

多囊卵巢综合征患者睡眠障碍的中西医研究现状

高爱娣^{1*}, 刘莹¹, 林欣予¹, 贾桃桃¹, 林润州¹, 沈文娟^{2#}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年11月2日; 录用日期: 2024年11月26日; 发布日期: 2024年12月4日

摘要

多囊卵巢综合征是一种常见的内分泌疾病, 其发病机制不详, 但发病率呈逐年上升趋势。近年来, 因内分泌紊乱, 多囊卵巢综合征患者多受睡眠障碍的困扰。文章综述多囊卵巢综合征与睡眠障碍相关性因素的研究进展, 探讨多囊卵巢综合征睡眠障碍的研究现状; 并就中西医治疗多囊卵巢综合征睡眠障碍的研究概况进行简要综述, 以期为多囊卵巢综合征伴睡眠障碍的机制研究和治疗提供有益参考。

关键词

多囊卵巢综合征, 睡眠障碍, 发病机制, 西医治疗, 中医特色疗法

Current Research Status of Chinese and Western Medicine on Sleep Disorders in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Aidi Gao^{1*}, Ying Liu¹, Xinyu Lin¹, Taotao Jia¹, Runzhou Lin¹, Wenjuan Shen^{2#}

¹The First Clinical School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 2nd, 2024; accepted: Nov. 26th, 2024; published: Dec. 4th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 高爱娣, 刘莹, 林欣予, 贾桃桃, 林润州, 沈文娟. 多囊卵巢综合征患者睡眠障碍的中西医研究现状[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1314-1322. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34186

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease, its pathogenesis is unknown, but the incidence rate is increasing year by year. In recent years, patients with polycystic ovary syndrome have been plagued by sleep disorders due to endocrine disorders. This article reviews the research progress on the correlation between polycystic ovary syndrome and sleep disorders and explores the current research status of sleep disorders in polycystic ovary syndrome; And provide a brief overview of the research on the treatment of sleep disorders in polycystic ovary syndrome with traditional Chinese and Western medicine. To provide useful references for mechanism research and the treatment of polycystic ovary syndrome with sleep disorders.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Sleep Disorders, Pathogenesis, Western Medicine Treatment, Traditional Chinese Medicine Characteristic Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是常见的妇科生殖及内分泌疾病之一, 发病率可高达 18% [1], 临床以性激素紊乱、卵巢多囊样改变为主要特征, 常伴有月经稀发、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、肥胖、抑郁等症状, 不仅影响女性生殖内分泌功能, 且易诱发严重的精神障碍, 如睡眠障碍。睡眠障碍临床上常表现为入睡困难、嗜睡、睡眠中断和早醒, 中医又称之为“不寐”、“多寐”、“寐不安”等。美国精神医学学会将睡眠障碍分为失眠障碍、嗜睡障碍、与呼吸相关的睡眠障碍、梦魇障碍等十类障碍或障碍群[2], 研究表明, 与普通女性相比 PCOS 患者患有睡眠障碍的风险可增加 50% [3]。近十年国际上多囊卵巢综合征与睡眠障碍的研究层出不穷, 本文旨在总结阐述国内外多囊卵巢综合征与睡眠障碍间的研究现状, 以为多囊卵巢综合征并伴有睡眠障碍的患者提供新的研究思路和治疗途径。

2. 中西医发病机制

2.1. 西医发病机制

PCOS 实质上是一种神经内分泌综合征, 现代医学认为, PCOS 患者的睡眠障碍与生殖内分泌代谢紊乱指标的多重改变有关。PCOS 的发病机制尚未明确, PCOS 与睡眠障碍间的联系亦具有较大的争议性。

2.1.1. 性激素紊乱

高雄激素被认为是 PCOS 的核心特征。早期的研究发现, 患有典型阻塞性睡眠呼吸暂停症(obstructive sleep apnea, OSA)的老年女性在切除了分泌雄激素的卵巢肿瘤后, OSA 也随之消失, 这表明雄激素可能是引起睡眠障碍的高危因素之一[4]。Zhou X 等人通过研究证明睾酮(testosterone, T)会引起非快速眼动期(Non Rapid Eye Movement, NREM)睡眠期间 CO₂ 化学反应性的变化, 提高低碳酸血症呼吸暂停阈值, 并促进 NREM 睡眠期间特定通气扰动的中枢性呼吸暂停的发生[5], 从而引发睡眠障碍。Minghui Chen 等人的研究[6]发现 T 和生物钟之间存在关联, 睾酮可诱导人颗粒细胞中生物钟基因 PER2 的振荡表达, 靶基

