

更年青胶囊治疗女性更年期综合征 205 例临床研究

陈大蓉¹ 全哲² 周家明¹ 张文芳³ 戴德英⁴ 何世荣⁵ 杨荣秀⁶

摘要 按照《新药审批办法》,将 405 例女性更年期综合征患者随机分为治疗组 205 例,对照组 100 例,开放组 100 例。治疗组口服更年青胶囊、模拟淀粉片各 4 粒,日 3 次;对照组口服更年青安片、模拟淀粉胶囊各 4 粒,日 3 次;开放组仅服更年青胶囊 4 粒,日 3 次;3 组疗程均为 30 天,观察服药前和治疗结束当日临床症状和实验室变化。结果治疗组总有效率 96.10%,愈显率 65.36%,雌激素(E₂)升高($P < 0.001$),卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)略有下降($P > 0.05$),阴道脱落细胞成熟指数(MI)升高($P < 0.01$),临床症状积分明显下降($P < 0.01$, $P < 0.001$),安全性指标无异常;对照组总有效率 86%,愈显率 40%,E₂升高($P < 0.05$),FSH、LH 变化不明显($P > 0.05$),MI 升高($P < 0.01$),临床症状积分明显下降($P < 0.01$);开放组总有效率 99%,愈显率 66%,E₂升高($P < 0.001$),FSH、LH 变化不明显($P > 0.05$),MI 升高($P < 0.05$),临床症状积分明显下降($P < 0.001$);治疗组与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$),治疗组与开放组比较差异无显著性($P > 0.05$)。说明更年青胶囊能够提高 E₂ 水平,治疗更年期综合征有效而安全。

主题词 更年期综合征/中医药疗法 @ 更年青胶囊

更年青胶囊是重庆市中医院研制的中药三类新制剂,卫生部药政局(98)ZL-066 号批件指定北京中医药大学东直门医院负责,上海中医药大学曙光医院、第三军医大学西南医院、重庆医科大学第一附属医院、四川省人民医院参加该项目治疗更年期综合征临床研究。现报告研究结果如下。

1 临床资料

西医诊断标准按《中药新药临床研究指导原则》女性更年期综合征诊断标准^[1]拟定。(1)年龄在 45~55 岁之间妇女;(2)症状除月经失调外,具有烘热汗出典型症状,或伴有烦躁易怒,心悸失眠,情志异常,记忆力减退,血压波动,腰腿酸痛等;(3)内分泌激素检测:血清雌激素(E₂)水平下降,卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平升高。

中医诊断标准按《中药新药临床研究指导原则》阴

虚内热证诊断标准^[1]拟定。即烘热面红,潮热汗出,手足心热,腰膝酸软,头晕耳鸣,心烦不宁,失眠多梦,舌红少苔,脉细数。

排除病例标准:年龄<45 岁,或>55 岁者;双侧卵巢切除,卵巢肿瘤,卵巢功能早衰者;合并内分泌疾病,心脑血管病,肝肾和造血系统疾病,精神病患者;原发性高血压,原发性低血压,慢性贫血者;3 个月内曾服过性激素患者。

本组 405 例在 5 家医院分布情况为,北京中医药大学东直门医院 60 例,治疗组对照组各 30 例;重庆医科大学附属第一医院 105 例,治疗组 70 例,对照组 35 例;四川省人民医院 140 例,治疗组 105 例,对照组 35 例;上海中医药大学曙光医院开放组 50 例;第三军医大学西南医院开放组 50 例。其中治疗组共 205 例,年龄 48.51 ± 3.32 岁;病情轻度 13 例,中度 115 例,重度 77 例;病程<1 年 46 例,1~5 年 140 例,>5 年 19 例。对照组共 100 例,年龄 49.07 ± 2.90 岁;病情轻度 10 例,中度 62 例,重度 28 例;病程<1 年 17 例,1~5 年 70 例,>5 年 13 例。开放组共 100 例,年龄 48.9 ± 3.01 岁;病情轻度 14 例,中度 36 例,重度 50 例;病程<1 年 28 例,1~5 年 60 例,>5 年 12 例。3 组在年龄、病情程度、病程等方面差异均无显著性(P 均>0.05),具有可比性。

