

绝经妇女激素替代治疗的困境 与中医药治疗更年期综合征的前景

陈名道, 杨 颖

(上海市内分泌研究所, 上海第二医科大学附属瑞金医院内分泌代谢科, 上海 200025)

[摘要] 随着妇女平均寿命的延长, 绝经后的问题日益受到全社会的广泛关注, 旨在改善妇女生活质量的激素替代治疗 (HRT) 所引发的问题也不断涌现。2002 年 7 月, 美国国立卫生研究院心脏、肺和血液研究所宣布, 妇女健康初始行动 (WHI) 在健康绝经后妇女中使用雌激素加孕激素的临床试验由于乳腺癌发病相对风险增加 26%, 且并无总体益处予以提前终止。在上述对 HRT 弊端新认识的背景下, 中医中药面临着前所未有的走向世界的新契机。大量临床和实验研究证明, 中医中药对更年期综合征引起的各种症状有较好的治疗效果, 而且副作用少, 因此中医辨证治疗有望替代或补充雌激素疗法对更年期综合征的治疗作用, 最大限度地减少完全用雌激素替代治疗所引起的副作用。

[关键词] 雌激素; 孕激素; 激素替代治疗; 更年期综合征; 中医药治疗

[中图分类号] R271.116 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2003)01-0009-03

Puzzle of hormone replacement therapy and prospect of the role of traditional Chinese medicine in treating postmenopausal syndrome

CHEN Ming-Dao, YANG Ying

(Shanghai Institute of Endocrinology, Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China)

[ABSTRACT] In July 2002, the Women's Health Initiative (WHI) clinical trial, designed to clarify the risks and benefits of combination hormone replacement therapy (HRT) to the postmenopausal women declared that interim safety review after an average follow-up of 5.2 years found that a combination of estrogen and progestin frequently prescribed to postmenopausal women in USA increased the risk of invasive breast cancer, heart disease, stroke, and pulmonary embolism while reduced bone fractures and colorectal cancer. The overall risks of HRT outweigh the benefits, which provides an opportunity for traditional Chinese medicine (TCM) going abroad. A variety of clinical and experimental evidences have showed that TCM exerts quite satisfactory effect on relieving postmenopausal symptoms with little adverse effect, hence a potential role to replace or to improve HRT or to reduce the side effect induced by HRT.

[KEY WORDS] estrogen; progestin; hormone replacement therapy (HRT); menopause syndrome; therapeutics, TCM

[J Chin Integr Med, 2003, 1(1):9-11]

1 绝经妇女用激素替代治疗的观点发生根本变化

随着妇女平均寿命的延长, 绝经后的问题日益受到全社会的广泛关注, 旨在改善绝经妇女生活质量的激素替代治疗 (HRT) 所引发的问题也不断涌现。HRT 专指性激素补充治疗, 其核心是补充雌激素 (ERT), 要求达到育龄妇女早卵泡期水平。为保护子宫内膜, 在有完整子宫的妇女需配伍孕激素。在少数情况下可同时补充雄激素。HRT 的临床应用已有 30 余年的历史, 对其受益与风险比的认识一直经历着不断深入、更新的过程, HRT 对绝经后妇女的生活质量究竟是否有总体益处已成为目前关注的焦点。2002 年 7 月 9 日, 美国国立卫生研究院

(NIH) 心脏、肺和血液研究所宣布, 妇女健康初始行动 (WHI) 在健康绝经后妇女中使用雌激素加孕激素的临床试验由于乳腺癌发病相对风险增加 26%, 且并无总体益处予以提前终止。这是一项按循证医学进行的重要研究结果, 已成为 2002 年国际上医药界重大事件之一, 将对今后绝经后妇女 HRT 产生重大影响^[1]。

据总体评估, 1 万名妇女雌激素加孕激素连续用 1 年, 冠心病事件、浸润性乳腺癌、脑卒中和肺栓塞分别增加 7、8、8 和 8 例, 结肠直肠癌和髌骨骨折

分别减少 6 和 5 例。然而,考虑到试验 5 年期间的
所有事件,激素治疗组事件的发生率增加 1%,并随
着时间推移而增加^[2],HRT 总体益处已不复存在。

HRT 从总体上来说弊大于利,长期应用或用于
预防疾病的观点已基本被摒弃。WHI 试验结果
公布后,世界著名医学专家纷纷发表意见。WHI
的执行主任 Rossouw 博士建议,正在服用雌激素加
孕激素的妇女应该与其医师认真商量,是否她们应
该继续服用。要是短期用于缓解症状,继续应用还
是允许的;长期应用或用于预防疾病必须重新评估,
进行个体化利弊分析。他还强调所有用 HRT 的妇
女必须按时接受必要的检查和规范的随诊监测,酌
情作必要的调整,以求最大程度地受益,避免不良反
应^[3]。

