

· 优势病种 ·

中医药临床优势病种探讨——围绝经期综合征

胡诗宛¹, 梁海燕², 马堃³, 马小娜⁴, 方子寒⁵, 白文佩⁶, 刘新敏⁷, 李宏田⁸, 连凤梅⁹,
张伟¹⁰, 秦丽华¹¹, 商敏¹², 赖爱鸾¹³, 滕秀香¹⁴, 莫美¹⁵, 张潇霄^{15*}, 赵林华^{1*}

- (1. 中国中医科学院广安门医院代谢病研究所, 北京 100053; 2. 中日友好医院, 北京 100029;
3. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 4. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029;
5. 中国生物技术发展中心中医药处, 北京 100039; 6. 首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京 100038;
7. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 8. 北京大学医学部公共卫生学院, 北京 100191;
9. 中国中医科学院广安门医院GCP办公室, 北京 100053; 10. 西安市中医医院, 西安 710021;
11. 北京大学医学部基础医学院, 北京 100191; 12. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050;
13. 首都医科大学附属复兴医院, 北京 100045; 14. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010;
15. 中华中医药学会, 北京 100029)

【摘要】 围绝经期综合征作为常见的内分泌系统疾病,是中医药治疗的优势病种之一。中华中医药学会组织中西医内分泌科、妇科及学科交叉领域专家,围绕西医、中医及中西医结合诊疗围绝经期综合征的优势与难点等进行讨论。与会专家讨论后认为,雌激素减退是围绝经期综合征的始动因素,以“虚”态为主,病机本质乃肾阴阳失衡;西医绝经激素治疗可通过快速补充雌激素水平而实现迅速缓解相关症状,同时能早期发现和延缓绝经并发症,但存在一定风险,需密切监测不良反应,且绝经激素治疗存在诸多禁忌证及慎用情况,临床应用受限;中医在协同改善围绝经期综合征潮热汗出、睡眠障碍、情绪异常等多种症状方面具有突出优势,用药安全,但起效速度不及绝经激素治疗,防治绝经并发症证据尚不明确。未来对中、西医在围绝经期综合征领域的发展提出三方面建议,一是形成优势互补的围绝经期综合征中西医结合诊疗体系;二是形成中医和中西医结合干预围绝经期综合征的高质量循证证据;三是推动治疗围绝经期综合征的中药新药研发及交叉学科合作。

【关键词】 围绝经期综合征; 优势病种; 中西医结合; 专家建议; 共识

【中图分类号】 R2-031;R271.9;R271.11+6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2024)21-0234-09

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20242492

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20240813.1151.002>

【网络出版日期】 2024-08-14 18:30:25

Expert Consensus on Clinical Diseases Responding Specifically to Traditional Chinese Medicine: Perimenopausal Syndrome

HU Shiwan¹, LIANG Haiyan², MA Kun³, MA Xiaona⁴, FANG Zihan⁵, BAI Wenpei⁶, LIU Xinmin⁷,
LI Hongtian⁸, LIAN Fengmei⁹, ZHANG Wei¹⁰, QIN Lihua¹¹, SHANG Min¹², LAI Ailuan¹³,
TENG Xiuxiang¹⁴, MO Mei¹⁵, ZHANG Xiaoxiao^{15*}, ZHAO Linhua^{1*}

- (1. *Institute of Metabolic Diseases, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China*; 2. *China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China*;
3. *Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China*; 4. *Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China*; 5. *China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China*; 6. *Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University,*

【收稿日期】 2024-05-26

【基金项目】 中国中医科学院科技创新工程创新团队项目(CI2021B008)

【第一作者】 胡诗宛,在读硕士,从事中医药防治内分泌代谢性疾病及方药量效研究,E-mail:svana99119905@163.com

【通信作者】 *张霄潇,博士,从事中医药标准化与产业发展研究,E-mail:qingnwyh2018@163.com;

*赵林华,博士,研究员,从事中医药防治内分泌代谢性疾病及方药量效研究,E-mail:melonzhao@163.com

Beijing 100038, China; 7. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 8. School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; 9. GCP Office of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 10. Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China; 11. School of Basic Medical Sciences Peking University, Beijing 100191, China; 12. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 13. Fu Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 14. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China; 15. China Association of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Perimenopausal syndrome (MPS), a common endocrine system disease, is one of the diseases responding specifically to traditional Chinese medicine (TCM). The China Association of Chinese Medicine organized experts in endocrinology, gynecology, and interdisciplinary fields of both Western and Chinese medicine to discuss the advantages and challenges of diagnosing and treating MPS with Western medicine, TCM, and integrative medicine. Experts at the conference believe that MPS is initiated by estrogen decline and rooted in deficiency, with the pathogenesis being imbalance between Yin and Yang in the kidney. The hormone replacement therapy in Western medicine for menopause can rapidly alleviate related symptoms by quickly restoring the estrogen level and timely detect and delay complications of menopause, whereas such a therapy has certain risks, necessitating close monitoring of adverse reactions. Moreover, the various contraindications and precautions limit the clinical application of the hormone replacement therapy. TCM has advantages in synergistically alleviating symptoms such as hot flashes, sweating, sleep disorders, and emotional abnormalities of MPS without causing obvious adverse reactions. However, its efficacy is slower than the hormone replacement therapy, and the TCM evidence for preventing and treating complications of menopause remains unclear. Three suggestions were proposed for the future development of both Western and TCM for ameliorating MPS. First, an integrated diagnosis and treatment system for MPS with both Western and Chinese medicine should be established. Second, high-quality evidence-based interventions for MPS should be developed with TCM alone or in combination with Western medicine. Third, efforts should be made to promote the new TCM drug development and the interdisciplinary cooperation for treating MPS.

