

经痛平胶囊治疗原发性痛经寒凝血瘀证的Ⅱ期临床研究

王惠津¹, 闫颖^{1*}, 杨娜², 陈莹³, 陈立怀⁴, 程慧莲⁵

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

4. 长春中医药大学第一附属医院, 吉林 长春 130021

5. 新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 探索经痛平胶囊治疗原发性痛经寒凝血瘀证的临床疗效。**方法** 本研究采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心、优效性检验的方法。239例患者进入全数据分析集(FAS), 治疗组120例, 对照组119例。217例进入符合方案数据集, 治疗组112例, 对照组105例。治疗组服用经痛平胶囊, 对照组服用经痛平胶囊模拟剂, 3粒/次, 3次/d。于每次月经来潮前(6±1)d开始服药, 连续服用至此次月经来潮结束。两组均连续治疗3个月经周期。观察两组患者的痛经综合疗效、中医证候疗效, 同时比较两组NRS-11评分和痛经持续时间。**结果** FAS中对照组、治疗组的综合疗效总有效率分别为26.89%、80.83%; PPS中两组总有效率分别为26.67%、83.93%, FAS和PPS中两组总有效率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组FAS中医证候疗效总有效率分别为48.74%、84.17%; PPS中分别为51.43%、87.50%, 两组比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组NRS-11评分、痛经持续时间均小于对照组, 两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 经痛平胶囊治疗原发性痛经具有较好的临床疗效, 其综合疗效、中医证候疗效均显著优于对照组, 能有效缓解痛经疼痛程度、减少痛经持续时间, 有进一步开展Ⅲ期临床试验进行疗效确证的价值。

关键词: 经痛平胶囊; 原发性痛经; 寒凝血瘀证; Ⅱ期临床试验

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)07-0824-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.015

Phase II clinical research of Jingtongping Capsules in treatment of congealing cold blood stasis syndrome with primary dysmenorrhea

WANG Hui-jin¹, YAN Ying¹, YANG Na², CHEN Ying³, CHEN Li-hua⁴, CHENG Hui-lian⁵

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

3. The First Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

4. The First Affiliated Hospital to Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, China

5. TCM Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

Abstract: **Objective** To assess the efficacy of Jingtongping Capsules in treatment of congealing cold blood stasis syndrome with primary dysmenorrhea. **Methods** The stratified random, double blind, control of placebo, and multi-center, excellent efficiency test was applied to this study. Patients (239 cases) were included into full analysis data set (FAS), and there were 120 and 119 cases in treatment and control groups, respectively. Patients (217 cases) were included into per protocol analysis of the data set (PPS), and there were 112 and 105 cases in treatment and control groups. Patients in treatment group were *po* administered with Jingtongping Capsules, and patients in control group were *po* administered with simulation of Jingtongping Capsules, 3 grains/time, three times daily. Patients took drugs (6±1)d before menstruating until the menstrual cycle finished. Two groups were treated for 3 menstrual cycles. After treatment, the comprehensive efficacy of dysmenorrhea and TCM syndrome effect in two groups were evaluated, and

收稿日期: 2012-05-19

作者简介: 王惠津, 女, 副主任医师, 研究方向是妇科疾病的治疗和临床研究。Tel: (022)27432086 E-mail: wanghuijing_88@163.com

*通信作者 闫颖, 副主任医师。E-mail: yanying799@163.com

NRS-11 scores and duration of dysmenorrheal in two groups were compared. **Results** In FAS, the comprehensive efficacies in the control and treatment groups were 26.89% and 80.83%, respectively, while in PPS, the comprehensive efficacies in the control and treatment groups were 26.67% and 83.93%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). In FAS, the TCM syndrome efficacies in the control and treatment groups were 48.74% and 84.17%, respectively, while in PPS, the TCM syndrome efficacies in the control and treatment groups were 51.43% and 87.50%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). NRS-11 scores and duration of dysmenorrheal in treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jingtongping Capsule has clinical curative effect in treatment of congealing cold blood stasis syndrome with primary dysmenorrheal, and comprehensive efficacy of dysmenorrheal and TCM syndrome effect in treatment group were significantly better than the control group, and can effectively alleviate pain degree of dysmenorrhea, also can reduce the duration of dysmenorrheal, which has value to carry out Phase III clinical research to corroborate the curative effect.

