

艾附暖宫丸联合间苯三酚治疗原发性痛经的临床研究

张博燕, 张 莉*

陕西省第四人民医院, 陕西 西安 710043

摘要: 目的 研究艾附暖宫丸联合间苯三酚治疗原发性痛经的临床疗效。方法 选取 2019 年 1 月—2019 年 6 月陕西省第四人民医院收治的 98 例原发性痛经患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组肌肉注射间苯三酚注射液, 月经第 1 天注射, 40 mg/次。治疗组在对照组的基础上口服艾附暖宫丸, 6 g/次, 3 次/d, 经前 3 d 开始服药, 连续口服 14 d 停药。两组治疗 3 个月经周期。观察两组患者疗效和随访结果, 比较治疗前后两组患者疼痛强度 VAS 评分、疼痛持续时间、前列腺素 F2 α (PGF2 α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10) 和 β -内啡肽水平及子宫动脉血流参数。结果 随访 3 个月后, 治疗组临床有效率 81.6%, 明显高于对照组的 59.2% ($P < 0.05$)。治疗后、随访 3 个月后, 治疗组 VAS 评分和疼痛持续时间均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 PGF2 α 、IL-6、IL-10 水平均显著降低, 而 β -内啡肽显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者子宫动脉血流参数显著降低 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。结论 艾附暖宫丸联合间苯三酚治疗原发性痛经不仅疗效良好且作用时间持久, 不良反应率低。

关键词: 艾附暖宫丸; 间苯三酚注射液; 原发性痛经; 前列腺素 F2 α ; β -内啡肽; 子宫动脉血流参数

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)08-1706-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.032

Clinical study on Aifu Nuangong Pills combined with phloroglucinol in treatment of primary dysmenorrhea

ZHANG Bo-yan, ZHANG Li

The Fourth People's Hospital of Shaanxi, Xi'an 710043, China

Abstract: Objective to study the clinical effect of Aifu Nuangong Pills combined with phloroglucinol in treatment of primary dysmenorrhea. **Methods** Patients (98 cases) with primary dysmenorrhea in the Fourth People's Hospital of Shaanxi from January 2019 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 49 cases. Patients in the control group were intramuscular injection administered with Phloroglucinol Injection on the first day of menstruation, 40 mg/time. Patients in the treatment group were *po* administered with Aifu Nuangong Pills 3 d before menstruation, 6 g/time, three times daily, and treated for 14 d. Patients in two groups were treated for 3 menstrual cycle. After treatment, the clinical efficacy and follow-up results was evaluated, the VAS scores and pain duration, PGF2 α , IL-6, IL-10 and β -Endorphins levels, and uterine artery blood flow parameters in two groups before and after treatment were compared. **Results** After 3 months of follow-up, the clinical effective rate in the treatment group was 81.6%, which was significantly higher than 59.2% in the control group ($P < 0.05$). After treatment and 3 months of follow-up, the VAS score and pain duration in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PGF2 α , IL-6, and IL-10 in two groups were significantly decreased, while β -endorphin were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly better than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the uterine artery blood flow parameters in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Aifu Nuangong Pills combined with phloroglucinol in treatment of primary dysmenorrhea is not only effective and lasting, but also has a low rate of adverse reactions.

Key words: Aifu Nuangong Pills; Phloroglucinol Injection; primary dysmenorrhea; PGF2 α ; β -Endorphins; uterine artery blood flow parameters

