

调经活血胶囊治疗原发性痛经的多中心临床研究

于红娟¹, 朱虹丽², 蒋贵林³, 王赛莉⁴

1. 南京市中医院 妇科, 江苏 南京 210001

2. 陕西中医药大学附属医院 妇科, 陕西 咸阳 712000

3. 江西中医药大学附属医院 妇科, 江西 南昌 330019

4. 泰州市中医院 妇科, 江苏 泰州 225300

摘要: **目的** 评价调经活血胶囊治疗原发性痛经的有效性。**方法** 纳入 300 例原发性痛经妇女, 按 1:2 的比例随机分为对照组和治疗组, 分别服用安慰剂和调经活血胶囊。连续服用 3 个月经周期后, 使用视觉模拟评分 (VAS 评分) 和中医证候积分评价调经活血胶囊对改善原发性痛经的临床疗效。**结果** 治疗组患者连用 3 个月经周期后, VAS 评分改善有效率达到 62.43%, 与对照组 (23.33%) 相比, 差异显著 ($P < 0.01$)。中医临床疗效结果显示, 调经活血胶囊治疗 3 个月经周期后, 临床疗效总进步率达 76.30%, 显著优于对照组 (36.67%)。**结论** 调经活血胶囊可有效缓解原发性痛经患者的痛经程度。

关键词: 调经活血胶囊; 原发性痛经; VAS 评分; 中医临床证候积分; 多中心临床研究

中图分类号: R287.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)11-2624-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.11.021

Multicenter clinical trial of Tiao Jing Huo Xue Capsules for primary dysmenorrhoea

YU Hong-juan¹, ZHU Hong-li², JIANG Gui-lin³, WANG Sai-li⁴

1. Department of gynecology, Nanjing Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210001, China

2. Department of gynecology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

3. Department of gynecology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330019, China

4. Department of gynecology, Taizhou Hospital of Chinese Medicine, Taizhou 225300, China

Abstract: **Objective** To assess the efficacy of Tiao Jing Huo Xue Capsules for the primary dysmenorrhoea (PD). **Methods** A total of 300 women with PD were enrolled and randomly divided into the control and treatment group, which were administrated with placebo and Tiao Jing Huo Xue Capsules for three menstrual cycles, respectively. The efficacy of Tiao Jing Huo Xue Capsule was evaluated by visual analogue scale (VAS) and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores. **Results** The effective rate of VAS was 62.43% in the experiment group with statistical significance when compared with the control group ($P < 0.01$). Similarly, the total effective rate in the treatment group was 76.30% while that in the control group was 36.67% after treatment of three menstrual cycles. **Conclusion** Tiao Jing Huo Xue Capsules can relieve the alleviating pain for women with PD.

Key words: Tiao Jing Huo Xue Capsule; primary dysmenorrhoea; VAS score; TCM syndrome score; multicenter clinical trial

原发性痛经是常见的随月经周期而发作的妇科疾病。全球女性中高达 80% 的妇女在行经期间会经历不同程度的疼痛, 给妇女的生活质量和工作或学习带来不同程度的影响^[1]。临床上常用的药物有非甾体类抗炎药、镇静镇痛药物以及中药^[2-3]。其中非甾体类抗炎药会引起患者消化不良、疲倦困乏、头疼等副作用。中药复方治疗原发性痛经具有多靶点的优势, 不良反应少。调经活血胶囊由 15 味药物组成, 处方中木香、川芎、乌药、香附、延胡索行气,

当归、赤芍、丹参、红花、鸡血藤活血祛瘀, 熟地、吴茱萸、菟丝子、泽兰、白术助以益肾健脾, 全方共奏调经活血、行气止痛的作用, 用于治疗月经不调、行经腹痛^[4]。本研究旨在基于随机、安慰剂对照临床试验方法, 评价调经活血胶囊治疗原发性痛经, 尤其是对气滞血瘀型痛经的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2014 年 12 月—2015 年 8 月在南京市中医院、

