

甘麦大枣汤治疗围绝经期综合症的 Meta 分析

牛慕佳¹ 罗春^{2(共同一作)} 庄子舒³ 马红霞^{3(通讯作者)} 何娴婕¹ 李碧慧¹ 何婕⁴

(1 长沙医学院 湖南长沙 410219; 2 广西中医药大学研究生院 广西南宁 530000; 3 广州医科大学第一附属医院 广东广州 510000; 4 遵义医科大学附属医院 贵州遵义 563099)

摘要: 目的: 系统评价甘麦大枣汤治疗围绝经期综合症的疗效。方法: 计算机检索 CNKI、WanFang Data、CBM、VIP、PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库, 检索时间截至 2022 年 9 月, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 23 个随机对照试验, 2071 例患者。治疗组: 1070 例, 对照组: 1001 例。甘麦大枣汤治疗围绝经期综合症的临床疗效高于对照组[RR=1.16, 95%CI (1.12, 1.21), Z=7.3, P<0.00001]。治疗组降低 PSQI 评分优于对照组[MD=-3.35, 95%CI (-4.28, -2.42), Z=7.05, P<0.00001]。治疗组降低 HAMD 评分优于对照组[MD=-1.62, 95%CI (-2.59, -0.65), Z=3.27, P=0.001]。治疗组降低 FSH 水平优于对照组[MD=-3.63, 95%CI (-4.79, -2.47), Z=6.16, P<0.00001]。结论: 甘麦大枣汤治疗围绝经期综合症具有较好的疗效。但鉴于研究质量较低, 尚需要更多设计合理, 多分中心, 大样本量的随机对照临床试验。

关键词: 围绝经期综合症; 甘麦大枣汤; Meta 分析; 匹茨堡睡眠质量指数量表; 汉密尔顿抑郁量表; 促卵泡生成素

围绝经期被定义为从月经紊乱开始到绝经后 1 年^[1]。女性更年期大多发生在 45-55 岁, 而围绝经期标志着女性生殖衰老生理变化的开始。围绝经期性激素水平波动或下降引起的神经心理症状。其主要特征包括潮热、月经变化、情绪波动、疲劳、失眠、骨和关节疼痛, 所有这些症状的严重程度和持续时间都有所不同。据报道, 目前中国约有 1.67 亿女性处于围绝经期, 围绝经期综合症的发生率为 68.1%^[2], 在治疗研究方面, 西医治疗围绝经期综合症主要是使用雌、孕激素, 虽然在短期内疗效显著, 但副作用也较多, 在中医治疗方面, 主要采用中药、针灸、耳穴等方法, 具有安全性高、副作用小的特点^[3]。在中医理论中, 围绝经期综合症属于“脏躁”病的范畴, 甘麦大枣汤是治疗脏躁病的主要方剂。甘麦大枣汤最早见于《金匮要略》, 由张机(字仲景)最早提出并运用, 该方由小麦、甘草、大枣三味药组成^[4]。

1. 资料与方法

1.1 检索方法

计算机检索 CNKI、WanFang Data、CBM、VIP、PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库, 搜集中英文公开发表的关于甘麦大枣汤用于围绝经期综合症治疗的 RCT; 检索时限从建库至 2022 年 9 月; 中文检索词包括: “甘麦大枣汤” “更年期” “围绝经期综合症” “绝经前后诸证”。英文检索词包括: “ganmai dazao”、“menopause”、“Perimenopausal syndrome”、“Evidence before and after menopause”等。采用主题词和自由词相结合的方式。

1.2 文献纳入标准

①研究类型: 甘麦大枣汤治疗围绝经期综合症的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT); ②研究对象: 符合围绝经期综合症的中西医诊断, 且基线资料具有可比性; ③干预措施: 治疗组以甘麦大枣汤或其加减方治疗, 对照组予以西药治疗。

1.3 文献排除标准

①会议论文; ②研究数据缺失不能运用或数据有严重错误; ③综述、动物等非 RCT 研究; ④重复文献保留 1 篇。

1.4 评价方法

1.4.1 文献筛选与资料提取

由 2 名系统研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献, 并进行交叉核对, 用事先设计的资料提取表提取信息, 内容包括研究基本信息、研究方法、研究对象情况、干预和对照措施、测量指标、疗程、样本量、结果等。如遇分歧, 讨论或与第 3 位研究者协商解决。

1.4.2 质量评价

采用 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估工具, 依据随机方法、分配隐藏、受试者盲法、结局指标测量盲法、数据完整性、选择性报告、其他偏倚七项指标, 按高风险、低风险、不清楚三种等

