

坤泰胶囊治疗妇科疾病的临床应用研究进展

杨 蔚

天津市水阁医院, 天津 300120

摘 要: 坤泰胶囊具有类植物雌激素作用, 临床上用于治疗围绝经期综合征, 调节雌二醇及卵泡刺激素水平, 缓解心理生理症状, 提高性生活质量。现代研究表明其还可用于多囊卵巢综合征促排卵辅助治疗, 具有提高卵巢储备功能, 改善子宫内膜容受性以及缓解卵巢早衰等功效, 同时对生殖系统及胚胎发育无明显毒副作用。综述近 10 年来国内外对坤泰胶囊治疗妇科疾病的临床疗效研究进展, 为临床上更加合理与安全地应用该药提供参考。

关键词: 坤泰胶囊; 围绝经期综合征; 多囊卵巢综合征; 卵巢储备功能; 子宫内膜容受性; 卵巢早衰

中图分类号: R271 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)04-0453-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.022

Research progress on clinical application of Kuntai Capsule in treatment of gynecological diseases

YANG Wei

Tianjin Shuige Hospital, Tianjin 300120, China

Abstract: Kuntai Capsule, with the effect of phytoestrogens, is clinically used for the treatment of perimenopausal syndrome, and could regulate the estradiol and FSH levels to alleviate psychological and physiological symptoms so as to improve quality of sex life. Modern research shows that it can be used for the adjuvant treatment of polycystic ovary syndrome ovulation, increasing ovarian reserve and endometrial receptivity, ease of premature ovarian failure and other effects, while with no significant side effects on the embryonic development of the reproductive system. The paper summarizes the clinical efficacy of Kuntai Capsule in the treatment of gynecological diseases at home and abroad for nearly 10 years, so as to provide reference for the clinical application of a more rational and safe drug.

Key words: Kuntai Capsule; perimenopausal syndrome; polycystic ovary syndrome; ovarian reserve; endometrial receptivity; premature ovarian failure

坤泰胶囊(原名更年宁心胶囊)上市于 2000 年, 是国家三类中药新药, 化裁于张仲景《伤寒杂病论》中的黄连阿胶汤, 由黄芩、熟地黄、黄连、芍药、阿胶、茯苓 6 味中药组成, 有滋阴养血、清虚热、安神除烦的功效。现代药理研究表明坤泰胶囊具有植物雌激素样作用, 可以改善绝经后妇女性激素分泌紊乱, 使阴道上皮成熟指数右移, 增加黄体数目与子宫湿质量, 改善卵巢功能^[1]; 抑制汗腺分泌; 延长睡眠时间^[2]。目前可检索到的有关坤泰胶囊的综述性文献大多针对其临床应用的某一方面进行总结^[3], 本文对近 10 年来坤泰胶囊治疗围绝经期综合征、不孕症、卵巢早衰等妇科疾病的疗效进行综述, 为临床上更加合理地应用该药提供参考。

1 围绝经期综合征

围绝经期女性由于生殖泌尿系统、心血管系统、骨骼系统、神经系统等多个系统的改变^[4], 围绝经期综合征发病率很高^[5], 但其就诊率和治疗率却很低^[6], 严重影响了患者的身心健康和生活质量^[7]。临床研究显示坤泰胶囊可以多方面改善围绝经期综合征相关症状^[8], 如改善认知功能、改善睡眠、减轻潮热与更年期心等。

1.1 失眠与认知功能障碍

单纯使用安定类药物治疗女性更年期失眠、焦虑的疗效持续时间短, 停药会出现病症加重的现象, 且有成瘾倾向, 副作用较多^[9]。史党民等^[10]将 120 例患有更年期失眠并伴有焦虑及抑郁的女性患者随机分为两组, 对照组患者口服舒乐安定 1 片/次, 1 次/d, 睡前 30 min 服用, 治疗组患者口服坤泰胶囊

