

柴胡桂枝汤治疗围绝经期综合征血管舒缩功能失调 47例临床研究

程 璞 吴芸芳 高 雪 姚 芳 王 婷 李楠楠

(淄博市中医医院, 山东淄博255300)

摘 要 目的:观察柴胡桂枝汤治疗围绝经期综合征血管舒缩功能失调患者的临床疗效及安全性。方法:将100例围绝经期综合征患者随机分为治疗组50例和对照组50例;治疗组给予柴胡桂枝汤散剂,对照组给予戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片,2组均连续治疗3个月经周期。比较2组改良Kupperman评分、绝经综合征(中医)评定量表评分、血清FSH、LH、E₂变化和子宫内膜厚度的变化;并判定临床疗效。结果:治疗组中医证候总有效率93.62%,明显高于对照组的73.33% ($P<0.05$);2组治疗后均能显著降低Kupperman总分及潮热汗出评分 ($P<0.05$),且治疗组降低更明显 ($P<0.05$);治疗后E₂水平治疗组升高不明显,对照组显著升高 ($P<0.05$),FSH、LH水平2组均较治疗前显著降低 ($P<0.05$);2组治疗后均能显著增加子宫内膜厚度 ($P<0.05$)。结论:柴胡桂枝汤治疗围绝经期综合征血管舒缩功能失调疗效确切,能明显改善潮热汗出症状,可能与通过调节神经递质调节激素水平有关。

关键词 围绝经期综合征 血管舒缩功能失调 柴胡桂枝汤 血清激素水平 子宫内膜

中图分类号 R711.750.5 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2018)08-0035-03

围绝经期综合征原称更年期综合征,其最突出的特征性症状为潮热、汗出,是血管舒缩功能不稳定的主要表现。现代医学认为本病主要是因为卵巢功能衰退,激素水平波动或减少引起。因而激素替代治疗(HRT)是解决这一问题的主要措施,可有效缓解症状,但因其潜在的风险却让很多患者存在顾虑^[1]。柴胡桂枝汤源于《伤寒论》,可调和营卫、和解枢机,通过多年临床观察,柴胡桂枝汤加减治疗围绝经期综合征血管舒缩功能失调的潮热汗出症效果较好。基于此,本研究拟通过对围绝经期综合征血管舒缩功能失调患者治疗前后改良Kupperman评分、绝经综合征(中医)评定量表、促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)、雌二醇(E₂)等指标进行观察,探讨柴胡桂枝汤的作用机制,并以戊酸雌二醇/雌二醇环丙孕酮片(克龄蒙)做对照比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2016年1月至2017年12月本院妇科门诊就诊的患者100例,随机分为治疗组与对照组。治疗组50例:平均年龄(47.02±5.93)岁;平均病程(15.18±6.17)个月。对照组50例:平均年龄(45.78±4.26)岁;平均病程(15.73±5.85)个月。2组患者一般资料比较无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。其中治疗组50例中,脱落和失访3例,完成

47例;对照组50例中,脱落和失访5例,完成45例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[2] (1)40岁以上妇女,月经紊乱或绝经同时出现以下典型的血管舒缩功能不稳定症状,如烘热、潮红、汗出等,潮红始于面、颈、前胸部,后波及躯干、四肢(皮肤血管扩张),皮肤片状红润、充血,温度升高,伴头痛、头晕、口干、心悸、烦躁,持续约3~4min,继而出汗,(血管收缩)汗出热退。(2)血FSH升高或正常,E₂水平可升高、降低或正常。

1.2.2 中医诊断标准^[3] (1)病史:年龄大于40周岁。(2)主要症状:月经紊乱或绝经时间出现烘热汗出,或情绪改变。(3)次要症状:腰背酸痛,头晕耳鸣;或胁肋疼痛,乳房胀痛,头痛;或心悸,烦躁易怒;或手足心热,阴道干燥灼热,口干;或腰背冷痛,形寒肢冷,精神萎靡,面浮肢肿,性欲淡漠,小便清长,夜尿多等。(4)舌淡红或偏红、苔薄白或薄黄,脉细数或沉细。具备疾病诊断中的(1)、(2)和/或兼见次要症状中的2项以上,结合舌脉即可诊断。

1.2.3 证候诊断标准^[4] (1)肾阴虚证:绝经前后阵发性烘热汗出,夜间尤甚,伴头晕目眩,口干咽燥,腰膝酸软,或月经先期,经量时多时少,色红质稠,舌质红少苔,脉细数。(2)肾阴阳俱虚证:经断前后既见阵发性烘热汗出、头晕耳鸣、腰膝酸软等肾阴虚证,

又见畏寒、怕风、浮肿等阳虚证，舌质淡、苔薄，脉沉弱。(3) 营卫不调、经气不利证：烘热汗出，汗出后恶风畏寒，头痛头晕，心悸失眠，心烦易怒，晨起口苦，甚至恶心不欲饮食，舌淡红、苔薄黄，脉弦。

