

围绝经期综合症治疗进展

张志华 李 坚[△]

(首都医科大学附属北京妇产医院 北京 100006)

摘要 女性一生中大约有 1/3 的时间是在绝经后度过的,围绝经期症状使得女性的日常生活及工作受到了很大的影响。传统的治疗方法为激素替代治疗,但因可能会增加乳腺癌和子宫内膜癌等的发病风险,其应用还存在很大的争议。非激素类药物包括中枢肾上腺素受体激动剂、选择性的 5-HT 重摄取抑制剂、 γ -氨基丁酸类似物、黑升麻类药物等。黑升麻类药物缓解围绝经期症状的疗效是肯定的,黑升麻没有雌激素样作用,可能是通过 5-羟色胺受体来发挥作用的。

关键词 围绝经期综合症;黑升麻类药物;5-HT

中图分类号 R711 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)18-3580-03

Treatment of Perimenopausal Syndrome

ZHANG Zhi-hua, LI Jian[△]

(Beijing obstetrics and gynecology hospital affiliated to Capital Medical University, 100006, BeiJing, China)

ABSTRACT: Postmenopausal days account 1/3 of the whole time of women's lives. Their daily life and work are affected heavily by menopausal symptoms. Traditional treatment is hormone replacement therapy which is controversial, because it may increase the risk of breast cancer and endometrial cancer. Non-hormonal drugs include Clonidine, a selective 5-HT reuptake inhibitors, γ -aminobutyric acid analogues, black cohosh drugs. Black cohosh drugs can effectively alleviate menopause symptoms. Recently researches discovered this type of drugs has not estrogenic activity. The effect of Black cohosh may be involved in 5-HT receptors.

Key words: Perimenopausal symptoms; Black cohosh; 5-HT

Chinese Library Classification(CLC): R711 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)18-3580-03

前言

随着医学的发展,人类的平均寿命延长。但是到了 45-55 岁,女性由于卵巢功能的减退导致的围绝经期症状,严重影响妇女的正常工作和生活。有调查发现近 84% 的妇女至少经历一种典型的围绝经期综合症,约有 20% 的女性症状严重需要就诊。目前临床应用较多的是激素替代治疗,但因其可能会增加乳腺癌、子宫内膜癌的发病风险,所以人们开始寻找非激素类药物缓解围绝经期症状,其中研究较多的是黑升麻^[1]。黑升麻提取物用于缓解围绝经期症状的疗效是肯定的,目前的研究热点集中于黑升麻是通过什么机制来起效的,能否避免激素替代治疗所产生的副作用,以及此类药物副作用的观察。

1 围绝经期综合症

女性绝经的平均年龄为 49.5 岁,80% 是 44~54 岁,可分为自然绝经和人工绝经,自然绝经是女性卵巢中卵泡的生理性耗竭导致的,而人工绝经则是两侧卵巢经手术切除或是受放射线破坏后导致的。人工绝经后的绝经综合症和骨质疏松症发病率更高,但代谢综合症的发病率没有差别^[2]。围绝经期指围绕绝经的一段时期,包括从接近绝经,出现与绝经有关的内分泌、生物

学和临床特征起至最后一次月经后一年,一般开始于 40 岁,长短不一,短至 1~2 年,长至 10~20 年。围绝经期综合征指妇女绝经前后由于性激素减少所致的一系列躯体及精神心理症状。

2 产生围绝经期症状的机制

2.1 传统观点

围绝经期女性是因为卵巢功能衰退,雌激素水平下降导致了潮热、烦躁等症状,但也有学者提出,除了卵巢功能的衰退外,中枢神经系统功能也出现了减退。对于年轻女性和围绝经期女性,在早卵泡期利用雌激素来诱导 LH 的波动,结果显示 75% 的年轻女性出现了 LH 的波动,但是只有 12.5% 的围绝经期女性有反应,提出在围绝经期,下丘脑-垂体性腺轴的反馈机制是有缺陷的^[3]。

2.2 潮热的机制

潮热是围绝经期女性最常见的症状,也是寻求诊治最主要的原因,目前关于潮热机制的假说有以下几种:^[4](1)绝经后因为雌激素降低,通过中枢神经系统的某种机制导致了下丘脑体温调定点升高而产生了潮热症状。(2) β -内啡肽:作为神经介质在血管调控方面有着重要的作用, β -内啡肽浓度和活力的将低,将导致下丘脑神经介质的不稳定,如去甲肾上腺素高活性释放,去甲肾上腺素/多巴胺比值升高,引起血管舒缩紊乱,临床上可表现出典型的潮热症状。Freedman RR 进行的一项对照性实验,9 位有潮热症状的围绝经期女性作为实验组,一位没有症状的女性作为对照组,分别给与受试者可乐定(肾上腺受体激动剂)和育亨宾(肾上腺受体抑制剂),通过连接在胸板的

