

当归补血汤治疗绝经过渡期的临床研究

C. J. Haines 郑景辉 卢咏文 罗君怡 梁秉中

【摘要】 目的 通过口服不同剂量的当归补血汤(DBT),探寻对更年期症状最有效的剂量。**方法** 采用随机双盲剂量递增临床研究,观察 DBT 对控制更年期血管舒缩症状的最佳剂量。DBT 制剂按当归黄芪 1:5 的比例制成。采用更年期生存质量量表(MENQOL)、更年期症状量表对更年期症状进行评估。受试者随机分为 3 组,分别给予 1.5、3、6 g/d 剂量的 DBT。给药前测定基线值,给药后每月进行 1 次评估,研究为期 3 月。**结果** 更年期症状量表结果显示,高剂量组潮热症状与给药前相比显著减少($P < 0.01$)。中高剂量组夜汗症状与给药前相比,有明显减少($P < 0.01$)。MENQOL 评价显示,3 个剂量组的血管舒缩症状均显著减少,高剂量组最为显著。**结论** 本研究结果显示,每日 6 g 的 DBT 疗效最为明显,可减少更年期血管舒缩症状 30%~50%。

【关键词】 当归补血汤;更年期综合征;临床研究

【中图分类号】 R 711.75 **【文献标识码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1003-9198.2014.04.021

Effect of Dang Gui Buxue Tang on menopausal syndrome among Chinese women in Hong Kong C. J. Haines, Cindy Law. Department of Obstetrics & Gynaecology; CHENG King-fai, Winnie Lo, Leung Ping-chung. Institute of Chinese Medicine, The Chinese University of Hong Kong

【Abstract】 Objective This present study aimed to investigate the effects of different doses of the Chinese herbal preparation (DangGui Buxue Tang, DBT) on the vasomotor symptoms. **Methods** This was a randomized, double-blind, dose escalation study on the effect of DBT on the vasomotor symptoms. The preparation was made in a ratio of 1:5 Dang Gui (Radix Angelicae) to Huangqi (Radix Astragali). Doses of 1.5 g, 3 g and 6 g were administered daily. Symptoms were assessed using the Greene Climacteric Scale and the vasomotor domain of the Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL). Subjects were randomly assigned to receive one of the three trial doses and were assessed at baseline and then at monthly intervals for 3 months. **Results** Using the Greene Climacteric Scale, hot flushes significantly decreased in the high dose group compared with baseline ($P < 0.01$). Night sweats significantly decreased in both the middle and high dose groups compared with baseline ($P < 0.01$). In the vasomotor domain of the MENQOL, hot flushes were significantly reduced in all groups, with the greatest effect in the high dose group. For night sweats, there was a significant reduction in all dose groups, with the greatest effect also in the high dose group (47%). **Conclusions** This study shows that a dose of 6 g DBT daily is most effective in reducing vasomotor symptoms, which decreased by 30%-50% among the users.

【Key words】 DangGui Buxue Tang; menopausal symptoms; clinical trial

部分妇女在围绝经期可出现一系列症状,包括植物神经功能失调、血管舒缩功能失调、泌尿生殖系统症状、新陈代谢障碍以及骨质疏松^[1]等症状。近年来,使用雌激素补充疗法治疗更年期综合征疗效显著^[2-3]。现代医学认为卵巢功能的衰退是引起更年期各种症状的主要原因。雌激素替代治疗更年期综合征已被世界各国学者所肯定,但是也有诱发乳腺癌、静脉血栓、甚至子宫内膜癌等疾病的风险^[4-5]。更年期综合征的常见症状如潮热、多汗,其发生率在非生理性(手术后)更年期的外国妇女中分别高达 70%和 84%;