收稿日期: 2018-03-12

作者简介: 于红娟 E-mail: 308574149@qq.com

陕西中医药大学附属医院、江西中医药大学附属医院和泰州市中医院门诊就诊的原发性痛经患者，共筛选病例数 300 例。根据纳入和排除标准，剔除不符合入组标准的患者 22 例，其中包括治疗组 20 例和对照组（安慰剂组）2 例，最终入组患者 278 例。

按照随机数字表，将患者按 1:2 随机分为对照组（98 例）和治疗组（180 例）。两组患者的年龄、病程、治疗史、视觉模拟评分（VAS 评分）和中医临床症状积分（表 1）组间比较差异不显著（ $P>0.05$ ），即两组基线具有可比性。

表 1 纳入患者的一般资料（ $\bar{x} \pm s$ ）
Table 1 General information of included patients（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	年龄/岁	病程/月	VAS 评分	中医临床症状积分
治疗	173	23.31±2.24	60.14±39.3	6.04±1.49	14.34±3.07
对照	90	23.39±1.48	63.87±33.1	6.08±1.09	13.97±2.86

1.2 原发性痛经的诊断标准

根据《中医妇科常见病诊疗指南》^[5]，原发性痛经在经期或经期前后 7 d 内表现为阵发性、痉挛性，或呈胀痛或者伴下坠感的下腹疼痛。疼痛常放射至腰骶部、肛门、阴道及大腿内侧。痛经严重者可伴面色苍白，出冷汗，手足发凉，恶心呕吐，甚至昏厥。

1.3 中医气滞血瘀证辨证标准

参照《中医妇科学》^[6]，气滞血瘀型痛经主症症见经前或经期小腹冷痛胀痛，得热则减，或胀痛拒按，次症为经血量少或经行不畅；经血紫黯而有瘀块，块下痛减；畏寒或手足欠温，带下量多；经前乳房胀痛，胸闷不舒。舌暗红或有瘀点、瘀斑，苔薄白或腻；脉弦或脉沉紧。主症必须具备，兼有次症中 2 项或 2 项以上，结合舌脉，可诊断为气滞血瘀型痛经。

1.4 纳入标准

（1）西医诊断为原发性痛经，中医症候为气滞血瘀型，病程在半年以上；（2）未婚女性，年龄在 18~25 岁；（3）月经周期在 21~35 d，经期 3~7 d；（4）病情程度的入选：疼痛强度（VAS 评分）评分 ≥ 4 分；（5）能坚持治疗 3 个月；（6）自愿签署知情同意书者。

1.5 排除标准

（1）正在服用避孕药；（2）西医诊断为继发性痛经，包括盆腔炎、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、卵巢病变等；（3）已知伴有严重心血管、肝、肾及造血系统等原发性疾病者；（4）精神病患者；（5）对本试验用药过敏者；（6）其他临床医师认为应当排除的病例。

1.6 脱落病例标准

（1）病人自行退出（自觉疗效太差，不良事件，撤回知情同意书等）；（2）患者失访；（3）研究者令其退出（依从性差；出现严重的合并症或并发症；

出现严重不良事件等）。

1.7 剔除病例标准

（1）误诊或误纳；（2）符合排除标准；（3）未曾用药者；（4）治疗后无任何访视记录者；（5）由于使用某种禁用药物，以致无法评价药效者。

1.8 治疗方法

治疗组口服调经活血胶囊（批号 140902，规格 0.38 g/粒，由贵阳新天药物股份有限公司提供），每次 3 粒，每天 4 次。于行经前 5 d 开始服药，服药至月经第 3 天，连续用药 8 d，共治疗 3 个月。对照组口服安慰剂胶囊（批号 140902，规格 0.38 g/粒，由贵阳新天药物股份有限公司提供），用法同治疗组。

