

黄连阿胶汤合百合地黄汤加减对绝经综合征 神经内分泌网络的调节作用

韩锐*, 万丹

(重庆市中医院, 重庆 400021)

[摘要] 目的:观察黄连阿胶汤合百合地黄汤加减辨治对绝经综合征(MPS)阴虚火旺证的临床疗效及对神经内分泌网络调节效果。方法:将148例患者按随机数字表法分为对照组和观察组74例。对照组口服雌二醇/醋酸炔诺酮片,3 mg/次,1次/d;观察组西医治疗同对照组,并内服黄连阿胶汤合百合地黄汤加减,1剂/d。两组疗程均为连续治疗3个月。评价治疗前、治疗后1,2,3个月Kupperman指数(KI)评分;评价治疗前后绝经期生存质量量表(MENQOL),抑郁自评量表(SAS),焦虑自评量表(SDS),匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)和阴虚火旺证评分;检测治疗前后血清雌二醇(E₂),促卵泡生成素(FSH),促黄体生成素(LH),去甲肾上腺素(NE),5-羟色胺(5-HT),一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平。结果:观察组临床疗效优于对照组($Z=2.115, P<0.05$);观察组治疗后1,2,3个月KI评分均低于同期对照组($P<0.01$),治疗后观察组KI评分下降幅度多于对照组($P<0.01$);观察组MENQOL量表各个维度评分均低于对照组($P<0.01$);观察组患者阴虚火旺证,SAS,SDS和PSQI评分均低于对照组($P<0.01$);治疗后观察组患者E₂水平高于对照组($P<0.01$),FSH,LH水平均低于对照组($P<0.01$);观察组患者5-HT和NE水平均高于对照组($P<0.01$);观察组患者NO水平高于对照组($P<0.01$),CGRP,ET-1水平均低于对照组($P<0.01$)。研究期间对照组脱落、失访5例,剔除2例,完成67例;观察组脱落、失访7例,剔除1例,完成66例。结论:在激素替代治疗的基础上,黄连阿胶汤合百合地黄汤加减治疗MPS阴虚火旺证患者可明显改善临床症状,减轻抑郁、焦虑程度,改善睡眠质量,提高生活质量,临床疗效优于单纯的激素替代疗法,并能调节内分泌激素、血管舒缩因子和单胺类神经递质,从而起到改善临床症状的效果。

[关键词] 绝经综合征; 阴虚火旺证; 黄连阿胶汤; 百合地黄汤; 内分泌激素; 血管舒缩因子; 单胺类神经递质

[中图分类号] R289;R271.1;R271.11+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)21-0155-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200534

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200311.1601.005.html>

[网络出版日期] 2020-3-11 17:23

Study on Addition and Subtraction Syndrome Differentiation Method of Huanglian Ejiaotang and Baihe Dihuangtang in Regulation of Neuroendocrine Network for Menopausal Syndrome

HAN Rui*, WAN Dan

(Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of addition and subtraction syndrome differentiation method of Huanglian Ejiaotang and Baihe Dihuangtang in the treatment of menopausal syndrome (MPS) and symptoms of deficiency of yin and hyperactivity of fire, and investigate its regulation effects on neuroendocrine network. **Method:** One hundred and forty-eight patients were divided into control group (74 cases) and observation group (74 cases) according to the random number table method. The patients in control group received estradiol/norethisterone acetate tablets, 3 mg/time, 1 time/day, while the patients in observation

[收稿日期] 20200106(005)

[基金项目] 重庆市卫生计生委中医药科技项目(ZY201802077)

