

基于激素补充治疗“关键期”假说探讨中医药改善围绝经期女性轻度认知障碍的优势

宋海兰¹, 吴克明^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院妇科, 四川 成都

收稿日期: 2025年12月3日; 录用日期: 2026年1月5日; 发布日期: 2026年1月14日

摘要

围绝经期女性的认知功能衰退在临床上日益受到重视, 目前国内外动物研究及临床研究均表明围绝经期雌激素水平的下降与神经退行性病变有着密切联系。雌激素补充疗法具有神经保护作用, 有助于降低老年女性认知功能障碍的发生风险。而雌激素对于神经的保护作用存在一个重要时间段, 若错过这一时间段进行治疗, 可能会对患者产生不利影响。大多女性对激素补充治疗存在诸多顾虑, 而中医药疗法在临床上具有广大的受众群体, 同时临床研究表明中草药也具有类雌激素作用。临床上将中医药和激素补充有效结合有望成为新时代疗法, 能为广大妇女带来更长远的临床疗效。

关键词

激素补充, 中医药, 围绝经期女性, 轻度认知障碍

The Advantages of TCM in Improving MCI in Perimenopause Women Were Discussed Based on the Hypothesis of the “Critical Period” of Hormone Replacement Therapy

Hailan Song¹, Keming Wu^{2*}

¹Clinical Medicine College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Gynecology Department, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: December 3, 2025; accepted: January 5, 2026; published: January 14, 2026

*通讯作者。

文章引用: 宋海兰, 吴克明. 基于激素补充治疗“关键期”假说探讨中医药改善围绝经期女性轻度认知障碍的优势[J]. 中医学, 2026, 15(1): 325-333. DOI: 10.12677/tcm.2026.151045

Abstract

Cognitive decline in perimenopause women has been paid more and more attention in clinical practice, and animal studies and clinical studies at home and abroad have shown that the decline of estrogen levels is closely related to neurodegeneration, and estrogen supplementation therapy has neuroprotective effects, which is beneficial to reduce the risk of cognitive dysfunction in older women. And there is an important period of time for estrogen to protect nerves, missing the critical time will have an adverse effect on the treatment of patients. The majority of women have many concerns about hormone replacement therapy, while TCM therapy has a wider audience, and clinical studies have shown that herbal medicine also has an estrogen-like effect. The effective combination of TCM and hormone supplementation is expected to become a new era of therapy, which can bring more long-term clinical effects to the majority of women.

Keywords

Hormone Replacement Therapy, TCM, Perimenopause Women, MCI

Copyright © 2026 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. 围绝经期女性发生轻度认知障碍的现状分析

随着生产力、经济水平快速发展及医疗卫生技术的不断成熟,人类的生存寿命不断延长,在老龄化人口趋势下,中老年女性占比更大,这意味着中老年女性的健康需求更应该受到关注。女性的生命周期中,围绝经期和绝经后期的生存时段已成为占比重的一部分[1]。围绝经期是由性成熟期(生育期)向老年期过渡的重要时间阶段,绝经年龄一般发生在45~55岁之间,持续时间一般为11~12年,在这一转折期内,不同妇女的个体差异较大[2][3]。越来越多研究发现,围绝经期妇女体内的雌激素水平下降是女性发生认知功能相关疾病的影响因素之一[4][5]。据统计,约有84%的妇女至少经历一种典型的围绝经期综合征症状,临床上分为早、中、晚期,不同时期的围绝经期症状有所不同并具有明显的个体差异。在绝经早期临床上首先是表现为月经异常改变及首发神经心理性、血管舒缩综合症状,其中主要包括头痛头晕、不伴心功能异常的胸闷心悸、潮热盗汗、情绪的异常改变如急躁易怒、忧虑焦虑等,同时伴随着睡眠紊乱、记忆力减退、注意力下降等。在中期可能出现阴道干涩、性交痛、尿频尿急等症状。而在绝经后期的女性,发生骨质疏松、心脑血管事件的风险大大增加[2]。上述症状被概括为围绝经期综合征,极大程度上影响围绝经期女性的生活质量。有学者认为,女性神经内分泌的变化使她们对生活事件、环境因素及生理变化更为敏感,更容易产生焦虑、抑郁等负面情绪[6]。围绝经期中不同症状带给女性的困扰程度也因种族、文化、国家的不同而有差异,一项大型前瞻性研究[7]提示泌尿生殖系统症状是中国围绝经期患者最常见主诉,其次是疲劳和记忆力减退、遗忘症,这与大部分西方国家的研究有着明显差异。

