

· 临床论著 ·

灵莲花颗粒治疗更年期综合征心肾不交证的有效性及其安全性评价

路 遥¹ 金 哲¹ 白文佩² 罗颂平³ 于妍妍¹ 邹 婷⁴ 罗福兰⁵ 蔡智慧⁶
黄向华⁷ 郝 敏⁸ 吕淑兰⁹ 谢梅青¹⁰ 关 婷¹¹ 徐肖文¹²

摘要 目的 评价灵莲花颗粒治疗更年期综合征心肾不交证的有效性和安全性。方法 采用前瞻性、阳性药平行对照、多中心临床研究方法,共纳入 238 例受试者,其中试验组 119 例,给予灵莲花颗粒(乌灵菌粉、栀子、女贞子、墨旱莲、百合、玫瑰花、益母草、远志,4 g/袋,含生药量 13 g),每次 1 袋,每日 2 次;对照组 119 例,给予坤泰胶囊(熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶、茯苓,0.5 g/粒),每次 4 粒,每日 3 次。疗程 12 周。观察两组治疗前及治疗 12 周后改良 Kupperman 评分、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)以评价疗效,并比较两组雌二醇(E₂)、促卵泡生成激素(FSH)水平及中医证候疗效。结果 试验组完成病例 118 例,对照组完成 116 例。试验组改良 Kupperman 评分为(11.59±6.43)分,下降程度高于对照组[(10.09±6.85)分];PSQI 下降(9.45±7.30)分,高于对照组[(6.97±7.12)分],差异均有统计学意义(P<0.01)。两组均能升高性激素 E₂、降低 FSH 水平,且试验组略优于对照组,但差异无统计学意义(P>0.05)。试验组中医证候积分下降[(8.86±5.26)分],高于对照组[(7.21±4.55)分],差异有统计学意义(P<0.05)。且试验组中医证候疗效总有效率 83.05%(92/118),愈显率 21.19%(26/118),均高于对照组[75%(87/116)和 12.93%(15/116)]。试验组失眠、心烦不宁的有效率及显效率均高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.01)。两组发生不良反应均为 3 例,未作特殊处理。结论 灵莲花颗粒在改善更年期综合征心肾不交证患者 Kupperman 评分、PSQI 以及中医证候方面优于坤泰胶囊。

关键词 灵莲花颗粒;更年期综合征;心肾不交;有效性;安全性;多中心

Evaluation on Efficacy and Safety of Linglianhua Granules in Treatment of Menopausal Syndrome Patients with Xin-Shen Incoordination LU Yao¹, JIN Zhe¹, BAI Wen-pei², LUO Song-ping³, YU Yan-yan¹, ZOU Ting⁴, LUO Fu-lan⁵, CAI Zhi-hui⁶, HUANG Xiang-hua⁷, HAO Min⁸, LU Shu-lan⁹, XIE Mei-qing¹⁰, GUAN Ting¹¹, and XU Xiao-wen¹² 1 Department of Gynecology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine and Pharmacology, Beijing (100078); 2 Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University First Hospital, Beijing (100034); 3 Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405); 4 Clinical Evaluation of Chinese Medicine Association Specialized Committee, Beijing (100012); 5 Department of Gynecology, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming (650021); 6 Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei (071000);

基金项目:北京中医药大学东方医院 2014 年横向课题(No. HX201403)

作者单位:1.北京中医药大学东方医院妇科(北京 100078);2.北京大学第一医院妇产科(北京 100034);3.广州中医药大学第一附属医院妇产科(广州 510405);4.中国中药协会药物临床评价研究专业委员会(北京 100012);5.云南省中医医院妇科(昆明 650021);6.河北大学附属医院妇产科(河北 071000);7.河北医科大学第二医院妇产科(石家庄 050000);8.山西医科大学附属第二医院妇产科(太原 030001);9.西安交通大学医学院第一附属医院妇产科(西安 710061);10.中山大学孙逸仙纪念医院妇科(广州 510000);11.广州军区广州总医院妇产科(广州 510010);12.温州医科大学附属第二医院妇产科(浙江 325000)。

