sup> )
假手术组	2.76±0.46
模型组	2.44±0.21
更年安胶囊组	2.81±0.49
玄驹胶囊高剂量组	2.65±0.46
玄驹胶囊中剂量组	2.14±0.52
玄驹胶囊低剂量组	2.53±0.36

3.5 玄驹胶囊对去势大鼠直肠温度的影响 与假手术组比较,给药前各组大鼠直肠温度均升高,但无统计学差异(*P*>0.05);给药1周后,模型组大鼠直肠温度升高(*P*<0.05);给药第2、3周后模型组大鼠直肠温度有下降趋势,但无统计学差异(*P*>0.05)。玄驹胶囊各剂量组对大鼠直肠温度无明显影响,见表5。

3.6 玄驹胶囊对去势大鼠血清性腺激素水平的影响 与假

表5 玄驹胶囊对去势大鼠直肠温度的影响 (°C,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	给药前	第7天	第14天	第21天
假手术组	37.3±0.4	37.5±0.3	37.4±0.4	37.4±0.4
模型组	37.6±0.4	37.9±0.4*	37.5±0.4	37.4±0.3
更年安胶囊组	37.5±0.2	37.6±0.3	37.5±0.3	37.3±0.4
玄驹胶囊高剂量组	37.6±0.4	37.7±0.4	37.4±0.5	37.6±0.3
玄驹胶囊中剂量组	37.6±0.3	37.6±0.3	37.3±0.5	37.4±0.5
玄驹胶囊低剂量组	37.5±0.3	37.5±0.5	37.3±0.4	37.3±0.3

注:与假手术组比较,\* $P<0.05$ 。

手术组比较,模型组大鼠血清 FSH、LH 水平升高 ( $P<0.01$ ),  $E_2$  水平降低 ( $P<0.05$ ), 提示去卵巢大鼠体内性激素紊乱,符合更年期性激素变化特征;与模型组比较,更年安胶囊组和玄驹胶囊高剂量组大鼠 FSH 水平有降低趋势,中剂量组  $E_2$  水平有升高趋势,但均无统计学差异 ( $P>0.05$ ),提示玄驹胶囊给药后对去卵巢大鼠的性激素紊乱有一定纠正作用,见表6。

3.7 玄驹胶囊对去势大鼠下丘脑神经递质水平的影响 与假手术组比较,模型组大鼠下丘脑组织 5-HT、5-HIAA 水

表7 玄驹胶囊对去势大鼠下丘脑神经递质水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	5-HT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	NE/(ng·mL <sup>-1</sup> )	DA/(pg·mL <sup>-1</sup> )	5-HIAA/(μg·mL <sup>-1</sup> )
假手术组	3.47±0.44	7.42±0.55	415.33±31.25	9.01±0.79
模型组	4.12±0.57*	6.51±0.76**	344.25±63.66**	10.08±0.66**
更年安胶囊组	3.66±0.30 <sup>Δ</sup>	7.13±0.50	387.17±38.08	9.48±0.46 <sup>Δ</sup>
玄驹胶囊高剂量组	3.89±0.36	7.39±0.63 <sup>Δ</sup>	376.42±34.29	9.14±0.90 <sup>Δ</sup>
玄驹胶囊中剂量组	3.93±0.61	7.28±0.98	362.92±17.31	9.71±1.07
玄驹胶囊低剂量组	4.20±0.22	7.07±0.64	369.00±46.24	10.16±1.15

注:与假手术组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$ 。

3.8 玄驹胶囊对去势大鼠脏器系数的影响 如表8所示,与假手术组比较,模型组大鼠肝脏、子宫、肾上腺系数降低 ( $P<0.01$ ),胸腺系数增加 ( $P<0.01$ );与模型组比较,更年安胶囊组和玄驹胶囊高、中剂量组胸腺系数降低

表8 玄驹胶囊对去势大鼠脏器系数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	肝脏/(g·100 g <sup>-1</sup> )	脾脏/(g·100 g <sup>-1</sup> )	胸腺/(g·100 g <sup>-1</sup> )	子宫/(g·100 g <sup>-1</sup> )	肾上腺/(mg·100 g <sup>-1</sup> )
假手术组	2.97±0.15	0.20±0.02	0.14±0.02	0.24±0.06	24.04±2.79
模型组	2.70±0.14**	0.22±0.03	0.28±0.05**	0.05±0.01**	16.86±1.87**
更年安胶囊组	2.68±0.23	0.20±0.03	0.19±0.05 <sup>ΔΔ</sup>	0.06±0.05	16.84±4.06
玄驹胶囊高剂量组	2.57±0.24	0.21±0.02	0.22±0.02 <sup>ΔΔ</sup>	0.06±0.01	17.84±2.09
玄驹胶囊中剂量组	2.62±0.13	0.19±0.02	0.21±0.04 <sup>ΔΔ</sup>	0.06±0.03	18.87±3.04
玄驹胶囊低剂量组	2.70±0.13	0.21±0.03	0.25±0.06	0.05±0.01	16.72±1.89