在生理性更年期妇女中也达到 60%和 74%^[6]。从中医的角度看,更年期综合征属于肾阴或肾阳不足,或者两者均不足^[7]。根据中医理论,此病属于中医“绝经前后诸证”“脏躁”“郁证”“虚劳”“失眠”“心悸”“汗证”等病的范畴,是妇科常见病、多发病。中医学认为肾气虚衰、冲任脉虚是更年期综合征的主要病机。

传统中医认为,当归为血家之圣药,具有补血活血、调经止痛、润燥滑肠、生肌健骨的功用^[8]。黄芪味甘,性微温,具有补气升阳,益卫固表、利尿消肿、托毒生肌之功效^[9]。我们已完成的第一阶段研究已经证明当归补血汤对改善更年期症状的疗效^[10],本研究旨在通过给予不同剂量的当归补血汤(DBT),探讨对更年期症状最有效的剂量。

作者单位:香港,香港中文大学妇产科学系(C.J.Haines,罗君怡);香港,香港中文大学中医中药研究所(郑景辉,卢咏文,梁秉中)

通讯作者:梁秉中,Email:pingcleung@cuhk.edu.hk

1 材料和方法

1.1 研究对象 根据第一阶段试验潮热症状的改善率计算本次随机双盲对照剂量递增临床研究所需样本量,共需样本量为 60 例。从 2007 年 7 月至 2009 年 8 月在香港威尔斯亲王医院妇产科学系共招募合格受试者 60 例,采用区组随机化方法,按电脑产生随机数字分为 3 组,每组 20 例,按 1:1:1 的比例分配至高、中、低 3 个剂量组。

对受试者按更年期生存质量量表(MENQOL)^[11]及更年期症状量表(GCS)^[12]进行评估。受试者血清生殖激素水平采用体外放射免疫分析法测定。促卵泡激素(FSH)>18 IU/L,促黄体激素(LH)>12.6 IU/L,及雌二醇(E2)<361 pmol/L。

纳入标准:所有受试者停经满 12 月,没有接受任何激素替代疗法,每周潮热次数≥14 次。排除标准:8 周内未使用中草药或其他影响结果的药物,无心血管、呼吸道及消化系统方面的严重疾患,无严重药物过敏史以及阴道出血等症状。受试者签署同意后,由研究人员进行检查及分发研究药物。临床研究开始后,受试者定期接受检查及评估,以及核实记录研究药物服用情况。

1.2 治疗方法 研究用药按照《药品生产质量管理规范》(GMP)标准生产,分成 3 个剂量包装,分别是:6 g、3 g 和 1.5 g。为达到双盲目的,3 个剂量的外包装相同。受试者按随机化原则分为 3 个剂量组,每日分别服用 3 种不同剂量的 DBT,为期 3 月。

1.3 观察指标 研究的主要目的是潮热发生的次数及潮热严重程度是否有改善;其次是生活质量评分以及心血管危险指数的变化。安全性结局指标包括受试者对药物的耐受性及有无不良反应。疗效评价指标包括 MENQOL、GCS 及自身评估等方法对更年期症状进行评估,包括潮热、夜汗、出汗的次数及严重程度,以及生活质量的变化。安全指标包括肝、肾功能检测,受试者在用药期间所发生的不良反应等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 14.0 进行统计分析,计量资料采用方差分析。组内比较用配对 *t* 检验,双侧 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 2006 年 6 月至 2007 年 8 月研究人员于香港威尔斯亲王医院妇产科共筛选更年期患者 71 例,其中 11 例不符合纳入排除标准,共有 60 例受试者进入试验。其中 8 例受试者由于外出旅行(1 例)、不愿服药(3 例)、脱落(2 例)、阴道流血(1 例)及胸痛(1 例)等原因中途退出,有 52 例受试者完成全部研究。治疗前 3 组患者的年龄、停经时间、体质量、血压、激素水平均无显著性差异($P>0.05$),3 组间具有可比性。见表 1。

表 1 3 组间治疗前基线数据比较($\bar{x}\pm s$, $n=20$)