收稿日期: 2015-04-20

作者简介: 杨 蔚, 女, 副主任医师, 研究方向为妇产科疾病的诊断与治疗。Tel: (022)2755208-8307 E-mail: ck03102004@163.com

3次/d, 2g/次。两组均10d为1个疗程, 连续服用2个疗程后评估疗效。结果发现坤泰胶囊治疗失眠、焦虑方面与对舒乐安定比较差异不显著; 睡眠质量改善与舒乐安定比较差异显著($P<0.05$); 抑郁改善情况明显优于舒乐安定($P<0.05$)。

李文娟等^[11]研究显示, 对于绝经早期的妇女, 坤泰胶囊或激素替代疗法(CEE)治疗3、6、9、12个月之后, 简易智能精神状态检查量表评分在治疗后较治疗前显示出逐步提高的趋势, 提示坤泰胶囊和CEE均能维持绝经早期妇女的正常认知功能。该结论与国外学者Tierney等^[12]的研究一致。

1.2 潮热

孙国珍等^[13]研究发现坤泰胶囊能显著改善潮热出汗等围绝经期征候群, 效果出现较快, 并随着用药时间的延长, 改善情况更加明显, 和雌激素的作用相似。张香^[14]研究显示坤泰胶囊对改善绝经综合征自主神经失调症状的疗效与芬吗通相似, 是治疗有雌激素禁忌患者较理想的药物。

1.3 更年期

更年期表现为心慌、胸闷、血压波动、心前区疼痛、心律不齐等血管性痉挛症状^[15]。张宇迪^[16]等将60例更年期患者随机分为2组, 每组30例, 治疗组口服坤泰胶囊每次2g, 3次/d; 对照组口服天王补心丸每次1丸, 2次/d, 疗程均为4周; 观察服药前后心慌、胸闷、头晕、头痛、多汗、失眠、颜面潮红、血压波动、心前区疼痛、心律不齐等血管性痉挛而产生的心血管系统变化; 根据Kupperman指数评分计算症状指数(MI)来判定疗效。结果显示对照组临床综合疗效总有效率为63.33%、治疗组为96.67%, 治疗组疗效优于对照组($P<0.05$); 对照组症状疗效总有效率为60.00%、对照组为93.33%, 治疗组症状疗效优于对照组($P<0.05$); 治疗后两组Kupperman指数评分均明显降低, 且治疗组降低幅度大于对照组($P<0.01$)。

1.4 老年性阴道炎

老年性阴道炎传统治疗法为雌激素加抗生素, 多采用阴道内长期给药, 不仅会导致体内雌激素水平升高, 而且增加乳腺癌和子宫内膜癌的发病率, 并且治愈后极易复发^[17-18]。坤泰胶囊治疗老年性阴道炎不仅可以升高雌二醇, 而且可引起阴道细胞成熟指数右移, 有利于维持老年人正常阴道内环境^[19-20]。李姣等^[21], 南燕等^[22]将坤泰胶囊与甲硝唑联合应用于老年性阴道炎, 对照组单用甲硝唑1粒/

d, 阴道给药, 连用7d停药, 7d为1个疗程, 每个月治疗1个疗程, 连续治疗3个月; 治疗组在对照组治疗的基础上加服坤泰胶囊4粒/次, 3次/d, 连服3个月, 观察两组治疗前后临床疗效、阴道细胞成熟指数及复发率。结果, 联合应用可使患者阴道细胞底层细胞减少, 中、表层及角化细胞增多, 恢复阴道上皮的抵抗力和自洁能力, 明显提高总有效率, 减少复发率, 且无毒副作用。