作者简介 张志华(1984-)女,硕士研究生,研究方向:黑升麻治疗围绝经期综合症的疗效及机制研究。

电话 :15101058035 **Email**: kitty1027325@163.com

△通讯作者:李坚 **Email**:lijian02@hotmail.com

(收稿日期 2011-01-23 接受日期 2011-02-18)

皮肤导电反应来记录潮热的发生,结果发现,给与育亨宾组,潮热发生的次数增多,给与可乐定组,潮热发生的次数减少,在无症状女性中给与药物后没有潮热发生,这些发现支持潮热的启动和肾上腺素能神经元有关^[5]。(3)降钙素基因相关肽(CGRP):分布于中枢和外周心血管系统,具有较强的舒血管效应,雌激素的缺乏,促进了 CGRP 的释放或是刺激血管周围 CGRP 纤维释放 CGRP,导致了血管稳态的破坏,产生潮热。(4):5-羟色胺能神经元:目前有较多的文献提示潮热和这一神经元有关系,而且选择性的 5-HT 重摄取抑制剂能够安全有效的缓解潮热。5-HT 能神经元主要位于脑中缝核簇,其神经元的上行纤维投射到下丘脑体温调节中枢,对于体温调控起重要作用。其受体共有 14 种,参与体温调节主要与 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受体有关,目前推测 5-HT 导致潮热的机制为:围绝经期雌激素水平降低或波动,影响 5-HT 受体系统的功能,导致 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体平衡破坏,引起体温调节中枢的不稳定,引起了潮热的发生,有人检测绝经过渡期和绝经后 1 年妇女血浆中 5-HT 及 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的水平,发现其显著高于正常育龄妇女^[6]。去卵巢后大鼠下丘脑 5-HT_{1A} 受体和 5-HT_{2A} 受体的 mRNA 表达均升高,补充雌激素后受体的 mRNA 表达降低^[7]。

3 围绝经期综合症的治疗

3.1 一般治疗

有精神症状者,可服用适量的镇静药物,谷维素。增加日晒时间,吃富含蛋白含钙丰富的食物,也可采用针灸,呼吸锻炼,改变生活方式,采用心理治疗等来缓解相关症状。

3.2 激素替代治疗

围绝经期症状多是由于雌激素减少导致的,所以补充雌激素是目前最有效的治疗方法,给药方式有:标准 HRT:雌激素加用周期性的孕激素;对于已切除子宫者可单用雌激素进行治疗。但激素替代治疗可能会增加乳腺癌和子宫内膜癌的发病风险,所以其应用还存在很大的争议^[8],有人从 Pubmed 医学文献源数据网筛选出 16 篇关于激素替代治疗的文献进行 meta 分析,其中大部分文献认为激素替代治疗是乳腺癌发病的危险因素,即使是雌孕激素联合使用,也会影响乳腺癌的发生^[9]。

3.3 非激素类药物

3.3.1 中枢肾上腺素受体激动剂 可乐定,可以治疗围绝经期潮热^[8],但也有人认为这一药物无效^[10]。

3.3.2 选择性的 5-HT 重摄取抑制剂 有氟西汀、帕罗西汀、文拉法辛,都可以有效缓解潮热症状,有临床试验运用帕罗西汀治疗围绝经期的血管舒缩作用症状,结果提示是有效的,并且会降低体内 IL-8、IL-10 水平^[11]。曾经使用过激素替代治疗的患者,停用激素后使用帕罗西汀,也可以有效的缓解潮热^[12]。

3.3.3 γ -氨基丁酸类似物 加巴喷丁,以往被用来治疗癫痫,神经性疼痛,偏头痛。也可以用来缓解潮热、困倦等。

3.4 黑升麻类药物的使用

3.4.1 黑升麻的成分 9,19-环菠萝密烷型三萜及其苷类是本属特征性成分^[13],有学者对采自于美国的黑升麻植物进行了化学成分研究,从中共分离鉴定出 16 个化合物,包括 12 个 9,19-环羊毛脂烷型三萜苷类,2 个酚苷类,1 个色原酮和 1 个甾体,

同时进行的抗菌活性研究表明,黑升麻具有较强的抗细菌活性^[14]。Gödecke T 近来报道单纯的升麻酸没有 5-HT 活性,在新的植物化学的方法(pHZR CPC)和 LC-MS 方法指导下,识别出黑升麻中包含的一种成分具有低水平的 5-羟色胺活性^[15]。

