

红花逍遥片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗围绝经期综合症的临床研究

海 静¹, 李文娟^{2*}, 王文翔¹, 杨 静¹, 董学彩¹

1. 新乡市中心医院 妇科妇瘤一科, 河南 新乡 453000

2. 辽宁省人民医院 妇科, 辽宁 沈阳 110016

摘要:目的 探讨红花逍遥片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗围绝经期综合症的临床效果。方法 选取2016年7月—2019年6月新乡市中心医院收治的100例围绝经期综合征患者,使用随机数字表法将其随机分成与对照组和治疗组,每组各50例。对照组口服雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装,1片/次,1次/d,以28d为1个疗程,前14d服用白色片,后14d服用灰色片。治疗组在对照组基础上口服红花逍遥片,3片/次,3次/d。两组均连续治疗3个疗程。观察两组的临床疗效,比较两组改良Kupperman绝经指数(KMI)评分、绝经期生存质量量表(MENQOL)总分、血流变学指标[全血高、低切黏度(HBV和LBV)、红细胞沉降率(ESR)和纤维蛋白原(FIB)]及血清性激素[卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)和雌二醇(E₂)]、炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6]水平的变化情况。结果 治疗后,治疗组总有效率为96.0%,显著高于对照组84.0% ($P < 0.05$)。与治疗前相比,两组治疗后改良KMI评分和MENQOL总分均显著降低 ($P < 0.05$),且与对照组治疗后相比,治疗组对以上评分的改善效果更显著 ($P < 0.05$)。两组治疗后HBV、LBV、ESR及FIB均显著低于本组治疗前 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血流变学指标低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组血清FSH、LH、TNF- α 和IL-6水平均较本组治疗前显著下降,但血清E₂水平均显著升高 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组血清性激素和炎症因子水平改善更明显 ($P < 0.05$)。结论 红花逍遥片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗围绝经期综合征患者效果确切,能减轻患者围绝经期相关症状、提高生命质量,并能显著改善机体血液流变学状态、调节生殖内分泌紊乱及下调相关炎症因子表达,值得临床推广应用。

关键词: 红花逍遥片; 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装; 围绝经期综合征; 卵泡刺激素; 促黄体生成素; 雌二醇

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)05-0981-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.024

Clinical study on Honghua Xiaoyao Tablets combined with Estradiol Tablets/Estradiol Dydrogesterone Tablets Composite Packaging in treatment of perimenopausal syndrome

HAI Jing¹, LI Wen-juan², WANG Wen-xiang¹, YANG Jing¹, DONG Xue-cai¹

1. NO.1 Department of Gynecology and Tumors, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

2. Department of Gynecology, Liaoning Provincial People's Hospital, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Honghua Xiaoyao Tablets combined with Estradiol tablets/estradiol dydrogesterone Tablets Composite Packaging in treatment of perimenopausal syndrome. **Methods** A total of 100 patients with perimenopausal syndrome admitted to Xinxiang Central Hospital from July 2016 to June 2019 were selected and randomly divided into control group and treatment group by random number table method, with 50 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Estradiol tablets/estradiol dydrogesterone Tablets Composite Packaging, 1 tablet/time, once daily, 28 days as a course of treatment, the first 14 days to take white tablets, and the last 14 days to take gray tablets. Patients in the treatment group were *po* administered with Honghua Xiaoyao Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, 3 times daily. Both groups were

收稿日期: 2021-02-23

基金项目: 新乡市科技攻关计划项目 (GXGG18038)