收稿日期: 2021-03-04

作者简介: 张博燕, 主治医师, 本科, 擅长妇科常见病、多发病。E-mail: yans_5188@163.com

*通信作者: 张 莉

原发性痛经是妇科常见病。常发生在月经前后或月经期,下腹出现痉挛性疼痛并伴有坠胀、腰酸、头晕、乏力等不适。症状严重会影响患者的工作、学习及日常生活。西医认为,原发性痛经发病主要与患者月经来潮时子宫内膜和月经血中的前列腺素含量增高有关,多采用药物止痛、镇痛对症治疗^[1]。中医认为,原发性痛经病因多由于寒湿凝滞、气滞血瘀、湿热下注所致。最常见的是寒凝、气滞血瘀型。临床表现为少腹发冷疼痛剧烈、乳房胀痛、经期迟、月经量少、月经呈暗紫色或黑紫色并带有瘀块、白带稀薄、眼眶青紫色、畏寒肢冷等症状^[2]。中医药治疗原发性痛经具有效果好、不良反应小、复发率低等优点,并取得了良好的临床疗效^[3]。艾附暖宫丸为中药制剂,具有理气养血、暖宫调经的功效,主要用于月经不调、痛经等症^[4]。间苯三酚为平滑肌解痉药,具有良好的解痉止痛作用,在治疗原发性痛经中安全有效^[5]。因此,本研究采用艾附暖宫丸联合间苯三酚治疗原发性痛经,并获得了满意疗效。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取陕西省第四人民医院在2019年1月—6月收治的98例原发性痛经患者为研究对象,年龄13~27岁。平均年龄(20.5 ± 4.8)岁,病程6~46个月,平均病程(24.9 ± 7.3)个月。

纳入标准:(1)无间苯三酚过敏史;无艾附暖宫丸药物成分过敏史;(2)符合原发性痛经的诊断标准^[1]:痛经自月经来潮后开始疼痛,最早出现在经前12 h,行经第1天疼痛最剧烈,疼痛常呈痉挛性,常位于下腹部耻骨上,可放射至腰骶部和大腿内侧;伴有恶心、头晕腹泻等症状,严重时面色发白、出冷汗;妇科检查无异常发现;彩色B超检查无阳性体征;生殖器、盆腔无器质性疾病;(3)患者及家属均知情同意。排除标准:(1)继发性痛经、月经紊乱患者;(2)心脏及肝、肾功能障碍、精神疾病患者;(3)近期有妊娠要求或正在哺乳期;(4)不能按时治疗和定期随访。

1.2 药物

间苯三酚注射液由南京恒生制药有限公司生产,规格4 mL:40 mg、产品批号201801021、20181217;艾附暖宫丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,规格6 g/袋、产品批号20180726、20181023、20181206。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法的原则把98例患者分成对照组和治疗组,每组各49例。对照组年龄15~26岁,平均年龄(20.6 ± 4.6)岁,病程6~46个月,平均病程(24.4 ± 6.1)个月。治疗组年龄13~27岁,平均年龄(20.4 ± 5.1)岁,病程6~45个月,平均病程(25.3 ± 8.4)个月。两组患者的年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组肌肉注射间苯三酚注射液,月经第1天注射,1支/次。治疗组在对照组的基础上口服艾附暖宫丸,6 g/次,3次/d,经前3 d开始服药,连续口服14 d停药。两组持续治疗3个月经周期。

1.4 疗效评价标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]。痊愈:腹痛及其他症状消失;显效:腹痛及其他症状明显减轻,但在受到寒湿、寒邪所侵、情绪紧张等因素会复发,治疗后又能及时恢复;有效:腹痛及其他症状减轻、好转,但月经来临时仍需治疗;无效:腹痛和其他症状没有任何改善。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 疼痛程度和痛经持续时间 采用视觉模拟评分法(VAS评分)^[7]评估患者治疗前后的疼痛程度。医生依据患者自述的疼痛程度进行评估打分,无痛记0分,微痛记1~3分,中度痛记4~6分,重度痛记7~10分。统计患者治疗前后痛经持续时间。

1.5.2 实验室检查 血清前列腺素 2α (PGF 2α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、 β -内啡肽均采用酶联免疫分析法(ELISA)检测。采集两组患者月经来潮第1天和3个疗程治疗结束当天空腹静脉血5 mL,全血标本室温放置1~2 h,离心20 min (2 000 r/min),仔细取上清置-20 °C冰箱备用。用全自动酶标仪(上海科华 ST360)测定。血清 β -内啡肽、PGF 2α 试剂盒为厦门慧嘉生物公司产品。IL-6试剂盒为北京热景生物、白IL-10试剂盒为上海恒远生物公司产品。严格按操作说明检测。

