安神宁心胶囊对围绝经期代谢综合征患者雌激素分泌水平及代谢相关指标的影响Δ

李　岩[1*]，程洪杰[2]，孙　晶[1]，李振爽[3#]，孙铁锋[4]（1. 新泰市中医医院/青岛大学医疗集团新泰分院临床药学室，山东 泰安　271200；2. 新泰市中医医院/青岛大学医疗集团新泰分院临床检验科，山东 泰安　271200；3. 新泰市中医医院/青岛大学医疗集团新泰分院国医堂，山东 泰安　271200；4. 山东省中医药研究院中药药理研究室，山东 济南　250014）

中图分类号　R932　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2021)08-0934-05
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.009

摘　要　目的：探讨安神宁心胶囊对围绝经期代谢综合征患者的疗效以及对雌激素分泌水平、代谢相关指标的影响。方法：选取2018—2019年于新泰市中医医院就诊的围绝经期代谢综合征（肝郁脾虚证）患者140例，按随机数字表法分为对照组和观察组，每组70例。对照组患者口服戊酸雌二醇和地屈孕酮，观察组患者在对照组的基础上加服安神宁心胶囊。比较两组患者治疗前后的中医证候积分、中医证候疗效、雌激素[雌二醇(E_2)、促黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)]分泌水平、空腹血糖水平、空腹血脂[甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平、腰围(WC)、体重指数(BMI)和血压[收缩压(SP)、舒张压(DP)]。结果：与治疗前比较，两组患者治疗后的中医证候积分明显降低，E_2、FSH及LH分泌水平明显改善，空腹血糖、TG、BMI、WC、SP和DP水平明显降低，HDL-C水平明显升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；且观察组患者上述指标的改善程度均明显优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后两组间比较，观察组患者中医证候的总有效率为90.0%（63/70），明显高于对照组的74.3%（52/70），差异有统计学意义（$P<0.05$）。结论：安神宁心胶囊治疗围绝经期代谢综合征（肝郁脾虚证）的疗效较好，可调节患者雌激素分泌水平，干预代谢相关指标。

关键词　安神宁心胶囊；围绝经期女性；代谢综合征；肝郁脾虚；雌激素

Effects of Anshen Ningxin Capsule on Estrogen Secretion and Related Metabolic Indicators in Patients with Perimenopausal Metabolic Syndrome Δ

LI Yan[1], CHENG Hongjie[2], SUN Jing[1], LI Zhenshuang[3], SUN Tiefeng[4] (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Xintai Hospital of Traditional Chinese Medicine/Xintai Branch of Qingdao University Medical Group, Shandong Tai'an 271200, China; 2. Dept. of Clinical Laboratory, Xintai Hospital of Traditional Chinese Medicine/Xintai Branch of Qingdao University Medical Group, Shandong Tai'an 271200, China; 3. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Xintai Hospital of Traditional Chinese Medicine/Xintai Branch of Qingdao University Medical Group, Shandong Tai'an 271200, China; 4. Dept. of Pharmacology Laboratory, Shandong Academy of Traditional Chinese Medicine, Shandong Jinan 250014, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To probe into the efficacy of Anshen Ningxin capsule on the perimenopausal metabolic syndrome, and its effect on estrogen secretion level and metabolism-related indicators. METHODS: Totally 140 patients with perimenopausal metabolic syndrome (liver-depression and spleen-deficiency type) admitted into Xintai Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2018 to 2019 were selected and divided into control group and observation group via the random number table, with 70 cases in each group. The control group was given estradiol valerate and dydrogesterone orally, while the observation group was treated with Anshen Ningxin capsule on the basis of control group. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome integral, TCM syndrome efficacy, estrogen secretion