项目	高剂量组	中剂量组	低剂量组
年龄(岁)			
现时年龄	52.6±3.1	51.8±3.5	51.5±3.5
停经年龄	50.0±3.3	47.9±5.8	49.0±4.1
停经期(月)	31.3±19.3	46.2±70.0	31.1±16.4
体质量指数	22.9±3.3	22.8±2.8	23.1±3.3
体质量(kg)	54.9±6.8	55.5±7.7	57.6±11.1
收缩压(mmHg)	123.2±21.6	115.1±16.3	113.5±15.2
舒张压(mmHg)	70.9±9.4	68.6±8.3	71.7±9.6
FSH(IU/L)	81.1±27.3	81.4±20.4	77.3±32.4
LH(IU/L)	38.9±8.7	39.1±11.6	38.4±12.6
E2(pmol/L)	55.2±26.4	58.0±33.0	108.8±268.5

2.2 受试者自身评估资料分析 自身评估资料显示,治疗 3 月后,3 个剂量组潮热次数均明显减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。高剂量和中剂量组夜汗症状治疗后及停药后 1 月较治疗前改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),组间化较无差异。见表 3。

表 2 3 组 DBT 治疗前后每天潮热次数的变化($\bar{x}\pm s$, 次, $n=20$)

组别	治疗前	治疗 1 月	治疗 2 月	治疗 3 月
高剂量组	4.63±2.25	3.44±1.97	2.89±1.81	2.78±1.84**
中剂量组	5.90±4.61	5.51±4.88	4.71±4.42	4.34±4.05*
低剂量组	4.51±2.21	4.07±2.34	3.55±2.53	3.03±2.11**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 3 3 组 DBT 治疗前后夜汗变化比较($\bar{x}\pm s$, 次, $n=20$)

组别	治疗前	治疗 1 月	治疗 2 月	治疗 3 月	停药后 1 月
高剂量组	1.22 ± 1.12	1.09 ± 1.39	1.09 ± 1.38	0.95 ± 1.21 **	1.05 ± 1.32 *
中剂量组	1.16 ± 1.46	0.91 ± 1.22	0.65 ± 0.95 **	0.55 ± 1.01 **	0.66 ± 1.05 **
低剂量组	0.52 ± 0.74	0.45 ± 0.92	0.49 ± 0.88	0.44 ± 0.80	0.48 ± 0.70

注:与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.3 MENQOL 结果分析 与治疗前比较, 3 组受试者治疗后血管舒缩症状都有不同程度改善 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 心理症状、生理症状以及性生活症状治疗改善未能达到统计学显著性水平。治疗 3 月后 3 组间心理症状和生理症状存在统计学差异 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 高剂量组心理症状和生理症状评分显著低于中、低剂量组, 结果见表 4。

表 4 3 组 DBT 治疗前后 MENQOL 得分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

项目	高剂量组	中剂量组	低剂量组
血管舒缩症状			
治疗前	3.23 ± 1.12	3.55 ± 1.46	2.95 ± 1.41
治疗 1 月	2.39 ± 1.24 **	3.07 ± 1.61	2.57 ± 1.49 *
治疗 3 月	2.10 ± 1.00 **	2.72 ± 1.59 *	2.80 ± 1.51
停药 1 月	2.12 ± 0.98 **	2.58 ± 1.88 *	2.70 ± 1.49 *
心理症状			
治疗前	2.08 ± 1.59	2.72 ± 1.64	1.87 ± 1.26
治疗 1 月	1.40 ± 1.41	2.34 ± 1.54	1.75 ± 1.07
治疗 3 月	1.42 ± 1.26	2.42 ± 1.16	1.71 ± 0.95 [△]
停药 1 月	1.41 ± 1.35	2.41 ± 1.62	1.53 ± 1.11
生理症状			
治疗前	2.34 ± 1.11	2.94 ± 1.16	2.08 ± 1.05
治疗 1 月	1.92 ± 1.65	2.44 ± 1.07	2.07 ± 1.11
治疗 3 月	1.40 ± 0.84	2.46 ± 1.10	2.10 ± 0.98 ^{△△}
停药 1 月	1.92 ± 1.95	2.57 ± 1.20	1.81 ± 0.98
性生活症状			
治疗前	3.32 ± 1.97	2.97 ± 1.98	2.40 ± 1.61
治疗 1 月	2.47 ± 2.18	3.42 ± 1.89	2.33 ± 1.56
治疗 3 月	2.21 ± 1.98	3.39 ± 1.77	2.44 ± 1.48
停药 1 月	2.44 ± 2.10	3.21 ± 1.77	2.16 ± 1.42

