

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00339

黑升麻制剂改善绝经后妇女阴道萎缩症状的探讨

孙宁霞, 金志军, 贾晓峰, 李文*

第二军医大学长征医院妇产科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨黑升麻制剂治疗妇女绝经后阴道萎缩症状的有效性。**方法** 选取70例45~60岁、自然绝经1年以上,有绝经后阴道萎缩临床症状的妇女,随机分为两组,观察组40例给予口服黑升麻制剂(莉芙敏)20 mg,每天2次。对照组30例口服碳酸钙D3片1片,每天2次。用药前及用药12周后测定血清卵泡刺激素(FSH)、雌二醇水平及子宫内膜厚度,采用阴道pH值、阴道脱落细胞成熟度评分、阴道萎缩症状评分作为疗效指标,同时记录治疗中发生的不良事件。**结果** 观察组患者的雌二醇、FSH水平及子宫内膜厚度在治疗前后差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者治疗后阴道pH值及阴道脱落细胞成熟度与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$);但阴道萎缩症状评分在治疗12周后为(3.3±0.6)分,与治疗前[(6.0±0.6)分]相比差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中无严重不良事件发生。**结论** 黑升麻制剂对绝经后妇女阴道萎缩症状有一定的疗效。

[关键词] 阴道萎缩;绝经后期;黑升麻;莉芙敏

[中图分类号] R 711.73 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)03-0339-03

Black cohosh improves vaginal atrophy in postmenopausal women

SUN Ning-xia, JIN Zhi-jun, JIA Xiao-feng, LI Wen*

Department of Obstetrics and Gynecology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of cimicifuga racemosa in treatment of postmenopausal vaginal atrophy. **Methods** Seventy 45-60 years old women, who had menopause for more than one year and symptoms of postmenopausal vaginal atrophy, were randomly divided into two groups: observation group($n=40$) and placebo group($n=30$). The observation group was given cimicifuga racemosa (remifemin) 20 mg twice a day for 12 weeks. The placebo group was given one calcium carbonate and vitamin D₃ tablet twice a day for 12 weeks. The serum levels of follicle stimulation hormone (FSH) and estradiol (E₂) and thickness of endometrium were examined before and after treatment. The vaginal pH value, maturation degree of vaginal exfoliated cells, and atrophic vaginitis evaluating score were used to assess the therapeutic effects. The adverse effects were recorded. **Results** In the observation group there were no significant differences in FSH and E₂ levels and endometrium thickness before and after treatment ($P>0.05$). The vaginal pH value showed a decreasing tendency and the maturation degree of vaginal exfoliated cells showed an increasing tendency after treatment in the observation group, but there were no significant differences ($P>0.05$). The atrophic vaginitis evaluating score was significantly higher before treatment compared with that after treatment (6.0±0.6 vs 3.3±0.6, $P<0.05$). There were no adverse effects during the treatment. **Conclusion** The remifemin shows certain therapeutic effects for vaginal atrophy in postmenopausal women.

[Key words] vaginal atrophy; postmenopause; black cohosh; remifemin

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(3): 339-341]

阴道萎缩引起的症状是绝经后妇女的主要临床主诉。由于雌激素水平降低、阴道微生态的改变,造成阴道干涩、刺痛、性交痛等症状,这严重影响了绝经后妇女的身心健康和性生活质量^[1]。多年来,临床医生们应用小剂量雌激素进行治疗且取得了一定的疗效,但长期用药的安全性和稳定性尚待观察^[2]。对于围绝经期妇女而言,她们更加倾向于天然的药物,尤其是植物制剂。黑升麻作为植物制剂,近年来与安慰剂或性激素比较的研究提示其具有缓解围绝经期症状的疗效^[3]。因此,本研究拟探讨黑升麻制剂对于绝经后妇女的

阴道萎缩症状的治疗作用及安全性。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择2010年3月至2011年6月在妇科更年期门诊就诊的主诉有阴道萎缩症状的70例绝经妇女,年龄45~60岁,平均(53.6±4.7)岁。随机分为两组,观察组40例予口服莉芙敏片[黑升麻根茎的异丙醇提取物;进口药注册证号Z 20080002,德国 Schaper & Brummer 公司生产]。每片莉芙敏片含20 mg 生药(批号824821)。对照组30例给

[收稿日期] 2012-01-29 **[接受日期]** 2012-03-03

[作者简介] 孙宁霞, 硕士, 主治医师, E-mail: suesunchzh@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885873, E-mail: lyliwen@sina.com