轻度认知功能障碍(MCI)是老年个体处于大脑认知功能正常老年性改变与痴呆之间的中间状态,被普遍认为是老年痴呆以及其他神经系统退行性疾病的前驱阶段,因为其存在时间较短,病情不稳定,变化快,结局多样的特征使得轻度认知功能障碍成为一个值得临床干预的黄金阶段,如何在状态多变的窗口期对轻度认知功能障碍进行干预,尽可能阻止阿尔茨海默病(AD)的发生,成为了临床研究目标所在[8]。目前全球有2400万人患有AD,到2050年患病人数将会增加到原来的四倍,这一变化将在未来增加巨

额医疗保健费用[9]。据调查,目前中国的AD负担的增加速度似乎比国际卫生界普遍认为的要快[10]。对AD的病因探讨持续了很多年,目前认为其发生是多种机制通过多途径共同作用导致神经毒性发生、神经元异常病理改变的结果。有研究表明吸烟、身高体重指数、高空腹血糖水平和代谢风险是四大主要风险因素,且女性比男性具有更高的发病率,因其激素水平、工作环境、文化程度的不同而具有差异[11]。此外有研究者发现绝经后雌激素和孕酮水平降低,可能是绝经早期认知功能障碍的危险因素之一[12]。步入围绝经期的妇女AD发病率明显高于同一年龄段的男性,这一差异很可能与女性体内雌激素水平的明显降低有关[13]。轻度认知障碍是发展成AD的重要风险因素,在前驱期对围绝经期轻度认知障碍的女性患者进行干预,改善患者症状,尽可能延缓或者避免AD的发生显得尤为重要,是目前研究的热点与难点[14]。鉴于围绝经期女性认知功能障碍的现状,进一步探讨雌激素与认知功能的关系及其作用机制具有重要意义。

2. 雌激素与认知功能及“关键期”假说

2.1. 雌激素水平与女性认知功能的关系

雌激素主要在女性卵巢中合成,是一种作用范围广的多效性激素,其作用范围超出其生殖功能范围,包括对大脑的有效保护和对神经退行性变的一级预防[15]。围绝经期体内激素的波动性变化,提示着女性生殖功能的衰退,但从围绝经期女性的症状上来看,有学者认为围绝经期不仅是一种生殖过渡状态,更是一种神经过渡状态,在这一时段内出现的神经症状与女性体内多个雌激素调节系统的紊乱、认知功能的改变有着密切联系,围绝经期雌激素受体网络与女性能量系统的脱耦合状态可能导致脑部低代谢状态而增加晚期神经退行性病变的相关风险[16]。这一时段的女性往往自觉记忆减退、遗忘症状明显,而多数研究结果支持雌激素有改善或延缓认知功能减退的作用,比如针对美国综合医疗服务系统中5,504名绝经后女性进行的一项观察性队列研究发现中年时使用激素替代疗法可以预防认知功能障碍[17]。有研究者对50~65岁的绝经后女性测试与认知相关的大脑区域的代谢水平,发现内源性雌激素暴露总年数(即绝经年龄减去初潮年龄)与右上额叶的代谢最为相关,较长以及应用非孕酮对抗的雌激素或雌、孕激素联合疗法的女性,均发现相对保留的特定代谢区域,这表明雌激素对大脑特定区域的神经保护作用[18]。一项来自墨尔本中年女性健康项目[19],通过前瞻性日记和访问数据验证激素疗法的使用时机,再观察绝经后平均10年的围绝经期激素启动女性与未接受激素治疗的女性功能磁共振成像差异,发现围绝经期激素启动女性左侧海马旁回的较低激活和左侧海马的较高激活与其言语记忆任务中的更好表现有关,这提示围绝经期启动激素替代疗法对脑功能的改变是有利的。

2.2. 雌激素影响女性认知功能的作用机制

雌激素通过对大脑区域如海马体和前额叶皮层产生影响来促进更高的认知功能,其对大脑的神经保护作用主要通过ER介导,大脑中存在多种受体类型,目前研究主要聚焦以下三种受体:ER- α 、ER- β 和G蛋白偶联雌激素受体(GPER)。相关研究数据表明雌激素受体- α 介导雌激素对血管损伤反应[20]、骨维持[21]具有保护作用。有研究者选择性使用雌激素受体- β 激动剂增加小鼠体内的关键突触蛋白,在其海马切片中雌激素受体- β 激活诱导体内海马神经元的形态变化,包括增加的树突分支和增加的蘑菇型刺的密度,这一发现证明雌激素受体- β 的激活可以调节海马突触可塑性并改善海马依赖性认知[22]。雌激素受体- β 磷酸化和激活细胞内第二信使蛋白可以促进神经发生,调节应激反应的神经内分泌调节,赋予针对缺血和炎症的神经保护,并减少焦虑和抑郁样行为,在未来雌激素受体- β 在女性心理和认知健康中将会具有重要地位[23]。为了探索围绝经期发生的认知缺陷与脑萎缩的关系,研究者发现中年雌性小鼠卵巢激素的丧失会诱发海马依赖性认知障碍、背侧海马萎缩以及星形胶质细胞和小胶质细胞激活并伴有突触损失,

