

地贞颗粒对围绝经期综合征患者阴虚内热证 神经-内分泌的影响

马璇¹, 蒋丽², 杨燕芬^{1*}, 胡秀英²

(1. 贵州盘江投资控股(集团)有限公司总医院, 贵州六盘水 550081;
2. 贵州医科大学附属白云医院, 贵阳 550058)

[摘要] **目的:**观察地贞颗粒对阴虚内热型围绝经期综合征(MPS)患者的疗效,探讨其对神经-内分泌的作用影响。**方法:**将收治的 MPS 130 例患者,按数字表法随机分为对照组和治疗组各 65 例。对照组口服谷维素片,2 片/次,3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上采取地贞颗粒治疗,1 袋/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。比较两组患者 Kupperman 指数(KI)评分、围绝经期生存质量量表(MENQOL)评分及临床疗效。检测两组患者血清中白细胞介素(IL-6),5-羟色胺(HT),促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),促肾上腺皮质激素(ACTH),皮质酮(CORT),促性腺激素释放激素(GnRH),去甲肾上腺素(NE)以及雌二醇(E₂),卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平。测定两组患者治疗前后血浆β-内啡肽(β-EP)水平。**结果:**治疗后,治疗组 KI 评分和 MENQOL 各指标评分均明显低于对照组($P < 0.01$)。治疗组患者临床疗效总有效率为 98.46%,优于对照组总有效率 87.69% ($\chi^2 = 4.298, P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者血清 IL-6, CRH, ACTH, CORT, GnRH, NE 水平均明显低于对照组,5-HT 高于对照组($P < 0.01$)。治疗后,治疗组患者血浆β-EP 水平显著高于对照组($P < 0.01$)。治疗后,治疗组血清 E₂ 水平显著高于对照组,FSH, LH 水平均明显低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在常规西医治疗的基础上,加服地贞颗粒可以使 MPS 患者阴虚内热证疗效明显,其调节患者的神经-内分泌途径可能与其疗效有关。

[关键词] 地贞颗粒;围绝经期综合征;阴虚内热证;神经-内分泌

[中图分类号] R271;R271.1;R271.11;R271.11+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)12-0182-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181218

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180327.1040.005.html>

[网络出版时间] 2018-03-27 14:19

Effect of Dizhen Grain on Neuro-endocrine of Menopausal Syndrome with Internal Heat Due to Yin Deficiency

MA Xuan¹, JIANG Li², YANG Yan-fen^{1*}, HU Xiu-ying²

(1. General Hospital of Guizhou Panjiang Investment Holdings (Group) Limited Company,
Liupanshui 550081, China;

2. Baiyun Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang 550058, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Dizhen grain in treating menopausal syndrome (MPS) with internal heat due to yin deficiency, in order to investigate its effect on neuro-endocrine. **Method:** Totally 130 cases with MPS were selected and randomly divided into control group (65 cases) and treatment group (65 cases). Control group was orally treated with Oryzanol tablets, 2 tablets/time, *tid*. In addition to the therapy of control group, treatment group was given Dizhen grain, 1 bag/time, *tid*. Both groups were observed for 3 months. Scores of Kupperman (KI), Menopause-specific quality of life (MENQOL) and efficacy were compared between the two

[收稿日期] 20171124(144)

[基金项目] 贵州省科技计划项目(黔科合 LH 学 20147130);六盘水市科技计划项目(52020-2013-1-003)

