

加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征临床研究

胡洁菡, 徐芳, 金培培, 徐苗苗

温州市人民医院中医妇科, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征的临床疗效及对性激素的影响。方法: 将 120 例围绝经期综合征患者以随机数字表法分为治疗组与对照组各 60 例。对照组给予芬吗通治疗, 治疗组在对照组基础上给予加味知柏地黄汤治疗。比较 2 组治疗前后中医证候评分、改良 Kupperman 评分及性激素、血清钙、维生素 D₃ 水平, 并评估 2 组临床疗效及药物安全性。结果: 治疗组治疗总有效率 95.00%, 高于对照组 76.67% ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分、改良 Kupperman 评分及卵泡刺激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH) 水平低于治疗前 ($P < 0.05$), 雌二醇 (E₂)、血清钙、维生素 D₃ 水平高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗后中医证候评分、改良 Kupperman 评分及 FSH、LH 水平低于对照组 ($P < 0.05$), E₂、血清钙、维生素 D₃ 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。2 组用药期间均未发生不良反应。结论: 加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征疗效显著, 能调节患者性激素水平, 提高钙吸收, 安全性较高。

[关键词] 围绝经期综合征; 知柏地黄汤; 性激素; 钙; 维生素 D₃

[中图分类号] R271.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 07-0066-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.012

Clinical Study on Modified Zhibai Dihuang Decoction Combined with Femoston for Perimenopausal Syndrome

HU Jiehan, XU Fang, JIN Peipei, XU Miaomiao

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Zhibai Dihuang Decoction combined with Femoston on perimenopausal syndrome and its effect on sex hormones. **Methods:** A total of 120 patients with perimenopausal syndrome were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The control group was given Femoston and the treatment group was additionally treated with modified Zhibai Dihuang Decoction based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, modified Kupperman scores, and the levels of sex hormones, serum calcium and vitamin D₃ were compared between the two groups. The clinical effects and safety in both groups were also evaluated. **Results:** The total effective rate was 95.00% in the treatment group, higher than that of 76.67% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores, modified Kupperman scores, and the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of estradiol (E₂), serum calcium and vitamin D₃ were higher than those before treatment ($P < 0.05$); after treatment, the TCM syndrome scores, modified Kupperman scores, and the levels of FSH and LH in the treatment group were lower ($P < 0.05$), and the levels of E₂, serum calcium and vitamin D₃ in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were no adverse reactions during the treatment in the two groups. **Conclusion:** Modified Zhibai Dihuang Decoction combined with Femoston has a significant curative effect

[收稿日期] 2022-03-22

[修回日期] 2023-01-29

[基金项目] 温州市科技计划项目 (Y20190748)

[作者简介] 胡洁菡 (1984-) 女, 硕士, 主治中医师, E-mail: sww22307@163.com。

on perimenopausal syndrome, which can regulate the levels of sex hormones of patients, and enhance the absorption of calcium, with high safety.

Keywords: Perimenopausal syndrome; Zhibai Dihuang Decoction; Sex hormones; Calcium; Vitamin D₃

围绝经期综合征是指妇女绝经前后出现性激素波动或减少所致的一系列躯体及精神心理症状,该病发病率呈逐年上升及年轻化趋势,严重影响女性健康^[1]。西医多选择雌激素替代疗法治疗,虽能有效改善患者临床症状,但长期使用易产生不良反应,增加乳腺癌、子宫内膜癌的发病率^[2]。中医认为围绝经期综合征多因肾阴精虚少,天癸不足,致月经紊乱或停止;阴虚火旺致潮热出汗、烦躁易怒,故治疗应以滋阴补肾、填精潜阳为主。本研究针对围绝经期综合征患者给予加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗,取得较好疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《妇产科学》^[3]中围绝经期综合征的诊断标准。出现月经周期不规律>3个月,月经量减少,周期延长及月经突然停止3~12个月等;出现烘热汗出、心烦失眠、面部发红等症状;血清促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平上升,血清雌二醇(E₂)降低。

1.2 辨证标准 符合《中医妇科学》^[4]中肾阴虚证的辨证标准。主症:潮热出汗,烦躁易怒;次症:心悸失眠,头晕耳鸣,腰膝酸软,口干舌燥,月经紊乱;舌脉象:舌红,苔少,脉细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄40~55岁;性激素FSH>10 mIU/L;改良Kupperman评分≥15分;研究开始前3个月未采用其他激素替代疗法治疗,2个月内未采用其他围绝经期综合征药物治疗;患者知晓研究内容,并自愿参与本研究。

