

更年舒治疗妇女更年期综合征的临床及实验研究

王大增 朱燕青 李燕萍 李 倩

内容提要 应用更年舒治疗更年期综合征 234 例。药物组有效率 85.8%，与空白对照组比较差异显著($P < 0.01$)。对部分患者作治疗前后血浆 ACTH，血清 TSH、 FT_3 、 FT_4 、FSH、LH、 E_2 、Te 与 β -EP 含量对比观察。结果：治疗后 ACTH、 FT_3 、 FT_4 含量明显下降($P < 0.05$)。动物实验示更年舒能明显降低去势大鼠下丘脑中 NE、DA、5-HT 含量及血清 FT_3 的含量。提示：本病发病机理在于患者神经内分泌系统整体性的失调，尤以下丘脑植物神经调节中枢功能紊乱为主。更年舒通过降低下丘脑中 NE 等神经递质含量，血浆 ACTH 含量，血清 FT_3 、 FT_4 的含量，起到多方面的整体性调整作用而获效。

关键词 更年期综合征 清心平肝法 更年舒 促肾上腺皮质激素 甲状腺素 性激素 下丘脑神经递质

Clinical and Experimental Studies on Treatment of Menopausal Syndrome with Geng Nian Shu
Wang Da-zeng, Zhu Yan-qing, Li Yan-ping, et al Long-Hua Hospital, Shanghai College of TCM
Shanghai (200032)

370 cases of menopausal syndrome (MS) patients with the Syndrome Differentiation of "Excessive Fire in the Heart and Liver" were studied and divided into 4 groups randomly, 3 of them were treated with Geng-Nian-Shu (GNS) of different forms administered double-blindly with placebo. The effective rates of 3 therapeutic groups were 80.3~91.3% and the placebo group 48.6%, the difference was statistically significant. FSH, LH, E_2 , Te, ACTH, corticosteroid, CA, TSH, FT_3 , FT_4 , and β -EP were assayed before and after treatment. The results were as follows: ACTH, FT_3 , FT_4 lowered after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.01$) respectively, CA and corticosteroid in urine and β -EP in plasma somewhat lowered ($P < 0.05$). Assays of the vegetative nerve balance factors (Y) showed that patients changed from the state of sympathetic hyperfunction to normal after treatment. No statistical difference of FSH, LH, E_2 , Te before and after treatment was observed. Animal experiment: mono-amino-neurotransmitter in hypothalamus, β -EP in pituitary gland and blood plasma, plasma ACTH, cAMP and serum TSH, FT_3 , FT_4 , FSH, E_2 , Te of normal and ovariectomized white rats were studied, and the effect of GNS on these parameters were observed. In ovariectomized white rats: (1) The amount of NE in the hypothalamus increased, and NE, 5-HT, DA, plasma cAMP, ACTH, serum FT_3 , β -EP in pituitary gland markedly lowered in the treatment group. The differences were statistically significant ($P < 0.05 \sim 0.001$). (2) Serum TSH increased with no statistical difference, it was not lowered in the treatment group. (3) No significant difference for FT_4 , plasma β -EP was observed. (4) Serum FSH was markedly increased, and no change after treatment; no statistical difference of LH, E_2 , Te, and no significant change after treatment. The above results showed that the mechanism of pathogenesis of the MS was on the basis of decreased sexual hormone, elevated sexual stimulating hormone, dysfunction of neuroendocrine system, especially that of the hypothalamic regulating center of vegetative nerve. The therapeutic effect of the GNS is possibly through its regulatory function on the above-mentioned various organs as shown in the lowering of the amount of NE of the hypothalamus, pituitary ACTH, TSH, serum FT_3 , FT_4 and plasma cAMP.

Key words menopausal syndrome, Excessive Fire in the Heart and Liver, Geng-Nian-Shu, adrenocorticotrophic hormone, thyroid hormone, sexual hormones, hypothalamic neurotransmitter

中医治疗更年期综合征一般以《内经》“七七肾气衰”为依据,采用补肾法。但肾气衰在更年期妇女属生理现象,每一妇女都要经历。根据本病主症轰热汗出,心烦易怒等症,辨证为心肝火旺。我们采用养心阴、清心火、养血敛阴、平肝安神治则(简称清心平肝法),并以它的代表方“更年舒”进行治疗,取得了较好效果。本研究从临床和实验两方面探讨了性腺、甲状腺、肾上腺以及垂体、下丘脑神经递质在本病发病中的作用机理,观察了更年舒治疗本病的临床疗效与作用机理。