[第一作者] 马璇,主管药师,从事临床药学工作,E-mail:pjjtsy@163.com

[通信作者] * 杨燕芬,主任医师,从事妇产科临床工作,E-mail:pjjtsy@163.com

groups. Serum levels of interleukin (IL) -6, 5-hydroxytryptamine (HT), corticosteroid releasing hormone (CRH), corticosteroid (ACTH), corticosterone (CORT), gonadotropin releasing hormone (GnRH), norepinephrine (NE) and serum estradiol (E_2), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) were detected in both groups. Plasma level of β -endorphin (β -EP) was measured in the two groups. **Result:** After treatment, scores of KI and indexes of MENQOL of treatment group were obviously lower than those of control group ($P < 0.01$). The total effective rate of treatment group was 98.46%, which was superior to 87.69% of control group ($\chi^2 = 4.298, P < 0.05$). After treatment, serum levels of IL-6, CRH, ACTH, CORT, GnRH, NE of treatment group were remarkably lower than those of control group, while 5-HT was higher ($P < 0.01$). Plasma level of β -EP of treatment group was evidently higher than that of control group ($P < 0.01$). After treatment, serum level of E_2 of treatment group was remarkably higher than control group, while FSH and LH were lower ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to the therapy of control group, Dizhen grain has a significant effect in treating MPS with syndrome of internal heat due to Yin deficiency, which may be related to the regulation of neuro-endocrine.

[Key words] Dizhen grain; menopausal syndrome; syndrome of internal heat due to Yin deficiency; neuro-endocrine

围绝经期综合征 (perimenopausal syndrome, MPS) 又称更年期综合征, 是一种以月经紊乱、潮热汗出、情绪不稳及失眠等, 为主要临床表现的一组证候群。且随着人们生活节奏的加快、生活方式的改变, 其发病率逐年升高^[1]。目前西医治疗 MPS 以激素替代疗法为主, 但激素替代疗法有其适应证和严格的禁忌证, 且长期应用可能引起子宫出血、子宫内膜癌等^[2]。中医药治疗 MPS 优势明显, 该病在中医学属“绝经前后诸证”病范畴, 其基本病机表现为阴虚内热, 认为阴精亏虚不能制约浮阳, 引起阴虚阳亢、阳亢生内热^[3]。地贞颗粒是中药成方制剂, 具有清虚热、滋肝肾、宁心养神之功效, 主治女性更年期综合征阴虚内热证, 文献报道地贞颗粒可改善 MPS 患者的临床症状^[4]。

研究发现, MPS 的病机主要表现为卵巢功能衰退, 性激素分泌失调, 引起内分泌功能紊乱, 且伴随下丘脑单胺类神经递质含量异常, 可导致神经内分泌系统失调, 出现心悸、潮热汗出、失眠等症状^[5]。动物实验证实, 地贞颗粒可通过调节下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRH) 神经元等多种神经核团的功能, 改善 MPS 患者体内儿茶酚胺递质及促性腺激素水平, 纠正 MPS 患者的内分泌紊乱^[6]。然而, 地贞颗粒对 MPS 阴虚内热证患者神经-内分泌是否有改善作用鲜见报道。本研究观察了在常规西药治疗的基础上, 加服地贞颗粒对 MPS 患者阴虚内热证的治疗, 探讨其对患者神经-内分泌的作用, 为临床用药提供研究依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选 2016 年 1 月至 2017 年 7 月

期间在贵州盘江投资控股有限公司总医院收治的围绝经期综合征 (MPS) 患者 130 例, 按数字表法随机分为对照组和治疗组各 65 例。对照组年龄 46 ~ 55 岁, 平均 (50.76 ± 6.78) 岁; 病程 4 个月 ~ 3 年, 平均 (1.58 ± 0.18) 年; 其中绝经 34 例, 月经紊乱 31 例; Kupperman 指数 (KI)^[7] 评分, (22.79 ± 2.89) 分。治疗组年龄 45 ~ 55 岁, 平均 (50.44 ± 6.17) 岁; 病程 3 个月 ~ 3 年, 平均 (1.69 ± 0.19) 年; 其中绝经 32 例, 月经紊乱 33 例; KI 评分, (22.92 ± 2.91) 分。两组患者上述临床基本资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 MPS 诊断标准 参照《妇产科学》^[8] 制定标准。①年龄在 45 ~ 55 岁。②以潮热、汗出为主诉, 常伴有心悸、烦躁易怒、阴道干涩、尿频尿急等。③月经紊乱 3 个月及以上或已停经。④血清雌二醇 (E_2) 水平下降及促卵泡刺激素 (FSH), 促黄体生成素 (LH) 水平升高。