Δ 基金项目：山东省中医药科技发展计划项目（鲁卫函〔2019〕351号，No. 2019-0770）
* 主管中药师，硕士。研究方向：临床中药学及中药新药的研发。E-mail：lysdzyy00@163.com
# 通信作者：主任中医师，教授。研究方向：中医情志病及杂病研究。E-mail：lizhenshuang6@126.com

level[estradiol(E_2), leuteinizing hormone(LH) and follicle-stimulating hormone(FSH)], fasting blood glucose, fasting blood lipid [triglyceride(TG) and high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C)], waist circumference(WC), body mass index(BMI), blood pressure [systolic pressure(SP), diastolic pressure(DP)] before and after treatment were compared between two groups. RESULTS: After treatment, the TCM syndrome integral of two groups were significantly decreased, the secretion levels of E_2, FSH and LH were significantly improved, the fasting blood glucose, TG, BMI, WC, SP and DP levels were significantly decreased, while the HDL-C was significantly increased, with statistically significant differences ($P<0.05$); all the above indicators in observation group were significantly better than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the total effective rate of TCM syndromes in the observation group was 90.0% (63/70), which was significantly higher than that of the control group (74.3%, 52/70), with statistically significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of Anshen Ningxin capsule in the treatment of perimenopausal metabolic syndrome(liver-depression and spleen-deficiency type) is remarkable, which can regulate estrogen secretion level, and interfere with metabolism-related indicators.

KEYWORDS Anshen Ningxin capsule; Perimenopausal women; Metabolic syndrome; Liver-depression and spleen-deficiency; Estrogen

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)是一类以腹型肥胖、高血压、高血糖和高血脂等代谢异常集簇出现为特点的临床症候群[1]。雌激素作为调节代谢功能的重要激素之一,其分泌水平随着围绝经期女性卵巢功能的衰退而下降,这不仅能直接诱发 MS,也间接增加了心脑血管疾病及 2 型糖尿病的发病风险[2]。低剂量的围绝经期激素补充治疗可安全有效地缓解围绝经期女性的 MS[3]。中医认为,情志不调、肝气郁结、饮食不节和中气受损的肝郁脾虚证是引发或加剧围绝经期 MS 的重要原因[4]。本研究从围绝经期女性的肝郁脾虚证论治,探讨安神宁心胶囊对围绝经期 MS 肝郁脾虚证的疗效以及对雌激素分泌水平、代谢相关指标的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究选取 2018—2019 年于新泰市中医医院(以下简称“我院”)就诊的围绝经期 MS(肝郁脾虚证)患者 140 例。诊断标准:(1)西医诊断标准参照《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》[5]和《中国 2 型糖尿病防治指南(2013)》[6]中与围绝经期 MS 相关的诊断标准;(2)中医证候诊断标准参照《中医常见证诊断标准(下)》[7]和《中药新药临床研究指导原则:试行》[8]中肝郁脾虚证的辨证标准。纳入标准:(1)符合上述西医诊断标准及中医证候辨证标准者;(2)40~55 岁的女性;(3)自愿签订知情同意书。排除标准:(1)确诊为糖尿病及高血压 2、3 级标准者(该类患者需立即控制血糖、血压指标,不适合入组观察研究);(2)已知或怀疑妊娠者,活动性动、静脉血栓栓塞性疾病者;(3)合并严重器质性疾病者,如严重的肝肾功能异常、冠心病和性激素相关恶性肿瘤等;(4)已经使用调节血脂药、抗高血压药、抗糖尿病药及减重药控制症状者;(5)暴饮暴食、饮食严重不规律者,严重的烟酒嗜好难以戒除者;(6)过敏体质或对本研究用药过敏者;(7)依从性较差,不配合治疗者及数据记录不全、影响疗效判断者。本研究经我院伦理委员会审查批准(备案号 20190601)。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 70 例。观察组患者年龄 42~55 岁,病程 9~28 个月。对照组患者年龄 44~55 岁,病程 8~30 个月。两组患者月经情况、年龄和病程等一般资料相似,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	病程/($\bar{x}\pm s$,月)	月经情况/例(%)	
			绝经	紊乱
观察组(n=70)	48.63±3.50	17.80±6.60	45(64.3)	25(35.7)
对照组(n=70)	49.10±3.20	17.95±6.10	47(67.1)	23(32.9)
χ^2/t	0.831	0.133	0.127	
P	0.407	0.894	0.722	

1.2 方法

对照组患者采用低剂量序贯激素疗法,28 d 为 1 个周期,各周期无停药间隔;用掰药器将戊酸雌二醇片(规格:1 mg)精密地二等分,则每 1/2 片有效成分含量为 0.5 mg,口服 0.5 mg/d,每个周期第 14 日起加服地屈孕酮片(规格:10 mg)10 mg/d 持续至该周期结束,连续应用 6 个周期。观察组患者在对照组的基础上加服安神宁心胶囊(医院制剂,批准文号为鲁药制字 Z09080155;规格:0.5 g/粒),1 次 5 粒,早晚各 1 次,连续应用 6 个周期。安神宁心胶囊处方组成:茯神 10 g,百合 9 g,首乌藤 9 g,酸枣仁 10 g,柏子仁 6 g,远志 9 g,五味子 10 g,灵芝 15 g,丹参 10 g,郁金 12 g,川芎 9 g,枳实 9 g,知母 12 g,麦冬 12 g,党参 9 g。