而雌激素受体- β 配体治疗中年雌性小鼠可逆转背侧海马神经病理学改变[24]。更有研究证明 GPER 增加 CA1 树突棘密度和海马记忆巩固在介导海马形态和记忆巩固中的作用[25]。Lymer J [26]的系统评价和荟萃分析表明, 对幼年啮齿动物进行 17β -雌二醇的长期治疗(无论是周期性治疗还是持续治疗)可改善空间记忆。这些在动物身上观察到的结果可以为进一步的激素替代疗法促进认知改善提供部分理论支撑。上述研究表明激素治疗可能成为安全有效地减少围绝经妇女认知功能相关疾病的新疗法。

2.3. 关键期假说

对于认知功能的改善、预防老年性神经相关退行性病变, 雌激素补充疗法有着确切的作用, 但想要达到临床确切的疗效, 需要把握好激素补充的“关键期”、“机会之窗”。有研究者对“HT 与 AD 的关联是否随 HT 使用时间或类型而变化”这一问题展开了调查研究, 以人口为基础的 Cache 县研究随访了 1768 名能提供详细绝经年龄和激素治疗使用史的女性, 发现 HT 的使用与 AD 风险之间的关系可能取决于使用时间, 研究数据显示绝经后 5 年内使用任何类型激素治疗的女性患 AD 的风险降低 30%, 尤其是使用 10 年或更长时间的女性。相比之下, 绝经后 5 年或更长时间开始使用激素治疗的女性患 AD 的风险并没有降低[27]。更有研究表明尤其对手术性早绝经的女性, HT 可能提供一个“机会之窗”, 以减少晚年 MCI 和 AD 的风险[28]。2018 版、2023 版《中国绝经管理与绝经激素治疗指南》均指出, 在绝经期或绝经早期雌激素下降阶段开始应用雌激素, 对女性的认知具有保护作用, 过晚启动则可能会对认知功能产生不利影响, 增加发病风险[29] [30]。Hogervorst E [31]的荟萃分析表明 HRT 的效果可能取决于更年期的年龄和类型以及所使用的治疗干预, 在围绝经期和绝经后(50~60 岁)开始雌激素补充治疗可防止临床诊断的阿尔茨海默病的发展。

3. 中医药改善治疗围绝经期综合征轻度认知障碍的优势

围绝经期综合征在中医体系中并无特定的病名, 但根据其特定症状, 可归属于“绝经前后诸证”“百合病”“脏躁”等范畴。关于女性这一生理时期的描述可见于《黄帝内经·素问·上古天真论》“七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也”, 这标志着女性生殖功能的衰竭。《金匱要略》云: “妇人脏躁, 喜悲伤欲哭, 象如神灵所作, 数欠伸, 甘麦大枣汤主之。”“意欲食复不能食, 常默默, 欲卧不能卧, 欲行不能行, 饮食或有美时, 或有不用闻食臭时, 如寒无寒, 加热无热, 口苦, 小便赤, 诸药不能治, 得药则剧吐利, 如有神灵者, 身形如和, 其脉微数。”临床上围绝经期女性是脏躁高发人群, 多精神抑郁、躁扰不宁、喜怒无常并伴有睡眠障碍, 这和围绝经期妇女所处的特殊生理时段有关[32]。

围绝经期出现的轻度认知障碍在中医学中并没有特定的病名, 在临床上未被重视, 根据其记忆力、注意力、思维、言语能力的下降可将其归属于中医内科学“健忘”、“痴呆”、“呆病”等范畴。王清任在其著作《医林改错》中指出老年性痴呆的机理为“灵机记性不在心在脑”、“高年无记性者, 脑髓渐空”。人类有着生长壮老已的自然生命历程, 在女子“七七”这一走向衰老的时间段内, 肾气渐衰, 精血亏虚, 天癸竭尽, 形体衰老。中医学认为“肾主骨、生髓通于脑”, “肾藏精, 精舍志”, 髓海充足则精神旺盛, 反之则髓海空虚, 神机失用而致困乏健忘、思维能力下降等。女性这一特殊的时段内均以“虚”为本, 五脏之中, 尤以“肾虚”为主并累及五脏而出现多种症状。历代医家将病机归属于肾阴阳的失衡, 多以“调和阴阳”为治疗原则, 综合运用中药、针灸、耳穴、贴敷等特色疗法使得围绝经期女性达到体内阴阳相对平衡状态从而帮助围绝经期女性平稳地向老年期过渡。中医理论体系中对于围绝经期的认识与西医学有着诸多关联, 但又有着独属于中医药的特色优势。