1.9 主要疗效指标及评价标准

1.9.1 VAS 评分^[7] 用于评价痛经妇女的疼痛程度，用 0~10 cm 的刻度尺进行评分，0 代表无痛，10 为极重度疼痛；并设定 1~3 为轻度疼痛，4~6 为中度疼痛，7~9 为重度疼痛。由患者在服药前后依据自己感受记录疼痛程度。评价标准使用 VAS 加权计算方法，分为有效：VAS 加权值 $\geq 50\%$ ；无效：VAS 加权值 $< 50\%$ 。

$$\text{VAS 加权值} = (\text{治疗前 VAS 评分} - \text{治疗后 VAS 评分}) / \text{治疗前 VAS 评分}$$

1.9.2 中医临床症状积分及评价标准 根据单项症状包括经期小腹腹痛拒按、疼痛持续时间、是否伴放射痛、经色、头痛、乳房胀痛、恶心呕吐的轻重程度，评价中医临床疗效的改善。病情程度分级标准为轻度 < 8 分，中度 8~17 分，重度 ≥ 18 分。评价标准使用疗效指数算法，分为临床痊愈，疗效指数 $\geq 95\%$ ；显效：疗效指数 $\geq 70\%$ ；进步：疗效指数 $\geq 30\%$ ；无效：疗效指数 $< 30\%$ 。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗前中医临床症状积分} - \text{治疗后中医临床症状积分}) / \text{治疗前中医临床症状积分}$$

1.10 次要疗效指标及评价标准

疼痛持续时间：针对腹痛持续时间的长度进行评分，无疼痛为 0 分；腹痛持续 < 3 h，1 分；腹痛持续 3~7 h，2 分；腹痛持续 24 h，3 分。疼痛持续时间超过 24 h，评分以 0~24 h 疼痛时间评分方式累计。用疼痛持续时间变化进行疗效评估。

疼痛持续时间变化 = 治疗前疼痛持续时间 - 治疗后疼痛持续时间

1.11 统计分析

计数资料采用 χ^2 或 Fisher 精确概率法检验比较组间差别，计数等级资料采用 CMH 检验方法。年龄、VAS 评分等计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，其比较采用 t 检验。数据分析使用 SAS 9.2 软件，所有统计检验均采用双侧检验。

1.12 伦理审查

本项目通过了南京市中医院伦理委员会审查 [伦理批件号 (2014) 临审第 (018) 号]。

2 结果

2.1 病例剔除与脱落

2014 年 12 月—2015 年 8 月在南京市中医院、陕西中医药大学附属医院、江西中医药大学附属医院和泰州市中医院门诊共筛选 300 例就诊的原发性

痛经患者，其中有 278 例就诊患者满足纳入和排除标准。在试验进行期间，因失访共脱落 15 例，其中治疗组 7 例，对照组 8 例。最后纳入数据统计分析的病例数为治疗组 173 例，对照组 90 例。

2.2 VAS 疼痛疗效评价

调经活血胶囊治疗 3 个月后，观察 VAS 疼痛改善情况。与对照组相比，调经活血胶囊治疗后的 VAS 评分明显降低 ($P < 0.001$)。治疗组的 VAS 评分有效率达到 62.43%，与对照组 (23.33%) 相比，差异显著 ($P < 0.001$)。结果见表 2。

2.3 中医临床症状疗效

调经活血胶囊治疗后，总进步率达到 76.30%，与对照组 (36.67%) 相比，差异显著 ($P < 0.001$)，见表 3。进一步观察中医临床症状单项指征，疼痛程度、畏寒肢冷和经色症状显示，治疗组用药后得到明显改善 ($P < 0.01$)，见表 4。

2.4 疼痛持续时间

调经活血胶囊治疗 3 个月后，观察并记录疼痛持续时间的变化。与对照组疼痛持续时间变化 (0.71 ± 0.90) 相比，调经活血胶囊治疗后的疼痛持续时间明显缩短 (疼痛持续时间变化 1.43 ± 1.02 , $P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后 VAS 评分比较

Table 2 Comparison on VAS scores pre- and post-treatment of two groups

组别	例数	VAS 评分		有效/例	无效/例	总有效率/%
		治疗前	治疗后			
对照	90	6.08 ± 1.09	4.34 ± 1.91 ^{###}	21	69	23.33
治疗	173	6.04 ± 1.49	2.65 ± 1.78 ^{####}	108	65	62.43 ^{***}

与同组治疗前比较：^{###} $P < 0.001$ ；与对照组比较：^{***} $P < 0.001$

^{####} $P < 0.001$ vs pre-treatment of same group; ^{***} $P < 0.001$ vs control group

表 3 两组中医临床症状疗效分析

Table 3 Therapeutic effect analysis of clinical symptoms of Chinese traditional medicine in two groups

