

莉芙敏片联合戊酸雌二醇和黄体酮治疗围绝经期综合症的疗效观察

符永燕, 符 琴, 王咸菊

屯昌县人民医院 妇产科, 海南 屯昌 571600

摘 要: **目的** 观察莉芙敏片联合戊酸雌二醇片和黄体酮胶囊治疗围绝经期综合症的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 6 月—2015 年 6 月屯昌县人民医院妇科收治的围绝经期综合症患者 88 例, 按不同治疗方案分为治疗组和对照组, 每组各 44 例。对照组口服戊酸雌二醇片, 1 mg/次, 1 次/d, 治疗一个月后开始服用黄体酮胶囊, 2 粒/次, 1 次/d。治疗组在对照组用药基础上给予莉芙敏片, 1 片/次, 2 次/d。两组患者均治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后的 Kupperman 指数 (KMI) 评分、阴道萎缩症状评分、促卵泡生成素 (FSH) 及雌二醇 (E_2) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 86.36%、93.73%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者潮热汗出、感觉异常、失眠、抑郁、皮肤瘙痒、骨关节痛评分及 KMI 总评分均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者阴道干涩、阴道瘙痒、性交痛评分及阴道萎缩症状总评分均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 FSH 显著降低, 和 E_2 显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 莉芙敏片联合戊酸雌二醇片和黄体酮胶囊治疗围绝经期综合症的疗效显著, 可以改善患者血清 FSH 和 E_2 水平, 不良反应少, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 莉芙敏片; 戊酸雌二醇片; 黄体酮胶囊; 围绝经期综合症

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)01 - 0508 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.024

Clinical observation of Remifemin Tablets combined with estradiol valerate and progesterone in treatment of perimenopausal syndrome

FU Yong-yan, FU Qin, WANG Xian-ju

Department of Obstetrics and Gynecology, Tunchang People's Hospital, Tunchang 571600, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Remifemin Tablets combined with Estradiol Valerate Tablets and Progesterone Capsules in treatment of perimenopausal syndrome. **Methods** Patients (88 cases) with perimenopausal syndrome in Tunchang People's Hospital from June 2013 to June 2015 were enrolled in this study. According to the different treatment plan, patients were divided into control and treatment groups, and each group had 44 cases. The patients in the control group were *po* administered with Estradiol Valerate Tablets, 1 mg/time, once daily. After treatment for one month, the patients were *po* administered with Progesterone Capsules, 2 grains/times, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Remifemin Tablets on the basis of control group, 1 tablet/time, twice daily. The patients in two groups were treated for three months. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and KMI scores, vaginal atrophy symptom scores, and levels of FSH and E_2 in two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 86.36% and 93.73%, respectively, and there was significant difference between groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of hot flushes and sweating, paresthesia, insomnia, depression, itchy skin, and joint pain, and total KMI score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of colpoxerosis, itchy vaginal, intercourse pain, and vaginal atrophy symptom in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the

收稿日期: 2015-11-23

作者简介: 符永燕, 女, 海南人, 本科, 主治医师, 研究方向为围绝经期综合症相关药物治疗。Tel: 13976071536 E-mail: fyy810215@163.com

control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FSH in two groups was significantly decreased, but the E_2 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Remifemin Tablets combined with Estradiol Valerate Tablets and Progesterone Capsules has clinical curative effect in the treatment of perimenopausal syndrome, and can improve the levels of FSH and E_2 in patients, and less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Remifemin Tablets; Estradiol Valerate Tablets; Progesterone Capsules; perimenopausal syndrome

围绝经期综合征是临床上常见的一种妇科疾病,是指女性在绝经期前后卵巢的各项功能逐渐发生退化,使得女性体内的雌激素水平不断降低而发生由自主神经功能紊乱引起一系列内分泌、心理和生理上的改变^[1]。而有 70% 以上的妇女因内分泌紊乱而导致日常生活状态发生变化,表现为焦虑、抑郁、阵发性潮热、失眠、暴躁易怒等症状,常持续几年,严重影响女性的日常生活^[2]。目前临床上主要给予补充外源性雌激素来治疗,虽然疗效确切,但长期服用会增加乳腺癌、肺栓塞等风险。戊酸雌二醇片具有促进阴道上皮增生、阴道弹性增大、子宫颈腺体分泌增加以及宫颈口变软等作用。黄体酮胶囊可以对围绝经期孕激素缺乏女性起到补充孕激素的作用。莉芙敏片可以选择性地作用于中枢神经递质通路,调节雌激素受体,进而起到缓解围绝经期综合征。本研究对围绝经期综合征患者应用莉芙敏片联合戊酸雌二醇片和黄体酮胶囊治疗,取得了满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 6 月—2015 年 6 月屯昌县人民医院妇科收治的围绝经期综合征患者 88 例。患者年龄为 45~55 岁,平均 (48.72 ± 7.35) 岁;绝经时间为 1~7 年,平均 (1.98 ± 0.27) 年;病程为 0.5~7 年,平均 (2.13 ± 0.33) 年。所有患者均符合围绝经期综合征的诊断标准^[3]。

