

更年舒片联合戊酸雌二醇治疗更年期综合症的疗效观察

杨庆雪, 汤传梅

南阳医学高等专科学校第二附属医院 妇产科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨更年舒片联合戊酸雌二醇治疗更年期综合症的临床效果。**方法** 选取2012年6月—2017年12月南阳医学高等专科学校第二附属医院收治的78例更年期综合症, 随机分为对照组和治疗组, 每组各39例。对照组口服戊酸雌二醇片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服更年舒片, 5片/次, 3次/d。两组均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后绝经期生存质量量表(MENQOL)评分、改良Kupperman绝经指数(KMI)、内分泌激素水平、血脂水平、血流变学参数的变化情况。**结论** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是79.5%、94.9%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者MENQOL评分、改良KMI评分均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组MENQOL评分、改良KMI评分均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清雌二醇(E_2)水平均显著高于治疗前, 而卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平则均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 E_2 水平高于对照组, 而FSH、LH水平低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均较治疗前显著降低, 而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平则均显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组TC、LDL-C水平低于对照组, 而HDL-C高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血浆黏度(PV)、红细胞聚集指数(RCAI)及红细胞比容(HCT)均显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者这些血流变学参数值低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 更年舒片联合戊酸雌二醇治疗更年期综合症的整体疗效确切, 可明显减轻患者更年期相关症状, 改善生殖内分泌紊乱, 纠正血脂及血流变学异常, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 更年舒片; 戊酸雌二醇片; 更年期综合症; MENQOL评分; 改良KMI评分; 雌二醇; 卵泡刺激素; 促黄体生成素; 血浆黏度; 红细胞聚集指数; 红细胞比容

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)09-2699-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.027

Clinical study on Gengnianshu Tablets combined with estradiol valerate in treatment of climacteric syndrome

YANG Qing-xue, TANG Chuan-mei

Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Gengnianshu Tablets combined with estradiol valerate in treatment of climacteric syndrome. **Methods** Patients (78 cases) with climacteric syndrome in the Second Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from June 2012 to December 2017 were randomly divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Estradiol Valerate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Gengnianshu Tablets, 5 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of MENQOL score, modified KMI scores, endocrine hormone level, blood lipid level and hemorheological parameters in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 79.5% and 94.9%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MENQOL score and modified KMI score in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, MENQOL score and modified KMI score in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, E_2 in two groups were significantly increased,

收稿日期: 2019-03-01

作者简介: 杨庆雪, 女, 研究方向是高危妊娠诊治及妇科内分泌。E-mail: qianxinglomg447@126.com

but FSH and LH were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, E_2 in the treatment group were higher than those in the control group, but FSH and LH were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TC and LDL-C in two groups were significantly decreased, but HDL-C was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, TC and LDL-C in the treatment group were lower than those in the control group, but HDL-C were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PV, RCAI, and HCT in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the hemorheological parameters were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gengnianshu Tablets combined with estradiol valerate has overall efficacy in treatment of climacteric syndrome, and can significantly reduce symptoms related to menopause, and improve reproductive endocrine disorders, and correct abnormal blood lipids and hemorheology, which has a certain clinical application value.

Key words: Gengnianshu Tablets; Estradiol Valerate Tablets; menopause syndrome; E_2 ; FSH; LH; PV; RCAI; HCT

更年期综合征是一种内分泌疾病,多发生于40~60岁妇女^[1]。患者常见临床症状有月经紊乱、血管舒缩症状(如心悸、眩晕、烘热汗出等)、神经精神症状(如情绪抑郁、健忘多疑、烦躁易怒等)、泌尿生殖系统症状(如阴道干烧灼感、尿频尿急、性交痛等)等更年期表现,给女性身心健康造成严重负性影响^[2]。目前临床对于更年期综合征的治疗原则是“进行全面的生活方式指导和健康管理,并指导开展激素补充治疗或非激素治疗”,旨在缓解患者更年期相关症状,改善其生存质量,使患者顺利渡过这一生理阶段。其中激素补充治疗是弥补卵巢功能衰退而采取的重要针对性手段^[3]。戊酸雌二醇是一种天然雌激素,是更年期综合征患者激素补充治疗常用的口服药物^[4]。更年舒片是中药制剂,有养阴补血、滋补肝肾、化瘀调经等功效,适用于更年期综合征^[5]。因此,本研究对更年期综合征采取更年舒片联合戊酸雌二醇进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年6月—2017年12月南阳医学高等专科学校第二附属医院收治的78例更年期综合征患者,其中年龄42~60岁,平均年龄 (50.3 ± 4.5) 岁;体质指数(BMI) $19.5 \sim 30.4 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(25.3 \pm 2.4) \text{ kg/m}^2$;病程6个月~5年,平均病程 (2.1 ± 0.7) 年。