组别	例数	痊愈		显效		进步		无效		总进步率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
对照	90	5	5.56	5	5.56	23	25.56	57	63.33	36.67
治疗	173	13	7.51	31	17.92	88	50.87	41	23.70	76.30 ^{***}

与对照组比较：^{***} $P < 0.001$

^{***} $P < 0.001$ vs control group

2.5 不良反应

本研究中，对照组与治疗组中均未见有不良反应情况发生。

3 讨论

痛经是最常见的妇科症状疾病之一，因其高发病率和行经期间的疼痛频繁地影响女性的工作或学

习，引起生活质量的下降，而受到越来越多临床医生的关注^[8]。目前西医方面主要采用非甾体类抗炎药、镇静镇痛药物进行治疗，但因副作用严重限制了这些药物在临床中的应用。而中医药治疗，因其疗效相当且副作用少，逐步被患者所接受并在临床广泛应用^[9]。

表 4 两组中医临床症状单项指征改变

Table 4 Changes on clinical single symptom of Chinese traditional medicine in two groups

组别	例数	小腹疼痛/例		小腹胀痛拒按/例		小腹疼痛程度***			乳房胀痛		胸闷不适	
		消失	未消失	消失	未消失	降 2 级	降 1 级	无变化或加重	消失	未消失	消失	未消失
对照	90	7	83	23	29	1	25	61	36	41	20	16
治疗	173	34	139	97	12	16	110	46	79	29	39	4

组别	例数	恶心呕吐		冷汗淋漓		肢冷畏寒**				经色***			
		消失	未消失	消失	未消失	降 3 级	降 2 级	降 1 级	无变化或加重	降 3 级	降 2 级	降 1 级	无变化
对照	90	20	14	22	16	1	20	32	27	4	17	36	30
治疗	173	53	5	56	5	9	52	80	24	16	55	63	27

与对照组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group

本临床试验采用随机、安慰剂对照、多中心的研究方法,共纳入 278 例合格的原发性痛经患者,观察并比较患者服用调经活血胶囊前后的 VAS 评分以及中医临床疗效积分。结果显示,用药 3 个月经周期后,治疗组的 VAS 评分显著低于对照组,总有效率达到 62.43%,明显高于对照组,提示调经活血胶囊可有效缓解原发性痛经的疼痛症状。相比较,口服避孕药对原发性痛经的疼痛症状没有治疗作用^[10];非甾体类药物,例如布洛芬,其治疗原发性痛经的临床疗效高达 94%^[11],但易引起消化系统或神经系统的不良反应^[12]。长期以来,因研究方法欠缺,中医治疗痛经的临床疗效始终未被广为接受。

本研究结果显示,中医临床疗效积分在用药后的总进步率分别为 36.67%(对照组)和 76.30%(治疗组),有明显的统计学差异。并且调经活血胶囊对疼痛程度、畏寒肢冷和经色 3 个单项症状有更有效的治疗效果。根据传统中医理论,可以将原发性痛经分为气滞血瘀型、寒凝血瘀型和肝肾虚损型,其中尤以寒凝血瘀型的比例最高,占全部的 58.7%^[13-14]。寒凝血瘀型痛经患者报告的疼痛评分高于另 2 种症型的患者,且疼痛部位多集中于小腹,大部分患者描述疼痛部位有发凉或冷痛,并伴有针刺样痛和下坠感。针对不同症型,治疗方法会有所区别,其中寒凝血瘀型常采用温经散寒、活血止痛的治疗方法^[15-16]。本研究使用的中成药调经活血胶囊由当归、川芎、木香、延胡索、熟地黄、赤芍、红花、乌药、白术、丹参、香附、吴茱萸、泽兰、鸡血藤、菟丝子组成。其中当归具有补血活血、通经活络的功用,可使紧张的子宫平滑肌呈松弛状态,与川芎和赤芍配伍能行瘀止痛、凉血消肿;红花和