通讯作者:金 哲, Tel: 13601382390, E-mail: jzhe0105@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180506.117

7 Department of Obstetrics and Gynecology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050000); 8 Department of Obstetrics and Gynecology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan (030001); 9 Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710061); 10 Department of Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou (510000); 11 Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou (510010); 12 Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang (325000)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Linglianhua Granules (LG) in treating menopausal syndrome (MPS) patients with Xin-Shen incoordination (XSI). Methods Totally 238 patients were recruited in a prospective, positive drug parallel controlled, and multi-center clinical trial. Of them, 119 patients in the treatment group took LG (consisting of Xylaria powder, Gardenia, Ligustrum, Eclipta, lily, rose, Motherwort, Polygalaceae, 4 g each bag, containing 13 g crude drugs), 1 bag each time, twice per day. The 119 patients in the control group took Kuntai Capsules (KC, consisting of prepared Rehmannia, Coptis, white peony root, Scutellariae, ass-hide gelatin, poria, 0.5 g per pill), 4 pills each time, 3 times per day. The treatment course was 12 weeks for all. Scores of modified Kupperman, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) syndrome, hormone levels of estradiol (E_2) and follicle stimulating hormone (FSH), Chinese medical syndromes were observed before treatment and after 12 weeks of treatment. Results Totally 118 patients in the treatment group and 116 in the control group completed this trial. Kupperman score was 11.59 ± 6.43 in the treatment group, which decreased more than that in the control group [(10.09 ± 6.85) , $P < 0.01$]. PSQI scores decreased in the treatment group, obviously higher than that in the control group [$(9.45 \pm 7.30$ vs. $6.97 \pm 7.12)$, $P < 0.01$]. Compared with before treatment in the same group, the level of E_2 increased and the level of FSH decreased in the treatment group, which were better than those in the control group ($P > 0.05$). The scores of Chinese medical syndrome decreased in the treatment group, higher than that in the control group [$(8.86 \pm 5.26$ vs. $7.21 \pm 4.55)$, $P < 0.05$]. The total effective rate and the markedly effective rate of Chinese medical syndrome were 83.05% (92/118) and 21.19% (26/118) in the treatment group, higher than those of the control group [75% (87/116) and 12.93% (15/116), $P < 0.05$]. The total effective rate and the markedly effective rate of insomnia and upset were higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$). The adverse reactions both occurred in 3 patients of the two groups and they received no other special treatment. Conclusion LG was superior to KC in improving Kupperman scores, PSQI, and Chinese medical syndrome of MPS patients with XSI.

KEYWORDS Linglianhua Granules; menopausal syndrome; Xin-Shen incoordination; efficacy; safety; multi-center

更年期综合征(menopausal syndrome, MPS)是指妇女在绝经前后由于卵巢功能逐渐衰退、雌激素水平下降,出现以植物神经系统功能紊乱为主伴有神经心理症状的一组症候群,也称为围绝经期综合征,患者容易出现疲乏、潮热、失眠、骨关节疼痛等多种症状。与西方国家潮热、多汗不同,亚洲国家以失眠、肌肉关节疼痛、疲倦等症状最为常见^[1-3]。席思思等^[4]调查研究表明,更年期患者对于失眠感到苦恼占 72.9%,崔亚美等^[5]分析 MPS 症状特点发现失眠占 76.80%。灵莲花颗粒是治疗围绝经期综合征的中药复方制剂,Ⅲ期临床试验结果显示,灵莲花颗粒治疗围绝经期综合征(心肾不交证)能改善患者的中医证候

及失眠症状。为进一步评价灵莲花颗粒治疗 MPS 的有效性和安全性,本研究以坤泰胶囊作为阳性对照药,采用前瞻性随机双盲多中心临床研究,评价灵莲花颗粒治疗 MPS(心肾不交证)的有效性及安全性。

资料与方法

1 诊断标准 MPS 西医诊断标准参照《妇产科学》^[7]、“Current medical diagnosis and treatment”^[8]及《临床诊疗指南·妇产科学分册》^[9]拟订;中医辨证分型标准参照《中医妇科学》^[10]、《中医妇科常见病诊疗指南》^[11]中相关标准辨证属心肾不交证。

