

## ·临床研究·

本文引用:李 姣,易星星,邱冉冉.护卵汤对围绝经期综合征心肾不交型患者的疗效观察与作用机制研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(2):232-235.

## 护卵汤对围绝经期综合征心肾不交型患者的疗效观察与作用机制研究

李 姣,易星星,邱冉冉\*

(湖南中医药大学第一附属医院妇产科,湖南 长沙 410007)

**[摘要]** **目的** 探讨护卵汤对心肾不交型围绝经期综合征患者性激素水平、Kupperman 评分及骨密度水平的影响。**方法** 选择 2016 年 3 月至 2017 年 4 月 80 例心肾不交型围绝经期综合征患者进行研究。采用随机数字表法将患者分为 2 组,每组 40 例。对照组给予替勃龙片,观察组在此基础上加以护卵汤。比较两组患者临床疗效、性激素水平、Kupperman 评分、骨密度水平及安全性指标。**结果** 观察组患者总有效率为 90.0%,显著高于对照组的 67.5%;治疗后两组患者 FSH、LH 水平及 Kupperman 评分均明显下降,但观察组下降幅度更大( $P<0.05$ );治疗后两组患者  $E_2$ 、腰椎 1-4 节及左股骨骨密度水平均明显升高,但观察组升高更明显( $P<0.05$ )。对照组出现 2 例(5.0%)不良反应,与观察组的 1 例(2.5%)差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 护卵汤联合替勃龙较单独使用替勃龙可明显提高心肾不交型围绝经期综合征疗效,改善性激素和骨密度水平,降低 Kupperman 评分,且具有较高的安全性。

**[关键词]** 护卵汤;心肾不交;围绝经期综合征;疗效;作用机制

**[中图分类号]**R271.11\*6

**[文献标志码]**B

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.02.023

### Study on Therapeutic Effects and Action Mechanism of Huluan Decoction in the Treatment of Patients with Peri-menopausal Syndrome of Disharmony Between Heart and Kidney

LI Jiao, YI Xingxing, QIU Ranran\*

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of Huluan Decoction on sex hormone level, Kupperman score and bone mineral density in patients with peri-menopausal syndrome of disharmony between heart and kidney. **Methods** A total of 80 patients with peri-menopausal syndrome of disharmony between heart and kidney were selected from March 2016 to April 2017. Patients were divided into 2 groups using a random number table method, with 40 cases in each group. The control group was given tibolone tablets, and the observation group was given Huluan Decoction on this basis. Clinical efficacy, sex hormone levels, Kupperman score, bone mineral density and safety indicators were compared between the 2 groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.00%, which was significantly higher than that of the control group (67.50%) ( $P<0.05$ ). After treatment, the FSH, LH levels and Kupperman scores of the 2 groups decreased significantly, but the observation group decreased more. After treatment,  $E_2$ , lumbar vertebrae 1-4 knots and left femur bone mineral density of the 2 groups increased significantly, but the observation group increased more significantly ( $P<0.05$ ). There were 2 cases (5.00%) of adverse reactions in the control group, and there was no significant difference between the 2 groups when compared with 1 case (2.5%) in the observation group ( $P>0.05$ ).

**[收稿日期]**2019-10-18

**[基金项目]**2017 年度湖南省自然科学基金立项项目(2017JJ3243)。

**[作者简介]**李 姣,女,硕士,主治医师,研究方向:中医治疗妇科相关疾病方面。

**[通讯作者]**\* 邱冉冉,女,主治医师,E-mail:jengar583@163.com。

**Conclusion** The combination of Huluan Decoction and tibolone can significantly improve the efficacy of peri-menopausal syndrome, improve sex hormone levels, improve bone mineral density, and has higher safety than tibolone alone.

**[Keywords]** Huluan Decoction; disharmony between heart and kidney; peri-menopausal syndrome; efficacy; mechanism of action

