

左归丸联合逍遥丸治疗肝肾阴虚型围绝经期综合征临床研究

王莉莉^{1,2}

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 宁波市海曙区中医医院, 浙江 宁波 315000

[摘要] 目的: 观察左归丸联合逍遥丸治疗肝肾阴虚型围绝经期综合征(MPS)患者的效果。方法: 纳入130例肝肾阴虚型MPS患者, 按照随机数字表法分为对照组和研究组各65例。对照组予芬吗通片治疗, 研究组予左归丸联合逍遥丸治疗, 2组均持续治疗84d。治疗前后检测生殖激素[促卵泡生成素(FSH)、雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)、孕酮(P)], 比较2组临床疗效, 观察治疗期间药物不良反应的发生情况。结果: 治疗后, 研究组临床疗效总有效率高于对照组($P < 0.05$)。2组血清FSH、LH及T含量均较治疗前下降($P < 0.05$), E₂及P含量均较治疗前升高($P < 0.05$)。研究组血清FSH、LH及T含量均低于对照组, E₂及P含量均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组药物不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论: 左归丸联合逍遥丸可有效缓解肝肾阴虚型MPS患者的临床症状, 提高卵巢储备功能, 调节生殖激素分泌水平, 减少药物不良反应的发生风险, 提高治疗安全性。

[关键词] 围绝经期综合征; 肝肾阴虚证; 左归丸; 逍遥丸; 生殖激素

[中图分类号] R711.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 10-0011-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.10.003

Clinical Study on Zuogui Pills Combined with Xiaoyao Pills in Treating Menopausal Syndrome of Liver-Kidney Yin Deficiency Type

WANG Lili

Abstract: **Objective:** To observe the effect of the therapy of Zuogui Pills combined with Xiaoyao Pills on the treatment of menopausal syndrome (MPS) of liver-kidney yin deficiency type. **Methods:** A total of 130 MPS patients of liver-kidney yin deficiency type were included and divided into the control group and the study group according to random number table method, with 65 patients in each group. The control group was given Femoston Tablets, and the study group was additionally treated with Zuogui Pills combined with Xiaoyao Pills. Both groups were treated for 84 days. The reproductive hormones, including follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E₂), luteinizing hormone (LH), testosterone (T), prolactin (PRL) and progesterone (P), were detected before and after treatment; the clinical effects in the two groups were compared and the incidence of adverse medicinal reactions during treatment was observed. **Results:** After treatment, the total effective rate in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The contents of serum FSH, LH and T in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the contents of E₂ and P were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). The contents of serum FSH, LH and T in the study group were lower than those in the control group, and the contents of E₂ and P were higher than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse medicinal reactions in the study group was

[收稿日期] 2022-08-15

[修回日期] 2023-04-20

[作者简介] 王莉莉 (1986-), 女, 主治中医师, E-mail: 1449327589@qq.com。

lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Zuogui Pills combined with Xiaoyao Pills can effectively relieve the clinical symptoms of MPS patients of liver–kidney yin deficiency type, improve ovarian reserve function, regulate reproductive hormone secretion levels, reduce the risk of adverse medicinal reactions and improve the safety of treatment.

Keywords: Menopausal syndrome; Liver–kidney yin deficiency syndrome; Zuogui Pills; Xiaoyao Pills; Reproductive hormones

围绝经期综合征(MPS)是女性绝经前后出现的一组包括生理和心理层面的症候群,好发于45~55岁女性人群。生理层面的相关临床症状包括潮热、盗汗、睡眠障碍、疲倦、心律失常、排尿困难和尿频尿急等,心理层面的相关临床症状包括心烦易怒、情绪激动、焦虑、抑郁、紧张等。对女性的身心健康及生活质量均造成不同程度的不利影响。雌激素联合孕激素替代疗法是目前临床用于缓解MPS相关症状的主要手段。芬吗通片是复方激素类药物,兼具良好的有效性和安全性,作为激素替代疗法用药,广泛应用于治疗MPS。已有临床研究表明,芬吗通片可有效改善MPS患者的性激素分泌水平,缓解MPS相关临床症状^[1-2]。然而治疗周期较长,部分患者由于持续进行外源性激素补充而出现生殖道不规则出血、乳房肿胀、四肢水肿等不良反应,并增加外周血管血栓和生殖器官肿瘤疾病的发生风险^[3-4]。MPS归属于中医学经断前后诸证范畴,肝肾阴虚证为常见证型。针对此证型MPS患者,笔者认为应以疏肝健脾、养血调经、滋肾补阴为主要施治原则^[5-6]。左归丸可滋阴补肾,逍遥丸具有疏肝健脾、养血调经的功效,两药联合,可起到疏肝健脾、养血调经、滋肾补阴功效。本研究采用前瞻性研究方法,观察左归丸联合逍遥丸治疗肝肾阴虚型MPS患者的效果。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 采用《妇产科学》^[7]中的MPS诊断标准:伴有月经紊乱、血管舒缩功能不稳定和心悸、眩晕、头痛、失眠、耳鸣、激动易怒、焦虑不安等神经精神症状;血清促卵泡生成素(FSH) > 40 IU/L,血清雌二醇(E₂) < 20 pg/mL,黄体生成素(LH) > 10 IU/L。