1.5 骨质疏松

性激素治疗(HT)对缓解绝经相关症状、防治绝经后骨质疏松症有确切疗效^[23]。但因为存在严重的HT副反应, 国内外多采用小剂量、短期应用治疗方案^[24]。王绍海等^[25]研究发现坤泰胶囊虽然不能阻止绝经后骨量的丢失, 但在一定程度上能改善绝经症状。孙建新等^[26]研究发现围手术期应用坤泰胶囊后骨折愈合率明显高于对照组, 术后并发症明显少于对照组($P<0.05$)。坤泰胶囊应用于围绝经骨折妇女, 能明显增加骨折愈合率, 降低术后深静脉血栓形成疗效明显。

2 不孕症

2.1 促排卵, 辅助治疗多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(PCOS)是常见的妇科内分泌疾病, 药物促排卵是治疗PCOS所致不孕症的主要方法^[27-28]。克罗米芬作为目前临床一线促排卵药物, 在其发挥促排卵作用的同时又会抑制子宫内膜生长, 不利胚胎着床; 此外还可减少宫颈黏液分泌, 使其性状黏稠, 阻碍精子上行及精卵结合, 因此并不是理想的治疗药物。宋晖等^[29]将180例PCOS患者随机分为A组(坤泰胶囊2g/次, 3次/d, 连服4周)、B组(月经第3天起 po 克罗米芬50mg/次, 1次/d, 连服5d)和C组(联合用药, 坤泰胶囊+克罗米芬, 用法同前), 每组60例, 记录各组卵泡发育情况、子宫内膜生长状况和宫颈黏液性状。结果显示B组和C组成熟卵泡数、注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)当日血清雌二醇(E2)值及排卵率均高于A组($P<0.05$), B组与C组比较上述差异无统计学意义; 3组子宫内膜厚度差异无统计学意义; A组和C组的子宫内膜形态及宫颈黏液评分优于B组($P<0.05$), A组和C组比较上述差异无统计学意义。因此认为坤泰胶囊与克罗米芬合用能降低其对子宫内膜和宫颈黏液的不利影响。

王国贺^[30]将98例PCOS患者随机分成两组: 观察组(从月经第1天开始服用坤泰胶囊4粒/次,

3次/d,至指导同房日,月经第5天开始服用克罗米芬50 mg/d,连服5 d;对照组(从月经第5天单纯服用克罗米芬50 mg/d,连服5 d),观察两组HCG日子宫内膜厚度、宫颈黏液评分、排卵数、妊娠率。结果显示观察组HCG日子宫内膜厚度、宫颈黏液评分和妊娠率明显优于对照组($P<0.05$),同宋晖等^[29]的研究结果相似。

2.2 改善卵巢储备功能

卵巢储备功能低下包含卵巢皮质内原始卵泡的数量和质量的下降,其临床表现为35岁前出现月经量少、月经稀发、闭经及不孕^[31-32]。有研究表明坤泰胶囊有效成分可刺激已经闭锁的卵泡,促进其发育;提高卵巢中性激素受体的含量,恢复卵巢分泌激素;改善卵巢血供,延长卵巢的生命力^[33]。李巍巍等^[34]研究发现克龄蒙联合坤泰胶囊对卵巢储备功能低下(DOR)促排前进行预处理, E_2 、抗苗勒管激素(AMH)、窦卵泡数、动脉收缩期峰值流速(PSV)水平较治疗前上升($P<0.05$);卵泡刺激素(FSH)、促黄体素(LH)水平较治疗前下降($P<0.05$);卵巢体积较治疗前增加,但差异并没有达到统计学意义。预处理后窦卵泡的储备增加,卵巢局部血供改善,AMH水平明显提高,并且DOR患者FSH水平明显降低。

2.3 提高子宫内膜容受性

子宫内膜容受性是指子宫内膜对胚胎的接受能力,与妊娠率密切相关^[35-36],主要包括子宫内膜厚度、腔上皮、腺上皮及间质的发育状态及子宫内膜的血流状态等方面。南燕等^[37]发现坤泰胶囊可明显增加子宫内膜厚度及子宫内膜A型率,增粗子宫内膜螺旋动脉内径,降低螺旋动脉血流阻力,上述现象表明坤泰胶囊可能是通过改善子宫内膜血流状态,从而使子宫内膜增厚,子宫内膜的容受性得以提高。