[通信作者] *韩锐, 硕士, 主治医师, 从事中医结合妇科内分泌疾病的临床工作, E-mail: 57069529@qq.com

group received addition and subtraction of Huanglian Ejiaotang and Baihe Dihuangtang based on the same western medicine treatment as control group, orally 1 dose/day, with a treatment course of 3 months in both groups. Kupperman index (KI) score was evaluated before treatment and at 1 month, 2 months and 3 months after treatment. The Menopausal Quality of Life (MENQOL), self-rating depression scale (SDS), Self-rating Anxiety Scale (SAS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and score of deficiency of yin and hyperactivity of fire were evaluated before and after treatment. The levels of serum estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), norepinephrine (NE), 5-hydroxytryptamine (5-HT), nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) were detected before and after treatment. **Result:** The clinical efficacy in observation group was better than that in control group ($Z=2.115$, $P<0.05$), and the KI scores in observation group at 1 month, 2 months and 3 months after treatment were lower than those in control group ($P<0.01$), and the decrease of KI score in observation group after treatment was larger than that in control group ($P<0.01$). The scores of various dimensions of MENQOL scale in observation group were lower than those in control group ($P<0.01$). The scores of deficiency of yin and hyperactivity of fire, SAS, SDS and PSQI in observation group were all lower than those in control group ($P<0.01$), and the level of E_2 in observation group after treatment was higher than that in control group ($P<0.01$), while the levels of FSH and LH were lower than those in control group ($P<0.01$). The levels of 5-HT and NE in observation group were higher than those in control group ($P<0.01$). The NO level in observation group was higher than that in control group ($P<0.01$), while the levels of CGRP and ET-1 were lower than those in control group ($P<0.01$). During the study period, there were 5 drop-out cases, 2 excluded cases, and 67 completed cases in the control group. There were 7 drop-out cases, 1 excluded case, 66 completed cases in the observation group. **Conclusion:** On the basis of hormone replacement therapy, addition and subtraction of Huanglian Ejiaotang and Baihe Dihuangtang for patients with MPS (with symptom of deficiency of yin and hyperactivity of fire) can improve clinical symptoms, relieve depression and anxiety, improve sleep quality and enhance quality of life, and its clinical efficacy is superior to hormone replacement therapy alone. It can also regulate endocrine hormones, vasomotor factors and monoamine neurotransmitters, thereby improving clinical symptoms.

[**Key words**] menopausal syndrome; symptom of deficiency of Yin and hyperactivity of fire; Huanglian Ejiaotang; Baihe Dihuangtang; endocrine hormones; vasomotor factors; monoamine neurotransmitters

绝经综合征(MPS)是一种由卵巢功能逐渐衰退,雌激素分泌减少,出现以自主神经功能不稳定症状为主,且伴精神、心理症状的一组证候群,远期影响泌尿生殖道、心血管、骨质疏松症,因此需要进行积极的干预^[1]。对于症状轻者可行健康教育、心理疏导和非激素类药物干预对症处理,对于症状严重患者一般采用激素替代疗法(HRT)为主,但HRT有严格的禁忌证,不良反应多,长期使用可增加子宫内膜癌的风险等,患者对HRT的耐受性和依从性并不高^[2]。

根据MPS不同表现,中医可归为崩漏、脏躁、郁证、经断前后诸证等,中医药积累了丰富的临床经验,疗效确切,无明显副作用,具有全方位、多层次、多环节的特点,因此具有广阔的应用前景^[3]。国医大师中医妇科专家夏桂成教授认为MPS的病机以

阴虚为本,火旺为标,乃七七之年肾气渐衰,天癸渐衰竭,冲任二脉日渐衰少,出现肾阴阳失调、心肝气火亢旺之症,并提出宁心滋肾、燮理阴阳治疗原则,临床收效显著^[4]。黄连阿胶汤出自《伤寒论》,原方主治“心中烦,不得卧”,能滋阴降火以安神除烦,燮理阴阳以复子宫藏泻之功,对于绝经综合征引起的崩漏、烦躁、精神紧张、失眠多梦有较好的临床疗效^[5]。试验研究显示能调节5-羟色胺,起到抗失眠作用,并具有抗焦虑、抑郁、抗炎效果^[6]。百合地黄汤出自《金匱要略》,具有养阴清热,补益心肺之功,试验研究显示可增加脑组织内单胺类神经递质,起到抗抑郁、焦虑的效果,临床用于绝经综合征引起的抑郁、失眠、情志病疾病有较好的效果^[7]。郭利红等^[8]以百合地黄汤治疗更年期抑郁症可有效改善抑郁,提高睡眠质量,并且能够调节神经内分泌系统。

