

# 益肾活血汤联合芬吗通治疗肾虚血瘀型围绝经期综合征临床研究

周芮<sup>1,2</sup>, 骆丽娜<sup>3</sup>, 徐建青<sup>2</sup>, 袁美娟<sup>2</sup>

1. 浙江中医药大学研究生院, 浙江 杭州 310053

2. 树兰(杭州)医院妇科, 浙江 杭州 310000

3. 杭州市富阳区中医院妇科, 浙江 杭州 310000

**[摘要]** 目的: 观察益肾活血汤联合芬吗通治疗肾虚血瘀型围绝经期综合征(PMS)的临床疗效及对患者性激素水平的影响。方法: 回顾性选取82例肾虚血瘀型PMS患者的临床资料, 按治疗方式不同分为观察组和对照组各41例。对照组给予芬吗通治疗, 观察组在对照组基础上给予益肾活血汤治疗, 2组均治疗28 d。评价2组临床疗效, 比较2组治疗前后中医证候积分、改良Kupperman评分、血清性激素指标, 统计不良反应发生率。结果: 观察组总有效率为92.68%, 高于对照组75.61% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2组中医证候积分、改良Kupperman评分较治疗前均降低, 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2组血清促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)水平较治疗前降低, 观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 2组血清雌二醇( $E_2$ )水平较治疗前升高, 观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 益肾活血汤联合芬吗通治疗肾虚血瘀型PMS患者疗效较好, 可有效缓解患者症状体征, 调节性激素水平, 药物安全性高。

**[关键词]** 围绝经期综合征; 益肾活血汤; 肾虚血瘀型; 芬吗通; 性激素

**[中图分类号]** R271.11\*6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 13-0142-05

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2024.13.028

## Clinical Study on Yishen Huoxue Decoction Combined with Femoston for Perimenopausal Syndrome of Kidney Deficiency and Blood Stasis Type

ZHOU Rui<sup>1,2</sup>, LUO Li'na<sup>3</sup>, XU Jianqing<sup>2</sup>, YUAN Meijuan<sup>2</sup>

1. Graduate School, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang 310053, China; 2. Department of Gynecology, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou Zhejiang 310000, China; 3. Department of Gynecology, Hangzhou Fuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou Zhejiang 310000, China

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of Yishen Huoxue Decoction combined with Femoston on perimenopausal syndrome (PMS) of kidney deficiency and blood stasis type and its effect on the levels of sex hormones in patients. **Methods:** The clinical data of 82 cases of patients with PMS of kidney deficiency and blood stasis type were retrospectively selected and divided into the observation group and the control group according to different treatment methods, with 41 cases in each group. The control group was treated with Femoston, and the observation group was additionally treated with Yishen Huoxue Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 28 days. The clinical effects in the two groups were evaluated; traditional Chinese medicine syndrome scores, modified Kupperman scores and serum sex hormone indexes were compared before and after treatment between the two groups; the incidence of adverse reactions was analyzed. **Results:** The total effective rate was

**[收稿日期]** 2023-11-01

**[修回日期]** 2024-04-08

**[作者简介]** 周芮 (1992-), 女, 住院医师, E-mail: qiuluofeiwu@163.com。

**[通信作者]** 徐建青 (1978-), 女, 副主任医师, E-mail: 429453358@qq.com。

92.68% in the observation group, higher than that of 75.61% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, traditional Chinese medicine syndrome scores and modified Kupperman scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the above scores in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the above levels in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum estradiol ( $E_2$ ) in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the level in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Yishen Huoxue Decoction combined with Femoston for PMS of kidney deficiency and blood stasis type has a good curative effect, which can effectively relieve symptoms and signs of patients and regulate the levels of sex hormones, with high medication safety.