延胡索活血通经、散瘀止痛。

临床上普遍认为在月经期因子宫肌活动增强,造成了局部缺血后引起疼痛。其中,前列腺素(PG)被普遍认为是原发性痛经的关键病因之一。PG 可在激素的刺激下调节子宫肌细胞的收缩与舒张。PG 在体内以 PGE₂ 和 PGF_{2A} 两种形式存在。有实验发现,原发性痛经患者外周血中 PGF_{2A} 水平明显高于正常女性^[17]。高表达的 PGF_{2A} 作用于子宫血管壁上的特异性受体,引起子宫平滑肌强烈收缩,严重者可发生痉挛性收缩,导致子宫肌缺血缺氧,引起痛经。另有研究发现调经活血胶囊能够减缓缩宫素引起的大鼠离体子宫的强烈收缩,能够显著减少催产素诱导的痛经小鼠的扭体次数^[4]。其作用机制可能是通过拮抗 PGF_{2A} 从而抑制子宫肌的兴奋作用,增加血液灌流,改善血管缺血痉挛和微循环,从而达到治疗目的^[18]。下一步可开展临床基础研究,以明确调节活血胶囊的药理作用,为合理用药提供扎实的研究依据。

综上,调经活血胶囊对原发性痛经患者,尤其是气滞血瘀型痛经患者行经期间的中医证候评分可得到明显的进步,有效缓解痛经患者行经期间的疼痛程度、畏寒肢冷等临床症状,可在临床推广应用。

参考文献

- [1] Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea [J]. *BMJ*, 2006, 332(7550): 1134-1138.
- [2] Marjoribanks J, Ayeleke R O, Farquhar C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea [J]. *Cochr Data Syst Rev*, 2015(7): CD001751.
- [3] Abaraogu U O, Igwe S E, Tabansi-Ochiogu C S, et al. A Systematic review and meta-analysis of the efficacy of manipulative therapy in women with primary dysmenorrhea [J]. *Explore*, 2017, 13(6): 386-392.

- [4] 杨明华, 金祖汉, 郭月芳, 等. 调经活血胶囊的调经作用 [J]. 中成药, 2000, 22(10): 49-51.
- [5] 中华中医药学会. 《中医妇科常见病诊疗指南》[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [6] 谈 勇. 《中医妇科学》[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [7] Reips U D, Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator [J]. *Behav Res Methods*, 2008, 40(3): 699-704.
- [8] 赵 莉, 李 沛. 原发性痛经针灸治疗概况 [J]. 中医杂志, 2007, 48(7): 81-83.
- [9] 张 雷, 唐春荣, 李大剑. 中医药治疗原发性痛经研究进展 [J]. 中国实用医药, 2007, 2(34): 135-137.
- [10] Wong C L, Farquhar C, Roberts H, *et al.* Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea [J]. *Cochr Data Syst Rev*, 2009(4): CD002120.
- [11] 白 石, 袁丽江. 芬必得治疗原发性痛经临床疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(18): 109-110.
- [12] Marjoribanks J, Proctor M L, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea [J]. *Cochr Data Syst Rev*, 2003(4): CD001751.
- [13] 潘建科. 痛经的中医药治疗 [J]. 光明中医, 2009, 24(2): 377-379.
- [14] 程 芳, 程 红, 曹俊红, 等. 原发性痛经中医证候分布特点探讨 [J]. 中医学报, 2013, 28(8): 1194-1196.
- [15] 郭笑梅, 王 燕, 张元珍, 等. 132 名原发性痛经流行病学研究及当归芍药疗效观察 [J]. 数理医药学杂志, 2003(5): 409-410.
- [16] 王玉杰. 芍药甘草汤加味治疗原发性痛经 200 例的临床疗效 [J]. 中国药物经济学, 2015, 10(4): 86.
- [17] Bottcher B, Laterza R M, Wildt L, *et al.* A first-in-human study of PDC31 (prostaglandin F2alpha receptor inhibitor) in primary dysmenorrhea [J]. *Human Reprod*, 2014, 29(11): 2465-2473.
- [18] Dawood M Y, Khan-Dawood F S. Differential suppression of menstrual fluid prostaglandin F2a, prostaglandin E2, 6-keto prostaglandin F1a and thromboxane B2 by suprofen in women with primary dysmenorrhea [J]. *Prostagl Other Lipid Med*, 2007, 83(1/2): 146-153.