

## 【 专 论 】

## 中药治疗异常子宫出血的临床研究设计与评价要点

杨 娜<sup>1</sup>, 胡思源<sup>2\*</sup>, 闫 颖<sup>3</sup>, 王惠津<sup>3</sup>

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院 药物临床试验机构, 天津 300380

3. 天津中医药大学第一附属医院 妇科, 天津 300380

**摘 要:** 优良的设计是临床研究成功的重要因素。异常子宫出血是妇科常见疾病, 也是中医药治疗的优势病种之一。在参考国内外最新诊疗和评价指南、技术指导原则、专业权威著作、最新学术进展的基础上, 结合本机构与相关科室多年的临床试验设计与实践经验, 简要介绍了异常子宫出血的定义、范畴、流行病学特点、预后以及最新药物研究概况, 重点分析了中药治疗异常子宫出血临床试验的研究路径、设计与评价的考虑要点, 以期治疗该病的中药临床研究设计提供参考。

**关键词:** 异常子宫出血; 中药; 临床研究; 设计与评价

**中图分类号:** R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 02-0161-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.001

## Clinical research design and evaluation highlight of Chinese materia medica for the treatment of abnormal uterine bleeding

YANG Na<sup>1</sup>, HU Si-yuan<sup>2</sup>, YAN Ying<sup>3</sup>, WANG Hui-jin<sup>3</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese medicine, Tianjin 300193, China

2. Drug Research Institution, The first affiliated hospital of Tianjin University of Traditional Chinese medicine, Tianjin 300380, China

3. Department of gynaecology, The first affiliated hospital of Tianjin University of Traditional Chinese medicine, Tianjin 300380, China

**Abstract:** Excellent design is crucial for clinical research. Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most difficult problems in the department of gynecology and one of the diseases benefit most from traditional Chinese medicine (TCM) treatment. This paper gives a brief introduction on the definition, category, epidemiology, prognosis, and general situation of the latest drug treatment, based on the latest treatment and evaluation guidelines, technical guidance, professional authority work as well as the latest academic progress literature. In addition, combined with many years' experience of clinical trial design and practice, it illustrates some key considerations on the designs of TCM drugs intended for the treatment of AUB. It hopes to offer helps for research design team in this genera.

**Key words:** abnormal uterine bleeding; Chinese materia medica; clinical trial; design and evaluation

异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding, AUB) 是指与正常月经周期的频率、规律性、经期长度、经期出血量任何 1 项不符的、源自子宫腔的异常出血<sup>[1]</sup>。国际妇产科联盟 (FIGO) 将育龄期非妊娠妇女 AUB 病因分为两大类 9 个类型, 按英语首字母缩写为 “PALM-COEIN”, “PALM” 指存在结构性改变、可采用影像学技术和 (或) 组织病理

学方法明确诊断, 而 “COEIN” 为无子宫结构性改变者<sup>[2-3]</sup>。在过去, 无子宫器质性病变的 AUB, 又称为功能失调性子宫出血 (dysfunctional uterine bleeding, DUB, 简称功血, 2014 年 FIGO 指南中已废弃该术语), 常分为无排卵型 DUB 和排卵型 DUB 两大类<sup>[2-4]</sup>。前者占 70%~80%, 多见于青春期和绝经前期, 少数发生于生育期; 后者占 20%~

收稿日期: 2015-12-22

作者简介: 杨 娜, 博士研究生, 研究方向为中药新药临床评价。Tel: 15022076317 E-mail: ynyoovip@163.com

\*通信作者 胡思源, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向为中药新药的临床评价方法学研究。Tel: 022-27986262 E-mail:

husiyuan1963@sina.com

30%，多见于育龄妇女<sup>[5]</sup>。目前，无排卵型 DUB 基本属于 FIGO 分型中的排卵障碍型 AUB(AUB-O)，排卵型功血则涉及 AUB-O 和子宫内膜局部异常型 AUB(AUB-E)<sup>[3]</sup>。AUB-O 包括稀发排卵、无排卵及黄体功能不足，常表现为不规律的月经，经量、经期长度、周期频率、规律性均可异常，有时会引起大出血和重度贫血；AUB-E 多发生在有规律且有排卵的周期，多数仅表现为月经过多、经间期出血(IMB)或经期延长。