[Keywords] perimenopausal syndrome; disease responding specifically; integrated Chinese and Western medicine; expert advice; consensus

为贯彻落实习近平总书记关于中医药重要批示指示精神,落实《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中关于中医药优势病种研究的具体任务,坚持中西医并重,推动中医和西医相互补充、协调发展,目前已取得了一系列丰硕成果^[1-5]。

围绝经期综合征(MPS)又称“更年期综合征”,是由卵巢功能衰退引起的一系列以自主神经系统功能紊乱为主,伴有神经心理症状的一组证候群,包括潮热汗出、心烦易怒、睡眠障碍、焦虑抑郁等^[6]。据统计,2019年我国女性人口约6.8亿,其中50岁以上女性约占1/3,且呈逐年上升趋势^[7];随着人均寿命的延长,我国绝大多数女性超过1/3的时间处于绝经后期;调查显示,约80%的女性经历过至少1种绝经相关症状的困扰。因此,围绝经期将成为影响

女性健康及生活质量的重要转折时期^[8]。中医药治疗MPS具有协同改善的治疗优势,可选择的干预方式多样,且不良反应小。然而,目前中医药及中西医结合防治MPS的研究不足,亟待形成高质量的循证证据体系。2023年4月18日,在中华中医药学会主办的“临床优势病种”系列沙龙上,中、西医内分泌和妇科领域及交叉学科领域共计20余名专家深入探讨了中医、西医以及中西医结合治疗MPS的优势与不足,初步形成如下建议。见表1。

1 雌激素减退是MPS的始动因素,以“虚”态为主,病机本质乃肾阴阳失衡

现代医学认为,绝经是因女性有限卵巢卵泡供应耗尽导致生殖功能丧失的必经阶段^[9]。围绝经期作为女性走向绝经的过渡时期,以卵巢功能衰退为

表1 中、西医诊疗围绝经期综合征的优势及不足专家共识

Table 1 Expert consensus on advantages and disadvantages of traditional Chinese and Western medicine in diagnosis and treatment of perimenopausal syndrome

序号	共识与建议
1	西医激素替代治疗MPS有诸多禁忌证、慎用情况,临床应用存在局限性。中西医结合治疗MPS能够优势互补,值得深入研究
2	中医药治疗的特色是把人作为整体。中医治疗MPS以缓解临床症状为主,能有效改善潮热汗出、失眠、情绪障碍等,并可减轻患者体重、改善骨质疏松,从而提高生活质量,这与中药的多靶点、多环节作用有关
3	中西医结合治疗MPS能够发挥中西医结合诊治的协同作用,避免或减轻不良反应,突出了个体化精准诊疗的特点,有效解决了西医激素替代治疗中禁忌人群的用药问题
4	中医治疗MPS的手段和药物的种类比较多,但仍缺乏比较系统成熟的MPS中医综合管理方案,相关指南和共识较少
5	MPS未来的科学研究需要多学科人才携手共同开展。在传承创新中医理论上,以确有疗效的中医药干预措施为切入点,进行顶层设计,开展系列研究。一方面聚焦MPS的关键环节,需要高水平的临床研究采用循证证据证实中医药疗效,另一方面需要结合多学科的技术方法,阐释中医药作用机制

起始,雌激素水平随之波动和下降,以出现月经紊乱为主要标志,结束于停经后1年。在这一阶段,雌激素减退是MPS发生的始动因素。由卵巢功能衰退导致的雌激素波动或减少会对神经系统和行为功能产生不利影响,尤其是影响与前额叶皮层、海马体和下丘脑相关的功能^[10-11],从而导致认知能力下降^[12]、情绪异常^[13]、睡眠障碍^[14]和血管舒缩症状(VMS)^[15]等;从远期影响来看,雌激素的持续缺乏状态可致雌激素的靶器官和组织(阴道、尿道、骨骼、脑、心血管和脂肪等)发生结构和功能异常,导致肥胖、泌尿生殖综合征(GSM)^[16]、绝经后骨质疏松、肌肉萎缩^[17]、老年痴呆^[18]、心脑血管疾病^[19]等。

MPS属中医“经断前后诸证”“绝经前后诸证”“脏躁”“百合病”等范畴。《黄帝内经·素问·上古天真论》云:“七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”。因此,本病以“虚”态为基本病态。肾孕育元阴元阳,肾精充,天癸盛,女子月事以时下;七七之年,肾气渐衰,天癸将竭,精亏血虚,月经断绝,脏腑失调,形体逐渐衰老,因此多数医家从“肾虚”论治MPS^[20-24],以肾精不足、冲任气血亏虚为原因,然非独肾虚^[22],同时还伴随冲任二脉以及肝、心、脾等多脏腑功能的衰退。围绝经期本为女性生殖机能衰退的自然过渡阶段,然而现代多数围绝经期女性由于肾精衰、天癸竭发生过早或过快,或者因社会、心理等因素影响较大,引起脏腑阴阳失衡,最终可发为MPS^[20]。