3.4.2 黑升麻治疗围绝经期综合症的临床研究及症状缓解的机制 2007 年 Volker B 进行的一项前瞻性的观察性研究,有 6141 个围绝经期女性参加,对于植物神经症状重的患者使用黑升麻治疗,对于精神症状重的患者,则黑升麻和 St. John's wort(金丝桃素,植物提取物)联合治疗,效果测量方法为 MRS 评分。发现两种治疗方法对于治疗围绝经期症状都是有效的,并且药物的联合使用对于减轻症状更加有效^[16]。在莉芙敏和替勃龙的疗效对照研究中莉芙敏组的治疗效果不劣于替勃龙组,并且其安全性优于替勃龙^[17]。Oktem M 进行了一项有 120 个人参加的前瞻性研究,对黑升麻和氟西汀治疗围绝经期症状的疗效进行了比较,随访 6 个月,显示两种药物都能减轻症状,黑升麻对于缓解潮热更加有效,而氟西汀降低抑郁指数较为有效^[18]。研究发现在围绝经期的早期服用黑升麻治疗,比在晚期才采取治疗的效果好^[19]。2004 年 Frei KS 对 122 名绝经期女性进行的 RCT 实验显示:在所有的围绝经期患者中,绝经期症状评分为中度的患者,对于黑升麻的疗效反应更好^[20]。

以往的观点认为黑升麻是一类植物雌激素,但近来的研究认为,黑升麻类药物不是植物雌激素,是通过其它机制来发挥作用的。2002 年, Wuttke W 进行了一项有 62 名绝经期女性参加的,为期 3 个月的随机双盲多中心的临床试验,运用黑升麻与雌激素和安慰剂的比较,在减轻绝经期症状,对骨代谢的影响,对阴道上皮细胞的影响,黑升麻和雌激素作用相当,但是黑升麻不能促进子宫增长,所以提出了黑升麻可能是通过调节下丘脑中的雌激素受体来发挥作用的^[21]。有研究分别用黑升麻提取物和雌激素饲养去卵巢的小鼠进行对照研究,其中黑升麻组 LH 降低,腹内脂肪积聚减少,空腹血浆胰岛素减少,子宫重量没有改变,LDL 增加,TG 减少,可见黑升麻可能没有雌激素样作用^[22]。

用黑升麻去结合细胞膜上的 10 种 5-HT 受体,发现可以结合的受体亚型包括 5-HT(1A), 5-HT(1D), 和 5-HT(7),而在下丘脑中的 5-HT(1A), 5-HT(7)受体亚型是和潮热的发生有相关性的。此外,黑升麻的甲醇提取物能提高 293T-5-HT₇-转染的 HEK 细胞的 cAMP 水平,提高 cAMP 的作用可以被 5-HT 受体拮抗剂所阻断,这些实验结果提示:黑升麻降低潮热的作用,不是因为其具有雌激素样的作用,有可能是通过 5-羟色胺受体来发挥作用的^[23]。

3.4.3 黑升麻的副作用 黑升麻被认为是安全有效的,耐受性较好的药物,但产生的副作用包括:胃肠道症状,急性肝脏损害,眩晕,头疼等,大多数症状均可耐受。Steve Lontos 报道了一例 52 岁的女性,为治疗围绝经期症状服用了含有黑升麻的草药,服药时间为三个月,在停药四周后,突发急性肝衰竭,黄疸,肝脏缩小。患者在服药期间未服用其他药物,也没有其他易患肝脏疾病的危险因素^[24]。大量的临床资料显示:黑升麻的使用是相对安全的,耐受性较好,但这些研究仅是基于短期的临床观察,文献报道的副作用特别是对肝脏的严重损害要求我们应该