AUB 的治疗原则是出血期止血并纠正贫血，血止后调整周期，预防复发，有生育要求者可促排卵治疗。常用止血药物有性激素、抗纤溶药物、非甾体类抗炎药(NSAIDs)等；常用调整周期的药物包括孕激素治疗、短效口服避孕药等；常用促排卵药物克罗米芬或溴隐亭等<sup>[5]</sup>。研究显示，对 AUB-E 而言，左炔诺孕酮宫内缓释系统(INS-IUD)减少月经量的有效率 71%~95%，复方口服避孕药(COC)的有效率 35%~69%，高效合成孕激素为 87%，凝血酸 26%~54%，NSAIDs 为 10%~52%<sup>[6]</sup>；AUB-O 的治疗以性激素为主，COC 比单纯雌激素或单纯孕激素的止血率、止血所需时间更短<sup>[6-9]</sup>。

本病属于中医月经病范畴，其临床表现与“崩漏”、“月经先期”、“月经后期”、“月经先后无定期”、“月经过多”、“月经过少”等病证类似。中医药治疗本病有独特的优势<sup>[10-11]</sup>。为使中药治疗本病的临床研究更加规范，本文在参考国内外最新诊疗和评价指南、技术指导原则、专业权威著作、最新学术进展的基础上，结合本机构与相关科室多年的临床试验设计与实践经验，总结了中药治疗异常子宫出血临床研究的研究路径、设计与评价的考虑要点，以期不断提高该类中药的临床评价水平。

## 1 研究策略

目前，中药的临床评价以病证结合模式为主，治疗育龄期非妊娠患者异常子宫出血(月经失调)的中药多选择慢性 AUB，以无子宫器质性改变的 AUB-E 和/或 AUB-O 为目标适应症。临床研究目标以恢复正常月经(月经周期、规律性、经期长度、经量)为主，同时也可以评价防止 AUB 复发或诱发排卵(促进卵泡发育或诱导排卵)的作用。

## 2 总体设计

随机对照试验(RCT)仍是国际公认的临床疗效评价的金标准。慢性 AUB 一般无需紧急处理，多采用安慰剂平行对照设计。如有已批准上市、安

全有效的中药制剂，也可采用阳性药对照或阳性药、安慰剂对照的三臂试验设计。针对有可预期月经周期的临床试验，也可以采用交叉试验设计<sup>[12-13]</sup>。

## 3 诊断及受试者选择

AUB-E 或 AUB-O 的诊断均为排除性诊断。按照《异常子宫出血诊断与治疗指南》<sup>[3]</sup>，应首先根据病史确定异常子宫出血模式(如月经频发、月经过多、经期延长、不规则月经，经间期出血，月经稀发，月经过少，闭经)，结合相关辅助检查以排除妊娠、子宫器质性病变(FIGO 分型中的 P、A、L、M、C 以及部分 E、N)、全身凝血相关疾病以及医源性 AUB(性激素药物、宫内节育器等引起的)，确定病因。常用的辅助检查有妊娠试验(血清/尿  $\beta$ -HCG)、全血细胞计数、凝血酶原时间、阴道涂片(排除衣原体感染)、盆腔 B 超、子宫内膜活检(>45 岁者，排除子宫内膜恶变)、宫腔镜检查等。

常用判断无排卵的手段是基础体温测定(BBT)、黄体中期(估计下次月经前 5~9 d)血孕酮水平(P)测定。同时，早卵泡期测定血黄体生成素(LH)、卵泡生成素(FSH)、催乳素(PRL)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、睾酮(T)、促甲状腺激素(TSH)水平，有助于了解无排卵的病因，排除多囊卵巢综合征(PCOS)。临床试验时可根据药物的特点及其前期研究基础，选择纳入 AUB-E 或 AUB-O 的患者。

