



## 补肾中药与中医情志疗法治疗绝经综合症的随机对照试验

绝经综合征为典型的心身疾病,我们采用补肾中药辨证治疗的同时,加用中医情志疗法[1]进行心身同治,取得了肯定的临床效果。为探讨补肾中药加中医情志疗法治疗绝经期综合征的治疗作用,本研究采用2×2析因设计的随机对照试验,并以改良的更年期症状评分指数Kuppermann Index (KI) [2]和中医证候量表[3]等指标进行客观评价。

### 1 材料和方法

#### 1.1 临床资料

本研究采用2×2析因设计的多中心随机对照试验。参加研究单位有北京、广州、上海、天津、湖北、成都等城市的7家三甲医院参与试验,病人来源于各医院门诊专科病人。分组方法:采用分层随机化方法,以中心(医院)为分层因素,层内以区组随机化方法分为4组:A组(中药治疗组);B组(中药加中医情志治疗组);C组(中医情志治疗组);D组(安慰剂组)。整个操作过程由广州中医药大学DME中心负责。研究实施时间从2002年11月~2003年12月,共纳入患者424例,均为女性。病程、年龄、距离末次月经时间、受教育程度、职业、婚姻状况、吸烟饮酒状况、初潮平均年龄、孕产次、避孕方式、体重指数、曾用治疗手段和目前患病情况等基线资料4组相似,具有可比性( $P>0.05$ )。中药治疗根据辨证分别给予更年宁心胶囊和补肾口服液,中医情志治疗按照操作规范进行。以上病例均符合诊断标准[4]。中医证候分类标准参照文献[3],排除:(1)双侧卵巢切除或患有卵巢器质性病变者;(2)疑有或患有生殖器官和乳腺恶性肿瘤患者;(3)阴道不规则流血未治愈者;(4)近3个月内使用过性激素药物,或参加其他临床试验的患者;(5)合并心、脑、肝、肾及造血系统等严重疾患,精神病及过敏体质者。

#### 1.2 治疗方法

更年宁心胶囊:贵州新天药业有限公司,批号020401,主要成分:熟地、茯苓、黄连、阿胶等。补肾口服液:广东省中医院中药制剂室,批号020405,主要成分:熟地、女贞子、仙灵脾等。A组肾阴虚型:更年宁心胶囊,每次4粒,每天3次,饭后温开水送服;肾阳亏虚型:补肾(益骨)口服液,每次1支,每天2次,饭后温开水送服。B组肾阴虚证候:同中药治疗组中肾阴虚证候用药,同时给予中医情志疗法;肾阳亏虚证候:同中药治疗组中肾阳亏虚证候用药,同时给予中医情志疗法。C组给予情志疗法的同时,按中医辨证分型分别给予相应安慰剂,安慰剂在外观、形状、颜色、外包装等与其试验药物尽量一致。D组按以上中医证候辨证分别给予更年宁心胶囊安慰剂和补肾(益骨)口服液安慰剂,安慰剂在外观、形状、颜色、外包装等方面与其模拟的试验药物尽量一致。

#### 1.3 观察方法

所有患者于治疗前、治疗后均接受目前国际通用的改良KI和中医证候量表评分[3],根据评分结果进行相关统计,判定疗效。中医证候量表和KI评分方法:症状记分=症状指数×症状评级程度。总记分是所有症状记分的总和。采用二次录入法将临床资料录入计算机,应用EpiData 3.0 数据库软件进行数据管理,由统计

分析人员在未知分组内容的情况下，应用SPSS 11.0统计软件独立进行临床疗效和安全性数据的统计分析。主要效应指标的统计分析用点估计外，还报告区间估计结果。根据分析目的分别采用单因素方差分析、协方差分析、Fisher精确概率检验(Fisher’s exact test)等方法。

安全性指标检测：治疗前后检测血、尿、大便常规、心(心电图)、肝功能(ALT)、肾功能(Cr、BUN)；妇科检查；妇科B超、乳腺B超。安全性评价中，按不同实验室检查项目、组别、检查时点报告所有在基线状态时不存在或已存在但试验过程中加重的实验室检查的改变。

2 结果

2.1 疗效分析

2.1.1 KI量表总分的组间比较 KI量表总分治疗前与8周末的差值采用单因素方差分析，结果提示四组组间比较差异有显著性意义(表1)。

表 1 KI 量表总分治疗前后差值的组间比较( $\bar{x}\pm s$ )				
组别	例数	治疗前与 4 周差值	治疗前与 8 周差值	治疗前与 12 周差值
A组	111	7.27±7.63	11.6±7.96*	13.1±8.22
B组	105	8.83±7.91	12.7±8.04*	15.5±8.11*
C组	104	7.62±7.48	11.3±7.89	14.4±9.27*
D组	104	5.96±7.52	9.21±8.51	12.1±8.97
F		2.51	3.42	3.16
P		0.061	0.020	0.02