注:与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 3 组间比较, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$

2.4 GCS 结果分析 与治疗前比较, 焦虑症状群、抑郁症状群及躯体症状群在高剂量组均有明显改善。治疗后 3 月, 3 组间心理症状群、焦虑症状群、抑郁症状群及躯体症状群组间差异有显著性或接近显著性水平 (P 值分别为 0.014, 0.035, 0.002 及 0.066), 三剂量组的评分中, 高剂量组的分数降低最多, 即改善最明显。血管舒缩症状和性功能 3 组间无显著性差异。见

表 5。

表 5 3 组 DBT 治疗前后 GCS 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

项目	高剂量组	中剂量组	低剂量组
心理症状群			
治疗前	22.4 ± 6.6	25.4 ± 6.7	21.5 ± 6.7
治疗 1 月	18.8 ± 5.9	23.3 ± 7.0	21.5 ± 6.7
治疗 3 月	18.6 ± 5.2	24.6 ± 7.6	20.8 ± 4.2 [△]
停药 1 月	19.6 ± 5.4	23.9 ± 7.0	21.2 ± 4.7
焦虑症状群			
治疗前	12.1 ± 3.6	13.5 ± 3.8	12.1 ± 3.1
治疗 1 月	10.6 ± 3.5	13.0 ± 4.3	11.6 ± 4.1
治疗 3 月	10.6 ± 3.0	13.3 ± 4.0 *	11.1 ± 2.5 [△]
停药 1 月	11.0 ± 2.9	13.2 ± 3.9	13.4 ± 3.0
抑郁症状群			
治疗前	10.3 ± 3.5	12.0 ± 3.6	11.1 ± 3.0
治疗 1 月	8.2 ± 2.6	10.3 ± 3.3	9.9 ± 3.2
治疗 3 月	8.1 ± 2.4 *	11.3 ± 4.2	9.6 ± 2.0 [△]
停药 1 月	8.6 ± 2.8	10.8 ± 3.7	9.8 ± 2.5
躯体症状群			
治疗前	14.4 ± 3.8	15.7 ± 4.7	14.0 ± 3.5
治疗 1 月	12.0 ± 3.3	14.8 ± 4.5	13.3 ± 3.7
治疗 3 月	12.1 ± 3.0	15.2 ± 5.0	13.3 ± 3.3
停药 1 月	12.1 ± 2.7 *	15.6 ± 4.7 *	12.6 ± 3.2 [△]
血管舒缩症状群			
治疗前	5.8 ± 1.2	6.1 ± 1.5	5.3 ± 1.2
治疗 1 月	4.9 ± 1.2	5.6 ± 1.6	4.8 ± 1.7
治疗 3 月	4.6 ± 1.3	5.1 ± 1.7	4.9 ± 1.5
停药 1 月	4.6 ± 1.2	5.1 ± 2.0	5.1 ± 1.4
性功能			
治疗前	2.7 ± 1.1	2.3 ± 1.2	2.7 ± 1.0
治疗 1 月	2.4 ± 1.1	2.2 ± 1.2	2.1 ± 0.8
治疗 3 月	2.3 ± 0.9	2.4 ± 1.1	2.4 ± 0.8
停药 1 月	2.6 ± 1.1	2.0 ± 1.1	2.3 ± 0.7
总分			
治疗前	51.5 ± 10.9	56.0 ± 13.1	51.3 ± 10.3
治疗 1 月	43.9 ± 10.5	51.9 ± 12.9	47.7 ± 11.8
治疗 3 月	43.3 ± 9.2 *	53.4 ± 13.7	47.4 ± 8.9 [△]
停药 1 月	44.6 ± 9.0	52.5 ± 14.2	46.8 ± 9.2

