

大补阴丸加减治疗阴虚型围绝经期综合征的临床研究

张再阳 闫鑫 张翼宙

浙江中医药大学基础医学院 杭州 310053

摘要: [目的] 探讨大补阴丸加减治疗阴虚型围绝经期综合征的临床疗效, 以及疗程与症状的关系。[方法] 对资料完整的 60 例患者进行回顾性研究, 按照疗程 2 个月和 3 个月分为两组, 每组各 30 例, 观察两组患者的有效率、改良 Kupperman 指数(Kupperman index, KI)积分和中医症状积分。[结果] 疗程 2 个月组的有效率为 83.33%, 疗程 3 个月组的有效率为 93.33%, 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者改良 KI 积分和中医症状积分治疗后较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前疗程 3 个月组患者的改良 KI 积分和中医症状积分高于疗程 2 个月组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后两组患者的改良 KI 积分和中医症状积分差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的 5 个中医症状积分治疗后较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前疗程 3 个月组患者烘热汗出、五心烦热、烦躁易怒、口干便秘等症积分高于疗程 2 个月组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而失眠多梦症状的积分与疗程 2 个月组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。[结论] 烘热汗出、五心烦热、烦躁易怒、口干便秘等是阴虚型围绝经期综合征的典型症状。大补阴丸加减治疗阴虚型围绝经期综合征有较好的疗效, 其疗程与症状轻重有关, 症状重者需加长疗程。

关键词: 大补阴丸; 阴虚型; 围绝经期综合征; 临床研究; 疗程; 改良 Kupperman 指数积分; 中医症状积分; 浙派中医

中图分类号: R271 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-5509(2022)12-1363-04

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2022.12.012

Clinical Study on the Treatment of Perimenopausal Syndrome of Yin Deficiency Type with Modified Dabuyin Pill
ZHANG Zaiyang, YAN Xin, ZHANG Yizhou School of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou(310053), China

Abstract: [Objective] To investigate the clinical effect of modified Dabuyin Pill in the treatment of perimenopausal syndrome of Yin deficiency type, and the relationship between the course of treatment and symptoms. [Methods] A retrospective study was carried out on 60 patients with complete data. According to the 2-month and 3-month courses of treatment, they were divided into two groups with 30 cases in each group. The effective rate, modified Kupperman index(KI) scores and traditional Chinese medicine(TCM) symptom scores were observed in the two groups. [Results] The effective rate was 83.33% in 2-month treatment(M2) group and 93.33% in 3-month treatment(M3) group, and there was no significant difference between the two groups($P>0.05$). After treatment, the modified KI scores and TCM symptom scores of the two groups were significantly lower than those before treatment, and the difference was statistically significant($P<0.05$). Before treatment, the modified KI scores and TCM symptom scores of patients in M3 group were higher than those in M2 group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). After treatment, there was no significant difference in the modified KI scores and TCM symptom scores between the two groups($P>0.05$). The five TCM symptom scores of the two groups of patients after treatment were significantly lower than those before treatment, and the difference was statistically significant($P<0.05$). The TCM symptom scores of the patients in M3 group were higher than those in M2 group, such as tidal fever and sweating, vexing heart in chest, palms and soles, feelings of vexation, dry mouth and constipation, and the difference was statistically significant($P<0.05$); however, there was no significant difference in the TCM symptom scores of insomnia and dreaminess compared with M2 treatment group($P>0.05$). [Conclusion] Tidal fever and sweating, vexing heart in chest, palms and soles, feelings of vexation, dry mouth and constipation are typical symptoms of Yin deficiency type perimenopausal syndrome. Modified Dabuyin Pill has good curative effect in the treatment of perimenopausal syndrome of Yin deficiency type. The course of treatment is related to the severity of symptoms, and patients with severe symptoms need to prolong the course of treatment.

Key words: Dabuyin Pill; Yin deficiency type; perimenopausal syndrome; clinical study; course of treatment; modified Kupperman index scores; traditional Chinese medicine symptom scores; Zhejiang traditional Chinese medicine school

围绝经期综合征(perimenopausal syndrome, PMS)是指女性在绝经前后因性激素波动或减少所致的一系列以自主神经系统功能紊乱为主, 伴有神经心理症状的症候群, 其临床典型症状为潮红、潮热、

汗出^①。超过85%的女性围绝经期除了出现PMS的典型症状外, 还伴有不同程度的失眠多梦、烦躁易怒等, 晚期可能伴有明显的骨质疏松症、认知障碍和心血管疾病, 严重影响女性的日常活动和身心健康, 降低其

基金项目:浙江省中医药科学研究基金项目(2018ZA030)

Fund project: Traditional Chinese Medical Science Research Project of Zhejiang Province(2018ZA030)

