

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

尹金磊¹, 关素珍¹, 赵长普^{2*}

(1. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473009; 2. 河南省中医院, 郑州 453000)

[摘要] 目的: 探讨更年灵汤治疗女性围绝经期综合征(MPS)(肝肾阴虚证)的临床疗效及对神经-内分泌-免疫网络的影响。方法: 将 86 例 MPS 肝肾阴虚证患者随机按数字法分为观察组和对照组各 43 例。两组均适当心理辅导治疗, 进行膳食和运动指导。对照组采用口服坤泰胶囊, 4 粒/次, 3 次/d; 观察组采用更年灵汤, 1 剂/d, 常温水煎分 2 次服用。两组疗程均为 12 周。记录治疗前后 Kupperman 指数(KI)评分; 检测治疗前后血清雌二醇(E₂)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平; 检测治疗前后血浆 β-内啡肽(β-EP)、白细胞介素-2(IL-2)水平和 5-羟色胺(5-HT)水平。结果: 观察组疾病疗效总有效率 100%, 对照组 81.4%, 观察组优于对照组(P < 0.05); 治疗后两组 KI 评分均较治疗前下降, 观察组 KI 评分低于对照组(P < 0.01); 治疗后两组病情轻、重程度分级较治疗前减轻(P < 0.01), 观察组病情轻、重程度分级比对照组轻(P < 0.05); 治疗后两组 E₂ 水平较治疗前明显升高, 观察组 E₂ 水平高于对照组(P < 0.01); 治疗后两组 FSH 和 LH 水平较治疗前下降, 观察组 FSH 和 LH 低于对照组(P < 0.01); 治疗后观察组 β-EP、5-HT 及 IL-2 水平均高于对照组(P < 0.01)。结论: 更年灵汤能调节肝肾阴虚证围绝经期综合征患者神经-内分泌-免疫网络功能, 有较好的临床疗效。

[关键词] 更年期综合征; 肝肾阴虚证; 更年灵汤; β-内啡肽; 5-羟色胺; 白细胞介素-2

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)09-0227-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014090227

Gengnianling Decoction Effects on of Women in Menopausal Syndrome Cure and its Influence on Endocrine Immune System

YIN Jin-lei¹, GUAN Su-zhen¹, ZHAO Chang-pu^{2*}

[收稿日期] 20140113(102)

[基金项目] 河南省科技计划项目(201107A125)

[第一作者] 尹金磊, 副主任药师, 从事中药学和临床中医学工作, Tel: 13783778781, E-mail: yinjinl@163.com

[通讯作者] * 赵长普, 副主任中医师, 从事中医妇科临床工作, Tel: 13837123939, E-mail: zhaochangpu@163.com

究, 必将为肝纤维化的治疗带来突破性的进展。

[参考文献]

[1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎的诊断标准[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(1): 56.

[2] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(5): 316.

[3] 王泰龄, 刘霞, 周元平, 等. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案[J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(6): 195.

[4] 施军平. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗中耐药问题的处理策略[J]. 中国医刊, 2009, 44(5): 410.

[5] 郑纯威, 丁华燮, 陈宇, 等. 柴胡皂苷改善大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(5): 755.

[6] 胡春玲, 唐尹萍. 鳖甲多肽的全合成及对肝星状细胞的作用[J]. 医药导报, 2011, 30(10): 1278.

[7] 杨宏志, 孙琰碧. 血瘀分型辨治乙型肝炎肝硬化患者血清透明质酸[J]. 陕西中医学院学报, 1996, 19(2): 41.

[8] Oguzkurt L, Yildirim T, Torun D. et al, Hepati cvein Dopler waveform in patients with diffuse fatty infiltra of the live[J]. Eu J Radiol, 2005, 54: 253.

[9] 陈曦, 解丽梅, 董颖慧, 等. 实时超声弹性成像诊断慢性肝病肝纤维化[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(1): 129.

