

坤泰胶囊对更年期综合征患者性激素及血脂的影响

关素珍*, 蒋贇

(河南省南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:**观察坤泰胶囊更年期综合征(CS)的疗效及对血清性激素和血脂代谢的影响。**方法:**86例CS患者随机按数字法分为观察组和对照组各43例。两组均给予健康教育、心理辅导、进行膳食和运动指导等基础治疗。对照组口服替勃龙片,每次2.5 mg,1次/d。观察组口服坤泰胶囊,4粒/次,3次/d。两组疗程均为12周。记录治疗前、治疗后第4,8,12周库珀曼法评分 Kupperman 评分(KI积分)和肝肾阴虚证评分;检测治疗前后血清雌二醇(E_2)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。**结果:**对照组疾病总有效率为81.39%,观察组为86.04%,两组比较差异无统计学意义;治疗后第4,8,12周,两组KI评分均明显下降($P < 0.01$),但组间差异无统计学意义;治疗后4,8,12周观察组肝肾阴虚评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组 E_2 水平较治疗前明显升高($P < 0.01$),FSH,LH水平明显下降($P < 0.01$),治疗后组间差异无统计学意义;治疗后观察组TG,TC,LDL-C低于对照组,HDL-C高于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组TG,TC,LDL-C和HDL-C恢复正常例数多于对照组($P < 0.05$)。**结论:**坤泰胶囊在改善CS临床症状和疾病疗效方面与替勃龙片疗效相当;在升高雌二醇水平和调节脂代谢方面其疗效优于替勃龙片。

[关键词] 更年期综合征;坤泰胶囊;血脂;性激素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0218-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200218

Influence of Kuntai Capsules on Sex Hormone and Blood Fat in Patients with Climacteric Syndrome

GUAN Su-zhen*, JIANG Yun

(Nanyang Central Hospital of Henan Province, Nanyang 473000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the curative effect of Kuntai capsules and the influence on serum sex hormone and blood fat in patients with climacteric syndrome (CS). **Method:** Eighty-six patients with CS were randomly divided into control group and observation group of 43 patients each by random number table. Patients in both groups received basic treatment including health education, psychological guidance, dietary guidance, sport coaching, etc. Patients in control group took 2.5 mg tibolone tablets orally once daily. Patients in observation group took 4 Kuntai capsules orally 3 times daily. The patients in both groups received two 12 weeks periods of treatment. Grades of Kupperman (KI) and liver-kidney yin deficiency were recorded before and 4, 8 and 12 weeks after the treatment. Levels of serous estradiol₂ (E_2), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were detected before and after treatment. **Result:** The total curative rate was 86.04% in observation group and 81.39% in control group with no significant difference between two groups. Scores of KI in both groups decreased ($P < 0.01$) at 4, 8 and 12 weeks after treatment, but there was no significant difference from each other. Score of liver-kidney yin deficiency in observation group was lower than that in control group ($P < 0.01$). Level of E_2 in both groups increased after treatment than before ($P < 0.01$), and

[收稿日期] 20140616(176)

[通讯作者] * 关素珍, 硕士研究生, 主管中药师, 从事复方配伍规律的理论和临床研究, Tel: 15083378595, E-mail: gshuibing@163.com

levels of FSH, LH decreased ($P < 0.01$) at 4, 8 and 12 weeks after treatment, but there was no significant difference from each other. TG, TC, LDL-C in observation group were lower, and HDL-C was higher than those in control group after treatment ($P < 0.05$). The people who have normal TG, TC, LDL-C and HDL-C levels in observation group were more than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kuntai capsules has the same curative effect as tibolone tablets in improving clinical symptoms and treatment of patients with CS, it has higher efficacy than tibolone tablets in improving estradiol level and regulating lipid metabolism.