因 PERIOD (PER1, PER2, PER3)和隐花色素形成的蛋白质复合物可通过转位到细胞核并抑制 CLOCK-BMAL1 复合物诱导的转录,建立负反馈环,自动调节转录-翻译反馈环路(TTFL)和负反馈环的相互作用是昼夜节律的主要分子基础,PER2 的振荡表达可能导致生物昼夜节律的紊乱;睾酮刺激还可以促进质膜雄激素受体与 Src 激酶的关联,从而激活 Src 激酶,Src 家族酪氨酸激酶可以调节时钟蛋白 Timeless 的表达水平并调节其功能。然而国内近期的一项临床研究显示,睡眠质量差的 PCOS 患者血清 T 与睡眠质量之间并无相关性[7],但此研究缺乏对游离 T 与睡眠质量间的研究,PCOS 患者雄激素与睡眠障碍间的发病机制较为复杂,还有待进一步的实验和临床研究。

部分 PCOS 患者还伴有雌孕激素的紊乱。一篇系统回顾纳入了 1970 年至 2022 年共计 42 篇关于雌激素与睡眠障碍的研究,经过筛选归纳后发现 63%的高质量研究支持低雌激素水平与睡眠障碍有关的观点[8]。另一项早期研究显示排卵期血清孕酮水平高的妇女与未排卵期孕酮水平低的妇女相比,快速眼动期(Rapid Eye Movement, REM)潜伏期较短,REM 睡眠时间较长[9],提示孕激素对睡眠有正向的调节作用。因此,调节 PCOS 患者的性激素紊乱状态对于睡眠障碍的治疗具有重大的意义。

2.1.2. 胰岛素抵抗(IR)、肥胖

约 50%~70%的 PCOS 患者伴有胰岛素抵抗[10],38%~88%的患者存在超重或肥胖,胰岛素抵抗及肥胖均可导致睡眠障碍的发生。已有大量研究指出肥胖为睡眠障碍的病因,舌部[11]和咽喉部脂肪增加[12]、上气道狭窄或胸腹部脂肪堆积导致的肺容量进一步下降,都能够引起睡眠障碍,其中以 OSA 最为多见。因 OSA 是由于睡眠过程中上气道收缩性增加而导致上气道阻塞反复发作,进而影响睡眠质量,故而有学者认为 IR 导致睡眠障碍的机制与肥胖密不可分。然而 Tianyi Huang 等人[13]通过 10 年至 18 年,对 9283 名参与者的随访调查,发现 OSA 的患病风险与空腹胰岛素的基线浓度呈正相关,伴有胰岛素抵抗的参与者患有 OSA 的几率较健康人群增加 3.59 倍,在排除肥胖因素后,几率由 3.59 倍下降为 1.70 倍,但依旧能够表明 IR 作为一个独立因子在 OSA 的发病机制中发挥了重要的作用。

2.1.3. 抑郁、焦虑

在精神层面,PCOS 患者比普通女性更容易具有焦虑、抑郁倾向,这也是导致睡眠障碍的元凶之一[14]。抑郁症患者通常具有较长的入睡潜伏期及 REM、较低的 Delta 睡眠比率(意味着夜间深度睡眠较少)及慢波睡眠时间[15]。王道阳等人[16]通过问卷对 580 名大学生展开调查,亦发现抑郁自评量表得分、焦虑自评量表得分、匹兹堡睡眠质量总分与主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠障碍、安眠药物的应用、日间功能等呈正相关,提示抑郁与焦虑都可导致睡眠障碍。因此,改善 PCOS 患者的抑郁、焦虑情绪,对改善 PCOS 患者的睡眠障碍具有重要意义。

2.2. 中医病因病机

中医学并无多囊卵巢综合征此病名,根据其临床特征及表现,归属于“不孕”、“月经过少”、“月经后期”、“闭经”等妇科疾病范畴。《傅青主女科》提出妇科疾病应重视肝、脾、肾三脏。当今 PCOS 病因未明,但大量研究亦认为应责之肝、脾、肾三脏。

肝主疏泄,主气机调节,易受七情所伤,致肝气不舒,气机不畅。PCOS 患者发生心理困扰的风险远高于正常女性[17]。《万氏女科》云:“忧愁思虑,恼怒怨恨,气滞血瘀,而经不行”,指出七情致病,易导致气滞血瘀,发为闭经。《类证治裁·不寐》云:“不寐者,病在阳不交阴也”,指出失眠是由阴阳失交所致,气机失调影响阴阳之出入,则导致阴阳失交,心神受扰,魂不守舍,发为不寐。《血证论·卧寐》载“肝藏魂,人寤则魂游于目,寐则魂反于肝”,亦表明了肝在调节寤寐中的作用。

