

“更年宁心颗粒”治疗围绝经期综合征随机双盲双模拟临床研究

李 倩 倪 爽 戴煜婷 陈应超 伍睿昕 张 莉 王晓轶 韩小丽

(上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

摘 要 目的:观察更年宁心颗粒治疗围绝经期综合征的临床疗效。方法:采用随机双盲对照研究方法,将围绝经期综合征患者随机分为试验组和对照组,试验组采用更年宁心颗粒及更年安片模拟剂治疗,对照组采用更年宁心颗粒模拟剂及更年安片治疗,疗程均为8周。观察2组患者治疗前后的改良Kupperman(KI)评分、生活质量评分(MRS)、烘热汗出次数及性激素水平。结果:(1)试验组114例,对照组110例完成全部观察;(2)治疗后2组患者改良KI评分较治疗前明显下降($P<0.01$),试验组KI评分低于对照组($P<0.01$);(3)治疗后2组患者MRS评分较治疗前明显下降($P<0.01$),试验组MRS评分低于对照组($P<0.05$);(4)治疗后2组患者潮热次数较治疗前明显减少($P<0.01$),试验组潮热次数少于对照组($P<0.01$);(5)治疗后2组患者卵泡雌激素(FSH)、雌二醇(E_2)水平较治疗前无明显变化($P>0.05$),组间亦无明显差异($P>0.05$)。结论:更年宁心颗粒可明显改善围绝经期综合征患者的临床症状,提高其生活质量,但对雌激素水平影响不显著。

关键词 围绝经期综合征 更年宁心颗粒 清心平肝 KI评分 MRS评分 卵泡雌激素 雌二醇
中图分类号 R711.750.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2016)02-0046-03

妇女在绝经期前后出现烘热汗出、烦躁易怒、眩晕耳鸣、心悸失眠、情志不宁等症状,称为绝经前后诸证^[1],西医学称为围绝经期综合征。以上症状轻重不一,持续时间或长或短,可影响患者的工作和生活,降低生活质量,危害妇女的身心健康。西医学认为本病的发生主要是由于围绝经期卵巢功能衰退,雌激素缺乏,引起一系列血管舒缩症状、月经改变、精神神经症状等临床表现^[2]。随着社会老龄化,本病的发病率与日俱增,成为医学界关注的热点。中医学认为本病的发生多责之于肾虚,临床多采用补肾方法治疗,但肾虚是每个妇女必经的生理阶段,为探索更有针对性的方药,我们根据本病烘热汗出、心烦失眠等临床表现,研制了更年宁心颗粒。本研究主要观察更年宁心颗粒治疗围绝经期综合征的临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2014年12月至2015年5月上海中医药大学附属龙华医院妇科门诊围绝经期综合征患者,共240例(本研究已通过医院医学伦理委员会的伦理审核)。采用随机、双盲双模拟的临床研究方法,由上海中医药大学附属龙华医院临床疗效评价中心负责本次随机、盲法的实施。根据

SPSS 18.0统计软件生成240个随机编号,按照1:1的比例分为试验组和对照组,每组120例。根据随机号设定盲底信封,保存在医学统计人员处。研究结束后由医学统计人员及研究者共同揭盲,如研究中出现需要揭盲的特殊情况,由研究者决定是否进行揭盲。240例围绝经期综合征患者被随机分配到试验组和对照组,每组120例。其中224例患者完成临床观察(试验组114例,对照组110例),脱落16例(试验组6例,对照组10例)。试验组平均年龄(49.00 ± 3.00)岁,对照组(50.00 ± 3.00)岁,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 参照《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》^[3]中关于更年期综合征的诊断标准:①年龄40~60岁;②月经失调或绝经;③有烘热汗出、心烦失眠的典型围绝经期综合征症状者;④可有血清雌二醇(E_2)降低,卵泡雌激素(FSH)及黄体生成素(LH)升高。

1.3 纳入标准 符合诊断标准;性激素FSH ≥ 25 IU/L;改良库伯曼(Kupperman)评分 ≥ 15 分;签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①患有严重的心、肝、肾、脑等器质

性病变和严重躯体疾病及恶性肿瘤者;②患活动性甲状腺疾病者;③对已知的药物成分过敏者;④近3个月使用过性激素药物,或参加其他临床试验的患者;⑤拒绝签署知情同意书者。

2 治疗方法

2.1 试验组 采用更年宁心颗粒+更年安片模拟剂治疗。更年宁心颗粒由黄连、麦冬、白芍、丹参、白薇、龙骨、酸枣仁组成,为本院院内制剂,由上海宝龙药厂生产,批号:1411001,规格:12g/包。每日2次,每次1包。更年安片模拟剂为低剂量药物,相当于原剂量的10%,规格:0.28g/片,批号:1411003。每日2次,每次6片。2种药物同时服用,疗程8周。