3 卵巢早衰

卵巢早衰是女性在40岁之前由于卵巢内卵泡耗竭或医源性损伤等原因导致的卵巢功能衰竭的一种妇科内分泌疾病^[38-39]。74%~90%的卵巢早衰病因尚不明确,故称为特发性卵巢早衰^[40]。陈冬丽^[41]研究提示坤泰胶囊能治疗卵巢功能低下或卵巢早衰,明显改善患者的自觉症状,其总体疗效与激素补充疗法相当,但较激素疗法的副作用小,安全性高。马新想等^[42]研究发现坤泰胶囊与激素补充治疗类似,均能改善卵巢功能低下患者卵巢的内分泌和

血流状态,说明在FSH和LH上升初期,治疗越早效果越理想;而对于卵巢早衰的患者,坤泰胶囊相比激素补充疗法没有明显优势。

徐华^[43]、苏爱芳等^[44]利用坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰,治疗后患者血清FSH值、LH值明显下降,与治疗前相比差异有统计学意义;两组的血清 E_2 值均明显升高,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);并且治疗后患者的心烦易怒、腰膝酸软、潮热汗出和性欲减退等主要症状均可得到明显改善。

4 其他妇产科疾病

4.1 高泌乳素血症

丘小霞等^[45]对比坤泰胶囊与溴隐亭治疗高泌乳素的疗效,观察组20例患者服用坤泰胶囊4粒/次,3次/d,对照组服用溴隐亭从小剂量开始1.25 mg/d,逐渐增加至2.5~7.5 mg/d,血催乳素(PRL)降至正常后减量,均30 d为1疗程,连服3~6个疗程。结果两组有效率相比无显著差异;停药3个月后,观察组血PRL低于对照组($P<0.05$);两组用药时,观察组副作用发生率低于对照组($P<0.01$)。因此认为使用坤泰胶囊治疗高催乳素血症其远期疗效优于溴隐亭,复发率与副作用发生率均低于溴隐亭。

4.2 子宫切除术后卵巢功能下降

吕清媛等^[46]将全子宫切除术的术前未绝经患者给予坤泰胶囊治疗,对照组在术后不使用任何对卵巢功能有影响的药物。结果发现术后2年,治疗组绝经综合征发病率明显低于对照组;但 E_2 水平和阴道健康度评分却均明显高于对照组($P<0.05$),故认为坤泰胶囊可降低卵巢早衰及缓解围绝经期症状,改善子宫切除患者的卵巢功能。叶静婉等^[47]研究发现坤泰胶囊治疗组全子宫切除术后患者的 E_2 升高水平和FSH、LH的降低水平与无药物治疗对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.3 人流术后月经过少

人流术后月经过少者临床主要采取恢复下丘脑-垂体-卵巢轴的内分泌正常调节功能、抗炎、改善子宫内膜血运等措施^[48-50]。林楠等^[51]研究显示坤泰胶囊联合生物反馈电刺激治疗组与采用雌孕激素序贯疗法的对照组总有效率分别为82.8%、65.7%,治疗组临床疗效及在增加患者子宫内膜厚度及在改善宫腔血液循环方面优于对照组($P<0.05$ 、0.01)。

彭美莲等^[52]对50例人工流产后月经减少患

者给予坤泰胶囊治疗, 疗程3个月; 结果50例患者中痊愈26例, 显效15例, 无效9例, 总有效率为82.0%。

5 不良反应

坤泰胶囊使用说明书标注的常见不良反应主要表现为偶见服药后腹胀胃痛, 但临床应用过程中还发现有其他不良反应, 如乳房胀痛、阴道出血等。

5.1 乳房胀痛

李文娟^[11]、张婧^[53]等发现坤泰胶囊的最常见不良反应为乳房胀痛, 但乳腺钼靶检查均未发现异常。与激素替代治疗比较, 坤泰胶囊(2 g/次, 2~3次/d连续服用1年)引起乳房胀痛的程度轻, 引起乳腺病变的几率较低。陈月红^[54]、沈红娟^[55]研究发现坤泰胶囊引起的乳房胀痛可能是由于中药本身的活血作用和轻度升高 E_2 所引起的。