脾主运化,喜燥而恶湿。PCOS 患者多伴有肥胖,肥人多痰湿。《丹溪心法》云:“若是肥盛妇人,

禀受甚厚，恣于酒食之人，经水不调。”脾为后天之本，气血生化之源，过食肥甘厚味而少动，致使脾运化失调，痰饮积聚，阻滞气机，胞脉闭塞发为闭经。脾居中焦，饮食不节损伤脾胃，《素问·逆调论篇》云：“胃不和则卧不安”，气血生化乏源，中焦气机升降失常，胃气失和，故易出现不寐。

肾为先天之本，主生殖发育。《医学正传》云：“月水全赖肾水施化，肾水既乏，则经水日以干涸”。依据肾-天癸-冲任-胞宫轴理论，肾中精气充盛而生天癸，天癸主宰月经的潮与止。肾精参与血的生成，肾精不足则血海亏虚，血无以下；肾气亏虚，则无力推动血行，发为闭经；而肾阴亏于下，心火炎于上，易致心肾不交，水火不济，心神失养而发为失眠。

3. 西医治疗 PCOS 睡眠障碍研究现状

3.1. 西药治疗

临床上 PCOS 常用的药物有口服避孕药、二甲双胍、达英-35、克罗米芬等，对于 PCOS 并发睡眠障碍的药物治​​疗目前仍在积极探索之中。

3.1.1. 激素疗法

性激素已被证实对睡眠有效，可以提高女性的睡眠质量[18]。以调节月经周期为主诉并且处于育龄期无生育要求的 PCOS 合并睡眠障碍的女性患者可首选短效复方口服避孕药(combined oral contraceptive, COC)，如优思悦、优思明、妈富隆等，Christina 等研究显示，口服避孕药能有效巩固夜间睡眠，使用 COC 的女性具有更高的快速睡眠主轴密度[19]。育龄期、围绝经期 PCOS 女性可首选周期性使用孕激素诱导撤退出血，雌激素水平较低的 PCOS 患者可首选雌孕激素周期序贯疗法，研究表明，孕酮代谢产物 3 α -5 α -四氢孕酮及睾酮代谢产物 5- α 双氢睾酮等可以成为 GABA-A 受体[20] [21]，黄体酮给药和睾酮给药能够起到类似 GABA-A 受体调节剂的作用，缩短非快速眼动睡眠并延长快速眼动睡眠持续时间[22] [23]，提高睡眠质量，并改善患者性激素紊乱状态。

3.1.2. 二甲双胍

超重、肥胖或存在 IR 的 PCOS 合并睡眠障碍患者，可酌情服用二甲双胍，Deborah Lin 等人研究证实二甲双胍可以改善睡眠质量[24]。PCOS 患者存在慢性炎症，即使是正常体重的 PCOS 患者，其 hs-CRP 等炎症标志物亦明显高于健康女性[25]，而患有 IR 的女性多伴有超重或肥胖，肥胖患者本身内脏脂肪组织的增加也可能导致炎症细胞因子的分泌[26]，这些因子不仅能促进 PCOS 的发生发展，还可能改变睡眠节律，二甲双胍可有效降低胰岛素水平，减轻患者体重，改善炎症反应，调节睡眠障碍。人体质量指数的降低还有利于患者减轻受到的社会与心理压力，缓解因情绪因素带来的睡眠行为失常。

3.1.3. 褪黑素(MT)

以睡眠障碍为主诉的 PCOS 患者可首选 MT 治疗。MT 作为治疗睡眠的重要药物之一，可以改善 PCOS 的临床表现、内分泌、代谢状态，调节月经周期，提高卵母细胞和胚胎质量[27]。MT 通过与高亲和性 G 蛋白偶联受体 MTNR1A/MTNR1B 结合来发挥其生物活性，研究发现在 PCOS 患者中，MTNR 的单核苷酸多态性 SNP rs10830963、SNP rs2119882 与健康女子相比具有显著差异性[28] [29]。除此之外，MT 能有效改善 PCOS 患者的 IR 与氧化应激，PCOS 患者体内氧化应激水平明显高于健康女性，MT 的抗氧化和自由基清除作用可保护颗粒细胞与卵母细胞，并提高卵母细胞的成熟率，促进排卵[30] [31]。