**Keywords:** Perimenopausal syndrome; Yishen Huoxue Decoction; Kidney deficiency and blood stasis type; Femoston; Sex hormones

围绝经期综合征(PMS)是指女性绝经前后因卵巢雌激素水平减少引起的以自主神经功能紊乱为主要特征的症候集合,临床以月经不调或闭经、潮热汗出等为主要表现,好发于45~55岁女性,病程长短不一,严重者病程可长达数年,对患者日常生活和工作产生影响<sup>[1]</sup>。目前,西医治疗PMS患者多采取激素替代疗法,其中芬吗通为常用激素药,但仅使用激素药物治疗的疗效维持时间短,长时间用药易产生不良反应及耐药性。PMS属于中医学绝经前后诸证范畴,中医认为,本病病位在胞宫,发病与肾、冲任有密切关系,以肾虚血瘀为常见证型,治疗以滋阴补肾、活血化瘀为主。本研究观察益肾活血汤联合芬吗通治疗肾虚血瘀型PMS的临床疗效,报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 参考《妇产科学》<sup>[2]</sup>中PMS的诊断标准。①年龄45~55岁;②出现月经紊乱>3个月或闭经3~12个月;③伴有心悸、眩晕、潮热、失眠、焦虑不安、激动易怒等症状;④性激素指标血清促卵泡生成素(FSH) $> 10$  IU/L,且经氯米芬兴奋试验测血清FSH $> 12$  IU/L提示卵巢储备功能降低;闭经、FSH $> 40$  IU/L,雌二醇( $E_2$ ) $10 \sim 20$  pg/mL,提示卵巢功能衰竭。

**1.2 辨证标准** 符合《中医妇科学》<sup>[3]</sup>及《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>中绝经前后诸证的诊断标准,辨证为肾虚血瘀型。主症:月经紊乱或闭经,畏寒或烘热汗出;次症:阴道干涩,腰膝酸软,肢体疼痛或麻木,烦躁易怒,头晕耳鸣,失眠多梦,口干不欲饮,肌肤甲错;舌脉象:舌质暗或有瘀点,苔薄白,脉涩或沉细。

**1.3 纳入标准** 符合诊断及辨证标准者;年龄45~55岁;治疗前1个月内无其他相关药物使用史。

**1.4 排除标准** 存在生殖系统器质性病变者;双侧卵巢切除、子宫切除、卵巢功能障碍者;有子宫内膜增生、不明原因阴道出血者;存在雌激素禁忌证者;有重度高血压、慢性贫血及糖尿病患者;存在恶性肿瘤、造血系统及免疫系统疾病者;存在精神疾病或沟通障碍者。

**1.5 一般资料** 选取2021年6月—2023年6月树兰(杭州)医院收治的82例肾虚血瘀型PMS患者的临床资料进行回顾性分析,按病例资料中的治疗方式不同分为观察组和对照组各41例。观察组年龄45~53岁,平均 $(49.24 \pm 3.06)$ 岁;病程4~24个月,平均 $(14.80 \pm 3.25)$ 个月。对照组年龄46~55岁,平均 $(50.08 \pm 3.12)$ 岁;病程6~27个月,平均 $(15.12 \pm 3.50)$ 年。2组一般资料比较,差异无统计学意

义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究通过树兰(杭州)医院医学伦理委员会审批(KY2023066)。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 给予芬吗通治疗。芬吗通(雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装)(Abbott B.V.,注册证号H20150346)口服,白色片为雌二醇1 mg,灰色片为雌二醇1 mg和地屈孕酮10 mg。每天服用1片,先服用白色片14 d,再服用灰色片14 d。以28 d为一个疗程,共治疗1个疗程。