通信作者:张翼宙, E-mail: zhangyizhou2005@126.com

生活质量^[2]。北美更年期协会公开发表的文献提示,目前激素替代疗法是PMS的临床常用治法,但长期使用雌激素将会增加罹患子宫内膜癌、乳腺癌和心血管疾病的风险^[3]。研究表明,中医药治疗PMS具有较好疗效^[4-6]。金元四大家之一朱丹溪创立了大补阴丸,该方为滋阴降火的基础方。本研究拟对大补阴丸加减治疗阴虚型PMS作一回顾性分析,探讨该方的临床疗效以及疗程与PMS症状的关系。

1 资料和方法

1.1 诊断标准 西医诊断标准参照《妇产科学》^[7]有关内容拟定,PMS符合下列条件:(1)已绝经或月经紊乱;(2)以烘热汗出为典型症状,可伴有烦躁易怒、心悸失眠、胸闷头痛、情志异常、记忆力衰退、血压波动、腰腿酸痛等症状。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]与《中医妇科学》^[9]有关内容拟定,阴虚型PMS符合下列条件:(1)主要症状:烘热汗出;(2)次要症状:①五心烦热,②失眠多梦,③烦躁易怒,④口干便秘。辨证标准为:主要症状必备,次要症状具备三项及以上,舌质红或苔剥,脉细或细数即可诊断。

1.2 纳入标准 (1)40~55岁女性;(2)符合上述西医诊断标准;(3)符合上述中医辨证标准。

1.3 排除标准 (1)临床资料不完整的患者;(2)同期进行过本病其他治疗的患者。

1.4 一般资料 选取2020年1月至2021年12月于浙江中医药大学附属第三医院中医妇科门诊就诊的阴虚型PMS患者60例,其中疗程为2个月和3个月患者各30例,遂按疗程2个月和3个月分为两组,即M2组和M3组。M2组患者年龄45~55岁,平均(48.70±2.77)岁;M3组患者年龄41~54岁,平均(47.77±3.33)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过浙江中医药大学附属第三医院伦理委员会审核批准(伦理批准号:ZSLL-ZN-2022-022-01)。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 两组患者均给予大补阴丸加减口服,处方:生地黄20 g,龟甲12 g,知母12 g,牡丹皮12 g。偏于阴虚内热者,加青蒿、胡黄连等;偏于阴虚精亏者,加菟丝子、枸杞子等;偏于阴虚肝旺者,加炒白芍、生牡蛎等;偏于肝肾阴虚者,加墨旱莲、女贞子等;偏于阴虚血燥者,加当归、制首乌等;偏于心肾不交者,

加百合、麦冬等。上述中药饮片均购于浙江中医药大学附属第三医院门诊部中药房,并由中药房代煎,每日1剂,水煎至300 mL(150 mL/袋,共2袋),早晚饭后温服。两组疗程分别为2个月和3个月。

1.5.2 观察指标与方法

1.5.2.1 改良Kupperman指数(kupperman index, KI)积分 参照国内通用改良KI评分量表,该表包括13个临床症状及相应基本分:潮热出汗(4分)、感觉异常(2分)、失眠(2分)、情绪波动(2分)、抑郁疑心(1分)、眩晕(1分)、疲乏(1分)、骨关节痛(1分)、头痛(1分)、心悸(1分)、皮肤蚁走感(1分)、性生活(2分)和泌尿系统感染(2分),每个症状按无、轻、中、重给予程度评分0、1、2、3分,各症状积分=基本分×程度积分。每个患者治疗前后各评定1次,治疗前后的KI积分为各症状积分之和。

1.5.2.2 中医症状积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]《中医妇科学》^[9]和国内通用改良KI评分量表,评定中医症状积分。中医症状基本分:烘热汗出(4分)、五心烦热(2分)、失眠多梦(2分)、烦躁易怒(2分)、口干便秘(2分),每个症状按无、轻、中、重给予程度评分0、1、2、3分,各症状积分=基本分×程度积分。每个患者治疗前后各评定1次,治疗前后的中医症状积分为各症状积分之和。

1.5.3 疗效判定标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[10]和《中药新药临床研究指导原则》^[8]中有关内容,根据改良KI积分拟定疗效判定标准,疗效指数(n)= $[(\text{治疗前KI积分}-\text{治疗后KI积分})/\text{治疗前KI积分}]\times 100\%$ 。显效: $n\geq 70\%$;有效: $n\geq 30\%$ 且 $<70\%$;无效: $n<30\%$ 。总有效率($\%$)=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学分析 采用SPSS 25.0统计软件,符合正态或近似正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布以带四分位的中位数表示。如果满足正态分布和方差齐性,则组间比较使用独立样本 t 检验,如不是则用秩和检验。数据前后自身比较采用配对 t 检验或配对秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 M2组30例患者临床显效7例,有效18例,总有效率83.33%;M3组30例患者临床显效9例,有效19例,总有效率93.33%。两组总有效率