注:与治疗前比较, * $P<0.05$; 3 组比较, [△] $P<0.05$

与治疗前比较,3 个剂量组治疗后潮热症状明显改善($P < 0.01$),治疗 3 月后高、中剂量组仍然有明显改善;而停药后低剂量组疗效减弱。治疗后第 4 个月(停药后 1 月)高剂量组潮热症状持续改善,与低剂量组比较有显著差异($P = 0.029$)(表 6)。

2.5 治疗安全 FSH、LH 和 E2 水平在治疗前后及 3

个剂量组之间均无明显改变。肝肾功能及胆固醇在治疗前后及 3 个剂量组之间均无明显改变。

临床研究期间共有 7 例受试者出现不良反应,高剂量组 2 例,包括喉咙痛、停经后出血;中剂量组 2 例,包括低血压、牙痛;低剂量组 3 例,包括胸痛、牙龈肿胀和失眠等。发生率 3 组间无明显差异($P > 0.05$)。

表 6 3 组治疗前后 GCS 潮热症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗 1 月	治疗 3 月	停药后 1 月
高剂量组	3.10 ± 0.55	2.68 ± 0.67**	2.47 ± 0.62**	2.44 ± 0.62 [△]
中剂量组	3.25 ± 0.64	2.95 ± 0.69**	2.79 ± 0.79**	2.75 ± 0.85
低剂量组	3.10 ± 0.55	2.72 ± 0.75**	2.76 ± 0.66	3.00 ± 0.79

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与低剂量比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

更年期为女性卵巢功能逐渐消退到完全消失的一个过渡时期,一般发生于 45~52 岁之间,部分妇女在此期间可出现一系列症状,包括植物神经功能失调、血管舒缩功能失调、泌尿生殖系统症状以及新陈代谢障碍等症状。现代医学认为卵巢功能的衰退雌激素减少是引起更年期各种症状的主要原因。雌激素替代治疗更年期综合征已被各国学者所肯定,但有诱发乳腺癌、静脉血栓、甚至子宫内膜癌等疾病的风险^[12]。当归补血汤是经典的传统古方,迄今已使用了 800 多年。传统中医认为,更年期综合征属肝肾阴虚,当归“其味甘而重,故专能补血;其气轻而辛,故又能行血”(《景岳全书·本草正》)是用于治疗妇科多种问题的中草药;黄芪具有补气升阳,益卫固表、利尿消肿、托毒生肌之功效。本研究从自身评价、GCS 及 MENQOL 三方面进行评价,结果显示高剂量组 6 g/d 在改善血管舒缩症状(潮热、夜汗)、更年期生存质量方面效果最好。自身评价结果表明,高剂量组改善严重潮热夜汗等症状最显著。丛晓银等^[13]研究围绝经期妇女情绪障碍对其社会功能的影响,认为围绝经期的情绪障碍可导致社会功能明显降低。本研究发现,用 DBT 治疗 3 月后,心理和生理症状都有明显改善。

中药的量效关系,尤其是在方剂复杂体系中显现的量效关系,是中医药现代化中需要深入研究的重要课题。本研究结果显示,与化学药相似,中药也存在剂量反应关系,剂量的大小对疗效同样有直接影响。本剂量递增临床研究结果证明,中药制剂有最佳疗效剂量,同时也显示疗效的产生需要一定的时间,为临床上疗程的设计提供可靠的依据。

