

六味地黄丸联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片治疗围绝经期综合症的临床研究

任 维, 冯浩流, 李 畅

成飞医院 妇产科, 四川 成都 610091

摘 要:目的 探讨六味地黄丸联合戊酸雌二醇环丙孕酮片治疗围绝经期综合症的临床效果。方法 选取 2015 年 3 月—2018 年 3 月成飞医院收治的围绝经期综合征患者 262 例, 随机分成对照组 (131 例) 和治疗组 (131 例)。对照组口服戊酸雌二醇环丙孕酮片, 1 片/d, 先服白片, 再服用红片, 无间断连用 21 d 后停药 7 d, 进入下一周期。治疗组在对照组基础上口服六味地黄丸, 1 丸/次, 2 次/d。两组均连续治疗 6 个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者改良 Kupperman 绝经指数 (KMI) 评分、腰椎 L2~4 骨密度、性激素水平、脱氧吡啶啉 (D-Pyr) 和骨特异性碱性磷酸酶 (BALP) 水平及绝经期生存质量量表 (MENQOL) 评分。结果 治疗后, 对照组临床有效率为 88.5%, 显著低于治疗组的 96.2%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组改良 KMI 评分显著下降 ($P < 0.05$), 腰椎 L2~4 骨密度显著增高 ($P < 0.05$), 且治疗组这两种指标明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清雌二醇 (E2) 浓度均显著上升 ($P < 0.05$), 血清 BALP、卵泡刺激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH) 水平和 D-Pyr 浓度均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者这些指标水平明显好于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 MENQOL 各评分及其总分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 MENQOL 评分明显低于对照组患者 ($P < 0.05$)。结论 六味地黄丸联合戊酸雌二醇环丙孕酮片治疗围绝经期综合征可有效缓解患者绝经症状, 提高骨密度, 纠正骨代谢紊乱。

关键词: 六味地黄丸; 戊酸雌二醇环丙孕酮片; 围绝经期综合征; 性激素; 骨代谢; 脱氧吡啶啉; 骨特异性碱性磷酸酶

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)07-2093-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.035

Clinical study on Liuwei Dihuang Pills combined with estradiol cypropanone glutarate tablets in treatment of perimenopausal syndrome

REN Wei, FENG Hao-liu, LI Chang

Department of Obstetrics and Gynecology, Chengfei Hospital, Chengdu 610091, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Liuwei Dihuang Pills combined with estradiol cypropanone glutarate tablets in treatment of perimenopausal syndrome. **Methods** Patients (262 cases) with perimenopausal syndrome in Chengfei Hospital from March 2015 to March 2018 were randomly divided into control (131 cases) and treatment (131 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Estradiol Valerate Tablets, Estradiol Valerate and Cyproterone Acetate Tablets, 1 tablet/time, firstly taken the white pills and then the red pills, continuous treatment for 21 d, then withdraw 7 d, and treated for the next cycle. Patients in the treatment group were *po* administered with Liuwei Dihuang Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the modified KMI scores, lumbar L2~4 bone density, the sex hormone levels, the levels of D-Pyr and BALP, and MENQOL scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 88.5%, which was significantly lower than 96.2% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the modified KMI scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but lumbar L2~4 bone density was significantly increased ($P < 0.05$), and these two indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum E2 concentration in cerebrospinal fluid in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the serum BALP, FSH, LH levels and urine D-Pyr concentration were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the each score of MENQOL and total score in two groups were significantly

收稿日期: 2019-01-25

作者简介: 任 维, 副主任医师, 主要从事生殖内分泌研究。E-mail: renwei@yeah.net

decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Liuwei Dihuang Pills combined with estradiol cyprianone glutarate tablets in treatment of perimenopausal syndrome can effectively relieve perimenopausal syndromes, improve bone density, correct bone metabolism disorder.