比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者临床显效共16例,有效共37例,有效率88.33%。见表1。

2.2 两组患者KI积分和中医症状积分比较 治疗前M3组患者KI积分和中医症状积分较M2组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者KI积分和中医症状积分治疗后较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者KI积分和中医症状积分比较接近,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组患者各中医症状积分比较 两组患者的5个中医症状,即烘热汗出、五心烦热、烦躁易怒、失眠多梦、口干便秘的改善率分别为100.00%、95.00%、96.67%、86.67%、95.00%。治疗前M3组患者中医症状烘热汗出、五心烦热、烦躁易怒、口干便秘的积分高于M2组,差异有统计学意义($P<0.05$),而失眠多梦的症状积分M3组与M2组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后积分较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后患者所有中医症状积分M3组与M2组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 不良反应 两组患者治疗服药过程中未发现明显不良事件。治疗开始和结束时,两组患者检查血常

规、肝功能和肾功能,检查结果均在正常范围。

3 讨论

PMS是女性绝经前后出现的一组症候群,属于中医学“绝经前后诸证”范畴^[8]。《素问·上古天真论》曰“(女子)五七,阳明脉衰,面始焦,发始堕;六七,三阳脉衰于上,面皆焦,发始白;七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”,表明女性进入围绝经期时肾气渐衰,精血渐亏,脏腑功能渐弱。因此,PMS病性多为虚证,临床多表现为阴虚^[11]。本研究表明,烘热汗出、五心烦热、失眠多梦、烦躁易怒、口干便秘等症状为阴虚型PMS的高发典型症状。李勇等^[12]观察发现,阴虚型PMS的主要表现为烘热汗出、心烦易怒、手足心热、口燥咽干、大便秘结等症状,这与本研究结果接近。

浙派中医朱丹溪提倡“阳有余阴不足”论^[13],其在《格致余论》中提出阴难成而易亏,难成在于必待男二女二七才精成,易亏在于男八八女七七便精绝,故曰“夫阴气之成,止供给得三十年之视听言动,已先亏矣”^[14],创制经方大补阴丸。该方由熟地黄、龟甲、知母、黄柏组成,其功擅滋阴,佐以降火,唯熟地黄微温

表1 两组患者临床疗效比较

[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
M2组	30	7(23.33)	18(60.00)	5(16.67)	25(83.33)
M3组	30	9(30.00)	19(63.33)	2(6.67)	28(93.33)
合计	60	16(26.67)	37(61.67)	7(11.67)	53(88.33)

表2 两组患者治疗前后KI积分和中医症状积分比较

($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	时点	KI积分	中医症状积分
M2组	30	治疗前	23.33±6.47	20.93±7.75
		治疗后	12.17±7.18*	9.53±7.62*
M3组	30	治疗前	26.80±4.46 [▽]	26.60±4.90 [▽]
		治疗后	11.87±5.64*	10.13±6.15*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与M2组比较,[▽] $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后中医症状积分比较

($\bar{x}\pm s$,分)

组别	时点	例数	烘热汗出	五心烦热	失眠多梦	烦躁易怒	口干便秘
M2组	治疗前	30	7.20±2.44	3.40±1.59	3.47±1.89	3.47±1.48	3.40±1.59
	治疗后	30	3.33±2.80*	1.47±1.48*	1.87±1.57*	1.60±1.43*	1.27±1.44*
M3组	治疗前	30	9.20±2.14 [▽]	4.60±1.07 [▽]	3.80±1.42	4.40±1.10 [▽]	4.60±1.07 [▽]
	治疗后	30	3.20±2.44*	1.60±1.22*	2.07±1.34*	1.67±1.18*	1.60±1.22*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与M2组比较,[▽] $P<0.05$ 。

偏于滋阴益精,黄柏苦寒偏于清热燥湿,故临床上以生地黄易熟地黄,着重清热滋阴;以牡丹皮易黄柏,着重清泄相火,诸药合用,补不足之阴而泄有余之阳,切中阴虚型PMS的病机^[15]。