2 治疗方法

试验药物:(1)更年青胶囊,重庆市中医院研制,由熟地黄、黄连、何首乌等药组成,每粒 0.4g,含原生药 1.7g。(2)更年青安片,天津市乐仁堂生产,0.3g/片。(3)模拟淀粉胶囊,0.4g/粒,胶囊外观色泽、大小及重量与更年青胶囊相同;模拟淀粉片,0.3g/粒,淀粉片表面色泽重量及大小与更年青安片一致。由重庆市中医院提供。

双盲法原则:将更年青胶囊、更年青安片、模拟淀粉胶囊、模拟淀粉片统一更换包装,编为更年青 I 号,更年青 II 号,更年青 I 号由更年青胶囊、模拟淀粉片组成,更年青 II 号由更年青安片、模拟淀粉胶囊组成;病人、医生、统计人员者均不知道何为试验组,何为对照组,试验结束后进行统计学处理。

北京中医药大学东直门医院 60 例,按 1:1 比例随机分为 2 组各 30 例,一组口服更年青 I 号胶囊、片

基金项目:国家新药研究基金资助项目(项目号 969010574)

1 重庆市中医院妇科,重庆市渝中区民族路 88 号(400011)

2 北京中医药大学东方医院

3 重庆医科大学附属第一医院

4 上海中医药大学曙光医院

5 第三军医大学西南医院

6 四川省人民医院

收稿日期:2000-04-05;修回日期:2000-11-09

表1 更年期综合征阴虚火旺证评分标准

症状	0分	1分(轻)	2分(中)	3分(重)
潮热面红	无	发热持续数秒钟,发作频率<3次/天	发热持续数分钟,发作频率3~10次/天	发热持续数十分钟,发作频率>10次/天
自汗盗汗	无	仅见头部微汗出,发作频率<3次/天	胸背潮湿,发作频率3~10次/天	周身潮湿如水洗,发作频率>10次/天
心烦不宁	无	偶尔发生	经常发生,但能克制	经常发生,不能克制
失眠多梦	无	偶尔	经常,服安眠药有效	经常,服安眠药无效
头晕耳鸣	无	偶尔	经常,不影响生活	经常,影响生活
腰膝酸软	无	偶尔	经常,不影响生活	经常,影响生活
手足心热	无	手足心发热	手足心热欲露衣被外	手足心热欲握冷物则舒
舌象	正常	舌质淡红,苔少薄黄	舌质红而干	舌质红瘦,干裂无苔
脉象	正常	细数无力	沉细兼数	沉细兼数,无力

各4粒,日3次;另一组口服更年青Ⅱ号胶囊、片各4粒,日3次,均连续治疗30天。重庆医科大学附属第一医院105例,按2:1比例随机分为70例和35例,70例口服更年青Ⅰ号胶囊、片各4粒,日3次;35例口服更年青Ⅱ号胶囊、片各4粒,日3次,均连续治疗30天。四川省人民医院140例,按3:1比例随机分为105例和35例,105例口服更年青Ⅰ号胶囊、片各4粒,日3次;35例口服更年青Ⅱ号胶囊、片各4粒,日3次,均连续给药30天。上海中医药大学曙光医院50例和第三军医大学西南医院50例均为开放组,口服更年青胶囊4粒,日3次,30天为1个疗程。

服药前和服药结束当日进行以下项目检查:(1)安全性观测:包括血压、心肺听诊检查;血、尿、便三大常规检查;心、肝、肾功能,包括心电图、血清尿素氮(BUN)、谷-丙转氨酶(SGPT)指标测定;乳腺、阴道分泌物观察,若有异常,做B超检查乳腺或诊刮。(2)疗效性观测:更年期综合征症状评分法依据《中药新药临床研究指导原则》第三辑“女性更年期综合征”阴虚内热为参考,结合Kupperman评分^[2],根据症状及其程度进行综合评分。评分标准见表1。