MPS虽囊括了众多复杂的证候群,然而其病机本质乃肾阴阳失衡^[25]。犹如天秤两端因失衡而摇摆不定,故临床往往可见围绝经期女性在潮热汗出后随之出现畏寒恶风,或是急躁易怒与抑郁低落反复无常等表现。因此,中医治疗原则以平衡阴阳为根本^[26],通过燮理阴阳、调和诸脏^[26],使机体达到

自身相对的阴阳平衡,从而平稳度过围绝经期。虽然大部分围绝经期女性自身能逐步适应而实现平稳过渡,但仍有少数女性难以通过自身机体调节,恢复机体的阴阳平衡。若不及时诊治,相关症状将可能延续到老年期,同时伴发绝经远期并发症,严重降低绝经后女性的生活质量。因此,及时干预MPS对于保障女性长远的身心健康具有重要意义。

2 西医MHT治疗优势在于干预精准、起效迅速,同时预防绝经并发症,但存在诸多禁忌证及慎用情况,需密切监测不良反应,临床应用受限

国内外多年来不断地实践与完善,使绝经激素治疗(MHT)方案日趋成熟。目前MHT是国内外公认的MPS一线治疗方式。由于MHT针对病因入手,通过直接补充雌激素以弥补卵巢功能衰竭导致的女性雌激素下降,故干预靶点精确、取效迅速。西医目前认为,MHT能够较为全面地解决由于绝经后雌激素缺乏所带来的各种问题^[27],是治疗围绝经期VMS和GSM的最有效方法。MHT对于绝经远期并发症亦有改善作用,可预防骨质流失和骨折^[28-29],并通过改善腹部脂肪堆积和胰岛素敏感性,以降低绝经后肥胖、代谢综合征的发生,减少2型糖尿病及心脑血管疾病发生风险,对认知功能减退如阿尔茨海默病也起到预防作用^[30-31]。

MHT现存不足有以下方面:一是存在诸多禁忌证及慎用情况,导致临床获益人群有限。最新指南已明确规定了临床使用MHT的4大适应证,以及6条禁忌证和10条慎用情况^[27]。只有符合适应证且排除禁忌证的情况下,方可启动MHT;而对于慎用情况,则需谨慎评估病情后考虑启动MHT。因此,为了在最低风险下获益最大,临床医生必须遵循医疗规范,严格掌握MHT的适应证并排除禁忌证;医患双方需充分沟通、权衡利弊,以患者意愿为前提,

制定个体化的MHT方案。指南建议根据子宫是否完整进行划分:若子宫完整者,根据绝经过渡期和绝经后期的不同阶段进行个体化方案实施,处于前者,且仅有月经失调则可单用孕激素方案,若合并绝经相关症状严重影响生活者,则采用雌孕激素序贯方案;处于后者,则根据患者是否有人工月经的意愿进行划分,有意愿者选择雌孕激素序贯方案,无意愿者则雌孕激素连续联合方案或替勃龙。无子宫者可单用雌激素或替勃龙^[22]。若患者以GSM为主诉,则首选阴道局部应用雌激素。MHT的给药途径同样个体化,例如对于血栓风险高及胆石症患者,首选经皮给药途径以降低风险;对于慎用MHT的患者,使用MHT时需加强监测和随访,避免不良反应发生。然而,临床医生在与患者沟通MHT利弊过程中往往存在挑战,一方面是由于我国目前45岁及以上人群的共病率(同时患≥2种慢性病或健康问题)达56.73%^[32],而慢性病极易影响MHT的风险-收益平衡,从而使得是否启动MHT的临床决策更加困难^[33];另一方面是面对MHT可能带来的风险,绝大部分围绝经期女性的态度较为敏感和谨慎,治疗依从性普遍偏低。一项研究发现愿意选择MHT的女性仅3.78%,其中高达35.9%的患者在启动MHT治疗1年后主动放弃,其中28.4%的原因是对乳腺、子宫等恶性肿瘤的恐惧^[8],担忧MHT安全性是患者依从性低的主要原因。值得注意的是,专科临床医生同样需正确认识MHT。一项针对中国妇幼保健协会内分泌和妇科医生的调查发现,58.1%的医师错误地认为性激素检测是在随访期间评估MHT方案的必要检查,且对MHT的不良反应存在误解^[34]。因此,未来相关领域医师需更准确地掌握MHT专业知识,同时需加强MHT知识科普,使医、患双方都更加客观、科学地看待MHT带来的获益与风险。

二是存在较多不良反应,增加多种疾病风险。目前证据提示,MHT可能增加血栓和胆囊结石形成,促进自身免疫性疾病进展,增加癫痫、偏头痛和哮喘发作几率等^[27]。同时,把握最佳治疗时机对影响MHT风险获益起到关键作用。在符合适应证和排除禁忌证的情况下,指南推荐尽早使用MHT,而对于年龄≥60岁、绝经超过10年的女性不推荐启动MHT,因为后者更易增加冠心病、缺血性卒中^[35]和痴呆风险^[36]。