作者简介: 海 静, 工作于新乡市妇科妇瘤一科。E-mail: yuguochan0030@126.com

*通信作者: 李文娟

treated for 3 courses continuously. The clinical efficacy of the two groups was observed. The modified Kupperman menopausal index (KMI) score, menopausal quality of life scale (MENQOL) total score, hemorheology indexes [whole blood high and low shear viscosity (HBV and LBV), erythrocyte sedimentation rate (ESR) before and after treatment in the two groups], and fibrinogen (FIB)] serum sex hormones [follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E₂)], and inflammatory factors [tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6] were observed. **Results** The total effective rate of the treatment group was 96.0%, which was significantly higher than that of the control group 84.0% ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the modified KMI score and MENQOL total score were significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$), and the improvement of the above scores in the treatment group was more significant than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, HBV, LBV, ESR and FIB in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the hemorheological indexes of treatment group were lower than those of control group ($P < 0.05$). After treatment, serum FSH, LH, TNF- α and IL-6 levels in two groups were significantly decreased compared with before treatment, but serum E₂ level was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of sex hormones and inflammatory factors in the treatment group were significantly improved ($P < 0.05$). **Conclusion** Honghua Xiaoyao Tablets combined with Estradiol tablets/estradiol dydrogesterone Tablets Composite Packaging has exact effect in treatment of perimenopausal syndrome, and can reduce perimenopausal symptoms, improve the life quality, and can significantly improve the body state of blood rheology, and regulate reproductive endocrine disorders and cut the related inflammation factor expression, which is worthy of clinical popularization and application.

Key words: Honghua Xiaoyao Tablets; Estradiol tablets/estradiol dydrogesterone Tablets Composite Packaging; perimenopausal syndrome; FSH; LH; E₂

围绝经期综合征（又称更年期综合征）是妇科常见病，是指女性在绝经前后卵巢功能衰退、雌激素分泌不足等因素引起的一组症候群。患者主要临床表现为月经失调、血管舒缩症状（如潮热、多汗等）、心血管系统症状（如假性心绞痛、高血压等）、神经精神症状（如睡眠障碍、情绪障碍等）、泌尿生殖道症状（包括排尿困难、阴道干涩等）、骨质疏松症状（如骨痛、腰背痛等）等，严重影响女性身心健康^[1]。在临床上，为弥补卵巢功能衰竭常采取的医疗措施是激素补充治疗^[2]。其中雌孕激素序贯方案是激素补充治疗的常用方案之一，雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装是连续序贯方案的首选药物^[3]。红花逍遥片属于中药制剂，是植物雌激素替代疗法的首选药物，有舒肝、理气、活血之功效。研究表明红花逍遥片有调节激素分泌平衡的作用，将红花逍遥片用于围绝经期综合征，能明显改善围绝经期相关症状，提高患者生活质量^[4]。因此，本研究采用红花逍遥片与雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装的联合用药方案治疗围绝经期综合征，取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月—2019 年 6 月新乡市中心医院收治的 100 例围绝经期综合征患者，其中年龄 45~55 岁，平均(49.1±3.0)岁；体质量指数(BMI)

19.1~30.2 kg/m²，平均(24.8±2.3) kg/m²；病程 6 个月~7 年，平均(2.3±0.6)年。

纳入标准 (1) 满足围绝经期综合征的诊断标准^[5]；(2) 年龄 45~55 岁；(3) 满足激素补充治疗的适应证^[5]；(4) 自愿签订知情同意书；(5) 近 3 个月内无激素补充治疗史。

排除标准 (1) 伴有原因不明的阴道流血、已经或可疑患有性激素依赖性恶性肿瘤等激素补充治疗禁忌证者；(2) 过敏体质者；(3) 无法独立完成改良 Kupperman 绝经指数(KMI)等相关量表调查者；(4) 合并精神疾病或肝、肾、心脑血管、造血系统等严重原发性疾病者；(5) 无完整子宫者。

1.2 药物

红花逍遥片由江西普正制药有限公司生产，规格 0.39 g/片，产品批号 1605012、1706124、1808092；雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装由 Abbott Biologicals B.V.生产，雌二醇片含雌二醇 1 mg，雌二醇地屈孕酮片含雌二醇 1 mg 和地屈孕酮 10 mg，产品批号 20160507、20171205、20190106。

