

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.22.024

双歧杆菌三联活菌联合碳酸钙 D₃ 改善绝经综合征临床观察*

马新平, 孟海燕[△], 谢锦丽, 黄春优

(广东省东莞市虎门医院妇产科, 广东 东莞 523900)

摘要:目的 探讨双歧杆菌三联活菌联合碳酸钙 D₃ 对绝经综合征(MPS)的改善效果。方法 选取医院妇产科门诊 2020 年 6 月至 2021 年 10 月就诊的 MPS 患者 113 例, 随机分为观察组(57 例)和对照组(56 例)。两组患者均口服碳酸钙 D₃ 片, 对照组患者加服谷维素片, 观察组患者加服双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊。两组患者均连续治疗 12 周。结果 与对照组比较, 观察组患者治疗 4 周、12 周的改良 Kupperman 指数量表及绝经期生存质量量表评分均显著降低, 治疗 12 周差异更显著($P < 0.05$); 观察组患者治疗后的体质指数有一定降低, 血清促卵泡激素(FSH)水平显著升高($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(3.51% 比 3.57%, $\chi^2 = 0.001$, $P = 1.000$)。结论 双歧杆菌三联活菌可有效改善 MPS 症状, 且其升高 FSH 水平的效果较谷维素片更佳。

关键词: 绝经综合征; 双歧杆菌三联活菌; 嗜酸乳杆菌; 更年期

中图分类号: R969.4; R911

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)22-0091-03

Clinical Observation of Bifidobacterium Triple Viable Bacteria Combined with Calcium Carbonate and Vitamin D₃ Tablets in Improving Menopause Syndrome

MA Xinping, MENG Haiyan, XIE Jinli, HUANG Chunyou

(Department of Obstetrics and Gynecology, Dongguan Humen Hospital, Dongguan, Guangdong, China 523900)

Abstract: Objective To investigate the effect of bifidobacterium triple viable bacteria combined with Calcium Carbonate and Vitamin D₃ Tablets in improving menopausal syndrome (MPS). **Methods** A total of 113 patients with MPS admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of the hospital from June 2020 to October 2021 were selected and randomly divided into the observation group (57 cases) and the control group (56 cases). The patients in the two groups took Calcium Carbonate and Vitamin D₃ Tablets orally. On this basis, the patients in the control group took Oryzanol Tablets orally, while the patients in the observation group took Bifidobacterium Triple Live Bacteria Enteric-Coated Capsules orally. Both groups were treated continuously for 12 weeks. **Results** Compared with those in the control group, the scores of the modified Kupperman Index and the Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) scale in the observation group decreased significantly after 4 and 12 weeks of treatment, and the difference between the two groups was more significant after 12 weeks of treatment ($P < 0.05$). After treatment, the body mass index (BMI) in the observation group was significantly lower than that in the control group, while the level of serum follicle-stimulating hormone (FSH) was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (3.51% vs. 3.57%, $\chi^2 = 0.001$, $P = 1.000$). **Conclusion** Bifidobacterium triple viable bacteria can effectively improve the symptoms of MPS, which has a better effect on increasing the level of FSH is better than Oryzanol Tablets.

Key words: menopausal syndrome; bifidobacterium triple viable bacteria; *Lactobacillus acidophilus*; menopause

补充雌激素是绝经综合征(MPS)最有效的治疗方法, 但激素替代治疗(HRT)不能被大多数患者接受, 且国内部分地区 HRT 知晓率不足 10%^[1], 由于 HRT 可致血栓风险增加等副反应, 其适应证受限, 慎用情况^[2]较多。本研究中探讨了双歧杆菌三联活菌联合钙尔奇 D 对 MPS 的改善效果, 为寻求适应证更广的 MPS 药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 年龄 40~60 岁, 月经紊乱或停经时间 > 3 个月 < 1 年, 以及人工绝经或卵巢去势至少 6 周, 且促卵泡激素(FSH) > 10 U/L; 改良 Kupperman 指数(KI)量

