

DOI: 10.19538/j.fk2023080109

更年期综合征中西医结合诊治指南(2023 年版)

中国中西医结合学会妇产科专业委员会

关键词: 更年期; 更年期综合征; 围绝经期综合征; 中西医结合诊治; 临床实践指南**Keywords:** menopause; climacteric syndrome; perimenopausal syndrome; integrated traditional Chinese and western medicine for diagnosis and treatment; clinical practice guideline**中图分类号:** R711 **文献标志码:** A

1 背景

更年期综合征是指在绝经前后(45~55岁),因卵巢功能衰退引起性激素波动或减少,导致血管舒缩和自主神经功能紊乱及精神神经异常,出现以月经失调、潮热、出汗、失眠、情绪异常、骨关节肌肉疼痛等为主要表现的一组症候群,又称为“围绝经期综合征”,中医称为“绝经前后诸证”、“经断前后诸证”。其发病率和严重程度受地理、种族和个体差异等多种因素影响^[1]。据推测^[2],至2030年,我国的绝经期女性数量将达到2.1亿,约占全球更年期总人口的1/7,其中超过85%的女性可能会出现不同程度的更年期症状。近年来,我国更年期综合征的防治取得一定成效,中华医学会、世界中医药学会联合会等先后制订了更年期综合征相关诊治指南^[3-5]。为进一步促进更年期综合征中西医结合的规范诊治,降低更年期综合征的发病率,减轻近、远期不良影响,中国中西医结合学会妇产科专业委员会基于较高质量的中西医结合临床研究证据及临床应用实践,采用循证医学方法,组建多学科团队制定了《更年期综合征中西医结合诊治指南(2023年版)》。本指南在国际实践指南注册平台(<http://www.guidelines-registry.org>)进行注册,注册号:IPGRP-2019CN090。

2 制订方法

本指南的研究设计与制订步骤参照2014年发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[6]和2016年出版的《中西医结合诊疗指南制订手册》^[7],并参考《中医妇科常见病诊疗指南》^[8]《中医妇科学》^[9]和《24个专业92个病种中医诊疗方案》^[10]制订。

基金项目:全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)

通讯作者:金志春,华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院,湖北武汉430070,电子信箱:jzc88@163.com;黄佳梅,华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院,湖北武汉430070,电子信箱:1217109616@qq.com;蔡紫璇,华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院,湖北武汉430070,电子信箱:897941236@qq.com

2.1 发起和支持单位 本指南由中国中西医结合学会妇产科专业委员会发起,中国中西医结合学会立项,华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院(湖北省妇幼保健院)牵头制订,由兰州大学基础医学院循证医学中心/GRADE中国中心提供方法学支持。

2.2 适用范围 本指南适用于各级医疗保健机构的医务工作者,包括中西医结合妇科、中医妇科、西医妇科等学科的医务工作者。

2.3 临床问题的遴选和确定 本指南制订工作组前期通过2轮问卷调查,收集了共14个省(市或自治区)26家医疗机构的28份问卷,对其进行整合优化后得到22个临床问题,根据问题的重要性排序,最终纳入9个临床问题。

2.4 证据的检索、评价和分级 证据评价组按照“人群、干预、对照、结局和研究设计(PICOs)”原则对9个临床问题进行解构,形成可解答的5个方面的问题并进行证据检索与评价。检索数据库包括PubMed、Embase、The Cochrane Library、CBM、中国知网和万方数据库。检索时限均从建库至2021年10月,并在推荐意见调查前进行补充检索。完成文献检索后,每个临床问题均由2位证据评价组成员按照题目、摘要和全文的顺序,独立逐级筛选文献并核对,如存在分歧则通过讨论或咨询第3方解决。

首先检索近5年的系统评价(包括Meta分析和网状Meta分析),并采用系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具(A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews,AMSTAR2)对纳入的系统评价进行方法学质量评价^[11]。当某一临床问题相关系统评价发表年份距检索时间>5年或缺乏相应的系统评价时,则对其进行原始研究检索。本指南优先纳入近5年发表在统计源期刊及以上的随机对照试验研究,采用Cochrane偏倚风险评价工具(Risk of Bias, ROB)进行方法学质量评价^[12],对缺少系统评价的研究,会考虑提取研究中关键指标的原始数据制订新的系统评价(即数据合并)。评价过程由2人独立完成,若存在分歧则通过讨论或咨询第3方解决。

采用推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)方法对证据质量和推荐意见进行分级^[13-14]。GRADE证据质量:高

(A):非常确信,真实效应值接近效应估计值;中(B):对效应估计值有中等程度的信心,真实效应值有可能接近效应估计值,但仍存在两者大不相同的可能性;低(C):对效应估计值的确信程度有限,真实效应值可能与效应估计值大不相同;极低(D):对效应估计值几乎没有信心,真实效应值很可能与效应估计值大不相同。推荐强度分为:强(1):明确显示干预措施利大于弊或弊大于利;弱(2):利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当。对于缺乏相应证据或仅有较低证据质量,专家强烈建议的推荐意见,本指南以“良好实践声明”呈现(专家共识度70%以上)^[15]。

2.5 指南意见的形成与更新 指南制订工作组基于纳入的证据,同时考虑了中国患者的偏好与价值观、干预措施成本和利弊平衡,初步拟出适合我国临床实践的推荐意见,分别于2021年10月18日和2021年10月25日进行了两轮德尔非法调查,收集到81条专家意见;于2021年10月29日进行了一轮面对面的指南讨论专家会,进一步完善后,最终形成了9个临床问题和17条推荐意见;于2022年7月2日召开终审会完成指南定稿,并送外审。此外,指南工作组将综合临床实践的需求与证据产生的进展,按照国际指南更新方法对本指南进行更新。

2.6 指南的传播与实施 指南发布后,指南制订工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:(1)在相关学术会议进行解读。(2)有计划地开展培训,使临床医务工作者充分了解并正确应用本指南。(3)通过媒体进行推广。

3 诊断要点

3.1 症状和体征

3.1.1 症状 (1)月经改变:月经紊乱,如周期缩短,量多或少,经期延长,或周期延长,或闭经。(2)血管舒缩症状:烘热汗出,眩晕,心悸等。(3)精神神经症状:烦躁易怒,情绪抑郁,失眠多梦,健忘,多疑等。(4)泌尿生殖系统症状:尿频、尿急或尿失禁,阴道干涩、灼热,外阴瘙痒,性交疼痛,易发作尿道炎、膀胱炎。(5)骨、关节和肌肉症状:肌肉、关节疼痛,腰背、足跟酸痛,易骨折等。

3.1.2 体征 妇科检查可见外阴及阴道萎缩,阴道分泌物减少,阴道皱襞消失,子宫颈、子宫可有缩小。

3.2 辅助检查

3.2.1 生殖内分泌激素测定 卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E₂)、抗米勒管激素(AMH)水平测定,了解卵巢储备功能。连续2个月经周期基础FSH>10U/L,或AMH<1.1μg/L提示卵巢储备功能下降;闭经、FSH>40U/L且E₂<73.4pmol/L(20pg/mL),提示卵巢功能衰竭。

3.2.2 妇科超声检查 提示子宫或双侧卵巢可有缩小。

3.2.3 其他检查 (1)对于长期药物干预的更年期综合征患者,建议定期检测血液常规、生化常规(包括肝肾功能和凝血常规)。(2)伴随异常子宫出血或合并子宫肌瘤、子宫内膜异位症等患者,推荐常规子宫及附件超声检查。(3)合并乳腺相关疾病及乳腺癌家族史者,推荐常规乳腺超声检

查。(4)伴随骨质疏松相关症状者,推荐双能X线吸收法骨密度检测(DXA)、骨折风险预测工具(FRAX)预测骨质疏松性骨折风险,以及常用骨转换标志物检测,如血清I型前胶原N-端前肽(P1NP)、血清I型胶原交联C-末端肽(S-CTX)。(5)通过更年期症状评分(Kupperman评分量表)、更年期综合征生存质量量表(MENQOL量表)进行更年期症状严重程度评估。(6)伴随情绪障碍患者,推荐采用Zung焦虑自评量表(SAS)进行焦虑风险评估,Zung抑郁自评量表(SDS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)进行抑郁风险评估。(7)伴随睡眠障碍患者,推荐采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分进行睡眠质量评估。

4 中西医结合治疗

4.1 中西医结合治疗原则

问题1:对于更年期综合征患者,中西医结合治疗原则是什么?