1.2.2 阴虚内热证诊断标准 根据《中医病证诊断疗效标准》^[9] 拟定。烘热汗出, 五心烦热, 心悸失眠, 口干便艰, 腰膝酸软, 头晕耳鸣; 舌脉为舌红少苔, 脉细数。

1.3 纳入标准 ①符合 MPS 及中医阴虚内热证诊断者。②45 岁 ≤ 年龄 ≤ 55 岁。③无心、肺、肝、肾等脏器功能障碍。④治疗前 2 个月内未作相关治疗。⑤患者同意配合本方案治疗, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①精神衰弱或既往有精神病史。②近 3 个月内参与其他临床试验者。③卵巢或子宫切除或有其他妇科器质性病变者。④合并子宫癌、

甲状腺功能亢进等疾病。⑤治疗过程中服用相关中西药者。

1.5 治疗方法 对照组口服谷维素片(济宁市安康制药有限责任公司,国药准字 H37022480),2片/次,3次/d。治疗组在对照组治疗的基础上加服地贞颗粒(天圣制药集团股份有限公司,国药准字 Z20103065),1袋/次,3次/d,饭后温开水冲服。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.6 观察指标 ①两组症状评分,参照 Kupperman 指数(KI)文献[7],对患者的头痛、心悸、潮热出汗、眩晕、疲乏、感觉异常、失眠、抑郁疑心、骨关节痛、情绪波动、皮肤蚁走感、性生活、泌尿系感染 13 项进行评分,每项按症状分 4 个等级记分,0 分,即没有症状;1 分,偶有症状;2 分,症状经常出现;3 分,影响生活。分别于治疗前及治疗后 6 周,12 周评定,总分越高提示症状越重。②两组围绝经期生存质量量表(MENQOL)^[10]评分,MENQOL 包括 29 个条目,每个条目 0~6 分,可分为血管舒缩症状、生理状态、心理状态以及性生活评分 4 个方面,分别在治疗前后评分,分数越低提示患者的生存质量越好。③两组血清白细胞介素-6(IL-6)和 5-羟色胺(HT)水平检测,样本收集以晨起空腹抽肘静脉取血,4℃常规离心后提取血清,于-20℃冰箱保存,备测;应用酶联免疫吸附法(ELISA)于治疗前后测定;5-HT 试剂盒[上海晶抗生物工程有限公司,货号 JK-(a)-1537];IL-6 试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司,货号 EK0410)。④两组血清促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),促肾上腺皮质激素(ACTH),皮质酮(CORT)水平检测,标本收集操作同上,分别于治疗前后采取 ELISA 测定,CRH 试剂盒(上海博谷生物科技有限公司,货号 HEC045);ACTH 试剂盒(上海西唐生物科技有限公司,货号 F6411),CORT 试剂盒(上海柯雷生物科技有限公司,货号 04371)。⑤两组血浆β-内啡肽(β-EP)水平测定,血浆收集均以清晨经肘静脉取血,枸橼酸钠抗凝,4℃离心,以 3 000 r·min⁻¹,离心 10 min,分离血浆置于-70℃冰箱中,待测;分别于治疗前后采取放射免疫法测定,试剂盒(上海联硕生物科技有限公司,货号 DRE60257Hu)。⑥两组血清促性腺激素释放激素(GnRH),去甲肾上腺素(NE)水平的测定,血清收集操作同上,于治疗前后采取 ELISA 法测定,GnRH 试剂盒[上海晶抗生物工程有限公司,货号 JK-(a)-6213];NE 试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司,货号 QY-QM0990)。⑦两组激素水平测定,分别于治