3.1. 强调整体观念, 注重身心同治

整体观念在中国古代哲学的基础上, 从人的自身内在、人与自然、人与社会三重维度的统一关系中,

构建出“生物-社会-自然”相统一的整体医学模式[33]。这也和当前世界卫生组织提出重视身体、心理、社会功能三方面的健康观念是一致的。大量研究发现,围绝经期女性症状的诱发和严重程度,不仅是体内性激素变化的结果,同时也与女性在社会生活中面临的事件及心理感知方式密切相关[34][35]。针对围绝经综合征的治疗,遵循“身心同治”原则,不仅是配合药物改善症状,更应该重视围绝经期女性出现的精神心理状态,加以调试。在日常生活中,也可有意识的进行思维记忆力上的训练,可进行一些益智类运动、游戏等。马素慧[36]等发现相比于跳绳、健身操等中等强度的有氧运动,八段锦健身操等传统的运动疗法对围绝经期妇女的躯体症状和抑郁症状的改善更为明显。外国研究提供的证据表明,中老年人进行结合认知参与和身体活动的运动游戏训练能一定程度上预防老年人认知和身体功能下降[37]。有研究者使用定制设计的三维视频游戏(Neuro Racer)来评估整个生命周期的认知能力,后证明电子游戏训练对老年人认知控制能力的普遍积极影响,可一定程度上增强干扰分辨率、工作记忆和持续注意力等[38]。同时倡导全社会、家庭的参与,关注围绝经女性的诉求并给予支持,多关心理解,帮助这一关键时段的女性保持良好的心理状态,使得“精神内守,病安从来”。

3.2. 立足于现代药理研究,发挥中医药多靶点优势

早在1956年,英国学者Harman就提出“自由基发挥的细胞损伤作用能引起机体衰老”的这一观念,伴随着对这一研究的深入,更有研究者发现雌激素可作为自由基的清除剂[39],提高机体的抗氧化能力从而保护神经元。这一结论为围绝经期妇女进行补充雌激素补充治疗来延缓AD等神经系统退化性疾病提供理论支持。现代药理学研究发现,许多补益类中药被证明有类雌激素作用,也可发挥保护神经、抗氧化应激的重要效果。如在妇科临床用于平补肝肾之阴的二至丸,全方一共两味药,极为精简,经陈腾飞[40]、王浩[41]等发现女贞子和墨旱莲经提取分离出的齐墩果酸、熊果酸等成分是植物雌激素的有效成分,通过口服中药汤剂也可以发挥出植物雌激素的调节作用。张新容[42]等对180例围绝经期综合征患者进行对照观察后发现植物雌激素可有效改善围绝经期患者的临床症状,调节围绝经期综合征患者体内激素水平,且疗效与激素替代疗法无显著性差异。着眼于历代名家的经方验方、常用中药,孔令东[43]等人首次证实黄柏水提取物、醇提取物均具有抗氧化作用。何晓莉[44]等研究发现当归多糖(APS)具有抗细胞氧化损伤、抗衰老的作用。随着研究的深入,更多临床工作者不断在临床上观察疗效并探讨其作用机制,王海峰[45]等在临床上收集LAMCI病人60例,将其随机分为两组,治疗组口服首乌益智方,对照组口服尼莫地平治疗,12周治疗结束后,两组STT-A及STT-B、AVLTH延迟回忆及延迟再认测验评分均较治疗前明显改善($P < 0.05$),治疗组明显优于对照组($P < 0.05$);两组血清MDA水平均较治疗前明显下降,SOD水平较治疗前明显升高($P < 0.05$),且治疗组MDA、SOD改善程度优于对照组($P < 0.05$),这证明补肾活血中药能够改善LAMCI病人的执行功能及记忆力,其作用机制可能与加强机体抗氧化应激能力,减弱自由基对神经细胞的损伤有关。郭瑞雪[46]等将辨证为气虚血瘀型60例MCI患者为研究对象,随机分为治疗组和对照组,每组各30例,两组在保持对症治疗基础疾病的前提下,给予治疗组补肾益气活血方口服90天,结果发现补肾益气活血方可显著改善气虚血瘀型MCI患者的中医证候评分,降低机体神经炎症水平,提高认知功能。曾永青[47]等选取80例老年MCI患者,将其随机分为两组,对照组口服银杏叶片,观察组予补肾益脑方,观察治疗前后认知能力、记忆水平及日常生活能力指标的变化及1年后阿尔茨海默病(AD)的发生率,结果发现补肾益脑方对改善老年轻度认知障碍患者的认知能力、记忆水平、日常生活能力均有确切的治疗作用,并可延缓MCI向AD转化。

