

· 临床应用指南 ·

中成药治疗更年期综合征临床应用指南 (2020 年)

《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组

1 背景、目的及意义 更年期综合征 (climacteric syndrome, CLS) 又称绝经期综合征 (menopausal syndrome), 是妇科常见病, 数据统计: 2010 年中国有约 1.6 亿更年期女性, 每年有超过 1.2 亿女性深受 CLS 的困扰, 严重影响生活和工作质量。提高更年期女性生活质量已被列入 21 世纪健康的三大主要课题之一^[1]。目前西医治疗 CLS 仍以激素治疗为主, 辅以对症治疗^[2,3]。然而, 激素治疗也存在某些不良反应及风险。患者普遍存在对激素制剂的恐惧和误解, 从而降低了激素治疗的依从性。对 CLS 治疗在中医理论指导下辨证论治, 运用中药或内外合治综合疗法, 促进患者恢复阴阳相对平衡, 可取得满意临床疗效。循证研究显示中医药可明显改善患者多系统临床症状, 提高患者生活质量, 且目前未见明显严重不良反应。

目前国内西医医院使用中成药所占比例远远高于中医医院, 妇科中成药使用总量约占 70%~80%, 大部分由西医师开出^[4]。然而, 目前国内缺乏专属的中成药临床用药指南以规范合理用药。对此, 国家中医药管理局立项“《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目”, 由中国中药协会承担, 组织行业内中、西医临床专家、指南研究方法学专家、药学专家、护理人员、患者代表等成立“中成药治疗 CLS 临床应用指南”制定研究组, 在进行独立的系统评价和荟萃分析的基础上, 通过专家共识形式制定了《中成药治疗更年期综合征临床应用指南 (2020 年)》。

本指南为临床一线的西医、中西医结合专科和中医医师及基层医院医师治疗 CLS 提供中成药选择使用的原则和指导, 对提高中成药治疗 CLS 患者人群的临床疗效和合理使用中成药具有重要的指导意义。

2 指南制定方法

2.1 临床问题构建 采用循证研究方法, 通过对 30 名高级职称专家进行专家咨询、调查问卷、专家共识, 通过描述性分析, 形成本指南研究拟解决的重要临床问题以及结局重要性排序。

最终经专家调查纳入本次课题研究的临床问题共

有: (1) 中成药单用治疗 CLS 是否有效及安全; (2) 治疗 CLS, 什么情况下需要中成药联合西药, 中成药能否降低西药不良反应; (3) 针对绝经后相关疾病 (心血管疾病、骨质疏松、阿尔茨海默病等), 中成药是否有防治作用, 因该问题未检索到相应文献而无法回答, 因此本指南主要回答前两个临床问题。

临床问题用 PICO 要素表示为: (1) 对象 (population/patient, P): 女性 CLS 患者; (2) 干预措施 (intervention/indicator, I): 中成药, 单独或联合西药使用; (3) 比较因素 (comparator/control, C): 单独使用同种西药或对该病有确切疗效的中成药或安慰剂; (4) 结果 (outcome, O): 关键结局指标 [Kupperman 评分 (Kupperman Index, KMI)、更年期生活质量评分量表评分 (Menopause Rating Scales, MRS)、绝经期生活质量量表评分 (Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire, MENQOL)], 重要结局指标 [自评焦虑量表评分 (Self-Rating Anxiety Scale, SAS)、自评抑郁量表评分 (Self-Rating Depression Scale, SDS)、匹茨堡睡眠质量指数量表评分 (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)、不良反应发生率、子宫内膜厚度], 次要结局指标 (性激素水平、肝肾功能、血脂水平)。

2.2 中成药遴选 在国家药品监督管理局官网 (<http://www.nmpa.gov.cn>)、《中华人民共和国药典》《国家基础药物目录》、国家医保目录、39 药品网 (<http://ypk.39.net>)、丁香园 (<http://www.dxy.cn/>)、药智网 (<https://db.yaozh.com>) 搜索目前上市的中成药说明书, 确定说明书中注明对 CLS 或绝经相关疾病有治疗作用的中成药。

再次搜索药监局官网, 确定该中成药为中国大陆合法销售的上市中成药; 请药学相关人员联系相关中成药厂, 剔除已经停产的药品。最终, 共有 38 种中成药符合纳入标准。其中 15 种中成药 (坤泰胶囊、坤宝丸、佳蓉片、益坤宁、更年安、香芍颗粒、地贞颗粒、复方地肤口服液、刺五加注射液、更年舒片、解郁安神颗粒、嫦娥加丽丸、龙凤宝片、天癸更年软胶囊、灵莲花颗粒) 可从目前数据库、灰色文献 (如未发表的药厂研究报告) 等途径搜索到相关符合纳入标准的文献, 其余 23 种中成药并未检索到符合标准的文献。因此对以上 15 种中成药进行检索和评价。

2.3 检索策略 中文数据库: 万方数据库、中国知网数据库、维普网和中国生物医学文献服务系统、中国

基金项目: 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目 (No.SATCM-2015-BZ402)

通讯作者: 王小云, Tel: 020-81887233, E-mail: fengling8473@qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210213.010

临床试验注册中心。外文数据库:美国国立医学图书馆(Medline)、荷兰医学文摘数据库(Embase)、Cochrane library、美国国立指南库(NGC)、美国临床试验注册平台。

疾病检索词包括:更年期综合征、绝经综合征、围绝经综合征、绝经期综合征、围绝经期综合征、绝经前后诸证、经断前后诸证、menopausal syndrome、perimenopausal syndrome、post-menopausal syndrome、Climacteric syndrome。

干预因素检索词:中西医结合、各种与 CLS 治疗相关上市中成药药名、中药、草药、成药、中医、Traditional medicine、Chinese medicine、Herb*、Plants、Medicinal、Chinese patent medicine、Complementary and alternative。

文献检索时间为各个数据库建库时间至 2018 年 6 月 30 日。

2.4 文献纳入及排除标准和资料提取

2.4.1 纳入标准 (1) 中成药对比西药、中成药联合西药对比同种西药、中成药对比安慰剂治疗 CLS 相关的系统综述、Meta 分析、随机对照试验、药物经济学研究类文献;(2) 若某种中成药缺乏与西药或安慰剂对照的随机对照试验文献,有以其他中成药作为对照的文献亦可纳入,但前提是对照组的中成药必须有相关与西药对比的随机对照试验文献支持,且研究结果提示该对照组中成药对治疗 CLS 有疗效;(3) CLS 相关指南、共识、专家意见、临床路径等,其中涉及中成药的推荐使用。