疗前后采用放射免疫法检测血清中 E₂,FSH 和 LH 水平。

1.7 疗效标准 根据《中医病证诊断疗效标准》^[9]拟定。临床痊愈为 KI 总评分下降 >80%。显效为 KI 总评分下降 50%~80%。有效为 KI 总评分下降 20%~49%。无效为 KI 总评分下降 <20%。

$$\text{KI 总评分下降率} = (\text{治疗前 KI} - \text{治疗后 KI}) / \text{治疗前 KI} \times 100\%$$

$$\text{总有效率} = (\text{临床痊愈} + \text{显效} + \text{有效}) \text{例数} / \text{总例数} \times 100\%$$

1.8 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 KI 评分比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后 KI 评分均明显降低($P < 0.01$);与对照组比较,治疗组治疗后 KI 评分下降更为明显,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患者 KI 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	治疗前	治疗后	
		6 周	12 周
对照	22.79 ± 2.89	19.44 ± 2.65 ¹⁾	14.33 ± 1.82 ¹⁾
治疗	22.92 ± 2.91	17.15 ± 2.12 ^{1,2)}	12.03 ± 1.44 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后同期比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组患者 MENQOL 评分比较 与治疗前相比较,两组患者 MENQOL 各指标评分均明显减少($P < 0.01$);与对照组比较,治疗组治疗后 MENQOL 指标中血管舒缩症状、生理状态、心理状态评分均明显降低,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组患者临床疗效比较 治疗后,治疗组患者临床总有效率为 98.46%,对照组总有效率为 87.69%,治疗组总有效率高于对照组,比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.298, P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者血清 IL-6 和 5-HT 水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 IL-6 水平均明显降低,5-HT 水平均显著升高($P < 0.01$);与对照组比较,治疗组治疗后血清 IL-6 水平降低更加明显,5-HT 水平升高更加显著,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组患者血清 CRH,ACTH,CORT 水平比较

表 2 两组患者 MENQOL 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 2 Comparison of MENQOL score in both groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	血管舒缩症状	生理状态	心理状态	性生活
对照	治疗前	9.01 ± 1.04	13.69 ± 1.75	7.67 ± 0.89	2.44 ± 0.31
	治疗后	4.06 ± 0.57 ¹⁾	8.95 ± 0.96 ¹⁾	4.43 ± 0.51 ¹⁾	1.76 ± 0.19 ¹⁾
治疗	治疗前	8.96 ± 0.97	13.77 ± 1.81	7.85 ± 0.92	2.41 ± 0.30
	治疗后	2.76 ± 0.40 ^{1,2)}	6.31 ± 0.85 ^{1,2)}	3.12 ± 0.36 ^{1,2)}	1.68 ± 0.21 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4~7 同)。

表 3 两患者组临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy in both groups

组别	临床痊愈 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效 率/%
对照	12(18.46)	20(30.77)	25(38.46)	8(12.31)	87.69
治疗	22(33.85)	21(32.31)	21(32.31)	1(0.15)	98.46 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者血清 IL-6 和 5-HT 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 4 Comparison of serum levels of IL-6 and 5-HT in both groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	IL-6/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	5-HT/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	55.03 ± 6.12	2.18 ± 0.25
	治疗后	41.83 ± 4.91 ¹⁾	3.03 ± 0.34 ¹⁾
治疗	治疗前	55.11 ± 5.92	2.25 ± 0.27
	治疗后	36.74 ± 4.51 ^{1,2)}	3.95 ± 0.45 ^{1,2)}

与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 CRH, ACTH, CORT 水平均明显下降 ($P < 0.01$),与对照组比较,治疗组治疗后血清 CRH, ACTH, CORT 水平减少均更加明显,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 5。

表 5 两组患者血清 CRH, ACTH 和 CORT 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 5 Comparison of serum levels of CRH, ACTH and CORT in both groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	CRH	ACTH	CORT
对照	治疗前	15.31 ± 1.92	18.88 ± 2.35	7.93 ± 0.98
	治疗后	6.22 ± 0.67 ¹⁾	8.12 ± 0.87 ¹⁾	6.33 ± 0.71 ¹⁾
治疗	治疗前	15.44 ± 1.99	18.96 ± 2.41	7.98 ± 0.95
	治疗后	3.91 ± 0.45 ^{1,2)}	6.03 ± 0.63 ^{1,2)}	3.95 ± 0.44 ^{1,2)}