1.3 观察指标

(1)中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则:试行》制定中医证候评分标准,肝郁脾虚证相关症状共 8 项,分别为神疲懒言,体倦乏力;胃纳减少;腹脘隐痛,食后腹胀;大便溏而不爽;胸胁、乳房胀痛;烦躁易怒或失眠多梦;口干苦,或咽部如有物梗阻感;嗳气、吞酸。根据症状的轻重程度,分别计 1、2、3 和 4 分,无则计 0 分,分值范围为 0~32 分。(2)雌激素及代谢相关糖脂水平检测:于治疗前后,采集两组患者空

腹静脉血 3 ml，离心后取血清，采用化学发光免疫分析法进行测定雌二醇（E_2）、促黄体生成素（LH）和卵泡刺激素（FSH）水平，采用酶偶联法测定空腹血糖和甘油三酯（TG）水平，表面活性剂清除法测定高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。（3）代谢相关体格指标测量：治疗前后，患者清晨空腹时赤足平稳站立，保持躯体自然挺直，采用世界卫生组织的推荐测量方法，双脚分开 25～30 cm，体重均匀分配时，测量患者腰围（WC，cm），使用电子体重计，待体重读数稳定时，测量体重（M，kg），使用机械式身高计，平视前方，足跟、骶骨部及两肩胛间与身高计立柱相接触，成“三点一线”站立姿势时，测量身高（H，m），体重指数（BMI，kg/m^2）= M/H^2；采用 Dinmap 血压测量法测量收缩压（SP）、舒张压（DP），在患者平静时，取平卧位，1 次 3 min，15 min 内量取 5 次，去除第 1 次数值，取剩余 4 次得到患者肱动脉血压的平均值。

1.4 疗效评定标准

依据证候积分减少率判定肝郁脾虚证的疗效。证候积分减少率（%）=［（治疗前积分－治疗后积分）/治疗前积分］×100%。痊愈：证候积分减少率≥95%，症状、体征基本或完全消失；显效：证候积分减少率为 70%～<95%，症状、体征明显有所改善；有效：证候积分减少率为 30%～<70%，症状、体征明显有所好转；无效：证候积分减少率<30%，症状、体征改善不显著或有所加重。总有效率=（痊愈病例数+显效病例数+有效病例数）/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件对临床数据进行统计分析，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较以 t 检验；计数资料以百分比（%）表示，组间比较以 χ^2 检验；组内比较采用重复测量的方差分析；以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医证候积分比较

治疗前，两组患者中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。与本组治疗前比较，两组患者治疗后的中医证候积分均显著降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；治疗后，观察组患者中医证候积分的降低程度较对照组更显著，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$，分）

Tab 2 Comparison of TCM syndrome integral between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，scores）

组别	中医证候积分			
	治疗前	治疗后	t	P
观察组（n=70）	24.19±6.22	15.46±5.62	14.036	<0.001
对照组（n=70）	23.84±3.50	19.39±6.23	7.262	<0.001
t	0.402	3.918		
P	0.688	<0.001		

2.2 两组患者治疗后中医证候疗效比较

观察组患者中医证候的总有效率为 90.0%（63/70），明显高于对照组的 74.3%（52/70），差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 3 两组患者治疗后中医证候疗效比较［例（%）］

Tab 3 Comparison of TCM syndrome efficacy between two groups after treatment［cases（%）］

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组（n=70）	33（47.1）	16（22.9）	14（20.0）	7（10.0）	63（90.0）
对照组（n=70）	29（41.4）	19（27.1）	4（5.7）	18（25.7）	52（74.3）
χ^2	0.463	0.343	6.375	5.892	5.892
P	0.496	0.558	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者治疗前后雌激素分泌水平比较