Key words: Liuwei Dihuang Pills; Complex Packing Estradiol Valerate Tablets, Estradiol Valerate and Cyproterone Acetate Tablets; perimenopausal syndrome, sex hormones; bone metabolism; D-Pyr; BALP

围绝经期综合征是常见妇科内分泌疾病, 主要由卵巢功能衰退所致。患者临床表现以月经紊乱、血管舒缩症状、神经精神症状、心血管系统症状、骨关节及肌肉症状、泌尿生殖道症状、性功能异常等诸多绝经相关症状为主, 从而对患者生活和工作造成严重影响^[1]。目前临床针对此阶段的女性主张以全面的健康管理为治疗策略。绝经激素治疗(MHT)主要是通过弥补卵巢功能衰竭, 而达到有效缓解患者绝经相关症状、改善其生命质量的目的, 已成为绝经健康管理的最直接有效的治疗手段^[2]。戊酸雌二醇环丙孕酮片属雌、孕激素复方制剂, 是当前 MHT 常用的口服药物^[3]。六味地黄丸为复方中成药, 出自宋·钱乙《小儿药证直诀》, 有滋阴补肾的功效, 适用于肝肾阴虚型围绝经期综合征^[4]。因此, 本研究对围绝经期综合征采取六味地黄丸联合戊酸雌二醇环丙孕酮片进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 3 月—2018 年 3 月成飞医院收治的 262 例围绝经期综合征患者, 其中年龄 40~59 岁, 平均年龄 (49.1±4.2) 岁; 病程 6 个月~5 年, 平均病程 (2.3±0.6) 年; 身体质量指数 (BMI) 18.2~29.4 kg/m², 平均 BMI (23.5±2.1) kg/m²; 腰臀比 0.63~0.85, 平均腰臀比 (0.75±0.05)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 满足 MHT 的适应症; (2) 满足围绝经期综合征的诊断标准^[5], 年龄 40~59 岁; (3) 有完整子宫; (4) 自愿签订知情同意书; (5) 中医辨证为肝肾阴虚证; (6) 近 6 个月内未有 MHT、中医中药等相关治疗史; (7) 能独立完成改良 Kupperman 绝经指数 (KMI) 和绝经期生存质量量表 (MENQOL) 调查。

排除标准: (1) 有 MHT 禁忌症者; (2) 过敏体质或有药物过敏史者; (3) 体实或阳虚者; (4) 合并子宫肌瘤、子宫内膜增生症、胆囊疾病、乳腺良性疾病或癫痫等其他 MHT 慎用情况者; (5) 患有甲状腺功能亢进症、高血压病、冠心病、精神疾

病、泌尿系感染或阴道病原体感染等其他疾患者; (6) 食少纳呆、气滞或脾虚者; (7) 感冒发热者; (8) 有药物或酒精滥用史者。

1.3 药物

戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装由 DELPHARM Lille S.A.S. 生产, 规格 21 片/盒, 其中 11 片白色糖衣片 (含戊酸雌二醇 2 mg/片) 和 10 片浅橙红色糖衣片 (含戊酸雌二醇 2 mg 和醋酸环丙孕酮 1 mg/片), 产品批号 466B、479B、551B、578B; 六味地黄丸由北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产, 规格 9 g/丸, 产品批号 14120576、17021435。

1.4 分组及治疗方法

随机将 262 例患者分成对照组 (131 例) 和治疗组 (131 例), 其中对照组年龄 40~58 岁, 平均年龄 (48.8±4.1) 岁; 病程 6 个月~5 年, 平均病程 (2.3±0.5) 年; BMI 18.2~28.9 kg/m², 平均 BMI (23.2±1.9) kg/m²; 腰臀比 0.63~0.85, 平均腰臀比 (0.74±0.05)。治疗组患者年龄 40~59 岁, 平均年龄 (49.3±4.4) 岁; 病程 8 个月~5 年, 平均病程 (2.4±0.7) 年; BMI 18.5~29.4 kg/m², 平均 BMI (23.6±2.2) kg/m²; 腰臀比 0.64~0.85, 平均腰臀比 (0.75±0.04)。两组患者基本资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均予以相同的生活方式指导, 如推荐合理饮食、健康锻炼、增加脑力及社交活动、提倡戒烟、控制体重及限酒等。对照组在此基础上口服戊酸雌二醇环丙孕酮片, 1 片/d, 按照先服白片, 再服用浅橙红色片的顺序, 无间断连用 21 d 后停药 7 d, 进入下一周期。治疗组在对照组基础上口服六味地黄丸, 1 丸/次, 2 次/d。两组均连续治疗 6 个月。

1.5 疗效判定标准^[6]

