

六味地黄丸治疗围绝经期综合征的临床研究进展

岳晨¹, 肖学风^{2*}, 秦文杰^{1*}

1. 北京振东光明药物研究院有限公司, 北京 100085

2. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

摘要: 围绝经期综合征是女性绝经前后的常见疾病, 临床研究发现六味地黄丸治疗该病具有较好的疗效。经典名方六味地黄丸由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓6味中药组方, 可有效改善患者的血管舒缩、情绪失常、睡眠障碍、脂代谢紊乱、骨质流失等症状, 其药效机制可能在于调节患者的雌激素水平, 进而改善患者全身症状。综述六味地黄丸治疗围绝经期综合征的临床研究进展, 以期为后续临床和实验研究提供参考。

关键词: 六味地黄丸; 围绝经期综合征; 血管舒缩; 睡眠障碍; 脂代谢紊乱; 骨质流失

中图分类号: R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 04-0804-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.026

Research advances in clinical effect of Liuwei Dihuang Pill in treatment of menopausal syndrome

YUE Chen¹, XIAO Xuefeng², QIN Wenjie¹

1. Beijing Zhendong Guangming Pharmaceutical Research Institute, Beijing 100085, China

2. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Menopausal syndrome is a common disease of women, that occur during the perimenopausal and early postmenopausal period. Liuwei Dihuang Pill has been found to have obvious therapeutic effects on the disease. This classic formula is composed of six traditional Chinese herbs, including *Rehmanniae Radix Praeparata*, *Corni Fructus*, *Dioscoreae Rhizoma*, *Alismatis Rhizoma*, *Moutan Cortex*, *Poria*, which improves body composition in patients with menopausal syndrome, including vasomotor symptoms, mood disturbances, interrupted sleeping patterns, lipid metabolism disorders, bone loss, genitourinary symptoms and others. Its mechanism may lie in regulating the estrogen of patients, thereby improving the systemic symptoms of patients, hoping to provide directions and references for future research.

Key words: Liuwei Dihuang Pill; menopausal syndrome; vasomotor symptoms; interrupted sleeping patterns; lipid metabolism disorders; bone loss

围绝经期综合征(menopausal syndrome, MPS)也称为“更年期综合征”,约80%女性在进入围绝经期后会出现不同程度的临床症状^[1-2],包括血管舒缩症状(潮热盗汗)、月经不调、心悸失眠、情绪不稳定(焦虑不安、激动易怒、抑郁)、阴道干燥、头痛头晕、精力不足和注意力不集中等^[3]。研究发现该病的病理机制主要在于患者卵巢功能衰退,雌激素水平失调,引起全身症状^[4]。目前西医主要采用激素

替代疗法,虽能快速有效地改善临床症状,但长期使用会增加罹患乳腺癌、子宫内膜癌和阴道出血等风险^[5]。

中医理论认为围绝经期综合征属“绝经前后诸症”范畴,女性一生经历经、孕、产、乳等生理过程,不断耗伤精血,阴血常有偏亏,故在围绝经期易出现肾中精气衰微之象,因此该病的病机当以肾虚为主,进而引起肝、脾、心等多脏腑功能紊乱的综合病

收稿日期: 2021-11-28

基金项目: 国家科技重大专项资助项目(2018ZX09737-019);天津市自然科学基金重点项目(20JCZDJC00010);释药技术与药代动力学国家重点实验室(天津药物研究院)开发课题资助项目(010162001)

第一作者: 岳晨(1993-),女,硕士,主要从事方剂和中药学研究。E-mail:yuechen2025425@163.com

*共同通信作者: 肖学风,教授,研究方向为中药新药研制、中药药理学。E-mail:kail219@163.com;

秦文杰,博士,研究员,研究方向为中药新药开发、已上市药品深度研究及二次开发。E-mail:604928225@qq.com

变^[6]。从中医临床研究来看,肝肾阴虚证是围绝经期综合征最为常见的证型,治疗应当以补阴为主^[7]。

经典名方六味地黄丸首载于北宋钱乙的《小儿药证直诀》,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓6味中药组方,是补阴方药之祖,以滋阴补肾见长,对肾阴不足所致诸证均有良好疗效^[8]。临床研究发现六味地黄丸对围绝经期综合征的治疗作用明显^[9]。现就六味地黄丸治疗围绝经期综合征的临床研究进展进行综述,分以期为后续的临床合理应用和新药研发提供参考。

