

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.036

地贞颗粒联合替勃龙治疗围绝经期综合征临床研究*

王琦,程静,冷开玉

(四川省攀枝花市第二人民医院妇产科,四川 攀枝花 617068)

摘要:目的 探讨地贞颗粒联合替勃龙治疗围绝经期综合征(MPS)的临床效果及对机体神经-内分泌功能的影响。方法 选取医院2016年2月至2019年2月收治的MPS患者86例,按乱数表法分为对照组和研究组,各43例。两组患者均在常规干预基础上给予替勃龙片口服,研究组患者加服地贞颗粒,两组均连续治疗3个月。结果 研究组总有效率为90.70%,显著高于对照组的69.77% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的Kupperman量表评分及白细胞介素6(IL-6)、促性腺激素释放激素(GnRH)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平均显著降低,5-羟色胺(5-HT)、雌二醇(E₂)水平均显著升高,且研究组患者上述指标改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$);研究组与对照组不良反应发生率相当(23.26%比18.60%, $\chi^2 = 0.281$, $P = 0.596 > 0.05$)。结论 地贞颗粒联合替勃龙治疗MPS,可明显改善症状,有效调节患者机体神经-内分泌功能。

关键词:地贞颗粒;替勃龙;围绝经期综合征;临床疗效;神经-内分泌功能

中图分类号:R969.4;R2-031;R977.1+2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0121-03

Dizhen Granules Combined with Tibolone in the Treatment of Perimenopausal Syndrome

WANG Qi, CHENG Jing, LENG Kaiyu

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second People's Hospital of Panzhihua, Panzhihua, Sichuan, China 617068)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Dizhen Granules combined with tibolone in the treatment of perimenopausal syndrome (MPS) and its effect on the neuroendocrine function of the body. **Methods** A total of 86 MPS patients admitted to the hospital from February 2016 to February 2019 were selected and randomly divided into the control group and study group according to the random number table method, 43 cases in each group. Both groups were treated with tibolone on the basis of routine psychological intervention, and the study group was added with Dizhen Granules. All patients were continuously treated for 3 months. **Results** The total effective rate of the study group was 90.70%, which was significantly higher than 69.77% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the Kupperman scores, and the levels of interleukin-6 (IL-6), gonadotropin-releasing hormone (GnRH), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) of the two groups were significantly decreased, while the levels of serotonin (5-HT) and estradiol (E₂) were significantly increased, and the improvements in the study group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (23.26% vs. 18.60%, $\chi^2 = 0.281$, $P = 0.596 > 0.05$). **Conclusion** Dizhen Granules combined with tibolone is effective in the treatment of MPS patients. It can effectively improve the symptoms and regulate the neuroendocrine function of the body.

Key words: Dizhen Granules; tibolone; perimenopausal syndrome; clinical efficacy; neuroendocrine function

围绝经期综合征(MPS)是以月经紊乱、情绪不稳、潮热出汗及失眠等为主要临床表现的症候群^[1]。病因为围绝经期女性卵巢功能衰退,分泌雌激素减少,而女性雌激素受体分布广泛,存在于多个组织和器官中,一旦雌激素减少,将导致器官和组织的退行性变化^[2]。目前临床多以激素补充治疗MPS,并辅以心理干预,可明显改善临床症状,调节机体内分泌功能紊乱状态。替勃龙为生殖系统的性激素和调节剂,常用于治疗自然绝经和手术绝经所引起的MPS^[3],但长期应用可能会增加子宫出血、子宫内膜癌等发生风险。MPS属中医“郁证”“月经不调”“脏躁”范畴,其基本病机为阴虚内热,发病之本在于肾,绝经前后,肾阴不足,阴精亏虚无法制约浮阳,导致阴虚阳亢,阳亢生内热,故中医治疗MPS主张清虚热、宁心养神、滋肝补肾。地贞颗粒为中药成方制剂,有