黄连阿胶汤合百合地黄汤正投 MPS 阴虚火旺的病机特点,本研究采用二方加减治疗 MPS 取得较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经重庆市中医院伦理委员会审查批准(批号 2017CQZYKY01402),共纳入 148 例患者,均来源于 2017 年 3 月至 2019 年 4 月内分泌科和妇科门诊。根据就诊先后按随机数字表法分为对照组和观察组各 74 例,对照组年龄 45~55 岁,平均(50.27±6.35)岁;病程 6~43 个月,平均(17.36±2.59)个月;Kupperman 指数(KI)评分(40.29±3.76)分,其中度 49 例,重度 25 例;抑郁自评量表(SAS)(58.17±6.34)分;焦虑自评量表(SDS)(60.45±6.28)分;匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)(9.51±0.87);研究期间脱落、失访 5 例,剔除 2 例,完成 67 例。观察组年龄 45~55 岁,平均(50.64±6.58)岁;病程 6~49 个月,平均(17.36±2.59)个月;KI 评分(40.83±3.37)分,其中中度 47 例,重度 27 例;SAS(58.78±6.53)分;SDS(59.19±6.05)分;PSQI(9.47±0.83)分;研究期间脱落、失访 7 例,剔除 1 例,完成 66 例。两组年龄、病程、KI 评分、KI 病情程度、SAS、SDS 和 PSQI 等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①MPS 诊断标准参照《妇产科学》^[9]和《中医妇科常见病诊疗指南》^[10]制定标准。年龄 45~55 岁妇女;月经紊乱 3 个月以上或绝经;出现潮热汗出/盗汗、失眠、心烦急躁等症状;也可有颜面潮红、烘热、心慌、气促及血压不稳等表现,还可有泌尿生殖道症状,骨、关节肌肉症状等,实验室检查血清雌二醇(E₂)下降,促卵泡生成素(FSH)和促黄体生成素(LH)水平升高。②阴虚火旺证诊断标准^[9],绝经前后,月经紊乱,经色红或绝经,烘热汗出,口干咽燥,心悸不宁,心烦易怒,失眠多梦,腰膝酸软,头晕耳鸣,阴道干涩;皮肤蚁行感;舌红少苔,脉细数。

1.3 纳入标准 ①符合 MPS 上述西医诊断标准;②KI≥20 分的中度和重度患者;③符合阴虚火旺证辨证标准;④年龄 45~55 岁;⑤病程≥6 个月;⑥患者依从性好,能配合随访治疗,并取得签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并严重的精神病患者,有自杀倾向,或有既往有精神病史或精神衰弱史者;②有药物或乙醇依赖者;③合并严重的心脑血管疾病者;④卵巢早衰,或有盆腔手术史者,合并子宫内膜异位症、子宫肌瘤等妇科疾病者;⑤合并严重的肝、肾功能异常,合并严重的消化道疾病,出血性疾病,