3.2. 西医非药物治疗法

3.2.1. 光疗法

光疗法是指通过光照影响视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)，使 SCN 在光线的影响下调节松

果体节律性地分泌褪黑素,进而影响生物昼夜节律,其中,短波蓝光(420~480 nm)效果最为显著[32]。但 LEMOS 等研究发现,连续光照诱导的 PCOS 动物模型的脂质过氧化水平较高,导致氧化应激、促氧化酶和促炎细胞因子的增加,将会加快 PCOS 的发生发展[33]。因此,虽然口服 MT 有益于 PCOS 患者的治疗,但是通过光疗法产生 MT 治疗 PCOS 患者睡眠障碍的方法尚需更多基础与临床的研究。

3.2.2. 其他疗法

持续正气道压力(CPAP)和下颌推进装置(MAD)在改善 OSA 方面疗效显著,调节日间嗜睡的运动训练可作为 CPAP 和 MAD 的辅助[34]。对舌的持续经皮电刺激能收缩舌肌,并减少 OSA 患者的通气负荷和神经呼吸驱动,以此改善睡眠质量[35]。肌功能疗法(MT)作为睡眠呼吸障碍的最新治疗方法之一颇有疗效[36]。除此之外,代谢手术等也可改善睡眠[37]。但以上几种治疗方法都会对患者产生一定的心理压力,造成生活上的不便,只适用于睡眠障碍较为严重的患者,不推荐作为首选疗法。

4. 中医治疗 PCOS 睡眠障碍研究现状

4.1. 中药治疗

4.1.1. 单药、药对治疗

PCOS 合并睡眠障碍多责之肝、脾、肾三脏,中医学认为五脏相生相克,故治疗应兼顾三脏。黄连味苦性寒,归心、脾、胃、肝、胆、大肠经,善于治疗阴津不足、虚火上炎所致失眠多梦之症,同时现代研究证实,黄连中的有机成分小檗素有类似二甲双胍的功效,能改善 PCOS 患者的胰岛素抵抗及糖耐量异常[38]。丹参味苦性微寒,归心、肝两经,善治心烦、心悸、失眠等症,丹参的有机成分隐丹参酮可以重新平衡 PCOS 模型大鼠的生殖和代谢紊乱[39]。生地黄味甘苦,性寒,归心肝肾三经,常与丹参合用治疗失眠[40]。柴胡配伍白芍合用效果更佳[41],柴胡味苦,可和表解里,疏肝升阳;白芍味苦、酸、甘,可平肝止痛,养血调经;两者皆归肝经,性微寒,然一舒一敛,能够疏肝而不伤阴血,敛肝而不郁滞气机,对于月经不调以及睡眠障碍都有良好的调节作用。

4.1.2. 复方治疗

黄连阿胶汤首载于张仲景《伤寒杂病论》:“少阴病,得之二三日,心中烦,不得卧,黄连阿胶汤主之。”现代医学多用于失眠症[42]。刁华琼等人[43]的研究显示黄连阿胶汤可显著增加外周和中枢的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 5-HT 是睡眠觉醒系统的重要调节因子,黄连阿胶汤可增强 5-羟色胺能系统的活性以达到改善睡眠的作用。黄连阿胶汤用于妇科疾病也颇具疗效。杨善栋仿李东垣“安心补血泻火则经自行”之旨,拟用黄连阿胶汤治疗闭经,效果颇佳[44];黎晓静等人发现左归饮加黄连阿胶汤联合针刺治疗 PCOS 不孕症,能明显改善患者性激素水平与子宫内膜容受性,有利于患者排卵及月经的恢复,能够提升临床妊娠率,改善患者的临床症状,临床疗效显著[45]。PCOS 患者常用的左归丸、右归丸用于治疗睡眠障碍也颇有效果。曾雪爱等[46]研究发现,左归丸组大鼠较之失眠模型组血浆中 5-HT 含量显著降低,右归丸组大鼠较之多睡模型组血浆中 5-HT 含量显著升高,提示二者可以平衡睡眠相关神经递质,以此改善睡眠失衡状态。

4.2. 中医非药物治疗

4.2.1. 针灸治疗

《妇人大全良方》云:“妇女病三十六种,昔因冲任劳损所致。”冲任二脉均属奇经八脉,与奇恒之腑的女子胞关系密切。任脉为营卫循行通路的一部分,冲脉为十二经脉之海,可间接影响营卫运行,人体正常寤寐依赖于营卫二气正常运行,阴阳调和,人可得寐,故冲任失调会影响人体之阴阳平衡,进而