1.3 分组和治疗方法

使用随机数字表法将所有患者随机分成对照组和治疗组，每组各 50 例。其中对照组年龄 45~54 岁，平均年龄为(48.7±2.9)岁；BMI 19.7~30.2 kg/m²，平均(25.1±2.4) kg/m²；病程 6 个月~6 年，平均病程(2.2±0.5)年。治疗组年龄 46~55 岁，平均

年龄为(49.6±3.2)岁; BMI 19.1~29.7 kg/m², 平均(24.5±2.1) kg/m²; 病程9个月~7年, 平均病程(2.4±0.7)年。两组基线资料比较差异无统计学意义, 临床可比。

所有患者均给予相同的健康管理, 包括合理饮食、健康锻炼、增加社交及脑力活动。对照组口服雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装, 1片/次, 1次/d, 以28d为1个疗程, 前14d服用白色片, 后14d服用灰色片。治疗组在对照组基础上口服红花逍遥片, 3片/次, 3次/d。两组均连续治疗3个疗程。

1.4 疗效判定标准^[6]

痊愈: 围绝经期相关症状(包括潮热、睡眠障碍、月经紊乱等)消失, 理化指标复常。显效: 潮热、睡眠障碍、月经紊乱等围绝经期相关症状明显好转, 理化指标基本复常。有效: 围绝经期相关症状(包括潮热、睡眠障碍、月经紊乱等)及理化指标均有改善。无效: 以上指标无好转甚或恶化。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 改良 KMI: 以13个围绝经期相关症状(感觉异常、易激动、眩晕、抑郁等)量化条目评价患者症状严重程度, 评分0~63分, 得分越高, 围绝经期相关症状越严重^[7]。绝经期生存质量量表(MENQOL): 共包含27个条目, 用于评估患者生存质量状况, 涉及生理状态、心理状态、性生活和血管舒缩症状4个维度, 每个条目计0~7分, 总分为0~189分, 分数越低则患者生存质量越佳^[8]。

1.5.2 血液流变学指标 运用山东淄博恒拓公司产的HT-100B型血液流变仪测定所有患者治疗前后全血高、低切黏度(HBV和LBV)、红细胞沉降率(ESR)和纤维蛋白原(FIB)。

1.5.3 激素和血清学指标 治疗前后(有月经者于治疗前末次月经和治疗结束后首次月经第3d抽血, 绝经者于治疗开始当日和治疗结束后次日抽血)采集所有患者空腹肘静脉血10 mL, 离心分离血清后

冻存于-40℃冰箱中待测; 采用德国罗氏公司产的Cobas e601型电化学发光仪检测血清卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)和雌二醇(E₂)水平, 试剂盒(电化学发光法)均由厦门波生生物提供; 选用美国BioTek公司产的ELx800型酶标仪测定血清肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-6水平, 试剂盒(酶联免疫法)均购自广东体必康生物, 操作均按说明书。

1.6 不良反应观察

记录患者头痛、胃肠道不适、乳房疼痛/胀痛等药物相关不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用统计软件SPSS 20.0处理数据, 计数资料以百分比表示, 行 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述, 组内比较行配对样本 t 检验, 组间对比行独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是96.0%, 较对照组84.0%显著提高, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 见表1。

2.2 两组改良 KMI 评分和 MENQOL 总分比较

与治疗前相比, 两组治疗后改良 KMI 评分和 MENQOL 总分均显著降低($P<0.05$), 且与对照组治疗后相比, 治疗组对以上评分的改善效果更显著($P<0.05$), 见表2。

2.3 两组血流变学指标比较

两组治疗后 HBV、LBV、ESR 及 FIB 均显著低于本组治疗前($P<0.05$); 治疗后, 治疗组血流变学指标低于对照组($P<0.05$), 见表3。