1 对血管舒缩症状的改善作用

血管舒缩症状(vasomotor symptoms)是围绝经期综合征的常见症状,约85%女性在围绝经期会由于血管舒缩症状导致不同程度的潮热,是该病治疗中最常用的疗效指标^[10]。血管舒缩症状是由于雌激素水平降低,引起下丘脑中的5-羟色胺(5-HT)降低,去甲肾上腺素(NE)升高,进而使体温调节中枢调定区域变窄,导致产热和散热的过程频繁发作^[11]。血管舒缩症状通常表现为面部、颈部和上胸部突发强烈热感,随后出现皮肤的出汗、潮红和寒战,随着外周血管扩张和出汗,心率每分钟增加7~15次,可伴有心悸、焦虑、烦躁、恐慌等,发作频率和持续时间因人而异,潮热以夜间发作严重和频繁,可能加重睡眠障碍和对情绪、精神状态的影响^[12-13]。

张枏等^[14]将98例围绝经期综合征患者随机分为治疗组(56例)与对照组(42例),治疗组口服逍遥丸合六味地黄丸每天各240 mg,对照组口服结合雌激素片每天0.625 mg,两组均连续治疗3个月。根据更年期Kupperman症状评分量表进行评估,治疗组潮热出汗评分显著下降($P<0.05$),疗效优于对照组($P<0.05$),失眠、情绪激动等症状也均有不同程度改善。

周京晶等^[15]选取120例女性更年期综合征患者,随机分为对照组与试验组(各60例);对照组口服六味地黄丸浓缩丸每次8丸,每天3次,试验组在对照组基础上联合结合雌激素片口服每天0.625 mg,服药28 d,在第19~28天口服醋酸甲羟孕酮片,每天4 mg,治疗3个疗程,共服药84 d。治疗后,两组患者潮热出汗症状评分及总评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),且试验组优于对照组($P<0.05$)。

上述结果提示六味地黄丸(汤)能够改善围绝经期综合征血管舒缩引起的潮热、心悸及失眠症状。

2 对情绪和睡眠的改善作用

围绝经期综合征患者雌激素水平降低对脑内

调节情绪的5-HT等神经递质分泌产生影响,出现不良情绪甚至抑郁;同时也有许多学者认为是睡眠中断导致抑郁焦虑症状的“多米诺骨牌理论”,即由于潮热、反复睡眠中断、睡眠剥夺损害情绪,进而出现抑郁、焦虑症状^[16-17]。围绝经期综合征的情绪和睡眠障碍会极大地影响患者的生活质量,增加其患抑郁症的风险^[18]。

汪伶^[19]收治100例围绝经期综合征患者,均存在不同程度的抑郁、焦虑症状,将其随机分为观察组与对照组,每组50例。对照组口服谷维素片每次10~20 mg、每天3次,氯氮草片每次10 mg、每天3次;观察组口服六味地黄丸每次8丸、每天3次,加味逍遥丸每次6 g、每天2次,2组均治疗3个月。结果发现六味地黄丸联合加味逍遥丸患者治疗后促卵泡生成激素(FSH)和促黄体生成素(LH)水平明显降低,雌二醇(E_2)水平升高,且激素改善水平优于对照组($P<0.05$);对中医证候积分进行比较,观察组心烦气躁、激动易怒等抑郁、焦虑症状明显缓解,疗效积分较治疗前显著降低($P<0.05$),缓解效果显著优于对照组($P<0.05$)。

黄健^[20]将70例围绝经期综合征患者随机分为治疗组和对照组(各35例),治疗组给予六味地黄丸合甘麦大枣汤每天1剂,分2次口服;对照组口服尼尔雌醇每次1 mg、每周1次,用药第3个月经周期的第16天开始口服安宫黄体酮每次4 mg、每天2次,连续14 d,治疗3个月。治疗后发现两组患者血清FSH、LH水平均显著降低($P<0.01$), E_2 含量均显著升高($P<0.01$)。两组患者的潮热出汗、抑郁焦虑均明显减轻($P<0.01$),治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。