与安慰剂组比较,\*P<0.05

2.1.2 中医证候量表总分的组间比较(表2) 采用单因素方差分析，中医证候量表总分治疗前与治疗第4周末的差值，结果提示4组组间比较差异有显著性意义，其中组间两两比较，B组与D组差异有显著性意义。治疗第8和12周末D组与其余3组比较差异有显著性意义。

表 2 中医证候量表总分治疗前后差值的组间比较( $\bar{x}\pm s$ )				
组别	例数	治疗前与 4 周差值	治疗前与 8 周差值	治疗前与 12 周差值
A组	111	9.27±8.20	15.7±8.58*	18.6±10.1*
B组	105	11.2±8.72*	16.5±9.50*	19.9±9.52*
C组	104	10.0±8.74	14.6±9.51*	18.4±11.3*
D组	104	7.67±8.67	11.7±9.68	14.9±10.3
F		3.03	5.29	4.49
P		0.03	0.001	0.004

与安慰剂组比较,\*P<0.05

2.2 中医证候量表和KI评分治疗前后差值的协方差分析

本研究主要采用2×2析因设计，我们需要比较检验两个治疗因素(中药治疗、情志治疗)各水平之间的差异有无统计意义。由于本研究在全国多中心开展，不同分中心可能存在不同的疗效，从而对整体疗效有一定的影响，故我们将分中心水平以及其他可能影响疗效的因素如病程、体重指数、入组时的性激素水平作为协变量，进行了协方差分析，结果显示疗效与治疗因素(中药治疗、情志治疗)以及各中心水平有关，与其他纳入者的一般情况无关。

2.2.1 KI评分治疗前后差值的协方差分析 初诊与12周KI记分的差值的析因方差分析显示，情志治疗、中心效应、情志治疗与中心效应的交互作用均有显著性意义。情志治疗的效应在综合考虑中心效应、情志治疗与中心效应的交互作用后，仍有显著性意义。中药治疗和中医情志治疗不存在交互作用。

2.2.2 中医证候量表评分治疗前后差值的协方差分析

初诊与12周中医证候记分的差值的析因方差分析显示,中心效应、情志治疗、中药治疗、情志治疗与中心效应的交互作用均有显著性意义。中药治疗 and 情志治疗的效应在综合考虑中心效应、情志治疗与中心效应的交互作用后,仍有显著性意义。中药治疗和中医情志治疗不存在交互作用。

### 2.3 安全性评价

2.3.1 实验室检测结果异常变化 安全性检测结果表明,治疗后ALT: C组2例轻度升高, D组2例轻度升高; BUN: B、C、D组各降低1例, 各组异常变化例数无显著性差异, 未发现各组治疗出现检测结果的异常变化的危险性高于安慰剂。此外血常规、尿常规、便常规, 心电图、乳腺和绝经后子宫内膜等指标未见异常。

2.3.2 不良事件/不良反应情况 共发生不良事件10例, 分别为A组3例、B组4例以及D组2例。上述不良事件部分病人通过短时间内暂停服药或配合短期其他药物对症处理后, 病人症状消失或改善, 继续配合治疗方案。

## 3 讨论

### 3.1 治疗方案的有效性分析

绝经综合征是典型的心身疾病, 主要临床表现有血管舒缩功能紊乱、精神神经系统症状、骨骼运动系统症状、泌尿生殖系统症状, 可概括为躯体症状和心理症状两大症状群, 两组症状相互影响[5]。雌激素减少是发生绝经期各系统症状的生理基础, 社会环境因素、性格、心理因素是导致机体各种障碍和不适的重要原因之一。梁秀卿[6]对更年期妇女进行调查, 说明更年期综合征(绝经综合征)患者存在明显的心理问题。患者的个性特征、情绪不稳定特征、生活事件与绝经综合征心理症状密切相关[7][8]。目前有关绝经综合征心理症状发生机理尚未完全明确, 有研究提示更年期情感障碍的去甲肾上腺素系统功能变化与内源性抑郁症性一致; E2降低对更年期情感障碍的发病似乎不起直接作用[9]。说明单纯激素补充应该不能解决所有心理问题。