导致寤寐失常。现今中医界亦认为中医的肾-天癸-冲任-胞宫轴相当于西医的下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamus-pituitary-ovary axis, HPOA) [47], 故针灸治疗应以调理冲任为主, 辅以补肾、健脾、疏肝、宁心。任脉是临床上治疗 PCOS 应用最多的经脉, 可通过针刺调理本经穴位起到治疗作用, 常用穴位如气海、关元、中极等; 冲脉为血海, 与腹气街关系密切[48], 故调理冲脉时, 多选用腹部穴位, 如肾经、脾经、肝经穴位, 并佐以补肾、健脾、疏肝之功效。通过腧穴配伍理论, 神门-三阴交等配伍协同能增效改善失眠症患者夜间睡眠障碍[49]。闫巍等研究发现, 基于中医“冲任”生殖轴的针灸疗法, 还有改善糖脂代谢和胰岛素抵抗的作用[50]。

4.2.2. 芳香疗法

芳香疗法是指通过口服、吸入、皮肤吸收等多种形式, 利用芳香中草药挥发性和特殊气味特点, 作用于人体自主神经系统、中枢神经系统、内分泌系统, 进而对人的情绪、生理状态和行为产生影响, 从而产生放松、镇定、愉悦或者兴奋的效果, 以提升睡眠质量、缓解失眠症状[51]。谢瑜初明等人[52]通过选用石菖蒲、佛手等芳香化湿、疏肝理气之品, 通过鼻嗅、香浴等途径治疗 PCOS 患者, 发现可以有效起到安神定志、解郁助眠的作用。国外亦有大量研究指出, 芳香疗法对于治疗睡眠障碍有较好的效果[53], Apsorn Sattayakhom 等人论证了使用精油可以缓解睡眠问题[54], Ezgi Karadag 等发现运用芳香疗法不仅可以提高睡眠质量还能够缓解焦虑[55], Lalitkumar 等更是发现了芳香疗法还在抗炎、抗菌、镇痛等方面具有良好的疗效[56]。

4.2.3. 健身气功

健身气功是以自身形体活动、呼吸吐纳、心理调节相结合为主要运动形式的民族传统体育项目, 是中华悠久文化的重要组成部分。中国传统健身气功对 PCOS 患者中医临床证候的缓解、降低 AMH 以及改善胰岛功能方面颇有建树[57], 对失眠患者睡眠质量也有一定的改善作用[58] [59]。如八段锦的“两手攀足固肾腰”, 通过前俯后仰, 拉伸腰背部筋脉, 有助于调节肾经、带脉和任督二脉, 能够起到健腰固肾、调畅冲任、促进生殖的作用[60], 四肢动作可以刺激手、足三阴三阳经, 疏通经络、消结化癖, 改善睡眠障碍因子[58]。在国家大力倡导中国传统文化的当下, 对于健身气功的研究层出不穷, 然而其与妇科尤其是 PCOS 相关的仍是少数, 健身气功具有经济、方便、有效的特点, 对于学生或无法定期运动的 PCOS 女性患者尤为优势, 值得更多的研究。

5. 小结

睡眠障碍并不是 PCOS 的临床典型症状, 但 PCOS 与睡眠障碍间具有双向调节的作用。根据《多囊卵巢综合征诊治路径专家共识》, PCOS 患者的一线治疗仍以调整生活方式为主, 规律的运动和健康的饮食对于预防和治疗 PCOS 至关重要。但是在 PCOS 病因病机尚未明确的当下, 新的诊治手段也在积极探索当中, 由于睡眠障碍发病较为广泛, 尚未引起大众对于两者之间联系的重视, 作为未来治疗这类疾病的一种发展方向, 值得临床进一步探索。

参考文献

- [1] Joham, A.E., Norman, R.J., Stener-Victorin, E., Legro, R.S., Franks, S., Moran, L.J., et al. (2022) Polycystic Ovary Syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 668-680.
[https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00163-2)
- [2] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 北京: 北京大学出版社, 2015: 351-412.
- [3] Hung, J., Hu, L., Tsai, S., Yang, A.C., Huang, M., Chen, P., et al. (2014) Risk of Psychiatric Disorders Following Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE*, **9**, e97041.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097041>