从研究结果可见,当归补血汤对改善更年期常见的潮热、夜汗等血管舒缩症状有效,最有效的剂量为每天 6 g,服药 1 月即可观察到效果,3 月疗效达到高峰,停药 1 月仍可维持疗效。无明显药物相关不良反应。我们应用此方改善更年期综合征,不但证实其效果,而且得到合适的临床用药剂量及用药时间,为临床应用提供科学依据。

[参考文献]

- [1] 刘璠.骨质疏松性骨折的流行病学研究进展[J].实用老年医学,2010,24(5):356-359.
- [2] Morabia A, Costanza MC. Recent reversal of trends in hormone therapy use in a European population[J]. Menopause, 2006,13(1):111-115.
- [3] Kaufert P, Boggs PP, Ettinger B, et al. Women and menopause: beliefs, attitudes, and behaviors. The North American Menopause Society 1997 Menopause Survey[J]. Menopause, 1998,5(4):197-202.
- [4] Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group[J]. JAMA, 1998,280(7):605-613.
- [5] Rossouw JE1, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial [J]. JAMA, 2002, 288(3): 321-333.
- [6] Hagstad J, Janson PO. The epidemiology of climacteric symptoms [J]. Acta Obstet Gynecol, 1986, 65 (S134): 59-65.
- [7] The Menopause. Giovanni Maciocia. Obstetrics and Gynaecology, 2000, 10(1): 1-10.

- cology in Chinese Medicine [M]. New York: Churchill Livingstone, 1998: 741-762.
- [8] Chen J, Chen T. Chinese Medical Herbology and Pharmacology [M]. California: Art of Medicine Press, 2000: 918-924.
- [9] Chen J, Chen T. Chinese Medical Herbology and Pharmacology [M]. California: Art of Medicine Press, 2000: 847-852.
- [10] Haines CJ, Lam PM, Chung TK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of a Chinese herbal medicine preparation (Dang Gui Buxue Tang) on menopausal symptoms in Hong Kong Chinese women [J]. Climacteric, 2008, 11(3): 244-251.
- [11] Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties [J]. Maturitas, 1996, 24(3): 161-175.
- [12] Au GK. Evaluation of the benefits and risks of hormone replacement therapy [J]. Hong Kong Med J, 2000, 6(4): 381-389.
- [13] 丛晓银, 贺丹军, 杨宁波, 等. 围绝经期妇女情绪障碍对其社会功能的影响 [J]. 实用老年医学, 2011, 25(3): 227-235.

(收稿日期: 2013-08-09)

第十四届全国老年医学进展学术研讨会征文通知

《实用老年医学》编辑部将在江苏省常州市举办第十四届全国老年医学进展学术研讨会。现将会议征文有关事项通知如下。

一、会议时间 2014 年 7 月。

二、征文内容 1. 老年多器官疾病的研究; 2. 老年心血管病诊治进展; 3. 老年肺部感染的研究; 4. 老年外科围手术期处理; 5. 老年心理特点与心理卫生; 6. 老年人的合理用药; 7. 老年人特殊病例的诊疗报告、误诊误治分析; 8. 老年患者的康复及护理。

三、征文要求 凡是未在公开刊物发表的论文均可。要求: 具有先进性、实用性、科学性、逻辑性, 主题明确, 重点突出, 层次分明, 文字精炼, 数据可靠, 并按论文标准格式书写或打印, 另附 700 字摘要。

四、继续教育 会议期间安排专家作老年病诊治进展专题讲座, 无论文者也可参加继续教育。参加会议人员授予国家级继续医学教育 I 类学分 10 分。

五、征文时间及投稿地址 来稿(加盖公章)请寄江苏省南京市珞珈路 30 号《实用老年医学》编辑部收, 邮编: 210024; 或发电子邮件, Email: sylnyx@126.com, 请注明“会议征稿”。截稿日期: 2014 年 5 月 20 日。联系电话: 025-86632917。传真: 025-86632917。

《实用老年医学》编辑部