1.2 辨证标准 采用《中医症状鉴别诊断学》^[8]中经断前后诸证肝肾阴虚证辨证标准:月经推迟,稀发

或闭经,平时带下量少,阴道干涩,潮热汗出,失眠多梦,五心烦热,心烦易怒,腰膝酸软,头晕耳鸣,胁痛口苦,甚或情志异常,舌红、少苔,脉细弦数。

1.3 纳入标准 年龄43~55岁;符合MPS诊断标准与肝肾阴虚证辨证标准;自愿参与研究。

1.4 排除标准 3个月内接受过MPS相关治疗;患有未经控制或控制效果不佳的基础性疾病;内分泌疾病患者;既往长期持续月经紊乱的患者;外周血管疾病患者;肿瘤疾病患者;全身器质性疾病者;神经系统疾病患者;患有严重认知及精神障碍性疾病者。

1.5 剔除标准 未按照研究方案按时服用药物;未按照研究方案完成全部观察指标的数据收集;研究期间出现严重药物不良反应,或患其他疾病,需要终止治疗者。

1.6 脱落标准 研究期间失访或死亡者。

1.7 一般资料 纳入2019年1月—2022年1月宁波市海曙区中医医院收治的130例肝肾阴虚型MPS患者,按随机数字表法分为对照组和研究组各65例。本研究过程中未出现剔除病例与脱落病例。研究组年龄43~54岁,平均(49.37±4.26)岁;症状持续时间5~12个月,平均(8.23±1.65)个月;体质量指数19.28~24.61,平均22.26±1.41。对照组年龄43~55岁,平均(49.51±4.18)岁;症状持续时间4~12个月,平均(7.96±1.74)个月;体质量指数19.39~24.47,平均22.15±1.39。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予芬吗通片(荷兰Abbott Biologicals B.V,进口药品注册证号H20150346,规格:雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装)口服治疗,28d为1个疗程,前14d,口服雌二醇片,每次1片,每天

1次;后14d,口服雌二醇地屈孕酮片,每次1片,每天1次。持续治疗3个疗程(共84d),经期不停药,均于排卵期开始治疗。

2.2 研究组 予左归丸与逍遥丸治疗。左归丸(仲景宛西制药股份有限公司,国药准字Z41020696,规格:9g/袋),每次口服9g,每天2次,持续治疗84d,经期不停药。逍遥丸(仲景宛西制药股份有限公司,国药准字Z41021831,规格:360丸),每次口服8丸,每天3次。持续治疗84d,经期不停药,均于排卵期开始治疗。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①生殖激素。分别在治疗前、治疗84d后第1个排卵期,在患者清晨空腹状态下抽取静脉血8mL,使用美国贝克曼库尔特公司 Beckman Allegra X-30 高速离心机,以3200 r/min 速度离心10 min,分离获取上层血清待检,使用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司 CL-2000i 全自动化学发光免疫分析仪,采用酶联免疫吸附试验法检测生殖激素[促卵泡生成素(FSH)、雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、孕酮(P)]含量,检测试剂盒均购自四川迈克生物科技股份有限公司。②中医证候评分。参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]拟定评分标准,对潮热汗出、失眠多梦、腰膝酸软、头晕耳鸣、阴道干涩、胁痛口苦6项中医证候进行评分,无、轻、中、重分别计为0、1、2、3分,总分0~18分,分值越高表示中医证候越严重。分别于治疗前、治疗84d后第1个排卵期评定。③药物不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 使用IBM SPSS24.0软件进行数据的统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据比较采用独立样本 t 检验,组内数据比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治愈:治疗后,中医证候积分较治疗前减少>95%;显效:治疗后,中医证候积分较治疗前减少70%~95%;有效:治疗后,中医证候积分较治疗前减少30%~69%;无效:治疗后,中医证候积分较治疗前减少<30%^[9]。于治疗84d后的第1个排卵期评定疗效。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后,研究组总