1.3 纳入标准 (1) 符合西医围绝经期综合征血管舒缩功能失调诊断标准及中医病证诊断标准；(2) 年龄40岁以上；(3) 患者知情同意。

1.4 排除标准 (1) 合并原发性高血压、原发性低血压及慢性贫血者；(2) 双侧卵巢切除、卵巢肿瘤和卵巢功能早衰者；(3) 年龄<40岁；(4) 合并有心、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病，精神病患者；(5) 未按规定治疗而无法判断疗效者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予戊酸雌二醇片/雌二醇环内孕酮片(克龄蒙,拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130006)口服,每日1片,无间断地服用21d(11片白片,10片浅橙红色片),撤退性出血第5天重复使用此法。

2.2 治疗组 给予中药柴胡桂枝汤免煎散剂口服。药物组成:柴胡10g,黄芩10g,半夏10g,党参10g,桂枝10g,白芍10g,炙甘草6g,生姜6g,大枣10g,生龙骨30g,生牡蛎30g,浮小麦10g,远志10g。由广东一方制药有限公司提供的一方智能调配系统统一调配,1剂药两格,每次1格,每天2次,开水冲服,每日1剂,连续服用,月经来潮停药,月经第5天继续服用原方。

2组均以1个月经周期为1个疗程,共进行3个疗程的治疗。观察期间不得服用与本病证有关的其他中西药物。用药期间忌食辛辣刺激食物。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 临床症状评分 采用国内改良的Kupperman评分法和“十五”国家科技支撑计划重大疑难疾病中医防治研究项目成果制定的绝经综合征(中医)评定量表(CMRS 35)^[6],分别于治疗前、治疗结束后进行评价。

3.1.2 激素水平检测 采用放射免疫法于月经自然周期或孕酮撤退性出血后的第2~3天检测FSH、LH、E₂,治疗前、后各测定1次。

3.1.3 子宫内膜厚度检测 患者于接受治疗前1天及结束治疗后1天,行妇科彩超检查,测定其子宫内膜厚度(EM)。

3.1.4 安全性评价 记录治疗期间2组发生的所有不良事件,并进行分析。

3.2 疗效判定标准

3.2.1 综合疗效判定标准 疗效指数(n)=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%。痊愈:临床症状消失,

理化检查结果恢复相应水平,积分减少≥95%;显效:临床症状明显好转,理化检查结果基本恢复相应水平,积分减少≥70%,<95%;有效:临床症状有所好转,理化检查结果有所改善,积分减少≥30%,<70%;无效:症状、体征、理化指标均无好转或恶化,积分减少<30%。^[6]

3.2.2 中医证候疗效判定标准 参考文献[5]中绝经综合征(中医)评定量表中医证候疗效指数进行中医证候疗效评定。根据绝经综合征(中医)评定量表中医证候疗效指数进行中医证候疗效评定。疗效指数(n)=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%。痊愈:治疗后临床症状基本消失,n≥95%;显效:治疗后临床症状明显减轻,n≥70%,<95%;有效:治疗后临床症状减轻不明显,n≥30%,<70%;无效:治疗后临床症状无变化或加重,n<30%。^[6]

3.3 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以P<0.05为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 综合疗效比较 治疗组47例,痊愈16例,显效14例,有效13例,无效4例,总有效率91.49%;对照组45例,痊愈17例,显效10例,有效13例,无效5例,总有效率88.89%。2组总有效率比较无统计学差异(P>0.05),说明2组综合疗效相似。

3.4.2 中医证候疗效比较 治疗组47例,痊愈15例,显效11例,有效18例,无效3例,总有效率93.62%;对照组45例,痊愈8例,显效6例,有效19例,无效12例,总有效率73.33%。2组总有效率比较具有显著性差异(P<0.05),治疗组较对照组能显著改善中医症状。

3.4.3 国内改良的Kupperman评分和潮热汗出比较 见表1。

3.4.4 血清内分泌激素水平及子宫内膜厚度变化比较 见表2。

3.5 不良反应比较 治疗结束后,对照组患者中有7例出现乳房胀痛,1例发生乳腺增生。治疗组患者中没有出现不良反应。

4 讨论

绝经是女性生命过程中必经的一个生理阶段。

表1 治疗组与对照组治疗前后国内改良的Kupperman评分与潮热汗出比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	Kupperman总分		潮热汗出	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	47	24.65±5.13	6.64±4.27* [△]	2.13±0.28	1.24±0.42* [△]
对照组	45	25.08±4.67	10.72±4.91*	2.08±0.31	1.89±0.24*

