

红花逍遥片治疗肝郁气滞血瘀型月经后期的临床观察

裴素娟^{1*}, 张强¹, 杨君^{2#}(1.新乡医学院第一附属医院药学部, 河南卫辉 453100; 2.新乡医学院第一附属医院妇产科, 河南卫辉 453100)

中图分类号 R271.11¹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0245-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.32

摘要 目的:评价红花逍遥片治疗肝郁气滞血瘀型月经后期的疗效与安全性。方法:采用随机、双盲、双模拟、阳性药和安慰剂平行对照的多中心研究,将144例受试者按随机数字表法分成试验组72例、阳性对照组36例和安慰剂组36例。试验组患者服用红花逍遥片,阳性对照组患者服用女金片,安慰剂组患者服用模拟片,疗程均为8周,经期停药。结果:治疗后,在主要疗效(月经后期疗效)方面,试验组患者优于阳性对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),且显著优于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$);在次要疗效[中医证候疗效、中医各单项证候疗效(除经色经质、烦躁易怒外)等]方面,试验组患者均优于阳性对照组和安慰剂组,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间3组患者均未见不良事件发生。结论:红花逍遥片治疗肝郁气滞血瘀型月经后期安全、有效。

关键词 月经后期;肝郁气滞血瘀型;红花逍遥片;疗效;中医证候

Clinical Observation of Honghua Xiaoyao Tables in the Treatment of Delayed Menstrual Cycle of Liver-depression and Qi-blood Stagnation

PEI Sujuan¹, ZHANG Qiang¹, YANG Jun²(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan Weihui 453100, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan Weihui 453100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of Honghua xiaoyao tables in the treatment of delayed menstrual cycle of liver-depression and qi-blood stagnation. METHODS: In a randomized, double blind, double-dummy, positive drug and placebo parallel controlled, multicenter clinical trial, 144 subjects were enrolled and randomly divided into trial group (72 cases), positive control group (36 cases) and placebo group (36 cases). Trial group was treated with Honghua xiaoyao tables, and positive control group was given Nvjin tables. Treatment course lasted for 8 weeks, and they stopped taking drugs during menstrual period. RESULTS: After treatment, main therapeutic efficacy (delayed menstrual cycle) of trial group was better than that of positive control group, without statistical significance ($P>0.05$); that of trial group was significantly better than that of placebo group, with statistical significance ($P<0.05$). In the field of secondary therapeutic efficacy [TCM syndrome efficacy, therapeutic efficacy of each TCM syndrome (except menstrual colour and property, irritable), etc], trial group was better than positive group and placebo group, with statistical significance ($P<0.05$). No ADR was found in 3 groups during treatment. CONCLUSIONS: Honghua xiaoyao tables has been proved to be safe and effective in the treatment of delayed menstrual cycle of liver-depression and qi-blood stagnation.

KEYWORDS Delayed menstrual cycle; Liver-depression and qi-blood stagnation; Honghua xiaoyao tables; Efficacy; TCM syndrome

中医将女性月经周期延后7 d以上,并连续出现3个月经周期以上,称为“月经后期”,或称“经迟”“经行后期”。其属月经失调证之一,特点是仅表现为月经周期延长,而月经的经期基本正常,但常伴经量过少。红花逍遥片由当归、白芍、白术、

茯苓、红花、皂角刺、竹叶柴胡、薄荷、甘草等组成,是在中医古方“逍遥散”(宋·《太平惠民和剂局方》)的基础上,结合云南彝族传统医学文献《哀牢本草》科学组方、研制而成的纯中药制剂,具有舒肝、理气、活血等功效。本研究主要目的在于评价

- [8] 方梅,黄小冬,嵇海成,等. 右美托咪定对老年髋关节手术患者早期认知功能和炎症因子的影响[J]. 放射免疫学杂志,2012,25(5):548.
- [9] Johnson R, Jameson SS, Sanders RD, et al. Reducing surgical site infection in arthroplasty of the lower limb A multi-disciplinary approach[J]. *Bone & Joint Research*, 2013,2(3):58.