大量临床实践表明在补肾滋肾的基础上, 再从肝、脾、心论治, 具有较好疗效。中医认为人的脏腑生理和心理状态两者密切相关, 中医“五神脏”学说提出情志产生于特定的脏腑, 脏腑之气是七情(喜、怒、悲、思、忧、恐、惊)的物质基础, 当人的五脏发生虚实盛衰变化时, 会直接影响到人的情志活动, 过度的情绪改变可使机体发生相应的病理变化, 影响健康。本研究在中医“形神合一”、“心身同治”整体观的理论指导下, 针对绝经综合征患者心身同病、易怒、易忧的临床特征, 在辨证使用中药治疗的同时, 结合中医《内经》“以情胜情”(悲胜怒, 喜胜忧)的中医情志疗法进行心身同治。

为了进一步说明中药加情志治疗在同一治疗方案中的作用影响方式, 我们在运用中医证候量表和KI进行协因方差分析。KI量表总分结果显示: 情志治疗有显著性意义。中医证候量表结果显示: 中药治疗和情志治疗有显著性意义; 中药治疗及情志治疗的交互作用无显著性意义, 说明两种治疗措施在治疗过程中均发挥了各自的作用。考虑中药与情志治疗可能具有不同的治疗侧面, 中药可能偏于缓解躯体症状为主, 而中医情志治疗可能偏于对心理症状的缓解为主。以上分析说明在中医辨证的基础上, 中药治疗和情志治疗对绝经综合征治疗作用既相互关联又各有侧重, 而两者的结合明显加强疗效, 可获得更佳的治疗效果。中药加情志治疗是治疗途径合理, 高效、安全的中医药优化治疗方案。

但在协方差分析中我们发现本研究存在中心效应, 并且中心与情志治疗存在交互作用, 说明可能由于地域人文差异, 或者实施者在运用新疗法的经验不同等原因, 造成了各中心情志治疗的不均衡性。但情志治疗的效应在综合考虑中心效应、情志治疗与中心效应的交互作用后, 仍有显著性意义。提示虽然中医情志疗法继承古代中医治疗之精华, 在目前临床运用中又具有独特的创新性, 有着较好的临床疗效。

### 3.2 安全性分析

本研究安全性检测结果显示, 中药和情志治疗疗效显著, 整个研究过程不良反应轻。由此可显示中医药治疗绝经综合征取得临床疗效的同时, 所带来的不良反应少、轻, 有利于中医药的推广运用, 研究的中医药临床使用安全可靠。HT能有效缓解和预防绝经期一系列症状、体征, 改善绝经过渡期及绝经期妇女的健康状况和生活质量[10], 其不利影响主要为增加乳腺癌、中风、肺栓塞、血栓性疾病的风险[11]。如短期使用中的不良反应阴道不规则出血, 作为子宫内膜安全性的预警信号可以影响患者的依从性, 另外体重

增加和乳房胀痛等亦很大程度的限制了它的使用。本研究表明中药治疗和中医情志疗法与HT比较，前者显示出较好的优势。

(责任编辑：吴锦雅)

参考文献：

[1]王有广，赵 涛，宋吉义. 辨机论治七情病[J]. 中华综合临床医学杂志(北京)，2005，7(2)：87-9.

[2]曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京：人民卫生出版社，1999.

[3]国家卫生部. 中华人民共和国中医药行业标准-绝经前后诸症(更年期综合征)[M]. 北京：人民卫生出版社，1995.

[4]国家卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，1997.

[5]郑 锦. 女性更年期综合征心理干预治疗的概况[J]. 中原医刊，2005，32(9)：33-4.

[6]梁秀卿，周雪娟. 更年期综合征妇女心理健康影响因素[J]. 中国现代实用医学杂志，2004，3(3)：18-9.

[7]赵更力，王临红. 华北城乡围绝经妇女更年期保健知识、态度和行为的调查[J]. 中国健康教育，2002，1(1)：1-4.

[8]陈 瑶，陆 虹，白文佩. 更年期妇女生理心理健康状况探讨[J]. 护士进修杂志，2003，18(1)：15-8.

[9]董 莉，孟 炜，陆建英，等. 更欣方对更年期情感障碍的神经-内分泌网络的影响:附30例临床资料[J]. 江苏中医药，2004，25(8)：12-4.

[10]后山尚久，庄祥云. HRT对更年期障碍的临床意义--有效性与安全性[J]. 医学介绍，2004，25(5)：199-201.

[11]Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigation. Risks and benefits of estrongen plus from the women’s health initiative randomized controlled[J]. JAMA，2002，288(3)：321-3.