

六味地黄丸对更年期综合征患者神经内分泌免疫网络的影响

王钰婷¹ 周咸莉¹ 胡 赟²

(1 南京医科大学附属明基医院国际医疗部中医科, 南京, 210019; 2 南京医科大学附属逸夫医院中医科, 南京, 211100)

摘要 目的: 观察六味地黄丸对更年期综合征患者生命质量的影响, 并探讨其对机体神经内分泌免疫网络的干预效应。方法: 选取 2011 年 1 月至 2016 年 1 月南京医科大学附属明基医院国际医疗部收治的更年期综合征患者 80 例, 随机分为对照组和观察组, 每组 40 例。2 组患者均予雌二醇/醋酸炔诺酮片口服, 观察组在上述药物治疗基础上加用六味地黄丸, 2 组均以 3 个月为 1 个疗程, 疗程结束后比较 2 组临床疗效、生命质量评分、NE(去甲肾上腺素)、DA(多巴胺)、5-HT(5-羟色胺)、5-HIAA(5-羟吲哚乙酸)浓度的变化。结果: 1) 2 组患者的中医证候积分均较治疗前有所下降($P < 0.05$), 其中观察组下降的趋势更明显, 与对照组比较($P < 0.05$)。2) 2 组治疗后 SF-36 维度均较治疗前上升($P < 0.05$), 其中观察组增加的评分较对照组明显增多($P < 0.05$)。3) 2 组治疗后 DA、5-HT、5-HIAA 浓度较治疗前明显下降($P < 0.05$), NE 含量明显回升($P < 0.05$), 观察组在上述各指标的改善程度较对照组明显($P < 0.05$)。结论: 六味地黄丸可明显改善更年期综合征患者的生命质量, 其作用机制可能通过调节患者神经内分泌免疫实现。

关键词 更年期综合征; 六味地黄丸; 神经内分泌免疫网络

Effects of Liuwei Dihuang Pills on Neuroendocrine Immune Network in Patients with Menopausal Syndrome

Wang Yuting¹, Zhou Xianli¹, Hu Yun²

(1 Department of TCM, BenQ Medical Center, The Affiliated BenQ Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210019, China;

2 Department of Chinese Medicine, Sir Run Run Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu 211100, China)

Abstract Objective: To observe the impact of Liuwei Dihuang Pills on the quality of life of the patients with menopausal syndrome, and to explore the intervention effect on neuroendocrine immune network of the body. **Methods:** A total of 80 patients with climacteric syndrome in our hospital during January 2011 to January 2016 were included and randomly divided into the control group and the observation group, with 40 cases in each group. The two groups of patients all had oral administration of estradiol/norethindrone acetate tablets, and the observation group took Liuwei Dihuang Pills on the basis of the above drug therapy. Both groups were treated for three months as a course of treatment. After treatment, the clinical curative effect, life quality scores, the concentration of NE (norepinephrine), DA (dopamine), 5-HT (serotonin), 5-HIAA (5-hydroxy indole acetic acid), and the percentage changes of Th17 cell of two groups were compared. **Results:** 1) The TCM syndrome scores of two groups were decreased after treatment ($P < 0.05$). The decrease trend of observation group was significantly significant than that of the control group ($P < 0.05$). 2) After treatment, SF-36 dimensions were increased in the two groups than before treatment ($P < 0.05$), and the increase scores of the observation group was significantly larger than the control group ($P < 0.05$); 3) The concentration of DA, 5-HT, 5-HIAA of the two groups after treatment significantly decreased than before treatment ($P < 0.05$), and the NE content rebounded significantly ($P < 0.05$). The improvement of the above-mentioned indexes in the observation group was more significant than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Liuwei Dihuang Pills can significantly improve the quality of life of patients with menopausal syndrome, and the mechanism of action may realized by adjusting the neuroendocrine immune of the patients.