血清E₂、FSH、LH的含量测定采用放免分析法,试剂采用中美合资天津九鼎医学生物工程有限公司生产试剂盒。并进行阴道脱落细胞成熟指数检测(MI)及甲襞微循环检测。

3 疗效标准及结果

3.1 疗效判定标准:痊愈:治疗后临床症状评分减少90%以上,理化检查结果恢复相应年龄段生理水平,E₂升高($P<0.01$),FSH、LH下降($P<0.05$)。显效:治疗后临床症状评分减少70%~89%,理化检查结果基本恢复相应年龄段生理水平,E₂升高($P<0.05$),FSH、LH下降($P>0.05$)。有效:治疗后临床症状评分减少30%~69%,理化检查结果有所改善,E₂、FSH、LH无明显变化。无效:治疗后临床症状评分减

少不足29%,理化检查结果无好转或恶化,E₂、FSH、LH升高。

3.2 治疗前后E₂、FSH、LH的变化:治疗后与治疗前比较3组E₂均有显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),FSH、LH治疗后均有所下降,但治疗前后比较差异无显著性(P 均 >0.05)。见表2。

表2 各级治疗前后FSH、LH、E₂情况比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E ₂ (pmol/L)
治疗组 疗前	205	58.62±42.4	44.73±36.83	141.66±138.88
疗后	205	56.28±43.16	40.05±30.89	196.56±158.96**
对照组 疗前	100	50.21±37.67	40.38±34.67	156.61±153.84
疗后	100	47.19±37.96	37.55±31.31	197.60±138.57*
开放组 疗前	60	61.89±20.42	47.44±21.37	93.89±50.26
疗后	60	59.50±23.52	42.65±55.05	195.16±111.11**

与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表3 各组治疗前后MI情况比较(例)

分组	例数	高度低落	中度低落	轻度低落	轻度影响	中度影响	高度影响
治疗组 疗前	105	11	6	30	40	11	4
疗后	105	7	3	19	33	31	12
对照组 疗前	95	11	10	20	37	14	3
疗后	95	8	9	19	33	22	4
开放组 疗前	80	18	15	13	25	8	4
疗后	80	9	7	24	26	13	4

表4 各组治疗前后甲襞微循环情况比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	流态积分	动态积分	襻周状态积分	总积分
治疗组					
疗前	30	1.51±0.99	3.11±1.04	0.29±0.18	3.59±1.52
疗后	30	0.72±0.70*	1.53±1.03*△	0.23±0.19	2.59±1.45*
对照组					
疗前	30	1.62±1.00	3.02±0.77	0.29±0.20	3.94±1.40
疗后	30	0.83±0.77*	1.07±0.85*	0.24±0.20	2.14±1.10*
开放组					
疗前	30	1.59±1.01	3.06±0.92	0.30±0.19	3.71±1.42
疗后	30	0.80±0.75*	1.48±0.97*△	0.24±0.21	2.45±1.26*

与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,△ $P<0.05$

表 5 各组治疗前后更年期症状评分比较

组别	例数	治疗前 均值±标准差	治疗后 均值±标准差	治疗后—治疗前 均差值±标准差
治疗组	205	14.10±4.76	4.28±3.20	10.70±3.94
对照组	100	14.69±4.03	6.63±3.95	7.94±4.17
开放组	100	15.41±4.28	7.48±3.72	8.95±4.21

3.3 治疗前后 MI 情况比较:治疗后治疗组与开放组均明显改善($P<0.01$, $P<0.05$),对照组治疗前后比较差异无显著性($P>0.05$)。见表 3。

3.4 治疗前后甲襞微循环情况比较:流态积分、动态积分、总积分治疗后与治疗前比较,各组差异均有显著性(P 均 <0.01),襻周状态积分各组差异均无显著性(P 均 >0.05)。疗后组间比较动态积分对照组优于另两组(P 均 <0.05),其他各项组间比较差异无显著性(P 均 >0.05)。见表 4。