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组比较,△P<0.05。

西医认为围绝经期妇女主要是由于卵巢功能逐渐减退,体内卵巢激素水平下降,从而导致神经递质、细胞因子和激素失衡而出现一系列的临床症状,即围绝经期综合征。近年来,随着神经和分子生物学的迅速发展,人们对围绝经期综合征的发病机制有了许多新的认识,研究也从以前单纯的雌激素、内分泌、单胺类递质学说等上升到多系统结合的神经-内分泌-免疫(NEI)网络学说。该学说认为围绝经期女性随着机体的衰老,整体的免疫系统功能也随之下降,从而导致机体免疫应答的增强或减弱。有研究表明CD₃⁺及CD₄⁺亚群降低,CD₈⁺亚群增高,还表现为免疫细胞的构成比发生变化。同时,围绝经期的内分泌改变主要表现为卵巢分泌的雌二醇和孕酮减少,刺激垂体分泌促性腺激素增多。此外,该学说亦认为β-内啡肽(β-EP)作为一种神经介质,在调控血管、调节情绪方面有着重要的作用,当围绝经期患者雌激素水平下降,一方面可导致对NE的紧张性抑制作用减弱,从而影响心血管系统和下丘脑视前区的散热中枢引起心悸、心烦、潮热等症状;另一方面可能直接影响散热中枢导致潮热、出汗^[7]。

围绝经期综合征中医古籍尚无专篇记载,多散见于“年老血崩”“脏躁”“百合病”等病证的论述中。根据围绝经期综合征血管舒缩功能失调的症状表现,可归属于中医学“绝经前后诸证”范畴。通过多年观察,我们认为围绝经期综合征血管舒缩功能失调的主要病机责之于肾虚,主要发病机制为营卫失调,少阳枢机不利,临床治疗宜调和营卫,疏利三焦,平衡阴阳^[8]。柴胡桂枝汤出自《伤寒论》,为小柴胡汤与桂枝汤之合方,原治太阳表邪不解,病邪转入少阳所致之太阳少阳并病,方以小柴胡汤和解少阳枢机,以桂枝汤外和营卫,以解太阳之邪,是为太少两解之方。该方中小柴胡汤尚可疏肝解郁,清热除烦,理脾扶正,与围绝经期综合征潮热汗出病机恰为合拍,该方以“和”为法,用之可使肝气条达,少阳枢机运转,郁于半表半里之邪热得除;桂枝汤为桂枝甘草汤辛甘化阳与芍药甘草汤酸甘化阴之合,用之可外和营卫,内调阴阳、理脾胃,自古即为烘热汗出之效方,《伤寒论》中之以治疗“脏无他病,时发热自汗出而不愈者”即是明证^[9]。

既往临床研究表明,柴胡桂枝汤治疗反复呼吸道感染患儿,不仅可显著改善临床症状,且能显著改善免疫功能指标,提高CD₃、CD₄淋巴细胞转化率^[10]。而动物实验进一步表明,该方具有较好的抗氧化作用,

表2 治疗组与对照组治疗前后FSH、LH、E₂及子宫内膜厚度比较(̄x±s)

组别	例数	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E ₂ (pg/mL)	子宫内膜厚度 (mm)	
治疗组	治疗前	50	31.17±13.03	26.23±14.82	29.61±18.51	3.44±1.03
	治疗后	47	18.62±10.39*	14.25±12.64*	32.44±16.79 [△]	4.06±1.08*
对照组	治疗前	50	30.34±12.47	25.61±16.28	28.20±18.34	3.36±1.14
	治疗后	45	20.44±13.65*	18.24±13.41*	42.59±17.43*	4.11±0.47*

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,△P<0.05。

可促进清除自由基、调节胺类神经递质,具有明显的抗衰老作用^[11]。本研究结果亦显示,其能显著降低血FSH、LH水平而不会引起E₂水平升高,从而降低乳腺癌发病风险。综合既往研究及本项目结果,我们初步推测柴胡桂枝汤治疗围绝经期综合征的作用机制可能是直接通过调节激素水平,或间接通过调节神经递质,改善免疫功能,从而达到机体的稳定协调,最终改善围绝经期综合征的临床症状。然因样本量及观察时点有限,仍需要我们后期进一步对柴胡桂枝汤的作用机制进行更长时间及更大样本的研究和评估。

参考文献

- [1] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:260.
- [2] 中华医学会.临床诊疗指南-妇产科学分册[M].北京:人民卫生出版社,2011:124.
- [3] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2002:170.
- [4] 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,2002:241.
- [5] 王永霞.绝经综合征评定量表的应用评价[D].广州:广州中医药大学,2012.
- [6] 国家食品药品监督管理局.中药、天然药物治疗女性更年期综合征临床研究技术指导原则[EB/OL].http://www.cfd.gov.cn.
- [7] 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.
- [8] 程瑛,胡浩.绝经综合征血管舒缩功能失调病因病机探讨[J].山东中医杂志,2009,28(3):150.
- [9] 樊纪民,张喜奎.柴胡桂枝汤加味治疗更年期综合征56例[J].陕西中医,2004,25(11):973.
- [10] 袁柱婷,冯学斌,李治淮,等.柴胡桂枝汤对反复呼吸道感染儿童淋巴细胞转化率及T细胞亚群的影响[J].中国中医药科技,1997,4(5):305.
- [11] 孙飞.柴胡桂枝汤对D-半乳糖拟衰老大鼠抗衰老作用的实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2007.

第一作者:程瑛(1961—),女,本科学历,主任医师,研究方向为妇科内分泌疾病和不孕不育症。zbzyyfk@163.com

收稿日期:2018-03-26

编辑:傅如海