3.3. 中医药疗法配合激素替代有望进一步提高临床疗效

围绝经期妇女自我保健意识较薄弱,长时段激素替代治疗一定程度上对患者心理、生理上造成极大

的用药顾虑, 在 2005 年广东地区的调查中, 有 70% 的围绝经期妇女有围绝经期综合征, 但 HRT 治疗的使用率只有 1.4%, 相关调查数据表明目前我国对于 HRT 的知晓率和使用率都很低, 临床上很多妇女选择默默忍受围绝经带来的临床症状, 不愿意专科就诊也不愿意开始激素替代疗法[48] [49]。越来越多的围绝经期妇女将目光聚集到中医科, 这对于临床中医医生来说既是机遇也是挑战, 在把握好 HRT 的适应症、禁忌症的基础上, 辅助中医药特色疗法改善患者围绝经期症状, 减轻患者对激素治疗的恐惧心理是帮助围绝经妇女完成过渡的重要目标。中医药治疗对于围绝经期整体症状的改善得到了临床上诸多验证, 李存存[50]等通过 Meta 分析的方法, 比较了坤泰胶囊与激素替代疗法治疗更年期综合征有效性和安全性, 发现在改善症状上, 坤泰胶囊与雌激素相近而在改善体内激素水平方面, 坤泰胶囊对相关激素的改善不及雌激素。李文娟[51]等将绝经早期 57 例患者随机分为坤泰组 28 例和激素组 29 例, 治疗并观察 1 年, 分析结果发现两组 MMSE 评分呈逐步上升趋势, Kupperman 指数与 QOL 心理症状评分呈逐步下降趋势, 这说明坤泰胶囊与 CEE 在维持绝经早期妇女的正常认知功能和改善心理症状方面有一定作用。但针对激素水平较低的患者仅仅依靠中医药治疗, 收益较小, 在个体化补充激素的同时再加以口服中药对患者有着更大的收益。临床上有相关研究将两种治疗手段的优势进行整合, 徐玲玲[52]等将 103 例 PMS 患者作为研究对象, 根据治疗方案将患者分为 A 组 35 例服用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片和 B 组 68 例则在 A 组基础上联合坤泰胶囊治疗, 治疗周期为 12 周, 结果表明坤泰胶囊联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片治疗 PMS 患者可更有效地纠正性激素异常分泌, 调节性激素表达水平, 从而改善围绝经期临床症状, 且安全性较高。据丽君[53]等选择 102 例 PMS 患者, 按随机表法分为对照组给予芬吗通片, 而研究组在对照组基础上口服定坤丹, 两组治疗周期 12 周, 分析结果表明定坤丹联合芬吗通对 PMS 患者治疗疗效显著, 且可改善患者性激素水平, 提高患者生活质量, 减轻患者围绝经期症状。对于围绝经期认知功能的改善中成药联合激素, 有临床研究表明定坤丹联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装激素补充疗法能够改善氧化应激状态, 促进神经递质分泌, 调节骨代谢水平来改善围绝经期妇女症状[54]。中医药体系中非药物疗法方面, 如针灸、刮痧、熏洗、推拿等多种中医外治方法对围绝经期的失眠、潮热汗出和情绪异常等方面均有较好改善作用[55]。中医药延缓女性衰老, 改善围绝经期女性轻度认知障碍, 预防 MCI 向 AD 转化有着不可替代的作用与优势。

4. 中西医结合治疗面临的挑战

中医药治疗联合 HRT 的研究具有广阔前景, 临床上应进一步探讨不同 HRT 制剂、不同治疗时长对围绝经期妇女改善认知的作用。而中西医联合治疗改善围绝经期女性轻度认知障碍的相关临床数据较少, 临床工作者未来应开展多中心、大样本、长周期的前瞻性研究, 形成高质量中西医结合循证依据, 致力于构建中西医结合干预 MPS 证据体系。针对 HRT 的安全性方面, 可着重收集招募激素替代疗法禁忌证和慎用情况的人群, 临床动态监测相关指标。各类中药方剂对围绝经期综合征病情的干预存在量效关系与毒理机制未能明确的问题、临床上针对本病的诊疗方案缺乏规范性等, 均有待于日后进一步研究, 提供更多客观循证医学证据进行诠释[56]。中成药或中医汤剂联合 HRT 风险与挑战主要源于药物的叠加使用导致相互作用尚不明确以及该用药模式缺乏大样本临床试验支持, 使得用药的远期风险难以预测。