3.5 治疗前后更年期综合征症状改善情况比较:各组治疗后症状评分均显著降低(P 均 >0.01),治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。见表 5。

3.6 各组疗效比较:治疗组 205 例,痊愈 36 例,显效 98 例,有效 63 例,无效 8 例,愈显率 65.36%,总有效率 96.1%;对照组 100 例,痊愈 7 例,显效 33 例,有效 46 例,无效 14 例,愈显率 40.0%,总有效率 86.0%;开放组 100 例,痊愈 23 例,显效 43 例,有效 33 例,无效 1 例,愈显率 66.0%,总有效率 99.0%。治疗组明显优于对照组($P<0.01$)。治疗组疗效与病程长短及病情轻重无明显相关。治疗组疗后随访 1 个月,无效病例增至 12 例,但疗程结束时无显著性差异($P>0.05$)。

3.7 安全性检查情况及不良反应:各组治疗后进行心电图、血尿便常规、肾功能、肝功能、血压等检查,均无新的异常。治疗组治疗过程中 7 例出现腹胀,5 例改为餐后服药后缓解,2 例未经处理治疗结束后缓解。开放组治疗期间未见明显不良反应。

4 讨论

妇女进入更年期后,卵巢功能衰退, E_2 水平下降,反馈性引起垂体分泌 FSH、LH 代偿性增加,出现精神

神经症状,血管舒缩功能失调,表现心烦、失眠、抑郁、潮热汗出。更年期综合征,相当中医绝经前后诸证。中医认为“肾藏精主生殖”,女子七七之年,肾气渐衰,天癸将竭,冲任二脉虚衰,月经渐少而绝经;肾精亏虚,肾水不能上济心火,阴阳二气失于平衡,潮热、面红、自汗、盗汗心烦,失眠;乙癸同源,肾阴不足,肝失涵养,肝火上逆则急躁易怒,潮热阵作。中医认为更年期综合征阴虚火旺证型偏多^[3,4]。

更年青胶囊具有滋阴清热降火作用。方中以熟地黄为君药,滋阴养血。黄连苦寒泻心火,与熟地黄配伍交通心肾、清心除烦、泻火安神,为本方臣药。何首乌滋阴养血,与熟地黄配伍增强其滋阴力量为本方佐药。全方合用,体现滋阴降火功能,用于更年期综合征治疗,能有效地改善更年期综合征症状。临床研究结果显示,无论双盲、单盲或者开放组更年青胶囊均具有提高 E_2 水平作用,从而调节内分泌代谢。经 5 家医院随访显示,更年青胶囊对患者心肝肾功能无明显影响,无毒副作用,经对乳腺和阴道分泌物观察,对靶器官无副反应,经动物急毒和 6 个月长毒实验说明该药安全。

目前多认为雌激素是治疗更年期综合征的有效药物^[5,6],但雌激素治疗的最大忧虑是导致子宫内膜增生^[7]。更年青胶囊有类似雌激素的生物活性,可提高更年期妇女的生活质量,是治疗本病的有效药物。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则第三辑. 1977.
- 2 叶惠方主编. 妇女更年期保健 70 问. 北京:金盾出版社,1992,62—64.
- 3 陆启滨. 159 例绝经前后诸证阴虚火旺型患者植物神经功能观察. 上海中医药杂志,1990,(2):12—14.
- 4 淡勇. 试论心肾与绝经前后诸证. 广西中医药,1987,(6):12—14.
- 5 程国钧,刘建立,张全. 绝经后口服尼尔雌醇的前瞻性研究. 中华妇产科杂志,1993,18(9):534—538.
- 6 陆湘云,颜本元. 尼尔雌醇治疗更年期综合征 339 例. 新药与临床,1989,(6):183—186.
- 7 程国钧,刘建立,叶惠方. 尼尔雌醇防治绝经后妇女血脂紊乱的前瞻性研究. 中华妇产科杂志,1991,(6):349—354.