有效率95.38%,对照组总有效率83.08%,2组比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.123, P=0.024 < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	65	20(30.77)	29(44.61)	13(20.00)	3(4.62)	62(95.38)
对照组	65	14(21.54)	25(38.46)	15(23.08)	11(16.92)	54(83.08)
χ^2 值						5.123
P 值						0.024

4.3 2组治疗前后生殖激素比较 见表2。治疗前,2组血清FSH、E₂、LH、T及P含量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血清FSH、LH及T含量均较治疗前下降($P < 0.05$),E₂及P含量均较治疗前升高($P < 0.05$)。研究组血清FSH、LH及T含量均低于对照组,E₂及P含量均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后生殖激素比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	例数	研究组	对照组	t 值	P 值
FSH(IU/L)	治疗前	65	50.37±3.85	49.62±3.76	0.516	0.472
	治疗后	65	33.24±2.62 ^①	36.41±2.84 ^①	6.329	<0.001
E ₂ (pg/mL)	治疗前	65	15.93±1.42	16.06±1.47	0.284	0.693
	治疗后	65	24.36±1.94 ^①	22.21±1.85 ^①	5.418	<0.001
LH(IU/L)	治疗前	65	43.49±3.21	43.26±3.29	0.371	0.616
	治疗后	65	28.74±2.25 ^①	32.53±2.43 ^①	7.603	<0.001
T(nmol/L)	治疗前	65	1.44±0.23	1.47±0.21	0.415	0.571
	治疗后	65	1.16±0.17 ^①	1.29±0.19 ^①	4.285	<0.001
P(ng/mL)	治疗前	65	0.72±0.09	0.74±0.10	0.371	0.616
	治疗后	65	1.28±0.19 ^①	1.05±0.16 ^①	6.247	<0.001

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.4 2组不良反应发生率比较 见表3。治疗期间,研究组不良反应发生率9.23%,对照组不良反应发生率26.15%,2组比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.392, P=0.012 < 0.05$)。

表3 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	恶心	腹泻	乳房胀痛	生殖道不规则出	四肢水肿	合计
研究组	65	4(6.15)	2(3.08)	0	0	0	6(9.23)
对照组	65	4(6.15)	0	5(23.08)	6(9.23)	2(3.08)	17(26.15)
χ^2 值							6.392
P 值							0.012

5 讨论

从中医学角度分析,肝肾阴虚型经断前后诸证

的病机为女性在经、孕、产、乳期间,耗伤精血,致阴血亏虚,阴精不复,肾阴渐虚,天癸渐竭,冲任失调。本病之本在肾,常可累及肝、脾等多脏。肝肾同源,肾水枯竭,水不涵木,肝失疏泄,木不疏土,脾失健运,肝脾不调,统藏无能,而致月经紊乱、眩晕、头痛、失眠、耳鸣、激动易怒、焦虑不安等症状。针对以上病机,应以疏肝健脾、养血调经、滋阴补肾为施治原则^[10-13]。逍遥丸可疏肝健脾、养血调经,左归丸可滋阴补肾,两药联合,可有效治疗肝肾阴虚型经断前后诸证。本研究结果显示,研究组临床疗效总有效率高于对照组,提示左归丸联合逍遥丸可提高肝肾阴虚型 MPS 的疗效,较芬吗通片能更好地减轻临床症状。