3 中医优势在于协同改善围绝经期潮热汗出、睡眠障碍及情绪异常等多种症状,用药安全,但起效慢,防治绝经并发症证据尚不明确

西医指南建议,存在MHT禁忌证或慎用情况

尚未控制和单纯不愿使用MHT的患者采取非激素治疗^[27]。一项研究调查了国内中年女性对于MPS的就医行为,结果显示43.58%愿意选择中医治疗,远居首位^[8]。中医药治疗MPS疗效明确,确有优势。

许多研究证实,中医药能通过从整体调节女性内分泌功能,从而发挥协同改善MPS的作用,尤其在VMS、睡眠障碍和情绪异常方面具有优势。一项Meta分析发现,中药复方可显著改善VMS,其总有效率和库普曼指数(KI)总评分变化与MHT治疗相当,且不良反应事件报告较少^[37]。另一项Meta分析显示,单用中药治疗围绝经期失眠的临床总有效率优于常规西药^[38]。有文献报道,中医药治疗围绝经期抑郁与西药疗效相当,且不良反应更小^[39]。西医治疗围绝经期失眠、情绪障碍严重者,建议合并服用镇定类、催眠类药物,但长期使用容易产生药物依赖性、成瘾性,且停药后症状反而易加重。而中医药在缓解失眠、情绪障碍等远期治疗效果更为稳定,因此,中医药辅助西医治疗可能发挥增效减量作用,使撤减西药的成功率更高^[40];例如当西医抗抑郁治疗进入巩固期、维持期,准备逐步撤减药量时,可联合使用中药以协助平稳撤药,直至停药^[41]。在改善远期并发症方面,证据表明中药较常规治疗(钙剂、维生素D)能进一步提高绝经后骨质疏松妇女骨密度水平^[42],延缓骨量丢失或增加骨量,降低骨折风险,同时兼顾改善MPS其他症状^[43]。

在用药安全性方面,美国食品药品监督管理局(FDA)建议在MHT启动干预后第12个月评估受试者子宫内膜增生的发生率,以明确长期使用MHT的安全性^[44]。对此,一项使用中成药坤泰胶囊治疗MPS达12个月的临床研究显示,治疗期间中药组阴道出血、乳房胀痛发生率较MHT组更低,阴道出血时间更短^[45],说明了中药干预的安全性。在非药物治疗法方面,如针灸、刮痧、熏洗、推拿等多种中医外治方法具有简、便、验、廉等特点,且安全性好。已有临床研究证实,针灸、刮痧、耳穴疗法对围绝经期的失眠^[46-48]、潮热汗出^[49]和抑郁^[50]等方面均有较好改善作用。一项Meta分析发现,针刺显著提高MPS治疗有效率,降低KI评分和不良反应发生率,女性激素水平[雌二醇(E₂)、促卵泡激素(FSH)和促黄体生成素(LH)]较MHT治疗差异无统计学意义^[51];对于MHT禁忌证患者如乳腺癌女性,针刺被证明能有效改善其潮热汗出及躯体和心理相关症状,提高生存质量^[52]。

目前,中医药治疗MPS的不足有两方面:一是

相对于MHT治疗起效较慢^[45]。由于中药所含成分大多无直接补充雌激素的作用,而主要是通过调节卵巢功能、延缓卵巢衰老等间接方式以缓冲体内雌激素的迅速下降^[45,53]。二是防治绝经远期并发症存在不足。中医讲求辨证论治,临床治疗时主要根据患者“刻下”的症状和体征,导致中医对绝经“远期”并发症的关注度相对欠缺。绝经阶段除了缓解相关症状,同时“治未病”,需注重预防中老年女性的慢性疾病,然而目前尚缺乏足够证据表明,中医药在防治绝经远期并发症如心脑血管疾病、认知功能下降和肥胖等代谢性疾病方面的作用,有待进一步研究。

4 中西医结合治疗MPS能够优势互补,提高用药安全性

中医和西医虽属不同的诊疗体系,但是二者结合具有优势互补,增强安全性的作用。从人群意愿和治疗依从性角度,中医相对占据优势,对于适合以中为主、以西为辅进行治疗的人群,应鼓励中医药干预作为主导,并建议在必要时辅以西药,从而有利于围绝经期女性接受,提高治疗依从性。从禁忌证及慎用情况角度,中医作为非激素治疗的主要方式之一,能弥补无法使用MHT的治疗缺口,扩大获益人群;同时,对于部分主观上有MHT意愿但存在慎用情况的患者,中药能够一定程度上减小患者所需的激素用量,提高治疗安全性。从启动时间而言,年龄 ≥ 60 岁、绝经超过10年的绝经后期女性错过了启动MHT的最佳时机,面临更高的不良反应风险。中医药安全性较好,较MHT能全程参与围绝经期至绝经后期的全周期治疗,不存在时间窗限制。对于MPS症状严重者,由于西医干预靶点直接而精准,较中医治疗起效更快,故可以西医治疗为主,中医为辅,迅速改善不适。综上,中西医在干预MPS方面各具特点,通过中西医结合能够扬长避短,实现最大获益。