治疗前，两组患者间雌激素（E_2、LH 和 FSH）分泌水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与本组治疗前比较，两组患者治疗后 E_2 分泌水平显著升高，LH、FSH 分泌水平显著降低，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；治疗后，观察组患者 E_2、LH 和 FSH 的改善程度比对照组更显著，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

表 4 两组患者治疗前后雌激素（E_2、LH 及 FSH）分泌水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 4 Comparison of estrogen（E_2，LH and FSH）secretion levels between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	E_2/（ng/L）				LH/（IU/L）				FSH/（IU/L）			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组（n=70）	8.53±2.96	25.96±8.92	15.913	<0.001	50.78±6.35	31.65±7.62	28.290	<0.001	89.89±16.87	40.96±10.53	33.584	<0.001
对照组（n=70）	8.96±3.90	18.46±5.88	13.131	<0.001	49.63±10.46	40.76±8.06	11.603	<0.001	91.43±18.46	56.06±17.89	23.338	<0.001
t	0.736	5.878			0.784	6.871			0.515	6.087		
P	0.463	<0.001			0.435	<0.001			0.607	<0.001		

2.4 两组患者治疗前后代谢相关糖脂水平比较

治疗前，两组患者间代谢相关糖脂水平（空腹血糖、TG 和 HDL-C）比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与本组治疗前比较，两组患者治疗后空腹血糖、TG 水平显著降低，HDL-C 水平显著升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；治疗后，观察组患者空腹血糖、TG 和 HDL-C 的改善程度比对照组更显著，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 5。

2.5 两组患者治疗前后代谢相关体格指标比较

治疗前，两组患者间代谢相关体格指标（WC、BMI、SP 和 DP）比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与本组治疗前比较，两组患者治疗后 WC、BMI、SP 和 DP 显著降低，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；治疗后，观察组患者 WC、BMI、SP 和 DP 的改善程度比对照组更显著，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 6。

3 讨论

MS 好发于>45 岁的中老年人群，随着身体机能的衰退，患者糖脂代谢能力降低，加上现代生活中过度营养的饮食习惯以及日常运动量的不足，极易引起血脂异常、脂肪细胞堆

表 5　两组患者治疗前后代谢相关糖脂水平(空腹血糖、TG 及 HDL-C)比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

Tab 5　Comparison of metabolism-related glycolipid levels (the fasting blood glucose, TG and HDL-C) between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	空腹血糖				TG				HDL-C			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组(n=70)	6.09±2.63	5.01±1.23	4.396	<0.001	2.50±0.40	1.89±0.35	12.503	<0.001	1.38±0.19	1.67±0.16	12.281	<0.001
对照组(n=70)	6.15±1.32	5.59±1.08	5.188	<0.001	2.42±0.47	1.75±0.20	10.864	<0.001	1.42±0.15	1.55±0.13	7.928	<0.001
t	0.173	2.954			1.104	2.929			1.569	4.908		
P	0.863	0.004			0.271	0.004			0.119	<0.001		

表 6　两组患者治疗前后代谢相关体格指标(WC、BMI、SP 及 DP)比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 6　Comparison of metabolism-related physical indicators (WC, BMI, SP and DP) between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	WC/cm	BMI/(kg/m^2)	血压/(mm Hg)	
				SP	DP
观察组(n=70)	治疗前	96.96±17.20	29.13±5.34	133.58±10.62	92.53±13.69
	治疗后	85.36±10.58▲	24.42±8.03▲	121.24±12.12▲	82.23±10.61▲
	t	4.810	3.093	4.843	2.122
	P	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
对照组(n=70)	治疗前	97.48±11.58	30.84±4.33	132.96±7.96	92.30±6.97
	治疗后	90.23±9.56	28.43±6.22	126.89±8.98	87.88±9.63
	t	4.039	2.011	3.199	2.352
	P	<0.001	0.048	0.002	0.021

注:与对照组比,▲P<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa

Note: vs. the control group, ▲P<0.05; 1 mm Hg=0.133 kPa

积、胰岛素抵抗和慢性炎症等多种代谢疾病始动因素的发生;若任其发展,则可导致动脉粥样硬化、内分泌紊乱、交感神经兴奋和高血凝状态等一系列病理性改变,使其成为冠心病、中风、糖尿病和高血压等疾病发病的前驱状态[9]。围绝经期女性处于代谢机能和生殖机能同时衰退的特殊阶段,雌激素对代谢的影响更为突出,其分泌水平的骤降,引发 MS 的中心环节——胰岛素抵抗现象加重,使机体代谢失调加剧,而机体代谢异常反过来又会加剧雌激素分泌的紊乱[10]。因此,本研究在激素疗法的基础上应用安神宁心胶囊对围绝经期 MS 进行治疗,既能因"证"制宜地干预肝郁脾虚证的诸症候,又可因"时"制宜地兼顾女性在围绝经期雌激素分泌不足的特点。