1.5.3 子宫动脉血流参数 在治疗前后月经来潮第1天用DC-8S型迈瑞四维彩色B超检测双侧子宫动脉搏动指数(PI)值、阻力指数(RI)值、收缩期峰值/舒张期峰值(S/D),并进行比较。

1.5.4 随访 停药后随访3个月,比较两组患者疼痛程度VAS评分和痛经持续时间。

1.6 不良反应观察

观察两组患者治疗中可能出现与药物相关的头晕、腹泻、呕吐、恶心、皮肤不适等不良反应情况。

1.7 统计学方法

数据采用 SPSS 19.0 软件处理。计数资料以百分数表示, 比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组疗效和随访结果比较

治疗后, 对照组总有效率为 85.7%, 治疗组总有效率为 91.8%, 两组比较差异无统计学意义。停药 3 个月后随访发现, 对照组总有效率为 59.2%, 治疗组总有效率为 81.6%, 具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组疼痛强度 VAS 评分、疼痛持续时间比较

治疗后、停药 3 个月后随访, 治疗组 VAS 评分

和疼痛持续时间均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组实验室检查结果比较

治疗后, 两组 PGF2 α 、IL-6、IL-10 水平均显著降低, 而 β -内啡肽值显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组子宫动脉血流参数比较

治疗后, 两组患者 PI、RI、S/D 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后, 与对照组患者子宫动脉血流参数比较, 治疗组患者降低的更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗中, 对照组发生恶心 1 例, 皮肤不适 1 例不良反应发生率为 3.77%。治疗组发生腹泻 2 例, 皮肤不适 1 例, 不良反应率为 5.67%, 两组不良反应率比较差异无统计学意义。

表 1 两组疗效和随访结果比较

Table 1 Comparison on clinical effect and follow up results between two groups

组别	n/例	观察时间	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	治疗后	13	15	14	7	85.7
		随访 3 个月	5	11	13	20	59.2
治疗	49	治疗后	17	20	12	4	91.8
		随访 3 个月	13	14	13	9	81.6*

与对照组同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group at the same period

表 2 两组 VAS 评分和疼痛持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS scores and pain duration between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分			疼痛持续时间/h		
		治疗前	治疗后	随访 3 个月	治疗前	治疗后	随访 3 个月
对照	49	6.20 $\pm$ 1.95	2.39 $\pm$ 0.87*	3.49 $\pm$ 1.16*	15.37 $\pm$ 4.26	7.52 $\pm$ 2.60*	9.85 $\pm$ 3.27*
治疗	49	6.50 $\pm$ 1.48	1.97 $\pm$ 0.55* [▲]	2.48 $\pm$ 0.92* [▲]	15.29 $\pm$ 4.49	5.09 $\pm$ 2.32* [▲]	7.26 $\pm$ 2.56* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at the same time of treatment

表 3 两组血清检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum test results between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PGF2 α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	β -内啡肽/(pg·mL ⁻¹)
对照	49	治疗前	492.96 $\pm$ 32.45	16.91 $\pm$ 4.32	20.46 $\pm$ 4.85	105.76 $\pm$ 22.41
		治疗后	454.75 $\pm$ 30.26*	10.48 $\pm$ 2.72*	12.68 $\pm$ 2.87*	131.16 $\pm$ 22.93*
治疗	49	治疗前	496.02 $\pm$ 33.85	16.89 $\pm$ 3.99	20.55 $\pm$ 4.71	114.37 $\pm$ 23.45
		治疗后	432.21 $\pm$ 28.63* [▲]	5.89 $\pm$ 2.36* [▲]	8.67 $\pm$ 2.62* [▲]	159.82 $\pm$ 25.81* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组子宫动脉血流参数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table4 Comparison on uterine artery blood flow parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PI	RI	S/D
对照	49	治疗前	2.96±0.44	0.89±0.15	7.72±1.47
		治疗后	2.49±0.32*	0.82±0.10*	6.29±1.15*
治疗	49	治疗前	2.97±0.44	0.91±0.23	7.70±1.19
		治疗后	2.10±0.37* [▲]	0.60±0.09* [▲]	4.66±1.05* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