予口服钙尔奇碳酸钙 D3 片(国药准字 H10950029,惠氏制药有限公司生产)。两组患者在年龄、体质量指数、闭经时间方面均无统计学差异。所有患者均同意遵照试验要求完成观察并签署知情同意书。治疗前均测量身高、体质量、血压、心率,并行乳腺彩色超声、盆腔超声、宫颈涂片检查。

研究对象纳入标准:(1)绝经 1 年以上;(2)性激素的测定符合绝经范围,促卵泡生成素(FSH) >40 mIU/ml,雌二醇(E2) <20 pg/ml;(3)无性激素补充禁忌证,既往无性激素补充治疗史;(4)患者主诉有阴道萎缩症状之一,如阴道干涩、阴道或外阴瘙痒、性交痛。排除标准:(1)既往有糖尿病史;(2)存在严重或不稳定状态的躯体疾病;(3)曾服用雌激素,抗抑郁、抗精神病或含有其成分的药物;(4)原因不明的子宫出血;(5)宫颈防癌涂片异常;(6)子宫内膜厚度 ≥ 0.5 cm。

1.2 研究方法 观察组患者予以口服莉芙敏片 20 mg,每日 2 次;对照组患者口服碳酸钙 D3 片,每日 2 次,每次 1 片。两组均连续服药 12 周后,评价其疗效及安全性。

1.3 观察指标

1.3.1 安全性 分别于用药前和用药 12 周后进行常规身体检查(包括乳腺检查)、妇科检查、实验室检查(血常规、肝肾功能、血清 E2 与 FSH 水平)、心电图和盆腔 B 超(测量子宫内膜厚度),同时记录不良事件。

1.3.2 疗效指标 于用药前和用药后第 4、8、12 周测定阴道 pH 值、检查阴道脱落细胞成熟度和进行阴道萎缩症状评分。用试纸置于阴道侧壁浸湿变色后立即与标准色表比较测 pH 值。阴道脱落细胞检查以阴道窥器扩张受检者阴道,用无菌棉签蘸少许生理盐水湿润,伸入阴道侧壁上 1/3 处轻卷后取出棉签,横放在玻片上向一个方向滚涂。分别用 95% 乙醇固定 30 min 后采用巴氏染色法染色,用国际统一标准分别计算表层、中层、底层细胞数,然后计算阴道脱落细胞成熟价值(MV)^[4]。MV 表达了上皮细胞成熟的趋势,其数值越

大,则说明上皮细胞多发育至成熟后脱落。各层细胞分类标准采用国际细胞学会分类法,以胞浆厚薄与核固缩情况结合细胞分布、形态、染色进行区分。阴道萎缩症状评分^[5]包括阴道干涩、阴道瘙痒和阴道局部烧灼感、性交痛,没有症状记 0 分、轻度记 1 分、中度记 2 分、重度记 3 分。每项评分范围均为 0~3 分,总计 9 分。分数越高表示症状越严重。由专门负责实验的医师通过问诊评分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 治疗前后血清内分泌水平及子宫内膜厚度变化 两组患者的 E2、FSH 水平和子宫内膜厚度在治疗前后及两组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 治疗前后阴道 pH 值及阴道脱落细胞成熟度变化 观察组患者治疗后阴道 pH 值有下降趋势,阴道脱落细胞成熟度有上升趋势,但与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗前后阴道 pH 值及阴道脱落细胞成熟度无明显变化(表 2)。

表 1 两组患者治疗前后血清雌二醇(E2)、促卵泡生成素(FSH)和子宫内膜厚度的变化

组别	$\bar{x} \pm s$		
	E2 $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$	FSH $z_B/(IU \cdot L^{-1})$	子宫内膜厚度 l/mm
观察组(n=40)			
治疗前	11.56 \pm 4.14	67.75 \pm 6.87	2.3 \pm 0.9
治疗后	12.12 \pm 4.05	66.31 \pm 7.18	2.5 \pm 0.7
对照组(n=30)			
治疗前	10.79 \pm 3.98	66.78 \pm 6.23	2.4 \pm 1.0
治疗后	11.63 \pm 5.38	65.12 \pm 4.25	2.5 \pm 0.9