养肝肾、清虚热、宁心神等功效^[4]。本研究中探讨了地贞颗粒联合替勃龙治疗MPS的临床效果及对机体神经-内分泌功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:1)西医诊断标准^[5]。年龄45~55岁;月经紊乱3个月以上或停经,以潮热、汗出为主诉,常伴有烦躁易怒、心悸、阴道干涩、尿频尿急等;黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平升高,血清雌二醇(E₂)水平降低。2)中医诊断标准^[6]。五心烦热,烘热汗出,口干便艰,心悸失眠,头晕耳鸣,腰膝酸软;舌红少苔;脉细数。

纳入标准:符合MPS中、西医诊断标准,中医分型为阴虚内热证;入组前2个月内未接受过其他治疗;对本研究拟用药物无禁忌证;Kupperman评分^[7]不小于

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[16PJ415]。

第一作者:王琦,女,大学本科,副主任医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)hdhf8713@163.com。

16分。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:患有或疑似有激素类相关疾病;心、肝、肺、肾等脏器功能不全;未按医嘱治疗,不配合研究;甲状腺功能亢进、子宫癌等;精神衰弱或既往有精神病史;既往切除过卵巢或子宫,或有其他妇科器质性病变。

病例选择与分组:选取医院2016年2月至2019年2月收治的MPS患者86例,按乱数表法分为对照组和研究组,各43例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 43$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 月)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	月经情况(例)	
				绝经	月经紊乱
对照组	49.61 ± 5.32	15.27 ± 1.43	23.38 ± 0.86	23	20
研究组	49.53 ± 6.28	15.34 ± 1.62	23.42 ± 1.03	25	18
t/χ^2 值	0.064	0.212	0.195	0.189	
P 值	0.949	0.832	0.845	0.664	

1.2 方法

两组患者均予常规干预,包括心理干预、认知干预、社会家庭支持干预等,并予替勃龙片(华润紫竹药业有限公司,国药准字H20020198,规格为每片2.5mg)口服,每次2.5mg,每日1次。研究组患者加服地贞颗粒[(天圣制药集团股份有限公司,国药准字Z20103065,规格为每袋5g(相当于饮片23.35g)],每次1袋,每日3次。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用Kupperman量表^[7]评价临床症状改善情况,包括感觉异常、心悸、骨关节痛、头痛、性生活、眩晕、失眠、疲乏、抑郁疑心、泌尿系感染、情绪波动、潮热出汗、皮肤蚁走感等13项,每项症状根据无、轻、中、重评为0~3分,分数越高表明症状越重。抽取患者治疗前后清晨空腹肘静脉血各4mL,2900r/min离心16min,分离得血清,采用放射免疫法检测血清中E₂, LH, FSH水平,试剂盒均购自福建三强生物化工有限公司,严格按说明书操作。采用酶联免疫吸附法检测血清中白细胞介素6(IL-6)、5-羟色胺(5-HT)、促性腺激素释放激素(GnRH)水平,试剂盒购自南京建成生物工程有限公司,

严格按说明书操作。

疗效判定^[6]:痊愈, Kupperman评分减分率 $\geq 80\%$;显效, Kupperman评分减分率为50%~79%;有效, Kupperman评分减分率为20%~49%;无效, Kupperman评分减分率 $\leq 19\%$ 。总有效=痊愈+显效+有效。Kupperman评分减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;组间比较行LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗期间,对照组出现阴道出血3例,乳房胀痛2例,皮疹1例,胃肠道不适2例;研究组出现阴道出血3例,乳房胀痛2例,皮疹2例,胃肠道不适3例。两组不良反应发生率相当(18.60%比23.26%, $\chi^2 = 0.281$, $P = 0.596$)。

3 讨论

绝经是中老年女性必经的生理过程,随着年龄的增

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 43$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	6(13.95)	11(25.58)	13(30.23)	13(30.23)	30(69.77)
研究组	10(23.26)	14(32.56)	15(34.88)	4(9.30)	39(90.70)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 5.939$, * $P = 0.015 < 0.05$ 。

表3 两组患者Kupperman量表评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 43$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	34.62 ± 3.91	24.53 ± 2.16*
研究组	34.59 ± 3.87	15.21 ± 2.82*
t 值	0.036	17.205
P 值	0.972	0.000