2 纳入标准 (1)符合女性 MPS 西医诊断标准

及中医心肾不交辨证标准;(2)停经或月经周期改变 >7 天、连续 2 次以上,且卵泡刺激素(FSH) > 10 IU/L;(3)年龄 45 ~ 55 岁;(4)改良 Kupperman 评分 ≥ 15 分;(5)知情同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)伴有抑郁发作和广泛性焦虑症;(2)伴有甲状腺功能亢进症;合并心、肝、肾、脑及造血等系统严重原发性疾病;精神病;(3)绝经后期妇女,子宫内膜厚度 > 1.0 cm;双侧卵巢切除术后时间 < 6 周;(4)对试验用药组分过敏或过敏体质;试验前 6 个月内曾使用过雌激素或孕激素者,近 6 个月使用激素替代疗法者。

4 一般资料 根据前期临床研究结果,考虑脱落率后,设计样本量为 240 例。采用分层区组随机化方法,试验开始前借助统计软件产生 240 例受试者的随机安排,进行药物编盲及分药。二级设盲,盲底密封,一式两份,交申办者及临床研究组长单位两处妥善保存,保证随机隐藏。实际入组的 238 例均为 2014 年 11 月—2016 年 2 月北京中医药大学东方医院(24 例,伦理号:JDF-IRB-2014010702)、北京大学第一医院(24 例,伦理号:2009S02145,2014R000058)、广州中医药大学第一附属医院(12 例,伦理号:2004L04491)、西安交通大学医院第一附属医院(24 例,伦理号:2014R000058)、中山大学孙逸仙纪念医院(18 例,伦理号:2014 伦理药第 26 号)、广州军区总医院(12 例,伦理号:2014-0078,2015-0071)、河北医科大学第二医院(24 例,伦理号:2014EC07-07-1)、山西医科大学第二医院(24 例,伦理号:2014YW 第 038 号)、云南省中医医院(42 例,伦理备案)、温州医科大学附属第二医院(4 例,伦理备案)、河北大学附属医院(30 例,伦理备案)11 家医院就诊的门诊 MPS 患者,按 1:1 比例分为试验组(119 例)和对照组(119 例),两组完成研究病例一般资料(表 1)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	试验组 (118 例)	对照组 (116 例)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.60 \pm 3.10	50.59 \pm 2.89	-0.016	0.9871
病程(周, $\bar{x} \pm s$)	69.64 \pm 56.27	67.04 \pm 57.22	-0.350	0.7263
治疗史[例(%)]				
无	96(81.36)	100(86.21)	1.012	0.3144
有	22(18.64)	16(13.79)		

5 治疗方法 试验组给予灵莲花颗粒开水冲服(由乌灵菌粉、栀子、女贞子、墨旱莲、百合、玫瑰花、益母草、远志组成,每袋 4 g,含生药量 13 g,浙江佐力药

业股份有限公司,生产批号:140601),每次 1 袋,每日 2 次。对照组给予坤泰胶囊口服(由熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶、茯苓组成,0.5 g/粒,贵阳新天药业股份有限公司,生产批号:140504),每次 4 粒,每日 3 次。疗程 12 周,在用药过程中不使用其他对 MPS 有作用的中西药物以及对心肾不交证有作用的药物。

6 观察指标及评价方法

6.1 MPS 临床主要症状的改善情况 采用改良 Kupperman 评分^[12,13],包括潮热汗出、感觉异常、失眠、易激动、性生活、泌尿系症状、抑郁、眩晕、疲乏、骨关节肌肉痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感 13 个项目,根据症状的轻、中、重程度赋予潮热汗出 4、8、12 分,感觉异常、失眠、易激动、性生活、泌尿系症状 2、4、6 分,抑郁、眩晕、疲乏、骨关节肌肉痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感 1、2、3 分。于就诊时,用药 4、8、12 周后各观察记录 1 次。