[责任编辑 邹晓翠]

(1. Central Hospital in Nanyang City, Nanyang 473009, China;

2. Hospital of Traditional Chinese Medicine in Henan Province, Zhengzhou 453000, China)

[Abstract] Objective: Gengnianling decoction clinical effects on of women in the menopausal syndrome (MPS) (yin deficiency of liver and kidney) cure and its influence on nerve-endocrine-immune network. **Method:** Eighty-six cases of patients with MPS yin deficiency of liver and kidney were randomly divided into control group (43 cases) and observation group (43 cases) according to digital method. Both groups were received properly psychological counselling treatment, diet and exercise guidance. Patients in the control group took Kuntai capsule, 4 pieces/time, 3 times/day. Patients in observation group took Gengnianling decoction, 1 does/day, decoction is taken 2 times. Treatment for two groups 12 weeks. Record KI scores, test the levels of serum estradiol (E_2), follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) before and after treatment. Detect the level of plasma β -endorphin (β -EP), interleukin-2 (IL-2) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) around treatment. **Result:** The total effective rate of disease curative effect in the observation group was 100% superior to 81.4% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the KI (Kupperman index) scores of the two groups were both lower than those before treatment, and he KI scores of the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.01$). Besides, severity condition classification of the illness of the two groups both relieved ($P < 0.01$), and severity condition classification of the illness of the observation group was lighter than that of the control group ($P < 0.05$). E_2 level of the two groups both increased obviously, and E_2 level of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.01$). The level of FSH and LH of the two groups both decreased, and the level of FSH and LH of the was lower than that of the control group ($P < 0.01$). the level of β -EP, 5-HT and IL-2 of the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Gengnianling decoction can regulate the liver kidney yin deficiency syndrome of menopausal patients with nerve-endocrine immune network function, has better clinical curative effect.

[Key words] menopausal syndrome; yin deficiency of liver and kidney; Gengnianling decoction; β -endorphin; 5-hydroxytryptamine; interleukin-2

围绝经期综合征(MPS)是妇女在绝经前后因卵巢功能减退,引起机体内分泌失调、免疫力低下和植物神经紊乱的证候群,可导致全身多个系统的病理变化^[1]。MPS发生率为85%,其中约10%~30%的妇女可出现严重症状^[2]。本病还与绝经后心血管疾病、骨质疏松症和老年性痴呆等病的发生相关,因此在防治更年期综合征具有重要的社会意义和临床意义。

现代医学从神经-内分泌的角度上分析本病的微观指标变化,采用激素替代疗法(HRT),取得了一定疗效,但有致癌的潜在危险性及服药后的副作用,限制了广泛应用,且复发率高,许多学者对长期雌激素替代疗法(ERT)利弊存在争议^[3]。中医根据“肾主生殖”的理论认为肾精(气)虚弱是更年期的生理病理基础。近年来的研究显示运用中医药治疗本病疗效显著,副作用小,患者易于接受和坚持,故积极探索治疗MPS有效的组方具有重要意义^[4]。更年灵汤为我院治疗MPS的经验方,笔者在临床方

面观察了更年灵汤治疗MPS的疗效及对内分泌免疫系统的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 86例围绝经期综合征(MPS)患者均来自2011年7月-2013年6月河南省中医院和南阳市中心医院妇科门诊,随机按数字法分为观察组和对照组各43例。对照组年龄45~55岁,平均(50.3±4.6)岁,病程(2.4±0.75)年;观察组年龄45~55岁,平均(49.8±3.9)岁,病程(2.2±0.83)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 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]:①年龄在45~55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:血清

雌二醇(E_2)水平下降,促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平升高。

1.2.2 中医诊断标准(肝肾阴虚证) 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]及《中医妇科学》^[6]标准:证见烘热汗出,头晕耳鸣,腰膝酸软,少寐多梦,大便干燥,或皮肤瘤痒,阴部干涩,舌红少苔,脉细。

1.3 纳入标准 ①符合MPS的西医诊断标准及中医肝肾阴虚证辨证者;②Kupperman指数(KI)^[7] ≥ 21 分;③年龄45~55岁;④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①卵巢及子宫良、恶性肿瘤或切除所致月经紊乱或绝经的患者;②原因不明的阴道流血或子宫内膜增生者;③双侧卵巢切除、卵巢功能障碍、子宫切除及妇科器质性病变者;④有严重的心脑血管、肝脏和造血系统等原发性疾病;⑤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 两组均适当心理辅导治疗,进行膳食和运动指导。①对照组口服坤泰胶囊(贵阳新天药业股份有限公司,批号20110217),4粒/次,3次/d。②观察组采用更年灵汤,药物组成:沙参20g,地黄20g,山药20g,枸杞子20g,女贞子15g,桑椹15g,麦冬15g,知母15g,龙骨30g^(先煎),制龟板20g^(先煎),夜交藤20g,浮小麦30g,白芍15g,丹参12g。1剂/d,常规水煎2次,分早晚2次服用。两组疗程均为12周。

