

稳心颗粒联合小剂量雌激素替代疗法治疗围绝经期 心律失常临床研究

王安梅¹, 盛少琴²

1. 浙江绿城心血管病医院妇科, 浙江 杭州 310012
2. 浙江中医药大学附属第二医院妇产科, 浙江 杭州 310012

[摘要] 目的: 观察稳心颗粒联合小剂量雌激素替代疗法治疗围绝经期心律失常的临床疗效。方法: 纳入 160 例气阴两虚型围绝经期心律失常患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和研究组各 80 例, 对照组予以小剂量雌激素替代治疗, 研究组予以稳心颗粒联合小剂量雌激素替代治疗, 检测 2 组患者治疗前后的血清卵泡生成素 (FSH)、雌二醇 (E_2) 和黄体生成素 (LH) 水平, 观察 2 组患者临床症状和 24 h 动态心电图的改善情况。记录患者治疗期间药物不良反应的发生情况。结果: 治疗后, 研究组临床疗效和早搏疗效均优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组血清 FSH、LH 水平均较治疗前降低, E_2 水平平均高于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。研究组血清 FSH、LH 水平均低于对照组, 血清 E_2 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。2 组早搏次数、ST 段下降幅度、ST 段下降持续时间和平均心率均较治疗前减少 ($P < 0.01$), 研究组各指标值均低于对照组 ($P < 0.01$)。2 组药物不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 稳心颗粒联合小剂量雌激素替代疗法可有效改善围绝经期心律失常患者的激素分泌水平, 缓解围绝经期相关临床症状, 提高临床疗效, 且不增加药物不良反应。

[关键词] 围绝经期; 心律失常; 气阴两虚证; 中西医结合疗法; 稳心颗粒; 雌激素替代治疗

[中图分类号] R711.75; R541.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0117-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.035

Clinical Study on Wenxin Granules Combined with Low-dose Estrogen Replacement Therapy for Perimenopausal Arrhythmia

WANG Anmei, SHENG Shaoqin

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Wenxin granules combined with low-dose estrogen replacement therapy for perimenopausal arrhythmia. **Methods:** Included 160 cases of patients with perimenopausal arrhythmia with qi-yin deficiency syndrome as study subjects and divided them into the control group and the study group according to random number table, 80 cases in each group. The control group received low-dose estrogen replacement therapy, and the study group was given Wenxin granules combined with low-dose estrogen replacement therapy. Detected the levels of serum follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E_2) and luteinizing hormone (LH) in the two groups before and after treatment, and observed the improvement of clinical symptoms and dynamic electrocardiogram in 24 h of patients in the two groups. Recorded the occurrence of adverse drug reactions of patients during the treatment. **Results:** After treatment, the clinical effect and premature beats of the study group were better than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The levels of serum FSH and LH in the two groups were lower than those before treatment; the E_2 level was higher than that before treatment, differences being significant ($P < 0.01$). The levels of serum FSH and LH in the study group were lower than those in the control group; the serum E_2 level was higher than that in the control group, differences being significant ($P < 0.01$). The number of premature beats, ST segment decline, duration time of ST segment decline and average heart rate in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.01$); the values of each index in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference being found in the comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The application of Wenxin granules

[收稿日期] 2019-02-22

[作者简介] 王安梅 (1971-), 女, 副主任医师, 主要从事妇科疾病的研究。

combined with low-dose estrogen replacement therapy can effectively improve the hormone metabolism level in patients with perimenopausal arrhythmia, alleviate the clinical symptoms during perimenopause, and promote the clinical effect. It does not increase adverse drug reactions.

Keywords: Perimenopause; Arrhythmia; Qi-yin deficiency syndrome; Integrated Chinese and western medicine therapy; Wenxin granules; Estrogen replacement therapy