**2.2 观察组** 在对照组基础上给予益肾活血汤治疗。处方:熟地黄、浮小麦各20 g,知母10 g,淫羊藿、当归、仙茅、地骨皮、巴戟天各12 g,鸡血藤30 g,甘草6 g。随症加减:腰膝酸痛加杜仲15 g,怀牛膝12 g,桑寄生10 g;头晕头痛加珍珠母、天麻各15 g;月经紊乱加海螵蛸、阿胶各15 g。每天1剂,以800 mL清水常规煎煮30 min,取药汁200 mL,分早晚2次温服。以28 d为1个疗程,共治疗1个疗程。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①临床疗效。②中医证候积分。参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>对患者中医证候进行评分,评估内容包括主症(月经紊乱或闭经,畏寒或烘热汗出)及次症(阴道干涩,腰膝酸软,肢体疼痛或麻木,烦躁易怒,头晕耳鸣,失眠多梦,口干不欲饮,肌肤甲错),主症按无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,次症按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,总分36分,分值越高症状越严重。疗效指数(尼莫地平法)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。③改良Kupperman评分<sup>[5]</sup>。治疗前后采用改良Kupperman评分量表评估患者围绝经期症状,该量表包括抑郁(3分)、失眠(6分)、感觉异常(6分)、潮热汗出(12分)、易激动(6分)、眩晕(3分)、头痛(3分)、皮肤蚁走感(3分)、骨关节肌肉痛(3分)、泌尿系统症状(6分)、心悸(3分)、性交痛(6分)、疲乏(3分),总分63分。轻度:15~20分;中度:21~35分;重度:>35分。④性激素指标。治疗前后采集患者空腹肘静脉血5 mL,经低速离心处理(转速3 000 r/min,离心半径15 cm)10 min后取上清,以化学发光法检测性激素指标 $E_2$ 、FSH、黄体生成素(LH)水平。④不良反应。统计2组治疗期间乳房胀痛、头晕、恶心呕吐、肝功能异常等不良反应发生率。

**3.2 统计学方法** 采用SPSS19.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对样本 $t$ 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>制定疗效标准。治愈:症状及体征消失,疗效指数 $\geq 95\%$ ,性激素水平恢复正常;显效:症状及体征明显改善,70% $\leq$ 疗效指数 $< 95\%$ ,性激素水平接近正常;有效:症状及体征有所缓解,30% $\leq$ 疗效指数 $< 70\%$ ,性激素水平有所改善;无效:症状及体征无改善或加重,疗效指数 $< 30\%$ ,性激素水平无明显变化。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

**4.2 2组临床疗效比较** 见表1。观察组总有效率为92.68%,高于对照组75.61%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.479$ , $P=0.034$ )。

组别	例数	例数(%)				总有效
		治愈	显效	有效	无效	
观察组	41	12(29.27)	16(39.02)	10(24.39)	3(7.32)	38(92.68)
对照组	41	5(12.20)	12(29.27)	14(34.15)	10(24.39)	31(75.61)
$\chi^2$ 值						4.479
$P$ 值						0.034

**4.3 2组治疗前后中医证候积分、改良Kupperman评分比较** 见表2。治疗前,2组中医证候积分、改良Kupperman评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2组中医证候积分、改良Kupperman评分较治疗前均降低( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ )。

组别	时间	例数	中医证候积分	改良Kupperman评分
观察组	治疗前	41	22.60 $\pm$ 4.35	32.78 $\pm$ 5.50
	治疗后	41	10.58 $\pm$ 2.74 <sup>①②</sup>	17.12 $\pm$ 3.16 <sup>①②</sup>
对照组	治疗前	41	21.82 $\pm$ 4.12	33.09 $\pm$ 6.44
	治疗后	41	14.37 $\pm$ 3.26 <sup>①</sup>	21.25 $\pm$ 4.32 <sup>①</sup>

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$ ;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

**4.4 2组治疗前后性激素水平比较** 见表3。治疗

前, 2组血清FSH、LH、E<sub>2</sub>水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组血清FSH、LH水平较治疗前降低, 观察组低于对照组( $P < 0.05$ ); 2组血清E<sub>2</sub>水平较治疗前升高, 观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。