2.2 对照组 采用更年安片+更年宁心颗粒模拟剂治疗。更年安片由江西济民药业有限公司生产,批号:141101,规格:0.28g/片。每日2次,每次6片。更年宁心颗粒模拟剂为低剂量药物,相当于原剂量的10%,规格:12g/包,批号:1411002。每日2次,每次1包。2种药物同时服用,疗程8周。

2组患者在服药期间均禁止使用治疗围绝经期综合征的激素类药物或其他中药制剂。

3 疗效观察

3.1 观察项目与方法

3.1.1 改良 Kupperman 评分量表 比较治疗前后2组患者 KI 评分变化情况。改良 Kupperman 量表由潮热汗出、感觉异常、失眠、易激动、抑郁、眩晕、疲乏、骨关节肌肉疼、头痛、心悸、皮肤蚁走感、性交痛、泌尿系症状等13个条目组成,每个症状程度分为0~3分4个等级,即无症状为0分,偶有症状为1分,症状持续为2分,影响生活为3分。其中烘热汗出的权重系数为4,感觉异常、失眠、易激动、性交痛、泌尿系症状的权重系数为2,其余症状的权重系数为1。症状积分=程度分×权重系数。各项症状积分之和为总分。满分63分,病情越重,积分值越高。^[4]

3.1.2 更年期生活质量 (Menopaus Rating Scale, MRS) 评分量表 比较治疗前后2组患者 MRS 评分变化情况。MRS 评分量表由潮热出汗、心脏症状、睡眠障碍、心情抑郁、易激惹、焦虑、身心疲惫、性生活质量、泌尿系症、阴道干涩或性交困难、关节和肌肉不适等11个条目组成。每个症状程度分为0~4分5个等级,即无症状为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为3分,极重度为4分。各项症状分数总和即为总分。满分44分,病情越重,积分值越高。^[5]

3.1.3 烘热汗出次数变化 比较治疗前后2组患者烘热汗出次数的变化情况。患者自行记录治疗前和治疗后烘热汗出的次数,自行统计从当天晨起至第二天晨起的24h内烘热汗出次数,取最近3d的平均值作为统计值计算。

3.1.4 性激素水平变化 比较治疗前后试验组及对照组 FSH、E₂ 激素水平的变化情况。

3.2 统计学方法 研究结果由上海中医药大学附属龙华医院临床疗效评价中心统计人员采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计。计量资料采用 *t* 检验或非参数检验,组间比较采用独立样本检验,组内比较采用相关样本检验, $P<0.05$ 认为所检验的差别有显著性意义, $P<0.01$ 认为所检验的差别有特别显著性意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 改良 KI 评分、MRS 评分比较 治疗前2组患者改良 KI 评分、MRS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后2组患者改良 KI 评分、MRS 评分较治疗前均明显下降($P<0.01$),试验组治疗后 KI 评分、MRS 评分低于对照组($P<0.01$, $P<0.05$)。见表1。

表1 试验组与对照组治疗前后改良 KI 评分、MRS 评分比较(Median±IQR) 分

组别	例数	时间	治疗前	治疗后
试验组	114	治疗前	29.00±9.00	18.00±5.00
		治疗后	13.00±7.00***	9.00±4.00***
对照组	110	治疗前	29.50±9.00	18.00±7.00
		治疗后	17.00±12.00**	10.00±5.00**

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,## $P<0.05$,### $P<0.01$ 。

3.3.2 烘热汗出次数比较 治疗前2组患者烘热汗出次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后2组患者烘热汗出次数较治疗前明显减少($P<0.01$),试验组治疗后烘热汗出次数少于对照组($P<0.01$)。见表2。

表2 试验组与对照组治疗前后烘热汗出次数比较(Median±IQR) 次

组别	例数	治疗前	治疗后
试验组	114	11.00±3.00	3.00±5.00***
对照组	110	10.00±3.00	5.00±4.00**

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,## $P<0.01$ 。

3.3.3 FSH、E₂ 水平比较 治疗前2组患者 FSH、E₂ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后2组患者 FSH、E₂ 水平较治疗前无明显变化($P>0.05$),且组间 FSH、E₂ 水平无明显差异($P>0.05$)。见表3。