2.4.2 排除标准 (1) 不含中成药治疗的文献(中药汤剂、单纯西药、生物制剂及其他疗法);(2) 文献所用中成药非上市中成药(包括院内制剂、课题自制中成药等),或上市中成药说明书无提示可治疗 CLS 或绝经相关疾病;(3) 治疗疾病非女性 CLS,包括男性更年期,或更年期高血压病等;(4) 单纯动物试验,无人类试验部分的文献;(5) 治疗组为中成药联合其他中医疗法,如针灸、中药汤剂等文献(如此无法评价究竟治疗效果为中成药的效果或者是其他疗法的效果);(6) 治疗组为中成药联合西药 A,对照组为西药 B 的文献(例如治疗组中成药+替勃龙,对照组为戊酸雌二醇,无法评价中成药在此研究中的疗效);(7) 治疗组为中成药联合西药,对照组为同种中成药的文献;(8) 对于来自同一单位、同一时间段的研究和报道以及署名为同一作者的实质内容重复的研究和报道,则选择其中一篇作为目标文献。

2.4.3 资料提取 经检索共获得文献 23 500 篇,经阅读筛选,符合研究标准文献共 82 篇,其中关于临床疗效及不良反应研究文献 81 篇,涉及上述有可检索到文献的 15 种中成药(包括 3 篇 Meta 分析及 78 篇随机对照研究);另关于坤泰胶囊经济学评价文献 1 篇;最终涉及本指南推荐意见依据的文献共 61 篇。提取文献的相关资料,内容包

括:研究作者、发表时间、研究设计、研究对象、样本量、采用的诊断标准及纳入排除标准、随机化方法、盲法、治疗和对照措施、试验周期、用药剂量、结局评价指标、安全性评价指标等。

2.5 纳入文献的方法学质量评价 运用系统评价偏倚风险评价工具 AMSTAR 量表对纳入的系统评价进行偏倚风险评价。当 AMSTAR 评价结果显示现有系统评价的方法学质量高,但发表年份 >2 年,或不足 2 年但后续新的研究较多,则对该系统评价进行更新。当 AMSTAR 评价结果显示现有系统评价的方法学质量低,或者筛选之后发现某一 PICO 问题没有系统评价时,检索原始研究证据进行评价和综合。更新系统评价和制定快速系统评价参考 Cochrane 系统评价手册。

使用 Cochrane 偏倚风险评价工具对随机对照试验进行方法学质量评价。在临床试验中,偏倚可分为选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚和报告偏倚。每类偏倚分为低风险、高风险或不确定。低风险偏倚表明存在的偏倚不可能严重影响研究结果,高风险偏倚提示存在的偏倚严重减弱研究结果的可信度,不确定的偏倚则提示存在的偏倚引起对研究结果的怀疑。偏倚风险评估通过两名研究者独立完成,分歧通过讨论或咨询第三名研究者解决。

2.6 证据综合分析 应用 Review Manager 5.3 对研究类型相同、干预措施相同、结局指标相同、数据类别相同的随机对照试验原始研究的数据进行整合分析。观察指标采用区间估计,计数资料用相对危险度(risk ratio, RR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示;单位统一的计量资料用均数差(mean difference, MD)及其 95%CI 表示。

2.7 证据体质量评价与推荐标准(表 1~3) 采用证据推荐分级的评价、制定与评估(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法对纳入的中成药的有效性和安全性的证据体进行汇总和质量评价^[5-7]。根据 GRADE 方法,将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级。在证据分级过程中,考虑 5 个降级因素——偏倚风险、不精确性、不一致性、不直接性以及发表偏倚。基于专家意见和后续的讨论达成共识,形成结果总结表,以呈现证据等级分级,最后通过证据总结表呈现证据,并参照 GRADE 系统对推荐级别的分级,结合专家意见,得到初步的中成药推荐意见。

2.8 推荐意见形成 秘书组制作 GRADE 决策表,利用改良的德尔菲(Delphi)方法,通过 2 轮调查就以上形成的推荐意见达成初步共识。共计 30 位专家参与并完成 2 轮问卷咨询。

达成共识条件:(1) 所有达成共识的单个条目变异系数 <0.3;(2) 单个条目的“强推荐”加“弱推荐”共识度 >60%,视为该条目达成“推荐”共识;(3) 单个条目的

表 1 GRADE 证据质量描述

证据分级	代码	说明
高质量	A	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
中等质量	B	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响, 可能改变评价结果的可信度
低质量	C	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响, 改变评价结果可信度的可能性大
极低质量	D	任何的疗效评估都很不确定

表 2 GRADE 推荐强度分级与表达

推荐等级	本指南推荐用语	代码
支持使用某种疗法的强推荐	强推荐	1
支持使用某种疗法的弱推荐	弱推荐	2
不能确定	暂不推荐	0
反对使用某种疗法的强推荐	反对	-1
反对使用某种疗法的弱推荐	不建议	-2

表 3 GRADE 推荐强度分级的定义

定义	强推荐	弱推荐
对患者	几乎所有患者均会接受所推荐的方案; 此时若未接受推荐, 则应说明	多数患者会采纳推荐方案, 但仍有不少患者可能因不同的偏好与价值观而不采用
对临床医师	应对几乎所有患者都推荐该方案; 此时若未给予推荐, 则应说明	应该认识到不同患者有各自适合的选择, 帮助每个患者做出体现他偏好与价值观的决定
对政策制定者	该推荐方案一般会被直接采纳到政策制定中去	制定政策时需要充分讨论, 并需要众多利益相关者参与

“强不推荐”加“弱不推荐”共识度 >60%, 视为该条目达成“不推荐”共识; (4) 在上述达成“推荐”或“不推荐”的条目中, 若“强推荐”意见或“强不推荐”意见共识度 >60%, 则该条目推荐等级确定为“强推荐/强不推荐”; 若无法达成“强推荐/强不推荐”, 则推荐等级确定为“弱推荐/弱不推荐”; (5) 部分中成药的研究文献所报道的结局指标不符合本研究 PICO 中的关键结局指标及重要结局指标, 例如仅有笼统的“有效率”或“中医证候积分”等, 在 GRADE 证据评价中作为“间接性证据”, 证据等级予以降级处理, 若该条目专家达成“推荐”共识, 推荐意见确定为“弱推荐”; (6) 特殊情况说明: 针对中成药的用法用量、用药疗程、用药注意事项等内容, 若有相关文献证据支持, 但既往未形成统一共识者, 本次研究经专家会议达成共识, 则在该条目后注明为“基于证据的专家共识”; 若缺乏研究证据, 由专家经验共识产生, 则在该条目后注明为“基于专家经验的专家共识”。

第 1 轮调查问卷已达成一致的推荐意见, 无需进入第 2 轮问卷, 只需根据专家意见进行小幅修改; 未通过共识的条目, 需要按照专家意见进行大幅修改之后再行第二轮调查问卷。两轮调查问卷结果统计后, 形成初步推荐的中成药以及推荐等级意见。

调查问卷结果确定后, 召开了 4 轮专家共识论证会。

结合德尔菲法调查问卷及共识论证会结果, 最终确定证据等级及推荐等级。

2.9 推荐中成药说明书翻译 考虑既往中成药说明书主要以中医术语进行描述, 且中医术语对于西医医师较为晦涩难懂, 因此课题组中医专家根据最终确定的指南推荐药物, 进行相应药物的说明书解读及翻译, 用现代医学术语解释说明推荐中成药的适应症及用药注意事项。然后, 对解读翻译结果以调查问卷形式咨询全国三甲医院的 10 名西医专家, 有助于西医医师理解并准确运用该药物。最终所有推荐中成药的说明书翻译稿西医专家通过率均为 100%。同时, 课题组针对中西医专家提出意见对中成药翻译初稿进行修订, 得出推荐中成药的说明书翻译终稿, 用于指南撰写中推荐意见以及注意事项的描述。