注:与假手术组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>ΔΔ</sup> $P<0.01$ 。

#### 4 讨论

实验动物摘除双侧卵巢(去势)是研究人类更年期经典模型的建立方法,符合女性更年期综合征的发病机制,该模型建立方法可以解决自然衰老更年期小鼠模型建立耗时、获得困难等问题<sup>[6]</sup>。

褪黑素作为松果体分泌的一种神经内分泌激素,有着明显的睡眠调节作用<sup>[7]</sup>,随着年龄的增长,褪黑素水平逐渐下降,这可能是引起老年性睡眠障碍的原因之一。有研究表明,补充外源性褪黑素,可以延长睡眠时间、缩短睡眠潜伏期<sup>[8]</sup>。本研究发现,与模型组比较,玄驹胶囊干预

表6 玄驹胶囊对去势大鼠血清性腺激素水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	FSH/(mIU·mL <sup>-1</sup> )	LH/(mIU·mL <sup>-1</sup> )	$E_2$ /(pmol·L <sup>-1</sup> )
假手术组	2.45±0.28	2.65±0.35	3.36±0.73
模型组	3.37±0.76**	3.27±0.55**	2.53±0.66*
更年安胶囊组	2.53±1.00 <sup>Δ</sup>	2.66±0.80	3.16±0.78
玄驹胶囊高剂量组	2.80±1.32	3.05±0.64	2.57±0.85
玄驹胶囊中剂量组	2.99±0.85	2.98±0.59	3.01±0.65
玄驹胶囊低剂量组	3.40±0.85	3.25±0.68	2.91±0.57

注:与假手术组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$ 。

平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), NE、DA 水平降低 ( $P<0.01$ ),说明去卵巢处理可造成下丘脑上述神经递质紊乱,该变化与临床上更年期神经递质改变一致;与模型组比较,更年安胶囊组大鼠下丘脑组织 5-HT、5-HIAA 水平降低 ( $P<0.05$ ),玄驹胶囊高剂量组 5-HIAA 水平降低 ( $P<0.05$ ),NE 水平升高 ( $P<0.05$ ),提示玄驹胶囊对去卵巢造成的下丘脑上述神经递质紊乱有一定纠正作用,见表7。

( $P<0.01$ ),提示玄驹胶囊对去卵巢造成的胸腺系数异常有一定改善作用。另外,更年安胶囊组和玄驹胶囊各剂量组对子宫系数无明显影响 ( $P>0.05$ ),说明无明显类激素样作用;二者对肝脏、脾脏系数也无明显影响 ( $P>0.05$ )。

后入睡小鼠数增多,睡眠潜伏期缩短,睡眠时间延长,提示玄驹胶囊具有一定助眠作用;玄驹胶囊组小鼠血清 MT 水平有升高趋势,但无统计学差异,提示玄驹胶囊可能是通过升高 MT 水平改善小鼠的睡眠情况。

目前认为,雌激素水平的变化可能是围绝经期发生睡眠障碍的关键原因之一<sup>[9]</sup>,雌激素受体遍布于脑侧室前视核、基底前脑等睡眠-觉醒相关核团,围绝经期时,雌激素的减少引发雌激素受体减少,间接影响睡眠-觉醒周期,改变睡眠模式,导致睡眠障碍的发生。本研究发现,模型组大鼠直肠温度呈先升后降的趋势;与模型组比较,各给药

组大鼠各时间点直肠温度均无明显变化;去势模型大鼠血清性激素E<sub>2</sub>水平降低,FSH、LH水平升高,与相关实验报道一致<sup>[10-12]</sup>。与模型组比较,玄驹胶囊组大鼠血清FSH水平有降低趋势,E<sub>2</sub>水平有升高趋势,表明玄驹胶囊对性激素水平有一定调节作用。