表3 2组治疗前后性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	FSH(U/L)	LH(IU/L)	E <sub>2</sub> (pg/mL)
观察组	治疗前	41	60.23±6.15	35.75±5.20	12.60±3.18
	治疗后	41	29.54±4.27 <sup>①②</sup>	16.12±4.26 <sup>①②</sup>	28.14±4.72 <sup>①②</sup>
对照组	治疗前	41	61.57±7.24	34.68±6.05	11.85±3.36
	治疗后	41	36.18±5.62 <sup>①</sup>	21.70±5.18 <sup>①</sup>	21.97±4.04 <sup>①</sup>

注: ①与本组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组治疗后比较,  $P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生率比较 见表4。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表4 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	乳房胀痛	头晕	恶心呕吐	肝功能异常	发生率
观察组	41	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	0	3(7.32)
对照组	41	1(2.44)	0	2(4.88)	1(2.44)	4(9.76)
$\chi^2$ 值						0.156
$P$ 值						0.693

## 5 讨论

近年来, PMS发病率呈逐年上升趋势。因PMS患者卵巢功能减退、性激素水平失调及多个器官功能发生不同程度变化, 严重影响女性身心健康及正常生活。目前雌激素替代疗法是治疗本病的主要手段, 通过补充雌激素水平可有效改善患者机体生理状态, 降低患者骨质疏松、心血管疾病的发生率。芬吗通为地屈孕酮与雌二醇的复合剂, 所含的雌二醇与人体雌二醇有相似的生物学功能, 可改善机体内FSH、LH、E<sub>2</sub>水平, 促进下丘脑-垂体-卵巢轴功能恢复, 调节神经活动, 有助于改善患者的烦躁、失眠等更年期症状<sup>[6]</sup>; 地屈孕酮为孕激素, 可促进子宫形成分泌期内膜, 使子宫内膜进入分泌状态, 防止雌激素刺激内膜持续增生, 是治疗PMS的常用药物<sup>[7]</sup>。

PMS属于中医学绝经前后诸证、脏躁等范畴。中医认为, 本病病起胞宫, 与肾、冲任有密切关系。肾主生殖, 主藏精, 精生血, 妇人围绝经期肾气衰退, 阴阳失衡, 肾虚则冲任亏损, 出现月经后期或闭经、烘热汗出、膝腰酸软及烦躁易怒等症状, 以

肾虚血瘀为主要病机, 故治疗应遵循滋阴补肾、活血化瘀的原则。本研究所用益肾活血汤方中仙茅、淫羊藿温肾壮阳, 适用于治疗肾阳虚; 巴戟天补肾壮阳; 三药配伍为方中君药, 有温补肾阳功效。熟地黄有滋阴补血功效, 善治肾阴亏虚之证, 有助于调节女性月经不调、出血等症状; 知母滋阴润燥; 当归补血活血、调经止痛, 善治月经不调、闭经; 鸡血藤行血补血, 有调经作用; 熟地黄、知母、当归、鸡血藤为方中臣药, 有滋阴补肾、活血化瘀、调经止痛功效。地骨皮清热凉血, 可清虚热, 适用于阴虚发热; 浮小麦清热、固表止汗, 多用于治疗自汗、盗汗; 地骨皮、浮小麦为方中佐药, 有清热凉血、固表止汗作用, 擅治肾阴虚所致的发热。甘草调和诸药, 为方中使药。诸药配伍, 共奏温补肾阳、滋阴补肾、活血化瘀、清热凉血、调经止痛功效, 且能调节阴阳平衡, 适用于治疗肾虚血瘀型PMS患者。同时针对腰膝酸痛者加杜仲、怀牛膝、桑寄生; 头晕头痛者加珍珠母、天麻; 月经紊乱者加阿胶、海螵蛸。通过随症加减, 更有助于减轻患者症状体征, 提高临床治疗效果。本研究显示, 观察组治疗后总有效率高于对照组, 中医证候积分、改良Kupperman评分低于对照组( $P < 0.05$ )。结果提示, 益肾活血汤联合芬吗通治疗肾虚血瘀型PMS患者疗效显著, 可有效减轻患者症状体征。