表评分 ≥ 15 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: 近 12 周内口服或外用激素类药物或其他相关的植物药; 有偏头痛病史, 有与性激素相关肿瘤(如子宫内膜不典型增生、子宫内膜癌、乳腺癌等); 有血栓、心血管疾病, 或心脏血管相关手术史; 有需药物控制的精神心理类疾病; 绝经时间 > 1 年, 有绝经后出血史。

病例选择与分组: 选取医院妇产科门诊 2020 年 6 月至 2021 年 10 月收治的 MPS 患者 120 例, 随机分为观察组和对照组, 各 60 例。患者因个人因素退出 7 例(观察组 3 例, 对照组 4 例), 最终纳入 113 例(观察组 57 例, 对照组

*基金项目: 2020 年广东省东莞市社会科技发展(一般)项目[202050715020534]。

第一作者: 马新平, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为围绝经期疾病的治疗, (电子信箱)835716460@qq.com。

[△]通信作者: 孟海燕, 女, 主任药师, 研究方向为围绝经期疾病的治疗, (电子信箱)neck00@sohu.com。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	年龄(岁)	体质量指数 (BMI, kg / m ²)	腰围(cm)	改良KI量表 评分	绝经期生存质量 量表评分	FSH (mIU / mL)	子宫内膜厚度 (mm)
对照组(<i>n</i> = 56)	50.95 ± 3.15	22.40 ± 3.63	79.22 ± 10.42	21.50 ± 3.15	55.60 ± 10.4	28.57 ± 7.39	3.38 ± 0.93
观察组(<i>n</i> = 57)	51.44 ± 3.84	22.83 ± 4.14	78.84 ± 10.55	20.89 ± 4.63	57.30 ± 11.1	29.29 ± 8.04	3.64 ± 1.14
<i>t</i> 值	0.741	0.587	0.193	0.817	0.84	0.495	1.327
<i>P</i> 值	0.46	0.559	0.848	0.415	0.403	0.621	0.187

56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。

1.2 方法

两组患者均口服碳酸钙D₃片(钙尔奇D,惠氏制药有限公司,国药准字H10950029,规格为每片含钙600 mg / 维生素D₃125国际单位)1粒,每日1次。对照组患者加服谷维素片(广东恒健制药有限公司,国药准字H44020613,规格为每片10 mg)20 mg,每日3次;观察组患者加服双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(晋城海斯制药有限公司,国药准字S19993065,规格为每片210 mg)420 mg,每日2次。两组患者均连续治疗12周。

1.3 观察指标

用药前及用药4,12周后采用改良KI量表、绝经期生存质量量表(MENQOL)评估症状。改良KI量表涉及潮热盗汗、感觉异常、情绪波动等症状,严重程度分为无、偶尔、中度、严重,分别计0,1,2,3分;MENQOL量表从血管舒缩、心理、生理及性症状4个维度评估生活质量。用药前后采集患者静脉血,检测血清FSH水平。B超检查子宫内膜厚度。观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以

$\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本*t*检验,组内比较行配对*t*检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。观察组患者出现轻微胃区不适、因吞咽胶囊出现咽部不适各1例,对照组患者出现胃区闷胀感、口干喜饮各1例,均不影响治疗。两组不良反应发生率相当(3.51%比3.57%, $\chi^2 = 0.001, P = 1.000$)。

表2 两组患者改良KI量表及MENQOL量表评分比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of modified KI scale and MENQOL scale scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	改良KI量表			MENQOL量表		
	治疗前	治疗4周	治疗12周	治疗前	治疗4周	治疗12周
对照组(<i>n</i> = 56)	21.50 ± 3.15	16.92 ± 4.36 [*]	13.81 ± 3.70 [*]	55.6 ± 10.40	50.45 ± 7.35 [*]	47.80 ± 7.40 [*]
观察组(<i>n</i> = 57)	20.89 ± 4.63	11.25 ± 4.02 [*]	9.40 ± 4.06 [*]	57.3 ± 11.10	44.65 ± 9.20 [*]	39.45 ± 10.10 [*]
<i>t</i> 值	0.817	7.184	6.037	0.84	3.706	5.019
<i>P</i> 值	0.415	0.001	0.001	0.403	0.001	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 3).