1.6 观察指标 ①记录治疗前后KI评分,轻度:KI评分 ≤ 20 分;中度:KI评分21~39分;重度:KI评分 ≥ 40 分。②治疗采用放射免疫法检测前后血清 E_2 ,FSH,LH检测。③采用放射免疫法测定血浆 β -内啡肽(β -EP);④采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-2(IL-2)水平和5-羟色胺(5-HT)含量。

1.7 疗效标准^[4] 采用KI积分下降值

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

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 $< 20\%$ 。

1.8 统计学处理 采用EpiData 3.0 数据软件进行数据管理,采用SPSS 17.0 统计软件处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率100%,对照组81.4%,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较($n = 43$)

组别	完全缓解/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	13	12	10	8	81.4
观察	17	14	12	0	100.0 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后KI评分及病情轻、重程度比较 治疗后两组KI评分均较治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组KI评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。对照组治疗后病情轻、重程度分级较治疗前减轻($P < 0.01$),观察组治疗后病情轻、重程度分级也较治疗前减轻($P < 0.01$),治疗后两组病情轻、重程度分级比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组不同时间KI评分治疗前后差值组间比较($n = 43$)

组别	时间	KI/分($\bar{x} \pm s$)	病情程度/例		
			轻	中	重
对照	治疗前	31.7 \pm 6.4	0	27	16
	治疗后	17.2 \pm 7.7 ¹⁾	14	24	5
观察	治疗前	32.1 \pm 6.9	0	26	17
	治疗后	10.5 \pm 5.3 ^{1,2)}	22	21	0

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3~4同)。

2.3 两组治疗前血清 E_2 ,FSH,LH水平比较 治疗后两组 E_2 水平较治疗前明显升高($P < 0.01$),治疗后观察组 E_2 水平高于对照组($P < 0.01$);治疗后两组FSH和LH水平较治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组FSH和LH低于对照组($P < 0.01$)。见表3。

表3 两组治疗前后血清 E_2 ,FSH,LH水平比较($\bar{x} \pm s, n = 43$)

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	41.7 \pm 16.2	63.5 \pm 7.28	36.2 \pm 6.27
	治疗后	58.3 \pm 20.4 ¹⁾	46.7 \pm 9.31 ¹⁾	30.3 \pm 4.45 ¹⁾
观察	治疗前	43.1 \pm 19.8	61.9 \pm 8.29	37.4 \pm 7.43
	治疗后	70.6 \pm 22.7 ^{1,2)}	33.5 \pm 7.27 ^{1,2)}	25.3 \pm 6.08 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后 β -EP,5-HT及IL-2水平比较 两组治疗后 β -EP,5-HT及IL-2水平均较治疗前升高($P < 0.01$),治疗后观察组 β -EP,5-HT及IL-2水平高于对照组($P < 0.01$),见表4。

表4 两组治疗前后 β -EP,5-HT及IL-2水平比较($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	时间	β -EP/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	5-HT/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-2/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	105.2 \pm 10.2	2.43 \pm 0.57	3.65 \pm 0.79
	治疗后	117.5 \pm 13.7 ¹⁾	3.07 \pm 0.65 ¹⁾	4.77 \pm 1.06 ¹⁾
观察	治疗前	103.9 \pm 11.6	2.39 \pm 0.49	3.71 \pm 0.84
	治疗后	129.6 \pm 12.5 ^{1,2)}	3.76 \pm 0.68 ^{1,2)}	5.88 \pm 1.27 ^{1,2)}

3 讨论

围绝经期妇女由于卵巢功能衰退,雌激素分泌

减少,负反馈减弱,导致FSH及LH水平升高。FSH的升高幅度可达10倍,而LH为3~5倍^[8]。研究显示MPS发现潮热发作前垂体脉冲样释放LH,潮热发作与血清LH水平升高时间一致,症状严重程度与LH水平峰值高度呈正相关^[9]。下丘脑是神经内分泌高级整合中枢, β -EP是一种主要由下丘脑弓状核分泌的具有较强活性的内源性鸦片肽,能影响记忆,调节情绪,对下丘脑-垂体系统及生殖激素呈抑制性调节作用,可抑制促性腺激素释放激素及LH的分泌。研究还显示MPS患者IL-2活性水平明显低于正常围绝经期妇女,并与E₂水平的下降呈相关性^[10]。下丘脑功能衰退以单胺类神经递质紊乱为主要表现,5-HT参与调节情绪、动机和食欲等。中枢5-羟色胺系统活性增加直接或间接刺激促性腺激素释放激素神经元,并影响体温调节中枢,引起潮热发作及增加LH释放,而且5-羟色胺本身也是低分子致热原,其分泌也可加重潮热^[1]。神经-内分泌-免疫网络作为机体的整合调控系统已受到国际上的高度重视。