虽然 MPS 的临床症状多变,发生机制复杂,至今尚未完全阐明,但目前医学界普遍认为 MPS 的发生、发展与卵巢储备功能减退密切相关^[4]。卵巢储备功能减退导致生殖激素分泌功能紊乱,主要表现为 FSH、LH 的合成分泌水平增加,而 E₂、P 的合成分泌水平下降,LH 含量升高,又可导致卵巢间质细胞合成分泌 T 的能力增强,并降低血液循环中 T 结合蛋白的含量,从而使血液循环中的游离型 T 含量升高^[5]。生殖激素分泌功能紊乱又可通过下丘脑-垂体-卵巢调节轴的反馈调节机制,造成下丘脑功能失调,一方面会导致血管舒缩功能不稳定,出现血压升高、心律失常、潮热盗汗等症状;另一方面会导致自主神经功能障碍,出现睡眠障碍、抑郁、记忆力减退等症状。本研究结果显示,研究组血清 FSH、LH 及 T 含量均低于对照组,E₂ 和 P 含量均高于对照组,提示相较芬吗通片,左归丸联合逍遥丸更有助于提高卵巢储备功能,调节生殖激素分泌水平,表现在上调 E₂ 和 P 的合成分泌水平,下调 FSH、LH 和 T 的合成分泌水平,为缓解 MPS 相关症状提供必要的生理学基础。此结果与已发表的临床研究文献^[16-17]相符。治疗期间,研究组药物不良反应发生率低于对照组,说明相较芬吗通片,左归丸联合逍遥丸治疗的不良反应发生率更低,同时也说明了两药联合使用可有效规避长期雌激素替代治疗产生的不良反应,提高治疗安全性。

综上所述,左归丸联合逍遥丸可有效缓解肝肾阴虚型 MPS 患者的临床症状,提高卵巢储备功能,调节生殖激素分泌水平,减少药物不良反应的发生风险,提高治疗安全性。然而本研究存在研究样本

数量较少、样本收集机构单一、研究周期较短等不足之处,可能会导致研究结果的客观真实性出现偏倚,后续有待通过更加全面和深入的研究,对左归丸联合逍遥丸治疗肝肾阴虚型 MPS 患者的客观疗效和药理机制做进一步剖析。

[参考文献]

- [1] 周凤连. 芬吗通连续序贯疗法对围绝经期综合征患者性激素水平及子宫内膜厚度的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(8): 1151-1153.
- [2] 胡杰. 芬吗通治疗 122 例围绝经期综合征的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(2): 125-127.
- [3] 韩锐, 万丹, 刘琳, 等. 芬吗通治疗绝经综合征患者疗效及对血清性激素水平和子宫内膜厚度的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(5): 477-479.
- [4] 王山云, 李燕明, 曾建峰, 等. 芬吗通治疗围绝经期综合征的 Meta 分析[J]. 中国处方药, 2021, 19(11): 11-14.
- [5] 葛玲玉, 张喆, 陈润, 等. 肝肾阴虚型围绝经期综合征患者症状程度的影响因素分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(3): 146-147.
- [6] 叶芳建, 朱莫. 知柏地黄汤加减联合芬吗通治疗肝肾阴虚型围绝经期综合征临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(13): 32-35.
- [7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 364-365.
- [8] 姚乃礼. 中医症状鉴别诊断学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 434-435.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 388-390.
- [10] 龚美富, 胡樱. 围绝经期综合征患者中医证候分布及发病影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(11): 2645-2648.
- [11] 权兴苗, 徐立伟, 宋春侠, 等. 滋阴平肝补肾法配合针灸治疗肝肾阴虚型围绝经期综合征的临床疗效[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(4): 672-676.
- [12] 单红, 王轶蓉. 中医治疗围绝经期综合征相关症状研究概况[J]. 河南中医, 2021, 41(11): 1773-1777.
- [13] 朱爽, 刘爱玲. 围绝经期焦虑症的中医体质研究进展[J]. 新疆中医药, 2021, 39(6): 70-72.
- [14] 张静, 吴红波, 何璞, 等. 雌激素补充疗法对围绝经期综合征患者卵巢功能的影响研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(20): 4723-4725.
- [15] 李晓辉, 王庆玖, 田梦蝶. 坤泰胶囊对围绝经期综合征患者生存质量与卵巢功能影响[J]. 中国性科学, 2021, 30(2): 119-122.
- [16] 刘玉林, 杨国进, 付文举, 等. 左归丸联合阿法骨化醇、替勃龙对绝经后骨质疏松症患者骨密度及内分泌激素的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(5): 490-493.
- [17] 平丽鑫, 俞丰才, 林凡, 等. 逍遥散治疗围绝经期综合征的系统评价和试验序贯分析[J]. 中医临床研究, 2022, 14(1): 131-136.

(责任编辑: 吴凌)