做进一步的临床观察。

综上所述,黑升麻用于治疗围绝经期症状是有效的,特别是缓解潮热症状,但黑升麻具体是通过哪些机制发挥作用的,会有哪些近期和远期的副作用,如何预测及避免药物导致的副作用,特别是严重的肝脏损害,这些问题都值得我们做进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] 奚玮玮,李铭源,王宁生,等. 黑升麻治疗妇女围绝经期综合征的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10): 2555-2556
XI Wei-wei, Li Ming-yuan, Wang Ning-Sheng, et al. Clinical research of black cohosh treatment of perimenopausal syndrome[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2008, 19(10): 2555-2556
- [2] Suna Ö, Çetin Ç, Hüseyin G, et al. Compared effects of surgical and natural menopause on climacteric symptoms, osteoporosis, and metabolic syndrome [J]. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2009, 106(2009):57-61
- [3] Weiss G. Menstrual irregularities and the perimenopause [J]. Soc Gynecol Invest. 2001, 8:65-66
- [4] 张巧利, 李芬, 于英. 更年期妇女潮热研究现状和进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(4):317-320
ZHANG Qiao-li, LI Fen, YU Ying. Current situation and prospect of research to hot flash of menopausal women [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2009, 25(4):317-320
- [5] Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flashes [J]. Obstet Gynecol, 1990, 76 (4):573-578
- [6] 陈亚琼, 吕肖峰, 黄艳红, 等. 绝经后潮热妇女血浆 5-羟色胺前体及代谢产物水平的变化[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(12):55-57
Chen Ya-qiong, Lu Xiao-feng, Huang Yan-hong, et al. Levels of plasma 5-hydroxytryptamine precursors and metabolites of menopausal women with hot flashes[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2002, 37(12):55-57
- [7] 罗晓梅. 雌二醇对去卵巢大鼠中枢 5-HT 及其受体亚型 1A 和 2A 表达的影响[D]. 陕西西安 第四军医大学硕士学位论文, 2005:1-64
LUO Xiao-mei. Effect of estradiol on the expression of serotonin and serotonin 1A and 2A receptor subtypes in ovariectomized rats[D]. Shanxi, Xi'an, Master thesis of Fourth Military Medical University, 2005: 1-64
- [8] 刘敏, 母义明. 绝经期症状的临床应对 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(3):334-336
LIU Min, MU Yi-Ming. The clinical response of menopausal symptoms[D]. Chin J Endocrinol Metab, 2009, 25(3):334-336
- [9] 章诗琪, 胡运涛, 曹袁媛, 等. 激素替代治疗围绝经期综合征与乳腺癌关系的 meta 分析[J]. 安徽医科大学学报, 2009 Jun, 44(3):399-402
ZHANG Shi-qi, HU Yun-tao, CAO Yuan-yuan, et al. Meta-analysis about effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2009, 44(3):399-402
- [10] Margaret R, MA, Dphil, et al. Alternative treatments for the menopause [J]. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2009, 23: 151-161
- [11] Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al. Nonhormonal therapies for

menopausal hot flashes: systematic review and metaanalysis [J]. JAMA, 2006, 295: 2057-207

- [12] Yasui T, Yamada M, Uemura H et al. Changes in circulating cytokine levels in midlife women with psychological symptoms with selective serotonin reuptake inhibitor and Japanese traditional medicine [J]. Maturitas, 2009, 62(2):146-152
- [13] Francesca B, Edzard E. Black cohosh (Cimicifuga racemosa): a systematic review of adverse events[J]. General Gynecology Reviews, 2008, 5(7):455-446
- [14] 来国防. 五种药用植物化学成分研究[D]. 昆明, 中国科学院昆明植物研究所, 博士学位论文, 2004:1-173
LAI Guo-fang. The research of chemical constituents of five medicinal plants[D]. Kunming, Doctor thesis of Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, 2004:1-173
- [15] G Ödecke T, Nikolic D, Lankin DC, et al. Phytochemistry of cimicifugic acids and associated bases in cimicifuga racemosa root extracts[J]. Phytochem Anal, 2009, 20(2):120-133
- [16] Volker B, Ute S, Michael F, et al. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment-results of a large-scale, controlled, observational study [J]. Maturitas, 2007, 57: 405-414
- [17] 钟华绣, 王美莲, 刘嘉茵. Remifemin 与替勃龙治疗围绝经期综合征的临床比较 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2007, 27(9): 992-995
Zhong Hua-xiu, Wang Mei-lian, Liu Jia-yin. Clinical comparison of Remifemin in the treatment of climacteric symptoms with tibolon [J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Natural Science), 2007, 27 (9):992-995
- [18] Oktem M, Eroglu D, Karahan HB, et al. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial[J]. Adv Ther, 2007, 24(2):448-461
- [19] Osmers R, Friede M, Liske E, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric Symptoms [J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(5):1074-1083
- [20] Frei KS, Schaffner W, Rahlfs VW. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal Disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. Maturitas, 2005, 51:397-404
- [21] Wuttke W, Seidlova' WD, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers [J]. Maturitas, 2003, 1:67-77
- [22] Rachoń D, Vorthers T, Seidlová WD, et al. Effects of black cohosh extract on body weight gain, intra-abdominal fat accumulation, plasma lipids and glucose tolerance in ovariectomized Sprague-Dawley rats[J]. Maturitas, 2008, 60:3-4
- [23] Burdette JE, Chen SN. Black Cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor [J]. J Agric Food Chem, 2003, 51:64-69
- [24] Steve L, Robert MJ, Peter W, et al. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh[J]. MJA, 2003; 179 (7): 390-391