纳入标准:(1)满足更年期综合征的诊断标准^[6];(2)能独立完成相关量表调查;(3)40~60岁的妇女;(4)入组前未有激素补充治疗、中医中药等相关史,或经原相关治疗药物洗脱期;(5)自愿签订知情同意书;(6)满足激素补充治疗的适应证^[6]。

排除标准:(1)有雌激素禁忌证(如严重肝肾疾病、原因不明的子宫出血、红斑狼疮等)者;(2)

患有精神疾病者;(3)对更年舒片或戊酸雌二醇片中任何成分过敏者;(4)伴有糖尿病、高血压或心脑血管疾病等其他疾患者;(5)合并感冒、过敏体质等不宜使用更年舒片的情况者。

1.2 药物

更年舒片由株洲千金药业股份有限公司生产,规格0.38 g/片,产品批号20120305、20130912、20150306、20160807、20170510;戊酸雌二醇片由法国DELPHARM Lille S.A.S.生产,规格1 mg/片,产品批号239A、156A、226B、352A。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将78例患者随机分成对照组和治疗组,每组各39例。其中对照组年龄42~60岁,平均年龄 (50.7 ± 4.7) 岁;BMI $19.8 \sim 30.4 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(25.6 \pm 2.5) \text{ kg/m}^2$;病程7个月~5年,平均病程 (2.0 ± 0.6) 年。治疗组年龄42~59岁,平均年龄 (50.1 ± 4.2) 岁;BMI $19.5 \sim 30.1 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(25.0 \pm 2.2) \text{ kg/m}^2$;病程6个月~5年,平均病程 (2.2 ± 0.8) 年。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均采用相同的饮食、控烟、运动、限酒等全面的生活方式指导和健康管理。对照组口服戊酸雌二醇片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服更年舒片,5片/次,3次/d。两组均连续治疗3个月。

1.4 疗效判定标准^[7]

痊愈:患者月经失调、烘热汗出、烦躁易怒等症状消失,内分泌激素等理化检查结果恢复相应水平。显效:患者月经失调、烘热汗出、烦躁易怒等症状明显好转,内分泌激素等理化检查结果已基本达到相应水平。有效:患者月经失调、烘热汗出、烦躁易怒等症状有所好转,内分泌测定等理化检查

结果有所改善。无效:症状、体征、理化指标都未见好转,甚或恶化。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 绝经期生存质量量表(MENQOL)^[8] 用于测评患者的生存质量,该量表共有29个条目,涵盖血管舒缩症状及心理、生理状态等方面的内容,每个条目0~6分,故MENQOL总分范围0~174分,得分越高则受试者生存质量越差。

1.5.2 改良 Kupperman 绝经指数(KMI)^[9] 该量表共有13个问题,涉及潮热出汗、失眠、抑郁/疑心、感觉异常等更年期相关症状,KMI总分范围为0~63分,分值越高表明患者更年期相关症状越严重。

1.5.3 激素水平 治疗前后抽取患者空腹肘静脉血6 mL,常规分离血清,并保存于-20℃冰箱中待测;其中血清雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平采用美国贝克曼库尔特产的UniCelDxi 800型化学发光仪测定,检测方法为化学发光法(深圳迈瑞生物)。

1.5.4 血脂水平 总胆固醇(TC,胆固醇氧化酶法)及低、高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C和HDL-C,匀相酶法)水平选用德国西门子产的ADVIA 1800型生化分析仪检测,试剂盒均购自宁波普瑞柏生物,操作按说明书。

1.5.5 血流变学指标 运用山东海力孚产的LB-2A型血流变分析仪对治疗前后受检者血流变学进行检

查,主要观察血浆黏度(PV)、红细胞聚集指数(RCAI)、红细胞比容(HCT)等参数。

1.6 不良反应观察

观察患者治疗期间产生的不良反应。

1.7 统计学分析

采取统计软件SPSS 22.0处理数据,计数资料以百分比表示,运用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,利用t检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈4例,显效13例,有效14例,总有效率是79.5%;治疗组痊愈6例,显效19例,有效12例,总有效率是94.9%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组 MENQOL 评分和改良 KMI 评分比较