活动性动静脉血栓性疾病者;⑥有可疑的乳腺癌或性激素相关肿瘤患者;⑦合并甲状腺功能亢进等内分泌患者;⑧严重过敏体质,对研究已知药物成分过敏或有使用禁忌者;⑨同期采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组口服雌二醇/醋酸炔诺酮片(丹麦诺和诺德有限公司,国药准字 J20080036),3 mg/次,1 次/d。观察组西医治疗同对照组,并内服黄连阿胶汤合百合地黄汤加减,药物组成有百合 20 g,生地黄 20 g,熟地黄 20 g,黄连片 3 g,白芍 15 g,黄芩片 10 g,阿胶 10 g^(烊化),甘草片 10 g,大枣 10 g^(掰),浮小麦 30 g,女贞子 20 g,麦冬 20 g。随证加减,烘热汗出、口干咽燥者加知母 10 g,黄柏 10 g;心悸不宁者加莲子心 10 g,酸枣仁 10 g,牡丹皮 10 g;心烦易怒者加钩藤 10 g,北柴胡 10 g,枳壳 10 g;失眠多梦者加合欢皮 15 g,夜交藤 15 g,茯神 15 g;腰膝酸软,头晕耳鸣者加山茱萸 10 g,菟丝子 10 g,桑寄生 20 g。每天 1 剂,由医院中药房段亚亭主任药师鉴定合格,采用煎药机煎煮 2 次,混合药液至体积 400 mL,分早晚 2 次温服。两组疗程均为连续治疗 3 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①主要症状评分,采用 Kupperman 指数(KI)^[2]评分,包括潮热出汗、感觉异常、失眠等 13 个项目,每个条目按程度记 0~3 分,并给予不同加权,总分为 0~51 分,轻度为 15~20 分,中度为 21~35 分,重度为 >35 分;于治疗前、治疗后 1, 2, 3 个月各评价 1 次。②绝经期生存质量量表(MENQOL)^[2],包括血管舒缩(条目 1~3)、心理症状(条目 4~10)、躯体症状(条目 11~26)和性(条目 27~29)4 个领域 29 个项目,每个项目评分 1~8 分,分数越低提示患者的生存质量越好,于治疗前后各评价 1 次。

1.6.2 次要疗效指标 ①阴虚火旺证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,各症状按无、轻、中、重依次记录 0, 1, 2, 3 分,于治疗前后各评价 1 次。②抑郁、焦虑程度,采用抑郁自评量表(SAS)和焦虑自评量表(SDS),分别有 20 个项目,分为 4 级评分,标准分等于粗分乘以 1.25 后的整数部分,由患者自行评价,抑郁或焦虑严重程度=各条目累计分/80,0.5 为是否有抑郁或焦虑的界值;于治疗前后各评价 1 次。③失眠程度,采用 PSQI 量表,总分 0~21 分,得分越高,表示睡眠质量越差,PSQI>7 分为成人睡眠质量问题的参考界值。于治疗前后各评

价1次。④对性激素的影响,空腹抽血,仍有月经者,于月经的第2~4天采血,以放射免疫法检测血清雌二醇(E₂),促卵泡生成素(FSH)和促黄体生成素(LH)治疗前后水平,试剂盒(上海恒远生化公司,批号分别为201801504,201801245,201810764)。⑤对单胺类神经递质的影响,检测治疗前后5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE)水平,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司,批号分别为201901204,201811610)。⑥对血管舒缩因子的影响,检测治疗前后一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1)和降钙素基因相关肽(CGRP),采用改良硝酸盐还原法检测NO,采用放射免疫法检测ET-1和CGRP,试剂盒(上海盈公生物技术公司,批号分别为20180782,201901406,201902612);于治疗前后各检测1次。

1.7 疗效标准 采用KI疗效指数^[2]评分,临床痊愈见疗效指数≥90%;显效见70%≤疗效指数<90%;有效见30%≤疗效指数<70%;无效见疗效指数<30%。

疗效指数=(治疗前KI评分-治疗后KI评分)/治疗前KI评分×100%。

1.8 统计学方法 数据管理采用SPSS 22.0软件进

行统计分析,等级资料采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验,KI评分采用重复测量的方差分析,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 采用秩和检验分析,观察组患者临床疗效优于对照组,比较差异有统计学意义($Z=2.115, P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效
对照	67	21	26	14	6
观察	66	34	25	6	1

2.2 两组患者不同时点KI评分比较 经重复测量的方差分析,治疗后1,2,3个月两组患者KI评分均逐渐下降($P<0.05$);观察组患者在治疗后1,2,3个月KI评分均低于同期对照组($P<0.01$),治疗后观察组KI评分下降幅度多于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者不同时点KI评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后			治疗前后
			1个月	2个月	3个月	
对照	67	40.29±3.76	34.72±3.08 ¹⁾	25.81±2.79 ¹⁾	20.94±2.38 ¹⁾	19.31±2.52
观察	66	40.83±3.37	30.25±2.95 ^{1,2)}	21.16±2.24 ^{1,2)}	17.16±1.95 ^{1,2)}	22.49±2.65 ^{1,2)}