表 2 两组患者治疗前后阴道 pH 值及脱落细胞成熟度变化

组别	$\bar{x} \pm s$							
	pH 值				阴道脱落细胞成熟度(分)			
	治疗前	4 周	8 周	12 周	治疗前	4 周	8 周	12 周
观察组(n=40)	6.5	6.6	6.0	5.9	42.89 \pm 2.77	43.13 \pm 2.68	45.13 \pm 1.78	46.25 \pm 2.21
对照组(n=30)	6.6	6.4	6.5	6.3	43.13 \pm 2.77	43.15 \pm 2.56	43.18 \pm 1.77	43.23 \pm 2.34

2.3 治疗前后阴道萎缩症状评分变化 观察组治疗 8 周后阴道萎缩症状总分较治疗前下降,治疗 12 周后下降 2.7 分,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗前后阴道萎缩症状总分下降不明显,差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

2.4 安全性指标 用药 12 周后,70 例患者的血、尿常规和血生化检查各项指标与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。心率、血压、体质量等治疗前后比较,差异也无统计学意义($P>0.05$)。观察组及对照组各有 1 例自觉乳房胀痛患者,与用药关系不明确,乳腺外科会诊建议随访。两组患者均无不规则阴道出血症状发生。无严重不良事件发生。

表 3 两组患者治疗前后阴道萎缩症状评分

组别	$\bar{x} \pm s$			
	治疗前	4 周	8 周	12 周
观察组(n=40)				
阴道干涩	2.3 \pm 0.6	2.1 \pm 0.4	1.8 \pm 0.4	1.5 \pm 0.3
阴道瘙痒	2.0 \pm 0.4	1.9 \pm 0.5	1.8 \pm 0.4	1.7 \pm 0.3
性交痛	1.7 \pm 1.1	1.7 \pm 0.9	1.3 \pm 0.5	0.7 \pm 0.5
总分	6.0 \pm 0.6	5.9 \pm 0.4	5.1 \pm 0.6	3.3 \pm 0.6*
对照组(n=30)				
阴道干涩	2.3 \pm 0.8	2.2 \pm 0.8	2.0 \pm 0.5	1.9 \pm 0.6
阴道瘙痒	2.1 \pm 0.8	2.1 \pm 0.2	2.0 \pm 0.8	1.9 \pm 0.6
性交痛	1.8 \pm 1.0	1.7 \pm 1.0	1.5 \pm 1.1	1.7 \pm 0.9
总分	6.4 \pm 0.4	6.3 \pm 0.3	5.9 \pm 1.0	5.8 \pm 0.8

* $P<0.05$ 与治疗前比较

3 讨论

75%的绝经后妇女会出现阴道萎缩症状^[1], Geelen等^[6]报道绝经后阴道萎缩症状的发生率远高于临床所见,很多妇女只愿意以匿名的方式反映自己的症状。另有研究表明,因各种原因,如担心激素治疗的不良反应,虽半数患者出现中度到重度症状,但其中只有1/3的患者因此就医。绝经后阴道血液供应减少,性唤起时阴道渗出液减少,更容易受到创伤和出现疼痛感觉;乳酸杆菌减少,阴道pH值上升,而致微环境更利于致病菌生长;阴道长度与直径缩小,阴道穹窿消失,皱襞减少。这些变化都因绝经后雌激素水平低落所致^[7]。

2007年,国际绝经学会关于绝经后激素治疗的最新推荐中指出:激素治疗是因雌激素缺乏而出现的生殖道症状的最有效治疗方法^[2]。但是有些妇女因各种原因不能接受全身激素替代治疗^[8]。而且由于长期激素替代治疗的不良反应已引起人们的广泛关注,许多妇女心存恐惧。阴道局部补充雌激素可以避免口服给药的肝脏首过效应及胃肠道反应,降低雌激素对血脂、凝血功能等方面的不良影响,比口服给药更安全^[9]。尽管如此,绝大部分的雌激素经阴道给药后都会经黏膜迅速大量吸收。因此寻找一种安全有效的药物成为临床上迫切需要解决的难题。