5.2 阴道出血

李文娟^[11]随机对照研究显示 CEE 组出血风险大于坤泰胶囊组(2 g/次, 3次/d, 连续服用1年), 阴道出血风险增加可能与雌激素升高, 内膜突破性出血有关。张婧等^[53]研究发现两组治疗前后子宫内膜厚度相当, 均在正常范围内。动物实验未见有阴道出血, 更年期大鼠给予坤泰胶囊2.5 g/(kg·d)连用3个月对子宫内膜无明显的刺激增生作用^[56]。吕伯中^[57]用坤泰胶囊联合性激素药治疗排卵性功能失调性子宫出血, 认为坤泰胶囊有滋阴凉血及促进血凝的作用, 减少突破性大出血的风险。

5.3 其他不良反应

张凯等^[58]用坤泰胶囊2 g/次、3次/d连续服用3个月治疗卵巢早衰, 可以缓解低雌激素及骨质疏松症状, 而不增加水钠潴留、乳房胀痛等不良事件, 安全性相对较高, 相关毒副作用及过敏反应研究显示血常规、尿常规、肝肾功能、血脂等均未见明显异常改变^[1]。唐柳林等^[59]研究结果显示坤泰胶囊2 g/次、2次/d连续服用3个月可增加绝经早期妇女的身体质量指数(BMI)值, 但对低密度脂蛋白-胆固醇等其他心血管危险因素均无明显影响。

6 结语

临床上治疗更年期综合征的常用方法是激素替代疗法, 此法可以有效缓解临床症状, 提高体内雌激素水平^[60], 但其可能增加乳腺癌、子宫内膜癌及卵巢癌的风险^[61-64], 患者用药依从性较差^[65], 对于有激素替代疗法禁忌症和慎用的患者, 作用温和的中药疗法成为另一种选择^[66-67]。

坤泰胶囊为中成药制剂, 化裁自经方, 全方具有滋阴养血、补精益髓、清热泻火、清心除烦、宁心安神的功效, 可达交通心肾、调节阴阳平衡之目的。坤泰胶囊的药理作用机制可能与熟地、白芍的植物雌激素样作用有关。坤泰胶囊可以提高患者雌二醇水平, 且具有滋阴养血、清虚热、安神除烦的功效, 临床上可单独或联合激素替代疗法用于改善围绝经期综合征临床症状。坤泰胶囊通过改善子宫内膜血流状态, 从而使子宫内膜增厚, 改善子宫内膜的容受性, 为胚胎着床提供良好的内环境, 提高妊娠成功率, 增加不孕症受孕机会。其有利于促进PCOS患者卵泡生长, 提高卵泡质量, 诱导排卵, 与克罗米芬合用能降低其对子宫内膜和宫颈黏液的不利影响, 为中西医结合治疗PCOS提供新思路。坤泰胶囊通过补益肾阴, 增加卵巢血液和营养供应, 达到活化卵巢功能的作用, 故可改善人流术后月经过少及子宫切除术后卵巢功能、纠正高泌乳素血症内分泌紊乱状态。

更为难能可贵的是其胚胎安全性。王玮、龚立等^[68-69]研究显示, 雌鼠平均性周期天数和平均性周期数、交配率、雌动物受孕率以及雌鼠怀孕第0~14天的质量、怀孕雌鼠黄体数、着床数、活胎仔数、吸收胎数、胎窝总质量、卵巢质量、子宫质量、胚胎死亡率等方面的差异在空白对照组、坤泰胶囊低、中、高剂量[2.5、5、10 g/(kg·d)]组间无统计学意义, 上述研究结果提示坤泰胶囊成品粉在10.0 g/kg剂量下对SD雌性大鼠的生育力和早期胚胎发育无不良影响。