表3 两组患者BMI、腰围、血清FSH及子宫内膜厚度比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of BMI, waist circumference, serum FSH and endometrial thickness between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	BMI(kg / m ²)		腰围(cm)		血清FSH(mIU / mL)		子宫内膜厚度(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(<i>n</i> = 56)	22.40 ± 3.63	21.15 ± 3.38	79.22 ± 10.42	78.15 ± 10.25	28.57 ± 7.39	24.49 ± 8.72 [*]	3.38 ± 0.93	3.14 ± 0.61
观察组(<i>n</i> = 57)	22.83 ± 4.14	20.33 ± 4.25 [*]	78.84 ± 10.55	76.65 ± 9.85	29.29 ± 8.04	32.04 ± 8.11	3.64 ± 1.14	3.22 ± 0.92
<i>t</i> 值	0.587	1.136	0.193	0.793	0.495	4.767	1.327	0.544
<i>P</i> 值	0.559	0.259	0.848	0.429	0.621	0.001	0.187	0.588

3 讨论

MPS发生为女性的正常生理过程,但其带来的危害尚未引起足够重视。上海市妇科门诊调查显示,因更年期症状就诊患者少于25%^[3];关于广州市白领女性的调研显示,仅不足7%的大于40岁的受访者曾经或正在接受绝经激素治疗^[4]。同时,除激素治疗外,非药物治疗(包括运动和饮食疗法)和非激素治疗(包括中药和植物药治疗)因效果不稳定、安全性欠佳,影响患者的治疗信心。MPS常表现为睡眠障碍、烦躁易怒、身心疲乏、关节及肌肉疼痛

等近期症状^[4],使用益生菌改善肠道菌群对上述症状有一定疗效,对骨骼健康、糖尿病、代谢性疾病、心血管疾病的治理甚至是肿瘤的预防也有积极作用^[5]。

脑肠轴、肠肝轴、肠眼轴等概念的不断提出,加之益生菌长期使用的安全性,肠道菌群及益生菌成为了研究者寻求MPS治疗的新方向。有研究显示,绝经模型小鼠性激素缺乏可导致肠道通透性增加,骨钙严重流失,但能通过添加益生菌来预防^[6]。目前国内多数关于肠道菌群的研究集中于乳杆菌及双歧杆菌,本研究

中选用的益生菌为双歧杆菌三联活菌,由长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及粪肠球菌组成。

MPS症状的严重程度与肥胖呈正相关^[7]。虽然BMI不能判断肥胖的类型,但可直观简便地应用于临床。有研究显示,较高BMI的围绝经期女性具有更严重的MPS症状^[8]。绝经期和肥胖状态消除了男女之间肠道微生物组成和功能的差异^[9],双歧杆菌及嗜酸乳杆菌能通过改善微生物群降低BMI^[10]。本研究中,观察组患者治疗12周后的BMI显著降低,且与对照组比较,性激素水平未显著波动,子宫内膜厚度未显著变化,治疗过程中不良反应少,结果与接受益生菌治疗12周相似^[11]。

绝经泌尿生殖症状同样困扰围绝经期及绝经后女性。阴道菌群的相对丰度在围绝经期发生的变化对外阴阴道萎缩、阴道干燥、性健康等泌尿生殖道症状,甚至是整体生活质量都产生了深远影响^[12]。使用阴道外用雌激素能明显改善围绝经期阴道萎缩等泌尿生殖道症状,且有研究显示其主要发生原因为阴道乳杆菌丰度的增加^[13],口服益生菌胶囊能改善阴道菌群,利于绝经后泌尿生殖症状的改善^[14]。本研究中因MPS症状为主诉就诊的女性数量少,超过40%的患者因反复阴道炎或复发尿路感染就诊,详细询问病史评估筛查符合条件入组。与对照组比较,观察组患者的改良KI量表及MENQOL量表评分在治疗4周后显著降低,治疗12周后差异更显著。这可能与谷维素改善MPS的主要机制为调节自主神经功能紊乱相关^[15]。