表3 试验组与对照组治疗前后 FSH、E₂ 水平比较

组别	例数	时间	FSH(Median±IQR,IU/L)	E ₂ ($\bar{x}\pm s$,μg/L)
试验组	114	治疗前	47.68±31.62	61.77±11.92
		治疗后	47.50±19.43	61.05±8.51
对照组	110	治疗前	50.90±19.08	61.27±11.40
		治疗后	49.11±16.75	63.72±9.49

4 讨论

西医对围绝经期综合征的治疗主要以性激素替代治疗为主,但由于性激素治疗可能存在一定的风险,因此该方法并不被广大围绝经期综合征患者所接受。

根据人体生理规律,围绝经期综合征患者处于人体肾气逐渐虚衰的阶段。《素问·上古天真论》记载:“女子……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”心肝肾三脏相互关联,心肾水火既济,肝肾乙癸同源。我们临床治疗本病首重清心平肝,是因为肾虚虽为本,但肾虚是人体代谢性并且不可逆转的生理表现,只可推迟,心肝火旺虽为标,但为主要临床表现。故从清心平肝论治,实则泻之,虚则补之,重新匡扶人体阴阳平衡,以此达到治疗目的。

烘热汗出、心烦易怒、心悸失眠为围绝经期综合征的主要临床表现。中医学认为,心属火,心在液为汗,热迫液外出遂致汗出,因此烘热汗出乃心火旺之表现;同时心藏神,肝主疏泄,可以调畅情志,因此心肝两脏与人体情志的调节密切相关。很多围绝经期的妇女会出现心烦易怒等情绪的变化,或多在情绪波动时烘热更加明显,当为心肝火旺之表现。针对围绝经期综合征这一特点,上海市名中医王大增教授以清心平肝方法治疗围绝经期综合征,在缓解患者烘热汗出、心烦易怒失眠等方面,取得了满意的临床疗效^[6]。更年宁心颗粒依据清心平肝的治疗原则而设。方中黄连、麦冬、丹参清心降火、除烦润燥;白芍疏肝、柔肝、止汗敛汗;龙骨镇心安神、收敛止汗;酸枣仁宁心安神敛汗;白薇清虚热,解除烦热。全方共奏清心平肝、宁心安神之功效。

本次选用的对照药物更年安片,由地黄、泽泻、麦冬、熟地黄、玄参、茯苓、仙茅、磁石、牡丹皮、珍珠母、五味子、夜交藤、制首乌、浮小麦、钩藤组成,主要功效为滋阴清热、除烦安神,是目前市场在售功效与更年宁心颗粒较为相似的药物。但更年宁心颗粒以黄连为君药,黄连其味苦性寒,入心、肝、胆、胃、大肠经,其清热泻火之力较强。黄连配麦冬清心

火,黄连配丹参、丹皮,凉血活血、调经安神;黄连配白芍清热平肝,治肝火旺、心烦易怒;黄连配白薇清热益阴。从药物组成方面看,更年宁心颗粒清心平肝之力应较更年安片更佳,尤其应对烘热汗出、心烦失眠症状的疗效更为突出。

本次随机、双盲双模拟的临床研究表明,更年宁心颗粒可以明显降低围绝经期综合征患者改良 KI 评分,可以缓解患者烘热汗出、心烦易怒失眠的症状,明显降低烘热汗出的次数,其临床疗效优于临床常用的更年安片。但更年宁心颗粒对患者 E₂、FSH 水平无明显改善作用,可见其并不是通过提高雌激素水平达到治疗目的的。前期实验研究表明,清心平肝中药可降低雌性去势大鼠下丘脑多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)的表达水平,但对 E₂、FSH 无明显影响^[7],说明清心平肝中药的作用机制并不在于提高雌激素水平。在今后的研究中,我们将进一步深入探索更年宁心颗粒及清心平肝中药治疗围绝经期综合征的中枢药理作用机制。

参考文献

- [1] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2005:168.
- [2] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2010:263.
- [3] 《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》课题研究组.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 [S/OL].(2011-07-08)[2015-10-28].<http://app1.sfda.gov.cn/WS01/CL1616/90943.html>.
- [4] 曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:2281.
- [5] HEINEMANN L A, POTTHOFF P, SCHNEIDER H P. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS)[J]. Health Qual Life Outcomes,2003,1:28.
- [6] 王大增,李燕萍,朱燕青.清心平肝法治疗更年期综合征[J].中医杂志,1989,30(1):30.
- [7] 王大增,朱燕青,李燕萍,等.更年舒治疗妇女更年期综合征的临床及实验研究[J].中国中西医结合杂志,1994,14(7):396.

第一作者:李喆(1966—),男,医学博士,主任医师,从事中医药对女性生殖内分泌影响的研究。drliji@163.com

收稿日期:2015-11-17

编辑:吴宁