中医杂志医海林音像书店向您推荐以下图书

●《中国中西医结合临床全书》为我国中西医结合全科临床的精品巨著,全书包括临床 11 个学科、近千种病症,每病按概述、病因病理、临床表现、实验室及其他检查、并发症、诊断与鉴别诊断、中医辨证、西医治疗、中西医结合治疗、预防护理等项详述,有的还专列中西医结合研究一项,内容宏富、资料翔实、兼收并蓄、实事求是,是迄今为止最系统、最权威、最全面的中西医结合临床专著。每册 480.00 元(免邮费)。

●《中医临床外科学》为国内第一部独具特色的外科诊疗专著。既荟萃了不同学术体系名老专家的临床经验,又充分展示了当代中医外科领域的最新理论、新成果、新进展。全书 100 余万字,详述了 254 个外科疾病的诊治,西医、中医、中西医结合内容依次分述,三方通融,相互结合,重在临床、突出实用。每册 85.00 元。

●《叶天士医学全书》收录了《临证指南医案》《幼科要略》《温热论》《种福堂公选医案》《叶氏医案存真》《叶天士先生方案真本》《眉寿堂方案选存》《未刻本叶天士医案》《种福堂公选良方》9 种较为可信且对反映叶氏学术思想较有代表性的论著。每册 64.00 元。●《冠心病中西医结合诊疗学》是一本现代实用中西医结合冠心病的专著。系统地论述了冠心病的中西医基础理论,重点阐明了冠心病心绞痛、心肌梗塞、心律失常、心力衰竭及猝死的中西医治疗与进展;对目前

临床能够开展的各种检查及对冠心病的现代治疗手段与进展、冠心病临床用药等作了详细的论述。本书内容新颖全面、重点突出、实用性强。每册 66.00 元。

●《中西肿瘤诊疗大全》分总论、各论两大部分。总论论述中医、西医、中西医结合对肿瘤治疗的方法及临床研究进展概况;各论介绍了 31 种癌症的诊断与治疗,其内容由诊断要点、分期标准、治疗(包括西医治疗、中医治疗、中西医结合治疗及重症与并发症的治疗)、预防与护理四部分组成。书后设有附录,重点介绍了治疗肿瘤的常用中、西药的作用、用法,以及部分疾病诊断标准等。每册 106.00 元。

●《医方临证指南》共收集正方 237 首,附方 818 首,以功效分类,每首方剂内容有药物组成、用法、功效、主治、方解、运用、参考、作用机理表、歌诀等部分。本书的特点是对于组成、功效和主治相似的方剂,从源流关系和理法关系上,加以说明,有针对性地用表格的形式作了上下、前后、左右的对比,对比其药物之多寡、功效之异同、主治范围之区别等,使之一目了然。对临床工作者准确把握方剂的运用十分有益。每册 87.00 元。

以上书价已含邮资,欲购者请汇款至北京东直门内北新仓 18 号中医杂志社医海林音像书店图书部收,邮政编码:100700。

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Clinical Observation on 60 Cases of Chronic Pulmonary Heart Disease at Acute Attack Stage Treated with Fei Xin Ning Mixture Combined with Western Medicine Therapy

Zhou Duanqiu

Sixty cases of chronic pulmonary heart disease at acute attack stage in the treatment group and 60 cases of the control group were treated with oxygen—inspiration, relieving spasm and asthma, anti—infection, and correcting respiratory failure and heart failure as basic treatment. Self—made Chinese drug Fei Xin Ning Mixture was added to the treatment group. In the two groups, 15 days constituted one course. Plasma endothelin—1 (ET—1) level and hemorheologic indices were determined before and after treatment. Results indicated that the markedly effective rate, effective rate and the total effective rate in the treatment group were 73.33%, 20% and 93.34% respectively, and 35%, 33.34% and 68.34% in the control group, with significant difference in the total effective rate between the two groups ($P < 0.01$). Plasma endothelin—1 level after treatment in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$), and the hemorheologic indices in the treatment group decreased significantly as compared with those before treatment or after treatment in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). It is suggested that Fei Xin Ning Mixture can obviously increase the total effective rate and decrease plasma endothelin—1 level and improve blood rheology for chronic pulmonary heart disease at acute attack stage, and it has a better therapeutic effect than that of the simple Western medicine treatment.