2.6 两组患者 β -EP, GnRH 和 NE 水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者体内 β -EP 水平均显著升高, GnRH, NE 均明显减少 ($P < 0.01$);与对照组比较,治疗组治疗后患者体内 β -EP 增加更显著, GnRH, NE 下降更明显 ($P < 0.01$),见表 6。

表 6 两组患者 β -EP, GnRH 和 NE 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 6 Comparison of levels of β -EP, GnRH and NE in both groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	β -EP	GnRH	NE
对照	治疗前	104.66 ± 11.72	176.41 ± 19.06	403.31 ± 43.05
	治疗后	118.76 ± 13.36 ¹⁾	125.75 ± 14.22 ¹⁾	351.68 ± 37.04 ¹⁾
治疗	治疗前	105.02 ± 11.92	177.05 ± 19.12	404.01 ± 43.88
	治疗后	130.45 ± 14.82 ^{1,2)}	101.31 ± 12.67 ^{1,2)}	331.16 ± 35.39 ^{1,2)}

2.7 两组血清 E_2 , FSH 和 LH 水平比较 与治疗前相比较,两组血清 E_2 水平均显著升高, FSH, LH 水平均明显减少 ($P < 0.01$),与对照组比较,治疗组治疗后血清 E_2 水平升高显著, FSH, LH 水平下降明显,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 7。

表 7 两组患者血清 E_2 , FSH, LH 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 7 Comparison of serum levels of E_2 , FSH and LH in both groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	$E_2/\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$	FSH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	LH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	44.78 ± 5.30	65.27 ± 7.15	39.01 ± 4.52
	治疗后	61.82 ± 6.96 ¹⁾	50.45 ± 5.57 ¹⁾	32.14 ± 3.88 ¹⁾
治疗	治疗前	44.91 ± 5.25	65.11 ± 6.99	39.22 ± 4.63
	治疗后	75.41 ± 8.16 ^{1,2)}	41.67 ± 4.84 ^{1,2)}	28.76 ± 3.23 ^{1,2)}

3 讨论

MPS 多散见于中医学“心悸”、“郁证”、“脏躁”、“百合病”、“不寐”等病证中。《黄帝内经·素问·上古天真论》记载:“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”该病发病之本在于肾,但与心、肝有关,绝经前后,肾阴不足,不能上济于心,引起阴精亏虚不能制约浮阳,阳亢而生内热,扰乱心神,出现烘热汗出、面部潮红、手足心热、心悸、心烦、失眠、头痛耳鸣等症状^[11]。《丹溪心法·六郁》云:“气血冲和,百病不生,一有佛郁,诸病生焉。故人

身之病,多生于郁。”肾阴不足,精亏不能化血,导致肝肾阴虚;肝藏血,主疏泄,主宰着妇女的月经,肝失柔养则疏泄功能失职,气机不畅,出现月经紊乱、情绪抑郁、乳房胀痛、目眩、多梦、烦躁易怒等证^[12]。故治疗 MPS 阴虚内热证患者,除滋肾之外,还应注重滋肝、清虚热、宁心养神。

地贞颗粒由地骨皮、女贞子、墨旱莲、五味子、沙苑子、合欢皮、甘草、郁金组成的纯中药颗粒剂,其中女贞子补益肝肾、安五脏、强腰膝、清热明目,地骨皮清虚热、凉血,墨旱莲养肝益肾、凉血止血,合欢皮解郁、和血、宁心安神,五味子滋肾涩精、敛肺、生津收汗,沙苑子补肝肾、固精、缩尿、明目,郁金清心凉血、疏肝利胆、行气解郁,甘草益气补中,调和诸药。药物合用,共奏清虚热、滋肝肾、宁心养神之功。