推荐意见:对于有绝经激素治疗(menopause hormone therapy, MHT)适应证且无禁忌证者,推荐尽早开始MHT个体化方案治疗,可联合中医药治疗(1B);MHT慎用情况控制良好者,可行MHT治疗,可联合中医药治疗(1B);对于不愿使用MHT治疗,或存在MHT禁忌证、慎用情况者,推荐中医药治疗,或联合非激素对症治疗(良好实践声明)。

推荐说明:在更年期女性中,约75%的女性会出现血管舒缩症状,84%的女性有泌尿生殖系统症状,MHT被认为是管理更年期症状最常规、有效的干预措施^[16-18],由于患者担忧MHT治疗有可能导致不良事件和致癌风险,往往首先选择其他补充和替代治疗^[19]。多项研究表明,中医药联合西药治疗更年期综合征总有效率优于常规西药治疗,可降低患者Kupperman评分,有效缓解更年期女性潮热盗汗、睡眠障碍、异常子宫出血等症状^[20-22]。此类研究结果得到专家的一致肯定。

4.2 绝经激素治疗

问题2:更年期综合征患者,MHT治疗的时机是什么?

推荐意见:对于更年期综合征患者,在排除禁忌证后,推荐尽早使用MHT治疗,并至少维持至绝经中位年龄(52岁);对于因卵巢早衰和手术、放射治疗、化学药物治疗等医源性绝经引起的类更年期综合征,参照更年期综合征进行MHT治疗(1B)。对于年龄<60岁或绝经10年内无禁忌证者,推荐尽早开始采用MHT方案治疗。原则上不推荐60岁以上或绝经10年以上的女性启用MHT(1B)。

推荐说明:更年期症状的严重程度与绝经年龄和绝经时间紧密相关,何时介入MHT及治疗时长,目前尚无明确要求^[23]。近年来,国内外多部指南均指出,只要无禁忌证,卵巢功能衰退或手术、放射治疗、化学药物治疗等医源性绝经者,建议尽早开始MHT,并至少持续使用至普通女性自然绝经年龄的中位数(52岁),之后按照绝经后MHT原则治疗^[4,16-18];对于60岁以上者是否继续进行全身性MHT治疗,应根据患者对生活质量要求,在适当的医疗风险评估、

应用MHT潜在益处和风险咨询以及持续监测基础上做出决定^[19];原则上不推荐60岁以后或绝经10年以上的女性启用MHT^[18]。同时,MHT治疗期间应至少每年进行1次个体化受益/风险评估,根据评估情况,调整给药类型、剂量、给药途径、疗程,并决定是否继续使用。MHT使用者只要受益大于风险,即可继续接受治疗,直到患者要求停止治疗。

问题3:对于更年期综合征患者,MHT方案如何选择?其有效性和安全性如何?

推荐意见:对于符合MHT治疗适应证的更年期综合征患者,可选择雌孕激素序贯、雌孕激素连续联合及替勃龙,或单孕激素补充、单雌激素补充、阴道局部雌激素方案进行治疗,具体选择何种治疗方案,需参考患者身体状况、病情特点、风险和利弊评估结果并经患者知情同意(1B)。

推荐说明:近10多年来,由于天然雌激素和天然或最接近天然的孕激素陆续出现,MHT已广泛用于改善女性更年期症状和预防老年女性心血管疾病、骨质疏松症、痴呆等,接受MHT治疗存在的相关风险因给药类型、给药剂量、给药途径、疗程和是否联合孕激素而有所不同^[18]。对于拟接受MHT的更年期综合征患者需进行健康指导,根据患者本人意愿和病情特点,选择恰当的个体化MHT方案^[4]。2020年英国更年期学会《关于围绝经期女性激素替代疗法建议》^[18]指出,使用低剂量、天然雌激素(17 β -雌二醇、戊酸雌二醇、结合雌激素)和天然或最接近天然的孕激素(微粒

化黄体酮、地屈孕酮)治疗几乎不增加静脉血栓栓塞风险;单独使用雌激素(无论是经皮或口服)乳腺癌风险并无差异;与合成孕激素联合使用会增加乳腺癌风险;与微粒化黄体酮联合使用5年内不增加患乳腺癌风险,5年以上乳腺癌风险略有增加。对于有危险因素或60岁以上者,应考虑使用微粒化黄体酮或地屈孕酮和低剂量透皮雌二醇^[24]。对于有子宫的女性,单一雌激素方案会增加子宫内膜癌的发生率,应加用足量及足疗程的孕激素以保护子宫内膜^[18]。此外,生物同质性激素未经过常规药品监管、开发,缺乏临床有效性及安全性的科学评估,使用时可能导致MHT过量或不足,应避免生物同质性激素等同MHT治疗^[19]。

《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2023)》指出^[4],对于:(1)已知或怀疑妊娠。(2)原因不明的阴道流血。(3)已知或可疑患乳腺癌。(4)已知或可疑患性激素依赖性恶性肿瘤。(5)最近6个月内患活动性静脉或动脉血栓栓塞性疾病。(6)严重肝肾功能不全,均为MHT的禁忌证。对于:(1)子宫肌瘤。(2)子宫内膜异位症及子宫腺肌病。(3)子宫内膜增生病史。(4)血栓形成倾向。(5)胆石症。(6)免疫系统疾病。(7)乳腺良性疾病及乳腺癌家族史。(8)癫痫、偏头痛、哮喘。(9)血卟啉症、耳硬化症。(10)现患脑膜瘤等MHT慎用情况,则需咨询专业医生,共同确定应用MHT的时机和方式,同时严密监测病情进展情况。MHT方案适应证及用法见表1。