围绝经期综合征指女性在绝经前后,因卵巢功能衰退而致性激素波动,继发的一系列以内分泌失调、植物神经功能紊乱等为临床表现的症候群<sup>[1-2]</sup>。现代医学对于该病的治疗以激素疗法为主,但长期使用激素类药物可能导致子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌等恶性肿瘤的发病率上升,同时还可增加血栓的发生风险,因此不是所有围绝经期综合征患者都适宜激素治疗<sup>[3-5]</sup>。传统医学认为在围绝经期妇女肾气渐衰,天癸将竭,部分妇女因肾气虚衰过早或过快,加上妇女一生历经、孕、产、乳等致阴血耗伤,常表现出“阳常有余,阴常不足”的状态,因此绝经期妇女以肾阴虚为主,肾阴不足而无法上济于心,致心火亢盛而出现心肾不交的表现,对于围绝经期综合征患者的治疗应以交通心肾为主<sup>[6-7]</sup>。护卵汤为尤昭玲教授自拟方,多项研究证实护卵汤对心肾不交型卵巢早衰具有显著的疗效,但该疗法对心肾不交型围绝经期综合征方面的研究较少,因此本研究旨在通过分析该疗法对心肾不交型围绝经期综合征患者临床疗效及性激素水平等客观指标的影响,以评价该疗法的临床疗效并探讨其作用机制,以期为此类患者的治疗提供新的思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2016年3月至2017年4月80例心肾不交型围绝经期综合征患者进行研究。采用随机数字表法将患者分为2组,每组40例。其中对照组年龄 $(48.19 \pm 4.02)$ 岁;病程 $(1.83 \pm 0.64)$ 年;月经紊乱14例,闭经26例。观察组年龄 $(48.02 \pm 4.11)$ 岁;病程 $(1.75 \pm 0.58)$ 年;月经紊乱17例,闭经23例。两组患者年龄、病程、月经状况对比,差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ 。

### 1.2 纳入标准

(1)西医诊断符合人民卫生出版社第八版《妇产科学》<sup>[8]</sup>中围绝经期综合征的相关诊断;(2)中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[9]</sup>中心肾不交型围绝经期综合征的相关诊断;(3)年龄45~55岁,月经紊乱或自然绝经超过1年者;(4)神志清

醒,智力正常,可与医护人员进行正常交流;(5)患者已获知情同意。

### 1.3 排除标准

(1)入组前3个月内进行过性激素或其他疗法治疗者;(2)对治疗药物过敏者;(3)肝肾功能异常者;(4)合并其他卵巢器质性疾病者;(5)有子宫、附件手术史的患者。

### 1.4 方法

对照组给予替勃龙片(由荷兰欧加农公司生产,批准文号:进口药品注册证号H20160575,规格:2.5 mg/片)口服,2.5 mg/次,每日1次,待症状改善后服药频率改为隔日1次。观察组在此基础上加以护卵汤治疗,药物组成:紫石英15 g,菟丝子10 g,肉苁蓉10 g,补骨脂10 g,覆盆子10 g,乌药10 g,石斛10 g,桑椹10 g,莲子心6 g,甘草6 g;加水500 mL煎至300 mL,同法复煎1次,合并滤液后分早晚2次服用。两组患者均在服药3个月后进行疗效评价。

### 1.5 观察指标

对比两组患者临床疗效、性激素水平、Kupperman评分、骨密度水平及安全性指标。(1)性激素水平:在治疗前后抽取患者空腹外周静脉血5 mL,对雌二醇( $E_2$ )、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)水平采用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒均购自于美国Sigma公司;(2)Kupperman评分:治疗前后参照《中华妇产科学》<sup>[10]</sup>中改良Kupperman评分法进行测评,潮热出汗4分,感觉障碍、失眠易怒各2分,关节肌痛、头痛、心悸、抑郁、皮肤瘙痒、疲乏各1分,各症状根据严重程度分别乘0、1、2、3后累加为总分;(3)骨密度水平:治疗前及疗程结束后以美国Lunar公司生产的双能X线骨密度测量仪对患者腰椎第1~4节(L1-4)及左股骨近端(全髌、股骨颈)骨密度进行检测;(4)疗效评价标准<sup>[9]</sup>:临床控制:Kupperman评分下降80%以上且超过1个月未复发;显著:Kupperman评分下降50%~80%;有效:Kupperman评分下降20%~49%;无效:Kupperman评分下降不足20%;(5)安全性指标:对比两组患者治疗前后血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能及心电图等常规检查结果,并记录治疗期间不良反应发生情况。

## 1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以百分率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”,采用  $t$  检验,均以  $P<0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效对比

观察组患者总有效率为 90.0%,显著高于对照组的 67.5%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结果见表 1。

表 1 两组患者疗效对比[例(%)]

组别	<i>n</i>	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	40	17(42.5)	6(15.0)	4(10.0)	13(32.5)	27(67.5)
观察组	40	20(50.0)	11(27.5)	5(12.5)	4(10.0)	36(90.0)*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者性激素水平对比

治疗后两组患者 FSH、LH 水平均明显下降,但观察组下降幅度更大,治疗后两组患者  $E_2$  均明显升高,但观察组升高更明显( $P<0.05$ )。结果见表 2。

表 2 两组患者性激素水平对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	FSH(IU·L <sup>-1</sup> )	LH(IU·L <sup>-1</sup> )	$E_2$ (pg·mL <sup>-1</sup> )
对照组	40	治疗前	74.02±21.77	36.09±12.04	102.09±27.36
		治疗后	53.62±18.37*	33.27±10.46*	125.17±30.08*
观察组	40	治疗前	71.67±20.80	36.81±11.58	105.74±30.17
		治疗后	41.05±13.08**	30.06±9.54**	138.72±38.15**