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表4和表5同。

表4 两组患者激素指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	E ₂ (pmol/L)		LH(U/L)		FSH(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44.34 ± 4.39	61.47 ± 5.25*	38.86 ± 4.65	32.80 ± 2.67*	65.61 ± 7.42	59.63 ± 6.33*
研究组	44.21 ± 5.26	74.93 ± 5.04*	38.67 ± 4.49	27.34 ± 3.19*	65.59 ± 8.38	51.64 ± 7.47*
t 值	0.124	12.128	0.193	8.607	0.012	5.351
P 值	0.901	0.000	0.848	0.000	0.991	0.000

表5 两组患者神经-内分泌相关指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	IL-6(μ g/L)		5-HT(mmol/L)		GnRH(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	54.52 ± 6.01	42.51 ± 5.15*	2.28 ± 0.51	3.11 ± 0.59*	174.57 ± 20.84	129.94 ± 17.51*
研究组	54.69 ± 6.16	33.09 ± 6.04*	2.32 ± 0.64	4.15 ± 0.62*	175.02 ± 18.73	103.42 ± 16.45*
t 值	0.130	7.782	0.321	7.968	0.105	7.238
P 值	0.897	0.000	0.749	0.000	0.916	0.000

长,机体卵巢功能衰退, E_2 分泌减少,下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调,垂体反馈性增加 LH、FSH 等激素的分泌,致使机体处于激素水平紊乱状态^[8]。绝经期妇女 MPS 的发病率为 60%~75%^[9]。补充激素是治疗 MPS 最直接有效的方法,替勃龙是新型组织特异性激素补充治疗药物,可通过体内多种组织代谢,较好地平衡体内激素水平。有研究指出,激素补充疗法虽疗效确切,但长期服用可增加激素依赖性和致癌风险,不利于远期预后^[10-11]。中医学认为,该病发病之本在于肾,且与心、肝有关。《黄帝内经·素问·上古天真论》记载:“女子七岁,肾气盛;二七而天癸至,任脉通,月事以时下,故有子;七七,任脉虚,天癸竭,故形坏而无子也。”妇女绝经前后,肾阴不足,不能上济于心,继而出现情绪不稳、精神紧张、烦躁等症状。《丹溪心法·六郁》亦曰:“气血冲和,百病不生,一有佛郁,诸病生焉。”肾阴不足,精亏无法化血,致使肝肾阴虚,肝藏血,主疏泄,肝失柔养则疏泄功能失职,出现月经紊乱、目眩、多梦等证。故中医治疗 MPS 阴虚内热证,提倡在滋肾的基础上注重滋肝、宁心养神。地贞颗粒是由地骨皮、墨旱莲、女贞子、五味子、甘草、合欢皮、沙苑子、郁金组成的纯中药制剂,临床常用于治疗 MPS^[12]。

本研究结果显示,研究组总有效率、Kupperman 评分改善情况均优于对照组,可见,两药联用治疗 MPS,可迅速改善临床症状,提高疗效。替勃龙有效成分为 7-甲基-异炔诺酮,进入机体后代谢的各种产物可发挥较弱的雌激素、雄激素、孕激素样活性^[13]。地贞颗粒成分中,地骨皮清虚热、凉血,墨旱莲凉血止血、益肾养肝,女贞子清热明目、安五脏、补益肝肾,五味子敛肺生津、滋肾涩精,合欢皮宁心安神、和血解郁,沙苑子补肝固肾、清热明目,郁金行气解郁、疏肝利胆、清心凉血,甘草益气补中,调和诸药,诸药合用,共奏滋肝补肾、宁心养神之功效^[14]。