2.10 指南基层医师调查 为进一步了解基层医院西医师是否能读懂指南并能运用指南推荐药物, 将指南一稿推荐意见以调查问卷形式发送给基层医院西医师阅读。本次调查主要针对北京、上海、广州等大城市区级医院、社区医院及二三线城市医院的西医妇产科、全科等临床医师, 职称包括初级、中级及高级职称, 调查范围广, 具有代表性。共发放电子版问卷 60 份, 回收问卷 58 份, 积极系数 96.7%, 提示积极系数高。统计提示所有条目变异系数均 <0.3, 提示受调查者意见较统一。统计结果显示本调查问卷克朗巴哈 α 系数为 0.931, P 值为 0.006, 提示统计结果差异有统计学意义。问卷统计结果表明, 临床基层医院西医师对本指南初稿推荐意见内容能较好地理解, 提示本指南在基层医院西医师中能较好地推广。

3 临床问题 1 中成药单用治疗 CLS 是否有效及安全。 共有 6 个中成药最终形成推荐意见。该 6 个中成药主要针对肾阴虚证及肾阴阳两虚证两个证型, 证候表现如下。

肾阴虚证表现: 潮热出汗、腰酸膝软、头晕耳鸣、手足心热、大便秘结, 舌红少苔, 脉细数。

肾阴阳两虚证表现: 潮热出汗, 畏寒怕冷, 交替出现、头晕耳鸣、腰酸健忘, 舌淡红, 苔薄白, 脉沉细。

3.1 坤泰胶囊

3.1.1 推荐意见 单独使用坤泰胶囊用于治疗 CLS 属于轻-中度患者, 适应症: 潮热、烦躁易怒、失眠心悸、头晕耳鸣、阴道干涩、性交困难等, 证属肾阴虚证者 (1B)。

用法用量: 口服, 4 粒/次, 3 次/日, 疗程 3 个月。

安全性: 目前临床安全性证据未提示严重不良反应, 单用坤泰胶囊治疗其患者异常阴道出血发生率、乳房胀痛发生率及胃肠反应发生率均低于激素组 (1B)。不适用于怕冷、四肢发凉、容易悲伤哭泣患者 (基于专家经验的专家共识)。

有随机对照试验提示坤泰胶囊用药治疗 CLS 6 个月以上, 其疗效不如激素药物, 但子宫内膜厚度增长小于激素药物。中医临床疗效与辨证论治密切相关, 即根据患者症

状及证候变化需及时调整治疗用药。如果治疗过程中, 超过 6 个月及以上治疗用药不变(如坤泰胶囊), 有违中医辨证论治原则, 从而影响治疗效果。因此, 建议对于用药超过 6 个月的患者, 临床医师应注意再次评估患者临床表现及中医证候, 及时调整, 辨证用药(基于专家经验的专家共识)。

3.1.2 证据描述

3.1.2.1 单用坤泰胶囊治疗 CLS 疗效证据 单用坤泰胶囊对比激素治疗 CLS 随机对照研究报告共 36 篇^[8-43]。

单用坤泰胶囊对比激素治疗 3 个月: 20 篇随机对照研究^[9-13, 17, 20-24, 27, 29-31, 32-33, 36-37, 42]报道了坤泰胶囊与激素药物(包括戊酸雌二醇、结合雌激素、替勃龙、克龄蒙)对比, 其中一篇随机对照研究^[10]为四臂试验(1 769 例)。治疗 3 个月后 Kupperman 评分变化, 结果显示两者疗效相当 $[MD=-0.19, 95\%CI (-0.49, 0.12), P=0.24, I^2=0\%]$ 。

3.1.2.2 单用坤泰胶囊针对系统症状的疗效证据

(1) 改善血管舒缩症状(潮热出汗)。2 篇文献^[29, 33]提示坤泰胶囊与替勃龙治疗 3 个月后 Kupperman 评分中潮热评分疗效相当 $[MD=-0.06, P=0.82, 95\%CI (-0.61, 0.48)]$ 。1 篇文献^[32]显示坤泰胶囊与克龄蒙治疗 3 个月后 QOL 评分中血管舒缩症状维度评分疗效相当 $[MD=0.24, P=0.79, 95\%CI (-1.49, 1.97)]$ 。1 篇文献^[28]提示坤泰胶囊与戊酸雌二醇治疗 3 个月后 MRS 评分中潮热维度评分疗效相当 $[MD=0.12, P=0.29, 95\%CI (-0.10, 0.34)]$ 。

(2) 改善自主神经失调症状(失眠、心悸、眩晕、头痛、耳鸣、疲惫)和改善精神神经症状(焦虑、抑郁、恐惧、易激怒)及生殖系统症状(性交困难)。1 篇文献^[21]提示坤泰胶囊与替勃龙治疗 3 个月后 Kupperman 评分中头晕耳鸣症状有效率疗效相当 $[RR=1.19, P=0.45, 95\%CI (0.76, 1.86)]$;情绪波动症状有效率疗效相当 $[RR=0.94, P=0.68, 95\%CI (0.69, 1.28)]$ 。1 篇文献^[28]显示坤泰胶囊与戊酸雌二醇治疗 3 个月后 MRS 评分中失眠维度评分疗效相当 $[MD=0.09, P=0.28, 95\%CI (-0.07, 0.25)]$;焦虑症状评分疗效相当 $[MD=0.12, P=0.27, 95\%CI (-0.09, 0.330)]$;性生活维度评分疗效相当 $[MD=0.04, P=0.76, 95\%CI (-0.41, 0.49)]$ 。1 篇文献^[32]提示坤泰胶囊与克龄蒙治疗 3 个月后 QOL 中生理维度评分疗效相当 $[MD=0.66, P=0.85, 95\%CI (-6.01, 7.33)]$;心理维度评分疗效相当 $[MD=0.68, P=0.71, 95\%CI (-2.87, 4.23)]$;性生活维度评分疗效相当 $[MD=0.34, P=0.86, 95\%CI (-1.83, 2.51)]$ 。

3.1.2.3 单用坤泰胶囊治疗 6、9、12 个月时效性疗效证据 单用坤泰胶囊对比激素治疗 6 个月: 4 篇随机对照研究^[10-12, 19][其中一篇随机对照研究为四臂试验(374 例)]报道了坤泰胶囊与激素药物治疗 6 个月后 Kupperman 评分变化, 结果显示激素优于坤泰胶囊 $[MD=2.13, 95\%CI$