表1 MHT方案适应证及用法

MHT方案	适应证	用法
单孕激素补充方案	适用于绝经过渡期早期调整卵巢功能衰退过程中的月经问题	口服:地屈孕酮10~20mg/d或微粒化黄体酮200~300mg/d,于月经或撤退性出血的第14天起使用10~14d 宫腔内放置:左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS),适合于有子宫内膜增生或月经量多的患者
单雌激素补充方案	适用于子宫切除者,通常连续应用	口服:戊酸雌二醇0.5~2mg/d,或17 β -雌二醇1~2mg/d,或结合雌激素0.3~0.625mg/d 经皮:半水合雌二醇贴(0.5~1)贴/7d,或雌二醇凝胶0.5~1计量尺/d(每计量尺为2.5g凝胶,含1.5mg 17 β -雌二醇),涂抹于手臂、大腿、臀部等皮肤(避开乳房和会阴)
雌孕激素序贯方案	适用于有完整子宫、更年期或绝经后仍希望有月经样出血者	连续序贯:在治疗过程中每天用药,可采用连续序贯复方制剂,如17 β -雌二醇/17 β -雌二醇地屈孕酮片(1/10或2/10剂型),1片/d,共28d;也可连续用口服或经皮雌激素28d,后10~14d加用孕激素 周期序贯:在治疗过程中每周有3~7d不用任何药物,可采用周期序贯复方制剂,如戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片,1片/d,共21d,停药7d后开始下一周期;也可采用连续口服或使用经皮雌激素21~25d,后10~14d加用孕激素,然后停药3~7d再开始下一周期
雌孕激素连续联合方案	适用于绝经1年以上,有子宫但不希望有月经样出血者	可连续口服雌激素(雌二醇1~2mg/d、结合雌激素0.3~0.625mg/d)或经皮使用雌激素(雌二醇凝胶0.75~1.5mg/d、雌二醇皮贴25~50 μ g),同时口服地屈孕酮(5~10mg/d)或微粒化黄体酮(100~200mg/d);也可采用复方制剂,如雌二醇屈螺酮片(每片含1mg雌二醇,2mg屈螺酮)1片/d,连续给药;对于已经放置LNG-IUS者,只需每天口服或经皮使用雌激素
替勃龙方案	适用于绝经1年以上 ¹⁾	替勃龙,1.25~2.5mg/d,连续应用
阴道局部雌激素治疗方案	适用于阴道局部症状为主者	普罗雌烯胶丸或乳膏、雌三醇乳膏和结合雌激素乳膏均可选择,阴道用药胶丸1粒/d、乳膏0.5~1g/d,连续使用2~3周,症状缓解后改为2~3次/周,或根据疗效逐渐递减每周使用次数;短期局部应用雌激素阴道制剂,无需加用孕激素,但缺乏超过1年使用的安全性数据,长期使用(6个月以上)者应监测子宫内膜

注:1)服药期间不希望有月经样出血者

4.3 中医药治疗

4.3.1 中药治疗

问题4:对于更年期综合征患者,中药汤剂如何辨证施治?

推荐意见:更年期综合征主要辨证分型包括肾阴虚证、肾阳虚证、肾阴阳两虚证和心肾不交证,以及相关证型肾虚肝郁证和脾肾阳虚证。

4.3.1.1 肾阴虚证

辨证要点:腰膝酸软、烘热汗出、口干、便秘、阴道干涩,舌红苔少,脉细数。

治法:滋补肾阴,育阴潜阳。

推荐方药:六味地黄丸(《小儿药证直诀》)(1A)^[25],药物组成:熟地黄、山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻;左归丸(《景岳全书》)(1A)^[26-29],药物组成:熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸、川牛膝、菟丝子、鹿胶、龟胶;归肾丸(《景岳全书》)(1A)^[30-32],药物组成:熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、当归、枸杞子、杜仲、菟丝子。

兼见精神抑郁、胸闷、两胁及乳胀,舌红苔薄白或薄黄,脉沉弦或细弦,为肾虚肝郁证,宜滋补肾阴、养肝疏肝,推荐用滋水清肝饮(《医宗己任编》)(2B)^[33-37],药物组成:熟地黄、当归、白芍、酸枣仁、山茱萸、茯苓、山药、柴胡、山梔子、牡丹皮、泽泻。

4.3.1.2 肾阳虚证

辨证要点:畏寒肢冷、腰膝冷痛、性欲减退、夜尿频数,舌淡苔白滑,脉沉弱无力。

治法:温补肾阳,填精养血。

方药:右归丸(《景岳全书》)(2B)^[9],药物组成:熟地黄、炮附片、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、杜仲。

兼见四肢倦怠、食少腹胀、大便溏薄,舌淡胖苔薄白,脉沉弱无力,为脾肾阳虚证,宜温肾助阳、健脾化湿,推荐用健固汤(《傅青主女科》)^[9]加补骨脂、淫羊藿、山药(2B),药物组成:人参、白术、茯苓、巴戟天、薏苡仁、补骨脂、淫羊藿、山药。

4.3.1.3 肾阴阳两虚证

辨证要点:畏寒肢冷、烘热汗出或汗出后畏寒、腰膝酸痛,舌淡苔薄,脉沉弱。

治法:肾阴阳双补。

方药:二仙汤(《中医方剂临床手册》)(1A)^[38],药物组成:仙茅、淫羊藿、当归、巴戟天、黄柏、知母。

4.3.1.4 心肾不交证

辨证要点:腰膝酸软、心烦、失眠、口咽干燥,舌红苔少,脉沉细数。

治法:滋阴降火,交通心肾。

方药:黄连阿胶汤(《伤寒论》)(1B)^[39-42],药物组成:黄连、阿胶、黄芩、芍药(白芍)、鸡子黄。

推荐说明:更年期综合征以肾虚为本,常可涉及到心、

肝、脾等脏腑,临床上通过中医辨证施治,联合西药治疗,往往较单纯西药疗效更优。一项纳入18个RCT的系统评价表明,对于肾阴虚证者联用六味地黄方,临床总疗效较单用西药更优($RR=4.91$, 95%CI 3.72~6.48),且可有效降低患者血清FSH水平($MD=10.09$, 95%CI 0.95~19.22)、升高血清 E_2 水平($MD=9.07$, 95%CI 3.16~14.99)^[25];此外,指南工作组的数据合并结果显示,联用左归丸、归肾丸加減临床总疗效均较单用西药更优($RR=1.28$, 95%CI 1.14~1.45; $RR=1.33$, 95%CI 1.19~1.49)^[26-32]。对于肾虚肝郁证者,单用滋水清肝饮,或联用西药总有效率更优($RR=1.30$, 95%CI 1.12~1.50)^[33-37]。对于肾阳虚证者,《中医妇科学》^[9]推荐采用右归丸治疗,出现脾肾阳虚证者用健固汤加补骨脂、淫羊藿、山药。一项2019年的系统评价表明,对于肾阴阳两虚证者,在单纯MHT治疗基础上联用二仙汤总有效率更优($RR=1.28$, 95%CI 1.12~1.45)^[38]。对于心肾不交证者,联用黄连阿胶汤加減,总有效率较单用西药或中成药更优($RR=1.15$, 95%CI 1.07~1.23)^[39-42]。

问题5:对于更年期综合征患者,中成药治疗如何选择?

推荐意见:对于更年期综合征,肾阴虚证者推荐六味地黄丸(1A)、坤泰胶囊(1A)、坤宝丸(2B)、地贞颗粒(2B);肾阳虚、脾肾阳虚证者推荐龙凤宝胶囊(2B);心肾不交证者推荐坤泰胶囊(1A)、乌灵胶囊(1A);肾虚肝郁证者推荐在六味地黄丸基础上联用疏肝解郁类中成药,如加味道遥丸、逍遥丸、香芍颗粒等(良好实践声明)。

推荐说明:2020年《中成药治疗更年期综合征临床应用指南》指出坤泰胶囊、坤宝丸、地贞颗粒等中成药可有效缓解女性更年期相关症状,且不良反应少^[5]。一项2018年发表的系统评价,对于肾阴虚患者,联用坤宝制剂较单用激素总有效率更优($RR=2.33$, 95%CI 1.47~3.69)^[43];此外,在MHT基础上联用地贞颗粒同样有更佳效果($RR=1.18$, 95%CI 1.07~1.31)^[44-45];《国际中医临床实践指南更年期综合征》中推荐肾阳虚、脾肾阳虚者使用龙凤宝胶囊^[3];对于心肾不交者,乌灵胶囊联用西药总有效率更优($RR=1.16$, 95%CI 1.05~1.28)^[46-47];另一项2021年发表的系统评价显示,坤泰胶囊联用MHT治疗3个月总疗效更优($MD=-4.47$, 95%CI -5.17~-3.78),可降低更年期MENQOL评分($MD=-0.91$, 95%CI -1.27~-0.55)^[48];专家共识对于肾虚肝郁证推荐在六味地黄丸基础上联用疏肝解郁类中成药,如加味道遥丸、逍遥丸、香芍颗粒^[49]。六味地黄丸推荐说明见上文4.3.1“问题4”部分。

4.3.2 中医适宜技术

问题6:对于更年期综合征患者,中医适宜技术的有效性和安全性如何?