中医证候的分型和诊断可参照《中医妇科病证诊断疗效标准》、《中医妇科学》、《中药新药临床研究指导原则》、《中医妇科常见病诊疗指南》等<sup>[14-19]</sup>，选用针对具体病证的中医证候分型。

## 4 试验流程

试验流程应结合所选适应症的异常出血模式，根据试验目的，合理设置。

以单纯表现为月经过多、经间期出血或经期延长者的 AUB-E 为目标适应症的临床试验，可以设置导入期，一般为 1 个月经周期~90 d<sup>[6,12,13]</sup>，洗脱既往用药和稳定基线。由于有规律的周期，其观察时点及疗程的设置多与月经周期有关，一般设置 3~6 个月经周期的疗程。为观察药物的作用是否持续，通常设置 1~3 个月经周期的有效性随访。

针对以月经周期频率或规律的改变为主的 AUB-O(月经稀发、月经频发、不规则月经)的临床试验，常需设置筛选期，监测 BBT，经前 5~9 d 测定孕酮，以确定是否排卵。同时，以孕激素撤药性出血的方式诱导人工月经<sup>[7]</sup>。设 3~6 个月的观察

周期和另外3~6个月的随访期。

## 5 有效性评价

对月经的评价是本病有效性评价的主要内容。正常月经包含4个要素:周期频率、规律性、经期长度和经量,临床试验往往针对具体的一两个要素进行重点评价。对月经频率(21~35 d)、规律性(月经提前或错后不超过7 d)、经期长度、月经量的评价均采用“月经复常率/治疗应答率”,即治疗/随访期间出现正常月经患者的比例。

常用的出血量评估方法有碱性正铁血红蛋白比色法(alkaline hematin technique)和月经失血图法(PBAC)<sup>[20-21]</sup>。前者应用碱化血红蛋白光电比色法,即用氢氧化钠溶解、洗脱月经用具上的陈旧经血,并使之转变为碱性正铁血红蛋白,以584 nm波长在分光光度计上测定吸光度值,并且与按照同样方法测得的同期自身静脉血吸光度值比较,计算出月经血量。此法所得月经量的回收率可达92%~96%,是国内外公认的测量月经血量的“金标准”<sup>[4,13]</sup>。后者根据每张卫生巾的血染程度、遗失血块的大小,分别赋分,记录每张卫生巾的评分、数量及天数,填于“卫生巾计数及评分表(月经卡)”并计算总分,评分 $\geq 100$ 分者,月经量 $\geq 80$  mL。此法与金标准有高度相关性,使用简便,在不同文化层次患者中可接受性较好<sup>[22]</sup>。此外,用以评价月经过多的还有卫生巾称重法、血红蛋白检查法等<sup>[4,23]</sup>。

中医证候疗效、生活质量的改善情况,以及诱发排卵率、AUB复发率等,也是本病的重要评价指标。目前,有关本病的中医证候特征、规律及其规范化的研究较多<sup>[24-27]</sup>,但尚未见公认的、信效度较高的证候量表。生活质量的评价主要采用出血相关性生活质量量表(bleeding related of QOL)<sup>[28-29]</sup>。诱发排卵可通过监测基础体温(BBT)、排卵试纸测LH、孕酮检测、B超下监测成熟卵泡等方法<sup>[30-33]</sup>。

## 6 安全性评价

子宫异常出血情况同时也是安全性评价的重要内容之一。试验过程中如发生与给药前AUB出血情况不同的改变(如针对月经过多的试验中出现经间期出血),应当检查子宫内膜,以明确增生或癌性改变。重视药物可能的类性激素样作用,当前期研究提示其可能具有雌激素作用时,应增加子宫B超、乳腺B超、性激素等检测。