排除标准:(1) 年龄小于 45 岁或者超过 55 岁者;(2) 原发性高血压、原发性低血压和贫血者;(3) 伴有卵巢肿瘤、卵巢功能早衰者;(4) 具有严重肝肾功能异常者;(5) 对研究用药过敏者;(6) 具有精神疾病者。

1.2 药物

戊酸雌二醇片由拜耳医药保健有限公司广州分公司分包装,规格 1 mg/片,产品批号 20130207;黄体酮胶囊由浙江仙琚制药股份有限公司生产,规格 50 mg/粒,产品批号 20130991;莉芙敏片由德国

夏善天然药物制药公司生产,规格 0.28 g/片,产品批号 FM0401。

1.3 分组与治疗方法

所有患者根据治疗方案的不同分成对照组和治疗组,每组各 44 例。其中,对照组患者年龄为 45~54 岁,平均 (48.65 ± 7.34) 岁;绝经时间为 1~7 年,平均 (1.96 ± 0.27) 年;病程为 0.5~6 年,平均 (2.11 ± 0.32) 年;Kupperman 指数 (KMI) 评分 20~68 分,平均 (32.52 ± 4.84) 分。治疗组患者年龄 46~55 岁,平均 (48.63 ± 7.32) 岁;绝经时间为 1~6 年,平均 (1.95 ± 0.26) 年;病程为 1~7 年,平均 (2.12 ± 0.31) 年;KMI 评分 21~69 分,平均 (32.53 ± 4.86) 分。

对照组口服戊酸雌二醇片,1 mg/次,1 次/d,治疗一个月后开始服用黄体酮胶囊,2 粒/次,1 次/d。治疗组在对照组用药基础上给予莉芙敏片,1 片/次,2 次/d。两组患者均治疗 3 个月。

1.4 疗效评定标准

采用 KMI 评分评价临床疗效^[4]。潮热汗出记 4 分,失眠、感觉异常、焦虑各记 2 分,易激动、眩晕、乏力、关节痛、头痛、心悸及皮肤蚁走感各记 1 分,每种症状分为无、轻、中、重 4 种程度,程度评分分别定为 0、1、2、3 分,KMI 评分=每项症状评分乘以程度评分,总评分等于各项症状的评分总和,最高 63 分、最低 0 分,得分越低改善程度就越大。KMI 降低大于 90% 为痊愈;KMI 降低小于 90% 大于等于 70% 为显效;KMI 降低大于等于 30% 小于 70% 为有效;KMI 降低小于 30% 为无效。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

阴道萎缩症状评分^[3]: 阴道萎缩症状包括阴道干涩、瘙痒和性交痛,没有症状为 0 分,轻度症状为 1 分,中度症状为 2 分,重度症状为 3 分,分数越高症状越严重。

1.5 观察指标

对两组患者的治疗前后阴道萎缩症状评分和 KMI 评分进行比较。

空腹抽取 5 mL 肘静脉血,并用放射免疫法对促卵泡生成素 (FSH) 和雌二醇 (E_2) 进行测定,并比较治疗前后血清 FSH 和 E_2 的变化。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间胃肠道反应、水肿、体质量增加、乳房胀痛、阴道出血等不良反应情况。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,连续变量分析使用 t 检验,率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈 17 例,显效 12 例,有效 9 例,无效 6 例,总有效率为 86.36%;治疗组痊愈 21 例,显效 10 例,有效 11 例,无效 2 例,总有效率为 97.67%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 KMI 评分比较

治疗前两组患者 KMI 评分差异无统计学意义。治疗后,两组患者潮热汗出、感觉异常、失眠、抑郁、皮肤瘙痒、骨关节痛评分及 KMI 总评分均显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显优于对照组,两