1.4 排除标准 存在生殖系统器质性病变、卵巢功能早衰、卵巢囊肿及双侧卵巢切除;存在雌激素禁忌证或雌激素依赖性肿瘤;不明原因的阴道不规则流血未治愈;近3个月采用过性激素治疗。

1.5 一般资料 选取2019年7月1日—2020年2月29日温州市人民医院收治的围绝经期综合征患者120例,以随机数字表法分为治疗组与对照组各60例。治疗组年龄40~54岁,平均(47.37±4.12)岁;病程4个月~6年,平均(3.89±0.57)年。

对照组年龄43~53岁,平均(46.79±4.34)岁;病程6个月~7年,平均(4.02±0.50)年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予芬吗通(荷兰Abbott Biologicals B.V,注册证号H20150345)治疗,前14 d服用白色片,每天1次,每次10 mg,后14 d服用灰色片,每天1次,每次10 mg。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予加味知柏地黄汤治疗,处方:煅龙骨(先煎)、煅牡蛎(先煎)各30 g,山药15 g,白薇、熟地黄各12 g,茯苓、山茱萸、泽泻、茵陈、知母、川楝子各10 g,牡丹皮9 g,黄柏5 g,炙甘草3 g。随症加减:头晕头痛加珍珠母、天麻各15 g;腰膝酸软加怀牛膝、桑寄生、杜仲各15 g;月经紊乱加川芎12 g,当归、益母草、白芍各15 g。药物由温州市人民医院中药房煎药室代煎2次,共计200 mL,真空包装2袋,分2次,饭后0.5 h口服。

2组以28 d为1个疗程,均治疗3个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。该内容包括主症(潮热出汗、烦躁易怒)及次症(心悸失眠、头晕耳鸣及腰膝酸软),其中主症按症状严重程度计0~6分,次症按症状严重程度计0~3分,分值越高症状越严重^[5]。②改良Kupperman评分。采用改良Kupperman评分^[6]评估2组治疗前后症状改善情况,该表包括感觉异常、失眠、情绪波动、抑郁、疑心、眩晕、疲乏、骨关节痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感、性生活、泌尿系症状,评分范围为0~63分,≤13分为轻度,14~26分为中度,≥27分为重度。③性激素、血清钙、维生素D₃。治疗前后采集2组空腹肘静脉血5 mL,以离心半径15 cm,3 000 r/min转速离心处理15 min后,分离血清,置于-80℃低温下储存以待检测,以化学发光法检测性激素(FSH、LH及E₂)水平;以光度比色法检测血清钙水平;以ST-1545型罗氏电化学发光仪检测维生素D₃水平。

④不良反应。观察2组治疗期间血常规、尿常规、肝肾功能、血糖血脂、血液流变学、乳腺B超及盆腔B超检查情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0软件处理数据,计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[7]制定。治愈:症状及体征消失,月经量增加,月经周期恢复规律;好转:症状及体征减轻,月经量增加,月经周期较规律;未愈:症状及体征、月经量、月经周期等无变化或加重。总有效率=(治愈+好转)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					
组别	例数	治愈	好转	未愈	总有效
治疗组	60	24(40.00)	33(55.00)	3(5.00)	57(95.00) ^①
对照组	60	18(30.00)	28(46.67)	14(23.33)	46(76.67)

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后性激素水平比较 见表2。2组治疗前FSH、LH、 E_2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组FSH、LH水平均低于治疗前($P < 0.05$), E_2 水平高于治疗前($P < 0.05$),且治疗组治疗后FSH、LH水平低于对照组($P > 0.05$), E_2 水平高于对照组($P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后改良Kupperman评分、血清钙、维生素D₃水平比较 见表3。2组治疗前改良