治疗后,两组MENQOL评分、改良KMI评分均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组MENQOL评分、改良KMI评分均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组内分泌激素水平比较

治疗后,两组患者血清E₂水平均显著高于治疗前,而FSH、LH水平则均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组E₂水平高于对照组,而FSH、LH水平低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect 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	39	4	13	14	8	79.5
治疗	39	6	19	12	2	94.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组 MENQOL 评分和改良 KMI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on MENQOL scores and modified KMI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MENQOL 评分		改良 KMI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	45.72 ± 10.36	27.15 ± 6.83*	28.31 ± 6.55	13.20 ± 3.61*
治疗	39	46.84 ± 11.07	18.59 ± 5.28* [▲]	29.40 ± 6.82	9.17 ± 2.68* [▲]

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

2.4 两组血脂水平比较

治疗后, 两组血清 TC、LDL-C 水平均较治疗前显著降低, 而 HDL-C 水平则均显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 TC、LDL-C 水平低于对照组, 而 HDL-C 高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P <$

0.05), 见表 4。

2.5 两组血流变学参数值比较

治疗后, 两组 PV、RCAI 及 HCT 值均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些血流变学参数值低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 两组内分泌激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on endocrine hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)		FSH/(U·L ⁻¹)		LH/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	65.46 ± 19.52	91.73 ± 23.85*	63.28 ± 17.75	36.30 ± 11.64*	48.33 ± 14.20	30.52 ± 9.68*
治疗	39	63.18 ± 20.61	116.69 ± 25.43*▲	65.17 ± 16.06	24.72 ± 9.51*▲	46.74 ± 12.79	19.83 ± 6.48*▲

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 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TC/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	6.20 ± 0.93	5.22 ± 0.95*	4.23 ± 0.74	3.45 ± 0.61*	0.99 ± 0.16	1.17 ± 0.19*
治疗	39	6.04 ± 0.87	4.76 ± 0.75*▲	4.12 ± 0.63	3.18 ± 0.52*▲	0.93 ± 0.17	1.28 ± 0.20*▲

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 5 两组血流变学参数值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on hemorheological parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PV		RCAI		HCT/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	1.93 ± 0.35	1.60 ± 0.26*	3.08 ± 0.57	2.52 ± 0.48*	52.40 ± 7.03	46.71 ± 6.23*
治疗	39	1.98 ± 0.30	1.45 ± 0.21*▲	3.12 ± 0.63	2.29 ± 0.41*▲	53.58 ± 7.42	43.64 ± 5.57*▲

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

2.6 两组不良反应比较

对照组有 1 例胃部不适, 不良反应发生率是 2.6%; 治疗组出现 2 例恶心, 不良反应发生率是 5.1%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

更年期综合征是妇科常见病。更年期是女性生命周期中必然的一个阶段, 随着人类寿命的延长, 步入中老年期的妇女已成为一个庞大的群体。截至 2015 年, 我国 40~60 岁妇女占总人口的 11.28%, 到 2030 年 >50 岁的女性人数预计将增至 2.8 亿以上。因此研究更年期综合征的防治有着重要的社会

意义和现实意义。对于存在雌激素缺乏的更年期综合征患者科学应用激素替代治疗可有效缓解更年期相关症状, 且早期使用还能在一定程度上预防心血管疾病、老年痴呆及骨质疏松等老年慢性疾病的发生。目前可用于激素替代治疗的药物和方案较多, 常用的口服药物有雌激素 (以戊酸雌二醇等天然雌激素为代表)、孕激素 (以微粒化黄体酮、地屈孕酮等天然或最接近天然的孕激素为代表)、雌孕激素复方制剂等, 而常用的治疗方案主要包括单雌激素及单孕激素补充方案、雌孕激素连续联合和序贯方案等^[10]。临床上对拟接受激素替代治疗的患者, 根据其个人意愿和病情特点, 以选择恰当的用药方案。

戊酸雌二醇作为长效 E_2 衍生物,口服后在体内可代谢生成同人体自身产生的雌激素结构基本相同的产物— $17\beta-E_2$,而发挥雌激素作用,最终达到治疗更年期综合征的目的^[11]。