痊愈: 临床症状 (月经紊乱、多汗、疲倦等) 消失, 理化检查 (性激素水平等) 结果恢复至相应水平; 显效: 以上症状明显好转, 性激素水平等理化检查结果与相应水平基本一致; 有效: 月经紊乱、血管舒缩症状、神经精神症状等绝经相关症状有所缓解, 理化检查结果亦有所好转; 无效: 上述症状、

理化指标均未见改善,甚或恶化者。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 改良 KMI^[7] 用于量化绝经相关症状,本评估工具共包括 13 个症状(有潮热出汗、感觉异常、易激动、眩晕、泌尿系症状等);每个症状按其严重程度(无症状、偶有症状、症状持续、影响工作及生活),依次初始计为 0~3 分,每个症状的实际得分等于初始分值乘以症状指数。改良 KMI 总分为各症状实际得分之和,评分范围 0~63 分,分数越高则表明病人绝经相关症状越严重,对生活和工作的影响越大。

1.6.2 腰椎 L2~4 骨密度 治疗前后利用双能 X 线骨密度仪(美国 Hologic,型号 Discovery Wi)测定病人腰椎 L2~4 骨密度。

1.6.3 性激素水平检测 采集患者治疗前后空腹静脉血(绝经者于首诊次日和治疗结束后次日晨起时抽取,而未绝经者于治疗前末次月经和治疗结束后首次月经第 3 天时抽取)6 mL,以制备血清标本,而后保存于-80℃中待检;性激素相关指标,如雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平利用化学发光法(北京科美生物)及化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特,型号 ACCESS2)测定,操作按说明书。

1.6.4 骨代谢生化指标测定 收集治疗前后患者清晨空腹中段尿 5 mL,避光保存,用于测定脱氧吡啶啉(D-Pyr);再抽取静脉血 3 mL,离心后取上清液待测,用于分析骨特异性碱性磷酸酶(BALP);D-Pyr、BALP 均采用酶联免疫法(北京雅安达生物)检测,仪器选用酶标仪(瑞士 Tecan,型号 F50),操作按说明书。

1.6.5 MENQOL^[8] 该问卷共有 29 个条目,每个条目 0~6 分,涵盖 4 个维度的内容,即血管舒缩症状(共 3 个条目,0~18 分)、心理状态(共 7 个条目,0~21 分)、生理状态(共 16 个条目,0~96 分)、性生活(共 3 个条目,0~18 分),各维度评

分越高则其对应的状态越差,故 MENQOL 总分越低则说明患者生存质量越高。

1.7 不良反应

记录患者因用药而产生的副作用,如消化不良、非预期子宫出血、乳房不适等。

1.8 统计学分析

利用统计软件 SPSS 23.0 处理数据,计数资料以率表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者痊愈 47 例,显效 41 例,有效 28 例,无效 15 例,总有效率为 88.5%;治疗组患者痊愈 53 例,显效 46 例,有效 27 例,无效 5 例,总有效率为 96.2%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组改良 KMI 评分、腰椎 L2~4 骨密度比较

治疗后,两组改良 KMI 评分较治疗前均显著下降,腰椎 L2~4 骨密度则均显著增高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组改良 KMI 评分比对照组患者下降更明显,腰椎 L2~4 骨密度明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组性激素水平比较

治疗后,两组血清 E2 浓度均显著上升,FSH、LH 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者 E2、FSH、LH 水平明显好于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组 D-Pyr、BALP 水平比较

治疗后,两组尿 D-Pyr 浓度和血清 BALP 水平较治疗前均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者尿 D-Pyr 浓度和血清 BALP 水平明显低于对照组患者,两组患者比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy 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	131	47	41	28	15	88.5
治疗	131	53	46	27	5	96.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组 MENQOL 评分比较

治疗后, 两组 MENQOL 中各维度评分和总分较治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有

统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 MENQOL 评分明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 2 两组改良 KMI 评分、腰椎 L2~4 骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on modified KMI scores and lumbar L2~4 bone density between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	改良 KMI 评分		腰椎 L2~4 骨密度/(g·cm ⁻²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	131	25.38 ± 4.89	16.22 ± 3.75*	1.07 ± 0.12	1.11 ± 0.09*
治疗	131	26.24 ± 5.12	12.53 ± 3.10* [▲]	1.09 ± 0.10	1.14 ± 0.07* [▲]