级对文献质量进行评价。质量评价由两名研究员独立判断, 如有异议则由第三方裁决。

1.5 统计学方法

本研究使用了 Review Manager 5.4 软件进行 meta 分析。二分类变量以相对危险度 (RR) 和 95% 置信区间 (CI) 为效应统计量, 连续型变量以均数差 (MD) 和 95% CI 为效应统计量。对各研究进行异质性检验, 若纳入的研究具有同质性 ($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$), 则采用固定效应模型; 若纳入的研究具有异质性 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$), 则采用随机效应模型森林图将用于评估结果, 将执行影响分析, 可通过排除每个单独的研究来确定荟萃分析的结果。发表偏倚将通过漏斗图进行 meta 分析。

2 结果

2.1 文献筛选

通过数据库检索共获得文献 542 篇, 经筛选人员查重及阅读标题、摘要及进一步阅读全文后, 按照纳入标准及排除标准, 最终共纳入了 23 篇文献^[5-27]。

2.3 文献偏倚风险评估

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的 23 篇文献进行质量评价, 主要包括 7 个方面。随机序列产生方面, 14 篇文献仅简单提及为随机, 未说明具体随机方法, 7 篇文献指出为随机数字表法, 1 篇文献^[18]指出为就诊序列编号, 1 篇文献^[20]通过研究者选取分为研究组和对照组。分配隐藏方面, 23 篇文献^[5-27]均未提及; 实施者和受试者双盲方面, 1 篇文献^[19]指出; 不完整结果数据方面, 23 篇文献中数据均无缺失现象; 选择性报告及其他偏倚方面, 23 篇文献均未提及。

2.4 甘麦大枣汤的疗效评价

纳入的 21 篇文献, 均报道了临床疗效, 治疗组共计 972 例, 对照组共计 921 例, 异质性检验: $I^2=32\%$, $P=0.08$, 表明纳入研究具有同质性, 故采用固定效应模型进行 meta 分析, 合并效应量 RR=1.16, 95%CI (1.12, 1.21), 合并效应量检验 Z=7.3, $P<0.05$, 差异有统计学意义, 表明甘麦大枣汤治疗围绝经期综合症的临床疗效高于对照组。

2.5 偏倚风险评估图

对纳入 21 项研究的临床疗效制作“漏斗图”进行发表偏倚分析。漏斗图结果显示, 散点左右分布不甚对称, 存在发表偏倚的可能性。

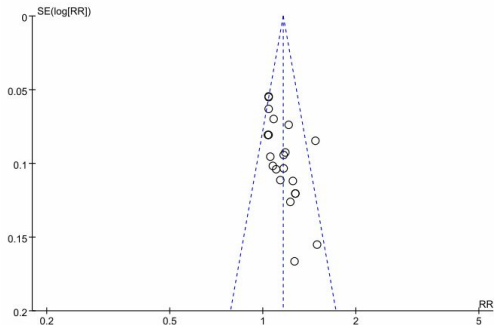


图1 甘麦大枣汤治疗围绝经期综合征临床疗效比较漏斗图

3 讨论

围绝经期综合征属中医“脏躁”“绝经前后诸证”范畴，围绝经期综合征以肝肾不足、冲任失调、脾胃虚衰为主要病机，临床治疗应当以补益肝肾，调和阴阳为治则。张仲景《金匱要略·妇人杂病篇》之甘麦大枣汤，主治“妇人脏躁，喜悲伤欲哭，象如神灵所作，数欠伸。”急用小麦，配合甘草、大枣，以益气润燥，宁神除烦。甘麦大枣汤为心阴不足、心神不宁、肝气失和之证的经典方剂，方中甘草缓急和中、补养心气；小麦宁心安神、滋阴除烦、补心养肝；大枣滋阴润燥、益气和中；全方共奏缓急和中、养心安神之功效。本研究综合了近年来公开发表的应用甘麦大枣汤治疗围绝经期综合征的随机对照研究，以临床疗效，PSQI 评分，HAMD 评分，FSH 作为评价指标进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示，从临床疗效来看，观察组和对照组在中医临床疗效方面差异有统计学意义，甘麦大枣汤的疗效优于西药治疗。从 PSQI 评分来看，观察组和对照组的 PSQI 评分差异有统计学意义，甘麦大枣汤降低 PSQI 评分的效果要优于西药；从 HAMD 评分来看，观察组和对照组的 HAMD 评分差异有统计学意义，甘麦大枣汤降低 HAMD 评分的效果要优于西药；从 FSH 来看，观察组和对照组的 FSH 评分差异有统计学意义，甘麦大枣汤降低 FSH 的效果优于西药。

参考文献：

[1]Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr; 97(4):1159-68.