更年期综合征属中医学“经断前后诸证”等范畴。中医认为更年期综合征以肾阴虚为本,并可累及心、肝等脏腑。更年舒片是一种复方中药,主要是由熟地黄、鹿角霜、益母草(四制)、阿胶、淫羊藿等 16 味药材经现代制药工艺精制而成的滋阴安神剂,有滋养肝肾、清热除烦、补益阴血、调气温肾、养心安神、营养神经、化瘀调经、调节代谢功能等诸多功能,适用于肝肾阴虚、心肾不交等以肾阴虚为基本病机所致的更年期综合征。刘曲慧等^[12]报道表明围绝经期综合征(肾虚证)采取更年舒片辅助替勃龙片治疗较单纯替勃龙片更有助于改善患者睡眠质量及临床症状,正性调节生殖内分泌和血脂代谢,且治疗有效率更高。本研究中总有效率为 94.9%,显著高于对照组的 79.5%;且治疗后 MENQOL 评分、改良 KMI 评分均显著低于对照组同期,所有患者都未见严重不良反应。说明更年舒片联合戊酸雌二醇是治疗更年期综合征的安全有效方案之一。

卵巢功能衰退是更年期综合征的病理基础,患者主要表现为内分泌失调,这是由于患者卵巢功能减退,造成雌激素分泌减少,并通过负反馈作用而引起丘脑下部和腺垂体功能亢进,而引起 FSH、LH 等促性腺激素的过度分泌,并产生以植物神经功能紊乱症状(如睡眠障碍、胸闷、焦虑等)为主的症候群^[13]。雌激素具有调节血脂代谢的作用,可降低血中 TC、LDL-C 水平,并升高血中 HDL-C 水平,在保护心血管系统方面发挥着重要作用。因此当体内雌激素缺乏时,会引起血脂代谢紊乱,故而更年期综合征患者常呈现出血中 TC、LDL-C 水平升高,而 HDL-C 水平降低,这也是造成中老年女性冠心病发病率及死亡率增加的根本原因之一^[14]。研究发现血液流变异常是更年期综合征患者重要的病理改变,其原因在于内分泌失调,造成月经紊乱,使得血液流变性失去了周期性改变的节律,以致血细胞数量不断增多,血液黏度增高、红细胞聚集性增强、HCT 增大^[15]。本研究中治疗组治疗后相关血清内分泌激素水平、血脂水平及血流变学参数值的改善效

果均较对照组同期更显著,提示更年期综合征采取更年舒片联合戊酸雌二醇治疗对调整患者生殖内分泌紊乱、调节血脂代谢、改善血流变学等更有利。

综上所述,更年舒片联合戊酸雌二醇治疗更年期综合征的整体疗效确切,可明显减轻患者更年期相关症状,改善生殖内分泌紊乱,纠正血脂及血流变学异常,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 甄志平,杨秋颖,李晗冉,等.妇女更年期综合征流行现状与研究进展[J].中国生育健康杂志,2014,25(2):183-185,192.
- [2] 王燕.更年期综合征 150 例临床分析[J].基层医学论坛,2015,19(10):1348-1349.
- [3] 叶黎黎.更年期综合征治疗研究进展[J].中国社区医师·医学专业,2012,14(3):12-13.
- [4] 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.
- [5] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂第十四册[M].北京:中华人民共和国卫生部药典委员会,1997:65-66.
- [6] 王美莲.实用临床诊疗规范—妇产科:围绝经期综合征[J].中国实用乡村医生杂志,2008,15(6):16-18.
- [7] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第三辑)[M].北京:中华人民共和国卫生部,1997:238-240.
- [8] 杨洪艳,成芳平,王小云,等.绝经期生存质量量表中文版本的临床应用与评价[J].中华流行病学杂志,2005,26(1):47-50.
- [9] 曹泽毅.中华妇产科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2004:2537.
- [10] 李莉.更年期女性激素替代疗法的合理应用[J].中国药业,2014,23(6):56-57.
- [11] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].第17版.北京:人民卫生出版社,2011:627.
- [12] 刘曲慧,孙小翠.更年舒片联合替勃龙片对围绝经期综合征患者血脂代谢及激素水平的影响[J].中医学报,2016,31(6):889-891.
- [13] 彭丽晨.更年期综合征患者性激素水平及血液流变学的临床观察[J].中国血液流变学杂志,2003,13(1):68,70.
- [14] 王正强,宋鲁卿,王子轩.更年期综合征血脂与血液流变学改变及其临床意义[J].邯郸医学高等专科学校学报,2005,18(1):1-2.
- [15] 王新,王北疆.女性更年期综合征血液流变性与微循环的变化特点与讨论[J].微循环学杂志,1999,9(2):47-48.