2 中医药治疗更年期综合征的研究已取得可喜成 效

在上述对 HRT 弊端新认识的背景下,中医中
药面临着前所未有的走向世界的新契机。更年期综
合征是由于卵巢功能衰退,体内雌激素水平降低所
导致的包括植物神经失调和精神神经症状等在内的一
组症候群。中医称之为“绝经前后诸症”,根据辨
证分型,主要有肾精亏虚、相火偏盛,水不涵木、肝失
疏泄,心肾不交、心火上炎等证型。大量临床和实验
研究证明,中医对更年期综合征引起的各种症状有
较好的治疗效果,而且副作用少,因此中药有望替代
或补充 HRT 对更年期综合征的治疗作用,最大限
度地减少完全用 HRT 所引起的副作用。

根据现有资料分析,中药治疗更年期综合征的
机理可能有:(1)对下丘脑-垂体-卵巢轴(HPG 轴)
的调节作用。直接升高血浆 E₂ 含量,增加中枢及外
周雌激素受体水平,降低睾酮水平;反馈抑制垂体
LH 和 FSH 的分泌;调节下丘脑促性腺激素释放激
素(GnRH)神经元等多种神经核团的功能,部分纠
正更年期的内分泌紊乱。(2)对中枢神经递质的作
用。促进下丘脑-内啡肽的合成和分泌;降低下丘
脑去甲肾上腺素和多巴胺含量;升高实验大鼠中脑
中缝背核内 5-HT 水平。(3)对免疫系统的影响。
刺激活化的 T 细胞分泌 IL-2,促进细胞免疫。(4)
改善因雌激素水平下降而引起的骨质疏松^[4~6]。

中医认为肾主生殖。女子七七之年,肾气渐衰,
天癸将绝,冲任二脉虚衰,月经渐少而绝经,似涉及
HPG 轴的功能,而作为 HPG 轴的始动环节,GnRH
神经元的衰老在肾虚证发生机理中无疑起着十分关
键的作用。但由于 GnRH 神经元在人和哺乳动物

脑内数量很少,只有 1 000~3 000 个,且弥散地分布
于嗅区、隔区、视前区和下丘脑等区,想深入研究其
作用具有一定困难。GT1 细胞株具有高度分化的
GnRH 细胞的特征,是研究 GnRH 神经元进而研究
HPG 轴调控机制的理想细胞模型。二仙汤是已故
名医张伯讷教授 20 世纪 50 年代针对更年期综合
征、更年期高血压患者多见肾精不足、相火偏旺的病
机而组成的经验方,几十年来在临床上得到广泛应
用,成为公认的治疗更年期综合征的代表方之一,被
载入全国中医院校统编教材《中医方剂学》。以
GT1 细胞株为模型,运用血清药理学的方法,发现
中药复方二仙汤(仙茅、仙灵脾、当归、巴戟天、知母、
黄柏)能促进 GT1 细胞株 GnRH 释放,其中知母和
黄柏组成的滋阴组还能明显增加细胞 GnRH 和胰
岛素样生长因子-1(IGF-1)的基因表达,提示下丘脑
GnRH 神经元可能是二仙汤直接作用的靶细胞之
一^[7,8]。

3 不失时机地进行用中医药治疗更年期综合征高 水平的研究

21 世纪是一个世界经济模式多元化的时代。
经济模式的多元化带动了生活方式的多元化。同时
也极大地推动了医疗模式的多元化。这为中医药走
向世界提供了前所未有的契机。以往中药的研究之
所以难以被世界接受,是因为其临床疗效未经循证
医学的证实,基础研究又无单一的有效成分,而随着
“功能基因组学”研究的兴起,人们渐渐认识到,每
种疾病都有相应的致病基因或易感基因存在,疾病
的发生过程及药物疗效则是疾病相关基因与内外环
境相互作用的结果,从而突破了人们对疾病的传统认
识。这与中医“整体观念”的基本思想越来越吻合,
这就使国际社会不再要求中药的研究必须拿到有效
成分,只要经过现代的临床试验如药物基因组学
(pharmacogenetics)证实其疗效肯定,不论是复方或
复合方剂(国外称为 cocktail,即鸡尾酒式的混合),
都能被国际社会所承认。这为中药的开发研制提供
了一条可被大众认可的途径。有鉴于此,在目前激
素替代治疗正日益受到质疑和冲击的背景下,中医
中药从整体着手调节人体机能,多环节、多层次延
缓性腺轴衰老的优势更显突出。用现代科学的最新
技术来加以研究,如能在基因转录、翻译及翻译后
修饰,或受体-转导系统改变上找到答案,最终必将
为越来越多的人所接受。如何抓住这个有利时机,
尽快挖掘中医药宝库,将作用肯定的治疗更年期综
合征的中药方剂商品化,推向世界,造福于人类,正是

我们中西医结合工作者应该共同探讨的问题。

[参考文献]

1 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.

2 Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) [J]. JAMA, 2002, 288(1): 58-66.

3 Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention[J]. JAMA, 2002, 288(3): 366-368.

4 俞瑾,李超荆. 更年期治疗更年期综合征的临床和药理研究——对神经生殖内分泌免疫网络的调节[J]. 生殖医学杂志, 2000, 9(5): 266-271.