## 7 青春期异常子宫出血的研究

尽管有地区或人种等差异,全球范围内青春

少女平均初潮年龄12~13岁,初潮后3年约有60%~80%的少女月经周期21~34 d<sup>[7]</sup>。一般将月经周期在21~45 d(第一年平均32.2 d)、经期长度在7 d以下均视为正常<sup>[34]</sup>。青春期AUB主要原因为下丘脑-垂体-卵巢轴发育未成熟,多为AUB-O型,以月经过多、经期延长、不规律月经为常见出血模式。目前,美国妇产科学会(ACOG)推荐的治疗药物为COC,治疗目标是出血期止血,止血后控制月经周期或诱导排卵,防止复发<sup>[35-36]</sup>。青春患者最终能否建立正常的月经周期,与病程长短有关。有研究显示,发病4年内建立正常周期者占63.2%,病程长于4年者较难自然痊愈,可能合并多囊卵巢综合征<sup>[36-37]</sup>。近年来,用中医药治疗青春期AUB的研究日渐增多,其结果多提示中药在调整月经周期方面的优势,为中药新药的研究提供了参考<sup>[38-41]</sup>。

## 8 结语

中药治疗异常子宫出血的临床研究难点在于临床定位。临床研究的合理定位需结合药物的组方特点、治疗预期、所选适应症的临床价值、临床研究设计方法学的科学性、可操作性以及是否遵循伦理原则等方面综合考虑<sup>[42]</sup>。中药的治疗优势主要在于调整月经周期和月经量等方面,某些具有补肾作用的中药也可能具有一定的促排卵作用,因此将临床研究方向分为两个,既可针对AUB-E和/或AUB-O(稀发排卵、黄体功能不全)的所致异常出血模式,以恢复正常月经为目的;也可以选择AUB-O(无排卵),并同时观察其可能的促排卵作用。本文着重介绍了这两个不同研究方向下各自的临床试验设计要点,包括总体设计的原则、诊断流程和受试者的筛选、试验流程的设置、有效性和安全性评价等内容。

目前,由于方法学水平限制等原因,在育龄期女性中开展以AUB-O(无排卵)为目标适应症的中药新药临床研究难度较大。但对于青春患者、或药品上市后临床研究、临床实践中的科学探索等,文中分析的临床研究设计要点,也可能有一定的借鉴价值。希望国内同行们针对目前存在的这些研究难点多做探索,为治疗异常子宫出血新药的研发与评价奠定基础。