围绝经期是指女性进入40岁以后,从接近绝经至停经后12个月内的一段时期,主要生理变化表现为卵巢功能逐步衰退,性激素分泌水平逐渐下降,导致女性出现围绝经期综合征的相关临床症状,其中心律失常是围绝经期女性常见的临床症状之一,虽然临床症状会随着绝经时间的延长而逐渐消失,但不同患者症状持续时间各不相同,在此期间,若症状得不到有效缓解,将对患者的生活质量造成不利影响,因此,采取积极的干预措施十分必要^[1]。近年来,中西医结合治疗的理念逐渐被应用于围绝经期心律失常的临床治疗^[2],疗效确切,安全性高,得到了临床的广泛认可。本研究以80例围绝经期心律失常患者为研究对象,观察稳心颗粒联合小剂量雌激素的疗效和安全性,并研究了该治疗方案对围绝经期心律失常患者激素代谢水平的影响,现将研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 以2016年3月—2018年3月在浙江绿城心血管病医院就诊并接受治疗的160例围绝经期心律失常患者为研究对象,按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组80例。研究组年龄43~54岁,平均(48.62±4.95)岁;未绝经11例,绝经69例;绝经时间3~10个月,平均(6.14±2.97)个月;室性早搏47例,室上性早搏33例;病程5~24个月,平均(12.38±7.27)个月。对照组年龄44~56岁,平均(49.01±5.13)岁;未绝经9例,绝经71例;绝经时间4~11个月,平均(6.54±3.26)个月;室性早搏44例,室上性早搏36例;病程3~26个月,平均(13.58±8.07)个月。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合《中华妇产科学》^[3]中围绝经期综合征的诊断标准,且经动态心电图检测证实为心律失常。

1.3 辨证标准 气阴两虚证辨证标准:月经紊乱或绝经期出现烘热面赤,汗出,精神倦怠,烦躁易怒,心气不足,鼓动无力,头晕目眩,耳鸣,失眠健忘,腰酸背痛,手足心热,心悸,胸闷,舌质淡红、苔少,脉细弱。

1.4 纳入标准 符合诊断标准与辨证标准;患者及其家属清楚本研究的内容及目的,自愿参与研究,签署知情同意书,并获得医院医学伦理委员会审核通过。

1.5 排除标准 器质性心脏病、糖尿病等代谢系统疾病、甲状腺功能性疾病、血液系统疾病患者;不明原因的子宫出血患者;有妇科肿瘤病史者;肝肾功能不全者;患严重精神障碍性疾病,无法配合完成研究者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予小剂量雌激素替代治疗,口服戊酸雌二醇片(商品名:补佳乐,拜耳医药保健有限公司广州分公司,规格:每片1mg),未绝经患者从月经来潮后第5天起开始服药,每次1片,每天1次,连续服用21天,停药7天。于戊酸雌二醇片口服第11天,加服醋酸甲羟孕酮片(浙江仙琚制药股份有限公司,规格:每片2mg),每次4mg,每天1次,连续服用10天。2种药物同时停药,28天为1个治疗周期,共进行3个治疗周期的雌激素替代治疗。

2.2 研究组 在小剂量雌激素替代治疗基础上加用稳心颗粒治疗。稳心颗粒(山东步长制药股份有限公司,规格:每袋9g),开水冲服,每次1袋,每天3次,连续用药3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①治疗前后抽取患者的空腹静脉血10mL,3200r/min,离心15min,去上层血清,使用日立(HITACHI)7600-020型自动生化分析仪对血清卵泡生成素(FSH)、雌二醇(E₂)和黄体生成素(LH)水平进行检测;②观察2组患者心悸、胸闷、气短、乏力、潮热、多汗、焦虑、易怒、多梦和记忆力减退等临床症状的改善情况,并评价疗效;③统计患者治疗前后24h动态心电图变化情况,并评价疗效;④记录治疗期间药物不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 应用SPSS23.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 临床疗效标准 显效:临床症状完全消失或基本消失;有效:临床症状有所缓解;无效:临床症状无明显好转。

4.2 早搏疗效标准 显效:早搏消失或早搏次数减少 $\geq 75\%$;有效:50% \leq 早搏次数减少 $< 75\%$;无效:早搏次数减少 $< 50\%$ 。

4.3 2组临床疗效比较 见表1。治疗后,研究组总有效率92.50%,高于对照组的81.25%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	例(%)			总有效
		显效	有效	无效	
研究组	80	35(43.75)	39(48.75)	6(7.50)	74(92.50)
对照组	80	25(31.25)	40(50.00)	15(18.75)	65(81.25)
χ^2 值					4.440
P 值					0.035

4.4 2组早搏疗效比较 见表2。治疗后, 研究组总有效率91.25%, 高于对照组的77.50%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.5 2组治疗前后血清 FSH、E₂ 和 LH 水平比较 见表3。治疗前, 2组血清 FSH、E₂ 和 LH 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组血清 FSH、LH 水平均较治疗前降低, E₂ 水平均高于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。研究组血清 FSH、LH 水平均低于对照组, 血清 E₂ 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