注:与本组前一时点比较¹⁾ $P<0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P<0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后MENQOL量表评分比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者MENQOL量表血管舒缩、心理、躯体和性4个维度评分均明显下降($P<0.01$);观察组治疗后MENQOL量表各个维度评分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后MENQOL量表评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	血管舒缩	心理	躯体	性
对照	治疗前	67	6.14±0.68	6.47±0.72	6.25±0.65	5.43±0.58
	治疗后		2.52±0.35 ¹⁾	2.44±0.31 ¹⁾	2.35±0.26 ¹⁾	1.95±0.17 ¹⁾
治疗	治疗前	66	6.16±0.67	6.35±0.75	6.27±0.71	5.48±0.60
	治疗后		1.73±0.26 ^{1,2)}	1.65±0.23 ^{1,2)}	1.38±0.21 ^{1,2)}	1.14±0.12 ^{1,2)}

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)。

2.4 两组患者治疗前后阴虚火旺证,SAS,SDS和PSQI评分比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者阴虚火旺证,SAS,SDS和PSQI评分均明显降低($P<0.01$);观察组治疗后阴虚火旺证,SAS,SDS和PSQI评分明显均低于对照组($P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后阴虚火旺证,SAS,SDS和PSQI评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	阴虚火旺证	SAS	SDS	PSQI
对照	治疗前	67	21.63±2.84	58.17±6.34	60.45±6.28	9.51±0.87
	治疗后		10.35±1.69 ¹⁾	50.92±4.87 ¹⁾	51.05±4.96 ¹⁾	7.16±0.65 ¹⁾
观察	治疗前	66	21.95±2.89	58.78±6.53	59.19±6.05	9.47±0.83
	治疗后		7.22±1.04 ^{1,2)}	46.74±4.37 ^{1,2)}	47.72±4.53 ^{1,2)}	6.24±0.52 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后 E₂, FSH 和 LH 水平变化比较 与本组治疗前相比较, 治疗后两组患者 E₂ 水平均有升高, FSH 和 LH 水平均明显降低 ($P < 0.01$); 观察组治疗后 E₂ 水平高于对照组 ($P < 0.01$), FSH 和 LH 水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 E₂, FSH 和 LH 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of changes of E₂, FSH and LH levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	E ₂ /pmol·L ⁻¹	FSH/U·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹
对照	治疗前	67	46.37±6.48	50.67±6.77	41.65±5.12
	治疗后		105.42±11.16 ¹⁾	34.25±4.63 ¹⁾	28.47±3.99 ¹⁾
观察	治疗前	66	45.21±5.80	51.54±6.68	42.02±4.83
	治疗后		122.36±13.75 ^{1,2)}	20.29±3.88 ^{1,2)}	19.65±3.41 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后 5-HT 和 NE 水平变化比较 与本组治疗前相比较, 治疗后两组患者 5-HT 和 NE 水平均显著上升 ($P < 0.01$); 观察组治疗后 5-HT 和 NE 水平均显著高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后 5-HT 和 NE 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 6 Comparison of changes of 5-HT and NE levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	5-HT/mmol·L ⁻¹	NE/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	67	2.24±0.28	83.64±10.37
	治疗后		2.97±0.32 ¹⁾	112.34±14.91 ¹⁾
观察	治疗前	66	2.20±0.25	84.21±9.96
	治疗后		3.68±0.41 ^{1,2)}	135.76±18.02 ^{1,2)}

2.7 两组患者治疗前后 NO, ET-1 和 CGRP 水平变化比较 与本组治疗前相比较, 治疗后两组患者 NO 水平均有升高 ($P < 0.01$), CGRP 和 ET-1 水平均有降低 ($P < 0.01$); 观察组治疗后 NO 水平高于对照组 ($P < 0.01$), CGRP 和 ET-1 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 7。