5 未来前景与展望

5.1 形成优势互补的MPS中西医结合诊疗体系

目前我国已初步形成了MPS的中西医结合诊疗指南^[54],为MPS中西医结合诊疗体系的构建打下基础。根据《“十四五”中医药发展规划》提出的“宜中则中,宜西则西”的中西医结合原则^[55],该指南首次提出了中西医结合治疗MPS的治疗原则:对于有MHT适应证且无禁忌证者,推荐尽早开始MHT个体化方案治疗,可联合中医药治疗;MHT慎用情况控制良好者,可行MHT治疗,可联合中医药治疗;对于不愿使用MHT或存在MHT禁忌证、慎用情况

者,推荐中医药治疗,或联合非激素对症治疗。对此,指南进行了具体说明:建议围绝经期的失眠、情绪障碍、异常子宫出血及骨质疏松患者采取中西医结合治疗,且推荐以中医药治疗为先,若症状较为严重或效果不显时,方可联合西药对症治疗。对于MPS合并患有乳腺良性疾病、乳腺癌家族史、子宫肌瘤及子宫内膜异位症等属MHT慎用情况者,指南建议在MHT基础上联用软坚散结、活血消癥中药或中成药,但慎用含雌激素相关中药,如紫河车、阿胶等,期间密切随访以监测用药安全^[54]。对于合并异常子宫出血且已排除妊娠和结构异常性疾病者,建议以西药对症治疗为主,可联用补肾健脾、养血止血类中药。

该指南暂未针对MPS其他症状如围绝经期的潮热汗出、关节肌肉疼痛及心慌心悸等给予中西医结合治疗的指导意见,后续需对这部分的中、西医的干预证据进行梳理和综合判定。针对绝经远期并发症,目前围绕心脑血管疾病、GSM、认知功能障碍的中西医结合诊治评价及研究证据尚不足^[56],且在安全性方面缺乏长期的研究数据支持^[57],如对子宫内膜厚度的观察等^[58]。未来可进一步完善相关临床设计。

5.2 形成中医和中西医结合干预MPS的高质量循证证据

5.2.1 提高中医药治疗MPS循证证据质量 随着中医药循证研究不断发展,中医药治疗MPS临床疗效已在多项随机对照临床试验中得到证实,然而现有证据质量普遍偏低。正如一项系统评价结果显示,现有中药干预MPS的研究证据质量从极低到中等,且不良反应/事件没有明确的报道,因此无法确定中药在缓解VMS的疗效和安全性^[57];另一项针对已上市中成药的系统评价再评价也得出相似结论^[59]。2023年北美更年期协会发布的非激素治疗的立场声明^[60]表示,由于缺乏严格科学的循证研究支持,因此目前不推荐使用任何草药疗法治疗围绝经期VMS。

鉴于纳入研究的异质性、研究方法(分配隐藏、随机化分组)及不良反应报告不充分等现状,为提高证据质量,需改进以下方面:①选择对照组上,目前中医药干预的临床研究设计多为加载研究,即中西医结合对比单纯西医治疗,或以上市中成药进行对照,仅少数研究选择安慰剂对照,导致中医药干预MPS的直接疗效证据不足,无法反映中药的“绝对”有效性和安全性。②对于结局评价,部分研究的结局评价指标选择过于单一,多以KI量表、绝经

评定量表(MRS)和更年期生活质量量表(MENQOL)等综合性量表为主,甚至仅以“有效率”评估总体改善情况,缺少对MPS某一具体症状的疗效评价^[61]。未来可根据“PICOS”原则,针对不同的症状、病情程度、绝经分期等进行探索性亚组分析,使切入点更聚焦,能够回答更具体的临床问题,有利于治疗精准化。例如,针灸治疗潮热可能以中短期疗效为主^[62],对中重度潮热的疗效相对较差^[63]等等。③研究的观察周期较短。目前初步检索发现,中医药治疗绝经相关疾病的临床试验干预时间以8~12周居多^[64],尚缺乏长周期干预MPS的临床研究,且较少设置随访或是设计随访时间较短,未来亟待设计长期、大样本临床观察研究。④在统计分析方面,多量表结局数据应被分别输入和分析,以便最好地解决评估工具的多样性所造成的异质性^[65]。⑤在撰写研究报告时,应根据不同的临床试验类型,选择相应的国际通用的报告规范,逐条目地进行详细报告。⑥中药临床研究必须重视对安全性的评价,发生不良事件/反应时对试验所有药物进行严密评估和妥善处理。过低的不良事件率往往会被怀疑是由于安全性观察不足导致,因此报告不良事件/反应的用语应符合国际规范^[66]。

此外,除了设计围绝经期阶段,还可从中医“治未病”角度,针对绝经前和绝经后期的人群,如卵巢功能早衰、人工绝经等过早出现的低雌激素状态,以及绝经并发症如心脑血管疾病、肥胖、骨质疏松及认知障碍等开展基础、临床研究,形成中医药干预全程的证据链。

5.2.2 增加中西医结合治疗MPS循证证据 目前中西医结合治疗MPS的相关证据不足。未来可开展多中心、大样本、长周期的临床研究,形成高质量中西医结合循证依据,致力于构建中西医结合干预MPS证据体系。在安全性方面,招募MHT禁忌证和慎用情况的人群,开展中西医结合干预的临床观察,证实中医能降低西医干预的不良反应,发挥增效减毒作用。