有临床研究^[15]选取围绝经期综合征患者120例随机分组,对照组(60例)口服六味地黄丸每次8丸,每天3次;试验组(60例)在对照组基础上加服结合雌激素片每天0.625 mg、服用28 d,在第19~28天加服醋酸甲羟孕酮片、每天4 mg,共治疗3个疗程84 d。根据Kupperman评分结果分析,单用六味地黄丸可明显改善围绝经期患者失眠、焦躁、忧郁症状($P<0.05$),但与结合雌激素片联合使用效果更佳。

上述研究结果提示六味地黄丸可能通过调节围绝经期综合征患者的雌激素水平,改善患者的情绪及睡眠问题。

3 对脂代谢紊乱的改善作用

研究发现,雌激素可通过细胞外信号调节激酶

1/2(eERK1/2)和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)等信号通路调节肝脏脂代谢^[21-22]。围绝经期综合征患者雌激素水平降低,会引起脂代谢紊乱,影响机体脂肪质量、非脂肪质量、脂肪酸代谢和能量代谢等各个方面^[23]。这一过程可能导致肥胖,进而增加心血管疾病的风险^[24]。

黄丽娜等^[24]选取围绝经期综合征患者93例,随机分为对照组(46例)和研究组(47例),在对症治疗基础上,对照组给予激素替代疗法,口服戊酸雌二醇片每次1 mg、每天1次、连服21 d,并从连续治疗的第12天起加服地屈孕酮片每次10 mg、每天1次,服药10 d、停药7 d;研究组在激素替代疗法基础上联合六味地黄丸每次8丸、每天2次;两组均以28 d为1疗程,连续治疗3疗程共84 d。结果显示,治疗后研究组患者FSH、LH水平降低, E₂水平升高($P < 0.05$);且治疗后患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平升高,效果优于对照组(均 $P < 0.05$)。

徐小敏等^[25]选取围绝经期综合征患者随机分为化学药组(86例)、中药组(58例),化学药组采用17-β-雌二醇地屈孕酮片口服、每天1片;中药组采用六味地黄丸合四逆散颗粒口服、每天1剂、分2次服;2组均治疗3个月。结果发现两组患者E₂水平均显著升高,FSH、LH均显著下降($P < 0.05$);中药组患者LDL、TC水平较化学药组显著下降($P < 0.05$)。

上述研究提示,六味地黄丸治疗对调节围绝经期综合征患者的脂代谢具有明显作用。

4 对骨质流失的改善作用

在临床上,骨质疏松症是绝经后女性的常见病^[26]。围绝经期综合征患者由于体内雌激素水平降低,雌激素通过核转录因子-κB(NF-κB)受体激活配体(RANKL)/NF-κB受体激活剂(RANK)/骨保护素(OPG)、Wnt/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)和轴突导向蛋白3A(Sema3A)/神经纤毛蛋白-1(Nrp-1)等信号通路对骨代谢的调节作用减弱,造成骨形成减缓、骨质吸收增强,骨代谢处于负平衡状态,导致骨量减少,骨密度降低,最终可引发骨质疏松症^[27-28]。

腰椎L2~L4骨密度能较好地反映患者骨量丢失状况^[29]。临床研究发现^[24]围绝经期综合征患者93例,随机分为对照组(46例)和研究组(47例),所有患者均口服牡蛎碳酸钙咀嚼片(每片50 mg)每次3片、每天3次,骨化三醇胶丸每次0.25 μg、每天3次,谷维素每次20 mg、每天3次,均治疗1个月;在

此基础上,对照组口服戊酸雌二醇片每次1 mg、每天1次、连续口服21 d,第12天起加服地屈孕酮片每次10 mg、每天1次、口服10 d;研究组在激素替代疗法基础上联合六味地黄丸每次8丸、每天2次;28 d为1疗程,2组均治疗84 d。结果显示2组患者腰椎L2~L4骨密度均较治疗前升高,研究组升高效果优于对照组(均 $P < 0.05$)。