$(0.96, 3.30), P=0.0004, I^2=25\%]$ 。单用坤泰胶囊对比激素治疗 9 个月: 3 篇随机对照研究^[10-12][其中一篇随机对照研究为四臂试验(286 例)]报道了坤泰胶囊与激素药物治疗 9 个月后 Kupperman 评分变化, 结果显示激素优于坤泰胶囊 $[MD=2.93, 95\%CI (0.80, 5.06), P=0.007, I^2=70\%]$ 。单用坤泰胶囊对比激素治疗 12 个月: 4 篇随机对照研究^[10-12, 19][其中一篇随机对照研究为四臂试验(362 例)]报道了坤泰胶囊与激素药物治疗 12 个月后 Kupperman 评分变化, 结果显示激素优于坤泰胶囊 $[MD=1.86, 95\%CI (0.82, 2.9), P=0.0002, I^2=32\%]$ 。

3.1.2.4 单用坤泰胶囊治疗 CLS 安全性证据 25 篇随机对照研究^[9, 12-21, 24-26, 29, 31, 32-34, 37, 39-43]报道了坤泰胶囊对比激素药物(2 246 例)治疗后阴道出血发生率, 提示坤泰胶囊组阴道出血发生率低于激素药物组 $[RR=0.35, 95\%CI (0.26, 0.46), P<0.00001, I^2=0\%]$ 。24 篇随机对照研究^[8, 9, 12, 14-21, 24, 25, 29, 31-34, 37, 39-43]报道了坤泰胶囊对比激素药物(2 152 例)治疗后乳房胀痛发生率, 提示坤泰胶囊组乳房胀痛发生率低于激素药物组 $[RR=0.46, 95\%CI (0.36, 0.58), P<0.00001, I^2=0\%]$ 。21 篇随机对照研究^[8, 9, 12, 13, 16, 19, 21, 24-26, 29, 31-34, 37, 39-43]报道了坤泰胶囊对比激素药物(1 891 例)治疗后胃肠反应发生率, 提示坤泰胶囊组胃肠反应发生率低于激素药物组 $[RR=0.64, 95\%CI (0.45, 0.91), P=0.01, I^2=0\%]$ 。6 篇随机对照研究^[29, 32, 36-38, 42]报道了坤泰胶囊对比激素药物(492 例), 治疗 3 个月后子宫内膜厚度, 提示治疗组与对照组内膜厚度差异无统计学意义 $[MD=-0.04, 95\%CI (-0.10, 0.03), P=0.28, I^2=36\%]$ 。2 篇随机对照研究^[10, 28]报道了坤泰胶囊与激素药物对比(372 例), 治疗 12 个月后子宫内膜厚度变化, 结果显示坤泰胶囊优于激素 $[MD=-0.38, 95\%CI: (-0.59, -0.18), P=0.0002, I^2=0\%]$ 。

3.1.2.5 坤泰胶囊与激素治疗对比的经济学证据 1 篇经济学相关文献^[54]报告了坤泰胶囊对比激素治疗 CLS 的经济学研究。在缓解围绝经期症状方面, 坤泰胶囊疗效与激素相当, 而不良反应发生率低于后者。从经济学角度分析, 坤泰胶囊组疗效每比激素组高出 1% 成本增加 36.4 元;但若结合不良反应来估算, 坤泰胶囊组的成本-效果可能更具优势。

3.1.2.6 德尔菲法投票表决结果 强推荐 24 票, 弱推荐 6 票, 不推荐 0 票。经问卷调查及专家共识, 最终确定推荐等级“强推荐”。

3.2 灵莲花颗粒

3.2.1 推荐意见 推荐单独使用灵莲花颗粒用于治疗 CLS 属于轻-中度患者, 出现以失眠为主, 伴潮热、烦躁为主要症状, 证属肾阴虚者(1B)。

用法: 口服, 1 袋/次, 2 次/日, 疗程 3 个月。

安全性: 目前临床安全性证据未提示严重不良反应。

不适用于怕冷、四肢发凉、容易悲伤哭泣患者（基于专家经验的专家共识）。

3.2.2 证据描述

3.2.2.1 单用灵莲花颗粒治疗 CLS 证据 单用灵莲花颗粒治疗 CLS 证据 1 篇随机对照研究^[55]提示灵莲花颗粒与坤泰胶囊治疗 3 个月后 Kupperman 评分疗效相当 $[MD=-1.5, P=0.08, 95\%CI (-3.2, 0.2)]$ 。

3.2.2.2 灵莲花颗粒针对系统症状治疗证据

(1) 改善自主神经失调症状（失眠）：1 篇随机对照试验^[55]报道了灵莲花颗粒对照坤泰胶囊治疗 CLS 3 个月的 PSQI 评分，结果提示灵莲花颗粒较坤泰胶囊疗效更佳 $[MD=-2.48, 95\%CI (-4.33, -0.63)]$ 。(2) 改善精神神经症状（心烦不宁）、改善血管舒缩症状（潮热汗出）：1 篇随机对照试验^[55]报道了灵莲花颗粒对照坤泰胶囊治疗 CLS 3 个月的中医症状积分，结果提示灵莲花颗粒改善心烦不宁有效率优于坤泰胶囊 $[RR=1.32, 95\%CI (1.03, 1.69)]$ ；灵莲花颗粒改善烘热汗出有效率与坤泰胶囊相当 $[RR=0.98, 95\%CI (0.80, 1.20)]$ 。

3.2.2.3 德尔菲法投票表决结果 强推荐 5 票，弱推荐 14 票，不推荐 6 票。经问卷调查及专家共识，最终决定推荐等级为“强推荐”。

3.3 坤宝丸

3.3.1 推荐意见 推荐单独使用坤宝丸用于治疗 CLS 属于轻-中度患者，建议用于以失眠为主，伴有潮热等主要症状，证属肾阴虚证者（2C）。

用法：口服，50 粒/次，2 次/日，疗程 3 个月。

安全性：目前临床安全性证据未提示严重不良反应，单用坤宝丸治疗其患者乳房胀痛、胃肠反应发生率与激素相当。不适用于头面浮肿、怕冷、大便稀烂的患者，感冒期间停用（基于专家经验的专家共识）。

3.3.2 证据描述

3.3.2.1 单用坤宝丸治疗 CLS 证据 共 5 篇随机对照试验报道了坤宝丸对比激素治疗 CLS^[56-60]。其中有一篇^[60]报道了坤宝丸对比戊酸雌二醇片合谷维素治疗 3 个月后 Kupperman 评分变化，另外一篇^[56]报道了坤宝丸对比结合雌激素治疗 2 个月后 Kupperman 评分变化，结果显示两组疗效相当 $[MD=1.38, 95\%CI (-1.9, 4.66), P=0.41, I^2=61\%]$ 。

另外有 4 篇随机对照试验报道了坤宝丸对比激素治疗 CLS 有效率^[57-60]。结果显示两组疗效相当 $[RR=1.07, 95\%CI (0.95, 1.20), P=0.29, I^2=67\%]$ 。

3.3.2.2 单用坤宝丸针对系统症状治疗证据 1 篇随机对照研究^[60]报道了坤宝丸对比戊酸雌二醇片合谷维素治疗 3 个月后 PSQI 评分变化，提示坤宝丸组改善失眠症状优于戊酸雌二醇合谷维素组 $[MD=-3.26, 95\%CI (-4.02, -2.5)]$ 。