## 参考文献

- [1] Fraser I S, Critchley H O, Broder M, *et al.* The FIGO



- recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding [J]. *Semin Reprod Med*, 2011, 29(5): 383-390.
- [2] 张以文. FIGO 关于月经异常相关术语的共识和异常子宫出血病因的新分类系统 [J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(2): 105-107.
- [3] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11): 801-805.
- [4] 郁琦. 现行各国功能失调性子宫出血临床诊断和治疗指南综合资料 [A]//中华医学会. 高泌乳素血症和功能失调性子宫出血专题研讨会论文集 [C]. 中华医学会, 2007: 12.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 2574-2582.
- [6] Matteson K A, Rahn D D, Wheeler T L 2nd, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(3): 632-643.
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Practice Bulletin No 136. [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(1): 176-185.
- [8] Gallos I D, Shehmar M, Thangaratinam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(6): 547. doi:10.1016/j.ajog.2010.07.037.
- [9] 复方口服避孕药临床应用中国专家共识专家组. 复方口服避孕药临床应用中国专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(2): 81-91.
- [10] 刘瑞芬. 中医药防治节育措施致异常子宫出血研究思路与方法 [A]//中华中医药学会. 第十一次全国中医妇科学术大会论文集 [C]. 中华中医药学会, 2011: 3.
- [11] 舒霞. 中医药治疗无排卵型功能性子宫出血概述 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [12] Fraser I S, Römer T, Parke S, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(10): 2698-2708.
- [13] Fraser I S, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1991, 31(1): 66-70.
- [14] 金楠楠. 功能失调性子宫出血的证候特征研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2008.
- [15] 王美霞. 无排卵性功能失调性子宫出血的现代中医文献研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2007.
- [16] 国家中医药管理局. 中医妇科病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 59-75.
- [17] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 320.
- [18] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [19] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 9-10.
- [20] 冯力民, 夏恩兰, 丛捷, 等. 应用月经失血图评估月经血量 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(1): 51.
- [21] 沈雅琴, 黄雅萍. 月经血量测定的方法学和临床应用 [J]. 陕西医学检验, 1995, 10(2): 5-7.
- [22] 朱虔兮, 林侠, 张敏, 等. 月经卡评分估计子宫出血的有效性及其在临床研究中的应用 [J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 142(8): 471-474.
- [23] Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 31(1): CD000400. DOI: 10.1002/14651858.CD000400.pub3.
- [24] 陈碧川. 功能失调性子宫出血中医证候规律回顾性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [25] 孙晓峰. 功能失调性子宫出血常见中医证候规范化研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2007.
- [26] 孙晓峰, 尤昭玲, 雷磊. 功能失调性子宫出血中医证候规范研究的思路与方法 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(6): 1200-1202.
- [27] 尤昭玲, 李卫红, 王若光, 等. 功能失调性子宫出血证候规范化研究现状评述 [J]. 湖南中医杂志, 2008, 124(3): 106-108.
- [28] Khrouf M, Terras K. Diagnosis and management of formerly called "dysfunctional uterine bleeding" according to PALM-COEIN FIGO classification and the new guidelines [J]. *J Obstetrics Gynecol Ind*, 2014, 64(6): 388-393.
- [29] Fadhlou A, Khrouf M, Chelbi A, et al. Quality of life during menstruation in women with an inherited bleeding disorder: report of 31 cases [J]. *Tunis Med*, 2012, 90(12): 856-861.
- [30] 周庆娥, 张琼, 冷灵芝, 等. 阴道B超结合尿LH试纸测定在不孕妇女卵泡生长及排卵监测中的应用 [J]. 医学临床研究, 2005, 22(7): 958-959.
- [31] 范玉婷, 梁晓燕. 卵巢储备及其检测方法评价 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 2-4.
- [32] 黄欲晓. 中药改善卵巢储备功能疗效与机制的探讨 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.
- [33] 张俊萍. 经阴道彩色多普勒超声在IVF-ET中对卵巢储备功能和子宫内膜容受性的评估价值 [D]. 天津: 天

- 津医科大学, 2011.
- [34] American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 651: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(6): e143-e146.
- [35] 邢福祺, 张曦倩. 青春期功能失调性子宫出血的诊断及治疗 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(9): 526-527.
- [36] 王秀霞, 方媛媛. 青春期功能失调性子宫出血的诊治特点 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(9): 660-662.
- [37] 王鹄鹏. 中医分期疗法结合黄体酮治疗脾肾阳虚型青春期功血的临床观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [38] 李丽莉, 石振美, 黄玉秋. 妈富隆联合归肾丸治疗青春期功血 38 例观察 [J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(2): 132-133.
- [39] 袁庆婷, 刘方洲, 张迎新, 等. 补肾固冲法治疗青春期功血的系统评价 [J]. 中医研究, 2014, 27(5): 69-72.
- [40] 廖 维, 朱南孙, 王采文, 等. 中药对青春期功血 307 例患者月经周期的调节和建立 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1059-1060.
- [41] 郑小敏, 陈静平. 青春期功血治疗方法及疗效影响因素新进展 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(1): 243-244.
- [42] Loudon K, Treweek S, Frank S, *et al*. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose [J]. *BMJ*, 2015, 350: h2147. doi:10.1136/bmj.h2147.