临 床 研 究

1 临床资料

1.1 一般资料 辨证属心肝火旺的更年期综合征患者共 234 例,其中年龄最小者 38 岁(手术切除卵巢后),最大 65 岁。已绝经者占 62.43%,未绝经者(月经已紊乱)占 37.57%。临床表现:轰热汗出 100%,心烦易怒 90%,失眠 56%,心慌心悸 44.6%。

1.2 诊断依据 (1)40 岁以后或手术切除卵巢后。(2)月经紊乱或已绝经。(3)主症轰热汗出,次症心烦易怒、失眠、心悸。脉细数,舌红苔少。以上 1、2 项与 3 项的主症为必备条件。

1.3 实验室检测 (1)血清 FSH、LH、 E_2 、Te、血浆 ACTH,血清 TSH、 FT_3 、 FT_4 测定均采用放免法,天津 DPC 公司药箱。(2)血浆 β -EP 测定:放免法,采用第二军医大学药箱。(3)取血时间:初诊后次日与疗程结束后两日内的上午 8~9 时空腹取血。

2 治疗方法

2.1 更年舒方组成 黄连 3g 麦冬 9g 白芍 9g 枣仁 9g 等为 1 日量。

2.2 分组与服药方法 共分 4 组:(1)汤药组 46 例,每日 1 剂,煎服 2 次。(2)糖浆组 90 例,每日 2 次,每次 35 ml 冲服(1 剂量)。(3)药片组 98 例,随机分为 1 号片组(治疗组)61 例,每日 3 次,每次 6 片(含 1 剂量)。2 号片组(对照组)37 例,每日 3 次,每次 6 片(含

淀粉)。各组均连服 30 日为 1 个疗程。

3 结果

3.1 临床结果

3.1.1 疗效评定标准 (1)显效:主症轰热汗出消除或基本不发作;其他症状:心烦易怒、失眠、心悸有 1~2 项改善。(2)有效:主症轰热、汗出发作次数减少 1/3~2/3,伴其他症状 1~2 项改善。(3)无效:服药 1 个疗程以上各症均无改善。

3.1.2 共随访到治疗满 1 个疗程以上者 234 例,平均为 1.5 个疗程,结果见表 1。药物组总有效率 85.8%,与 2 号片对照组 48.6%比较有显著差异($P < 0.01$)。

表 1 各组疗效比较 (例(%))

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
汤药	46	20(43.5)	22(47.8)	4(8.7)	42(91.3)*
糖浆	90	9(10.0)	69(52.2)	12(13.3)	78(86.7)*
1 号片	61	20(32.8)	29(47.5)	12(19.7)	49(80.3)*
2 号片	37	7(18.9)	11(29.7)	19(51.4)	18(48.6)
	234	56	131	47	187(79.9)

注:汤药、糖浆、1 号片组间无显著差异($P > 0.05$);与 2 号片组比较, * $P < 0.01$

3.2 实验室结果

3.2.1 治疗前后血浆 ACTH 含量比较 治疗前/治疗后: $68.11 \pm 50.63 / 28.40 \pm 25.44$ pg/ml($\bar{x} \pm S$), $P < 0.05$, 治疗后患者血浆 ACTH 含量下降明显。

3.2.2 治疗前后血清 TSH、 FT_3 、 FT_4 含量比较 结果见表 2。治疗后患者血清 FT_3 、 FT_4 含量下降明显, $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前后 FT_3 、 FT_4 、TSH 含量比较 ($\bar{x} \pm S$)

	FT_3 (pg/ml)	FT_4 (ng/dl)	TSH (μ IU/ml)
疗前	5.30 ± 1.16	1.81 ± 0.50	2.51 ± 0.65
疗后	$4.21 \pm 0.73^*$	$1.39 \pm 0.31^*$	2.29 ± 1.07

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

3.2.3 治疗前后血浆 β -EP 含量比较 治疗前/治疗后: $228.23 \pm 76.81 / 241.80 \pm 76.45$ pg/ml($\bar{x} \pm S$), $P > 0.05$, 治疗前后

无明显差异。

3.2.4 患者治疗前后血清 FSH、LH、E₂、Te 含量比较 治疗前后各项均无明显差异, $P > 0.05$, 见表 3。

表 3 治疗前后 FSH、LH、E₂、Te 含量比较 ($\bar{x} \pm S$)