5. 结语

目前有大量证据表明围绝经期引起的雌激素水平的下降会加剧衰老过程中认知功能衰退这一改变在不同个体中存在差异, HRT 对于认知功能的改善效果与开始治疗的时间、治疗计划、激素配方有着密切联系, 非人类灵长类动物模型在其生殖生理、内分泌衰老模式上与人类具有较高相似性, 这表明非人类灵长类动物模型在未来研究雌激素和衰老对认知功能的影响上具有重要价值[57]。2016 年 2 月国务院印

发了《中医药发展战略规划纲要(2016~2030 年)》[58], 文件指出“要健全中医药协同创新体系, 加强中医药科学研究, 完善中医药科研评价体系”, 针对围绝经期的长期治疗可进一步研究新型剂型以方便患者坚持服药周期。当前中成药改善围绝经期轻度认知障碍的临床疗效证据较少, 以及部分西医师对于中成药的使用并不合乎规范, 在药品说明书上使用中医学术语的同时加用西医学症状辅助描述, 更有利于临床西医师的临床使用。如何将激素补充治疗和中医药疗法相结合并把握好围绝经期进行激素补充疗法的关键时段, 这对于改善女性后期认知功能具有时代性意义。

参考文献

- [1] 陶敏芳. 始于围绝经期的更年期和老年期妇女健康保健策略[J]. 上海医学, 2021, 44(6): 388-390.
- [2] 耿琳琳. 绝经综合征[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(6): 430-432.
- [3] 谈勇, 主编; 邓高丕, 冯晓玲, 刘雁峰, 杜惠兰, 张婷婷, 魏绍斌, 副主编; 卫爱武, 王小红, 王玉荣, 王艳萍, 许昕, 等, 编委. 中医妇科学新世纪[M]. 第4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [4] 徐洁, 任慕兰. 雌激素对女性认知功能的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(2): 112-114+124.
- [5] Luisi, S., Orlandini, C., Biliotti, G., et al. (2013) Hormone Replacement Therapy in Menopause and in Premature Ovarian Insufficiency. *Minerva Ginecologica*, **65**, 607-620.
- [6] Rohr, U.D. (2002) The Impact of Testosterone Imbalance on Depression and Women's Health. *Maturitas*, **41**, 25-46. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(02\)00013-0](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00013-0)
- [7] Zhang, L., Ruan, X., Cui, Y., Gu, M. and Mueck, A.O. (2020) Menopausal Symptoms among Chinese Peri- and Postmenopausal Women: A Large Prospective Single-Center Cohort Study. *Gynecological Endocrinology*, **37**, 185-189. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1832070>
- [8] 李文晶, 李建英, 元林青, 等. 阿尔兹海默病与轻度认知功能障碍的关系[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(S1): 240-242.
- [9] Reitz, C. and Mayeux, R. (2014) Alzheimer Disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, **88**, 640-651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- [10] Chan, K.Y., Wang, W., Wu, J.J., Liu, L., Theodoratou, E., Car, J., et al. (2013) Epidemiology of Alzheimer's Disease and Other Forms of Dementia in China, 1990-2010: A Systematic Review and Analysis. *The Lancet*, **381**, 2016-2023. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60221-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60221-4)
- [11] Li, R., Qi, J., Yang, Y., et al. (2022) Disease Burden and Attributable Risk Factors of Alzheimer's Disease and Dementia in China from 1990 to 2019. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **9**, 306-314.
- [12] 唐明山, 邹耀兵, 潘成德, 等. 绝经后早期认知功能障碍与血浆性激素水平的关系[J]. 中国药业, 2010, 19(19): 64-65.
- [13] 杨艳艳, 赵磊, 尹楠, 等. 雌激素缺乏与女性认知障碍关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2018, 21(35): 4299-4304.
- [14] 高仙维, 李盛楠, 丛超, 等. 雌激素与中医药介导氧化应激改善围绝经期女性轻度认知障碍的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 169-172.
- [15] Dubal, D.B. and Wise, P.M. (2002) Estrogen and Neuroprotection: From Clinical Observations to Molecular Mechanisms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **4**, 149-161. <https://doi.org/10.31887/dcms.2002.4.2/ddubal>
- [16] Brinton, R.D., Yao, J., Yin, F., Mack, W.J. and Cadenas, E. (2015) Perimenopause as a Neurological Transition State. *Nature Reviews Endocrinology*, **11**, 393-405. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.82>
- [17] Whitmer, R.A., Quesenberry, C.P., Zhou, J. and Yaffe, K. (2010) Timing of Hormone Therapy and Dementia: The Critical Window Theory Revisited. *Annals of Neurology*, **69**, 163-169. <https://doi.org/10.1002/ana.22239>
- [18] Silverman, D.H.S., Geist, C.L., Kenna, H.A., Williams, K., Woolie, T., Powers, B., et al. (2011) Differences in Regional Brain Metabolism Associated with Specific Formulations of Hormone Therapy in Postmenopausal Women at Risk for Ad. *Psychoneuroendocrinology*, **36**, 502-513. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.08.002>
- [19] Maki, P.M., Dennerstein, L., Clark, M., Guthrie, J., LaMontagne, P., Fornelli, D., et al. (2011) Perimenopausal Use of Hormone Therapy Is Associated with Enhanced Memory and Hippocampal Function Later in Life. *Brain Research*, **1379**, 232-243. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.030>
- [20] Pare, G., Krust, A., Karas, R.H., Dupont, S., Aronovitz, M., Chambon, P., et al. (2002) Estrogen Receptor- α Mediates the Protective Effects of Estrogen against Vascular Injury. *Circulation Research*, **90**, 1087-1092.