Key Words Menopausal syndrome; Liuwei Dihuang Pills; Neuroendocrine Immune network

中图分类号: R259 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.038

现代医学认为更年期综合征是女性卵巢功能减弱衰退甚至消失, 导致雌激素水平下降, 从而出现失眠多梦、情绪烦躁、头晕耳鸣等一系列症状的描述。更年期综合征属于中医学“月经不调”“心悸”“脏

躁”等范畴, 在对其病因的认识中清代《傅青主女科》一书中指出: “经水早断, 似乎肾水衰竭”, 揭示更年期综合征与肾气的盛衰关系密切, 肾阴不足导致机体癸水枯竭, 从而出现肾阴肾阳失调逐渐涉及

基金项目: 江苏省卫生厅预防医学科研课题(Y2013042)

作者简介: 王钰婷(1978.05—), 女, 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 特色针灸研究, E-mail: 1489602744@qq.com

通信作者: 胡赟(1980.12—), 男, 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 特色针灸研究, E-mail: huyun8006@163.com

肝脾两脏,进而影响心智神明。基于此,我们认为从肾论治疗更年期综合征具有一定的临床可行性。六味地黄丸由简单六味中药组成,具有滋阴补肾之功效,可肝脾肾三阴并补,基于此,本研究利用六味地黄丸治疗更年期综合征,获得一定疗效,并对其作用机制进行进一步探析具体情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2016 年 1 月南京医科大学附属明基医院国际医疗部收治的更年期综合征患者 80 例,随机分为对照组及观察组。其中观察组 40 例,年龄 47~61 岁,平均年龄(47.32 ± 2.92)岁,病程 1~4 年,平均病程(2 ± 0.13)年。对照组 40 例,年龄 46~60 岁,平均年龄(46.15 ± 2.01),病程 1~3.5 年,平均病程(2 ± 0.14)年。2 组患者在年龄、病程等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 根据夏桂成所著《实用中医妇科学》一书中关于肾阴虚型更年期综合征症状:腰膝酸软、头晕目眩、耳鸣、盗汗、骨蒸潮热、失眠健忘、心悸、月经不调、情绪不稳等^[2]。

1.3 纳入标准 1)中医诊断符合 1.2 者;2)近 3 个月内均无服用六味地黄丸史;3)无明显心、脑、肝脏、胃肠道、血液系统合并病史;4)无其他类型肾病、自身免疫性疾病史;5)知情同意并签署知情同意书者^[3]。

1.4 排除标准 1)合并明显心、脑、肝脏、血液系统等疾病者;2)非肾阴虚型更年期综合征者;3)合并肿瘤、甲亢等器质性疾病者;4)哺乳期及孕妇;5)不予签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)正在参加其他临床试验的患者;2)取得随机号,但未接受全部疗程治疗的患者;3)不符合纳入标准被误入的患者;4)研究过程中出现严重并发症或出现病情恶化,需采取紧急措施者。

1.6 治疗方法 2 组患者均予雌二醇/醋酸炔诺酮片口服(丹麦诺和诺德公司,批准文号:X19990462),3 mg/次,1 次/d。观察组在上述药物治疗基础上加用六味地黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,国药准字 Z19993068),8 丸/次,3 次/d。2 组均以 4 周为 1 个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 观察 2 组中医证候积分变化 每一证候得分是将诊断这一证候的各项所得最高分相加而成。满分均为 30 分。轻度:7~14 分;中度:15~22 分;

重度: ≥ 23 分。

1.7.2 观察 2 组 F-36 生命质量表评分变化 F-36 生命质量评分表对患者治疗前后生命质量进行评定,共分为 7 个方面,主要包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、精力、社会功能、情感职能、精神健康。评分越高提示患者生命质量越理想。