Kupperman评分、血清钙、维生素D₃水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血清钙、维生素D₃水平均高于治疗前($P < 0.05$),改良Kupperman评分低于治疗前($P < 0.05$),且治疗组治疗后血清钙、维生素D₃水平高于对照组($P < 0.05$),改良Kupperman评分低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	FSH(mIU/L)	LH(mIU/L)	E_2 (pg/mL)
治疗组	治疗前	60	42.03 $\pm$ 6.25	39.61 $\pm$ 6.47	19.63 $\pm$ 4.41
	治疗后	60	25.36 $\pm$ 5.31 ^{①②}	16.72 $\pm$ 4.24 ^{①②}	34.35 $\pm$ 6.48 ^{①②}
对照组	治疗前	60	41.84 $\pm$ 7.23	39.15 $\pm$ 5.37	18.75 $\pm$ 4.29
	治疗后	60	34.73 $\pm$ 6.18 ^①	22.59 $\pm$ 4.97 ^①	26.48 $\pm$ 5.27 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表3 2组治疗前后改良Kupperman评分、血清钙、维生素D ₃ 水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	改良Kupperman评分(分)	血清钙(mmol/L)	维生素D ₃ (nmol/L)
治疗组	治疗前	60	31.79 $\pm$ 5.79	2.25 $\pm$ 0.54	20.51 $\pm$ 5.86
	治疗后	60	11.23 $\pm$ 2.67 ^{①②}	2.93 $\pm$ 0.68 ^{①②}	34.79 $\pm$ 6.26 ^{①②}
对照组	治疗前	60	31.95 $\pm$ 5.72	2.20 $\pm$ 0.43	20.34 $\pm$ 5.83
	治疗后	60	16.02 $\pm$ 3.51 ^①	2.58 $\pm$ 0.51 ^①	28.17 $\pm$ 6.13 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后中医证候评分比较 见表4。2组治疗前中医证候评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组中医证候评分均低于治疗前($P < 0.05$),且治疗组治疗后中医证候评分低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	时间	例数	潮热出汗	烦躁易怒	心悸失眠	头晕耳鸣	腰膝酸软
治疗组	治疗前	60	5.18 $\pm$ 0.32	4.83 $\pm$ 0.31	2.57 $\pm$ 0.27	2.28 $\pm$ 0.24	2.06 $\pm$ 0.23
	治疗后	60	1.23 $\pm$ 0.19 ^{①②}	0.84 $\pm$ 0.20 ^{①②}	0.79 $\pm$ 0.18 ^{①②}	0.62 $\pm$ 0.19 ^{①②}	0.53 $\pm$ 0.17 ^{①②}
对照组	治疗前	60	5.24 $\pm$ 0.34	4.76 $\pm$ 0.30	2.62 $\pm$ 0.20	2.19 $\pm$ 0.26	2.13 $\pm$ 0.21
	治疗后	60	3.46 $\pm$ 0.28 ^①	3.07 $\pm$ 0.23 ^①	1.75 $\pm$ 0.24 ^①	1.52 $\pm$ 0.20 ^①	1.37 $\pm$ 0.19 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.6 不良反应 治疗期间,2组经血常规、尿常规、肝肾功能、血脂血糖、血液流变学、乳腺B超及盆腔B超检查,均未发生异常情况。

5 讨论

围绝经期为女性进入中老年的过渡阶段,临床治疗围绝经期综合征以药物为主,芬吗通为雌二

醇地屈孕酮片/雌二醇片复合剂,含地屈孕酮,可有效保护患者子宫内膜,防止发生子宫内膜癌^[8]。但此类药物短期内难以达到理想治疗效果。中医认为围绝经期综合征多因肾阴精虚少,天癸衰竭,任冲亏损,致经少而闭经;阴虚火旺致潮热出汗;水不涵木、木郁失养、肝阳上亢致烦躁易怒、头晕头痛;

水火不济、心肾不交、心神不宁致心悸、失眠；精血亏损，髓海失养致记忆力减退、乏力。临床常以补肾滋阴、填精潜阳为主要治疗原则。本研究采用加味知柏地黄汤治疗，方中熟地黄补肾滋阴、益精填髓，龙骨、牡蛎固涩止汗、滋阴潜阳，三者共为君药。知母清热泻火、滋阴润燥，黄柏清热燥湿，山药补肾、益气养阴，山茱萸滋补肾阴，共为臣药。茯苓宁心安神、渗湿利水，助山药健脾，泽泻泄肾火、清热利湿，牡丹皮清热凉血，白薇滋阴补虚，茵陈清热润燥，川楝子清热泄热，共为佐药。炙甘草调和诸药，为使药。诸药共奏滋阴潜阳、补肾健脾、清热润燥之功。同时对头晕头痛、腰膝酸软、月经紊乱随症加减，更好地发挥药物疗效，提高临床治疗效果。本研究结果显示，治疗组临床总有效率高于对照组，且中医证候评分、改良Kupperman评分低于对照组。提示加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征疗效优于单用芬吗通治疗，有利于改善患者临床症状。