推荐意见:对于更年期综合征患者,推荐在中药治疗、MHT治疗及对症治疗的同时,可考虑使用针灸、耳穴、刮痧贴压等辅助治疗(2B)。

4.3.2.1 针灸 肾阴虚者,取穴肾俞、心俞、太溪、三阴交、太冲,毫刺针,用补法;肾阳虚者,取关元、肾俞、脾俞、章门、足三里,毫针刺,用补法,可灸。

4.3.2.2 耳穴 取内分泌、卵巢、神门、交感、皮质下、心、肝、脾等穴,可用耳针、耳穴贴压,每次取4~5穴,每周2~3次。

推荐说明:一项 Meta 分析结果显示,刮痧可有效改善总疗效($RR=1.14$, 95%CI 1.04~1.26)、降低 Kupperman 指数($MD=-0.78$, 95%CI -1.28~-0.27)、降低 MENQOL 评分($MD=-4.82$, 95%CI -7.17~-2.46)^[50];另一项 2020 发表的 Meta 分析显示,在中药治疗基础上联用耳穴贴压可有效改善总有效率($RR=1.19$, 95%CI 1.08~1.31)^[51];2021 发表的一项系统评价显示,与西药相比,针灸可有效改善总有效率($RR=4.14$, 95%CI 2.66~6.46)、降低 PSQI 评分($MD=-3.46$, 95%CI -4.95~-1.96)、降低 HAMD 评分($MD=-5.18$, 95%CI -9.20~-1.15)^[52]。

4.4 生活方式管理

问题 7:对于更年期综合征患者,如何进行生活方式管理?

推荐意见:对于更年期综合征患者,推荐在中西医结合治疗基础上给予心理安慰与疏导,严重者进行认知行为干预(1C);鼓励患者健康饮食、锻炼(如有氧锻炼、传统功法等)、规律的体力活动,控制体重(1C)。

推荐说明:随着更年期激素水平的变化,女性情绪和大脑认知受到影响后通常会首先出现相应症状,临床医务工作者若能较早发现,提供心理疏导和全面健康指导,有助于更年期综合征后期的预防、检测和治疗^[23]。一项系统评价显示,在常规中药基础上联合心理干预(包括认知行为疗法、支持性心理疗法、生物反馈疗法、放松疗法、音乐疗法)总有效率更优($OR=3.62$, 95%CI 2.56~5.11)^[53];另一项系统评价显示,传统功法(气功、太极、易筋经、五禽戏、八段锦)对绝经后妇女腰椎骨密度有明显改善($MD=0.02$, 95%CI 0.01~0.03)^[54];一项 2020 年的系统评价显示,以运动为基础的干预和心身疗法可改善患者生活质量($MD=-0.67$, 95%CI -1.29~-0.05)和更年期症状($MD=-1.32$, 95%CI -1.72~-0.91)^[55]。我国《更年期妇女健康管理专家共识》建议,更年期女性食全谷物纤维、足量蔬菜和水果、每周 2 次鱼类食品、控糖($\leq 50g/d$)、少油(25~30g/d)、限盐($\leq 6g/d$)、限酒(酒精量 $\leq 15g/d$)、戒烟、足量饮水(1500~1700mL/d),每日规律有氧运动,每周累计 150min,另加 2~3 次抗阻运动,以增加肌肉量和肌力,同时体重指数(BMI)应保持在 18.5~23.9^[56]。

4.5 更年期综合征常见症状及并发症治疗

问题 8:对于更年期综合征常见症状及并发症(睡眠障碍、情绪障碍、异常子宫出血、骨质疏松),如何进行中西医结合治疗?

4.5.1 治疗原则 对于更年期出现睡眠障碍、情绪障碍、

异常子宫出血、骨质疏松患者,推荐中西医结合治疗。中医遵循辨证治疗,辨证与上文 4.3 相同者,治疗可参考上文 4.3 用药;西医以 MHT、对症治疗为主。

4.5.2 睡眠障碍

推荐意见:对于更年期睡眠障碍者,推荐中医药联合心理治疗,失眠严重者可在此基础上配合西药治疗,首选短、中效的苯二氮草受体激动剂、褪黑素受体激动剂或具有镇静作用的抗抑郁药物(2B)。心肾不交者可选用黄连阿胶汤(1B)、心肝虚热证者可选用酸枣仁汤(2B)、痰热内扰证者可选用温胆汤(2B)。中成药推荐:百乐眠胶囊(2B)、坤泰胶囊(1A)、乌灵胶囊(1A)^[57-62]。

4.5.2.1 心肾不交证

辨证要点、治法、方药同上文 4.3.1.4“心肾不交”部分。

4.5.2.2 心肝虚热证

辨证要点:头晕目眩、咽干口燥、虚烦失眠、多梦易醒,舌红苔少,脉弦细。

治法:清热除烦,养血安神。

方药:酸枣仁汤(《金匮要略》)^[57](2B),药物组成:酸枣仁、甘草、知母、茯苓、川芎。

4.5.2.3 痰热内扰证

辨证要点:口苦呕痰、胸中烦热、性情急躁、失眠梦魇,舌红苔黄腻,脉滑数。

治法:清热化痰,清心安神。

方药:温胆汤(《千金要方》)^[58-59](2B),药物组成:半夏、竹茹、枳实、陈皮、甘草、茯苓,热盛者加黄连。

推荐说明:一项 2021 年的系统评价显示,中医药治疗更年期失眠临床总有效率优于单用西药($RR=3.21$, 95%CI 2.37~4.35),可降低 PSQI 评分($MD=-0.93$, 95%CI -1.36~-0.51)、降低 Kupperman 评分($MD=-1.22$, 95%CI -1.95~-0.48)^[22]。对于更年期睡眠障碍者,推荐中医药治疗,若效果不明显时也可联合西医药对症治疗,包括睡眠卫生、行为治疗和药物治疗,其中安眠药如非苯二氮草类药物(艾司唑仑、地西洋及阿普唑仑)、苯二氮草类药物(唑吡坦、佐匹克隆)、具有镇静作用的抗抑郁药物(如曲唑酮、米氮平、氟伏沙明和多塞平)、褪黑素(如雷美替胺)、激素治疗均为更年期失眠常规治疗^[63]。一项 2020 年的 Meta 分析显示,与常规西药相比,酸枣仁汤治疗心肝虚热证(即心肝血虚、虚热内扰证)患者总有效率更优($RR=3.61$, 95%CI 2.53~5.14),治疗后 PSQI 评分更低($MD=-2.70$, 95%CI -3.42~-1.97)^[57]。此外,本指南工作组数据合并结果显示,联用温胆汤加减治疗痰热内扰证或联用中成药百乐眠胶囊均较单用西药治疗总有效率更优($RR=1.21$, 95%CI 1.06~1.38)、($RR=1.15$, 95%CI 1.01~1.30)^[58-62]。坤泰胶囊、乌灵胶囊推荐说明见上文 4.3.1“问题 5”部分。