6.2 失眠症状的改善情况 采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评定^[14,15]。包括成分 A(睡眠质量)、成分 B(入睡时间)、成分 C(睡眠时间)、成分 D(睡眠效率)、成分 E(睡眠障碍)、成分 F(催眠医药)、成分 G(日间功能障碍),7 个成分分值之和为 PSQI 总分。于就诊时,用药 4、8、12 周后各观察记录 1 次。

6.3 雌二醇(E₂)、促卵泡生成激素(FSH)水平 采用电化学发光方法^[16]检测。于就诊时,用药 12 周后各观察记录 1 次。

6.4 中医证候评分及评价标准 参照《中医妇科学》^[10]及《中医妇科常见病诊疗指南》^[11]制定,包括主证:烘热汗出、失眠、心烦不宁;次证:多梦易惊、心悸怔忡、经期延长、头晕耳鸣、腰膝疲软、健忘、性欲减退、阴道干涩;根据症状的轻、中、重程度,分别赋予主证 2、4、6 分,次证 1、2、3 分,次证健忘、性欲减退、阴道干涩 1 分,于就诊时,用药 4、8、12 周后各观察记录 1 次。中医证候疗效判定采用尼莫地平法,分为临床痊愈、显效、有效、无效 4 级。临床痊愈:症状、体征消失或基本消失,积分减少 > 95%;显效:临床症状、体征明显改善,积分减少 70% ~ 95%;有效:临床症状、体征均有好转,积分减少 30% ~ 69%;无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,积分减少 < 30%。愈显率(%) = (临床痊愈例数 + 显效例数) / 总例数 \times 100%;总有效率(%) = (临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 \times 100%。

6.5 不良事件/不良反应发生情况 包括体温、脉搏、呼吸、血压等生命体征,血、尿常规,心电图,肝、肾功能,凝血 4 项,妇科 B 超、乳腺 B 超等指标。

7 统计学方法 采用 SAS 9.2 进行统计学分

析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。如资料符合正态分布,采用 t 检验或自身 t 检验;如资料不符合正态分布,采用非参数检验(符号秩和检验)。若考虑到试验中心或其他因素的影响,用协方差分析。计数资料以频数、百分率或构成比表示。两组组间或组内治疗前后对比分析,用 χ^2 检验、Fisher's 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验或 Wilcoxon 符号秩和检验;两分类指标及等级指标的比较若考虑到中心或其他因素的影响,采用 CMH χ^2 检验。若考虑基线混杂因素的影响,采用 Logistic 回归分析。所有统计检验均采用双侧检验,取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组完成情况 共脱落 25 例,试验组 10 例(其中不良事件 4 例,失访 6 例),对照组 15 例(其中不良事件 3 例,失访 12 例);违反研究方案规定 12 例,试验组 8 例(Cr 高于正常值 1 例,符合排除标准 1 例,超时间窗 6 例),对照组 4 例(均为超时间窗病例)。全部病例进入安全性数据分析;进入全分析数据病例 234 例,试验组 118 例,对照组 116 例;符合方案数据病例共 201 例,试验组 101 例,对照组 100 例。

2 两组治疗前后改良 Kupperman 评分比较(表 2) 用药 12 周后,两组改良 Kupperman 评分均降低($P < 0.01$);试验组改良 Kupperman 评分下降程度,高于对照组,排除两组治疗前、各试验中心差异的影响,差异有统计学意义(t 校正 = 8.436, $P < 0.01$)。

3 两组治疗前后 PSQI 评分比较(表 2) 用药 12 周后,两组 PSQI 评分均下降($P < 0.01$);试验组 PSQI 下降程度高于对照组,两组比较,差异有统计学意义(t 校正 = 6.915, $P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后改良 Kupperman 评分及 PSQI 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Kupperman 评分	PSQI 评分
试验	118	治疗前	22.73 ± 5.52	19.77 ± 7.90
		治疗后	11.14 ± 5.52*	10.32 ± 5.97*
		差值	-11.59 ± 6.43 [△]	-9.45 ± 7.30 [△]
对照	116	治疗前	23.74 ± 5.80	18.62 ± 7.80
		治疗后	13.65 ± 7.16*	11.66 ± 7.56*
		差值	-10.09 ± 6.85	-6.97 ± 7.12