黑升麻是多年生毛茛科升麻属的林地草本植物,药用部位为根茎,最主要的化学活性成分为三萜皂苷类,每20mg生药可提取出2.5mg干燥提取物,其中含有1mg三萜类活性成分^[10]。过去25年里,在缓解绝经期症状的植物药中,对黑升麻的研究最广泛,它已成为公认的缓解绝经期症状的最常用药物之一。黑升麻异丙醇提取物莉芙敏可有效改善更年期的血管舒缩症状,例如潮热多汗、抑郁、焦虑、睡眠障碍等^[11],而且它不与雌激素受体结合,说明它并不发挥雌激素样作用,因此对血清的激素水平没有影响,具有很好的安全性^[12-13]。目前,莉芙敏缓解围绝经期症状的作用机制主要有两种假说:(1)选择性雌激素受体调节剂。通过雌激素受体介导与雌激素协同作用,具有组织选择性,在骨骼呈现雌激素样作用,在乳腺子宫内膜呈现抗雌激素作用^[14];(2)通过5-羟色胺通路发挥作用。研究证实,黑升麻可以抑制麦角酸酞二乙胺(LSD)与5-羟色胺7受体(5-HT₇R)结合,表明黑升麻可能是5-HT₇R的竞争性配体^[15]。

黑升麻制剂对于阴道萎缩症状是否具有治疗作用,目前尚没有深入研究。曾有研究证实,莉芙敏不与雌激素受体 α 亚型(ER α)和 β 亚型(ER β)结合,然而,还有一个未知的雌激素结合位点即假定的ER γ 存在于子宫内膜,黑升麻类提取物可与此蛋白相结合^[16]。因此,尽管黑升麻提取物没有直接发挥雌激素样活性,但它很可能通过上述提到的未知结合点发挥着微弱的雌激素样作用,但在阴道黏膜并没有发现此结合位点。李轶琳等^[17]报道阴道脱落细胞成熟度评分在莉芙敏治疗组与安慰剂组无显著差异,阴道的干涩情况也未见明显变化。本研究发现莉芙敏对患者血清的激素水平没有影响,阴道pH值及阴道脱落细胞成熟度评分在观察组与对照组差异无统计学意义,与以往研究一致;但患者的阴道萎缩症状评分较治疗前下降,说明患者的主观临床症状得到明显的改善,这可能与莉芙敏能够直接作用中枢神经系统,如神经介

质的介导和(或)调节作用^[15],从而改善患者主观症状有关。

综上所述,莉芙敏可以在一定程度上改善围绝经期女性的阴道萎缩症状,但其具体作用机制及确切疗效需进一步研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Mac Bride M B, Rhodes D J, Shuster L T. Vulvovaginal atrophy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85: 87-94.
- [2] North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2007, 14(3 Pt 1): 355-369.
- [3] Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. News about Black cohosh [J]. *Maturitas*, 2012, 71: 92-93.
- [4] Rioux J E, Devlin C, Gelfand M M, Steinberg W M, Hepburn D S. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis [J]. *Menopause*, 2000, 7: 156-161.
- [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 398.
- [6] van Geelen J M, van de Weijer P H, Arnolds H T. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years [J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000, 11: 9-14.
- [7] Chollet J A. Efficacy and safety of ultra-low-dose Vagifem (10 mcg) [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2011, 5: 571-574.
- [8] Tan O, Bradshaw K, Carr B R. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review [J]. *Menopause*, 2012, 19: 109-117.
- [9] Pruthi S, Simon J A, Early A P. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer [J]. *Breast J*, 2011, 17: 403-408.
- [10] Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin H H. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms [J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(5 Pt 1): 1074-1083.
- [11] Kanady W M, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. [Efficacy and safety of Black cohosh (Actaea/Cimicifuga racemosa) in the treatment of vasomotor symptoms—review of clinical trials] [J]. *Ginekol Pol*, 2008, 79: 287-296.
- [12] Rostock M, Fischer J, Mumm A, Stammwitz U, Saller R, Bartsch H H. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27: 844-848.
- [13] Ross S M. Menopause: a standardized isopropanolic black cohosh extract (remifemin) is found to be safe and effective for menopausal symptoms [J]. *Holist Nurs Pract*, 2012, 26: 58-61.
- [14] Hirschberg A L, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, von Schoultz B. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women [J]. *Menopause*, 2007, 14: 89-96.
- [15] Burdette J E, Liu J, Chen S N, Fabricant D S, Piersen C E, Barker E L, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 5661-5670.
- [16] Thacker H L. Assessing risks and benefits of nonhormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal and postmenopausal women [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2011, 20: 1007-1016.
- [17] 李轶琳, 崔清华, 高双. 黑升麻类药物莉芙敏治疗更年期症状临床疗效观察 [J]. *现代妇产科进展*, 2011, 20: 462-465.

[本文编辑] 商素芳