4.6 2组治疗前后 24 h 动态心电图参数比较 见表4。治疗前, 2组 24 h 动态心电图早搏次数、ST 段下降幅度、ST 段下降持续时间和平均心率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗后, 2组早搏次数、ST 段下降幅度、ST 段下降持续时间和平均心率均较治疗前减少($P < 0.01$), 研究组各指标值均低于对照组($P < 0.01$)。

表2 2组早搏疗效比较

组别	例数	例数			总有效
		显效	有效	无效	
研究组	80	31(38.75)	42(52.50)	7(8.75)	73(91.25)
对照组	80	24(30.00)	38(47.50)	18(22.50)	62(77.50)
χ^2 值					5.736
P 值					0.017

表3 2组治疗前后血清 FSH、E₂ 和 LH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH(IU/L)		E ₂ (pmol/L)		LH(IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	80	46.25 ± 6.41	33.72 ± 5.02 ^①	68.14 ± 12.37	194.65 ± 23.14 ^①	42.92 ± 6.37	30.84 ± 4.74 ^①
对照组	80	46.69 ± 6.29	39.93 ± 5.98 ^①	67.93 ± 12.42	112.20 ± 19.72 ^①	43.61 ± 6.23	36.52 ± 5.28 ^①
t 值		0.175	5.924	0.193	13.258	0.327	5.358
P 值		0.763	0.000	0.745	0.000	0.622	0.000

与治疗前比较, ① $P < 0.01$

表4 2组治疗前后 24 h 动态心电图参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	早搏(次/24 h)		ST 段下降(mm)		ST 段下降持续时间(min)		平均心率(次/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	80	3 727.92 ± 171.25	837.08 ± 105.68 ^①	1.64 ± 0.31	1.13 ± 0.17 ^①	3.24 ± 0.53	1.21 ± 0.28 ^①	83.92 ± 7.83	71.08 ± 5.94 ^①
对照组	80	3 742.04 ± 176.31	1 289.25 ± 117.04 ^①	1.62 ± 0.32	1.42 ± 0.21 ^①	3.23 ± 0.52	1.92 ± 0.35 ^①	83.75 ± 7.24	76.92 ± 6.03 ^①
t 值		0.284	8.251	0.214	4.510	0.199	7.284	0.228	2.935
P 值		0.663	0.000	0.735	0.000	0.748	0.000	0.717	0.039

与治疗前比较, ① $P < 0.01$

4.7 2组治疗期间药物不良反应发生情况比较 治疗期间, 研究组出现恶心4例, 心动过缓1例, 乳房胀痛3例, 阴道点滴出血1例, 药物不良反应发生率为11.25%; 对照组出现恶心3例, 乳房胀痛2例, 阴道点滴出血2例, 药物不良反应发生率为8.75%。2组比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.278, P = 0.598 > 0.05$)。

5 讨论

围绝经期女性卵巢激素分泌功能的急剧减退, 导致机体神经内分泌功能紊乱, 自主神经活动减弱, 诱发心血管系统发生相应功能变化, 出现心律失常的临床表现^[4], 通常为心脏功能性改变所致。中医学理论认为, 围绝经期天癸将竭, 肾气渐衰, 冲任亏虚, 精血日趋不足, 易出现阴阳失衡, 脏腑失调, 血运不畅, 心失所养, 悸动不安之症^[5]。小剂量雌激素替代治疗是目前临床治疗围绝经期综合征的有效途径, 通过外源性补充雌激素, 使围绝经期相关症状得到有效缓解, 且可以降低由过度补充激素造成的不良反应, 然而单纯西药治疗往往对心律

失常的缓解作用有限^[6-9]。

稳心颗粒为临床治疗心律失常的常用中成药之一, 方中党参生津养血、补中益气为君药; 黄精补脾益气、滋肾阴, 辅助党参益气生血为臣药; 三七、琥珀活血散瘀、定惊安神为佐药; 甘松行气开郁醒脾为使药。诸药合用, 共奏补中益气、滋阴活血、宁心复脉、定悸安神之功效^[10]。现代药理学研究表明, 稳心颗粒可有效改善冠状动脉血流灌注水平, 缓解由心肌细胞血氧缺失而导致的功能减退, 通过阻碍离子通道的生物学功能而降低生物电信号的跨膜传导效率, 弱化异位节律兴奋程度, 并通过增加动作电位持续时间, 抑制早搏发生, 从而达到治疗心律失常的目的^[11-12]。有临床研究指出, 稳心颗粒可显著改善患者的动态心电图相关指标, 且能有效提高疗效^[13-14]。