[**Key words**] climacteric syndrome; Kuntai capsules; blood fat; sex hormone

围绝经期综合征(CS)患者除存在生殖-内分泌-代谢功能紊乱,引起一系列躯体和神经心理等症状外,还是脂代谢紊乱加速期,血中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)增加,是防治高血脂、心脑血管病的关键时期^[1-2]。研究显示CS患者TC, TG, LDL-C水平明显升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平下降,且与雌激素(E_2)水平密切相关,后者的缺乏是导致脂代谢紊乱的重要原因^[3]。中医治疗CS具有的诸多优势和潜力已得到共识,具有广阔的前景。坤泰胶囊具有滋阴清热,安神除烦之功,用于治疗CS肝肾阴虚证的治疗,能明显减轻CS症状^[4]。动物实验研究显示坤泰胶囊对老龄雌性大鼠卵泡生成激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、睾酮(T)有降低作用,对 E_2 有升高作用^[5]。基于上述研究基础及中药多层次、多靶点的作用特点,本研究探讨了坤泰胶囊对CS患者内分泌激素和脂代谢的影响,进一步探明坤泰胶囊的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 86例患者均来自2011年8月—2013年10月南阳市中心医院妇科门诊,随机按数字表法分为观察组和对照组各43例。对照组年龄45~60岁,平均(50.5±4.7)岁,病程(2.1±1.4)年;观察组年龄45~60岁,平均(49.±4.5)岁,病程(2.3±1.4)年。两组年龄,病程等一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 CS诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]拟定。①年龄在45~60岁。②有血管舒缩功能不稳定症状:如潮热、汗出、胸闷、心悸等;有精神神经症状,如抑郁、焦虑、烦躁、易激动等;有泌尿生殖道萎缩症状,如阴道干燥烧灼感、性交痛、尿频尿急、反复泌尿道感染等。③内分泌检测异常: E_2 水平下降,FSH和LH水平升高。

高血脂症参照《中国成人血脂异常防治指南》^[7]的标准判定,符合下列条件之一者为血脂异

常: TG ≥ 2.26 mmol·L⁻¹, TC ≥ 6.22 mmol·L⁻¹, HDL-C ≤ 1.04 mmol·L⁻¹, LDL-C > 4.14 mmol·L⁻¹。

1.2.2 肝肾阴虚辨证^[6] 主症:月经紊乱或绝经,烘热汗出;次症:头晕耳鸣、腰膝酸软、失眠多梦易惊、心烦不宁、或健忘、或口干咽燥、大便干结。舌脉:舌红少苔,或舌尖红,苔薄或薄黄;脉细或细数或弦细数或沉细。

1.3 纳入标准 ①符合CS诊断标准,且伴有脂代谢异常;②符合肝肾阴虚辨证者;③年龄45~60岁;④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①合并糖尿病、甲亢等其他内分泌病;②服用类固醇或避孕药,服用降脂药及抗凝药;③手术切除双侧卵巢或经放射线破坏卵巢功能者;④有严重的心、脑、肝、肾和造血系统等原发性疾病;⑤患有严重的精神疾病者;⑥近3月接受过性激素类药物治疗者。

1.5 治疗方法 两组患者均进行基础干预:包括健康教育、心理辅导、进行膳食和运动指导。对照组口服替勃龙片(南京欧加农制药有限公司,国药准字H20051085),2.5 mg/次,1次/d。观察组口服坤泰胶囊(贵阳新天药业股份有限公司,批号国药准字Z20000083),每次4粒,3次/d。两组疗程均为12周。

1.6 观察指标 ①库珀曼法评分 Kupperman 评分(KI积分)^[6]分别于治疗前、治疗后4,8,12周各评价1次;②性激素水平治疗前后各检测1次;③血脂水平治疗前后各检测1次。④肝肾阴虚评分^[4],主要根据无、轻、中、重分别记录0,2,4,6分,次记0,1,2,3分。分别于治疗前、治疗后4,8,12周各评价1次。

1.7 疾病疗效标准^[6] 采用KI积分下降值完全缓解:总评分下降 $> 80\%$;显效:总评分下降 $50\% \sim 80\%$;有效:总评分下降 $20\% \sim 49\%$;无效:总评分下降 $< 20\%$ 。

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

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疾病疗效比较 对照组总有效率为 81.39%, 观察组为 86.04%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 两组疾病疗效比较

组别	完全缓解/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察	18	12	7	6	86.04

2.2 两组治疗前后不同时点 KI 评分 比较治疗后 4, 8, 12 周两组 KI 评分均呈下降趋势 ($P < 0.01$), 观察组 KI 评分在不同时点低于对照组, 但组间差异无统计学意义, 见表 2。