陈玉兰等^[30]将绝经后骨质疏松症患者随机分为化学药组(60例),中西医结合组(98例)。化学药组采取尼尔雌醇片每次2 mg、每2周服1次,同时联用安宫黄体酮片口服每次2 mg、每天3次;中西医结合组在化学药组基础上加服六味地黄丸每次1丸、每天2次,珍牡胶囊每次1粒、每天3次;3个月为1疗程,共治疗3个疗程。化学药组用药4周后部分患者疼痛开始缓解,总有效率为58.33%。中西医结合组多数患者在2~3周内疼痛缓解,部分患者4~5周后疼痛明显改善,总有效率为96.94%,疗效优于化学药组(均 $P < 0.05$)。在用药的第3、6、9个月检测发现中西医结合组患者骨密度均较前增加,环比增加值分别为5.69%、6.00%和5.86%;3个疗程治疗结束后,患者骨密度增加了18.60%,显著优于化学药组($P < 0.01$)。

上述研究表明六味地黄丸对围绝经期综合征患者由于雌激素降低引起的骨质流失有较好的改善效果。

5 对其他症状的改善作用

围绝经期综合征由于雌激素水平降低,生殖器解剖结构随之发生多种变化,引起阴道及泌尿系统的症状。阴道变窄和干燥会导致性交疼痛或性交出血;也可能导致泌尿系统症状包括复发性尿路感染、尿急和脱垂等;约50%的围绝经期综合征女性会出现该类症状^[31]。王秀莲等^[32]在对更年期非感染性尿道综合征58例的治疗中采用六味地黄汤内服配合乙烯雌酚外用的方法治疗,六味地黄汤随症加减、每天1剂、分2次服,乙烯雌酚0.5 mg阴道给药、每天1次,治疗1周能够很快消除尿道及膀胱下段的不适感、减轻尿频、尿急等症状($P < 0.05$)。

围绝经期综合征可能会出现乳房胀痛、阴道不规则出血等症状。钟冬芳等^[33]研究中纳入180例肝肾阴虚型围绝经期综合征患者,随机分为对照组和研究组各90例。对照组患者口服戊酸雌二醇片、每次1 mg、每天1次,于治疗第12天增加口服醋酸甲羟孕酮片、每次4 mg、每天1次,于治疗21 d停药,停药7 d后继续服药,持续治疗3个月经周期。研究组

口服加味逍遥丸,每次6g,每天2次,口服六味地黄丸每次6g,每天2次,经期停药;共治疗3个月经周期。治疗后2组血清FSH和LH水平均较治疗前下降, E_2 水平均较治疗前升高(均 $P<0.01$);研究组乳房胀痛、阴道不规则出血的发生率低于对照组($P<0.05$)。该研究结果提示中医、西医的治疗都能够有效地改善围绝经期综合征患者的卵巢功能和内分泌功能,缓解临床症状。但相较激素替代疗法,六味地黄丸联合加味逍遥丸可有效降低乳房胀痛、阴道不规则出血的发生率。

6 结语

中医认为围绝经期综合征是绝经前后女性肾气渐衰,天癸将竭,水不涵木,继而肝肾阴虚,由此引发烘热汗出、心神不宁、情绪不稳等一系列症状^[34],因此治法宜滋阴补肾益肝为主。六味地黄丸由熟地、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓组方^[35],熟地为君,主入肾经,滋阴补肾、填精益髓;山茱萸主入肝经,滋补肝肾;山药入脾经,健脾补虚、涩精固肾,同为臣药;泽泻利湿泄浊,防熟地滋腻;丹皮清泄相火,制茱萸性温;茯苓渗湿利水健脾,既助泽泻以泄肾浊,又助山药健运脾胃;共为佐药^[36]。全方共奏滋肾益肝、清泄虚热的功效,紧扣围绝经期综合征病机,能够有效缓解围绝经期综合征患者的症状。药理研究发现,六味地黄丸对雌激素及其相关受体均具有调节作用,可以改善由于雌激素水平失调引起的血管舒缩障碍、睡眠情绪失调、脂代谢紊乱及骨质疏松等疾病^[37-38]。