本组观察显示,治疗后治疗组 KI 评分和 MENQOL 各指标(血管舒缩症状、生理状态、心理状态以及性生活)评分均明显低于对照组;两组治疗后疗效统计,治疗组患者临床总有效率为 98.46%,优于对照组 87.69%,说明加服贞颗粒可促进 MPS 阴虚内热证患者临床症状、生存质量改善。

MPS 的发病机制至今尚待进一步阐明,但大量研究表明本病与神经-内分泌功能失调、社会环境等有关。MPS 女性卵巢功能衰退,体内雌二醇浓度下降,对下丘脑-垂体的负反馈降低,引起大脑皮质及下丘脑-垂体-性腺轴功能失调,影响下丘脑单胺类神经递质分泌^[13]。5-HT 是重要中枢神经递质,参与情绪、动机、行为活动、体温、食欲调节等,与健康女性比较围绝经期女性体内的 5-HT 含量明显降低,5-HT 水平减少可出现潮热汗出、抑郁、失眠等症状^[14]。中枢神经系统内的 IL-6 主要由星形胶质细胞分泌,属多功能细胞因子,与体内雌激素水平密切相关。文献报道 MPS 的发生伴有免疫细胞激活,患者血清 IL-6 浓度显著升高,引起相应生理、心理行为改变,在治疗前 MPS 患者体内的 IL-6 水平与雌二醇呈负相关,在治疗后 IL-6 与卵泡刺激素呈正相关^[15]。治疗后治疗组患者血清 IL-6 水平明显低于对照组,5-HT 显著高于对照组。既往研究表明 IL-6 通过刺激吲哚胺 2,3 加双氧酶,可抑制 5-HT 生成^[16]。上述结果提示了地贞颗粒可通过抑制 MPS 患者体内 IL-6 水平,从而提高 5-HT 含量,以发挥治疗作用。

β -EP 是一种人体主要的内阿片肽,主要存在于下丘脑弓状核和垂体中,对抗抑郁、止痛、缓解压力等起到调节作用,与女性生殖内分泌活动密切相

关^[17]。此外 β -EP 分泌增多可减少应激刺激所引起的伤害性损伤,从而降低体内的 ACTH 及 CORT 水平^[18]。对于 MPS 患者,其 β -EP 分泌下降、卵巢功能衰退及神经-内分泌功能紊乱,应激刺激可使下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进,但 β -EP 含量下降,负反馈功能机制作用消退,故应激刺激及其引起的损伤持续发展^[18]。治疗后治疗组患者血清 CRH, ACTH, CORT 水平均明显低于对照组,而患者血浆 β -EP 水平显著高于对照组,提示了地贞颗粒可能通过上调 MPS 患者体内的 β -EP 水平,后者发挥“负反馈抑制”减少患者体内 CRH, ACTH, CORT,进而起到治疗作用。

GnRH 是机体调节下丘脑-垂体-卵巢轴生殖内分泌的关键因子, MPS 患者体内的雌激素含量显著降低,激发下丘脑 GnRH 神经元的释放活性,激活相邻体温调节神经元散热机能,从而机体发生潮热^[19]。 β -EP 可调节 GnRH 分泌及月经周期, MPS 患者体内的雌激素降低也会减少 β -EP 浓度,随着 β -EP 活性减弱其对 NE 抑制作用下降, NE 的高活性释放,引起血管舒缩的紊乱,机体出现典型潮热症状^[20]。治疗后治疗组患者血清 GnRH, NE 水平均明显低于对照组,说明了地贞颗粒可通过上调 MPS 患者体内 β -EP 水平,进而抑制 GnRH, NE 水平,以达到改善机体潮热效果。

MPS 患者的卵巢功能衰退,雌、孕激素合成、分泌减少,负反馈引起 FSH, LH, GnRH 分泌增加, GnRH 可抑制卵巢功能,使患者体内的 E_2 水平进一步降低,引起潮热汗出、失眠、烦躁、阴道干燥等症状^[21]。治疗后治疗组患者血清 E_2 水平显著高于对照组, FSH, LH 水平均明显低于对照组,提示了地贞颗粒可延缓 E_2 下降及 FSH 和 LH 的上升速度,缓解卵巢衰退过程。