Key words: Jingtongping Capsules; primary dysmenorrheal; congealing cold blood stasis syndrome; Phase II clinical research

原发性痛经是指不伴有盆腔器质性疾病的痛经,即功能性痛经^[1]。在年轻女性中发病率高,常于初潮后数月(6~12月)开始,30岁以后发病率开始下降。原发性痛经的疼痛呈痉挛性,集中在下腹,患者常伴有腰痛或头痛、乏力、头晕、恶心、呕吐、腹泻、腹胀等,在月经即将来潮前或来潮后开始出现,持续48~72 h^[2]。通常可根据其对日常生活的影响、全身症状、止痛药应用情况将痛经严重程度划分为轻、中、重度,有研究显示,49.7%为中度,17.4%为重度,轻度患者仅占32.9%^[3]。

现代医学认为,原发性痛经的发病主要与前列腺素、白三烯、血管加压素、催产素等引起的子宫收缩异常有关,其他如精神神经因素等也会对其产生影响。加拿大妇产科医师协会关于原发性痛经诊疗共识指南(2005版),推荐用药为非甾体抗炎药、口服避孕药等^[4]。

原发性痛经中医学亦称“痛经”或“经期腹痛”,以“不通则痛”或“不荣则痛”为主要病机。常见中医证候有气滞血瘀、寒凝血瘀、湿热瘀阻、气血虚弱、肾气亏损等^[5-6]。经痛平胶囊是西安新通药物研究有限公司申办的6类中药新药(2004L03377号),来源于“加味四物汤”,由原来的多味药物和汤剂改为现在的川芎、酒白芍、延胡索、艾叶炭4味药物和胶囊剂,具有温经止痛、活血化瘀的功效,主治痛经寒凝血瘀证。其II期临床试验于2010年12月—2011年12月在天津中医药大学第一附属医院、长春中医药大学第一附属医院、新疆维吾尔自治区中医院、辽宁中医药大学附属医院4家临床研究中心完成。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本项试验采用分层区组随机、双盲、安慰剂平

行对照、多中心临床研究、优效性检验的方法。所选病证为痛经寒凝血瘀证,经天津中医药大学伦理委员会(伦理批件号SL201038)批准。计划入选240例受试者,4家参试单位实际共入选患者239例,脱落15例,剔除6例。239例进入FAS(治疗组120例,对照组119例)。217例进入PPS(治疗组112例,对照组105例)。239例患者均进入SS,全部病例均签署知情同意书。

诊断标准 原发性痛经西医诊断标准,参照《中华妇产科学》(第2版)^[1]和全国高等院校教材《妇产科学》(第7版)^[7]制定。寒凝血瘀证辨证标准参照《中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准》^[6]及张玉珍主编《中医妇科学》^[5]制定。

纳入病例标准 (1)符合原发性痛经西医诊断标准;(2)符合中医寒凝血瘀证辨证标准;(3)月经周期规律;(4)年龄在18岁至35岁;(5)自愿签署知情同意书。

排除病例标准 (1)经检查证实由盆腔炎、子宫内膜异位症、子宫肿瘤等所致的继发性痛经患者;(2)正在服用避孕药物,使用药物宫内节育器,或1年内准备妊娠的患者;(3)合并心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病患者和精神病患者;(4)过敏体质(对两种以上物质过敏)或对本药过敏者;(5)妊娠或哺乳期患者;(6)4周内参加过其他药物临床试验的患者;(7)怀疑或确有酒精、药物滥用病史,或者根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况,如工作环境经常变动、生活环境不稳定等易造成失访的情况。

脱落标准 (1)疗程未结束而出现过敏反应或严重不良反应者,根据医生判断应该停止临床试验者;(2)试验期间患者病情持续恶化,严重影响工

作生活者；(3) 患者在临床试验过程中不愿意继续进行临床试验，向主管医生提出中止临床试验的要求者；(4) 受试者依从性差（用药不规则，试验用药依从性 $<80\%$ ），或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者；(5) 因各种原因不能坚持治疗而自动脱落，或因故不能完成主要检验观察项目，影响疗效和安全性判断者。

剔除标准 (1) 随机化后发现严重违反纳入标准或排除标准者；(2) 随机化后未曾用药者。

1.2 药物

经痛平胶囊及其模拟剂均由西安新通药物研究有限公司生产，规格均为 0.35 g/粒，产生批号为 070601。

1.3 分组与治疗方法

计划入选 240 例受试者，4 家参试单位实际共入选患者 239 例。最终 217 例进入 PPS，其中治疗组 112 例，对照组 105 例，基线人口学资料（民族、婚况、职业、年龄、身高、体质量、生育及流产情况）除职业外，差异均无显著性意义，具有可比性。基线疾病相关情况（病程、痛经疼痛程度、痛经持续时间、中医证候积分、单项症状评分、月经性质评分、雌孕激素情况、B 超及妇科检查、生命体征）等差异均无显著性意义，具有可比性。