本研究观察了稳心颗粒联合小剂量雌激素治疗围绝经期心律失常的综合疗效, 研究结果显示, 治疗后, 研究组血清 FSH 和 LH 水平均低于对照组, 血清 E₂ 水平高于对照组, 提示相较单纯小剂量雌激素治疗, 稳心颗粒联合小剂量雌激素可以有

效改善围绝经期女性的激素分泌水平,为缓解相关症状提供有效保障。研究组临床疗效总有效率高于对照组,进一步说明了稳心颗粒联合小剂量雌激素可提高疗效。文献[15~16]报道,稳心颗粒联合小剂量雌激素可对围绝经期女性的激素调节功能发挥良好的改善作用,有效缓解以心悸、胸闷为主的围绝经期症状,本研究结论与之相符。同时,本研究发现,研究组早搏次数、ST段下降幅度、ST段下降持续时间和平均心率等心律失常表征指标的改善情况优于对照组,且早搏疗效总有效率高于对照组,说明稳心颗粒联合小剂量雌激素对心律失常的缓解作用更加明显,能够提高治疗早搏的疗效。笔者分析,除了得益于稳心颗粒对患者的气血进行综合性调理和对心脏血运功能的改善作用,还与激素替代治疗补充外源性激素,迅速提高患者的性激素水平,增强植物神经代谢调节功能,进而改善心血管舒缩功能密不可分,对心律失常症状的缓解起到积极作用。研究组药物不良反应发生率与对照组无统计学差异,提示了稳心颗粒联合小剂量雌激素并不会增加药物不良反应,安全性较高。

综上所述,相较单纯小剂量雌激素治疗,稳心颗粒联合小剂量雌激素替代疗法可有效调节围绝经期心律失常患者的激素分泌水平,改善围绝经期相关临床症状,提高临床疗效,且不增加药物不良反应。由于本研究纳入的样本数量有限,且仅以本院患者为研究对象,后续有待通过多中心、大样本量的综合性研究,对中西医结合疗法治疗围绝经期心律失常的综合疗效进行广泛验证。

[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] 龙英. 小剂量激素替代疗法联合参龙宁心胶囊治疗围绝经期心血管疾病的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(9): 120-121.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 2530-2537.
- [4] 杨敏,李灿东,李红,等. 围绝经期综合征中医证素与性激素水平的相关研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 366-368.
- [5] 沈秋生. 二仙汤合交泰丸加减治疗围绝经期心悸 50 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(12): 58-59.
- [6] 毛恩平. 低剂量雌激素替代疗法治疗围绝经期综合症的疗效分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(25): 193.
- [7] 梁彩平. 低剂量雌激素替代疗法治疗围绝经期综合症的疗效及其对患者体内激素水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(27): 62-63.
- [8] 苗艳华. 围绝经期综合症应用小剂量雌激素联合孕激素治疗的临床效果观察[J]. 中国卫生产业, 2014, 13(34): 104-105.
- [9] 吴金秀. 围绝经期综合症应用小剂量雌激素联合孕激素治疗的临床效果观察[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(11): 63-64.
- [10] 赵涛,赵步长,伍海勤,等. 稳心颗粒处方组分的心血管药理研究进展[J]. 光明中医, 2014, 29(3): 642-644.
- [11] 王庆丰,姚水华. 倍他乐克与稳心颗粒联合治疗心律失常疗效观察[J]. 新中医, 2017, 49(4): 19-21.
- [12] 杨相挺,王振中. 稳心颗粒联合倍他乐克治疗冠心病心律失常疗效观察[J]. 新中医, 2017, 49(1): 19-21.
- [13] 陆庆,胡道卿. 稳心颗粒治疗女性更年期心律失常疗效观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(3): 286-287.
- [14] 杨林,姚福梅,纪焕春. 参松养心胶囊联合比索洛尔治疗围绝经期心律失常的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 738-740.
- [15] 张屏. 步长稳心颗粒合并雌激素治疗更年期综合症的临床研究[J]. 中国医药导报, 2009, 6(5): 42-43.
- [16] 阎秀静,王翠萍. 小剂量激素替代联合中药治疗围绝经期妇女心血管疾病的疗效分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(4): 581-582.

(责任编辑:吴凌)