1.7.3 Elisa 法检测 2 组患者治疗前后 NE、DA、5-HT、5-HIAA 浓度的变化 将所用抗原用包被稀释液稀释到适当浓度置 37℃,4 h,弃去孔中液体,封闭酶标反应孔,5%小牛血清置 37℃封闭 40 min,封闭时将封闭液加满各反应孔,并去除各孔中的气泡,封闭结束后用洗涤液满孔洗涤 3 次,3 min/次,洗涤 3 次,将稀释好的样品加入酶标反应孔中,每样品至少加双孔,置于 37℃,40 min。用洗涤液满孔洗涤 3 次,3 min/次。根据 NE、DA、5-HT、5-HIAA 试剂盒提供的参考工作稀释度进行 37℃,20 min,每孔加入终止液 50 μ L 终止反应,于 20 min 内测定实验结果,OPD 显色后采用 492 nm 波长,TMB 反应产物检测需要 450 nm 波长,检测时一定要首先进行空白孔系统调零,用测定标本孔的吸收值与一组阴性标本测定孔平均值的比值(P/N)表示,当 P/N 大于 2 时作为抗体的效价(数值的大小依具体检测要求而定)。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件对本研究的相关数据进行分析,计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料使用 χ^2 检验。组间比较则使用方差分析或秩和检验;组内比较 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组中医证候积分变化 经过为期 4 周的治疗,2 组患者的中医证候积分均较治疗前有所下降,对照组:治疗前(31.46 ± 3.3)分,治疗后(17.15 ± 1.7)分,组内比较 $t = 2.63$, $P = 0.027$ 。观察组:治疗前(31.77 ± 2.9)分,治疗后(10.29 ± 1.2)分,组内比较 $t = 3.01$, $P = 0.011$ 。治疗后 2 组比较 $t = 2.47$, $P = 0.009$ 。

2.2 2 组患者治疗前后 SF-36 评分表变化 2 组治疗后 SF-36 维度均较治疗前上升($P < 0.05$),其中观察组增加的评分较对照组明显增多($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 2 组治疗前后 NE、DA、5-HT、5-HIAA 浓度的变化 2 组治疗后 DA、5-HT、5-HIAA 浓度较治疗前明显下降($P < 0.05$),NE 含量明显回升($P < 0.05$),观察组在上述各指标的改善程度较对照组明显($P < 0.05$)。见图 1。

表 1 2 组治疗前后 SF-36 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	生理功能	生理职能	躯体疼痛	精力	社会功能	情感职能	精神健康
观察组($n=40$)							
治疗前	74.25 $\pm$ 6.11	71.34 $\pm$ 7.01	70.92 $\pm$ 7.25	65.24 $\pm$ 5.29	67.25 $\pm$ 6.22	68.25 $\pm$ 3.56	61.23 $\pm$ 5.25
治疗后	87.24 $\pm$ 8.23 ^{*△}	84.14 $\pm$ 5.29 ^{*△}	82.56 $\pm$ 8.15 ^{*△}	77.35 $\pm$ 8.12 ^{*△}	80.25 $\pm$ 7.39 ^{*△}	79.25 $\pm$ 7.24 ^{*△}	83.46 $\pm$ 6.22 ^{*△}
对照组($n=40$)							
治疗前	75.18 $\pm$ 6.25	72.01 $\pm$ 6.98	71.02 $\pm$ 6.83	66.14 $\pm$ 4.71	66.37 $\pm$ 5.98	67.24 $\pm$ 2.65	60.99 $\pm$ 5.15
治疗后	78.25 $\pm$ 7.11 [*]	78.25 $\pm$ 6.23 [*]	75.36 $\pm$ 6.99 [*]	70.12 $\pm$ 7.33 [*]	74.29 $\pm$ 7.36 [*]	73.25 $\pm$ 6.26 [*]	74.36 $\pm$ 6.35 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