MPS属于中医学“绝经前后诸症”范畴,多散见于“脏躁”、“心悸”、“百合病”、“郁证”、“不寐”、“眩晕”等病证的论述中。女子七七之年,肾气渐衰,天癸渐竭,冲任二脉虚衰,妇女由于体质因素,肾虚天癸竭的过程加剧,使阴阳失却平衡,脏腑气血不相协调而导致本病^[11]。而肾阴阳失调常涉及其他脏腑,如肾阴不足,不能上济心火,则心火偏亢;肾阴不足,精亏不能化血,导致肝肾阴虚,肝失柔养,肝阳上亢;肾虚阳衰,火不暖土,又导致脾肾阳虚。从而导致“肾虚为本,阴阳失衡,冲任失调,多脏受累”的病机特点,故而以补肾调冲法作为治疗更年期综合征的基本法则^[12]。近年来的研究发现中医的“肾”与现代医学的神经内分泌系统关系十分密切,补肾中药可提高下丘脑-垂体-靶腺轴的功能,调节性激素水平,还可以提高性腺上雌激素受体水平和绝经后妇女白细胞上雌激素受体含量^[13]。

更年期灵汤方中地黄滋阴养血,枸杞子滋阴补血、益精明目,女贞子补益肝肾、清虚热,强腰膝,桑葚滋阴补血、生津润燥,四药均入肝肾以滋肾阴。沙参清肺化痰,养阴润燥,麦冬养阴生津、润肺清心,知母清热泻火、生津润燥,生龙骨潜阳安神,制龟板滋阴、潜阳、补肾、健骨,夜交藤养心安神、浮小麦退热除烦、止虚汗,白芍补血柔肝,丹参活血化瘀,安神,山药健脾益气。全方主从肾、肝、脾胃着手,采用滋阴养血之品,以滋补肝肾之阴。纵观全方起到滋补肝肾、

清热除烦之功。

采用更年期灵汤治疗肝肾阴虚证围绝经期综合征后,患者KI评分显著下降,并低于对照组,观察组KI评分病情轻、重程度分级也轻于对照组,均说明了更年期灵汤显著改善了MPS患者的临床症状,总有效率达100%,临床疗效显著。进一步的研究显示治疗后观察组E₂水平高于对照组,FSH和LH低于对照组,观察组血清组 β -EP,5-HT及IL-2水平均高于对照组,提示了更年期灵汤改善了肝肾阴虚证MPS患者下丘脑-垂体-卵巢轴功能,增加卵巢激素分泌水平,神经-内分泌-免疫网络的功能有一定的调节作用,这可能是其治疗本病的重要机制。

[参考文献]

- [1] 于舒雁,刘会丽,苗明三.更年期综合征的分子机制及中医药治疗更年期综合征的特点[J].中医学报,2012,27(3):338.
- [2] 李建军,潘爱珍,易伟民.更年期宁神汤治疗阴虚内热型更年期综合征72例[J].中药材,2008,31(4):628.
- [3] 刘海红,卢苏,施亚平.滋阴降火方治疗绝经综合征阴虚火旺证[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):268.
- [4] 吴金惠,董林红.中医药治疗围绝经期综合征临床研究[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(6):151.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].第三辑.1997:110.
- [6] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2002:170.
- [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] 孙树三.围绝经期常见妇科病的诊断与处理[J].山东医药,1998,38(9):37.
- [9] 卫生部继续教育委员会.女性生殖内分泌性激素补充疗法[M].北京:中国协和医科大学出版社,2001:36.
- [10] 闫丽隽,王小青,郭述真.阿片肽及其受体与女性生殖内分泌[J].山西医科大学学报,2003,34(4):374.
- [11] 韩雪莲.孟安琪教授治疗围绝经期综合征的临床经验[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(7):80.
- [12] 杜永红,李沛霖,韩冰.补肾调冲方对更年期综合征大鼠模型神经内分泌调节机制的研究[J].甘肃中医学院学报,2011,28(4):8.
- [13] 张颖,苗明三.常用补肾助阳中药治疗更年期综合征的探讨[J].中医学报,2011,26(9):1084.

[责任编辑 仝燕]