- <https://doi.org/10.1161/01.res.0000021114.92282.f>
- [21] Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto, T., Sato, S., Takeuchi, K., Igarashi, K., *et al.* (2007) Estrogen Prevents Bone Loss via Estrogen Receptor A and Induction of Fas Ligand in Osteoclasts. *Cell*, **130**, 811-823. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.025>
 - [22] Liu, F., Day, M., Muñiz, L.C., Bitran, D., Arias, R., Revilla-Sanchez, R., *et al.* (2008) Activation of Estrogen Receptor-B Regulates Hippocampal Synaptic Plasticity and Improves Memory. *Nature Neuroscience*, **11**, 334-343. <https://doi.org/10.1038/nn2057>
 - [23] Vargas, K.G., Milic, J., Zaciragic, A., Wen, K., Jaspers, L., Nano, J., *et al.* (2016) The Functions of Estrogen Receptor Beta in the Female Brain: A Systematic Review. *Maturitas*, **93**, 41-57. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.014>
 - [24] Itoh, N., Itoh, Y., Meyer, C.E., Suen, T.T., Cortez-Delgado, D., Rivera Lomeli, M., *et al.* (2023) Estrogen Receptor Beta in Astrocytes Modulates Cognitive Function in Mid-Age Female Mice. *Nature Communications*, **14**, Article No. 6044. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41723-7>
 - [25] Kim, J., Schalk, J.C., Koss, W.A., Gremminger, R.L., Taxier, L.R., Gross, K.S., *et al.* (2019) Dorsal Hippocampal Actin Polymerization Is Necessary for Activation of G-Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) to Increase CA1 Dendritic Spine Density and Enhance Memory Consolidation. *The Journal of Neuroscience*, **39**, 9598-9610. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2687-18.2019>
 - [26] Lymer, J., Bergman, H., Yang, S., Mallick, R., Galea, L.A.M., Choleris, E., *et al.* (2024) The Effects of Estrogens on Spatial Learning and Memory in Female Rodents—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormones and Behavior*, **164**, Article ID: 105598. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2024.105598>
 - [27] Shao, H., Breitner, J.C., Whitmer, R.A., *et al.* (2012) Hormone Therapy and Alzheimer Disease Dementia: New Findings from the Cache County Study. *Neurology*, **79**, 1846-1852.
 - [28] Davey, D.A. (2013) Alzheimer's Disease, Dementia, Mild Cognitive Impairment and the Menopause: A "Window of Opportunity"? *Women's Health*, **9**, 279-290. <https://doi.org/10.2217/whe.13.22>
 - [29] 陈蓉. 《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》解读[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(3): 514-519.
 - [30] 陈蓉, 彭雅婧. 《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》在临床的实践[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 202-205.
 - [31] Hogervorst, E., Williams, J., Budge, M., Riedel, W. and Jolles, J. (2000) The Nature of the Effect of Female Gonadal Hormone Replacement Therapy on Cognitive Function in Post-Menopausal Women: A Meta-Analysis. *Neuroscience*, **101**, 485-512. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00410-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00410-3)
 - [32] 董晓峰, 张超, 王中华, 周语平, 刘涛. 《金匱要略》妇人脏躁探析[J]. 中医研究, 2017, 30(3): 13-15.
 - [33] 张艳滨, 李斌, 纪立金. 再析中医学整体观念[J]. 国医论坛, 2018, 33(2): 61-63.
 - [34] Pimenta, F., Leal, I., Maroco, J. and Ramos, C. (2012) Menopausal Symptoms: Do Life Events Predict Severity of Symptoms in Peri- and Post-Menopause? *Maturitas*, **72**, 324-331. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.04.006>
 - [35] Al-Rahbi, B., Zakaria, R., Muthuraju, S., *et al.* (2013) Preliminary Study: Effects of Social Instability Stress on Depressive Behaviours in Ovariectomised Rats. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, **20**, 35-40.
 - [36] 马素慧, 窦娜, 陈长香, 赵雅宁, 吴文慧. 跳绳与八段锦健身操治疗围绝经期综合征合并抑郁症状患者的疗效对比[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2011, 33(1): 49-51.
 - [37] Hou, H. and Li, H. (2022) Effects of Exergame and Video Game Training on Cognitive and Physical Function in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Applied Ergonomics*, **101**, Article ID: 103690. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2022.103690>
 - [38] Anguera, J.A., Boccanfuso, J., Rintoul, J.L., Al-Hashimi, O., Faraji, F., Janowich, J., *et al.* (2013) Video Game Training Enhances Cognitive Control in Older Adults. *Nature*, **501**, 97-101. <https://doi.org/10.1038/nature12486>
 - [39] Rösler, M., Retz, W., Thome, J. and Riederer, P. (1998) Free Radicals in Alzheimer's Dementia: Currently Available Therapeutic Strategies. In: Gertz, H.-J. and Arendt, Th., Eds., *Alzheimer's Disease—From Basic Research to Clinical Applications*, Springer, 211-219. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-7508-8_21
 - [40] 陈腾飞, 萧伟, 李成, 等. 二至丸处方提取物化学成分的研究[J]. 中草药, 2011, 42(3): 447-449.
 - [41] 王浩, 程玲, 朱旭华, 赖娟, 丁永芬, 庄威, 李萌. 自拟“二至更年汤”治疗肝肾阴虚型围绝经期综合征临床研究[J]. 天津中医药, 2018, 35(3): 170-174.
 - [42] 张新容, 张晓颜, 赖坚. 植物雌激素与激素替代疗法治疗围绝经期综合征的疗效比较[J]. 吉林医学, 2015, 36(17): 3755-3757.
 - [43] 孔令东, 杨澄, 仇熙, 等. 黄柏炮制品清除氧自由基和抗脂质过氧化作用[J]. 中国中药杂志, 2001(4): 29-32.