现代药理学研究表明,生地黄具有抗炎和降温的作用,通过扩张血管内皮,降低血管通透性,抑制内皮细胞炎症;还通过抑制体温调节中枢,起到降温作用,控制阴虚内热的症状^[16]。宋晓玲等^[17]通过动物实验证实,生地黄可显著降低大鼠趾温和肛温。龟甲能够调节机体代谢,阴虚型患者常表现为基础代谢率过高,龟甲通过影响肾上腺皮质激素合成,调节水盐代谢和糖代谢,保证机体内分泌的稳定,进而起到滋阴作用,实验证明,龟甲可降低阴虚模型小鼠整体耗氧量,减轻体质量,还能够抑制甲状腺、胸腺、脾脏、肾上腺的萎缩^[18]。高慧等^[19]研究证实,生知母和盐知母均可降低发热模型大鼠的体温,盐知母的降温作用更显著。牡丹皮具有抗菌消炎和抑制中枢的作用,实验证明牡丹皮对正常小鼠和伤寒、副伤寒杆菌感染引起发热的小鼠均有显著的解热降温作用^[20]。

生地黄、龟甲、知母、牡丹皮四味药相配伍,能够滋阴清热,有助于改善因代谢功能亢进和内分泌功能过高而引发的阴虚内热相关症状,对阴虚型PMS有较好的治疗作用。大补阴丸以上述四味药为基础,本研究证实其治疗阴虚型PMS的总有效率为88.33%,临床疗效较好。本研究还发现临床症状的轻重与疗程有关,提示临床上症状重者需延长用药疗程。高仙维等^[21]观察发现KI评分随疗程的增加而下降,这与本研究的结果相一致。

综上所述,本研究传承浙派中医朱丹溪滋阴法,以大补阴丸加减治疗阴虚型PMS,结果提示阴虚型PMS临床症状以烘热汗出、五心烦热、烦躁易怒、口干便秘最为典型,大补阴丸加减治疗阴虚型PMS有较好的临床疗效,症状严重者宜延长疗程。本研究不足之处在于样本较少,今后需要更多大样本、高质量的临床试验,为大补阴丸加减治疗阴虚型PMS提供更加有力的依据。

参考文献:

[1] LAN J, WU C, LIANG W, et al. An effective treatment of perimenopausal syndrome by combining two tra-

ditional prescriptions of Chinese botanical drugs[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:744409.

- [2] POOMALAR G K, AROUNASSALAME B. The quality of life during and after menopause among rural women[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(1):135-139.
- [3] North American Menopause Association. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2017, 24(7):728-753.
- [4] 陈筠.六味地黄丸加味治疗肾阴虚型围绝经期综合征的临床效果[J].*临床医学研究与实践*, 2020, 33(5):152-153.
- [5] 王慧芳.自拟更年宁心方治疗心肾不交型更年期综合征的临床效果[J].*中国实用医刊*, 2021, 48(18):110-113.
- [6] 王晓莉.消更解郁汤治疗肝郁肾虚型围绝经期综合征疗效观察[J].*河北中医*, 2017, 39(2):238-240.
- [7] 黄会霞,赵萍.妇产科学[M].郑州:郑州大学出版社, 2018: 299-300.
- [8] 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[M].北京:人民卫生出版社, 1997:3-4.
- [9] 冯晓玲,张婷婷.全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材:中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社, 2021:130-133.
- [10] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社, 1994:66.
- [11] 夏桂成.中医妇科学理论与实践[M].北京:人民卫生出版社, 2003:282.
- [12] 李勇,李彩杰,郑录欣.补肾填精方对阴虚火旺型围绝经期综合征患者血清雌二醇(E₂)、促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平的影响[J].*实用中医内科杂志*, 2022, 36(2):109-112.
- [13] 范永升.浙江中医学学术流派[M].北京:中国中医药出版社, 2009:138-148.
- [14] 田思胜.朱丹溪医学全书[M].北京:中国中医药出版社, 2015:7.
- [15] 朱明锦,陈明显.从《金匱钩玄》解读朱丹溪治疗杂病的养阴思想[J].*浙江中医药大学学报*, 2021, 45(8):887-889.
- [16] 王朴.生地黄的现代药理研究与临床应用[J].*中国中医药现代远程教育*, 2008, 6(8):986.
- [17] 宋晓玲,李峰,崔光志.补骨脂、生地黄对正常大鼠体温及ATP酶活性的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(3): 160-162.
- [18] 唐宇,肖丹,刘子毓,等.龟甲胶的研究现状及展望[J].*中华中医药杂志*, 2019, 34(6):2593-2598.
- [19] 高慧,侯宇,贾天柱.知母盐制前后化学成分的变化[J].*中成药*, 2009, 31(10):1567-1571.
- [20] 王祝举,唐力英,赫炎.牡丹皮的化学成分和药理作用[J].*国外医药(植物药分册)*, 2006, 21(4):155-159.
- [21] 高仙维,高铭璟,傅逸君,等.调更汤加味联合耳穴贴压治疗更年期综合征的临床观察[J].*中华中医药杂志*, 2021, 36(10):6245-6249.

(收稿日期:2022-06-01)