4.5.3 情绪障碍

推荐意见:对于更年期情绪障碍者,推荐养心安神、疏肝解郁类中药治疗、认知行为干预,严重者联合抗抑郁药

治疗(2B)。可参考使用的中药汤剂有甘麦大枣汤(2B)。

中成药推荐:舒肝解郁胶囊(2B)^[70-71]、香芍颗粒(2B)^[72]。

推荐说明:抗抑郁药(氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明、西酞普兰及艾司西酞普兰等)、认知行为干预是目前国际上更年期抑郁症一线治疗方案^[64],除此之外,患者还能从MHT治疗中获益^[65]。一项2009年的系统评价显示,中医药治疗更年期抑郁症与西药治疗疗效相当($RR=2.74$, $95\%CI\ 2.06\sim 3.64$),且不良反应更小^[66]。本指南工作组数据合并结果显示,在西药基础上联合甘麦大枣汤加减治疗更年期睡眠障碍总有效率更优($RR=1.17$, $95\%CI\ 1.05\sim 1.30$)^[67-70]。中成药方面,舒肝解郁胶囊联合西药总有效率更优($RR=1.19$, $95\%CI\ 1.06\sim 1.33$)^[71-72];另一项2021年发表的临床随机对照试验研究显示,香芍颗粒治疗8周后,患者抑郁、焦虑症状的临床改善情况均优于安慰剂组($P<0.05$),2组不良反应无明显差异^[73]。

4.5.4 异常子宫出血

推荐意见:对于更年期异常子宫出血,排除妊娠和结构异常性疾病者,以西药对症治疗为主,同时可联用补肾健脾、养血止血类中药(2B)。阴虚血热证者选用上下相资汤(2B)、脾肾两虚证者可选用补肾固冲汤(1A)。中成药推荐:宫血宁胶囊(2B)^[74-83]、葆宫止血颗粒(2B)^[84-85]。

4.5.4.1 阴虚血热证

辨证要点:阴道异常流血、血色鲜红质稠、心烦潮热、口干、小便黄少或大便干燥,舌质红苔薄黄,脉细数。

治法:养阴清热,固冲止血。

方药:上下相资汤(《石室秘录》)^[9](2B),药物组成:人参、沙参、玄参、麦冬、玉竹、五味子、熟地黄、山茱萸、车前子、牛膝。

4.5.4.2 脾肾两虚证

辨证要点:阴道异常流血、血色淡红质稀、神疲乏力、腰膝酸软,舌淡苔白,脉沉弱无力。

治法:健脾益气,补肾固冲。

方药:补肾固冲汤《首批国家级名老中医经验秘方精选·续集》^[75-79](1A),药物组成:黄芪、党参、熟地黄、山茱萸、白术、白芍、续断、菟丝子、阿胶、茜草、煅牡蛎、海螵蛸。

推荐说明:对于更年期异常子宫出血,排除妊娠和生殖器官结构异常后,可采用多种方式保守治疗,可采用以药物治疗为主的多种治疗方式,如孕激素、口服避孕药、放置LNG-IUS以及抗纤维蛋白溶解药物;药物控制不佳或疑有结构异常时,应及时行诊断性刮宫或手术治疗,了解子宫内膜病理状态^[74]。2018年发表的系统评价显示,在常规治疗基础上,联合中药治疗可有效改善更年期异常子宫出血情况($RR=1.20$; $95\%CI\ 1.06\sim 1.34$),改善更年期相关症状($RR=1.20$, $95\%CI\ 1.10\sim 1.31$),不良反应发生率较低($RR=0.23$, $95\%CI\ 0.12\sim 0.43$)^[21]。在常规西药基础上联用补肾固冲汤^[75-79],或联用中成药宫血宁胶囊^[80-83]、葆宫止血

颗粒^[84-85],总疗效更优。

4.5.5 骨质疏松

推荐意见:更年期综合征伴随骨量减少($TM<-2.5\sim -1.0$)或骨质疏松($TM<-2.5$)患者,建议中医药辨证防治,同时,给予钙和维生素D补充治疗;严重骨质疏松($TM\geq -2.5$,伴脆性骨折)患者,建议中医辨证施治联合钙和维生素D、抑制骨吸收药物或促进骨形成药物治疗;因骨质疏松引起骨折的患者,中医药治疗需配合骨科治疗(2B)。肝肾阴虚证者可选用左归丸或六味地黄汤加减,脾肾阳虚证者可选用右归丸或金匱肾气丸加减,肾虚血瘀证者可选用补肾活血汤加减。中成药推荐:肝肾阴虚证者可选用左归丸(2B)、金天格胶囊(2B);脾肾阳虚证者可选用右归丸(2B)、仙灵骨葆胶囊(2B);肾虚血瘀证可选用骨疏康颗粒/胶囊(2B)、壮骨止痛胶囊(2B)。

4.5.5.1 肝肾阴虚证

辨证要点:腰膝酸软,形体消瘦,五心烦热,失眠多梦,舌红少苔,脉沉细数。

治法、处方同上文4.3.1.1“肾阴虚”部分。

4.5.5.2 脾肾阳虚证

辨证要点:腰膝酸软,畏寒怕冷,大便稀溏,舌淡或胖,苔白或滑,脉沉弱。

治法、处方同上文4.3.1.2“肾阳虚”部分。

4.5.5.3 肾虚血瘀证

辨证要点:腰膝酸软,腰背及周身疼痛,舌质暗,或有瘀点瘀斑,脉涩或沉弱。

治法:补肾活血,化瘀止痛。

处方:补肾活血方(《伤科大成》)加减(2B),药物组成:熟地黄、补骨脂、菟丝子、杜仲、枸杞子、当归、山茱萸、肉苁蓉、没药、独活、红花。

推荐说明:在我国50岁以上女性骨质疏松症发病率约20.7%,椎体骨折风险发病率约15%,中医药可抑制骨吸收、促进骨形成,对缓解更年期患者骨质疏松疼痛症状、提高骨密度等方面有较好效果,其治疗以补肾壮骨、活血化瘀为基本治法^[86-87]。2019年后我国发表的两部绝经后骨质疏松症中医诊疗指南^[88-89]详细介绍了相关诊疗方案,本指南此部分辨证治疗主要参考2021年版《绝经后骨质疏松症中医临床实践指南》^[90],根据患者骨质疏松程度在中医药辨证治疗的同时,可联合相应西药进行综合治疗。常规西药治疗包括促进骨形成药物(甲状旁腺激素受体激动剂)和抑制骨吸收药物(雌激素、选择性雌激素受体调节剂、双膦酸盐和地诺单抗),以及摄入足够的蛋白质、钙和维生素D^[91-92]。

4.6 更年期综合征常见合并症治疗

问题9:对于更年期综合征常见合并症(乳腺良性疾病及乳腺癌家族史、子宫肌瘤、子宫内膜异位症),如何进行中西医结合治疗?