- [4] Dexter, D.D. and Dovre, E.J. (1998) Obstructive Sleep Apnea Due to Endogenous Testosterone Production in a Woman. *Mayo Clinic Proceedings*, **73**, 246-248. <https://doi.org/10.4065/73.3.246>
- [5] Zhou, X.S., Rowley, J.A., Demirovic, F., Diamond, M.P. and Badr, M.S. (2003) Effect of Testosterone on the Apneic Threshold in Women during NREM Sleep. *Journal of Applied Physiology*, **94**, 101-107. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00264.2002>
- [6] Chen, M., Xu, Y., Miao, B., Zhao, H., Luo, L., Shi, H., *et al.* (2016) Expression Pattern of Circadian Genes and Steroidogenesis-Related Genes after Testosterone Stimulation in the Human Ovary. *Journal of Ovarian Research*, **9**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0264-5>
- [7] 程冉, 赵宏利, 方晓红, 等. 多囊卵巢综合征患者昼夜节律、睡眠质量与性激素水平、肝阴虚证相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(1): 19-24.
- [8] Haufe, A., Baker, F.C. and Leeners, B. (2022) The Role of Ovarian Hormones in the Pathophysiology of Perimenopausal Sleep Disturbances: A Systematic Review. *Sleep Medicine Reviews*, **66**, Article 101710. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101710>
- [9] Lee, K.A., McEnany, G. and Zaffke, M.E. (2000) REM Sleep and Mood State in Childbearing Women: Sleepy or Weepy? *Sleep*, **23**, 1-9. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.7.1b>
- [10] Marshall, J.C. and Dunaif, A. (2012) Should All Women with PCOS Be Treated for Insulin Resistance? *Fertility and Sterility*, **97**, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.036>
- [11] Kim, A.M., Keenan, B.T., Jackson, N., Chan, E.L., Staley, B., Poptani, H., *et al.* (2014) Tongue Fat and Its Relationship to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, **37**, 1639-1648. <https://doi.org/10.5665/sleep.4072>
- [12] Isono, S. (2011) Obesity and Obstructive Sleep Apnoea: Mechanisms for Increased Collapsibility of the Passive Pharyngeal Airway. *Respirology*, **17**, 32-42. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02093.x>
- [13] Huang, T., Sands, S.A., Stampfer, M.J., Tworoger, S.S., Hu, F.B. and Redline, S. (2022) Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Risk of Developing Obstructive Sleep Apnea in Men and Women in the United States. *Annals of the American Thoracic Society*, **19**, 1740-1749. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202111-1260oc>
- [14] Wang, Y., Li, R., Zhang, M., Zhang, Z., Qu, W. and Huang, Z. (2015) The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. *Current Neuropharmacology*, **13**, 543-553. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150310002540>
- [15] Morssinkhof, M.W.L., van Wylick, D.W., Priester-Vink, S., van der Werf, Y.D., den Heijer, M., van den Heuvel, O.A., *et al.* (2020) Associations between Sex Hormones, Sleep Problems and Depression: A Systematic Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **118**, 669-680. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.006>
- [16] 王道阳, 戴丽华, 殷欣. 大学生的睡眠质量与抑郁、焦虑的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2016, 30(3): 226-230.
- [17] 刘才琪, 孙小玲, 卢山, 等. 多囊卵巢综合征患者焦虑、抑郁现状及其非药物干预研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(3): 403-407.
- [18] Harrington, Y.A., Parisi, J.M., Duan, D., Rojo-Wissar, D.M., Holingue, C. and Spira, A.P. (2022) Sex Hormones, Sleep, and Memory: Interrelationships across the Adult Female Lifespan. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 800278. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.800278>
- [19] Plamberger, C.P., Van Wijk, H.E., Kerschbaum, H., Pletzer, B.A., Gruber, G., Oberascher, K., *et al.* (2020) Impact of Menstrual Cycle Phase and Oral Contraceptives on Sleep and Overnight Memory Consolidation. *Journal of Sleep Research*, **30**, e13239. <https://doi.org/10.1111/jsr.13239>
- [20] Guennoun, R. (2020) Progesterone in the Brain: Hormone, Neurosteroid and Neuroprotectant. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5271. <https://doi.org/10.3390/ijms21155271>
- [21] Flores-Ramos, M., Alcauter, S., López-Titla, M., Bernal-Santamaría, N., Calva-Coraza, E. and Edden, R.A.E. (2019) Testosterone Is Related to GABA+ Levels in the Posterior-Cingulate in Unmedicated Depressed Women during Reproductive Life. *Journal of Affective Disorders*, **242**, 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.033>
- [22] Lancel, M., Faulhaber, J., Holsboer, F. and Rupperecht, R. (1996) Progesterone Induces Changes in Sleep Comparable to Those of Agonistic GABAA Receptor Modulators. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **271**, E763-E772. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.4.e763>
- [23] Morssinkhof, M.W.L., van Wylick, D.W., Priester-Vink, S., van der Werf, Y.D., den Heijer, M., van den Heuvel, O.A., *et al.* (2020) Associations between Sex Hormones, Sleep Problems and Depression: A Systematic Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **118**, 669-680. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.006>
- [24] Lin, D., Rein, L., Tarima, S., *et al.* (2015) The Relationship between Metformin and Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Sleep Medicine and Disorders*, **2**, Article 1027.
- [25] El-Mesallamy, H.O., Abd El-Razek, R.S. and El-Refaie, T.A. (2013) Circulating High-Sensitivity C-Reactive Protein