2.4 两组血清性激素和炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 FSH、LH、TNF-α 和 IL-6 水平均较本组治疗前显著下降, 但血清 E₂ 水平均显著升高($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者血清性激素和炎症因子水平改善更明显($P<0.05$), 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	50	6	17	19	8	84.0
治疗	50	9	24	15	2	96.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

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

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

组别	n/例	改良 KMI 评分		MENQOL 总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	30.28±6.76	14.65±3.43*	102.59±16.83	72.61±14.36*
治疗	50	31.49±7.07	10.81±2.54* [▲]	106.48±18.15	55.27±12.08* [▲]

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 两组血流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HBV/(mPa·s)	LBV/(mPa·s)	ESR/(mm·h ⁻¹)	FIB/(g·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	6.65±0.50	10.71±0.92	23.50±5.31	5.46±1.18
		治疗后	4.79±0.46*	8.66±0.85*	18.47±4.39*	3.88±0.82*
治疗	50	治疗前	6.82±0.57	10.98±0.83	24.46±4.97	5.67±1.03
		治疗后	4.38±0.41* [▲]	7.76±0.74* [▲]	16.39±3.88* [▲]	3.15±0.74* [▲]

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 两组血清性激素和炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of sex hormones and inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	TNF-α/(μg·L ⁻¹)	IL-6/(μg·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	62.33±13.16	31.58±9.17	43.58±8.24	65.42±8.57	49.70±9.21
		治疗后	36.71±8.52*	17.94±4.35*	64.30±11.25*	46.53±7.74*	39.08±8.43*
治疗	50	治疗前	60.47±12.89	29.88±8.40	45.67±7.92	62.79±9.15	48.16±9.80
		治疗后	25.84±6.58* [▲]	14.27±3.66* [▲]	78.49±10.41* [▲]	40.23±6.86* [▲]	33.63±7.25* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

对照组有乳房疼痛、胃肠胀气各 1 例, 不良反应发生率是 4.0%; 治疗组发生恶心、乳房疼痛、头痛各 1 例, 不良反应发生率是 6.0%, 两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

围绝经期指绝经前后的时期, 其标志通常是出现月经紊乱、潮热等相关的症状。围绝经期综合征多发生于 40~60 岁, 随着人类寿命的延长, 中老年妇女将成为一个数量庞大的群体, 因此必须重视对围绝经期综合征的防治, 以让围绝经期女性更佳地生活。围绝经期综合征主要是由卵巢功能衰退、体内雌激素缺乏所致。故而激素补充治疗已成为围绝经期综合征临床治疗的重要措施。目前激素补充治疗的方案较多, 常用的包括单雌激素补充方案(以戊酸雌二醇为代表)、单孕激素补充方案(以地屈孕酮为代表)、雌孕激素序贯方案[以雌二醇/雌二醇地

屈孕酮片(连续序贯方案为代表)、戊酸雌二醇片/戊酸雌二醇醋酸环丙孕酮片(周期序贯方案)]为代表、雌孕激素连续联合方案(以雌二醇/屈螺酮片为代表)等, 每种方案都有相应的适应证^[9]。雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装是雌孕激素连续序贯方案的一线药物, 其中雌二醇是女性体内生物活性最强的雌激素, 不仅能有效调节围绝经期综合征患者的月经周期, 同时对其骨和脂肪代谢、自主神经系统的活动、精神活动等多个方面起到积极的调节作用。而地屈孕酮是最接近天然的孕激素, 不仅对乳腺刺激较小, 同时能防止雌二醇引起的子宫内膜增生, 以保护子宫内膜^[10]。因此围绝经期综合征应用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗是安全有效的。