表 2 两组不同时点 KI 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	治疗前	治疗后		
		4 周	8 周	12 周
对照	23.9 ± 4.9	20.1 ± 4.2 ¹⁾	13.2 ± 4.2 ¹⁾	7.6 ± 3.2 ¹⁾
观察	24.2 ± 5.1	18.7 ± 3.9 ¹⁾	12.1 ± 3.5 ¹⁾	6.2 ± 2.8 ¹⁾

注: 与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后不同时点肝肾阴虚评分比较 治疗后 4, 8, 12 周两组肝肾阴虚评分均呈下降趋势 ($P < 0.01$), 观察组在治疗后不同时点肝肾阴虚评分均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组不同时点肝肾阴虚评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	治疗前	治疗后		
		4 周	8 周	12 周
对照	21.7 ± 3.7	17.2 ± 3.4 ¹⁾	14.3 ± 4.1 ¹⁾	9.8 ± 3.3 ¹⁾
观察	22.1 ± 4.0	14.3 ± 3.2 ^{1,2)}	10.3 ± 3.5 ^{1,2)}	5.2 ± 2.3 ^{1,2)}

注: 与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 5, 6 同)。

2.4 两组治疗前后血清 E₂, FSH, LH 水平比较 治疗后两组 E₂ 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.01$), FSH, LH 水平下降 ($P < 0.01$), 治疗后组间差异无统计学意义, 见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 E₂, FSH, LH 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	时间	E ₂ /pmol·L ⁻¹	FSH/U·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹
对照	治疗前	44.2 ± 15.3	61.4 ± 18.4	27.6 ± 7.8
	治疗后	68.7 ± 20.5 ¹⁾	42.7 ± 16.3 ¹⁾	18.5 ± 8.5 ¹⁾
观察	治疗前	43.9 ± 17.2	62.1 ± 20.5	27.2 ± 8.4
	治疗后	71.8 ± 22.4 ¹⁾	39.4 ± 16.8 ¹⁾	16.9 ± 7.9 ¹⁾

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.5 两组治疗前后血脂变化比较 治疗后对照组血脂 TG, TC, LDL-C 和 HDL-C 均有所改善, 但差异无统计学意义; 治疗后观察组 TG, TC, LDL-C 均比治疗前下降, HDL-C 水平上升 ($P < 0.01$), 治疗后观察组 TG, TC, LDL-C 低于对照组, HDL-C 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。治疗后观察组 TG, TC, LDL-C 和 HDL-C 恢复正常例数多于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 5 两组治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

mmol·L⁻¹

组别	时间	TG	TC	HDL-C	LDL-C
对照	治疗前	2.04 ± 0.77	5.94 ± 0.85	1.17 ± 0.25	3.77 ± 0.63
	治疗后	1.85 ± 0.55	5.62 ± 0.76	1.23 ± 0.31	3.55 ± 0.51
观察	治疗前	2.10 ± 0.81	5.89 ± 0.91	1.19 ± 0.28	3.82 ± 0.71
	治疗后	1.43 ± 0.42 ^{1,2)}	5.09 ± 0.54 ^{1,2)}	1.65 ± 0.36 ^{1,2)}	3.04 ± 0.55 ^{1,2)}

表 6 两组治疗前后患者血脂变化情况比较

例

组别	时间	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常
对照	治疗前	32	11	31	12	28	15	27	16
	治疗后	24	19	23	20	20	23	19	24
观察	治疗前	33	10	30	13	29	14	42	17
	治疗后	7	36 ^{1,2)}	7	36 ^{1,2)}	6	37 ^{1,2)}	8	25 ^{1,2)}

3 讨论

妇女更年期随着卵巢功能的下降及衰竭,导致 E_2 水平的下降,从而产生全身多系统的紊乱,除精神心理症状的表现突出外,同时也存在着内分泌代谢的紊乱^[9]。更年期症状越严重,其冠心病及中风的风险将增加,可能是糖脂代谢的异常所致;高TC,LDL和空腹血糖水平增加了心血管疾病的风险^[10]。 E_2 与脂代谢关系密切, E_2 参与血浆胆固醇的代谢,促进其降解和排泄,从而降低血浆胆固醇和 β -脂蛋白水平,增加血清磷脂和 α -脂蛋白的含量。绝经后妇女冠心病的发病率较绝经前明显升高,提示了在围绝经期这一特殊生理阶段,对本病进行干预,对防止动脉粥样硬化的形成、降低中老年妇女冠心病发病率、死亡率,具有重要意义^[2]。 E_2 对心血管系统的保护作用除了调节脂代谢,防止动脉硬化外,还能直接作用于血管壁细胞发挥抗动脉硬化作用^[10]。因此现代医学主要采用激素替代疗法(HRT)来治疗本病,但HRT潜藏着诱发靶细胞癌变(如子宫内膜癌、乳腺癌及卵巢癌)的潜在风险,静脉栓塞的发生率也明显增高,因此其临床使用仍然存在较多分歧。因此学者关注的热点向植物雌激素转移,后者具有弱雌激素活性,其在改善围绝经期症状、降低血脂水平、防止骨质疏松、预防尿失禁等方面有着有益作用,且无明显副作用^[11]。