乳腺良性疾病及乳腺癌家族史、子宫肌瘤、子宫内膜

异位症均为MHT治疗的慎用情况,在应用前和应用过程中应咨询相应专业医生,共同确定应用MHT的时机和方式,中药联合应用过程中需监测病情,配合选用软坚散结、活血消癥的中药或中成药,慎用含雌激素相关的中药,如紫河车、阿胶等。

4.6.1 合并乳腺良性疾病及乳腺癌家族史

推荐意见:对于有乳腺良性疾病及乳腺癌家族史,且无MHT治疗禁忌证者,推荐选择天然孕激素和选择性雌激素受体调节剂^[4];中成药可参考使用红金消结胶囊(2C)^[93-94]、小金胶囊(片)(2C)^[95-96]、消乳散结胶囊(2C)^[97-99],并定期监测。乳腺癌术后患者不推荐使用MHT治疗,选择中医药治疗,具体辨证施治、选方用药参照前述。

推荐说明:使用MHT乳腺癌风险增加主要与雌激素治疗中添加的合成孕激素及孕激素应用的持续时间有关。对于有乳腺良性疾病及乳腺癌家族史的更年期综合征者,尽管不是MHT绝对禁忌证,但仍需慎用^[100-101]。中医药联合MHT治疗可有效改善乳腺良性疾病患者乳腺疼痛情况,缩小肿块,改善乳腺癌患者生活质量,延长疾病进展时间。本指南工作组数据合并结果显示,在西药基础上联用红金消结胶囊、小金胶囊总疗效更优($RR=1.14$, 95%CI 1.07~1.21)、($RR=1.48$, 95%CI 1.24~1.77)^[93-96]。对于更年期乳腺癌术后患者,MHT治疗风险较高,不推荐使用^[4]。

4.6.2 合并子宫肌瘤

推荐意见:对于更年期合并子宫肌瘤,有手术指征者应进行手术治疗,但其并非MHT禁忌证,口服雌激素比经皮给药更安全,替勃龙比雌孕激素连续联合疗法更安全(2B);可选用化瘀消癥类中药治疗^[4]。推荐使用的中药汤剂有桂枝茯苓丸(《伤寒论》)^[102](2B)、理冲丸(《医学衷中参西录》)(良好实践声明),中成药宫瘤清胶囊^[103](2B)、桂枝茯苓丸/胶囊^[104-105](2B)。

推荐说明:《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023》指出,子宫肌瘤是雌孕激素依赖性良性疾病,有手术指征者应进行手术治疗,但其并非MHT禁忌证^[11]。MHT使用中子宫肌瘤可能稍增大,因此需密切随访。子宫肌瘤患者应用MHT,雌激素口服比经皮途径更安全,替勃龙比雌孕激素连续联合方案更安全。研究发现,在西药基础上联合软坚散结、活血消癥的中药或中成药治疗,可有效控制或缩小子宫体积和肌瘤体积。数据合并结果显示,在西药基础上联用桂枝茯苓汤总有效率更优($RR=1.27$, 95%CI 1.12~1.43)^[99-101]。相关中成药研究显示,在西药基础上联用宫瘤清胶囊、桂枝茯苓丸总有效率更优($RR=1.20$, 95%CI 1.08~1.33)、($RR=1.17$, 95%CI 1.08~1.27),由于该研究纳入的临床随机对照试验样本小,导致不精确性偏高,证据评级为低质量^[102-103]。

4.6.3 合并子宫内膜异位症

推荐意见:对于更年期综合征合并子宫内膜异位症患

者,目前中西医结合诊治评价及研究证据尚不足,专家一致推荐可联合补肾化瘀、软坚散结、活血消癥的中药或中成药治疗,如桂枝茯苓胶囊、散结镇痛胶囊、止痛化癥胶囊(良好实践声明)。自然绝经后年龄偏大需MHT治疗者,建议使用雌孕激素连续联合方案或替勃龙治疗^[4](1B)。

推荐说明:对于更年期综合征合并子宫内膜异位症的中西医结合诊治评价目前研究证据尚缺乏,此问题临床医师较为关注,故推荐意见以专家共识形式呈现。

利益冲突:所有参与指南制订相关人员均按要求填写利益冲突声明,无与本指南直接相关的经济和非经济利益冲突。

证据评价组:黄佳梅(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院);蔡紫璨(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院);杨楠(兰州大学循证医学中心);吴守媛(兰州大学公共卫生学院)

外审专家(按姓氏拼音排序):金哲(北京中医药大学东方医院);吴克明(成都中医药大学附属医院);姚吉龙(深圳市妇幼保健院)

执笔者:金志春(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院);黄佳梅(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院);蔡紫璨(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院)

主要专家:金志春(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院);黄光英(华中科技大学同济医学院附属同济医院);俞超芹(海军军医大学第一附属医院);陈耀龙(兰州大学循证医学中心)

指南制定专家(按姓氏拼音排序):陈琢(华中科技大学同济医学院附属同济医院);陈耀龙(兰州大学循证医学中心);邓高丕(广州中医药大学第一附属医院);杜惠兰(河北中医学院);冯晓玲(黑龙江中医药大学第一附属医院);侯丽辉(黑龙江中医药大学附属第一医院);黄光英(华中科技大学同济医学院附属同济医院);黄冬梅(华中科技大学同济医学院附属同济医院);黄晓桃(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院);金富锐(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);金志春(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院);靳镭(华中科技大学同济医学院附属同济医院);何军琴(首都医科大学附属北京妇产医院);李大金(复旦大学附属妇产科医院);李信(上海中医药大学附属龙华医院);李力(第三军医大学大坪医院);连方(山东中医药大学附属医院);罗颂平(广州中医药大学第一附属医院);马堃(中国中医研究院西苑医院);曲凡(浙江大学医学院附属妇产科医院);史云(北京中医药大学东直门医院);谈勇(南京中医药大学第一临床医学院);王佩娟(江苏省中西医结合医院);王文君(复旦大学附属妇产科医院);魏绍斌(成都中医药大学附属医院);吴瑞瑾(浙江大学医学院附属妇产科医院);夏天(天津中医药大学

第一附属医院);谢梅青(中山大学孙逸仙纪念医院);徐珉(广州中医药大学第二附属医院);杨欣(北京大学人民医院);俞超芹(海军军医大学第一附属医院);张明敏(华中科技大学同济医学院附属同济医院);赵瑞华(中国中医科学院广安门医院);朱依敏(浙江大学医学院附属妇产科医院)