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组差值比较,[△] $P < 0.01$

4 两组治疗前后 E_2 及 FSH 水平比较(表 3) 用药 12 周后,试验组 E_2 较治疗前上升程度高于对照组,但差异无统计学意义($t = -0.633$, $P > 0.05$)。试验组 FSH 较治疗前下降程度高于对照组,差异亦无统计学意义($t = 0.229$, $P > 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 E_2 及 FSH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E_2 (pg/mL)	FSH (mIU/mL)
试验	118	治疗前	109.54 ± 195.05	61.72 ± 33.25
		治疗后	154.69 ± 381.02	56.42 ± 38.04
		差值	45.15 ± 351.17	-4.75 ± 23.95
对照	116	治疗前	91.49 ± 148.64	62.69 ± 35.79
		治疗后	114.24 ± 157.58	58.43 ± 36.09
		差值	22.75 ± 148.67	-4.01 ± 25.16

5 两组中医证候疗效(表 4) 用药 12 周后,两组中医证候积分均下降($P < 0.05$);试验组中医证候积分下降程度大于对照组,差异有统计学意义($t = -2.565$, $P < 0.05$)。且试验组中医证候疗效:显效 25 例,有效 73 例,无效 20 例,总有效率 83.05% (98/118),愈显率 21.19% (25/118),均高于对照组[75% (87/116)及 12.93% (15/116)]。试验组失眠有效率 67.83% (78/115)、显效率 53.91% (62/115),心烦不宁有效率 75% (81/108)、显效率 55.56% (60/108),均高于对照组[分别为 54.81% (57/104)、36.54% (38/104)、53.57% (60/112)、34.82% (39/112)],差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 两组治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	证候积分
试验	118	治疗前	17.08 ± 4.59
		治疗后	8.23 ± 4.07*
		差值	-8.86 ± 5.26 [△]
对照	116	治疗前	17.36 ± 4.32
		治疗后	10.16 ± 4.84*
		差值	-7.21 ± 4.55

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组差值比较,[△] $P < 0.05$

6 不良反应 两组治疗前后生命体征,血、尿常规,心电图及肾功能均未出现明显异常。试验组发生不良反应 3 例,分别为胃部不适,腹胀、恶心干呕和 ALT 升高;对照组发生不良反应 3 例,分别为胃痛,呕吐、碱性磷酸酶升高和 γ -谷氨酰转氨酶异常,未作特殊处理,临床症状均已缓解。

讨 论

MPS 指妇女从有生殖能力到无生殖能力的过渡阶段。此阶段妇女出现月经改变,如月经频发、月经量少、月经不规则以及闭经等。同时,更年期妇女因卵巢内分泌功能的改变导致内环境变化,影响到各器官系统功能性变化,进而表现出潮热、出汗、头痛等血管舒缩功能不稳定症状;心悸、眩晕、失眠、皮肤感觉异常等自主神经功能不稳定症状;抑郁、焦虑、多疑、自信心降低、注意力不集中、易激动、恐怖感甚至癔症发作样症

状等精神、心理症状^[17]。西医治疗目标主要是改善更年期相关症状和疾病、减少更年期并发症、防止伤残和促进康复^[6],激素补充治疗(HRT)是最有效的手段^[1,18]。但是HRT的应用存在停药后复发率高、治疗疗程长,且长期应用有增加静脉血栓栓塞性疾病、乳腺癌和子宫内膜癌发病率的风险等^[1,19],同时对于MPS患者失眠等自主神经失调症状改善不明显。

本病属中医学的“绝经前后诸证”或“经断前后诸证”。中医学认为MPS的主要病因以肾虚为主,更年期妇女肾气渐衰、天癸渐竭、冲任二脉虚衰、精血不足、阴阳俱虚,不能濡养温煦其他脏腑,脏腑气血不相协调,因而发病。常见证型有肾阴虚、肾阳虚、心肾不交等,治疗以补肾宁心安神为主。王延明等^[20]应用滋肾宁心法治疗MPS,结果表明较西医激素替代法疗效显著,无明显不良反应。