组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者阴道萎缩症状评分比较

治疗前两组患者阴道萎缩症状评分差异无统计学意义。治疗后,两组患者阴道干涩、阴道瘙痒、性交痛评分及阴道萎缩症状总评分均较显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者 FSH 及 E_2 水平比较

治疗前两组患者 FSH 和 E_2 水平差异无统计学意义。治疗后,两组患者 FSH 显著降低, E_2 显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

两组患者在治疗期间均没有出现严重的肝肾功能异常。其中对照组出现 2 例胃肠道反应,1 例水肿,2 例体质量增加,3 例乳房胀痛和 2 例阴道出血,不良反应发生率为 22.73%;治疗组出现 1 例胃肠道反应,1 例体质量增加,1 例阴道出血,不良反应发生率为 6.82%。两组的不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	17	12	9	6	86.36
治疗	44	21	10	11	2	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 KMI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

Table 2 Comparison on KMI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

组别	观察时间	潮热汗出/分	感觉异常/分	失眠/分	抑郁/分
对照	治疗前	6.88 $\pm$ 2.57	3.51 $\pm$ 1.35	4.03 $\pm$ 1.06	1.63 $\pm$ 0.76
	治疗后	3.62 $\pm$ 0.36*	2.45 $\pm$ 0.32*	2.61 $\pm$ 0.51*	0.84 $\pm$ 0.27*
治疗	治疗前	6.85 $\pm$ 2.53	3.52 $\pm$ 1.32	4.01 $\pm$ 1.08	1.61 $\pm$ 0.72
	治疗后	3.21 $\pm$ 0.45*▲	2.12 $\pm$ 0.33*▲	2.23 $\pm$ 0.42*▲	0.61 $\pm$ 0.24*▲
组别	观察时间	皮肤瘙痒/分	骨关节痛/分	总评分/分	
对照	治疗前	1.34 $\pm$ 0.45	1.36 $\pm$ 0.55	26.43 $\pm$ 6.42	
	治疗后	1.08 $\pm$ 0.11*	1.04 $\pm$ 0.12*	8.76 $\pm$ 2.53*	
治疗	治疗前	1.35 $\pm$ 0.47	1.35 $\pm$ 0.53	26.32 $\pm$ 6.35	
	治疗后	0.56 $\pm$ 0.12*▲	0.72 $\pm$ 0.14*▲	7.15 $\pm$ 2.42*▲	

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组阴道萎缩症状评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 3 Comparison on vaginal atrophy symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	观察时间	阴道干涩/分	阴道瘙痒/分	性交痛/分	总评分/分
对照	治疗前	2.45±0.48	2.46±0.41	1.93±0.14	6.35±0.61
	治疗后	1.64±0.15*	1.71±0.14*	0.76±0.08*	3.82±0.43*
治疗	治疗前	2.43±0.52	2.42±0.38	1.91±0.12	6.32±0.58
	治疗后	1.13±0.11*▲	1.12±0.13*▲	0.37±0.04*▲	2.65±0.32*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组患者 FSH 和 E_2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 4 Comparison on levels of FSH and E_2 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	观察时间	FSH/(U·L ⁻¹)	E_2 /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	38.79±6.68	45.52±5.28
	治疗后	33.45±3.72*	53.29±7.45*
治疗	治疗前	38.85±6.73	45.47±5.25
	治疗后	26.82±3.65*▲	85.65±7.24*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

围绝经期作为女性生命中的一个特殊阶段,是女性从有生育能力和正常性功能状态逐渐衰退并向老年过度,而且大部分妇女不能适应分泌突然紊乱而带来的一系列心理、生理以及身体和社会影响,严重的影响妇女的日常工作和生活^[5]。近年来,随着社会的不断发展,人们的生活和工作压力越来越大,我国围绝经期综合征的发病率逐年增加,大约有 30% 的围绝经期妇女可以通过神经内分泌的自我调节作用而使紊乱的内分泌重新达到平衡状态,而有 70% 的女性因工作和生活环境以及精神状态的不同而出现不同程度的围绝经期综合征,而因症状严重需要就诊治疗的围绝经期综合征患者占 10%~15%^[6]。围绝经期综合征的临床表现有两种,一种为自主神经功能发生紊乱而出现抑郁、脾气暴躁、潮热等神经心理症状;另一种由雌激素水平的降低而发生的骨关节肌肉痛、乏力等症状;给患者的生活带来极大的影响。因此,寻找安全、有效的药物治疗措施对于围绝经期综合征来说具有非常重要的意义。