中医将 MS 归于"脾瘅""腹满"等范畴,认为肝郁脾虚、枢机斡旋不利是引起 MS 的重要病因之一[11]。《证治汇补》曰"七情不快,郁久成病",由于现代社会工作、生活压力巨大,长期情志不调,极易累积为气机郁滞、疏泻失调的肝郁体质;"肝肾同源",肝郁则致肾精失于肝血滋养,使肾精化气失常;加之饮食不规律,或饮食过多,使脾气受损,或饮食偏嗜,喜嗜肥甘厚味之品,亦多滞脾气,逐渐累积为运化失常、痰湿积聚的脾虚体质;"脾气散精",脾虚则致先天肾精失于后天之精充养,使肾气化生无源;总之,若肝郁脾虚证久而不愈,易致肾脏"精衰气微",而"肾无此,则无以作强,而技巧不出矣……",从根本上无法正常推动脏腑的代谢功能,使痰湿积热,伤津耗液,发为"腹满"[12-13]。肝、脾分属女性的先天、后天之脏,肝脾调和对女性生理功能的发挥尤其重要,女性到了围绝经期,本身已"天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极"[14];而肝郁脾虚证使肾脏"精衰气微"引发的脏腑代谢功能失衡更加严重,故及时干预围绝经期 MS 女性的肝郁脾虚证,对于缓解 MS 尤为重要[15]。

鉴于此,中医一般会采取疏肝解郁、理气健脾的治法。安神宁心胶囊为我院"山东名中医药专家"李振爽教授根据 20 余年中医情志病诊疗经验,由针对治疗女性"经断前后诸症"的院内协定处方发展而来;方中郁金、川芎、枳实和丹参可活血行气、疏肝解郁,使肝血疏泻畅达而滋养肾精,则肾气化生有常;党参、灵芝和茯苓可补益中焦、健脾利湿,使脾气旺盛而充养肾精,则肾气化生有源;百合、知母、麦冬和五味子可养阴生津、除烦消渴,解痰湿之积热,滋润脏腑之内燥;酸枣仁、首乌藤、柏子仁和远志可养血活血、解郁安神,使肝血旺而魂有所舍,则精神安定;龙骨、琥珀质重降逆,可平抑肝阳、镇心安神;诸药相合,共奏疏肝健脾、养阴生津、除烦安神之功。本研究结果发现,在降低围绝经期 MS 患者肝郁脾虚证的中医证候积分方面,观察组患者的效果明显优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);在中医证候总有效率方面,观察组患者明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),证明安神宁心胶囊可以有效发挥其疏肝解郁、理气健脾的治疗优势,更有效地干预围绝经期 MS 患者的肝郁脾虚证。

文献报道,女性正常分泌水平的 E_2 可通过提高糖耐量、减少胰岛素抵抗和增加胰岛素敏感性等途径干预体内糖类代谢;还可通过影响脂肪细胞分化,促进脂肪组织脂解和激活肝脏中脂质结合受体的转录表达等途径干预体内脂类代谢[16]。而围绝经期女性 E_2 的分泌由盛转衰,负反馈刺激 LH、FSH 释放增加,引起不同程度的代谢异常[17]。本研究结果发现,治疗后,与对照组相比,观察组患者 E_2 水平升高程度和 LH、FSH 水平降低程度均明显优于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),证明安神宁心胶囊可以协助低剂量序贯激素疗法,在雌激素分泌水平的调节方面取得更好的疗效。本研究结果显示,与对照组比较,在代谢相关糖脂水平方面,观察组患者空腹血糖降低、TG 水平降低和 HDL-C 水平升高程度更加显著,差异均有统计学意义(P<0.05);在代谢相关体格指标方面,观察组患者 WC、BMI、SP 及 DP 水平降低程度也更加显著,差异均有统计学意义(P<0.05)。上述研究数据表明,安神宁心胶囊可能通

(下转第 943 页)