治疗组服用经痛平胶囊，对照组服用经痛平胶囊模拟剂，3 粒/次，3 次/d。患者于每次月经来潮前（ 6 ± 1 ）d 开始服药，连续服用至此次月经来潮结束，每个月经周期最多服 10 d。两组均连续治疗 3 个月经周期。试验观察过程中，不得使用其他具有活血化瘀、温经止痛作用的中药，疼痛严重者，可合并使用去痛片。

1.4 临床疗效判定标准^[8]

痛经综合疗效 临床痊愈：患者痛经程度和时间均为 0，治疗结束后观察 1 个月经周期无复发。显效：痛经程度和时间减少 $\geq 70\%$ 、 $<95\%$ ，治疗结束后观察 1 个月经周期未加重。有效：痛经程度和时间减少 $\geq 30\%$ 、 $<70\%$ 。无效：痛经程度和时间减少均 $<30\%$ 。

中医证候疗效标准 主症痛经程度、痛经时间分无、轻、中、重四级，分赋 0、2、4、6 分；次症经血量少、经血黯而有瘀块或如黑豆汁样、畏寒、手足欠温、带下量多和异常舌脉分无、有两级，分赋 0、1 分。临床痊愈：证候计分值减少率 $\geq 90\%$ ；显效：证候计分值减少率 $\geq 70\%$ 、 $<90\%$ ；有效：

证候计分值减少率 $\geq 30\%$ 、 $<70\%$ ；无效：证候计分值减少率 $<30\%$ 。

总有效率=（临床痊愈+显效+有效）/总例数

1.5 观察指标

观察两组痛经疼痛程度（NRS-11 评分）和痛经持续时间（小时）的变化。

1.6 不良反应

安全性评价指标 (1) 可能出现的临床不良事件/反应；(2) 一般体检项目，血常规、尿常规、便常规、心电图和肝功能、肾功能等实验室指标。其中，不良反应判断按肯定有关、可能有关、可能无关、肯定无关、无法判定五级，前 3 项视为药物的不良反应。

1.7 统计学方法

研究数据采用 SASV 9.13 软件进行统计学分析，优效性检验为单侧检验， $\delta=0.3$ 。无效假设为 $H_0: (\pi_t - \pi_c) \leq \delta$ ，其中 π_t 、 π_c 分别为治疗组、对照组的总有效率。

2 结果

2.1 两组痛经的综合疗效比较

治疗后，FAS 数据集中，对照组临床痊愈 1 例，显效 2 例，有效 29 例，总有效率为 26.89%；治疗组临床痊愈 14 例，显效 26 例，有效 57 例，总有效率为 80.83%。PPS 数据集中，对照组临床痊愈 1 例，显效 2 例，有效 25 例，总有效率为 26.67%；治疗组临床痊愈 14 例，显效 25 例，有效 55 例，总有效率为 83.93%，FAS 和 PPS 中两组总有效率比较差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ），FAS、PPS 分析结论一致，见表 1。

2.2 两组中医证候疗效比较

治疗后，FAS 数据集中，对照组临床痊愈 1 例，显效 4 例，有效 53 例，总有效率为 48.74%；治疗组临床痊愈 14 例，显效 9 例，有效 78 例，总有效率为 84.17%。PPS 数据集中，对照组临床痊愈 1 例，显效 4 例，有效 49 例，总有效率为 51.43%；治疗组临床痊愈 14 例，显效 9 例，有效 75 例，总有效率为 87.50%，FAS 和 PPS 中两组总有效率比较差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ），FAS、PPS 分析结论一致，见表 2。

2.3 两组痛经疼痛程度和持续时间比较

治疗后，治疗组患者 NRS-11 评分、痛经持续时间均小于对照组，两组比较差异均具有统计学意义（ $P<0.05$ ），FAS、PPS 分析结论一致，见表 3。

表1 两组痛经的综合疗效比较

Table 1 Comparison on comprehensive efficacy of dysmenorrhea between two groups

数据集	组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
FAS	对照	119	1	2	29	87	26.89
	治疗	120	14	26	57	23	80.83*
PPS	对照	105	1	2	25	77	26.67
	治疗	112	14	25	55	18	83.93*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表2 两组中医证候疗效比较