坤泰胶囊作用温和, 阴道出血、乳房胀痛等不良事件发生率低, 相对激素替代疗法安全有效, 易为患者接受, 胚胎安全性评价表明坤泰胶囊对SD雌性大鼠无明显生育力和早期胚胎毒性, 为临床应用坤泰胶囊辅助治疗卵巢储备功能不足相关的不孕症提供客观的安全性证据参考, 有一定的推广应用前景, 尤其对于有激素替代疗法禁忌症和慎用的患者有明显优势。

但是, 目前的基础与临床研究也存在不足, 如作为一个复方制剂, 其具体有效成分、作用机制、服用后引起的相关病理生理改变等情况目前尚不清楚, 相关作用靶点等研究较少。其对于卵巢环境及子宫内膜容受性指标的具体影响及干预途径需进一步明确。临床研究需更多多中心、大样本、评价标准更高的临床随机对照试验来做出客观、可信的评

价,从而更好地指导临床用药。

参考文献

- [1] 周华锋. 地屈孕酮联合坤泰胶囊治疗女性更年期综合征的临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(21): 3390-3392.
- [2] 段燕康, 李 芳, 李进东, 等. 坤泰胶囊对更年期雌鼠激素水平及围绝经期综合征的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(6): 432-435.
- [3] 张 杰, 宋 春, 李瑞霞, 等. 和颜泰胶囊改善卵巢功能的临床研究进展 [J]. 中成药, 2014, 36(6): 1337-1339.
- [4] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 364-365.
- [5] 陆亦琼, 汤振宇, 许 薇. 上海市南京东路社区妇女围绝经期症状分析 [J]. 中国临床医学, 2011, 18(2): 209-211.
- [6] Lin H L, Hsiao M C, Liu Y T, *et al.* Perimenopause and incidence of depression in midlife women: a population-based study in Taiwan [J]. *Climacteric*, 2013, 16(3): 381-386.
- [7] Marnocha S K, Bergstrom M, Dempsey L F. The lived experience of perimenopause and menopause [J]. *Contemp Nurse*, 2011, 37(2): 229-240.
- [8] 李木子. 坤泰胶囊对女性子宫切除术后围绝经期症状的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2522-2524.
- [9] 侯亚平. 安神除烦汤治疗失眠临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(11): 68-69.
- [10] 史党民, 孙国珍. 坤泰胶囊治疗女性更年期失眠伴有焦虑及抑郁的临床观察 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3531-3533.
- [11] 李文娟, 许良智, 刘宏伟, 等. 坤泰胶囊与激素替代疗法对绝经早期妇女认知功能及心理状态影响的随机对照临床研究 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(4): 321-327.
- [12] Tierney M C, Moineddin R, Greenblatt E M, *et al.* A randomized double-blind trial of the effects of hormone therapy on delayed verbal recall in older women [J]. *Psychoneuroendocrinol*, 2009, 34(7): 1065-1074.
- [13] 孙国珍, 李 彬, 史党民. 坤泰胶囊联合药学服务治疗绝经期综合征的临床疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(6): 951-953.
- [14] 张 香. 坤泰胶囊改善绝经综合征自主神经失调症状临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14): 103-104.
- [15] Krause M S, Nakajima S T. Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015, 42(1): 163-179.