参考文献

- [1] Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause—global prevalence, physiology and implications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(4): 199–215.
- [2] Hill K. The demography of menopause[J]. Maturitas, 1996, 23(2): 113.
- [3] 世界中医药学会联合会. 国际中医临床实践指南更年期综合征(2020–10–11)[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 190–192.
- [4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2023版)[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(1): 4–21.
- [5] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗更年期综合征临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(4): 418–426.
- [6] World Health Organization. WHO handbook for guideline development [EB/OL]. 2nd ed. [2023–05–04]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [7] 卢传坚, 杨克虎. 中西医结合诊疗指南制定手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [8] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[M]. 9版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 41–43.
- [9] 谈勇. 中医妇科学[M]. 9版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 340–346.
- [10] 国家中医药管理局. 24个专业92个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2017(试行).
- [11] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008.
- [12] Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019, 366: 14898.
- [13] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383–394.
- [14] 陈耀龙, 姚亮, Susan N, 等. GRADE在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 10–13.
- [15] Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 35: 3–7.
- [16] Pinkerton J, Aguirre FS, Blake J, et al. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society[J]. Menopause J North Am Menopause Society, 2017, 26: 24.
- [17] 陈蓉, 彭雅婧. 《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》在临床的实践[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 202–205.
- [18] Hamoda H, Panay N, Pedder H, et al. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women[J]. Post reproductive health, 2020, 26(4): 181–209.
- [19] Gynaecologist VDCO, Gynaecologist NPC. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause[R]. 2021.
- [20] Li M, Hung A, Lenon GB, et al. Chinese herbal formulae for the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS ONE, 2019, 14(9): e0222383.
- [21] Ys A, Su LA, Yun CA, et al. Chinese herbal medicines for the treatment of non-structural abnormal uterine bleeding in perimenopause: a systematic review and a meta-analysis[J]. Complementary Therapies Med, 2018, 41: 252–260.
- [22] 王梓炜, 钟佳颖, 邓金鹏, 等. 中医药治疗围绝经期失眠疗效的Meta分析[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 740–744.
- [23] Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management[J]. Endocrinol Metabolism Clin North Am, 2015, 44(3): 497–515.
- [24] Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommendations in May 2020[J]. Post reproductive health, 2021, 27(1): 49–55.
- [25] 肖微, 周俊, 章文春. 六味地黄方剂治疗更年期综合征疗效的Meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 222–228.
- [26] 丁敏. 左归丸加味治疗围绝经期综合征的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(34): 186–187.
- [27] 刘蕾. 左归丸合酸枣仁汤治疗围绝经期综合征42例[J]. 陕西中医, 2010, 31(11): 1453–1454.
- [28] 马蓉. 左归丸治疗肾虚型围绝经期综合征临床观察[D]. 长春中医药大学, 2015.
- [29] 吕佳静. 左归饮合二至丸加味对肝肾阴虚型更年期综合征的临床研究[D]. 广州中医药大学, 2015.
- [30] 马志荣. 加减归肾丸治疗围绝经期综合征[J]. 四川中医, 2004(3): 67–68.
- [31] 朱澄漪. 归肾丸合牡蛎散加减治疗绝经前后诸证的临床观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(10): 1293–1294.
- [32] 刘婷婷. 归肾丸加味联合针刺治疗围绝经期综合征肾阴虚型的临床观察[D]. 华北理工大学, 2019.
- [33] 沈喜萍, 杨明丽. 滋水清肝饮加味联合雌二醇/雌二醇地屈孕酮治疗肾虚肝郁型绝经综合征的临床观察[J]. 北京中医药, 2021, 40(4): 365–369.
- [34] 何燕南, 闫颖. 滋水清肝饮加味联合克龄蒙治疗女性肾阴虚肝郁型更年期综合征的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(8): 1799–1803.
- [35] 石明晴, 徐晓飞, 陈礼平, 等. 滋水清肝饮加味治疗围绝经期

- 肾虚肝郁型患者的效果及对相关指标的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(12): 86-89.
- [36] 朱文仙. 滋水清肝饮治疗妇女更年期综合征 96 例[J]. 中医杂志, 2000, 41(8): 15-16.
- [37] 濮欣. 滋水清肝饮治疗女性更年期综合征 62 例疗效观察[J]. 中医药导报, 2005, 11(6): 36-37.
- [38] Wang Y, Lou XT, Shi YH, et al. Erxian decoction, a Chinese herbal formula, for menopausal syndrome: an updated systematic review[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 234: 8-20.
- [39] 丁丽仙, 汪海燕, 李琼, 等. 参麦黄连阿胶汤治疗心肾不交型绝经综合征的临床疗效观察[J]. 健康必读, 2021(6): 145-147.
- [40] 韩锐, 万丹. 黄连阿胶汤合百合地黄汤加减对绝经综合征神经内分泌网络的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 155-160.
- [41] 张晓莲. 黄连阿胶汤联合雌二醇安宫黄体酮对围绝经期患者的内分泌功能及 N-MID、P I NP、PTH 水平的影响[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(5): 232-236.
- [42] 茅菲. 黄连阿胶汤加减对围绝经期失眠患者睡眠质量及性激素水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(22): 4297-4300.
- [43] 黎红. 坤宝制剂治疗更年期综合征的循证药理学评价研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(18): 147-149.
- [44] 马璇, 蒋丽, 杨燕芬, 等. 地贞颗粒对围绝经期综合征患者阴虚内热证神经-内分泌的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 182-187.
- [45] 王琦, 程静, 冷开玉. 地贞颗粒联合替勃龙治疗围绝经期综合征临床研究[J]. 中国药业, 2020, 29(10): 121-123.
- [46] 陈永新, 李涛, 韩亚琼, 等. 乌灵胶囊联合米氮平对更年期抑郁症患者神经内分泌的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 200-203.
- [47] 王兴娟, 李倩, 邹琴娣, 等. 乌灵胶囊治疗女性更年期焦虑抑郁状态的随机、阳性药平行对照临床试验[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(11): 1042-1046.
- [48] 朱静妍, 王小云. 坤泰胶囊联合激素治疗更年期综合征有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 58-65.
- [49] 陈蓉, 郁琦. 香芍颗粒临床应用指导建议[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(5): 419-420.
- [50] 王阿芹, 段培蓓, 夏超, 等. 刮痧治疗围绝经期综合征临床疗效及安全系统评价[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(12): 2586-2592.
- [51] 马丽芳, 卿雁冰, 岳树锦, 等. 耳穴贴压改善围绝经期女性失眠的系统综述[J]. 中华现代护理杂志, 2020, 26(26): 3620-3625.
- [52] 蒋东丽, 江钢辉, 蒋东君. 针灸治疗围绝经期失眠疗效的 Meta 分析及试验序贯分析[J]. 护理研究, 2021, 35(14): 2481-2488.
- [53] 丁婷, 钟志兵, 章文春, 等. 心理干预联合中药治疗围绝经期综合征的系统评价[J]. 江西中医药, 2016, 47(2): 47-51.
- [54] 范佳红, 史晓, 施丹, 等. 传统功法对原发性骨质疏松症防治效果的系统性评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 912-920.
- [55] Shore YS, Ang L, Ying L. Efficacy of mind-body therapies and exercise-based interventions on menopausal-related outcomes among Asian perimenopause women: a systematic review, meta-analysis, and synthesis without a meta-analysis[J]. J Advanced Nursing, 2020, 76(5): 1098-1110.
- [56] 孙艳格, 张李松. 更年期妇女健康管理专家共识(基层版)[J]. 中国全科医学, 2021, 24(11): 1317-1324.
- [57] 郭雨晴, 闫奎坡, 朱翠玲, 等. 酸枣仁汤加减治疗女性更年期失眠疗效 Meta 分析[J]. 陕西中医, 2020, 41(12): 1833-1837.
- [58] 邝娜. 柴芩温胆汤加减治疗绝经前后失眠症伴焦虑 36 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(12): 55-56.
- [59] 孙雪莲, 黄惠君. 温胆汤加减治疗痰热内扰型围绝经期失眠临床研究[J]. 新中医, 2016, 048(10): 115-116.
- [60] 胡晓玲, 秦谊, 庞金榜, 等. 靳三针联合百乐眠胶囊治疗围绝经期失眠肝郁阴虚证的疗效观察[J]. 现代中医临床, 2021, 28(3): 6-9, 33.
- [61] 司静文, 石子璇, 赵娇, 等. 百乐眠胶囊治疗女性更年期失眠症的疗效观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(1): 46-47.
- [62] 韩美芹, 王波军. 百乐眠联合坤宝丸治疗围绝经期失眠症疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2014(12): 85-86.
- [63] Silvestri R, Aricò I, Bonanni E, et al. Italian Association of Sleep Medicine (AIMS) position statement and guideline on the treatment of menopausal sleep disorders [J]. Maturitas, 2019, 129: 30-39.
- [64] Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations [J]. J Women's Health (2002), 2019, 28(2): 117-134.
- [65] Marios K, Georgakis, Thomas P, et al. Association of age at menopause and duration of reproductive period with depression after menopause: a systematic review and Meta-analysis [J]. JAMA Psychiatry, 2016, 73(2): 139-149.
- [66] 任路, 孙艳, 黄美. 中医药治疗围绝经期抑郁症的 Meta 分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(9): 684-685, 687.
- [67] 刘旭昭, 林芳冰, 马丽然. 柴胡桂枝龙骨牡蛎汤合甘麦大枣汤治疗围绝经期焦虑失眠临床观察[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(9): 1418-1420.
- [68] 张慧珍, 山书玲, 赵纯. 四二五合方合甘麦大枣汤治疗围绝经期抑郁症临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(9): 1256-1257, 1296.
- [69] 马小娟, 赵杰, 冯振宇, 等. 加味甘麦大枣汤对更年期抑郁患者神经内分泌系统的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4680-4684.
- [70] 张华军, 杨海明, 万茜, 等. 加味甘麦大枣汤配合治疗围绝经期综合征伴发抑郁 23 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2013, 45(7): 22-23.
- [71] 郭莉, 王静. 舒肝解郁胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛治疗围绝经期抑郁症的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(8):

