

引用本文:唐军伟,强红梅,马一丹,等.调和营卫法联合戊酸雌二醇片对围绝经期综合征的临床疗效及对性激素水平的影响[J].安徽医药,2021,25(9):1739-1742.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.010.

◇临床医学◇



调和营卫法联合戊酸雌二醇片对围绝经期综合征的临床疗效及对性激素水平的影响

唐军伟¹,强红梅¹,马一丹¹,柏莉娟²

作者单位:¹南充市中心医院中西医结合科,四川 南充 637000;

²成都中医药大学附属广安医院中医儿科,四川 广安 638000

基金项目:四川省中医药管理局青年项目(2016Q088);南充市哲学社会科学重点研究基地

名老中医医案研究中心一般项目(YAZX19-Y-10)

摘要: 目的 观察调和营卫法对围绝经期综合征的治疗效果,并分析性激素水平的变化。方法 采用随机数字表法将2016年11月至2017年12月在南充市中心医院就诊符合纳排标准的60例围绝经期综合征分成两组($n=30$):对照组采用常规戊酸雌二醇片每天1次,每次2 mg,晚餐后半小时口服;研究组在对照组的基础上采用桂枝汤加减方每天1剂,水煎分3次口服治疗。均连续用药3个月。比较两组治疗后临床症状改善总有效率、Kupperman评分、血清促卵泡激素(FSH)、雌二醇和促黄体素的水平变化。同时观察两组病人不良反应及肝肾功能变化。结果 两组按疗程治疗后,研究组临床症状改善总有效率96.7%明显高于对照组76.7%($P=0.023$)。与治疗前相比,治疗后两组Kupperman评分显著下降($P<0.05$),研究组明显低于对照组。与治疗前相比,治疗后两组血清雌二醇浓度明显增高,血清促卵泡激素、促黄体素明显降低($P<0.05$),但两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 调和营卫法联合戊酸雌二醇片治疗围绝经期综合征,可提高病人临床疗效及改善血清性激素水平。

关键词: 围绝经期综合征; 调和营卫法; 桂枝汤; 临床疗效; 性激素

Effect of harmonizing Yingfen and Weifen combined with estradiol valerate tablets on kupperman score and sex hormone level in perimenopausal syndrome

TANG Junwei¹, QIANG Hongmei¹, MA Yidan¹, BAI Lijuan²

Author Affiliations:¹Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China; ²TCM Pediatrics, Guang'an Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 638000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical curative effect of harmonizing Yingfen and Weifen method in treating perimenopausal syndrome and the change of sex hormone level. **Methods** Sixty patients with perimenopausal syndrome who met the inclusion criteria in Nanchong Central Hospital from November 2016 to December 2017 were randomly divided into observation group and control group, with 30 cases in each group. The control group was given conventional estradiol valerate tablets 2 mg once a day, half an hour after dinner. On the basis of the control group, the observation group was treated with Guizhi decoction one dose per day, decocted in water for three times. Both groups were treated for 3 months. The total effective rate of clinical symptom improvement, the kupperman score, serum follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2) and luteinizing hormone (LH) levels were compared between the two groups after 3 months of treatment. The adverse reactions and the liver and kidney functions were also detected. **Results** After treated according to the course of treatment, the total effective rate of clinical symptom improvement in the observation group (96.7%) was significantly higher than that in the control group (76.7%, $P=0.023$). Compared with those before treatment, the kupperman scores of the two groups were lower ($P<0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group. Compared with those before treatment, FSH and LH levels of the two groups were lower, E2 levels of the two groups were higher ($P<0.05$), but there were no significant differences between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The treatment of perimenopausal syndrome with the method of harmonizing Yingfen and Weifen can effectively improve the clinical efficacy and serum sex hormone level of patients.