- [16] 张宇迪, 冯其斌, 陈翠萍. 坤泰胶囊治疗更年期心临床疗效观察 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(3): 48-49.
- [17] 李 莉, 王秀丽. 尼尔雌醇联合奥硝唑栓治疗老年性阴道炎的综合效果观察 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(24): 72-73.
- [18] 庞立芳. 老年性阴道炎的治疗进展 [J]. 临床合理用药, 2012, 5(6A): 141-142.
- [19] 叶静婉, 全 芸. 坤泰胶囊对子宫切除后卵巢功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19(3): 282-283.
- [20] 陈建美, 徐凤秋. 坤泰胶囊治疗绝经期综合征合并子宫肌瘤 40 例临床分析 [J]. 中国药物临床, 2013, 13(4): 511-512.
- [21] 李 姣, 林 洁. 坤泰胶囊合甲硝唑治疗老年性阴道炎 40 例疗效观察 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(7): 78-79.
- [22] 南 燕, 吕 佳, 薛清杰, 等. 坤泰胶囊联合奥硝唑局部应用治疗老年性阴道炎疗效观察 [J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(4): 299-300.
- [23] Palacios S, Currie H, Mikkola T S, *et al.* Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of menopause: A practical guide [J]. *Maturitas*, 2015, 80(4): 435-440.
- [24] North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2006, 13: 340-367.
- [25] 王绍海, 林守清, 金敏娟, 等. 绝经后妇女应用不同性激素治疗方案的效果观察 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(3): 184-188.
- [26] 孙建新, 徐 静. 坤泰胶囊在围绝经期妇女骨折中的应用 [J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(11): 2611.
- [27] Mitra S, Nayak P K, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome [J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2015, 6(1): 40-48.
- [28] Vitek W, Alur S, Hoeger K M. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(3): 605-611.
- [29] 宋 晖, 韩 星, 田国华, 等. 坤泰胶囊对多囊卵巢综合征促排卵临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(32): 5194-5196.
- [30] 王国贺. 坤泰胶囊在多囊卵巢综合征患者促排卵治疗中的辅助疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2014, 30(3): 83-84.
- [31] Liodromiti S, Kelsey T W, Wu O, *et al.* The predictive accuracy of anti-müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(4): 560-570.
- [32] Grzechocinska B, Dabrowski F A, Cyganek A, *et al.* The role of vitamin D in impaired fertility treatment [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2013, 34(8): 756-762.
- [33] 吕清媛, 郑培兰. 坤泰胶囊对绝经前子宫切除患者卵巢功能的影响 [J]. 医药导报, 2010, 29 (6): 716-718.
- [34] 李巍巍, 王婧彦, 安丽红, 等. 克龄蒙联合坤泰胶囊对卵巢储备功能低下性不孕的预处理及促排治疗