- 1796-1799.
- [72] 司夏樱,岳秀宁,王昕,等.舒肝解郁胶囊联合重复经颅磁刺激治疗对围绝经期抑郁神经内分泌功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(1):171-176.
 - [73] Chen R, Tang R, Zhang S, et al. Xiangshao granules can relieve emotional symptoms in menopausal women: a randomized controlled trial[J]. Climacteric, 2021, 24(3): 246-252.
 - [74] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.围绝经期异常子宫出血诊断和治疗专家共识[J].中华妇产科杂志,2018,53(6):396-401.
 - [75] 侯凯哲.补肾固冲汤治疗脾肾两虚证围绝经期功能失调性子宫出血84例[J].浙江中医杂志,2019,54(10):44-45.
 - [76] 王薇华,陈丽芬,周思英.补肾固冲汤治疗围绝经期功能性子宫出血50例疗效观察[J].中医药导报,2012,18(3):40-41.
 - [77] 王丽琴.去氧孕烯雌醇片联合补肾固冲汤治疗围绝经期功能性子宫出血疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(11):1208-1210.
 - [78] 李丹.中西医结合治疗围绝经期功能失调性子宫出血[J].吉林中医药,2019,39(7):904-907.
 - [79] 李慧敏.中西医结合治疗围绝经期功血40例[J].西部中医药,2014,27(10):118-119.
 - [80] 周春秋,张道北,杨春,等.宫血宁胶囊联合黄体酮胶囊治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床效果[J].中国当代医药,2016,23(2):127-130.
 - [81] 何华,余小蓉,张正琼,等.宫血宁胶囊联合米非司酮对围绝经期功能失调性子宫出血患者血清性激素水平的影响[J].中国性科学,2015,34(9):25-28.
 - [82] 徐秀英,李春华,黄宜兰,等.宫血宁联合小剂量米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床对照研究[J].现代诊断与治疗,2016,27(20):3881-3883.
 - [83] 张丽.小剂量米非司酮联合宫血宁胶囊对围绝经期功能失调性子宫出血的疗效分析[J].河南医学研究,2018,27(12):2214-2215.
 - [84] 张荣华,甄秀会.葆宫止血颗粒联合炔诺酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(12):3664-3668.
 - [85] 吴明秀,蔡鹏宇,陈志萍,等.葆宫止血颗粒对围绝经期无排卵性异常子宫出血性激素、新血管生成因子的改善研究[J].中华中医药学刊,2021,39(1):14-17.
 - [86] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,章振林.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J].中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
 - [87] 黄委委,李姣,郑旭耀,等.补肾中药治疗绝经后骨质疏松症有效性和安全性:系统评价和Meta分析[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(5):500-510.
 - [88] 詹魁骏,安艳军,牟新.补肾中成药对绝经后骨质疏松症骨代谢影响的Meta分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(2):202-211.
 - [89] 中华中医药学会.绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019年版)[J].中医正骨,2020,32(2):1-13.
 - [90] 谢雁鸣,刘垲,姜俊杰,等.绝经后骨质疏松症中医临床实践指南(征求意见稿)[J].中国中药杂志,2021,46(22):5992-5998.
 - [91] Jennifer B, Felicia A, Cosman E, et al. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society [J]. Menopause J North Am Menopause Society, 2021, 28(9): 973-997.
 - [92] 彭红发,闫晓楠,徐春琳.绝经激素治疗与骨质疏松症[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(3):230-233.
 - [93] 乔丽莉.红金消结胶囊联合他莫昔芬治疗绝经后妇女乳腺增生症的疗效观察[J].中国药房,2013,24(16):1502-1504.
 - [94] 青晓,侯令密.红金消结胶囊联合他莫昔芬治疗绝经后妇女乳腺增生症的临床疗效观察[J].吉林大学学报(医学版),2012,38(2):376.
 - [95] 黎金凤,李敏,王培,等.推拿联合小金胶囊不同服药周期治疗乳腺增生症肝郁痰凝证临床研究[J].陕西中医,2021,42(6):793-796.
 - [96] 王蓉,古文倩,黄自明.小金胶囊(0.35 g/粒)在乳腺囊性增生病中的应用价值[J].世界中医药,2020,15(2):248-251.
 - [97] 郭佳,王剑平,曹娟,等.肝郁痰凝型乳腺增生症中西医结合治疗疗效观察[J].实用中西医结合临床,2012,12(6):13-15.
 - [98] 梁惠娟,孙靖若.枸橼酸他莫昔芬片联合消乳散结胶囊对乳腺增生患者的临床疗效分析[J].中国现代药物应用,2020,14(24):125-127.
 - [99] 谢向丽,林锐填,方泽伟.消乳散结胶囊联合小金片对乳腺增生患者乳腺超声指标及激素水平的影响[J].中国药物经济学,2021,16(7):97-100.
 - [100] Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials[J]. JAMA, 324(4): 369-380.
 - [101] 阮祥燕,张凌燕,谷牧青,等.绝经激素治疗与乳腺癌风险[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(3):212-217.
 - [102] 方艳.桂枝茯苓汤联合米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的临床效果体会[J].中国现代药物应用,2016,10(18):278-279.
 - [103] 牛炜.宫瘤清胶囊联合米非司酮治疗绝经前子宫肌瘤的临床研究[J].实用中西医结合临床,2020,20(5):35-36,64.
 - [104] 毛春仙,蔡蓉蓉,王秀萍,等.桂枝茯苓胶囊配伍米非司酮治疗绝经前期子宫肌瘤的疗效观察[J].中华中医药学刊,2012,30(3):665-667.
 - [105] 郑永瑜.桂枝茯苓丸联合促性腺激素释放激素激动剂对围绝经期子宫肌瘤合并异常子宫出血患者血清性激素、血管生成素-2水平的影响[J].中国性科学,2021,30(3):112-115.

(2023-05-04收稿)