目前临床上对围绝经期综合征的治疗主要是根据患者的主要不适而单一的给予对症治疗,而在各种疗法中,激素替代疗法是最为重要的一种疗法。

激素替代疗法可以补充妇女体内减少的雌激素,可以起到改善患者临床症状的作用^[7]。不过,雌激素也有着不足之处,长期和大量应用雌激素会增加乳腺癌、子宫内膜癌和心血管不良事件的发生,因而很多患者对应用激素存有顾虑^[8-9]。本研究应用莉芙敏片联合戊酸雌二醇片和黄体酮胶囊来治疗围绝经期综合征,取得了较好的临床疗效。戊酸雌二醇片是天然的雌激素衍生物,从而发挥促进阴道上皮增生、阴道弹性增大、子宫颈腺体分泌增加以及宫颈口变软等雌激素的作用^[10]。黄体酮胶囊属于天然孕激素制剂,其生物利用度高,可以对围绝经期孕激素缺乏女性起到补充孕激素的作用^[11]。莉芙敏片是一种黑升麻异丙醇提取物,其主要的化学活性成分为三萜皂苷类,它没有雌激素、孕激素和雄激素的活性,也不属于植物激素,但莉芙敏片对绝经引起的围绝经期综合征具有明显的改善作用^[12]。但具体作用机制尚不明确,可能与莉芙敏片兼有雌激素激动剂和拮抗剂的属性有关,也可能与其通过受体调控或受体介导作用于中枢神经有关^[13]。

本研究中,对照组与治疗组的总有效率分别为 86.36%、93.73%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 KMI 评分均较治疗前降低,但治疗组降低的更显著 ($P < 0.05$)。治疗后,两组阴道萎缩症状评分均较治疗前降低,但治疗组降低的更显著 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 FSH 水平明显降低,而 E_2 水平明显升高,但治疗组上述指标改善的更明显 ($P < 0.05$)。对照组与治疗组不良反应发生率为分别为 22.73%、6.82%。说明莉芙敏片联合戊酸雌二醇片和黄体酮胶囊治疗围绝经期综合征具有很好的临床疗效。

综上所述,莉芙敏片联合戊酸雌二醇片和黄体酮胶囊治疗围绝经期综合征的疗效显著,可以改善患者血清 FSH 和 E_2 水平,不良反应少,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 吴小立, 韩自力, 钟智勇, 等. 围绝经期女性情绪障碍影响因素的综合探讨 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(3): 599-602.
- [2] Li-Yu J, Perez E C, Canete A, *et al.* Consensus statements on osteoporosis diagnosis, prevention and management in the Philippines [J]. *Int J Rheum Dis*, 2011, 14(3): 223-238.
- [3] 高 兢. 激素治疗与老年性阴道炎-阴道健康评分的评价 [J]. 国外医学: 妇产科分册, 1998, 25(2): 101-102.
- [4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经过渡期和绝经后期激素补充治疗临床应用指南(2009 版) [J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(8): 635-638.
- [5] 张志华, 李坚. 围绝经期综合症治疗进展 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(18): 3580-3582.
- [6] 丛爱芳, 董晓萍. 围绝经期综合征激素替代治疗的临床疗效观察 [J]. 中外医疗, 2014, 33(10): 123-124.
- [7] 杨长群, 汪向红, 刘妮英, 等. 雌激素替代疗法对围绝经期综合征妇女 Kupperma 评分、HAMD 评分及激素水平的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(18): 1481-1483.
- [8] Tarkkila L, Furuholm J, Tiitinen A, *et al.* Oral health in perimenopausal and early postmenopausal women from baseline to 2 years of follow-up with reference to hormone replacement therapy [J]. *Clin Oral Investiq*, 2008, 12(3): 271-277.
- [9] Collins P, Rosano G, Casey C, *et al.* Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists [J]. *Climacteric*, 2007, 10(6): 508-526.
- [10] 李 彦, 赵纯全. 戊酸雌二醇片在妇产科的临床应用进展 [J]. 中国药房, 2014, 25(10): 933-935.
- [11] 俞丽娟. 黄体酮胶囊在激素替代疗法中的效果观察 [J]. 海峡药学, 2013, 25(2): 146-147.
- [12] Rostock M, Fischer J, Mumm A, *et al.* Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints: a prospective observational study [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(10): 844-848.
- [13] 徐 融. 莉芙敏片与利维爱改善围绝经期症状的效果和安全性比较 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4060-4063.