3.3.2.3 单用坤宝丸治疗 CLS 的安全性证据 3 篇随机对照试验报道了坤宝丸对比激素治疗 CLS 胃肠反应发生率^[58-60]，提示两者胃肠反应发生率相当 $[RR=1.00, 95\%CI (0.25, 3.93), P=0.63, I^2=0\%]$ 。1 篇随机对照报道了坤宝丸对比激素治疗乳房胀痛发生率^[59]，提示两组乳房胀痛发生率相当 $[RR=0.14, 95\%CI (0.01, 2.66)]$ 。

3.3.2.4 德尔菲法投票表决结果 强推荐 13 票，弱推荐 14 票，不推荐 2 票。经问卷调查及专家共识，最终确定推荐等级为“弱推荐”。

3.4 地贞颗粒

3.4.1 推荐意见 推荐单独使用地贞颗粒用于治疗 CLS 属于轻-中度患者，而见潮热、手足心热，伴烦躁易怒等主要症状，证属肾阴虚证者（2D）。

用法：温开水冲服，1 袋/次，3 次/日，疗程 3~6 个月。

安全性：上述推荐意见的安全性证据文献中未见描述，临床医师在使用时需注意观察患者实际用药安全性。不适用于尿频、夜尿多、怕冷、大便稀烂的患者（基于专家经验的专家共识）。

3.4.2 证据描述 有关地贞颗粒治疗 CLS 的文献共 2 篇，均为随机对照试验。其中 1 篇^[61]报道了地贞颗粒组对比维生素 E 加谷维素组治疗 2 个月 Kupperman 评分有效率，结果显示地贞颗粒组效果更好 $[RR=1.45, 95\%CI (1.12, 1.88)]$ 。另外 1 篇^[62]报道了地贞颗粒联合替勃龙对比替勃龙治疗 6 个月有效率，结果显示治疗组效果更好 $[RR=1.84, 95\%CI (1.43, 2.36)]$ 。

由于地贞颗粒相关文献均缺乏本研究需要的关键结局指标及重要结局指标，只存在间接性结局指标，证据等级均为极低质量证据。因此经专家共识，仅推荐其单用治疗 CLS。

德尔菲法投票表决结果：强推荐 13 票，弱推荐 15 票，不推荐 1 票。经问卷调查及专家共识，最终决定推荐等级为“弱推荐”。

3.5 更年安胶囊

3.5.1 推荐意见 推荐单独使用更年安胶囊用于治疗 CLS 属于轻-中度患者，而见潮热为主要症状，证属肾阴虚证者（2D）。

用法：口服，3 粒/次，3 次/日，疗程 3 个月。

安全性：文献中提示更年安胶囊用药期间及用药后未见明显不良反应，临床医师在使用时仍需注意观察患者实际用药安全性。不适用于四肢发凉、大便稀烂的患者（基于专家经验的专家共识）。

3.5.2 证据描述 有关更年安胶囊治疗 CLS 的文献共 2 篇，均为随机对照试验。其中 1 篇^[63]报道了更年安胶囊对比乙酰雌酚治疗 2 个月的有效率，结果提示更年安组与乙酰雌酚组效果相当 $[RR=1.18, 95\%CI (0.95, 1.45)]$ 。另 1 篇^[64]报道了更年安胶囊联合戊酸雌二醇对

比戊酸雌二醇治疗 3 个月的有效率, 结果提示治疗组效果更好 [$RR=1.27$, $95\%CI$ (1.02, 1.58)]。

由于更年期胶囊相关文献均缺乏本研究需要的关键结局指标及重要结局指标, 只存在间接性结局指标, 证据等级均为极低质量证据。因此经专家共识, 仅推荐其单用治疗 CLS。

德尔菲法投票表决结果: 强推荐 18 票, 弱推荐 9 票, 不推荐 2 票。经问卷调查及专家共识, 最终决定推荐等级为“弱推荐”。

3.6 佳蓉片

3.6.1 推荐意见 推荐单独使用佳蓉片用于治疗 CLS 属于轻-中度患者, 见时而潮热, 时而怕冷为主要症状, 证属肾阴阳两虚者 (2C)。

用法: 口服, 4~5 片/次, 3 次/日, 疗程 3 个月。

安全性: 上述推荐意见的安全性证据文献中尚无具体描述, 临床医师在使用时需注意观察患者实际用药安全性。不适用于大便干燥、口腔溃疡的患者 (基于专家经验的专家共识)。

3.6.2 证据描述 有关佳蓉片治疗 CLS 的文献共 2 篇, 均为随机对照试验。1 篇^[65]报道了佳蓉片对比戊酸雌二醇片治疗 3 个月后 Kupperman 评分变化, 结果显示两者疗效相当 [$MD=-0.45$, $95\%CI$ (-2.63, 1.73)]。另一篇^[66]报道了佳蓉片对比尼尔雌醇及谷维素治疗 2 个月后的有效率, 结果显示佳蓉片疗效更佳 [$RR=1.61$, $95\%CI$ (1.06, 2.45)]。

德尔菲法投票表决结果: 强推荐 10 票, 弱推荐 17 票, 不推荐 2 票。经问卷调查及专家共识, 最终决定推荐等级为“弱推荐”。

4 临床问题 2 治疗 CLS, 什么情况下需要中成药联合西药, 中成药能否降低西药不良反应。共有 2 个中成药最终形成推荐意见。该 2 个中成药主要针对肾阴虚证, 证候表现同临床问题 1。

4.1 坤泰胶囊

4.1.1 推荐意见 坤泰胶囊联合激素类药物有协同效应, 建议用于 CLS 属于中-重度患者, 而见潮热、烦躁易怒、失眠心悸、头晕耳鸣、阴道干涩、性交困难为主要症状, 证属肾阴虚证者 (1C)。

用法、安全性: 详见 3.1。

4.1.2 证据描述

4.1.2.1 坤泰胶囊联合激素使用的证据 8 篇随机对照研究 (760 例)^[46-53]报道了坤泰胶囊联合激素 (包括戊酸雌二醇、结合雌激素、克龄蒙、替勃龙、尼尔雌醇等) 与同种激素药物治疗 3 个月后 Kupperman 评分变化, 结果显示坤泰胶囊联合激素治疗疗效更佳 [$MD=-4.61$, $95\%CI$ (-5.45, -3.77), $P<0.00001$, $I^2=66\%$]。

4.1.2.2 坤泰胶囊联合激素对比激素安全性证据

5 篇随机对照研究^[44-46, 48, 51]比较了坤泰胶囊联合激素与同种激素药物 (480 例) 治疗 3 个月后阴道出血发生率, 提示坤泰胶囊组较激素组阴道出血发生率更低 [$RR=0.39$, $95\%CI$ (0.17, 0.90), $P=0.03$, $I^2=0\%$]。4 篇随机对照研究^[45-46, 48, 51]报道了坤泰胶囊联合激素与同种激素药物对比 (370 例) 治疗 3 个月后乳房胀痛发生率, 提示两组差异无统计学意义 [$RR=0.88$, $95\%CI$ (0.32, 2.36), $P=0.79$, $I^2=0\%$]。5 篇随机对照研究^[44-46, 48, 51]报道了坤泰胶囊联合激素与同种激素药物对比 (480 例), 治疗 3 个月后胃肠反应发生率, 提示两组差异无统计学意义 [$RR=0.51$, $95\%CI$ (0.26, 1.01), $P=0.05$, $I^2=0\%$]。提示坤泰胶囊联合激素用药可减少激素药物阴道出血发生率。