中医学将CS归为“绝经前后诸证”。中医学认为肾气虚衰、冲任脉虚是更年期综合征的主要病机。天癸属肾,冲为血海,肝为藏血之脏,因此本病与肝肾失调有密切关系^[12]。CS患者肝肾不足,肝阴暗耗而阴血内伤,血不养精,肾的气化功能失调,膏脂化生失常,滞留于血脉,则为膏脂;肾阴亏虚,阴液不足,血脉不充,血行涩滞而成瘀^[13]。坤泰胶囊由熟地黄、黄连、白芍、阿胶、黄芩、茯苓等6味中药组成,具有滋阴降火、清心除烦、安心安神、调节阴阳的作用。研究显示坤泰胶囊能显著改善CS各症状的疗效与雌激素疗效相当,对疲乏、头痛等症状改善优于雌激素,显示了其确切的临床疗效^[4]。

本组资料显示,与替勃龙片相比较,坤泰胶囊降低FSH和LH水平,升高 E_2 水平方面两者差异无显著性,提示了坤泰胶囊具有升高作用,可能具有植物雌激素样作用,但目前的研究仍未发现本品含有植物雌激素^[4]。本组资料显示坤泰胶囊在降低KI评分,疾病疗效方面与替勃龙片也相当,但在对肝肾阴虚证的改善方面具有明显的临床优势,这可能与本

组纳入的是肝肾阴虚证CS患者有关。

研究还显示治疗后观察组TG,TC,LDL-C低于对照组,HDL-C高于对照组,观察组TG,TC,LDL-C和HDL-C恢复正常例数多于对照组,均提示了坤泰胶囊对脂代谢有较好的改善作用,从而有利于降低冠心病的危险因素;同时也提示了坤泰胶囊除通过调节 E_2 水平来改善脂代谢外,可能还存在其他的作用机制,值得进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 胡灵青. 女性更年期脂代谢紊乱的调查分析[J]. 医学理论与实践, 2003, 16(8): 942.
- [2] 戴圆圆, 陈霞. 绝经综合征合并脂代谢异常的中西医结合治疗进展[J]. 河南中医, 2013, 33(4): 623.
- [3] 杨敏, 李灿东, 梁文娜, 等. 围绝经期综合征中医证素与血脂血糖等的相关研究[J]. 福建中医药大学学报, 2013, 23(4): 1.
- [4] 陈蓉, 林守清, 杨欣, 等. 坤泰胶囊与戊酸雌二醇对更年期综合征各种症状的不同疗效分析[J]. 医学综述, 2013, 19(10): 1869.
- [5] 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.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第三辑)[S]. 1997: 110.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 401.
- [8] 成芳平. 绝经综合征流行病学研究及治疗进展[J]. 广东医学, 2005, 26(1): 122.
- [9] 王静, 王兴娟. 健脾益气方对脾气虚型更年期综合征糖脂影响的临床研究[J]. 复旦学报: 医学版, 2008, 35(6): 908.
- [10] Rossouw J E, Prentice R L, Manson J A E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause [J]. J Am Med Assoc, 2007, 297(13): 1465.
- [11] 于月成, 陈晓萍, 辛晓燕, 等. 激素替代治疗与植物雌激素治疗对围绝经期综合征患者的疗效比较[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(9): 810.
- [12] 王大伟, 王继峰, 牛建昭, 等. 中医药治疗更年期综合征的作用机理探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(3): 213.
- [13] 尹方, 陈学忠, 杨俐. 从肾虚血癖辨治高脂血症[J]. 四川中医, 2006, 24(1): 25.

[责任编辑 何希荣]