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 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	E2/(pmol·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)
对照	131	治疗前	71.26 ± 18.12	72.30 ± 21.42	36.83 ± 10.52
		治疗后	105.34 ± 25.61*	13.25 ± 4.14*	14.16 ± 3.87*
治疗	131	治疗前	74.63 ± 17.49	69.57 ± 20.18	34.79 ± 9.96
		治疗后	127.50 ± 21.48* [▲]	9.62 ± 2.54* [▲]	11.20 ± 3.17* [▲]

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 D-Pyr、BALP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the levels of D-Pyr and BALP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	D-Pyr/[nmol·(mmol·Cr) ⁻¹]		BALP/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	131	17.12 ± 5.04	13.54 ± 3.61*	16.63 ± 4.20	13.58 ± 3.49*
治疗	131	16.89 ± 4.87	10.42 ± 2.95* [▲]	16.21 ± 4.34	12.15 ± 3.22* [▲]

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 MENQOL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	血管舒缩症状评分	心理状态评分	生理状态评分	性生活评分	总分
对照	131	治疗前	9.47 ± 2.56	11.03 ± 3.25	46.85 ± 11.43	8.78 ± 2.43	78.39 ± 19.22
		治疗后	5.20 ± 1.38*	6.12 ± 1.64*	24.63 ± 6.74*	4.65 ± 1.27*	39.76 ± 10.31*
治疗	313	治疗前	9.12 ± 2.63	10.78 ± 3.12	48.77 ± 10.84	9.05 ± 2.59	76.21 ± 18.79
		治疗后	3.61 ± 0.88* [▲]	3.48 ± 0.91* [▲]	19.26 ± 5.34* [▲]	3.30 ± 0.75* [▲]	28.43 ± 7.14* [▲]

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

治疗期间, 对照组出现 1 例非预期子宫轻微出血, 1 例恶心, 2 例消化不良, 1 例乳房痛, 不良反应率为 3.8%; 治疗组有 1 例非预期子宫轻微出血, 1 例腹痛, 2 例恶心, 1 例乳房痛, 1 例乳房触痛。

不良反应率为 4.6%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

围绝经期是女性生命周期中的重要生理阶段, 伴随卵巢功能的衰退, 体内雌激素分泌显著下降, 患者会出现多种绝经相关症状(包括月经周期改变、

血管舒缩症状、自主神经失调症状等)、组织萎缩退化(如泌尿生殖系统器官的萎缩、神经功能减退等)及代谢功能紊乱(如骨代谢失衡、糖脂代谢紊乱等),最终导致患者产生一系列身心健康问题^[9]。现阶段临床上为弥补卵巢功能衰竭而采取的治疗措施是MHT。实践证实在绝经健康管理中科学应用MHT对缓解绝经相关症状是十分有益的,同时绝经早期使用对预防老年慢性疾病的发生具有积极意义^[10]。当前MHT的常用药物和方案较多,包括单孕激素及单雌激素补充方案,雌孕激素序贯和连续联合方案,替勃龙,阴道局部雌激素的应用等,具体选择时会综合考虑患者的病情特点及本人意愿。其中雌孕激素序贯方案适用于围绝经期或绝经后仍希望有月经样出血的女性,但前提是有完整子宫。戊酸雌二醇环丙孕酮片为雌孕激素周期序贯复方制剂,包括11片白片(含戊酸雌二醇)和10片浅橙红色片(含戊酸雌二醇和醋酸环丙孕酮),每个治疗周期均按顺序连续用药21d,旨在建立人工月经周期,是围绝经期综合征妇女(有完整子宫者)治疗的一线用药^[11]。

围绝经期综合征属中医学“绝经前后诸症”“脏躁”等范畴。中医认为肾气渐衰,天癸将竭,肾阴亏虚,加之肝肾同源,肾虚则水不涵木,继而肝肾阴虚,发为本病,故其治则宜采取“滋养肝肾”基本治法为主。六味地黄丸属中药制剂,主要是由酒萸肉、牡丹皮、熟地黄、山药等6味药材制成,全方可共奏补益肝肾、填精益髓、清泄虚热等功效,紧扣围绝经期综合征肝肾阴虚证的病机要点。药理研究发现六味地黄丸具有降血糖、改善钙磷代谢、调血脂、增强机体免疫功能、抗氧化及抗衰老、保护肾功能、调节神经内分泌系统、抗应激和抗疲劳、调控骨代谢与骨转换等多元化药理作用,现已广泛用于绝经前后诸症等妇科疾病的治疗^[12]。