4.1.2.3 坤泰胶囊联合激素药物的选择时机证据 8 篇随机对照研究 (760 例)^[46-53]报告了治疗前 Kupperman 评分基线为 (31.39±9.39) 分。CLS 按照 Kupperman 评分 <20 分为轻度; 20~35 分为中度; >35 分为重度, 提示坤泰胶囊联合激素治疗中度及以上的 CLS 患者。

4.1.2.4 德尔菲法投票表决结果 强推荐 24 票, 弱推荐 6 票, 不推荐 0 票。经问卷调查及专家共识, 最终确定推荐等级“强推荐”。

4.2 坤宝丸

4.2.11 推荐意见 坤宝丸联合激素类药物有协同效应, 建议用于 CLS 属于中-重度患者, 出现以失眠为主, 伴潮热等主要症状, 证属肾阴虚证者 (2D)。

用法、安全性: 详见 3.3.1。

4.2.2 证据描述

4.2.2.1 坤宝丸联合激素治疗 CLS 有效性证据 2 篇随机对照试验^[67, 68] (142 例) 报道了坤宝丸联合戊酸雌二醇对比戊酸雌二醇治疗 3 月后的 Kupperman 评分有效率, 提示坤宝丸联合戊酸雌二醇疗效更佳 [$RR=1.18$, $95\%CI$ (1.03, 1.34), $P=0.75$, $I^2=0\%$]。

4.2.2.2 德尔菲法投票表决结果 强推荐 13 票, 弱推荐 14 票, 不推荐 2 票。经问卷调查及专家共识, 最终确定推荐等级为“弱推荐”。

5 有效性及安全性判断说明 本次指南研究过程中, 文献证据提示指南推荐中成药对治疗 CLS 有显著疗效, 部分中成药文献证据更证明中成药在用药安全性上优于传统激素治疗。研究结果得到共识专家的肯定, 并一致通过推荐共识意见。

然而, 课题组专家考虑长时间仅用一种中成药治疗疾病, 不符合中医辨证论治, 从而影响临床疗效, 建议临床医师用药, 应注意患者临床症状及中医证候变化, 权衡利弊, 及时针对患者具体情况修正用药。

6 本指南的局限性及不足之处

6.1 文献调研结果显示文献质量普遍不高 本研究

检索的文献共 23 500 篇, 最终与推荐意见相关的有效文献 61 篇, 其中质量较好的文献仅有坤泰胶囊、灵莲花颗粒中成药的文献。根据目前文献调研结果, 大部分中成药符合纳入标准文献数量及研究纳入病例数不足, 文献的盲法及随机方法缺失, 导致大部分纳入文献 GRADE 证据评价为低质量或极低质量。若按照高质量文献方进行纳入, 则使可纳入文献甚少, 甚至变得无文献可分析。因此, 目前采取的解决方法是把所有能纳入的文献进行分析评价, 但最终得出的证据评价质量不高, 影响指南质量。

除此以外, 本研究也检索了药品说明书中适应症中未提及治疗 CLS, 但可检索到与治疗 CLS 相关的临床研究文献, 由于其文献质量差, 不能成为治疗 CLS 循证证据, 对此类中成药未纳入本次指南。

6.2 许多中成药文献结局指标过于简单 CLS 主要分为血管舒缩功能障碍、神经精神系统、生殖泌尿系统等几大系统症状, 本指南编写组希望在这次文献调研中可以发现某种中成药对于 CLS 的某系统症状效果更好。文献调研中发现, 许多中成药研究文献对于结局指标报道过于简单, 有些仅有 Kupperman 评分, 或仅为有效率进行疗效评价, 使文献的可信度降低, 甚至无法获得相关循证证据。因此, 最终写入指南时难以提供中成药对 CLS 系统症状改善的推荐意见。

6.3 大量上市中成药目前无法检索到相关研究文献 目前通过调研, 上市中成药的说明书明确提出对 CLS 或绝经相关疾病的有治疗效果的有 38 种, 但目前可以检索得到有关治疗 CLS 并且符合纳入标准的中成药仅有 15 种, 大量中成药目前无法检索得到符合纳入标准的文献。此意味着这一类中成药无法获得循证医学的评价; 另外, 因中成药的知名度不高, 比较多的医院并未进药使用, 以致临床专家对其知晓率低下, 亦无法达成专家共识。

6.4 部分临床问题无法回答 本次研究初始阶段, 经征集专家意见, 最终确定了专家最关心的 3 个临床问题, 但由于第 3 个临床问题无法找到临床研究证据支持, 亦暂时没有形成专家共识, 因此本版指南暂时无法回答。期待日后有更多临床文献证据, 并结合专家共识的方法, 可回答临床问题 3。

7 更新计划 指南拟定每 2~3 年进行更新 1 次, 更新内容取决于指南发布后是否有新的相关证据出现, 证据变化对指南推荐意见和推荐强度是否有影响。按照目前国际上发布的指南更新报告规范“CheckUp”进行更新。更新步骤包括: 识别新的科学证据、评估更新的必要性、更新指南推荐意见和发布更新的指南, 整个过程通过文献研究和专家讨论相结合的方式实现。

利益冲突: 本指南由中国中药协会资助, 无潜在利益冲突。参与指南制定工作的所有成员, 在正式参与指南制

定相关工作前均签署利益冲突声明, 申明无所有与本部指南主题相关的任何商业的、专业的或其他方面的利益, 和所有可能被本指南成果影响的利益。

指南标准化项目组核心成员: 张伯礼、陈可冀、高学敏、田金洲、李幼平、陈香美、张俊华、房书亭、王桂华、孙媛媛等

执笔人: 王小云 (广州中医药大学第二临床医学院)、朱芝玲 (上海复旦大学附属妇产科医院)

主审: 金哲 (北京中医药大学附属东方医院)、魏丽惠 (北京大学人民医院)

工作组 (主要工作为研究设计、文献检索与筛选、证据分析、设计调查问卷、举办专家共识会议、撰写指南等)

专家成员: 王小云 (广州中医药大学第二临床医学院, 组长)、朱芝玲 (上海复旦大学附属妇产科医院, 副组长)、金哲 (北京中医药大学东方医院)、魏丽惠 (北京大学人民医院)、白文佩 (首都医科大学附属北京世纪坛医院)、黄旭春 (广东省中医院)、陈薇 (北京中医药大学循证医学中心)、喻佳洁 (华西医科大学循证医学中心)、王东梅 (山东中医药大学附属医院)、丛慧芳 (黑龙江中医药大学附属二院)、李伟莉 (安徽中医药大学第一附属医院)、梁瑞宁 (江西中医学院第二附属医院)、邱小惠 (广州中医药大学第二临床医学院药学专家)