5 方肇勤,司富春,张伯讷,等. 二仙汤及其拆方对老龄大鼠下丘脑 GnRH 基因转录与表达的调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(1):23-25.

6 尤劲松,胡随瑜,向群辉,等. 地贞颗粒对更年期拟阴虚内热证大鼠儿茶酚胺递质及促性腺激素水平的影响[J]. 湖南医科大学学报, 2001, 26(1):33-36.

7 杨颖,陈名道,陈家伦,等. 二仙汤及其拆方对 GT1-7 细胞株 GnRH 分泌的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(3):143-145.

8 陈名道,杨颖,陈家伦,等. 二仙汤及其拆方对 GT1-7 细胞株 GnRH 基因转录和表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(基础理论特集): 222-225.

[收稿日期] 2003-01-10 [本文编辑] 周庆辉

· 医案医话 ·

治疗胆道疾病的一得之见

孙思瑛

(上海市天山中医医院内科,上海 200051)

[关键词] 胆囊炎;胆石症;方药

[中图分类号] R575.61 [文献标识码] B [文章编号] 1672-1977(2003)01-0011-01

笔者根据名老中医陈之才老师的经验,应用蒲栝煎内服结合皮硝外敷,治疗了多位失去手术机会的胆囊癌、胆管炎反复发作或合并慢性疾病者,个别病例同时配合支持疗法或使用抗生素,短期内病人症状、体征及实验室指标均得到了缓解,病情得到控制。现将心得体会做一小结,仅供参考。

蒲栝煎由蒲公英、焦山栀、茵陈、制香附、广郁金、枳壳、青皮、陈皮、忍冬藤、鸡内金等组成。作者在临证中体会,去青皮、忍冬藤二味药,部分病人服药后胃中嘈杂不适明显减轻。并加金钱草一味,增强利胆排石的功效。痛甚加延胡索、川楝子;腹胀加大腹皮、藿香、苏梗;舌苔厚腻加厚朴、薏苡仁;便秘加生大黄、全瓜蒌;发热加金银花;有阴虚之象加玄参、麦冬、天花粉。并用皮硝外敷,取 250 g 皮硝捣细末,装入缝制的布袋内,睡前敷于右上腹胆囊区,次晨取下,以皮硝烺化为效。每晚一次,病情严重,2 次/日,连续使用至症状缓解,或不烺化则停用。

病例 1:寿××,女,81 岁,卡号 203900。

2001 年 10 月 24 日初诊。主诉:持续右上腹胀痛 1 月,皮肤瘙痒 10 d。病史:患者反复右上腹胀痛 1 年,近 1 月来呈持续状态,且伴消瘦(体重下降约 10 kg),10 d 来全身皮肤瘙痒,低热(37.5~38),乏力,恶心纳呆,卧床不起,大便不畅,1 次/2 d。外院(三甲医院)CT 检查显示:(1)胆囊癌可能;(2)胆总管下段结石。肝功能检查:TB 102 μmol/L;CB

61 μmol/L;ALT 200 U/L;AST 156 U/L;AKP 285 U/L;GGT 160 U/L。AFP 2.9 μg/L;CEA 3.7 μg/L;CA19-9 大于 50 U/ml;血糖 13.6 mmol/L。外院诊断为胆囊癌后期。就诊时舌质红,苔厚腻微黄,脉细弦。诊断:胆囊癌?胆石症。辨证:肝胆湿热蕴阻,疏泄失司。治法:清热化湿,利胆退黄。方药:蒲公英 10 g、焦山栀 4.5 g、茵陈 20 g、金钱草 15 g、香附 12 g、广郁金 12 g、生薏苡仁 30 g、焦薏苡仁 30 g、八月札 12 g、生白术 12 g、六一散 10 g(包煎)、豆蔻 6 g(后下)、丹皮 10 g、地肤子 9 g,服 3 剂。另取皮硝 1 500 g,分 6 次,每日 2 次外敷。10 月 26 日二诊。腹胀痛缓解,大便不畅,余症依然。苔黄腻,舌质红,脉弦细。湿热未化,郁滞肝胆。原方加生大黄 4.5 g(后下),服 4 剂。皮硝 2 000 g 分次外敷。10 月 30 日三诊。右上腹胀痛明显缓解,能进食稀粥碗余,皮肤瘙痒难忍,身热未净,口干欲饮,舌质红,苔白腻少津,脉沉细。湿热未清,有伤阴之势,治拟清化燥湿,辅以养阴。方药:蒲公英 10 g、金钱草 12 g、茵陈 20 g、苍术 10 g、生白术 12 g、半夏 10 g、陈皮 10 g、天冬 12 g、麦冬 12 g、香附 12 g、广郁金 12 g、丹皮 10 g、生薏苡仁 30 g、焦薏苡仁 30 g、生大黄 4.5 g(后下),服 7 剂。皮硝 2 000 g 继续外敷。随访

(下转第 14 页)

[作者简介] 孙思瑛(1960-),女,副主任医师。