- [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(22): 3628-3629.
- [35] Evans-Hoeker E A, Young S L. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease [J]. *Semin Reprod Med*, 2014, 32(5): 392-401.
- [36] Peretz J, Vrooman L, Ricke W A, *et al.* Bisphenol a and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007—2013 [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(8): 775-786.
- [37] 南 燕, 段予新, 李玉洁. 坤泰胶囊对不孕症患者子宫内膜容受性的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(5): 384-385.
- [38] Kovanci E, Schutt A K. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015, 42(1): 153-161.
- [39] Sükür Y E, Kvanl I B, Ozmen B. Ovarian aging and premature ovarian failure [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2014, 15(3): 190-196.
- [40] 覃春容, 姚吉龙, 朱文杰, 等. 特发性卵巢早衰发病相关因素分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(2): 135.
- [41] 陈冬丽. 坤泰胶囊治疗卵巢储备功能低下及卵巢早衰的临床观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [42] 马新想, 张富青. 坤泰胶囊在卵巢早衰患者中的临床应用分析 [J]. 中国医学工程, 2012, 20(12): 68-69.
- [43] 徐 华. 坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰临床分析 [J]. 中国初级卫生保健, 2010, 24(9): 69-70.
- [44] 苏爱芳, 南 燕. 坤泰胶囊治疗特发性卵巢早衰疗效观察 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(5): 79-80.
- [45] 丘小霞, 董林红, 蒋秋燕, 等. 坤泰胶囊治疗高催乳素血症的临床观察 [J]. 中医药信息, 2010, 27(4): 67.
- [46] 吕清媛, 郑培兰. 坤泰胶囊对绝经前子宫切除患者卵巢功能的影响 [J]. 医药导报, 2010, 29(6): 716-718.
- [47] 叶静婉, 全 芸. 坤泰胶囊对子宫切除后卵巢功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19(3): 282-283.
- [48] 李 林, 韦彩素. 人工流产后月经过少或闭经的中西医研究进展 [J]. 广西中医学院学报, 2011, 14(4): 66-68.
- [49] 张红媛, 朱付凡. 月经过少 103 例临床分析 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(5): 828-830.
- [50] 盛磊磊, 陈 霞. 人流术后月经过少的中医药研究进展 [J]. 中医药导报, 2013, 19(1): 97-99.
- [51] 林 楠, 钟 苑. 泰胶囊联合生物反馈电刺激治疗人工流产后月经减少临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(7): 75-76.
- [52] 彭美莲, 吕 雯, 刘 玮, 等. 坤泰胶囊治疗人工流产后月经减少临床分析 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(5): 81.
- [53] 张 婧, 龚莉莉, 张绍芬, 等. 坤泰胶囊对绝经早期妇女生活质量及乳房胀痛、阴道流血的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(11): 972-976.
- [54] 陈月红. 坤泰胶囊用于治疗绝经综合征的临床体会 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(29): 113-114.
- [55] 沈红娟. 坤泰胶囊治疗绝经综合征 86 例临床观察 [J]. 医学信息, 2011, 24(9): 6091-6092.
- [56] 张绍芬, 刘 畅, 谢 倩, 等. 更年宁心胶囊对更年期大鼠卵巢及子宫内膜组织形态的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(9): 648-651.
- [57] 吕伯中. 坤泰胶囊联合性激素药治疗排卵性功能失调性子宫出血 [J]. 河北医药, 2012, 34(22): 3497-3498.
- [58] 张 凯, 苏 禹, 郭华娟. 坤泰胶囊治疗卵巢早衰的临床观察 [J]. 中国优生优育, 2013, 19(4): 298-299.
- [59] 唐柳林, 许良智, 刘宏伟, 等. 中成药坤泰与倍美力对绝经早期妇女绝经后症状和心血管危险因素的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2010, 41(2): 366-369.
- [60] Ortmann O, Doren M, Windler E. Hormone therapy in perimenopause and postmenopause (HT) Interdisciplinary S3 Guideline, Association of the Scientific Medical Societies in Germany AWMF015/062-shortversion [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284(2): 343-355.
- [61] Worsley R, Davis S R, Gavrilidis E, *et al.* Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause [J]. *Maturitas*, 2012, 73(2): 127-133.
- [62] Chlebowski R T, Manson J E, Anderson G L, *et al.* Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the women's health initiative observational study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 526-535.
- [63] Chlebowski R T, Anderson G L. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104: 517-527.
- [64] 李 丽, 魏彦平, 乔友林, 等. 围绝经妇女激素替代治疗与妇科肿瘤关系的回顾分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(11): 849-852.
- [65] Andres S A, Bumpus S B, Wittliff J L. Assessment of phytoestrogen and mycoestrogen recognition by recombinant human estrogen receptor using ligand titration arrays [J]. *Phytochem Anal*, 2013, 24(4): 357-366.
- [66] Xu L W, Jia M, Salchow R, *et al.* Efficacy and side effects of Chinese herbal medicine for menopausal symptoms: A critical review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 568106.
- [67] Dobos G, Tao I. The model of western integrative medicine: the role of Chinese medicine [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(9): 643-651.
- [68] 王 玮, 张 云, 刘 昆, 等. 坤泰胶囊对SD大鼠生育力和早期胚胎毒性的研究 [J]. 2012, 34(10): 1869-1873.
- [69] 龚 立, 刘 昆, 张 云, 等. 坤泰胶囊对大鼠胚胎和胎仔的发育毒性研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(5): 337-342.