尽管目前大量研究证实了益生菌对焦虑抑郁^[16]、失眠^[17]、2型糖尿病^[18]、心血管健康^[19]、骨骼健康^[20]以及MPS近远期类似症状有积极作用,但由于本研究样本量少,随访时间短,未涉及上述指标。后期将增加益生菌对MPS相关症状有效性的研究,以补充双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊的临床数据。

参考文献

- [1] 张梦莎. 河南省部分地区40~65岁女性围绝经期相关症状的调查与分析[D]. 郑州:郑州大学,2019.
- [2] 谢梅青,陈蓉,任慕兰. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)[J]. 协和医学杂志,2018,9(6):512-525.
- [3] 郑燕伟,陶敏芳,胡江珊,等. 上海市更年期门诊情况调查[J]. 中国妇幼保健,2019,34(8):1805-1807.
- [4] 谢小倩,陈亚肖,方玲玲,等. 广州市白领女性对更年期知识和绝经激素治疗的认知现状调查[J]. 生殖医学杂志,2020,29(1):62-67.
- [5] KIOUSI DE, KARAPETSAS A, KAROLIDOU K, et al. Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions[J]. Nutrients, 2019, 11(4):788.
- [6] LI JY, CHASSAING B, TYAGI AM, et al. Sex steroid deficiency - associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6):2049-2063.
- [7] CENGIZ H, KAYA C, SUZEN CAYPINAR S, et al. The relationship between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women[J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(4):529-533.
- [8] BARGHANDAN N, DOLATKHAH N, ESLAMIAN F, et al. Association of depression, anxiety and menopausal - related symptoms with demographic, anthropometric and body composition indices in healthy postmenopausal women[J]. BMC Womens Health, 2021, 21(1):192.
- [9] MAYNERIS - PERXACHS J, ARNORIAGA - RODRÍGUEZ M, LUQUE - CÓRDOBA D, et al. Gut microbiota steroid sexual dimorphism and its impact on gonadal steroids: influences of obesity and menopausal status[J]. Microbiome, 2020, 8(1):136.
- [10] LÓPEZ - MORENO A, SUÁREZ A, AVANZI C, et al. Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity - Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta - analysis[J]. Nutrients, 2020, 12(7):1921.
- [11] LIM EY, LEE SY, SHIN HS, et al. The Effect of Lactobacillus acidophilus YT1 (MENOLACTO) on Improving Menopausal Symptoms: A Randomized, Double - Blinded, Placebo - Controlled Clinical Trial[J]. J Clin Med, 2020, 9(7):2173.
- [12] MUHLEISEN AL, HERBST - KRALOVETZ MM. Menopause and the vaginal microbiome[J]. Maturitas, 2016, 91:42-50.
- [13] MITCHELL CM, SRINIVASAN S, PLANTINGA A, et al. Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem[J]. Menopause, 2018, 25(5):500-507.
- [14] AURIEMMA RS, SCAIRATI R, DEL VECCHIO G, et al. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:686167.
- [15] 吴素慧. 不同剂型谷维素对更年期综合征患者疗效、性激素水平及生存质量的影响对比[J]. 广西医学, 2017, 39(8):1150-1153.
- [16] LIU RT, WALSH RFL, SHEEHAN AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta - analysis of controlled clinical trials [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 102:13-23.
- [17] HO YT, TSAI YC, KUO TBJ, et al. Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self - Reported Insomniacs: A Randomized, Double - Blind, Placebo - Controlled Pilot Trial [J]. Nutrients, 2021, 13(8):2820.
- [18] SUN Z, SUN X, LI J, et al. Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention: Advances, questions, and potential [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(4):670-683.
- [19] ZHOU W, CHENG Y, ZHU P, et al. Implication of Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:5394096.
- [20] RIZZOLI R, BIVER E. Are Probiotics the New Calcium and Vitamin D for Bone Health? [J]. Curr Osteoporos Rep, 2020, 18(3):273-284.

(收稿日期:2022-01-17;修回日期:2022-05-18)