围绝经期综合征患者的主要病理变化在于组织器官退行性改变引起的雌激素降低。一方面雌激素水平降低引起5-HT降低,NE升高,使体温调节异常,出现潮热盗汗的血管舒缩症状,同时引发患者烦躁易怒、失眠多梦等症状^[39]。另一方面,雌激素水平降低后,与肝脏、骨骼相关通路的受体结合减弱,引起脂代谢紊乱和骨质流失^[23, 28]。

六味地黄丸能够有效缓解围绝经期综合征患者的全身症状,且血管舒缩、情绪睡眠、脂代谢、骨质流失等全身症状均与雌激素降低有关,因此推测六味地黄丸治疗围绝经期综合征的主要靶点是对患者雌激素水平的调节。同时对六味地黄丸的用药规律分析发现,一方面临床上六味地黄丸常与逍遥丸合用,调节雌激素水平,对潮热盗汗、情志不调有明显的改善作用;另一方面六味地黄丸常与激素替代疗法合用,可以增加治疗有效率,快速缓解症状。

上述研究表明,六味地黄丸治疗围绝经期综合征疗效显著,相较于单纯西药激素补充疗法,六味地黄丸副作用小、安全性高、价廉效优,充分体现出中药治疗的优势。同时,目前对六味地黄丸治疗围绝经期综合征的临床研究尚存在一些问题,在试验设计方面需要制定比较合理的患者诊断与入组标准;治疗组仅用六味地黄丸,联合其他中成药难以说明六味地黄丸的功效;部分研究中对患者的随访时间较短,缺少对六味地黄丸疗效的远期评估;缺乏全面系统的药效机制分析,其治疗围绝经期综合征的效应成分也有待筛选。在未来的临床研究中,需要开展多中心、大样本、随机双盲、安慰剂对照的高质量临床试验;需要选择更加全面、量化的观察指标,以阐明六味地黄丸的作用机制及效应成分,为临床治疗围绝经期综合征提供更有力的证据,为研发改善围绝经期综合征新药提供思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李力,任婕,杜彩凤,等. 更年期综合征中医证候及证候要素分布特点的文献分析[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(3): 194-197.
Li L, Ren J, Du C F, et al. Literature analyses on distribution characteristics of TCM syndromes and syndrome [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2008, 23 (3): 194-197.
- [2] Wang Y P, Yu Q. The treatment of menopausal symptoms by traditional Chinese medicine in Asian countries [J]. Climacteric, 2021, 24(1): 64-67.
- [3] Avis N E, Brockwell S, Colvin A, et al. A universal menopausal syndrome [J]. Am J Med, 2005, 118(12B): 37-46.
- [4] Potter B, Schrage S, Dalby J, et al. Menopause [J]. Prim Care, 2018, 45(4): 625-641.
- [5] Rossouw J E, Anderson G L, Prentice R L, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial [J]. JAMA, 2002, 288(3): 321-333.
- [6] 杨敏,李灿东,李红,等. 围绝经期综合征中医证素与性激素水平的相关研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27 (2): 366-368.
Yang M, Li C D, Li H, et al. Correlational study on TCM syndrome elements and sex hormones in perimenopausal syndrome [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27 (2): 366-368.
- [7] 肖微,周俊,章文春. 六味地黄方制剂治疗更年期综