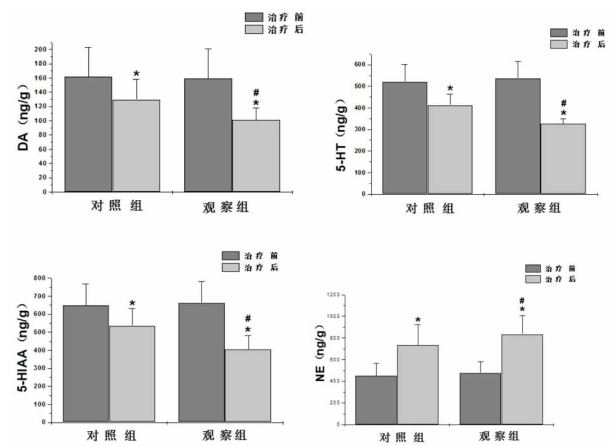


图 1 2 组治疗前后各项指标比较图

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

更年期妇女因其卵巢功能下降,雌激素水平失调,卵泡数量减少等原因导致下丘脑-垂体-性腺轴生殖内分泌功能紊乱,从而出现一系列临床症状及体征,临床医学称之为更年期综合征。此病如果未及时处理,长期发展则可导致相关器官发生器质性病变,对患者的生命质量产生明显影响^[5]。目前现代医学治疗更年期综合征主要以调节激素水平为主,在本研究中我们使用雌二醇/醋酸炔诺酮片进行治疗,确可收到一定疗效,但根据文献查阅,我们发现补充雌激素虽可达到一定临床疗效,但其复发率高、不良反应多等导致治疗依从性受限,故我们认为探究治疗更年期综合征更为有效且安全的治疗措施是十分必要的。

中医学认为更年期综合征是“六七”或“七七”女性最常见之症,病情复杂多变,且症候往往轻重不一,持续时间长短不同,患者常见腰膝酸软、头晕目眩烦躁不安、月经紊乱等^[6]。古代医者在阐述更年期综合征病机时我们可知,《黄帝内经》云“二七而天癸至,月事以时下……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通”。清代《傅青主女科》一书中指出:“经水早断,似乎肾水衰涸”,从历代医家描述中我们可知肾气的盛衰与天葵的“至”与“竭”,月经的

“潮”与“止”关系极为密切,故古人云:“肾气足则天葵至”,“天”是言其来源于先天,“癸”是言其本质属天干中的癸水,有阳中之阴的意思。张仲景在《类经·藏象类》一书中认为“夫癸者,天之水,干名也……故天癸者,言天一之阴气耳,因此古代亦将天葵指代月经,肾虚则天葵竭,月经失调,绝经前后女性易出现“阴长不足、阳长有余”体质,肾阴不足,天葵枯竭,肾之阴阳失衡,肾阳不足则火不暖土,出现脾肾阳虚,脾与胃相表里,肾脾失司,气血不足,上下交合失常。此外,肝肾同源,肾藏精,肝藏血,肝肾阴虚不足又常可相互影响。故我们认为治疗更年期综合征的关键在于补肾调脾疏肝^[7-9]。基于此本研究使用六味地黄丸对更年期综合征进行治疗,通过统计学处理我们发现加用六味地黄丸的患者不论是在改善中医证候积分,改善临床症状等方面均有理想疗效。六味地黄丸乃经典补肾名方,方中熟地黄滋阴补肾,填精益髓,山茱萸补养肝肾,并可涩精,取肝肾同源之意,山药补益脾阴,亦能固肾,三药合用肝脾肾三脏同补,泽泻利湿泄肾浊,减轻熟地黄之滋腻,茯苓淡渗脾湿,助山药之健运,牡丹皮清泻虚热,以制约山茱萸肉之温涩,并称三泻^[10-11]。全方以补为主,肝脾肾三阴并补。

在进一步作用机制探讨中我们对神经内分泌免疫网络相关指标进行检测,结果显示 2 组治疗后 DA、5-HT、5-HIAA 浓度较治疗前明显下降($P<0.05$),NE 含量明显回升($P<0.05$),观察组在上述各指标的改善程度较对照组明显($P<0.05$)。NE、DA、5-HT、5-HIAA 是机体重要的神经递质,我们考虑更年期综合征患者前体功能不足或酪氨酸羟化酶活性降低,从而导致神经递质 NE 合成代谢出现低分泌状态,机体吲哚类神经递质在疾病状态下增多,导致 5-HT、5-HIAA 分解加强,是合成代谢大于分解代谢的结果^[12-13],基于此,我们在治疗前后对上述指标进行比较后我们发现加用六味地黄丸可明显纠

(下接第 3019 页)