研究发现围绝经期因卵巢功能逐步衰退，下丘脑-垂体-卵巢轴反馈调节功能紊乱，致多种性激素合成分泌异常，主要表现为FSH、LH水平上升， E_2 生成逐步减少^[9]。本研究结果显示，治疗组FSH、LH水平低于对照组， E_2 水平高于对照组，提示联用加味知柏地黄汤治疗能够调节围绝经期综合征患者性激素水平。现代药理学研究发现，山药粗提取液可有效保护小鼠脾脏胸腺组织结构，延缓老龄小鼠免疫器官的衰老进程^[10]；山茱萸提取物可提高心肌超氧化物歧化酶(SOD)活力，降低自由基对机体的损伤，对蛋白质非酶糖化有抑制作用，还可提高小鼠对环境的适应力、记忆力与体力，具有良好的抗衰老作用^[11]。知柏地黄汤加减可改善围绝经期综合征患者内分泌激素水平，恢复生殖内分泌-神经-免疫调节功能紊乱，延缓生殖器衰老，由此改善围绝经期综合征的临床症状^[12]。

相关研究表明血清钙、维生素D₃为围绝经期女性主要监测指标，维生素D₃为维生素D在血液循环内主要存在形式，在血液中浓度最高，半衰期长，可反映维生素D储存情况^[13]。因围绝经期女性内分泌出现明显变化，致维生素D₃水平降低，而肾气渐衰，五脏功能退化，机体对钙的吸收逐渐减少，尿钙排出增多，故所需钙量逐渐增加。本研究结果显示，治疗组血清钙、维生素D₃水平高于对照组，提示加味知柏地黄汤治疗可有效提高围绝经期综合征患者钙吸收。现代药理学研究表明，知母含知母皂

苷成分可上调机体雌激素水平，提高机体骨矿物质吸收及骨胶原含量，进而改善患者的骨质疏松症状^[14]；熟地黄含糖苷类、氨基酸类等成分，能调节机体钙自动平衡失调，拮抗Ca²⁺以避免钙超载，促进钙吸收；熟地黄对过氧化氢诱导的大鼠肾脂质过氧化及红细胞溶血有抑制作用，可有效清除自由基，抑制脂质过氧化物，以延缓细胞衰老^[15]；川楝子中川楝素可诱导Ca²⁺内流的持续增加，提高机体对钙的吸收^[16]。此外，2组治疗期间经血常规、尿常规、肝肾功能及B超等各项常规检查显示均无异常情况，表明联用加味知柏地黄汤治疗安全性较高。

综上所述，加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征有利于改善患者临床症状，调节性激素水平，提高钙吸收，药物安全性较高。

[参考文献]

- [1] 孙亚, 夏小雯, 蔡亚伟, 等. 脱氢表雄酮对围绝经期综合征影响的研究进展[J]. 广西医学, 2019, 41(23): 3053-3057.
- [2] 汪冬梅. 知柏地黄汤加减治疗围绝经期综合征临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(12): 16-17.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 235.
- [4] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 169-170.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 388-389.
- [6] 杨丹. 围绝经期综合征患者中医证型的分布及其改良Kupperman评分特点[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(7): 869-872.
- [7] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 246-247.
- [8] 张航清, 马麟娟. 谷维素联合芬吗通治疗围绝经期综合征的疗效及对患者血清神经递质和激素水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(13): 3121-3123.
- [9] 卢美蓉, 杨舒盈, 王静, 等. 女性围绝经期性激素水平与性欲障碍的关系和雌激素替代疗法干预的作用及意义[J]. 中国性科学, 2022, 31(10): 79-83.
- [10] 董庆海, 吴福林, 王涵, 等. 山药的化学成分和药理作用及临床应用研究进展[J]. 特产研究, 2018, 40(4): 102-107.
- [11] 杨明明, 袁晓旭, 赵桂琴, 等. 山茱萸化学成分和药理作用的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2016, 33(5): 398-400.
- [12] 周美云. 知柏地黄汤加减治疗围绝经期综合征临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(16): 83-84.
- [13] 李鸿霞, 冷思宏, 张光辉, 等. 不同剂量维生素D加钙防治围绝经期妇女骨质疏松症的安全性研究[J]. 中国医学创新, 2016, 13(16): 17-20.
- [14] 翁丽丽, 陈丽, 宿莹, 等. 知母化学成分和药理作用[J]. 吉林中医药, 2018, 38(1): 90-92.
- [15] 陈思琦, 李佳欣, 吴鑫宇, 等. 熟地黄的药理学研究进展[J]. 化学工程师, 2019, 33(11): 46-50.
- [16] 李海波, 马森菊, 石丹枫, 等. 川楝子的化学成分、药理作用及其毒性研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(15): 4059-4074.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)