秘书组: 朱静妍 (广州中医药大学第二临床医学院)、黄书慧 (上海复旦大学附属妇产科医院)

共识小组 (主要工作为确定指南推荐意见及推荐强度, 确定指南书稿编写内容): 高学敏 (北京中医药大学)、李磊 (中国中药协会)、金哲 (北京中医药大学东方医院)、魏丽惠 (北京大学人民医院)、李幼平 (华西医科大学循证医学中心)、白文佩 (首都医科大学附属北京世纪坛医院)、王小云 (广州中医药大学第二临床医学院)、朱芝玲 (上海复旦大学附属妇产科医院)、宋殿荣 (天津中医药大学第二附属医院)、丛慧芳 (黑龙江中医药大学附属二院)、李伟莉 (安徽中医药大学第一附属医院)、王东梅 (山东中医药大学附属医院)、梁瑞宁 (江西中医学院第二附属医院)、黄旭春 (广东省中医院)、陈薇 (北京中医药大学循证医学中心)、刘艳霞 (北京中医药大学东方医院)、薛凤霞 (天津医科大学总医院)、喻佳洁 (华西医科大学循证医学中心)、张岱 (北京大学第一医院)、杨欣 (北京大学人民医院)、孙爱军 (北京协和医院)、阮祥燕 (首都医科大学附属北京妇产科医院)、赵红 (中日友好医院)

咨询小组 (主要工作为参与指南相关调查问卷, 为指南书稿提出意见)

中医临床专家: 金哲 (北京中医药大学东方医院)、胡晓华 (河南中医药大学第二附属医院)、谈勇 (南京中医药大学附属医院)、杜惠兰 (河北中医学院)、谢波 (广

东省第二中医院)、梁瑞宁(江西中医学院第二附属医院)、刘艳霞(北京中医药大学东方医院)、马堃(中国中医科学院)、邓高丕(广州中医药大学第一附属医院)、刘雁峰(北京中医药大学东直门医院)、许小凤(南京中医药大学苏州附属医院)、黄纓(荆州市中医医院)、瞿凤霞(河南中医药大学第一附属医院)、闫颖(天津中医药大学第一附属医院)、杨洪艳(广州中医药大学第二临床医学院)、聂广宁(广东省中医院)

西医临床专家:魏丽惠(北京大学人民医院)、孔欣(武警广东总队医院)、王文君(复旦大学附属妇产科医院)、白文佩(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、杨欣(北京大学人民医院)、孙爱军(北京协和医院)、薛凤霞(天津医科大学总医院)、张岱(北京大学第一医院)、邱小惠(广州中医药大学第二临床医学院药学专家)、王莉(复旦大学附属妇产科医院)、宋殿荣(天津中医药大学第二附属医院)、赵春梅(广东省妇幼保健院)、陈亚琼(天津武警后勤学院附属医院)、钱德英(广东省人民医院)、夏义欣(武警总医院)、刘慧妹(广州市妇女儿童医疗中心)

循证方法学专家:李幼平(华西医科大学循证医学中心)、陈薇(北京中医药大学循证医学中心)、喻佳洁(华西医科大学循证医学中心)

护理学专家:黄琦华(广东省中医院)、郭清华(广州中医药大学第二临床医学院)

参 考 文 献

- [1] 马堃, 陈燕霞. 中西医结合治疗围绝经期综合征策略的探讨[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20): 3899-3906.
- [2] MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes[M]. South Australia: The Cochrane Library, John Wiley & Sons, Ltd, 2004: CD002978.
- [3] Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women.[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 4(4): CD001500.
- [4] 魏绍斌, 解娟, 孙晓盈. 中成药在妇科临床应用现状和存在的问题[J]. 中国计划生育和妇产科, 2015, 7(2): 1-4.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.
- [6] Schunemann HJ, Best D, Vist G, et al. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations[J]. CMAJ, 2003, 169(7): 677-680.
- [7] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(7): 719-725.
- [8] 栾燕秋, 杨欣, 彭向丽, 等. 坤泰胶囊治疗围绝经期妇女症状的随机双盲双模拟平行临床试验[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(6): 452-455.
- [9] 陈蓉, 林守清, 杨欣, 等. 坤泰胶囊治疗妇女更年期综合征的临床研究[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(12): 1472-1476.
- [10] 王绍海, 林守清, 桂启芳, 等. 低剂量性激素治疗及中药治疗引起的非计划性阴道出血[J]. 中国医科学院学报, 2006, 28(2): 256-261.
- [11] 纪律. 绝经早期激素治疗对绝经妇女生活质量和膝关节功能的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2007.
- [12] 唐柳林, 许良智, 刘宏伟, 等. 中成药坤泰与倍美力对绝经早期妇女绝经后症状和心血管危险因素的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(2): 366-369.
- [13] 杨芸. 坤泰胶囊治疗女性围绝经期综合征的临床观察[J]. 天津药学, 2010, 22(3): 34-35.
- [14] 陈月红. 坤泰胶囊用于治疗绝经综合征的临床体会[J]. 中国当代医药, 2011, 18(29): 113-114.
- [15] 沈红娟. 坤泰胶囊治疗绝经综合征 86 例临床观察[J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(9): 6091-6092.
- [16] 刘珺. 坤泰胶囊治疗更年期综合征疗效分析[J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(17): 4609-4610.
- [17] 陈建美, 徐凤秋. 坤泰胶囊治疗绝经期综合征合并子宫肌瘤 40 例临床分析[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(4): 511-512.
- [18] 尹宝靓, 牛慧军, 金瑞玲. 坤泰胶囊和替勃龙对绝经综合征妇女生活质量的影响[J]. 中外健康文摘, 2013, (52): 33.
- [19] 周健. 坤泰胶囊对女性绝经后症状的改善作用[J]. 陕西中医, 2013, 34(11): 1456-1457.
- [20] 热孜万古丽巴吾东. 坤泰胶囊与戊酸雌二醇对更年期综合征的疗效观察[J]. 中外女性健康, 2014, (3): 17, 88.
- [21] 陈春娟. 坤泰胶囊治疗绝经综合征的临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(7): 48-49.
- [22] 陈丽虹. 坤泰胶囊治疗更年期亚健康综合征 50 例[J]. 中国药业, 2014, 23(14): 108-109.
- [23] 关素珍, 蒋赞. 坤泰胶囊对更年期综合征患者性激素及血脂的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(20): 218-221.
- [24] 李春红, 李秀兰, 郑金花, 等. 坤泰胶囊治疗围绝经期综合征的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(5): 119-120.
- [25] 李晓红, 温泰芳, 张丽珍, 等. 坤泰在治疗围绝经期综合征早期临床症状的疗效观察[J]. 中国保健营养(中旬刊), 2014, (6): 3600.
- [26] 夏天. 坤泰胶囊治疗绝经综合征 45 例临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(21): 133-134.
- [27] 张香. 坤泰胶囊改善绝经综合征自主神经失调症状临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14): 103-104.
- [28] 包军荣. 和颜坤泰胶囊治疗围绝经期综合征的临床观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(14): 200-201.
- [29] 陈继明, 高红艳, 李沁. 坤泰胶囊治疗围绝经期综合征患者 30 例临床观察[J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 231-234.
- [30] 李冬梅. 坤泰胶囊治疗更年期综合征 60 例[J]. 中国药业, 2015, 24(12): 112-113.
- [31] 李丽. 坤泰胶囊与雌激素治疗围绝经期综合征的疗效比较[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(15): 2241-2242.