Key words: Perimenopausal syndrome; Harmonizing Yingfen and Weifen method; Guizhi decoction; Clinical efficacy; Sex hormone

围绝经期综合征(MPS)指大多数女性在45~55岁绝经前后这一时期,由于卵巢功能减退,下丘脑垂体功能退化导致性激素波动或减少所致的一系列内分泌紊乱、躯体及精神心理失衡的一组症候群^[1]。临床表现为月经紊乱、潮热汗出、眩晕耳鸣、心悸失眠、情志不宁、腰背酸楚、阴道干涩、性欲下降和性交困难,以及一系列精神神经症状,如烦躁易怒、焦虑不安、情绪低落、抑郁和记忆力减退等。目前西医主要采用激素替代疗法,如雌激素、戊酸雌二醇片及孕激素等,服药时间长,有禁忌证,限制了使用范围,长时间大剂量使用有诱发子宫内膜癌、乳腺癌的风险,还可能导致肝肾功能损害^[2]。中药治疗本病具有很大的优势,可以相对减少雌激素首过效应、血栓形成等不良反应,能够减少完全用激素替代治疗所引起的副作用。其中用桂枝汤调和营卫治疗围绝经期由于卵巢功能减退产生的相关症状,具有一定的优势,取得了良好的临床疗效,特报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年11月至2017年12月南充市中心医院60例围绝经期综合征病人,按随机数字表法分为对照组与研究组,每组30例。对照组病人年龄(47.4±1.6)岁,范围为45~50岁;病程(13.5±2.9)个月,范围为5~26个月。研究组病人年龄(47.6±1.5)岁,范围为45~50岁;病程(13.3±3.1)个月,范围为6~30个月。两组病人年龄($t=0.50$, $P=0.62$)和病程($t=0.26$, $P=0.80$)相比差异无统计学意义。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入标准 ①符合《妇产科学》^[3]中关于围绝经期综合征西医诊断标准;②符合《中医病症诊断疗效标准》^[4]、《中药新药临床研究指导原则》^[5]中营卫不和证诊断标准;③改良Kupperman评分大于等于15分^[6];④近3月无激素替代治疗;⑤自愿加入并签署书面知情同意书。

1.3 排除标准 ①盆腔病变,卵巢切除史者;②其他肿瘤性疾病及乳腺增生者;③妇科急性感染;④影响性激素水平其他疾病者;⑤合并有其他严重疾病者;⑥近期服用同类药物者。

1.4 治疗方案 对照组口服戊酸雌二醇片(商品名:补佳乐,拜耳医药保健有限公司广州分公司,批号J20130009,批次616A)治疗,每天1次,每次2 mg,晚餐后半小时口服,连续用药3月,研究组在对照组的基础上加用桂枝汤加减方:桂枝15~30 g,白芍15~30 g,大枣15 g,生姜15 g,炙甘草10 g。加减法:阴血虚加生地30 g、当归15 g;气虚加黄芪15~

30 g、党参15 g;失眠、心悸加柏子仁15 g、酸枣仁15 g;潮热汗出加煅龙骨、煅牡蛎各30 g,浮小麦20 g。每天1剂,水煎分3次口服。共3个月。

1.5 观察指标 (1)病人治疗前后临床症状积分;(2)治疗前后Kupperman评分变化;(3)治疗前后血清促卵泡激素(FSH)、雌二醇和促黄体素水平。

1.6 安全性比较 观察两组病人治疗期间的不良反应如恶心、胃部不适、头痛、乳房胀痛、体质量增加、子宫出血及用药4月后抽取空腹静脉血检查肝肾功能。

1.7 症状积分标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]和《中医妇科学》^[7],根据Kupperman^[6]评分表,总分范围为0~63分,分数越高表明症状越重。并以此进行疗效判定,痊愈:治疗前后症状总积分≥90%;显效:总积分减少>70%~<90%;好转:总积分减少30%~70%;无效:总积分减少<30%。

1.8 统计学方法 使用SPSS 20.0分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验分析; χ^2 检验分析计数资料, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 研究组总有效率高于对照组($\chi^2=5.192$, $P=0.023$)。详情见表1。