表 7 两组患者治疗前后 NO, ET-1 和 CGRP 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 7 Comparison of changes of NO, ET-1 and CGRP levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NO/μmol·L ⁻¹	ET-1/ng·L ⁻¹	CGRP/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	67	49.68±5.39	82.29±8.69	46.24±4.85
	治疗后		57.62±6.26 ¹⁾	71.37±7.44 ¹⁾	35.79±3.87 ¹⁾
观察	治疗前	66	48.31±5.42	81.68±8.36	45.87±4.74
	治疗后		66.91±7.14 ^{1,2)}	63.24±6.56 ^{1,2)}	30.59±3.26 ^{1,2)}

3 讨论

据统计超过 2/3 的女性在绝经前后至少出现一

项 MPS 相关症状, 抑郁、焦虑和睡眠的伴发率高, 对患者的工作生活和身心健康造成巨大的影响^[11]。HRT 对 MPS 症状的改善有较好的效果, 但其适合范围有严格的适应症, 并可能增加患者罹患致死性脑卒中、静脉栓塞的风险, 并且存在子宫出血、乳腺癌、子宫内膜癌的风险, 使得 HRT 的依从性并不高^[3,12]。

《黄帝内经·素问》言:“七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通……”, “年四十而阴气自半也”; 《傅青主女科》也云:“经水出诸肾, 肾中水足则经水多, 肾中水亏则经水少”, 可见肾气虚衰, 肾中阴津日亏, 冲任衰少, 天癸竭, 经血无源, 阴阳平衡失调, 脏腑功能紊乱是本病基础^[13]。肾阴亏虚, 癸水不充, 则不能涵养心肝, 心阴亏虚, 心神失于涵养, 则出现忧郁、心烦不宁、心悸、失眠多梦等表现; 或水不涵木, 肝阴不足, 阴不制阳, 肝阳偏亢, 则出现烘热汗出、口干咽燥、头晕耳鸣之证^[14]。因此, 夏桂成教授指出 MPS 以阴虚为本、火旺为标的病机特点, 治疗上以宁心滋肾、燮理阴阳为法^[4]。

黄连阿胶汤合百合地黄汤加减以生地黄清热凉血、生津润燥, 熟地黄补血滋阴、益精填髓, 麦冬养阴生津, 润肺清热, 女贞子滋补肝肾之阴, 阿胶补血滋阴润燥, 白芍养血敛阴、平抑肝阳, 百合养阴润肺、清心安神, 黄连片、黄芩片清泻心火除烦, 浮小麦养心敛汗、益气除热, 甘草片、大枣益气和中, 调和营卫; 全方共奏滋阴清热、安神除烦之功。

本组资料显示, 观察组患者在治疗后 1, 2, 3 个月 KI 评分均低于同期对照组, 治疗后观察组 KI 评分下降幅度多于对照组, 阴虚火旺证, SAS, SDS 和 PSQI 评分均低于对照组, MENQOL 量表各个维度评分均低于对照组, 临床疗效优于对照组, 提示了在 HRT 治疗的基础上, 黄连阿胶汤合百合地黄汤加减可进一步减轻 MPS 临床症状, 减轻了抑郁、焦虑程度, 改善了睡眠情况, 提高了患者的生活质量, 临床疗效优于单纯的激素替代疗法。

E₂ 水平下降是卵巢功能衰退的标志, E₂ 水平不足负反馈调节丘脑-垂体-卵巢轴 (HPOA), 从而引起 FSH, LH 的分泌异常, 而低雌激素除了引起潮热、乏力、烦躁易怒、失眠等症状外, 还可使糖、脂、血钙代谢异常, 引发心血管、骨、生殖系统的系列症状, 补充激素, 可有效缓解症状, 但认知及用药的依从性均不高^[15]。本组资料显示, 治疗后观察组患者 E₂ 水平高于对照组, FSH 和 LH 水平均低于对照组, 提示了黄连阿胶汤合百合地黄汤加减内服可升高 E₂, 调