目前的中医临床试验仍以西医MPS相关的量表来评价疗效,缺乏能够体现中医自身特色的疗效评价体系,对于中西医结合干预手段的临床试验,未来可设计联合应用有中医诊疗特点的疗效评价量表。还可以从卫生经济学角度,探索如何简、便、验、廉地发挥中医药优势,既能很好地取效,又节省医疗费用,避免患者因中西医结合不当导致过度医疗而造成加倍的卫生经济压力。

5.3 推动治疗MPS的中药新药研发及交叉学科合作 中医药的传承创新离不开成果转化与推广,中成药作为较为理想的药物形式,能在临床上更广泛地使用。现阶段包括西医在内的临床医生在非激素治疗方面常使用中成药^[67]。然而现有中成药治疗MPS相关指南^[68]中,每个中医证型大多仅推荐了一种中成药,导致医生可选择的中成药较少;现有中成药治疗VMS的中医证型以肝肾阴虚证为主,证候较为单一^[69]。对于上述不足,究其原因,一是中成药临床疗效证据少,大量上市中成药目前无法检索到对应的临床研究文献作证据支撑^[61],二是中成药疗效证据级别偏低,中药干预MPS的研究结果存在较大异质性,未来需提高中成药的临床研究质量。此外,现有中成药说明书以中医术语进行描述,西医医师阅读时较晦涩难懂。为增强可读性,建议补充现代医学术语解释说明其适应证及用药注意事项^[61],以更好地普及推广中成药的使用。

对于围绝经期综合征相关的中药新药研发,应充分利用好中医药理论、人用经验、临床试验的“三结合”中药注册审评证据体系优势,从“产学研”一体化的成果转化角度出发,在临床实践和总结个体用药经验基础上,逐步明确适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益,形成固定处方,研发制成适合群体用药的中药新药^[70]。

未来应积极发挥交叉学科的合作优势,如依托大样本公共卫生数据,进行广泛的流行病学调查;采用人工智能等方法,建立MPS疾病预测模型,提升MPS的精准诊疗;与临床设计方法学专家合作完成一项高质量临床研究,共同制定科学严谨的统计分析流程、规范执行统计分析等;积极与基础医学领域专家合作,针对中医药改善MPS的疗效及安全性相关机制开展深入研究,还可联合中药学家以充分挖掘具有雌激素样作用的中药等。未来MPS领域研究将继续遵循中医药学科发展规律,构建MPS的中医药“理论+临床+新药+实验+循证”一体化学术创新和转化发展路径,坚持以中医为主体,多学科交叉协同的研究范式,在中医药的传承与创新的道路上不断前进。

6 总结与展望

MPS是因卵巢功能衰退、雌激素水平波动或下降而引发的一系列躯体及心理症状。中医和西医在治疗MPS方面各有所长,同时也都存在一定的治疗短板。在各自发展过程中,中西医结合能够很好地发挥优势互补、扬长避短的协同改善作用,如何

将中西医有机结合是目前的主要难点,未来还需要中医、西医、多学科交叉的同仁们共同努力,发挥各自优势,开展高水平中西医结合临床和基础研究,有效解决临床瓶颈问题,为形成具有中国特色的医药卫生健康体系贡献一份力量。

7 专家名单

2023年4月18日,由中华中医药学会主办第二十一期临床优势病种会议,针对内分泌领域中西医临床优势病种,形成以上建议,参加专家名单如下。

中华中医药学会

王国辰 中华中医药学会

刘平 中华中医药学会

张霄潇 中华中医药学会发展研究办公室

郭继华 中华中医药学会发展研究办公室

莫美 中华中医药学会青年委员会

特邀点评专家

仝小林 中国科学院院士

召集专家、中医引导发言

赵林华 中国中医科学院广安门医院代谢病研究所

西医引导发言

梁海燕 中日友好医院

研讨专家(以姓氏笔画为序)

马堃 中国中医科学院西苑医院妇科

马小娜 北京中医药大学第三附属医院

方子寒 中国生物技术发展中心中医药处

白文佩 首都医科大学附属北京世纪坛医院妇产科

刘新敏 中国中医科学院广安门医院妇科

李宏田 北京大学医学部公共卫生学院

连凤梅 中国中医科学院广安门医院GCP办公室

张伟 西安市中医医院

秦丽华 北京大学医学部基础医学院

商敏 首都医科大学附属北京友谊医院妇科

赖爱鸾 首都医科大学附属复兴医院妇科

滕秀香 首都医科大学附属北京中医医院妇科

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 闫占峰,孔令博,王景尚,等. 中医药临床优势病种的探索与认识——中华中医药学会临床优势病种研讨系列青年沙龙[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1):202-208.
- [2] 王景尚,刘晓巍,王昕,等. 中医药治疗产科领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27

(20):206-218.