中医将围绝经期综合征归于“绝经前后诸症”等范畴。研究认为围绝经期综合征主要病位是肝、肾, 发病与体质密切相关, 且病理体质以肝郁质、

血瘀质为多见^[11]。红花逍遥片是中药制剂,其组方源自宋《太平惠民和剂局方》中的经典名方逍遥散,主要是由当归、白术、红花、竹叶柴胡、甘草等9味药材经现代制药工艺精制而成,有疏肝解郁、活血通经、养血理气等功效,正契合围绝经期综合征患者的病理体质特点。吕梅^[12]研究表明红花逍遥片能积极改善更年期综合征患者内分泌及植物神经失衡的状况,临床应用前景广阔。本研究显示雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装单药治疗组及红花逍遥片联合用药组均可有效缓解围绝经期综合征患者相关临床症状,提高和改善其生命质量,但治疗组对临床症状和生存质量的改善作用更为突出,整体疗效更为确切。且两组不良反应均少而轻,提示采取红花逍遥片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗围绝经期综合征是安全有效的。

研究显示围绝经期综合征患者血液流变学发生了明显改变,主要表现为HBV、LBV及FIB增高,ESR加快,说明其有血栓形成倾向,这可能与围绝经期综合征患者雌激素水平降低、前列环素 I_2 (PGI_2)/血栓素 A_2 (TXA_2)平衡失调、儿茶酚胺增加及脂质代谢失常等因素有关^[13]。围绝经期综合征患者由于卵巢功能逐渐衰退,雌激素(以 E_2 为代表)分泌不足,而雌激素缺乏后导致其对丘脑下部和脑垂体前叶的负反馈减弱,引起促性腺激素(如FSH、LH等)分泌增多,从而使患者出现神经内分泌失调的一系列症状^[14]。研究指出围绝经期综合征患者存在免疫激活现象,这可能是因为患者体内雌激素水平下降,使TNF- α 、IL-6基因表达上调,造成体内TNF- α 、IL-6水平增高,而过度表达的炎症因子可引起一系列生理、情感、认知和行为的改变,从而解释了患者临床上出现的月经紊乱、情绪障碍等围绝经期相关症状^[15]。本研究显示治疗后,治疗组比对照组对血流变学指标(HBV、LBV、ESR和FIB)和血清FSH、LH、TNF- α 及IL-6水平的降低作用及对血清 E_2 水平的升高作用更显著,提示红花逍遥片联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装可进一步改善围绝经期综合征患者血液流变学状态、调节和纠正其神经内分泌-代谢失调及抑制机体免疫过度激活。

综上所述,红花逍遥片联合雌二醇片/雌二醇地

屈孕酮片复合包装治疗围绝经期综合征患者效果确切,能减轻患者围绝经期相关症状、提高其生命质量,并能显著改善机体血液流变学状态、调节生殖内分泌紊乱及下调相关炎症因子表达,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张虹,周淑芳.围绝经期与绝经后期妇女性激素补充疗法的进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2001,17(4):207-208.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)[J].中华妇产科杂志,2018,53(11):729-739.
- [4] 王娟.红花逍遥片治疗围绝经期综合征35例[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(18):312-313.
- [5] 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.
- [6] 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,1997:3-4.
- [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] 李茗.围绝经期综合征激素替代治疗研究进展[J].河北联合大学学报:医学版,2013,15(6):779-781.
- [10] 任小平,李薇.临床常用口服雌孕激素制剂的特点及应用现状[J].天津药学,2017,29(2):64-66.
- [11] 尹巧芝,张吉仲.围绝经期妇女的体质探讨[J].中医药学刊,2006,24(7):1316-1317.
- [12] 吕梅.红花逍遥片在更年期综合征患者中的应用效果及对内分泌、植物神经的影响观察[J].中国医学创新,2020,17(20):140-143.
- [13] 张新中,李汉春.妇女更年期综合征与血液流变学关系的探讨[J].山西医药杂志,1991,20(2):95-96.
- [14] 张荣富,丁杰锋,屠凤娟.围绝经期女性的四种激素检测分析[J].放射免疫学杂志,2003,16(4):232-233.
- [15] 刘辉.围绝经期综合征患者血清细胞因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达和临床意义[J].中国妇幼保健,2013,28(15):2462-2463.

[责任编辑 金玉洁]