- and Soluble CD40 Ligand Are Inter-Related in a Cohort of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **168**, 178-182. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.015>
- [26] Muscogiuri, G., Barrea, L., Annunziata, G., Di Somma, C., Laudisio, D., Colao, A., *et al.* (2018) Obesity and Sleep Disturbance: The Chicken or the Egg? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **59**, 2158-2165. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1506979>
- [27] 张迪, 苏姗, 王强梅, 等. 褪黑素与多囊卵巢综合征关系的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(3): 337-340.
- [28] Wang, L., Wang, Y., Zhang, X., Shi, J., Wang, M., Wei, Z., *et al.* (2010) Common Genetic Variation in MTNR1B Is Associated with Serum Testosterone, Glucose Tolerance, and Insulin Secretion in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Fertility and Sterility*, **94**, 2486-2489.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.059>
- [29] Li, C., Shi, Y., You, L., Wang, L. and Chen, Z. (2011) Melatonin Receptor 1A Gene Polymorphism Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **72**, 130-134. <https://doi.org/10.1159/000323542>
- [30] Shreeve, N., Cagampang, F., Sadek, K., Tolhurst, M., Houldey, A., Hill, C.M., *et al.* (2013) Poor Sleep in PCOS; Is Melatonin the Culprit? *Human Reproduction*, **28**, 1348-1353. <https://doi.org/10.1093/humrep/det013>
- [31] Kang, J., Koo, O., Kwon, D., Park, H., Jang, G., Kang, S., *et al.* (2008) Effects of Melatonin on *in Vitro* Maturation of Porcine Oocyte and Expression of Melatonin Receptor RNA in Cumulus and Granulosa Cells. *Journal of Pineal Research*, **46**, 22-28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2008.00602.x>
- [32] 陈凤, 樊梅, 向婷, 等. 光疗在昼夜节律睡眠-觉醒障碍中的应用进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(2): 248-253.
- [33] Fenkci, V., Fenkci, S., Yilmazer, M. and Serteser, M. (2003) Decreased Total Antioxidant Status and Increased Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome May Contribute to the Risk of Cardiovascular Disease. *Fertility and Sterility*, **80**, 123-127. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00571-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00571-5)
- [34] Iftikhar, I.H., Bittencourt, L., Youngstedt, S.D., Ayas, N., Cistulli, P., Schwab, R., *et al.* (2017) Comparative Efficacy of CPAP, Mads, Exercise-Training, and Dietary Weight Loss for Sleep Apnea: A Network Meta-Analysis. *Sleep Medicine*, **30**, 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.001>
- [35] Steier, J., Seymour, J., Rafferty, G.F., Jolley, C.J., Solomon, E., Luo, Y., *et al.* (2011) Continuous Transcutaneous Submental Electrical Stimulation in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, **140**, 998-1007. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2614>
- [36] O'Connor-Reina, C., Ignacio Garcia, J.M., Rodriguez Ruiz, E., Morillo Dominguez, M.D.C., Ignacio Barrios, V., Baptista Jardin, P., *et al.* (2020) Myofunctional Therapy App for Severe Apnea-Hypopnea Sleep Obstructive Syndrome: Pilot Randomized Controlled Trial. *JMIR mHealth and uHealth*, **8**, e23123. <https://doi.org/10.2196/23123>
- [37] Cummings, S. and Pratt, J. (2015) Metabolic and Bariatric Surgery. *The Journal of the American Dental Association*, **146**, 767-772. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.06.004>
- [38] 王针织. 槲皮素改善炎症微环境逆转多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 第二军医大学, 2014.
- [39] Yu, J., Zhai, D., Hao, L., Zhang, D., Bai, L., Cai, Z., *et al.* (2014) Cryptotanshinone Reverses Reproductive and Metabolic Disturbances in PCOS Model Rats via Regulating the Expression of CYP17 and Ar. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2014**, Article 670743. <https://doi.org/10.1155/2014/670743>
- [40] 王苗, 李倩, 周钰, 等. 中医治疗失眠医案用药方剂计量学分析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3257-3259.
- [41] 周佳, 蔡皓, 段煜, 等. 基于“单味药-药对-复方”多层次的四逆散抗抑郁作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 46-51.
- [42] 魏鹏路, 尚菊菊, 刘红旭, 等. 经典名方黄连阿胶汤的历史沿革及现代应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 34-43.
- [43] 刁华琼, 魏丹, 丁海月, 等. 黄连阿胶汤对睡眠剥夺大鼠 5-羟色胺系统和肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21): 49-58.
- [44] 杨善栋. 黄连阿胶汤在妇科中的应用[J]. 陕西中医, 1992(5): 226-227.
- [45] 黎晓静, 张皓, 张志玲, 等. 左归饮加黄连阿胶汤联合针刺治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(10): 2145-2151.
- [46] 曾雪爱, 周春权, 王秀峰, 等. 左归丸、右归丸对失眠和多睡模型大鼠血浆中单胺类神经递质的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(7): 612-616.
- [47] 王宇, 刘学奎, 谢梁震, 等. 多囊卵巢综合征不同中医证型不孕症患者基线特征分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4318-4324.
- [48] 李晨, 林丽梅, 郭海媚, 等. 针药结合治疗围绝经期睡眠障碍[J]. 中医杂志, 2023, 64(5): 532-535.