	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E ₂ (pg/ml)	Te (ng/dl)
疗前	68.13 ±27.34	61.03 ±22.56	34.08 ±39.98	29.89 ±26.61
疗后	66.36 ±21.28	55.92 ±18.68	32.07 ±20.26	31.73 ±20.12

实验研究

1 材料与方法

1.1 材料 SD 生育龄未孕雌性大白鼠, 购自中国科学院上海分院动物饲养场, 体重 200~210 g。

1.2 模型建立 用 1% 的硫酸妥钠腹腔注射, 麻醉后切除两侧卵巢, 术后 3 天开始阴道涂片, 连续 5 天, 以证明去势彻底。

1.3 分组与处理 60 只大鼠随机分为 3 组, 每组 20 只。其中去势对照(I)组与正常对照(II)组采用普通饲料饼, 去势服药(III)组采用更年舒药饼。

1.4 给药方法与剂量 更年舒药饼(方药组成同临床用药)由更年舒方浓煎取汁拌入饲料粉制成饼烘干备用。于手术去势后 1 周起以药饼替代普通饲料 1 个月。每日每只大鼠喂饲药饼约 20 g, 含生药量 8.84 g, 以每日每公斤体重计算为成人量的 34 倍。

1.5 观察指标及测定方法

1.5.1 下丘脑单胺类神经递质去甲肾上腺素(NE), 多巴胺(DA), 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA), 5-羟色胺(5-HT), 含量测定采用高效液相离子对色谱——电化学检测^①。仪器: B 10-RAD model 402 系列及 B 10-RAD model 1340 系列。下丘脑分离及样本制备略。

1.5.2 血浆 ACTH 含量测定 采用放免法。药箱由上海市瑞金医院内分泌研究所制

备。

1.5.3 血清 TSH、FT₃、FT₄ 含量测定 采用放免法。药箱同上。

1.5.4 血清 FSH、LH、E₂、Te 含量测定 采用放免法, 药箱同上(注: 以上检测箱均为测定人体标本标准)。

1.5.5 血浆 β -EP、垂体 β -EP 含量测定 采用放免法。药箱由第二军医大学同位素室制备。

1.5.6 标本采取时间 均在治疗满 1 个月后的第 7 天。

2 结果

2.1 下丘脑单胺类神经递质含量的变化 见表 4。去势后大鼠下丘脑中 NE 含量明显高于正常组($P < 0.05$), 与文献报道一致^①。更年舒能明显降低去势大鼠下丘脑中 NE 含量($P < 0.01$)。更年舒能明显降低去势大鼠下丘脑中 DA 及 5-HT 的含量, P 值分别 < 0.01 、 < 0.05 。

2.2 大鼠血浆 ACTH 含量比较 I 组(8 只)为 669.03 ± 449.30 pg/ml, II 组(9 只)为 349.62 ± 247.02 pg/ml, III 组(9 只)为 374.75 ± 250.10 pg/ml。I、III 组与 II 组(正常对照组)比较, P 均 > 0.05 。

表 4 下丘脑中 NE、DA、5-HT、5-HIAA 含量比较 (ng/mg 组织, $\bar{x} \pm S$)

组别	NE	DA	5-HT	5 HIAA
I	0.46 ± 0.13	0.21 ± 0.12	0.42 ± 0.37	0.85 ± 0.33
II	$0.36 \pm 0.14^*$	0.18 ± 0.11	$0.09 \pm 0.14^*$	0.83 ± 0.53
III	$0.14 \pm 0.07^{**}$	$0.09 \pm 0.06^{**}$	0.01 ± 0.00	0.68 ± 0.18

注: 与 I 组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$

2.3 大鼠血清 TSH、FT₃、FT₄ 含量的变化 见表 5。(1)去势后大鼠血清 TSH 有所升高, 但没有显著性差异, 与正常组比, $P > 0.05$ 。更年舒对去势大鼠血清 TSH 含量无明显降低作用, $P > 0.05$ 。(2)去势后大鼠血清 FT₃ 含量较正常组大鼠明显升高, $P < 0.001$ 。更年舒能非常有效地降低去势大鼠血清 FT₃ 含量, 与去势对照组比差异显著, $P < 0.001$ 。(3)去势大鼠 FT₄ 含量与正常组