- 合征疗效的Meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 222-228.
- Xiao W, Zhou J, Zhang W C. Meta-analysis of Liuwei Dihuang Prescription in treatment of menopausal syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(4): 222-228.
- [8] 张廷明, 赵民生, 曹秀虹. 六味地黄丸的药理作用与临床应用[J]. 医药导报, 2005, 24(11): 1035-1037.
- Zhang T M, Zhao M S, Cao X H. Pharmacological effects and clinical application of Liuwei Dihuang Pills [J]. Herald Med, 2005, 24(11): 1035-1037.
- [9] 刘妍, 王蕾. 六味地黄及金匱肾气方的现代药理研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(11): 996-998.
- Liu Y, Wang L. Pharmacological research progress of Liuwei Dihuang and Jinkui Shenqi Fang [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2008, 23(11): 996-998.
- [10] Bansal R, Aggarwal N. Menopausal hot flashes: A concise review [J]. J Midlife Health, 2019, 10(1): 6-13.
- [11] 孙宇, 白文佩. 更年期潮热的外周血管运动和中枢机制[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(4): 466-468.
- Sun Y, Bai W P. Mechanism of peripheral vascular motion and central in hot flushes of menopause [J]. J Int Obstetr Gynecol, 2014, 41(4): 466-468.
- [12] Santoro N, Epperson C N, Mathews S B, et al. Menopausal symptoms and their management [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015, 44(3): 497-515.
- [13] 孙艳荣, 杨齐岳, 李瑶, 等. 更年期潮热的单胺类神经递质学说[J]. 解剖学报, 2019, 50(6): 857-860.
- Sun Y R, Yang Q Y, Li Y, et al. Monoamine neurotransmitter theories of menopausal hot flashes [J]. Acta Anatom Sin, 2019, 50(6): 857-860.
- [14] 张枏, 何学斌, 张小凤. 逍遥丸合六味地黄丸治疗围绝经期综合征56例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 195-197.
- Zhang Z, He X B, Zhang X F. 56 cases of perimenopausal syndrome treated with Xiaoyao Pill and Liuwei Dihuang Pill [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2010, 16(7): 195-197.
- [15] 周京晶, 高薇炜, 董玉琼, 等. 激素替代疗法联合六味地黄丸对女性更年期综合征患者血清雌二醇、催乳素水平及临床疗效影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 32(32): 6302-6302.
- Zhou J J, Gao W W, Dong Y Q, et al. Effects of hormone replacement therapy combined with Liuwei Dihuang Pills on the serum estradiol, prolactin levels and clinical efficacy of patients with menopausal syndrome [J]. Progr Mod Biomed, 2016, 32(32): 6302-6302.
- [16] Morrison M F, Kallan M J, Ten Have T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: A randomized, controlled trial [J]. Biol Psych, 2004, 55(4): 406-412.
- [17] Joffe H, Petrillo L F, Koukopoulos A, et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): E1044-1054.
- [18] Lindberg M K, Weihua Z, Andersson N, et al. Estrogen receptor specificity for the effects of estrogen in ovariectomized mice [J]. J Endocrinol, 2002, 174(2): 167-178.
- [19] 汪伶. 六味地黄丸联合加味逍遥丸治疗更年期综合征临床疗效观察[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2019, 36(6): 123-124.
- Wang L. Clinical observation of Liuwei Dihuang Pill combined with Jiawei Xiaoyao Pill in the treatment of menopausal syndrome [J]. Chin Med J Meta Ind, 2019, 36(6): 123-124.
- [20] 黄健. 六味地黄丸合甘麦大枣汤对35例围绝经期综合征患者生殖内分泌功能的调节[J]. 福建中医药, 2008, 39(5): 1-2.
- Huang J. Effects of Liuwei Dihuang Pills and Ganmai Dazao Decoction on reproductive endocrine function in 35 patients with perimenopausal syndrome [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2008, 39(5): 1-2.
- [21] Palmisano B T, Zhu L, Stafford J M, et al. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1043: 227-256.
- [22] Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: Convergence of genomic and nongenomic actions on target genes [J]. Mol Endocrinol, 2005, 19(4): 833-842.
- [23] Ko S H, Kim H S. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women [J]. Nutrients, 2020, 12(1): 202.
- [24] 黄丽娜, 舒仪琼, 方朝晖, 等. 六味地黄丸联合小剂量雌孕激素替代疗法对围绝经期综合征患者性激素、骨密度和血脂的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3120-3124.
- Huang L N, Shu Y Q, Fang Z H, et al. Effects of Liuwei Dihuang Pill combined with low-dose estrogen and progesterone replacement therapy on sex hormone, bone mineral density and blood lipid in patients with perimenopausal syndrome [J]. Progr Mod Biomed, 2021, 21(16): 3120-3124.
- [25] 徐小敏, 许玲莉, 王静, 等. 六味地黄丸合四逆散颗粒联合芬吗通治疗围绝经期综合征82例[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(8): 582-583.
- Xu X M, Xu L L, Wang J, et al. 82 Cases of perimenopause syndrome treated by Liuwei Dihuang Pill