- [49] 宋孝军, 诸毅晖, 吴裴, 等. 神门、三阴交改善失眠症日间疲乏嗜睡的穴位配伍效应及调控机制研究[J]. 针刺研究, 2022, 47(7): 630-635.
- [50] 闫巍, 杨新鸣, 侯丽辉, 等. 基于“冲任学说”评析针灸治疗多囊卵巢综合征的取穴规律和疗效机制[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2165-2168.
- [51] 程遥, 沈旭慧, 徐美英, 等. 芳香疗法应用于老年性痴呆的国内外研究进展[J]. 全科护理, 2016, 14(4): 348-350.
- [52] 谢瑜初明, 夏宛廷, 张璇, 等. 病证结合健康管理方案对脾虚痰湿型多囊卵巢综合征患者中医证候、生殖内分泌及生活质量的影响[J]. 四川中医, 2023, 41(4): 199-203.
- [53] O'Connor, D.W., Ames, D., Gardner, B. and King, M. (2008) Psychosocial Treatments of Behavior Symptoms in Dementia: A Systematic Review of Reports Meeting Quality Standards. *International Psychogeriatrics*, **21**, 225-240. <https://doi.org/10.1017/s1041610208007588>
- [54] Sattayakhom, A., Wichit, S. and Koomhin, P. (2023) The Effects of Essential Oils on the Nervous System: A Scoping Review. *Molecules*, **28**, Article 3771. <https://doi.org/10.3390/molecules28093771>
- [55] Karadag, E., Samancioglu, S., Ozden, D. and Bakir, E. (2015) Effects of Aromatherapy on Sleep Quality and Anxiety of Patients. *Nursing in Critical Care*, **22**, 105-112. <https://doi.org/10.1111/nicc.12198>
- [56] Vora, L.K., Gholap, A.D., Hatvate, N.T., Naren, P., Khan, S., Chavda, V.P., et al. (2024) Essential Oils for Clinical Aromatherapy: A Comprehensive Review. *Journal of Ethnopharmacology*, **330**, Article 118180. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118180>
- [57] 冯姜. 八段锦治疗脾虚痰湿型多囊卵巢综合征临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [58] 王芳, 汪卫东, 张容瑞, 等. 不同养生功法对 2 型糖尿病伴失眠患者睡眠质量的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(9): 636-640.
- [59] Liu, X., Miller, Y.D., Burton, N.W. and Brown, W.J. (2008) A Preliminary Study of the Effects of Tai Chi and Qigong Medical Exercise on Indicators of Metabolic Syndrome, Glycaemic Control, Health-Related Quality of Life, and Psychological Health in Adults with Elevated Blood Glucose. *British Journal of Sports Medicine*, **44**, 704-709. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2008.051144>
- [60] 李琰, 刘芳, 彭晓玲, 等. 八段锦对多囊卵巢综合征患者体征、性激素及卵巢超声的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(2): 169-172.