此无显著性差异($P>0.05$)。更年舒对去势大鼠血清 FT_4 含量没有明显影响($P>0.05$)。

表5 大鼠血清 TSH、 FT_3 、 FT_4 含量变化 ($\bar{x} \pm S$)

组别	n	TSH (mIU/ml)	FT_3 (ng/dl)	FT_4 (μ g/dl)
I	10	2.55 $\pm$ 3.12	63.28 $\pm$ 13.88	3.58 $\pm$ 0.62
II	10	1.01 $\pm$ 0.81	36.12 $\pm$ 11.59	3.83 $\pm$ 1.37
III	10	2.40 $\pm$ 3.06	33.49 $\pm$ 14.14	4.42 $\pm$ 1.09

2.4 大鼠垂体 β -EP 含量变化 见表6。去势大鼠垂体 β -EP 含量较正常鼠明显升高($P<0.05$)，更年舒能使去势大鼠垂体 β -EP 含量降低。与正常组比较无明显差异。

表6 大鼠垂体与血浆 β -EP 含量比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	垂体 β -EP (ng/mg 组织)	血浆 β -EP (pg/ml)
I	77.42 $\pm$ 50.78*	245.13 $\pm$ 107.36
II	50.64 $\pm$ 18.86	296.32 $\pm$ 44.08
III	58.99 $\pm$ 18.47	250.81 $\pm$ 83.85

注：与正常对照(II)组比较，* $P<0.05$ ，下表同

2.5 血清性激素含量变化 见表7。去势大鼠血清 FSH 含量较正常组明显升高($P<0.05$)，但 LH、 E_2 、Te 含量与正常组比无明显差异($P>0.05$)。更年舒不能降低去势大鼠血清 FSH 含量，对 LH、 E_2 、Te 含量亦无明显影响。

表7 各组血清性激素含量比较 (n=10, $\bar{x} \pm S$)

组别	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E_2 (pg/ml)	Te (ng/dl)
I	1.80 $\pm$ 0.26*	5.08 $\pm$ 3.36	18.67 $\pm$ 3.23	22.20 $\pm$ 6.45
II	1.45 $\pm$ 0.22	5.25 $\pm$ 2.63	18.78 $\pm$ 3.38	24.57 $\pm$ 11.16
III	1.94 $\pm$ 0.28	6.14 $\pm$ 1.95	19.29 $\pm$ 2.78	26.23 $\pm$ 4.78

讨 论

更年期综合征的发生，目前主要认为是由于卵巢功能衰退，性激素分泌减少，促性腺激

素升高^(2,3)从而引起植物神经功能紊乱所致。但更年期阶段的妇女并非人人发病，故性激素减少虽是其生理基础，但发病的主要机理还在于植物神经功能的紊乱。我们临床实验研究发现：患者血浆中 ACTH、 FT_3 、 FT_4 含量均升高，而治疗后其含量明显降低。提示下丘脑—垂体—卵巢、下丘脑—垂体—肾上腺、下丘脑—垂体—甲状腺这三轴之间关系密切，互相影响，更年期综合征的发病是患者神经内分泌系统整体性的失调。动物实验结果表明：大鼠去势后下丘脑中 NE、DA、5-HT 均明显升高，而更年舒能明显地降低它们的含量。由此推测更年舒方能改善轰热汗出、心烦易怒等症的机理可能是通过降低下丘脑中单胺类神经递质的含量，抑制其增强的神经传导活动，使垂体—肾上腺，垂体—甲状腺轴功能处于稳态，从而对植物神经功能起到整体性的调节作用，这也体现了中医治病整体性。

本组动物实验结果发现去势大鼠垂体 β -EP 含量高于正常大鼠，而更年舒能降低其含量，但去势大鼠血浆 β -EP 含量与正常鼠无明显差异，患者治疗前后血浆 β -EP 含量亦无明显差异。故就目前这些研究资料尚难判断分析 β -EP 在更年期综合征发病中的意义，有待进一步研究。

参 考 文 献

1. DT 克里格·JC 休斯(美). 神经内分泌学. 北京: 人民卫生出版社, 1986:5.
2. 吴坚平(摘). 雌三醇用于绝经后的处理. 国外医学·妇产科分册 1979; (2): 92.
3. 巫协宁, 等. 中国 H_3 与六味地黄丸治疗更年期综合征的疗效比较. 中西医结合杂志 1986; (6): 336.

(收稿: 1993-04-26 修回: 1994-02-27)