节HPOA。HPOA紊乱还表现在单胺类神经递质(如5-HT, NE等)的表达异常, MPS患者的5-HT水平下降, 与 E_2 呈相关, 是睡眠、体温调节、情感、认知、感觉调节的重要因子^[16]; NE是情感、潮热、生殖等活动调节递质, 研究显示5-HT, NE水平的变化可能是MPS阴虚证的生物学基础^[17]。本组资料显示, 观察组5-HT和NE水平均高于对照组, 提示了黄连阿胶汤合百合地黄汤加减内服可调节5-HT, NE等单胺类神经递质, 进而起到改善MPS相关症状的效果。

血管舒缩因子NO, ET-1是生殖激素调节肽, 对HPOA有很好的调节作用^[3]。EI具有较强的收缩血效应, NO具有舒张血管作用, 是ET-1调节因子, HPOA有大量特异的ET受体, ET-1对HPOA有重要的调节作用, 而NO与 E_2 水平呈正相关, E_2 可促进NO的合成和释放, 起到调节ET-1的效应; CGRP是一种血管舒张肽, E_2 下降, 会促使CGRP分泌增加, CGRP过多会导致潮热等症状的出现^[3, 18]。本研究显示, 治疗后观察组患者NO水平高于对照组, CGRP, ET-1水平均低于对照组, 提示了黄连阿胶汤合百合地黄汤加减内服对血管舒缩因子有调节作用, 从而可改善MPS临床症状。

综上所述, 在HRT治疗的基础上, 黄连阿胶汤合百合地黄汤加减治疗MPS(阴虚火旺证)患者可明显改善临床症状, 减轻抑郁、焦虑程度, 改善睡眠质量, 提高生活质量, 临床疗效优于单纯的激素替代疗法, 并能调节内分泌激素、血管舒缩因子和单胺类神经递质, 从而起到改善临床症状的效果。

[参考文献]

- [1] LI R X, MA M, XIAO X R, et al. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause [J]. *Medicine*, 2016, 95(32):e4466.
- [2] 阮凡, 石吟, 李丽洁. 中药补肾养血方联合激素替代法对卵巢早衰患者性激素水平及症状评分的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(12):257-262.
- [3] 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.
- [4] 宗岩, 刘枚, 蒋莉, 等. 夏桂成国医大师诊治围绝经期

综合征经验探析 [J]. *江苏中医药*, 2017, 49(2): 21-22.

- [5] 马超, 柴可夫. 黄连阿胶汤临床应用及理论探析 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(4):996-999.
- [6] 管仕伟. 黄连阿胶汤现代研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(11):125-127.
- [7] 姜晓娜, 陈聪, 王欣, 等. 百合地黄汤研究述要 [J]. *长春中医药大学学报*, 2019, 35(5):987-990.
- [8] 郭利红, 姚华强, 康震. 百合地黄汤治疗更年期抑郁症的临床疗效及对神经内分泌系统的影响 [J]. *中医药导报*, 2016, 22(8):70-72.
- [9] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:364-366.
- [10] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2008:41-43.
- [11] 李彩莲, 田春艳, 管浩, 等. 时空针灸灵龟八法治疗围绝经期综合征及对血清FSH, E_2 水平的影响 [J]. *中国针灸*, 2019, 45(11):1214-1216.
- [12] 成晓玲, 周仲瑜, 黄伟, 等. 电针与激素替代疗法比较治疗围绝经期综合征系统评价 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(3):107-111.
- [13] 丁楠, 周惠芳. 周惠芳治疗更年期综合征经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8):3426-3428.
- [14] 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.
- [15] 马麟娟, 朱帅, 许正芬, 等. 围绝经期综合征患者绝经相关症状与激素治疗认知调查 [J]. *预防医学*, 2019, 31(11):1172-1175.
- [16] CAO Y, LI Q. The variation of the 5-hydroxytryptamine system between chronic unpredictable mild stress rats and chronic fatigue syndrome rats induced by forced treadmill running [J]. *Neuro Report*, 2017, 28(11):630-637.
- [17] 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(04): 51-53.
- [18] 秦尔奇, 鲁凌云, 贾必燕, 等. 针刺治疗围绝经期综合征现代分子机制研究综述 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(3):951-953.

[责任编辑 何希荣]