- [3] 焦娟,唐今扬,侯秀娟,等. 中医药临床优势病种探讨——纤维肌痛综合征[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(1): 216-222.
- [4] 罗静,徐愿,周新尧,等. 中医临床优势病种探讨——干燥综合征[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8):73-79.
- [5] 杨新春,王树玉,杜惠兰,等. 中医药临床优势病种探讨——先兆流产[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7):241-246.
- [6] 世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 国际中医临床实践指南更年期综合征(2020-10-11)[J]. 世界中医药, 2021, 16(2):190-192.
- [7] 中国医师协会全科医师分会, 北京妇产学会社区与基层分会. 更年期妇女健康管理专家共识(基层版)[J]. 中国全科医学, 2021, 24(11):1317-1324.
- [8] DU L, XU B, HUANG C, et al. Menopausal symptoms and perimenopausal healthcare-seeking behavior in women aged 40-60 years: A community-based cross-sectional survey in Shanghai, China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(8):2640.
- [9] SANTORO N, ROECA C, PETERS B A, et al. The menopause transition: Signs, symptoms, and management options[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(1):1-15.
- [10] BOYLE C P, RAJI C A, ERICKSON K I, et al. Estrogen, brain structure, and cognition in postmenopausal women[J]. Hum Brain Mapp, 2021, 42(1):24-35.
- [11] MCEWEN B S, MILNER T A. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain[J]. J Neurosci Res, 2017, 95(1/2):24-39.
- [12] RUSSELL J K, JONES C K, NEWHOUSE P A. The role of estrogen in brain and cognitive aging[J]. Neurotherapeutics, 2019, 16(3):649-665.
- [13] TUREK J, GĄSIOR Ł. Estrogen fluctuations during the menopausal transition are a risk factor for depressive disorders[J]. Pharmacol Rep, 2023, 75(1):32-43.
- [14] HAUFE A, BAKER F C, LEENERS B. The role of ovarian hormones in the pathophysiology of perimenopausal sleep disturbances: A systematic review[J]. Sleep Med Rev, 2022, 66:101710.
- [15] PROKAI-TATRAI K, PROKAI L. The impact of 17 β -estradiol on the estrogen-deficient female brain: From mechanisms to therapy with hot flushes as target symptoms[J]. Front Endocrinol, 2023, 14:1310432.
- [16] 绝经生殖泌尿综合征临床诊疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(10):659-666.
- [17] LU L, TIAN L. Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: The role and mechanisms of estrogen[J]. J Endocrinol, 2023, 259(1):e230116.

- [18] SUMIEN N, CUNNINGHAM J T, DAVIS D L, et al. Neurodegenerative disease: Roles for sex, hormones, and oxidative stress [J]. *Endocrinology*, 2021, 162 (11): bqab185.
- [19] SABBATINI A R, KARARIGAS G. Menopause-related estrogen decrease and the pathogenesis of HFpEF: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(9): 1074-1082.
- [20] 于红娟, 夏桂成. 夏桂成治疗更年期综合征的经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(10): 2573-2575.
- [21] 廉伟, 刘雁峰, 江媚, 等. 肖承棕教授治疗更年期综合征经验撷萃 [J]. *环球中医药*, 2013, 6(1): 20-21.
- [22] 耿静然, 吕金梦, 张拴成, 等. 杜惠兰调和五脏治疗绝经前后诸证经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37 (12): 7142-7145.
- [23] 王晓锋, 刘雁峰, 李靖, 等. 刘雁峰教授交通心肾法治疗更年期综合征的经验浅析 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(2): 366-368, 372.
- [24] 毕婷婷, 于红娟. 围绝经期焦虑抑郁的中医研究进展 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2022, 20(12): 205-206, 后插1, 封3.
- [25] 闫军堂, 刘敏, 赵伟鹏, 等. 王庆国教授治疗更年期综合征经验 [J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(6): 421-423.
- [26] 《围绝经期综合征(更年期综合征)重点人群治未病干预指南》编写组, 中国医学科学院北京协和医院. 围绝经期综合征(更年期综合征)重点人群治未病干预指南 [J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(8): 1048-1062.
- [27] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版 [J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(1): 4-21.
- [28] 中国医师协会全科医师分会, 北京妇产学会社区与基层分会. 更年期妇女健康管理专家共识(基层版) [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(11): 1317-1324.
- [29] "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2022, 29(7): 767-794.
- [30] DE VILLIERS T J, HALL J E, PINKERTON J V, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy [J]. *Maturitas*, 2016, 91: 153-155.
- [31] 卫若楠, 张伟, 周谷城, 等. 中药汤剂治疗女性围绝经期综合征的用药规律及机制探究 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(8): 1160-1166, 1172.
- [32] ZHONG Y, QIN G, XI H, et al. Prevalence, patterns of multimorbidity and associations with health care utilization among middle-aged and older people in China [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 537.
- [33] CHO L, KAUNITZ A M, FAUBION S S, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? [J]. *Circulation*, 2023, 147(7): 597-610.
- [34] DENG Y, WANG W, ZHENG Q, et al. Menopausal hormone therapy: What are the problems in the perception of Chinese physicians? [J]. *Climacteric*, 2022, 25(4): 413-420.
- [35] HAWKES N. HRT increases risk of blood clots and stroke, finds new analysis [J]. *BMJ*, 2015, 350: h1336.
- [36] ESPELAND M A, RAPP S R, SHUMAKER S A, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's health initiative memory study [J]. *JAMA*, 2004, 291(24): 2959-2968.
- [37] LI M, HUNG A, LENON G B, et al. Chinese herbal formulae for the treatment of menopausal hot flashes: A systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222383.
- [38] 王梓炜, 钟佳颖, 邓金鹏, 等. 中医药治疗围绝经期失眠疗效的 Meta 分析 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(3): 740-744.
- [39] 任路, 孙艳, 黄美. 中医药治疗围绝经期抑郁症的 Meta 分析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2009, 15(9): 684-685.
- [40] 曾令烽, 蒙昌荣, 李滋平, 等. 中医药辅助治疗围绝经期失眠研究的 Meta 分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(18): 195-201.
- [41] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗抑郁障碍临床应用指南(2022 年) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(5): 527-541.
- [42] LIN W L, LIN P Y, HUNG Y C, et al. Benefits of herbal medicine on bone mineral density in osteoporosis: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(8): 1749-1768.
- [43] 谢雁鸣, 刘垲, 姜俊杰, 等. 绝经后骨质疏松症中医临床实践指南(征求意见稿) [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(22): 5992-5998.
- [44] US Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: Estrogen and estrogen/ progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms-recommendations for clinical evaluation [EB/OL]. (2003-01-02) [2024-05-26]. <https://www.fda.gov/media/71359/download>.
- [45] SUN A J, WANG Y P, GU B, et al. A multi-center, randomized, controlled and open clinical trial of Heyan Kuntai capsule (和颜坤泰胶囊) and hormone therapy in perimenopausal women [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(7): 487-493.
- [46] ZHAO F Y, ZHANG W J, KENNEDY G A, et al. The