灵莲花颗粒由乌灵菌粉、女贞子、栀子、墨旱莲、百合、玫瑰花、益母草、远志8味药组成,组方中乌灵菌粉为佐力药业独家产品,具有补肾,养心安神,交通心肾之功用;女贞子、墨旱莲补肾滋阴;栀子清心除烦;均安五脏养精神以助补肾滋阴之力;百合、栀子、玫瑰花、益母草解心经客邪,去肌表之热;远志能通肾气,上达于心,故能安神强志。临床主要用于治疗用于围绝经期综合征、中医辨证属心肾不交证者。在临床中,MPS常合并抑郁症及焦虑症,因此为客观评价灵莲花颗粒治疗MPS的有效性,本研究在筛查期选用HAMD、HAMA量表,排除了更年期抑郁症或更年期焦虑症患者。并选用改良Kupperman量表、PSQI、中医证候评分作为评价工具,中医证候评分表虽未经效度与信度检验,但改良Kupperman量表与其高度相关,失眠症状也与PSQI研究结论一致,可以说明中医证候评分设计的合理性。同时,相对于坤泰胶囊,灵莲花颗粒升高E₂水平和降低FSH的幅度更大,具有调节E₂、FSH性激素水平作用趋势。灵莲花颗粒不良反应发生率较低,病情较轻,胃肠不适反应,经停药后均缓解或消失。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 141: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists management of menopausal symptoms[J]. *Obstetr Gynecol*, 2014, 123(1): 202-216.
- [2] Yang DZ, Haines CJ, Pan P, et al. Menopausal symptoms in midlife women in southern China [J]. *Climacteric*, 2008, 11(4): 329-336.

- [3] 徐苓,赵珩,葛秦生.围绝经期的流行病学调查[J].*生殖医学杂志*,1993,2(1):23-27.
- [4] 席思思,白文佩.更年期患者的就诊特点研究[J].*中国全科医学*,2017,(7):804-807.
- [5] 崔亚美,阮祥燕,田玄玄,等.北京妇产医院就诊妇女更年期症状发生率的调查研究[J].*首都医科大学学报*,2014,35(4):392-396.
- [6] 中华预防医学会妇女保健分会更年期保健学组.更年期妇女保健指南(2015年)[J].*实用妇科内分泌杂志(电子版)*,2016,3(2):21-32.
- [7] 乐杰主编.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2010:320-322.
- [8] Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis MA. *Current medical diagnosis and treatment* [M]. USA: McGraw-Hill Press, 2000: 754.
- [9] 中华医学会主编.临床诊疗指南·妇产科学分册[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2007:124-126.
- [10] 张玉珍主编.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:168-172.
- [11] 中华医学会.中医妇科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2012:41-43.
- [12] Smolinski D, Wollner D, Orlowski J, et al. A pilot study to examine a combination botanical for the treatment of menopausal symptoms[J]. *J Alternat Complement Med*, 2005, 11(3): 483-489.
- [13] 曹泽毅主编.中华妇产科学(下册)[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2005:2537.
- [14] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- [15] 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾,等.匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J].*中华精神科杂志*,1996,(2):103-107.
- [16] 杨芬兰,穆廷杰,金海红,等.电化学发光检测性激素六项在妇科疾病诊断中的应用[J].*医学信息*,2010,23(2):419-420.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心.中药、天然药物治疗女性更年期综合征临床研究技术指导原则[OL].2011-12-08.2011http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=121.
- [18] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.绝经相关激素补充治疗的规范诊疗流程[J].*中华妇产科杂志*,2013,48(2):155-158.
- [19] Sahin NH, Bal MD, Bogga NM, et al. Women's perception of the menopause and hormone treatment: barriers against hormone therapy [J]. *Climacteric*, 2011, 14(1): 152-156.
- [20] 王延明,雷侠.滋肾宁心法治疗更年期综合征临床观察[J].*陕西中医*,2016,37(11):1508-1509.

(收稿:2017-08-02 在线:2018-06-01)

责任编辑:段碧芳
英文责编:张晶晶