MPS 患者卵巢功能衰退, E_2 水平下降,LH 及 FSH 水平升高,对下丘脑-垂体的负反馈降低,引起大脑皮质及下丘脑-垂体-性腺轴功能失调,进而对单胺类神经递质分泌产生影响^[15]。GnRH 是机体调节下丘脑-垂体-卵巢轴生殖内分泌的关键因子,当 E_2 水平降低时,可激发下丘脑 GnRH 神经元的释放,出现潮热症状;5-HT 是重要的中枢神经递质,其水平降低可导致潮热汗出、抑郁、失眠等症状;IL-6 属多功能细胞因子,且与体内 E_2 水平关系密切,其水平变化可引起机体相应生理、心理行为改变。本研究中两组患者上述激素指标、神经-内分泌指标均有所改善,且研究组改善效果更佳。女贞子有机提取物鞣酮及 E_2 样激素物质可有效调节机体激

素平衡,同时其成分中的红景天苷还可对机体神经元起到较好的保护作用;五味子可增加脑内单胺类递质神经的分泌,调节机体中枢神经系统功能,同时还对神经元具有一定的营养作用;合欢皮、沙苑子均可有效调节机体神经-内分泌功能^[16-17]。两组不良反应发生率相当 ($P>0.05$)。

综上所述,地贞颗粒联合替勃龙治疗 MPS,可有效改善症状,调节机体神经-内分泌功能。

参考文献:

- [1] 林曼迪,黄 梅. 依气一元论治疗乳腺癌相关围绝经期综合征的经验[J]. 国际中医中药杂志,2018,40(6):566-567.
- [2] 叶永梅,李新平. 低剂量雌激素替代疗法治疗围绝经期综合征疗效及对 Kupperman 评分和激素水平的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(6):580-582.
- [3] 蔡文莲,杨彩文. 小剂量替勃龙治疗妇女围绝经期综合征的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2017,17(6):787-789.
- [4] 文才华,涂文升. 高效液相色谱法测定地贞颗粒中齐墩果酸含量[J]. 中国药业,2013,22(16):48-49.
- [5] 王泽华. 妇产科学(第5版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:108.
- [6] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准(试行)[J]. 成都中医药大学学报,1995,24(2):F003.
- [7] 肖 霞,张越华,曹俊凯,等. 疏肝健脾解郁汤联合针灸对围绝经期抑郁症患者更年期 kupperman 评分和焦虑抑郁评分的影响[J]. 陕西中医,2018,39(11):1617-1619.
- [8] 匡 敏. 低剂量雌激素替代治疗对围绝经期综合征患者激素水平及生活质量的影响[J]. 中国药业,2017,26(4):41-43.
- [9] 何国照,曹 霞,蒋学英,等. 替勃龙和克龄蒙激素补充疗法治疗围绝经期综合征及其对骨密度影响的临床观察[J]. 疑难病杂志,2013,12(12):946-949.
- [10] GORACH NV. Effects of cimicifuga racemosa on the hemodynamics parameters and quality of life in perimenopausal women with arterial hypertension[J]. Wiad Lek,2018,71(5):1010-1014.
- [11] 周自秀. 中西医结合治疗围绝经期综合征疗效观察[J]. 中国医药导刊,2010,12(10):1805-1806.
- [12] 杨红兵,刘晓娟,冉 霞,等. 地贞颗粒治疗围绝经期综合征的临床效果观察[J]. 中外医学研究,2017,15(6):98-100.
- [13] 王丽丽. 替勃龙与尼尔雌醇治疗绝经后更年期症状的疗效对比[J]. 中国老年学杂志,2012,32(22):5068-5069.
- [14] 魏昱杰,刘 松,王 涛,等. 地贞颗粒治疗女性更年期综合征的临床疗效观察[J]. 中国卫生标准管理,2016,7(20):155-156.
- [15] 刘龙飞. 不同时期经脉排刺治疗阴阳两虚型卵巢储备功能下降的临床研究[D]. 西安:陕西中医药大学,2017.
- [16] 罗彩娥,黄碧琴. 地贞颗粒配合穴位埋线治疗卵巢早衰临床观察[J]. 湖北中医杂志,2017,39(8):28-29.
- [17] 袁 野. 地贞颗粒治疗女性更年期综合征效果分析[J]. 中外医学研究,2015,13(31):142-143.

(收稿日期:2019-09-24)