- [4] 刘献祥. 中医药治疗膝骨性关节炎的研究现状[J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 3-7.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 351-353.
- [6] 曹卉娟, 邢建民, 刘建平. 视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用[J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 600-602.
- [7] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中国临床医生杂志, 2008, 36(1): 28-30.
- [9] 朱修苍. 消刺止痛汤内服联合熏洗与推拿治疗膝关节骨性关节炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(7): 137-138.
- [10] 涂智勇. 72 例膝关节骨性关节炎应用针灸和推拿治疗的疗效比较[J]. 中国民族民间医药杂志, 2014, 23(17): 58-58.
- [11] Liu Y, Wu D, Song F, et al. Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors prevents monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(2): 627-638.
- [12] 姜鹏, 傅志俭. 医用臭氧治疗膝骨性关节炎相关机制的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(7): 532-535.
- [13] 胡炳炎, 艾金伟, 刘楚繁, 等. 臭氧与透明质酸治疗膝骨性关节炎安全性和有效性的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(9): 1240-1245, 1248.
- [14] Camelia C, Madalina I, Tatiana M, et al. The role of ozone therapy in maintaining the articular function and in relieving the pain for patients with knee osteoarthritis[J]. Ara Med Tomitana, 2014, 20(1): 25-29.
- [15] Meretti M. Effectiveness of treatment with oxygen-ozone and hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee[J]. Int J Ozone Ther, 2010, 9(1): 25-29.
- [16] 王雷, 苏露煜, 肖刚, 等. 运动手法配合疏肝补肾中药对膝关节炎患者关节功能及关节液中基质金属蛋白酶 13 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(16): 1738-1740.
- [17] 靳发万, 吴群, 瞿群威, 等. 不同浓度臭氧关节腔注射对膝骨性关节炎患者 IL-1 和 IL-6 的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(1): 30-33.
- [18] Thakkar V, Thakkar HO. Ozone(O₃): an excellent adjunctive tool in medical and surgical management of patient[J]. Int J Res Med Sci, 2014, 2(4): 1257-1261.
- [19] 张立国, 倪力军, 赵丽丽, 等. 5 种黄酮有效部位的不同组方的细胞抗炎、免疫与骨细胞修复活性的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 149-154. 2015, 21(18): 149-154.

(2017-04-24 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 3015 页)

正更年期患者体内神经递质的水平错乱, 从而对疾病进行治疗。

综上所述, 六味地黄丸可明显改善更年期综合征患者的生命质量, 其作用机制可能通过调节患者神经内分泌免疫实现。

参考文献

- [1] 周依歌, 李世强. 中西医结合治疗围绝经期综合征 50 例[J]. 河北中医, 2013, 35(6): 873-874.
- [2] 唐培培, 谈勇. 多囊卵巢综合征证型及证候要素分布规律的文献研究[J]. 江苏中医药, 2017, 49(1): 66-68.
- [3] 全军. 妇产科学专业委员会. 现代妇产科治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 331.
- [4] 王洪彬, 崔建美, 赵舒, 等. 更年期女性 Kupperman 评分与中医体质相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(4): 277-279.
- [5] 王旭春, 黄蓉, 江华, 等. 中西医结合治疗更年期综合征 124 例临床疗效观察[J]. 西南国防医药, 2014, 24(5): 531-532.
- [6] 刘晓琴, 高冬梅, 张震. 中医治疗女性更年期综合征研究进展[J]. 西部中医药, 2016, 29(4): 131-133.
- [7] 巴正兵, 吴群, 吴松, 等. 针刺配合耳穴贴压治疗更年期综合征疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(4): 81-82.
- [8] 朱晓宏, 倪晓春, 陆永嘉, 等. 耳穴贴压结合黄连阿胶汤口服对心肾不交型女性围绝经期综合征患者性激素水平的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(1): 79-80.
- [9] 郭红玉, 钱菁. 从心肾论治更年期综合征体会[J]. 江苏中医药, 2017, 49(5): 25-26.
- [10] 李玉萍. 中医治疗更年期综合征 106 例疗效观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8(9): 26-27.
- [11] 刘恬园, 陈立恒, 胡筱娟, 等. 女性更年期综合征的中医药治疗概述[J]. 陕西中医, 2014, (8): 1100-1101.
- [12] 卓越, 周杨, 张欣, 等. 中医传统保健方法对更年期妇女免疫功能影响的研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(36): 6059-6061.
- [13] 刘宏艳, 王滨. 电针对更年期大鼠神经内分泌免疫网络的影响[J]. 江苏中医药, 2003, 24(1): 49-51.

(2017-07-26 收稿 责任编辑: 王明)