- and Sini San Granules combined with femoston [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2020, 55(8): 582-5833.
- [26] Li L, Wang Z. Ovarian aging and osteoporosis [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1086: 199-215.
- [27] 陈天宁, 邵进, 杨铁毅. 绝经后骨质疏松症发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(13): 2540-2545, 2551. Chen T Y, Shao J, Yang T Y. Research progress in pathogenesis of postmenopausal osteoporosis [J]. Med Recapit, 2021, 27(13): 2540-2545, 2551.
- [28] 周雪娟, 夏颖, 赵岩岩, 等. 雌二醇显著上调骨质疏松大鼠成骨细胞内抗氧化酶的表达 [J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(4): 402-408. Zhou X J, Xia Y, Zhao Y Y, et al. Estradiol significantly increases the expression of antioxidant enzymes in osteoporotic rats and osteoblasts *in vitro* [J]. J South Med Univ, 2018, 38(4): 402-408.
- [29] Gao L, Zhang L, Qi H, et al. Middle-aged female depression in perimenopausal period and square dance intervention [J]. Psych Danub, 2016, 28(4): 372-378.
- [30] 陈玉兰, 牛占和, 牛占山. 中西医结合治疗绝经后妇女原发性骨质疏松症98例 [J]. 中国骨质疏松杂志, 1999, 5(2): 44-45. Chen Y L, Niu Z H, Niu Z S, et al. 98 cases of primary osteoporosis in postmenopausal women treated with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. Chin J Osteoporosis, 1999, 5(2): 44-45.
- [31] Oge T, Hassa H, Aydin Y, et al. The relationship between urogenital symptoms and climacteric complaints [J]. Climacteric, 2013, 16(6): 646-652.
- [32] 王秀莲, 孙忍乐. 中西医结合治疗更年期非感染性尿道综合征58例 [J]. 陕西中医, 2004(5): 405-406. Wang X L, Sun R L. 58 Cases of menopause non-infectious urethral syndrome treated by integrated traditional Chinese and western medicine [J]. Shaanxi J Traditi Chin Med, 2004(5): 405-406.
- [33] 钟冬芳. 六味地黄丸联合加味逍遥丸治疗围绝经期综合征临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(6): 79-83. Zhong D F. Clinical study on Liuwei Dihuang Pill combined with Jiawei Xiaoyao Pill in the treatment of perimenopausal syndrome [J]. J New Chin Med, 2019, 51(6): 79-83.
- [34] 王联庆, 江莉, 张锐. 调肝益肾法治疗更年期综合征 [J]. 陕西中医, 2011, 32(3): 308-309. Wang L Q, Jiang L, Zhang R. Treatment of climacteric syndrome by regulating liver and tonifying kidney [J]. Shaanxi J Traditi Chin Med, 2011, 32(3): 308-309.
- [35] 叶英响, 陈焯, 翁夏蒙, 等. 不同类型六味地黄丸的物质组释放动力学特征及其可视化表征 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4425-4431. Ye Y X, Chen Y, Weng X M, et al. Characteristics of materiomere release kinetics and visual evaluation of different types of Liuwei Dihuang Pills [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(21): 4425-4431.
- [36] 李慧平, 年莉. 六味地黄丸组方机理新解 [J]. 河南中医, 2013, 33(4): 594-595. Li H P, Nian L. A new explanation of the formulation mechanism of Liuwei Dihuang Pills [J]. Henan Tradit Chin Med, 2013, 33(4): 594-595.
- [37] 吴昆仑, 吴眉. 六味地黄丸(汤)药理研究及临床应用新进展 [J]. 中成药, 2005, 27(11): 1379-1382. Wu K L, Wu M. New progress in pharmacological research and clinical application of Liuwei Dihuang Pill (Tang) [J]. Chin Tradit Patent Med, 2005, 27(11): 1379-1382.
- [38] 王雷, 李盛华. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症作用机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(7): 1042-1049. Wang L, Li S H. Analysis of the mechanism of Liuwei Dihuang Pills in the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Chin J Osteoporosis, 2021, 27(7): 1042-1049.
- [39] Wise D D, Felker A, Stahl SM, et al. Tailoring treatment of depression for women across the reproductive lifecycle: The importance of pregnancy, vasomotor symptoms, and other estrogen-related events in psychopharmacology [J]. CNS Spectrums, 2008, 13(8): 647-662.

[责任编辑 李红珠]