原发性痛经多发生在青春期,与子宫收缩异常、内分泌、精神、遗传等因素相关。西医治疗原发性痛经多采用口服前列腺素合成酶抑制剂或避孕药,如布洛芬、酮洛芬、萘普生等,止痛、镇痛效果好但作用时间短,药物不良反应大^[8]。间苯三酚是一种非罂粟碱、非阿托品类的平滑肌解痉药,能直接作用于泌尿生殖道平滑肌,且只作用于痉挛的平滑肌,具有良好的解痉止痛作用,并且间苯三酚无抗胆碱样不良反应,对心血管功能的影响小,不良反应率低,间苯三酚虽能缓解痛经疼痛,但不能治愈,临床上会出现反复^[8-9]。中医治疗原发性痛经主要采用中药汤剂和针灸疗法,不良反应小、疗效确切、患者容易接受^[8]。艾附暖宫丸由艾叶、香附、吴茱萸、肉桂、当归、川芎、白芍、地黄、黄芪、续断组成,能够理气补血、暖宫调经,临床上主要治疗血虚气滞、下焦虚寒所致的月经不调、痛经等,适用于子宫虚寒、月经量少、有血块、经期腹痛,腰酸带下等症^[10-11]。

本研究借鉴中药远期疗效优于化学药治疗,且长期应用未发现明显不良反应^[2]。通过艾附暖宫丸和间苯三酚的双重调节,改进了中药制剂起效相对较慢,化学药临床会出现反复的缺陷。经3个月经周期的治疗和停药随访3个月后,两组疼痛程度VAS评分、疼痛持续时间都降低,治疗组的降低程度明显优于对照组($P < 0.05$)。停药随访3个月后,治疗组总有效率为81.6%,远远高于对照组总有效率59.2%($P < 0.05$)。所以艾附暖宫丸联合间苯三酚治疗原发性痛经不仅临床疗效高而且疗效持久。

女性患者因为生殖系统内分泌激素失衡,引起各种生殖性疾病,包括痛经及痛经时微循环改变。影响痛经时子宫微循环的主要因素是子宫内分泌激素^[12]。痛经妇女的前列腺素PGF2 α 、IL-6、IL-10、

β -内啡肽等炎症因子指标及子宫动脉血流参数都会与无痛经妇女存在明显差异^[13]。

原发性痛经的发生主要与月经来潮时子宫内膜前列腺素(PG)含量升高有关。PGF2 α 含量升高是造成痛经的主要原因,可引起子宫平滑肌过强收缩,血管挛缩,造成子宫缺血、乏氧状态而出现痛经。研究表明,痛经患者子宫内膜和月经血中PGF2 α 含量较正常妇女明显升高^[1]。

白细胞介素是一种细胞因子,能调节和促进免疫反应、刺激急性相关免疫物产生、具有增加子宫肌纤维对疼痛的敏感性作用。因炎症时血液浓度增加,使得血液中IL-6、IL-10也会增加,所以痛经时子宫内膜存在大量白介素。前列腺素PGF2 α 在体内具有较强的生理活性,可以在IL-6、IL-10的作用下诱发炎症反应,导致子宫平滑肌缺血、缺氧而引起疼痛。原发性痛经患者的血清IL-6、IL-10的浓度显著高于非痛经患者^[13-15]。

β -内啡肽具有内源性镇痛作用的吗啡样活性神经多肽,被认为是与疼痛有关的神经内分泌激素,受性激素影响参与子宫功能活动, β -内啡肽的增加也与原发性痛经有关,月经期 β -内啡肽水平会增高。原发性痛经患者外周血 β -内啡肽水平明显高于非痛经妇女^[1, 12-13]。