- [44] 何晓莉, 关雪晶, 吴宏, 姜蓉. 当归多糖对电离辐射致小鼠骨髓单个核细胞凋亡及氧化损伤的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(4): 315-319.
- [45] 王海峰, 王蕾, 孟庆松. 补肾活血中药治疗脑白质疏松症轻度认知障碍的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4174-4177.
- [46] 郭瑞雪, 王琼, 赵晨玲, 田丽伟, 孙伦燕, 董婷. 补肾益气活血方治疗气虚血瘀型轻度认知障碍的临床观察[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(6): 874-879, 908.
- [47] 曾永青, 鄢奇志, 程小明. 补肾益脑方干预老年轻度认知障碍向痴呆转化的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(4): 464-466.
- [48] 夏建红, 田丰莲, 赵庆国, 何少兰. 围绝经期妇女就诊及激素替代治疗态度调查[J]. 中国公共卫生, 2005, 21(1): 83-84.
- [49] 郁琦, 尚梦远. 绝经相关激素补充治疗现状[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(2): 81-83.
- [50] 李存存, 王晶晶, 陈潮, 等. 坤泰胶囊与激素替代疗法治疗更年期综合征有效性和安全性比较的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(9): 1183-1190.
- [51] 李文娟, 许良智, 刘宏伟, 等. 坤泰胶囊与激素替代疗法对绝经早期妇女认知功能及心理状态影响的随机对照临床研究[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(4): 321-327.
- [52] 徐玲玲, 吴梦, 孙静. 坤泰胶囊联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装对围绝经期综合征患者性激素的影响[J]. 临床合理用药, 2024, 17(9): 40-43.
- [53] 琚丽君, 王素兰, 付晓燕. 定坤丹联合芬吗通治疗围绝经期综合征疗效和对性激素水平影响[J]. 天津药学, 2023, 35(3): 46-49.
- [54] 朱显琴, 彭志伟, 王惠琳. 定坤丹联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装激素补充疗法治疗围绝经期综合征的效果及对神经递质、骨代谢水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(34): 112-115, 136.
- [55] 胡诗宛, 梁海燕, 马堃, 等. 中医药临床优势病种探讨——围绝经期综合征[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(21): 234-242.
- [56] 郑晓骏, 张蕾, 吴晓真, 等. 中医药治疗围绝经期综合征的机制及相关并发症研究进展[J]. 中医药信息, 2024, 41(11): 84-88.
- [57] Hara, Y., Waters, E.M., McEwen, B.S. and Morrison, J.H. (2015) Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health over the Lifecourse. *Physiological Reviews*, **95**, 785-807. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2014>
- [58] 桑滨生. 《中医药发展战略规划纲要(2016-2030 年)》解读[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(7): 1088-1092.