Table 2 Comparason on TCM syndrome effect between groups

数据集	组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
FAS	对照	119	1	4	53	61	48.74
	治疗	120	14	9	78	19	84.17*
PPS	对照	105	1	4	49	51	51.43
	治疗	112	14	9	75	14	87.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表3 两组痛经疼痛程度和持续时间比较

Table 3 Comparason on pain intensity and duration of dysmenorrhea between two groups

数据集	组别	n/例	NRS-11 评分/分						
			平均值	最小值	25%	50%	75%	最大值	Std
FAS	对照	119	4.31	0	3.0	4.0	6.0	9.0	1.72
	治疗	120	2.62	0	1.0	2.0	4.0	7.0	1.79
PPA	对照	105	4.19	0	3.0	4.0	5.0	8.0	1.58
	治疗	112	2.47	0	1.0	2.0	3.5	7.0	1.68

数据集	组别	n/例	持续时间/h						
			平均值	最小值	25%	50%	75%	最大值	Std
FAS	对照	119	14.47	0	6.0	10.0	24.0	48.0	11.73
	治疗	120	6.13	0	2.0	4.0	9.0	40.0	6.86
PPS	对照	105	14.38	0	6.0	10.0	20.0	48.0	11.74
	治疗	112	5.71	0	1.5	4.0	8.0	40.0	6.53

2.4 安全性分析

本次试验中,共发生不良事件7例,对照组6例,治疗组1例。对照组6例中1例“胃脘痛”,经研究者判断与试验用药关系为“可能有关”,视为药物不良反应;1例“上感”,经研究者判断与试验用药“可能无关”;4例(3例“感冒”、1例“上感”),经研究者判断均与试验用药“肯定无关”,均不视为药物不良反应。治疗组1例,表现为“胃痛”,经研究者判断与试验用药“肯定无关”,不视为药物不良

反应。治疗组不良事件/反应发生率为0.83%;对照组5.04%,组间比较差异无统计学意义。

3 讨论

经痛平胶囊是西安新通药物研究有限公司申办的6类中药新药(2004L03377号),来源于“加味四物汤”,由川芎、酒白芍、延胡索、艾叶炭4味药物组成,具有温经止痛、活血化瘀作用。前期药效学研究提示,经痛平胶囊可明显抑制痛经模型小鼠和大鼠的子宫痉挛,具有明显的镇痛作用;能明显

降低小鼠毛细血管通透性和促进子宫发育, 提高雌激素水平的趋势^[9]。

本次Ⅱ期临床试验结果显示, 经痛平胶囊对痛经寒凝血瘀证的总有效率为 80.83% (83.93%), 对照组为 26.89% (26.67%)。痛经综合疗效总有效率的组间比较显示, 优效性检验成立, 即治疗组的总有效率高于对照组 30%及以上; 痛经的疼痛程度 NRS-11 评分、痛经持续时间组间比较, 治疗组均小于对照组, 差异均有统计学意义, 提示经痛平胶囊对痛经综合疗效的改善优于安慰剂组, 同时对于痛经疼痛 NRS-11 评分、痛经持续时间的改善也好于安慰剂组。中医证候的中医证候疗效总有效率, 治疗组 84.17% (87.5%), 对照组 48.74% (51.43%) 组间比较差异均有统计学意义, 治疗组高于对照组, 提示经痛平胶囊对痛经寒凝血瘀证中医证候有较好的改善作用, 对多数症状 (畏寒、手足欠温、带下量多) 有明显的缓解作用。

综上所述, 经痛平胶囊治疗原发性痛经具有较好的临床疗效, 其综合疗效、中医证候疗效均显著优于对照组, 能有效缓解痛经疼痛程度、减少痛经持续时间, 有进一步开展Ⅲ期临床试验进行疗效确证的价值。

参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2482-2484.
- [2] Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, *et al.* Primary dysmenorrhea consensus guideline [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2005, 27(12): 1117-1146.
- [3] Ortiz M I. Primary dysmenorrhea among Mexican university students: prevalence, impact and treatment [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 152(1): 73-77.
- [4] Marjoribanks J, Proctor M L, Farquhar C, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4): CD001751.
- [5] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [6] 国家中医管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [7] 乐 杰. 妇产科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (第一辑) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 263.
- [9] 李德凤, 高英杰, 郭珊珊, 等. 经痛平药效学实验研究 [J]. 中国现代医药杂志, 2006(12): 3-5.