表1 两组围绝经期综合征临床疗效比较/例(%)

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效	总有效
对照组	30	5(16.7)	8(26.7)	10(33.3)	7(23.3)	23(76.7)
研究组	30	10(33.3)	13(43.3)	6(20.0)	1(3.3)	29(96.7)

2.2 治疗前后主要症状积分变化 治疗后研究组各项症状及总积分较治疗前均明显下降($P<0.05$),对照组除关节痛、皮肤蚁走感外其他症状及总积分较治疗前均明显下降($P<0.05$);研究组治疗后除肌肉痛外其他症状及总积分明显低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 治疗前后Kupperman评分的变化 治疗前,研究组与对照组Kupperman评分差异无统计学意义[(29.35±5.47)分比(28.54±5.19)分, $t=0.59$, $P=0.559$];治疗后,两组Kupperman评分均降低($P<0.05$),研究组明显低于对照组[(8.52±4.43)分比(12.63±5.87)分, $t=3.06$, $P=0.003$]。

2.4 治疗前后性激素水平变化 两组治疗后血清FSH、促黄体素水平较治疗前明显下降($P<0.05$),雌二醇水平较治疗前增高($P<0.05$);但治疗后两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.5 安全性比较 两组病人均无明显不良反应,两组病人治疗前后肝肾功能均无明显异常($P>0.05$),见表4。

表2 两组围绝经期综合征治疗前后各症状积分比较/
(分, $\bar{x} \pm s$)

症状	时间	对照组 (n=30)	研究组 (n=30)	t值	P值
潮热汗出	治疗前	6.30±1.15	6.52±1.23	14.82	<0.001
	治疗后	2.83±0.55 ^①	1.08±0.34 ^①		
感觉异常	治疗前	1.81±0.42	1.92±0.37	9.10	<0.001
	治疗后	2.83±0.55 ^①	1.08±0.34 ^①		
失眠	治疗前	3.73±0.95	4.12±1.05	9.25	<0.001
	治疗后	1.53±0.35 ^①	0.88±0.16 ^①		
焦躁	治疗前	3.35±0.45	3.27±0.50	9.96	<0.001
	治疗后	1.74±0.27 ^①	1.15±0.18 ^①		
忧郁	治疗前	1.01±0.25	1.13±0.25	6.30	<0.001
	治疗后	0.60±0.16 ^①	0.37±0.12 ^①		
头晕	治疗前	1.02±0.21	1.09±0.20	2.54	<0.001
	治疗后	0.33±0.10 ^①	0.28±0.04 ^①		
疲倦乏力	治疗前	1.11±0.16	1.22±0.22	10.79	<0.001
	治疗后	0.85±0.11 ^①	0.33±0.24 ^①		
肌肉痛	治疗前	0.90±0.14	1.02±0.23	1.59	0.117
	治疗后	0.53±0.10 ^①	0.48±0.14 ^①		
关节痛	治疗前	0.84±0.09	0.92±0.10	23.84	<0.001
	治疗后	0.66±0.06	0.32±0.05 ^①		
头痛	治疗前	0.80±0.25	0.77±0.19	6.11	<0.001
	治疗后	0.43±0.10 ^①	0.28±0.09 ^①		
心悸	治疗前	1.78±0.55	1.73±0.54	6.01	<0.001
	治疗后	0.82±0.27 ^①	0.50±0.11 ^①		
皮肤蚁走感	治疗前	0.57±0.24	0.60±0.23	12.71	<0.001
	治疗后	0.53±0.10	0.28±0.04 ^①		
总分	治疗前	25.26±5.67	26.05±6.11	4.58	<0.001
	治疗后	13.79±4.99 ^①	8.86±3.13 ^①		