- [32] 任红娟, 杨睿. 坤泰胶囊对比雌孕激素序贯疗法治疗围绝经期综合征的临床疗效及对生存质量的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35 (2): 116-118, 122.
- [33] 杨红英, 田颖. 坤泰胶囊对围绝经期综合征卵巢功能的影响 [J]. 陕西中医, 2015, 36 (10): 1295-1296.
- [34] 樊雪琳. 坤泰胶囊与戊酸雌二醇治疗围绝经期综合征临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2016, 8 (9): 28-29.
- [35] 翦艳平. 坤泰胶囊治疗更年期亚健康综合征 134 例研究 [J]. 实用妇科内分泌杂志, 2016, 3 (13): 167-168.
- [36] 尚友琴, 程文静, 孙宏伟, 等. 替勃龙与坤泰胶囊治疗更年期综合征疗效及其对雌二醇、卵泡刺激素和子宫内膜厚度影响的比较 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15 (7): 725-728.
- [37] 徐军娟, 裘雅芬, 冯燕. 坤泰胶囊治疗围绝经期综合征疗效及对早期症状的改善观察 [J]. 中国药师, 2016, 19 (1): 130-132.
- [38] 杨志燕, 张平玲. 坤泰胶囊联合替勃龙治疗更年期综合征临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35 (8): 68.
- [39] 张静, 罗小婉, 何一雄, 等. 坤泰胶囊治疗围绝经期综合征患者的临床疗效 [J]. 海峡药学, 2016, 28 (4): 222-223.
- [40] 张文靓. 坤泰胶囊治疗围绝经期综合征患者的临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2016, 8 (19): 116-117.
- [41] 蔡金凤, 肖彭莹, 林松. 坤泰胶囊治疗妇女更年期综合征的临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38 (11): 46-47.
- [42] 周春秋. 45 例坤泰胶囊应用于改善围绝经期症状的疗效观察分析 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30 (9): 1340-1342.
- [43] 张娜. 坤泰胶囊用于围绝经期综合征治疗临床疗效及安全性分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (40): 110, 180.
- [44] 王亚军. 中西医结合治疗更年期潮热 55 例 [J]. 河南中医, 2014, 34 (5): 939-940.
- [45] 陈兰, 李素萍, 袁超燕. 坤泰胶囊与激素补充疗法联合治疗绝经综合征的临床疗效及安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35 (12): 3386-3387.
- [46] 段玲, 李红薇, 袁新荣, 等. 坤泰联合雌孕激素治疗围绝经期综合征的疗效 [J]. 实用临床医学, 2016, 17 (12): 51-53, 56.
- [47] 宫春兰. 坤泰胶囊联合替勃龙治疗更年期综合征 59 例 [J]. 中国药业, 2016, 25 (4): 125-127.
- [48] 季滢, 孙海洪, 胡小玲. 坤泰胶囊联合雌激素补充疗法治疗绝经综合征的疗效分析 [J]. 中医药学报, 2016, 44 (6): 66-70.
- [49] 侯纪湘, 李晓燕. 坤泰胶囊联合尼尔雌醇治疗更年期综合征的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32 (3): 488-491.
- [50] 杨波, 徐慧敏, 朱亚芹, 等. 坤泰胶囊联合雌性激素替代疗法治疗更年期综合征的临床效果及可能的作用机制 [J]. 中国性科学, 2017, 26 (11): 60-63.
- [51] 陈芸, 张幼萍, 陈威飞. 坤泰胶囊联合戊酸雌二醇片治疗围绝经期综合征临床研究 [J]. 新中医, 2018 (6): 127-129.
- [52] 刘琼芳. 坤泰胶囊联合雌激素补充疗法对绝经综合征患者血清性激素水平及绝经指数的影响 [J]. 临床医学工程, 2018, 25 (4): 489-490.
- [53] 徐小秀. 雌二醇屈螺酮片联合坤泰胶囊治疗绝经综合征的效果研究 [J]. 中国当代医药, 2018, 25 (5): 120-122.
- [54] 袁一君, 张杰, 黄晓昱. 坤泰胶囊与激素治疗围绝经期综合征的循证药物经济学研究 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50 (4): 15-17.
- [55] 路遥, 金哲, 白文佩, 等. 灵莲花颗粒治疗更年期综合征心肾不交证的有效性评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38 (6): 662-666.
- [56] Azizi H, Yan FL, Lin L, et al. Menopause-related symptoms: traditional Chinese medicine vs hormone therapy [J]. Altern Ther Health Med, 2011, 17 (4): 48-53.
- [57] 李晔, 周明芳, 王君伟. 坤宝丸治疗围绝经期综合征的临床研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24 (8): 1957-1958.
- [58] 刘琪. 坤宝丸与西药治疗更年期综合征临床疗效对比分析 [J]. 中医药学报, 2014, 42 (5): 143-145.
- [59] 郭睿, 刘砚韬. 坤宝丸治疗更年期综合征 32 例疗效及安全性分析 [J]. 中国药业, 2015, 24 (24): 223-224.
- [60] 郑志凌. 坤宝丸对围绝经期睡眠障碍的改善作用 [J]. 中国药业, 2015, 24 (10): 21-23.
- [61] 袁野. 地贞颗粒治疗女性更年期综合征效果分析 [J]. 中外医学研究, 2015, 13 (31): 142-143.
- [62] 杨红兵, 刘晓娟, 冉霞, 等. 地贞颗粒治疗围绝经期综合征的临床效果观察 [J]. 中外医学研究, 2017, 15 (6): 98-100.
- [63] 李虹, 刘光珍. 更年期安胶囊治疗更年期综合征临床研究 [J]. 山西中医学院学报, 2001, 2 (4): 34-35.
- [64] 王忆群, 吴锦红, 余军辉. 更年期安胶囊联合戊酸雌二醇片治疗围绝经期综合征临床观察 [J]. 新中医, 2007, 49 (4): 84-86.
- [65] 周若梅. 佳蓉片治疗更年期综合征 30 例 [J]. 陕西中医, 2004, 25 (11): 975-976.
- [66] 高志有. 中药佳蓉片与雌激素在治疗妇科更年期综合征的应用 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15 (24): 117-118.
- [67] 谷慧峰. 药物治疗围绝经期综合征疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8 (12): 168-169.
- [68] 王薇, 王丹, 杨立新, 等. 药物治疗围绝经期综合征的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2015, 10 (9): 179-180.

(收稿: 2021-01-13 在线: 2021-03-29)

责任编辑: 赵芳芳