- role of acupuncture in treating perimenopausal insomnia: An overview and quality assessment of systematic reviews and Meta-analyses [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17:3325-3343.
- [47] 王阿芹,段培蓓,夏超,等. 刮痧治疗围绝经期综合征临床疗效及安全性系统评价[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12):2586-2592.
- [48] 马丽芳,卿雁冰,岳树锦,等. 耳穴贴压改善围绝经期女性失眠的系统综述[J]. *中华现代护理杂志*, 2020, 26(26):3620-3625.
- [49] DE VALOIS B, YOUNG T, THORPE P, et al. Acupuncture in the real world: Evaluating a 15-year NADA auricular acupuncture service for breast cancer survivors experiencing hot flashes and night sweats as a consequence of adjuvant hormonal therapies [J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(6):5063-5074.
- [50] ZHAO F Y, FU Q Q, KENNEDY G A, et al. Acupuncture as an independent or adjuvant management to standard care for perimenopausal depression: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:666988.
- [51] HE Q D, ZHONG Z H, LIU M N, et al. Efficacy and safety of acupuncture vs. hormone therapy for menopausal syndrome: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(8):1793-1812.
- [52] LESI G, RAZZINI G, MUSTI M A, et al. Acupuncture as an integrative approach for the treatment of hot flashes in women with breast cancer: A prospective multicenter randomized controlled trial (AcCliMaT) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15):1795-1802.
- [53] CHEN Y, WU Y, ZHOU Y, et al. The delaying effect of Qingxin Zishen decoction on ovarian aging: Examining regulation of ovarian mitochondria apoptosis in aged rats [J]. *Exp Gerontol*, 2023, 182:112298.
- [54] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 更年期综合征中西医结合诊治指南(2023年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(8):799-808.
- [55] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知[EB/OL]. (2022-03-29)[2024-05-26]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2022-03/29/content_5682255.htm.
- [56] 王天琳,胡诗宛,赵林华,等. 基于 CiteSpace 的中医药治疗围绝经期综合征的可视化分析[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(3):20-23, 28.
- [57] ZHU X, LIEW Y, LIU Z L. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3(3):CD009023.
- [58] HAMODA H, PANAY N, PEDDER H, et al. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women [J]. *Post Reprod Health*, 2020, 26(4):181-209.
- [59] 门晓亮,赵丽萍,杨杰,等. 坤泰胶囊治疗围绝经期综合征的系统评价再评价[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(19):5103-5109.
- [60] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2023, 30(6):573-590.
- [61] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗更年期综合征临床应用指南(2020年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(4):418-426.
- [62] ZHAO F Y, ZHENG Z, FU Q Q, et al. Acupuncture for comorbid depression and insomnia in perimenopause: A feasibility patient-assessor-blinded, randomized, and sham-controlled clinical trial [J]. *Front Public Health*, 2023, 11:1120567.
- [63] EE C, XUE C, CHONDROS P, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes: A randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(3):146-154.
- [64] 曹东东,杨洪艳,陆丽明,等. 中成药治疗绝经综合征的网状 Meta 分析[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(4):508-514.
- [65] ZHU X, LIEW Y, LIU Z L. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3(3):CD009023.
- [66] 中华中医药学会《中医药真实世界研究技术规范》制订组. 中医药真实世界研究技术规范——证据质量评价与报告[J]. *中医杂志*, 2022, 63(3):293-300.
- [67] 魏绍斌,解娟,孙晓盈. 中成药在妇科临床应用现状和存在的问题[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 7(2):1-4.
- [68] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗更年期综合征临床应用指南(2020年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(4):418-426.
- [69] 张伟,张湘苑,卫若楠,等. 基于态靶辨治理论探讨中成药治疗潮热的用药特点及量效规律分析[J]. *吉林中医药*, 2023, 43(6):715-719.
- [70] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-04-29)[2024-02-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/1651713591347038225.pdf>.

[责任编辑 王鑫]