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。**表3** 两组围绝经期综合征治疗前后性激素水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FSH/(IU/L)	促黄体素/ (IU/L)	雌二醇/ (pmol/L)
对照组	30			
治疗前		35.2±15.3	33.2±10.8	13.4±2.4
治疗后		15.9±7.6 ^①	13.4±5.7 ^①	21.8±3.5 ^①
研究组	30			
治疗前		37.5±16.2	32.9±11.5	13.2±3.1
治疗后		16.8±7.7 ^①	15.3±7.3 ^①	23.8±5.6 ^①
治疗后两组间比较				
t值		0.456	1.121	1.677
P值		0.650	0.272	0.099

注:FSH为促卵泡激素。

①与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

绝经是每个妇女一生中必然发生的过程,是行经停止前后,卵巢功能衰竭引起雌激素和孕酮分泌减少所致的一系列临床症状^[8-10]。随着激素水平的改变,围绝经期的很多妇女都会出现潮热,盗汗,失

眠等临床症状,其统称为围绝经期综合征^[11]。围绝经期综合征不仅会降低生活质量,还可能导致与年龄相关的心血管疾病、骨质疏松和神经紊乱等其他疾病,因此如何预防和治疗围绝经期综合征就显得尤为重要^[12]。目前临床上主要通过激素替代疗法治疗围绝经期综合征^[13],但是这项疗法可能会出现副作用且有一定的危险性,包括子宫出血,白带多,乳胀,水肿,头痛,色素沉着等多种症状,综合效果欠佳^[14]。因此从中医方面治疗本病成为选择。

中医古籍中没有“围绝经期综合征”的病名记载,《金匱要略妇人杂病脉证并治第二十二》:“妇人藏躁,喜悲伤欲哭,象如神灵所作,数欠伸,甘麦大寒汤主之”所载妇人脏躁与围绝经期综合征中抑郁悲伤之症极其相似^[15]。一般根据病人的临床表现侧重不同将其归属于“脏躁”“汗证”等病症之中,现代中医妇科学将本病命名为“经断前后诸证”。虽然本病的临床辨证论治研究较多,也取得了一定的治疗效果,但是几乎都是从脏腑辨证的角度来进行研究和阐释的,研究思路比较单一,且由于围绝经期综合征的临床表现和作用机制非常复杂,采用一种治疗方法并不能取得满意的疗效,因此需要采用新的思路进行研究^[16]。本研究从营卫学说来讨论本病的治法,对脏腑论治进行补充。营卫由水谷精微所化,水谷精气为全身提供生命活动所必需的营养物质。如《灵枢·决气篇》云:“上焦开发,宣五谷味,熏肤、充身、泽毛,若雾露之溉,是谓气”,说明水谷经过腐熟运化,化生为水谷精微之气,进而别出营卫两行,敷布全身,发挥着运行血液、渗灌濡养、营养代谢等功能。肝为藏血之脏,血为营阴;卫气来自下焦,源于肾中元气,故肝肾不足可致营卫乏源、营卫不和,进而出现围绝经期综合征的症状,如潮热盗汗、失眠、月经紊乱、肿瘤、皮肤感觉异常等。围绝经期综合征是由肝肾不足、营卫不和所引发^[17],故可以通过调营和卫法治疗。桂枝汤作为伤寒论第一方,具有调和营卫,温通心阳,滋阴和阳,使阴阳达到和谐平衡的功效^[18]。方中桂枝和肌表、祛湿气为君药;白芍调肝脾,敛阴血为臣药,现代药理研究白芍有解痉、护肝、镇痛等作用^[19];大枣益脾胃,生津血;生姜散风寒,解臭秽,温中去湿,入肺开胃,二者共为佐药共同行津液、和营卫;甘草能安定魄为使药;五药配伍相得益彰、共行调营和卫之效。

本研究结果显示,两组均能明显降低病人症状总积分和Kupperman评分,但研究组加用桂枝汤加减方治疗围绝经期综合征病人总有效率为96.7%,较对照组76.7%明显增高,而症状积分和Kupper-