综上所述,在常规治疗的基础上加服地贞颗粒治疗 MPS 阴虚内热证患者疗效显著,调节患者神经-内分泌功能可能与其疗效有关。本研究不足之处在于纳入患者样本较少,单中心研究,因此研究结果可能存在一定选择偏差,有待于大样本多中心随机临床研究加以验证。

[参考文献]

- [1] 朱玲龔,冉利梅,聂四平,等. 1594 名 40~60 岁女性围绝经期综合征发生情况分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11(3): 206-211.
- [2] 孟方,段培蓓,胡倩,等. 刮痧联合清心滋肾汤治疗围

- 绝经期综合征阴虚火旺证临床观察[J]. 中国针灸, 2016,36(8):821-826.
- [3] 李蕊,张兰. 张兰教授从虚论治更年期汗症验案两则[J]. 亚太传统医药,2014,10(5):107-108.
- [4] 杨红兵,刘晓娟,冉霞,等. 地贞颗粒治疗围绝经期综合征的临床效果观察[J]. 中外医学研究,2017,15(6):98-100.
- [5] 阳松威,郭建生,王晓倩,等. 补肾疗更浸膏对去势更年期模型大鼠神经内分泌功能失调的作用[J]. 中成药,2016,38(3):651-654.
- [6] 尤劲松,胡随瑜,向群辉,等. 地贞颗粒对更年期拟阴虚内热证大鼠儿茶酚胺递质及促性腺激素水平的影响[J]. 湖南医科大学学报,2001,26(1):33-36.
- [7] 曹缙孙,陈晓燕. 妇产科综合征[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:149.
- [8] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:364-366.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:240.
- [10] 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):50-53.
- [11] 尹金磊,关素珍,赵长普. 更年灵汤治疗女性围绝经期综合征的疗效及对内分泌免疫系统的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(9):227-230.
- [12] 马堃,陈燕霞. 中西医治疗围绝经期综合征策略的探讨[J]. 中国中药杂志,2015,40(20):3899-3906.
- [13] RAO Y Q, LI J, WANG W J. Effects of gengnianchun on learning and memory ability, neurotransmitter, cytokines, and leptin in ovariectomized rats [J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(6):8648-8660.
- [14] 闵莉,林雪娟,俞洁,等. 围绝经期综合征阴虚证与神经递质相关性研究[J]. 中医药通报,2015,14(4):51-53,60.
- [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.
- [16] 蒋萍,刘骅,郑丽华. 癫痫及癫痫性抑郁障碍患者血清细胞因子的变化研究[J]. 成都中医药大学学报,2013,36(2):69-71.
- [17] WAN L S, LI W S, LI W Y, et al. Observation on the anesthesia effect of general anesthesia assisted by auricular-plaster therapy in gynecological surgery [J]. Chin Acupunct Moxib,2013,33(3):237-240.
- [18] 蒋希荣,任路. 电针疗法对围绝经期抑郁症模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及 β -内啡肽的影响[J]. 中华中医药学刊,2016,34(8):1923-1925.
- [19] ZHU Z, LI L, JIN X, et al. Er-Xian decoction, a traditional Chinese herbal formula, intervening early in hypothalamic-pituitary axis of male rats with delayed puberty[J]. Pharmacogn Mag,2014,10(40):517-521.
- [20] 余晓辉,徐升阳,王海胜,等. 桂枝合地黄汤对更年期潮热雌性大鼠体温调节影响的研究[J]. 中华中医药学刊,2011,29(9):2047-2049.
- [21] 夏爱军,韩克,翁时秋. 益肾宁坤方治疗醋酸亮丙瑞林所致围绝经期症状的临床研究[J]. 环球中医药,2014,7(10):792-794.

[责任编辑 何希荣]