由于雌激素的锐减,使正常的下丘脑-垂体-卵巢轴之间平衡关系发生变化,影响了植物神经中枢,其中以单胺类神经递质儿茶酚胺(NE、DA)和吲哚类(5-HT、5-HIAA)影响最为明显<sup>[13-14]</sup>。叶雪清<sup>[15]</sup>认为,更年期妇女下丘脑的肽类神经介质和单胺类神经介质活性和含量的改变,可能是绝经的始动因素。更年期动物5-HIAA水平升高,NE或DA水平下降,5-HIAA/NE或5-HIAA/DA比值升高,打破原有水平,因而引发了一系列病理变化<sup>[16]</sup>。本研究发现,玄驹胶囊组大鼠下丘脑组织5-HIAA水平降低,NE水平增加,即抑制了5-HIAA/NE比值的升高,使两者恢复到原有比例。

从神经内分泌-免疫网络的角度分析,性激素的下降会影响其它生理功能的变化,包括免疫功能。胸腺是性激素作用于免疫系统的主要靶器官,研究表明,高浓度的雌激素可使胸腺退化,切除性腺可以导致胸腺增大及未成熟的T细胞数目增多;卵巢去势大鼠给予雌激素治疗后,胸腺体积减小<sup>[17]</sup>。雌激素缺乏可导致胸腺质量增加,造成的迟发性变态反应(DTH)过度增强。本研究发现,造模后大鼠胸腺指数升高,玄驹胶囊干预能降低大鼠胸腺指数,表明玄驹胶囊可能有利于调节去势动物的免疫系统失衡。

目前中医治疗更年期综合征以补肾为主,临床主要采用滋养肝肾、滋阴清热、宁心安神等治法<sup>[18]</sup>。玄驹胶囊主要成分黑蚂蚁具有益肝补肾的作用。本研究结果提示,玄驹胶囊可能是通过调节性激素水平,调节吲哚类神经递质与单胺类神经递质比值关系,改善更年期失眠症状。

#### 参考文献:

[1] 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.  
[2] 陈玉玲,张岩,曹玉凤.中医药治疗更年期综合征新进展[J].河北医学,2017,23(5):838-840.  
[3] 黄芳,吴小南,汪家梨,等.大黑蚂蚁乙醇提取液对健

康小鼠抗疲劳作用的影响[J].中国公共卫生,2000,16(3):220-221.  
[4] 苏启表,何飞,曾宪彪,等.黑蚂蚁醇提物石油醚部位对亚急性衰老小鼠血清和脑组织抗氧化作用的研究[J].中华中医药杂志,2014,29(6):2020-2022.  
[5] 刘元,韦焕英,何飞.黑蚂蚁降糖胶囊治疗“消渴病”药效学研究[J].中国民族民间医药,2011,20(3):35-36.  
[6] 何爱先,邹桂林,段娟娟,等.坤宝丸对去卵巢小鼠睡眠的影响[J].世界科学技术(中医药现代化),2013,15(8):1717-1720.  
[7] 张如意,王平,张舜波,等.褪黑素治疗睡眠障碍的作用机制探讨[J].中华中医药学刊,2018,36(2):308-310.  
[8] 陈冠敏,黄宗锈,林健,等.复合褪黑素片改善小鼠睡眠作用的研究[J].海峡预防医学杂志,2018,24(2):68-70.  
[9] 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.  
[10] 阳松威,郭建生,王晓倩,等.补肾疗更浸膏对去势更年期模型大鼠神经内分泌功能失调的作用[J].中成药,2016,38(3):651-654.  
[11] 石明晴,韩克.补肾疏肝法调节去势大鼠血清E<sub>2</sub>水平及下丘脑5-HT含量的机理研究[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(2):185-188.  
[12] 王铁枫,刘雁峰,辛明蔚,等.交通心肾中药对更年期大鼠性激素及神经递质的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(4):1340-1343.  
[13] 司徒仪,杨家森.妇科专病中医临床诊治[M].北京:人民卫生出版社,2000:176-178.  
[14] 刘姗姗,潘五九,王伟明.中药治疗女性更年期综合症作用机理研究现状[J].黑龙江中医药,2014,43(1):54-55.  
[15] 叶雪清.围绝经期神经-内分泌-免疫网络的变化[J].实用妇产科杂志,1997,13(2):3-4.  
[16] 肖炜,邓虹珠,马云,等.益妇宁软胶囊治疗更年期综合症的实验研究[J].中国中药杂志,2003,28(3):253-257.  
[17] 叶玉妹,杨慰,韩文均,等.宁神颗粒对实验性更年期雌性大鼠性激素和免疫功能的影响[J].时珍国医国药,2012,23(2):344-346.  
[18] 韦丽君.更年期综合症的中医治疗近况[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(5):184-186.