注:与治疗前相比,\* $P<0.05$ ,与对照组相比,# $P<0.05$

### 2.3 两组患者 Kupperman 评分对比

治疗后两组患者 Kupperman 评分均明显下降,但观察组下降幅度更大( $P<0.05$ )。结果见表 3。

表 3 两组患者 Kupperman 评分对比(分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	40	30.17±7.93	8.15±2.04*
观察组	40	30.55±8.04	5.09±1.48**

注:与治疗前相比,\* $P<0.05$ ,与对照组相比,# $P<0.05$

### 2.4 两组患者骨密度水平对比

治疗后两组患者腰椎 1-4 节及左股骨骨密度水平均明显升高,但观察组升高幅度更大( $P<0.05$ )。结果见表 4。

### 2.5 两组患者安全性对比

两组患者治疗前后血常规、尿常规、大便常规、

表 4 两组患者骨矿物质密度水平对比

组别	<i>n</i>	时间	腰椎 1-4 节/(g·m <sup>-2</sup> )	左股骨/(g·m <sup>-2</sup> )
对照组	40	治疗前	0.72±0.08	0.66±0.07
		治疗后	0.77±0.09*	0.73±0.08*
观察组	40	治疗前	0.71±0.07	0.65±0.08
		治疗后	0.84±0.10**	0.83±0.11**

注:与治疗前相比,\* $P<0.05$ ,与对照组相比,# $P<0.05$

肝肾功能及心电图等常规检查均未出现明显异常,对照组出现 2 例(5.0%)不良反应,皮疹 1 例,腹胀 1 例,观察组出现 1 例(2.5%)腹泻,两组不良反应发生率对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

妇女在绝经期前后因月经紊乱可出现潮热、盗汗、腰膝酸软、失眠健忘等为表现的症状,传统医学典籍中对于此类疾病多以“月经病”“脏躁”“心悸”“头痛”等进行论述<sup>[11-12]</sup>。传统医学认为肾为先天之本,主生殖。肾气的盛衰及天癸充盈及功能有着密切的关系。在《素问·上古天真论》中写道:“女子七岁肾气盛,齿更发长……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子”,可见肾对于人体的生长发育有着重要的作用,同时还可通过任冲二脉对月经及生殖功能进行调节,妇女至七七之年,肾气虚衰天癸耗竭,任冲二脉无法充盈而致阴精不足于化生阴血,无法滋润、濡养体内各脏器。加上中医认为女子阳常有余,阴常不足,因此该病以肾阴不足为主,肾水不足,无法上济心火,可致心肾不交,久之可出现阴损及阳而致肾阴阳两虚,因此对于该病的治疗以维持心肾互济、阴阳平衡为主<sup>[13-15]</sup>。

护卵汤为尤昭玲教授经长时间临床经验总结的经验方,过去该方可用于治疗心肾不交型卵巢早衰。卵巢早衰与围绝经期综合征临床表现与中医辨证有较多的相似之处,根据中医异病同治的理念,本研究选取护卵汤对心肾不交型围绝经期综合征患者进行治疗。本研究结果显示:观察组患者总有效率为 90.0%,显著高于对照组的 67.5%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。方中以菟丝子为君药,其药性温而不燥,补而不峻,既补肾阳,又可滋肾阴,为妇科补肾药物之首。桑葚、覆盆子同为臣药可收敛固摄、补益肝肾,与菟丝子配伍使用可增强补益肝肾的作用,还可使肾精藏而不泄。紫石英、补骨脂、肉苁蓉为佐助药可补肾助阳,提升肾气,石斛、莲子心为佐制药,石斛可益胃生津、养阴滋肾,既助三子补肾滋阴,又可使



温热之品温而不热,加以莲子心清心安神、交通心肾,乌药为使药,可温肾散寒,上述药物配合使用滋而不膩、温而不燥、补中有涩、涩中有行,可达到交通心肾的作用,与替勃龙片联合使用可达到协同作用而改善患者临床症状,提高疗效<sup>[16-17]</sup>。围绝经期女性体内性激素水平变化主要表现为 FSH 及 LH 升高, E<sub>2</sub> 下降,上述性激素改变可引起植物神经长期处于失衡状态,本研究对性激素水平对比结果显示:治疗后两组患者 FSH、LH 水平均明显下降,但观察组下降幅度更大,治疗后两组患者 E<sub>2</sub> 均明显升高,但观察组升高更明显( $P<0.05$ )。有研究者曾用促性腺激素释放激素(GnRHa)超排卵大鼠模型证实护卵汤可抑制卵泡刺激素受体(FSHR)及黄体生成素受体(LHR)蛋白的表达而降低 FSH 及 LH 的释放<sup>[18]</sup>。人体内钙磷代谢主要受甲状旁腺激素所调节,该激素可刺激骨钙的溶解,但雌激素对甲状旁腺激素的溶骨作用具有较强的拮抗作用,随着围绝经期妇女雌激素水平的下降此拮抗作用明显被削弱,导致此时期女性容易骨质转换速度加快而引起骨质脱钙,骨小梁丢失速度上升,出现骨质疏松<sup>[19]</sup>。有研究结果显示更年期女性 FSH、LH 水平与骨密度呈显著负相关关系, E<sub>2</sub> 与骨密度水平呈显著正相关<sup>[20]</sup>,本研究结果显示:治疗后两组患者腰椎 1-4 节及左股骨骨密度水平均明显升高,但观察组升高幅度更大( $P<0.05$ ),可能与护卵汤可显著降低 FSH、LH 水平,升高 E<sub>2</sub> 水平有关。安全性方面,两组患者各常规检查均未出现明显异常,不良反应发生后进行针对性治疗后均得到控制。