表4 两组围绝经期综合征治疗前后肝肾功水平比较/ $\bar{x} \pm s$					
组别	例数	血尿素氮/(mmol/L)	肌酐/(μ mol/L)	AST/(U/L)	ALT/(U/L)
对照组	30				
治疗前		4.94 $\pm$ 1.33	57.79 $\pm$ 9.99	21.72 $\pm$ 4.82	17.15 $\pm$ 5.89
治疗后		4.88 $\pm$ 0.92 ^①	55.12 $\pm$ 9.09 ^①	22.12 $\pm$ 5.21 ^①	16.25 $\pm$ 5.83 ^①
研究组	30				
治疗前		4.71 $\pm$ 1.34	56.36 $\pm$ 7.05	20.70 $\pm$ 4.57	16.20 $\pm$ 6.13
治疗后		4.82 $\pm$ 1.19 ^①	53.86 $\pm$ 8.82 ^①	20.97 $\pm$ 4.30 ^①	15.50 $\pm$ 4.63 ^①
治疗后两组间比较					
t值		0.218	0.545	0.932	0.552
P值		0.828	0.588	0.359	0.583

注:AST为天冬氨酸氨基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶。

①与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

man评分均明显低于对照组($P<0.05$)。本研究说明桂枝汤加减方联合戊酸雌二醇片治疗围绝经期综合征较单纯使用戊酸雌二醇具有更好的疗效,但其具体作用机制及远期疗效有待进一步研究。

参考文献

[1] 曹素珍. 戊酸雌二醇用于围绝经期及绝经后激素补充治疗的疗效评价[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2016, 3(6): 26-27. DOI: 10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2016.06.013.

[2] 李慧, 牛彩霞. 低剂量雌激素替代治疗围绝经期综合征的临床疗效及其对患者激素水平和生活质量的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(3): 54-55.

[3] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 261-267.

[4] 国家中医药管理局. 中医病症诊断标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 2012: 241

[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 210-214.

[6] 中华预防医学会妇女保健分会更年期保健学组. 更年期妇女保健指南(2015年)[J/CD]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2016, 3(2): 21-32. DOI: 10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2016.02.012.

[7] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 169.

[8] ABDI F, MOBEDI H, MOSAFFA N, et al. Effects of hormone replacement therapy on immunological factors in the postmenopausal period[J]. Climacteric, 2016, 19(3): 234-239.

[9] 刘飞, 韩雪川, 马鸿云. 宁夏地区围绝经期妇女激素替代治疗状况分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(21): 4975-4977.

[10] JOHNSON A, ROBERTS L, ELKINS G. Complementary and al-

ternative medicine for menopause[J]. J Evid Based Integr Med, 2019, 24: 2515690X19829380. DOI: 10.1177/2515690X19829380.

[11] REN Q, YU X, LIAO F, et al. Effects of Gua Sha therapy on perimenopausal syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Complement Ther Clin Pract, 2018, 31: 268-277.

[12] MINKIN MJ. Menopause: hormones, lifestyle, and optimizing aging[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2019, 46(3): 501-514.

[13] 刘勋姣, 秦初明, 玉秀美. 围绝经期妇女性功能障碍的研究进展[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2018, 5(32): 196-197. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8803.2018.32.139.

[14] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 729-739.

[15] 张帅, 李浩, 王志勇, 等. 基于“阴阳-气血-营卫”理论探讨围绝经期综合征病机[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 466-469.

[16] STEVENSON JC, TSILIGIANNIS S, PANAY N. Cardiovascular risk in perimenopausal women[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2019, 17(6): 591-594.

[17] 刘芹, 唐军伟, 蒋纯. 桂枝汤加减方调和营卫联合个性化护理用于围绝经期综合征的疗效观察[J]. 安徽医药, 2019, 23(10): 1967-1970.

[18] 赵丽华, 张春芳, 李洪伟, 等. 运用调和营卫法治疗产后痹探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 139-142.

[19] 袁海建, 李卫, 金建明, 等. 桂枝汤化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4556-4564.

(收稿日期: 2019-09-08, 修回日期: 2020-03-28)