Author's address: Xiangxiang Municipal Hospital of TCM, Hunan Province 411400

Key words: Pulmonary heart disease/TCM therapy. @Fei Xin Ning Mixture

(Original article on page 89)

Effects of Gan Dou Pian on Ultrasonogram and Functions of Liver in 34 Cases of Hepatolenticular Degeneration

Hong Mingfan, Wang Gongqiang, Yang Renmin, et al

Ultrasonogram of the liver, serum albumin, globulins, electrophoresis of serum proteins and copper in 24h urine were observed in 34 cases of hepatolenticular degeneration (HLD) before and after treatment with Gan Dou Pian. Results indicated that the agent has an obvious action of excreting copper. Among them 13 patients had improvement in ultrasonogram of the liver, with serum albumin content increased from $35.35 \pm 6.48\text{g/L}$ to $38.76 \pm 6.36\text{g/L}$ ($P < 0.05$), and globulin decreased from $30.42 \pm 5.88\text{g/L}$ to $25.61 \pm 6.13\text{g/L}$ ($P < 0.01$), suggesting that the drug can promote recovery of cirrhosis of liver and hepatic functions in the

patient of HLD via excretion of copper, relieving copper poisoning of hepatic cells.

Authors' address: Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei 230031

Key words: hepatolenticular degeneration/TCM therapy. @Gan Dou Pian, Liver/ultrasonography

(Original article on page 93)

Clinical Study on 205 Cases of Female Climacteric Syndrome Treated with Geng Nian Qing Capsule

Chen Darong, Jin Zhe, Zhou Jiaming, et al

Four hundred and five cases of female climacteric syndrome were randomly divided into treatment group (205 cases), control group (100 cases) and open group (100 cases). The treatment group was administrated orally 4 Geng Nian Qing Capsules and 4 analog starch tablets, 3 times each day. The control group, 4 pieces of Geng Nian An and 4 analog starch tablets, 3 times each day. The open group, only 4 Geng Nian Qing Tablets, 3 time daily. The courses in the 3 groups were 30 days. Clinical symptoms and laboratory indexes were observed before and after treatment. Results showed that the total effective rate was 96.10%, the markedly effective rate was 65.36%, estradiol (E_2) increased ($P < 0.001$), follicle—stimulating hormone (FSH), luteotropic hormone (LH) decreased slightly ($P > 0.05$), vaginal scaling cell mature index (MI) increased ($P < 0.01$), and clinical symptom cumulative scores decreased significantly ($P < 0.01$ or $P < 0.001$). Abnormal safety index did not be found in the treatment group. The total effective rate was 86%, the markedly effective rate 40%, E_2 increased ($P < 0.05$), FSH and LH did not change significantly ($P > 0.05$), MI increased ($P < 0.01$), clinical symptom cumulative score decreased significantly ($P < 0.01$) in the control group. The total effective rate was 99%, the markedly effective rate was 66%, E_2 increased ($P < 0.001$), FSH and LH did not have significant change ($P > 0.05$), MI increased ($P < 0.05$), clinical symptom cumulative score decreased significantly ($P < 0.001$) in the open group. There was significant difference between the treatment group and the control group ($P < 0.01$), and no significant difference between the treatment group and the open group ($P > 0.05$), suggesting that Geng Nian Qing Capsule can increase E_2 level and it is effective and safe for treatment of female climacteric syndrome.

Authors' address: Chongqing Municipal Hospital of TCM, Chongqing 400011

Key words: climacteric syndrome/TCM therapy. @Geng Nian Qing Capsule

(Original article on page 95)