综上所述,护卵汤联合替勃龙较单独使用替勃龙可明显提高心肾不交型围绝经期综合征疗效,改善性激素水平和骨密度水平,降低 Kupperman 评分,具有较高的安全性。

## 参考文献

- [1] PATSAMA V, SIRIWAN S. Hematologic parameters as the predictors for metabolic syndrome in perimenopausal and postmenopausal women living in urban area: a preliminary report[J]. *Menopausal Review*, 2016, 2(2):90-95.
- [2] GUILLAUME V, FRANÇOIS G, TOURIA H, et al. A HELLP syndrome complicates a gestational trophoblastic neoplasia in a perimenopausal woman: a case report[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):573-577.
- [3] STUDD J. HRT should be considered as first line therapy for perimenopausal depression: FOR: Estrogens are the first line treatment for perimenopausal women[J]. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2016, 123(6):1011-1014.
- [4] INDHAVIVADHANA S, RATTANASRITHONG P. The relationship between bone mineral density and metabolic syndrome in peri- and post-menopausal Thai women[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2015, 292(5):1127-1133.
- [5] LATIFF L A, PARHIZKAR S, DOLLAH M A, et al. Alternative supplement for enhancement of reproductive health and metabolic profile among perimenopausal women: a novel role of *Nigella sativa*[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2015,17(12):980-985.
- [6] 蒋彩荣,吴昆仑.围绝经期综合征中医药治疗研究进展[J].*山东中医杂志*,2016,35(12):1096-1100.
- [7] 吴敏,林雪娟,李灿东,等.中医药治疗围绝经期综合征疗效评价方法述评[J].*中华中医药杂志*,2017,32(8):3354-3357.
- [8] 谢幸,苟文丽.妇产科学.8版[M].人民卫生出版社,2013:102-105.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].中国医药科技出版社,2002:102-103.
- [10] 曹泽毅.中华妇产科学[M].2010:110-114.
- [11] 陈欣舒,王轶蓉.中医药治疗围绝经期综合征的临床研究进展[J].*国际中医中药杂志*,2017,39(12):1148-1150.
- [12] 郭婧,黄玉华.围绝经期综合征的中医药治疗近况[J].*国际中医中药杂志*,2015,37(12):1141-1144.
- [13] 吴宏进,许家伦,张志枫,等.基于数据挖掘的围绝经期综合征中医证候分类算法分析[J].*中国中医药信息杂志*,2016,23(1):39-42.
- [14] 李振兴.何若苹治疗围绝经期综合征经验浅析[J].*浙江中医药大学学报*,2018,42(2):108-110.
- [15] 马堃,陈燕霞,董美玲.从肾虚血瘀与心肾不交论治围绝经期睡眠障碍[J].*中国中药杂志*,2017,42(23):4455-4458.
- [16] 申奏秦旋,申可佳,熊桀,等.护卵汤对多周期促排卵小鼠子宫内膜 ER/PR 蛋白表达的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2017,37(5):473-476.
- [17] 徐宏仙,张建华,莫政,等.小卵泡排卵中医病因病机及治法的探讨[J].*环球中医药*,2018,11(8):1279-1282.
- [18] 申可佳,熊桀,尤昭玲,等.护卵汤对 GnRHa 超排卵大鼠血清生殖激素的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2012,32(12):55-57.
- [19] 张静春,ZHANG Jingchun.更年期妇女血清 E<sub>2</sub> 和 FSH 水平与骨密度的相关性[J].*中国继续医学教育*,2015,7(21):35-36.
- [20] PANDEY A, KHAN Y A, KUSHWAHA S S, et al. Role of serum osteoprotegerin as a diagnostic indicator of primary osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women: an indian perspective[J]. *Malaysian Orthopaedic Journal*, 2018,12(1):31-35.

(本文编辑 苏维)