子宫动脉血流参数PI、RI及S/D值反映了血流阻力的大小。经彩超检查原发性痛经患者的子宫动脉血流阻力大、流速慢,微循环不畅,子宫缺血缺氧、平滑肌痉挛,引起腹痛。曾有研究发现,原发性痛经患者子宫动脉血流参数PI、RI及S/D值均高于正常妇女^[13, 16]。

本研究结果表明艾附暖宫丸可止痛、活血化瘀、降低血小板聚集,扩张血管、促进、子宫血液循环,不仅解除子宫痉挛来达到止痛目的,而且改善子宫动脉血流动力学^[17]。通过治疗,治疗组血清PGF2 α 、

IL-6、IL-10 的水平均低于对照组, β -内啡肽的水平高于对照组, 子宫动脉血流参数 (PI、RI 及 S/D) 的值均低于对照组。由此说明艾附暖宫丸联合间苯三酚治疗原发性痛经在改善血液中炎症因子指标、子宫动脉血流参数上优势明显。

综上所述, 艾附暖宫丸联合间苯三酚治疗原发性痛经具有止痛效果好、不良反应小、作用时间长、临床总有效率高等特点, 具有一定的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 谢 幸, 孔北华, 段 涛. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 351-352.
- [2] 邱 芳. 寒凝气滞血瘀型痛经的中医治疗分析 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(6): 122-123.
- [3] 李明星, 张晓婷, 刘俊昌. 原发性痛经的中西医结合治疗进展 [J]. 新疆中医药, 2018, 36(1): 142-144.
- [4] 王瑞芬, 逯小萌. HPLC-ELSD 测定艾附暖宫丸中黄芪甲苷的含量 [J]. 海峡药学, 2019, 31(6): 58-59
- [5] 徐拥军, 沈聪玲. 间苯三酚联合益母草制剂对青少年痛经患者前列腺素 E2 水平、前列腺素 F2 α 水平、子宫微循环变化指标及临床疗效的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1): 65-67.
- [6] 孙 兵, 车晓明. 视觉模拟评分法 (VAS) [J]. 中华神经外科杂志, 2012, 6: 645.
- [7] 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: 人民卫生出版, 1993: 263-266.
- [8] 薛立文, 李 华, 胡俊霞. 中西医结合治疗原发性痛经临床研究现状 [J]. 继续医学教育, 2016, 30(12): 159-161.
- [9] 周金金, 毛海燕, 于 克, 等. 间苯三酚联合运动对原发性痛经大鼠血清学指标与子宫组织 MMP-3 与 MMP-9 表达的影响 [J]. 现代医学, 2019, 47(2): 123-126.
- [10] 杨永强. 不同剂型艾附暖宫丸治疗原发性痛经(血虚气滞, 下焦虚寒型)的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015: 49-51
- [11] 王丽琼. HPLC 法快速测定艾附暖宫丸中 α -香附酮的含量 [J]. 江西中医药, 2020, 51(7): 65-67.
- [12] 许咏思, 嵇 波, 朱 江. 痛经状态的子宫微循环变化 [J]. 微循环学杂志, 2013, 23(3): 61-64.
- [13] 谢 丹, 居明乔, 曹 鹏, 等. 炎症因子和原发性痛经相关性的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(3): 346-350.
- [14] 赵敏珍, 应延凤. 原发性痛经患者与外周血白细胞介素相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(2): 190-191.
- [15] 黄益于. 原发性痛经患者外周血细胞因子和 PGF2 α 的变化及临床意义 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(12): 11-14.
- [16] 吴青青, 陈友葵. 原发性痛经的子宫动脉血流动力学与血液流变学特点及相关性研究 [J]. 中国超声诊断杂志, 2000, 1(2): 110-111.
- [17] 杨海燕, 王 健, 李振国, 等. 艾附暖宫软胶囊对大鼠实验性痛经模型的作用 [J]. 中成药, 2019, 41(1): 208-210.

[责任编辑 金玉洁]