围绝经期女性多数存在性激素水平变化, 其中E<sub>2</sub>、FSH、LH为最典型的3个性激素指标, 可用于评估卵巢储备功能, 卵巢功能减退则FSH、LH水平增高, E<sub>2</sub>分泌减少<sup>[8]</sup>。因PMS患者雌激素分泌减少, 减弱了对下丘脑-垂体负反馈, 而致FSH、LH分泌增加, 而FSH、LH分泌增加是诱发本病的一个重要因素<sup>[9]</sup>。E<sub>2</sub>是由卵巢成熟卵泡的颗粒细胞所分泌的雌激素, 当卵巢功能衰退可造成E<sub>2</sub>分泌不足<sup>[10]</sup>。本研究观察可见, 治疗后观察组血清FSH、LH水平低于对照组, E<sub>2</sub>水平高于对照组( $P < 0.05$ )。结果提示, 益肾活血汤联合芬吗通治疗肾虚血瘀型PMS患者有助于调节患者性激素水平。现代药理研究表明, 淫羊藿所含淫羊藿总黄酮可调节多囊卵巢综合征大鼠LH/FSH异常, 提高E<sub>2</sub>水平<sup>[11]</sup>; 仙茅含皂苷、多糖、酚类等活性成分, 可上调子宫雌激素受体 $\alpha$ 、雌激素受体 $\beta$ 的表达, 发挥雌激素样作用<sup>[12]</sup>; 当归含黄酮类、挥发油及多糖类等活性成分, 可调节原发性痛经模型

小鼠性激素水平<sup>[13]</sup>。此外, 2组仅少数患者出现乳房胀痛、头晕、恶心呕吐及肝功能异常, 不良反应发生率组间比较无明显差异, 所有患者停药后症状自行缓解, 未采取相应治疗措施, 可见本研究治疗方案的安全性较高。

综上所述, 益肾活血汤联合芬吗通治疗肾虚血瘀型PMS患者, 与单纯西药治疗相比, 可进一步提升疗效, 有效缓解PMS症状体征, 调节机体性激素水平, 且药物安全性高。

### [参考文献]

- [1] 楼国平, 韦莉莉, 王美兰. 自拟补肾活血化瘀养心汤治疗肾虚血瘀型围绝经期综合征46例[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(7): 518-519.
- [2] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 365.
- [3] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 7版. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 168-171.
- [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: 244.
- [5] 肖风华, 曹征, 丁丰华, 等. 性激素替代疗法对围绝经期综合征基础FSH、FSH/LH、窦状卵泡数量及改良Kupperman评分的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2015, 26(1): 57-58, 77.
- [6] 耿燕娜, 王培卿, 李艳云. 香芍颗粒联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗围绝经期综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(8): 1649-1653.
- [7] 陈凌艳. 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮处复合包装治疗围绝经期综合征的临床疗效及其对性激素、血脂的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(3): 142-144.
- [8] 张杰, 尉春艳, 陈庆, 等. 育龄期与围绝经期女性抗缪勒氏管激素及常规性激素水平的比较[J]. 中国临床研究, 2017, 30(12): 1600-1603.
- [9] 张丽敏, 虎峻瑞. 固元补肾汤对肾虚肝郁型围绝经期综合征E<sub>2</sub>、LH、FSH激素水平的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(11): 994-996.
- [10] 金焱, 李兰兰, 孟媛媛, 等. 一贯煎加味治疗对肾虚肝郁证围绝经期综合征患者下丘脑-垂体-卵巢轴功能的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(7): 1132-1139.
- [11] 徐彩生, 罗丽莉, 曾如辉, 等. 淫羊藿总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(2): 147-150.
- [12] 尹佳, 刘会会, 强明敏, 等. 仙茅的药理作用研究进展[J]. 中国当代医药, 2021, 28(25): 32-36.
- [13] 王瑞琼, 王志旺, 杜丽东, 等. 当归有效组分对原发性痛经模型小鼠下丘脑-垂体-卵巢轴的调控作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(5): 708-712.

(责任编辑: 郑锋玲)