[2]Lan Y, Huang Y, Song Y, et al. Prevalence, severity, and associated factors of menopausal symptoms in middle-aged Chinese women: a community-based cross-sectional study in southeast China. *Menopause.* 2017, 24(10):1200-1207.

[3]杨乾方, 潘立民, 叶婷, 刘继虹. 围绝经期综合征中西医结合治疗进展[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(08):98-101.

[4]张仲景. 金匱要略[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:42.

[5]刘淑娟, 胡雪晴. 甘麦大枣汤治疗围绝经期焦虑症肝郁肾虚型临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(6):898-899.

[6]王彩霞, 胡建峰. 甘麦大枣汤在围绝经期综合征治疗中的效果观察[J]. 健康必读, 2021(4):72.

[7]杨申花, 梁芸菊, 郑进福. 加味甘麦大枣汤对女性更年期患者睡眠质量的改善效果分析[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(11):1920-1921.

[8]刘巧云, 刘易宗. 加味甘麦大枣汤治疗女性更年期抑郁症效果及对心理状况的影响[J]. 心理月刊, 2020, 15(21):221-222.

[9]陈素平. 加味甘麦大枣汤治疗围绝经期伴初发重度抑郁患者疗效及对神经递质和炎症因子水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(20):2196-2198+2202.

[10]乔平. 加味甘麦大枣汤对阳虚型更年期抑郁症患者抑郁状态及睡眠质量的影响[J]. 海峡药学, 2018, 30(6):180-181.

[11]王晓波, 朱永强. 甘麦大枣汤治疗围绝经期综合征患者的临床疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(16):143.

[12]王飞峰, 段金莲, 王冰, 崔书克. 甘麦大枣汤加减治疗肾虚肝郁型围绝经期失眠的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(1):106-107.

[13]刘晶晶. 甘麦大枣汤治疗围绝经期综合征的效果观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(36):194.

[14]徐德毅, 赵洁, 易军. 加味甘麦大枣汤治疗阳虚型更年期抑郁症疗效及对内分泌系统的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(17):1910-1912.

[15]口锁堂, 许江虹, 朱海润, 张秀娟. 甘麦大枣汤治疗围绝经期综合征 80 例临床观察[J]. 河北中医, 2015, 37(8):1187-1189.

[16]吕俊廷, 石洲宝, 高娜, 陈长浩. 甘麦大枣汤加减对围绝经期女性睡眠障碍的临床研究[J]. 光明中医, 2015, 30(6):1229-1230.

[17]苟才仙. 甘麦大枣汤治疗女性更年期综合征疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(11):127-128.

[18]沈杰, 梁敏仪. 甘麦大枣汤加减与匹维溴铵片合黛力新治疗更年期女性肠易激综合征的疗效比较[J]. 海峡药学, 2015, 27(5):149-151.

[19]马小娟, 赵杰, 冯振宇, 等. 加味甘麦大枣汤对更年期抑郁症患者神经内分泌系统的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23):4680-4684.

[20]郑灵芝, 邱夏桑, 金筱筱. 甘麦大枣汤对围绝经期综合征患者神经内分泌功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8):2038-2040.

[21]何龙伟. 甘麦大枣汤加减与艾司唑仑谷维素治疗妇女更年期综合征疗效对比[J]. 北方药学, 2012, 9(10):24.

[22]辛海艳, 王燕龙. 加味甘麦大枣汤治疗更年期妇女失眠的临床体会[J]. 中国保健营养, 2012, 22(12):2290-2291.

[23]李晓梅. 甘麦大枣汤加味治疗更年期综合征疗效观察[J]. 新中医, 2010, 42(8):87-88.

[24]卢金镶. 加味甘麦大枣汤治疗更年期妇女失眠的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2007, 16(16):1634-1635.

[25]林梅, 蔡俊. 加味甘麦大枣汤治疗更年期综合征 60 例临床疗效观察[J]. 中国保健营养 (临床医学学刊), 2009, 18 (11):103.

[26]邓毅, 杨柳. 加味甘麦大枣汤治疗更年期综合征疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2004(10):1297-1298.

[27]吕静波, 刘世玲. 甘麦大枣汤治疗更年期综合征 55 例疗效观察[J]. 工企医刊, 2002, 3(3):45-46.

作者简介: 牛慕佳, 长沙医学院在校学生
共同一作: 罗春, 硕士, 初级, 主要从事不孕症的中西医结合研究

通讯作者: 马红霞, 就职于广州医科大学第一附属医院
项目编号: 2022 年度湖南省教育厅科学研究项目 [2021] 352 号-21C0880; 湘教通 [2022] 323 号-22C0679