内分泌功能紊乱与围绝经期综合征的发生发展密切相关,患者主要表现为E2降低,FSH、LH增高。由于卵巢功能的衰退,卵泡数逐渐减少,发育不足,导致E2的产生和分泌逐渐减少,继而引起HPOA功能改变,使得垂体代偿性分泌、释放FSH和LH,造成两者体内浓度上升^[13]。围绝经期由于女性体内雌激素水平较低,引起骨代谢负平衡,导致骨质丢失加速,从而会明显增加妇女骨质疏松症的发生风险,其中腰椎骨密度能较早地反映患者骨量丢失状况^[14]。近年来,骨代谢生化指标被广泛用

于评估体内骨代谢状况,而围绝经期女性的骨代谢呈高转换型,即骨吸收和骨形成标志物均增高。尿D-Pyr是常用的特异性骨吸收指标,主要来自于骨骼的I型胶原,骨吸收胶原后,D-Pyr被释放入血,但不被肝脏代谢,全部经尿排出,且不受饮食影响,因此该指标能敏感的反映骨质溶解活动状态^[15]。BALP只来源于成骨细胞,是成骨细胞成熟及具有活性的标志,其血中浓度可作为判断围绝经期妇女体内骨形成状态及评估疗效的最精确的标志物^[16]。研究表明中文版MENQOL具有较为满意的标准关联效度,适用于我国绝经期妇女生存质量的评估^[8]。本研究中,治疗组总有效率为96.2%,较对照组的88.5%显著提高,治疗后改良KMI评分、腰椎L2~4骨密度、性激素指标(E2、FSH、LH)、骨代谢生化指标(D-Pyr、BALP)及MENQOL评分均显著优于同期对照组,且并未明显增加药物副作用。可见围绝经期综合征采取六味地黄丸联合戊酸雌二醇环丙孕酮片治疗是安全有效的。

综上所述,六味地黄丸联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片治疗围绝经期综合征可明显减轻患者绝经相关症状,增加骨密度,正性调节体内性激素水平,调控骨代谢,改善生活质量,整体疗效切实,且安全性较高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 滕秀香. 围绝经期综合征及临床相关问题 [J]. 中国临床医生杂志, 2009, 37(2): 11-14.
- [2] 曹卫红, 彭经纬, 梁新国. 激素替代疗法治疗围绝经期综合征的进展 [J]. 海南医学, 2013, 24(24): 3679-3681.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012版) [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(10): 795-799.
- [4] 吴梅艳, 李平. 六味地黄丸的药理作用及临床运用综述 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 1023-1025.
- [5] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 942.
- [6] 中华人民共和国卫生部制定发布. 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: 3-4.
- [7] 曹泽毅. 中华妇产科学(第2版/下册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2537.
- [8] 杨姣, 任玉嘉, 刘民辉, 等. 绝经期生存质量量表中文版的标准关联效度研究 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(7): 727-732.
- [9] 吴楠, 尚丽新, 高桂卿, 等. 围绝经期综合征的临床

- 表现与治疗策略 [J]. 人民军医, 2009, 52(5): 326, 333.
- [10] 张巍, 郭凤军, 吴飞. 围绝经期及绝经后使用激素治疗的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(3): 226-228.
- [11] 廖化梅. 克龄蒙用于围绝经期激素补充治疗 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(32): 4108-4109.
- [12] 许柳, 张树峰. 六味地黄丸的药理作用及临床应用研究 [J]. 河北医学, 2013, 19(4): 616-619.
- [13] 王彦德, 张志萍, 刘声碧. 围绝经期妇女血清 FSH、LH 和 E2 的检测及临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(2): 123-124.
- [14] 商敏, 蔺莉, 黄建平. 围绝经期和绝经后女性雌二醇和卵泡刺激素水平与骨密度的关系 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(2): 132-135.
- [15] 李艳, 张平安, 夏虹. 绝经前后雌激素及白细胞介素 6 和骨吸收的关系 [J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(4): 244.
- [16] 吴学兵. 女性绝经前后骨生化代谢指标尿 D-Pyd、尿钙及血 AKP-B 检测 [J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(1): 90-91.