- [10] 张珍妮,雷晓鸣,吕建瑞,等. 右美托咪定对全麻下老年患者全膝关节置换术应激反应和拔管反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2013,29(10):941.
- [11] Grosu I, Lavand'homme P, Thienpont E. Pain after knee arthroplasty: an unresolved issue[J]. *Knee Surg Sport Tr A*, 2013,22(8):1744.
- [12] Kakar PN, Roy PM, Pant V, et al. Anesthesia for joint replacement surgery: issues with coexisting diseases[J]. *J Anaesthesiol Clinl Pharmacol*, 2011,27(3):315.

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0373-4404491。E-mail:chengshuang4641@126.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:习惯性流产、月经失调。电话:0373-4402424。E-mail:yangjun1237891@163.com

(收稿日期:2015-03-28 修回日期:2015-08-24)
(编辑:胡晓霖)

红花逍遥片治疗肝郁气滞血瘀型女性月经后期的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与剔除标准

1.1.1 纳入标准 (1)符合西医排卵型功能失调性子宫出血诊断标准^[1-2];(2)符合中医月经失调型月经后期诊断标准^[2-3];(3)符合肝郁气滞血瘀证的中医辨证诊断标准^[2-3];(3)连续出现3个月经周期以上的月经后期;(4)年龄18~45岁且未绝经的患者。

1.1.2 排除标准 (1)不符合纳入标准者;(2)生殖器官器质性病变(子宫肌瘤、子宫腺肌病等)引起的月经不调者;(3)患有其他内分泌疾病(先天性肾上腺皮质增生症、柯兴综合征、卵巢或肾上腺肿瘤、垂体肿瘤、高催乳素血症、糖尿病)者;(4)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;(5)妊娠期妇女或准备妊娠期妇女,或哺乳期妇女;(6)近3个月用过激素类药物者;(7)过敏体质或对多种药物过敏者;(8)研究者认为不宜进行临床试验者。

1.1.3 剔除标准 (1)不符合纳入标准而被误纳入者;(2)虽符合纳入标准但纳入后未曾服药者;(3)资料不全,影响有效性和安全性判断者。

1.2 研究对象

本研究共入组患者144例,其中试验组72例,阳性对照组36例,安慰剂组36例。试验组患者年龄24~40岁,平均体重(56.8±7.49)kg;阳性对照组患者年龄25.5~42岁,平均体重(57.8±8.76)kg;安慰剂组患者年龄25~42岁,平均体重(59.3±8.39)kg。3组患者在年龄、身高、体重、病程、治疗前中医证候指标、月经延后天数等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 药品

红花逍遥片(江西普正制药有限公司,批号:110402,规格:0.39 g/片);女金片(天津中新药业集团股份有限公司隆顺裕制药厂,批号:1003041,规格:0.6 g/片);红花逍遥片模拟片(江西普正制药有限公司,批号:110801,规格:0.39 g/片);女金片模拟片(江西普正制药有限公司,批号:111001,规格:0.6 g/片)。

1.4 给药方法

本研究采用多中心、随机、双盲、双模拟、阳性药和安慰剂平行对照的方法。试验组:红花逍遥片,4片/次,tid,po;女金片模拟片,4片/次,bid,po。阳性对照组:红花逍遥片模拟片,4片/次,tid,po;女金片,4片/次,bid,po。安慰剂组:红花逍遥片模拟片,4片/次,tid,po;女金片模拟片,4片/次,bid,po。疗程均为8周,月经经期停药。

整个研究期间,禁止使用治疗肝郁气滞血瘀证的其他药品,禁止使用治疗女性月经不调的其他药品。有合并疾病必须应用其它药物者,应在病例报告中详细记录治疗情况,服用的药物名称、用法用量和时间等。

1.5 疗效评价标准

1.5.1 主要疗效指标——月经后期疗效的评定标准^[2] 痊愈:治疗后月经周期恢复正常,即在35 d内;显效:治疗后月经周期基本正常,月经延后改善2个档次(根据中医证候分级量化标准,下同);有效:治疗后月经经期缩短,月经延后改善1个档

次;无效:治疗后月经周期无改变或延长。愈显率=痊愈率+显效率;总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.5.2 次要疗效指标 (1)中医证候分级量化标准^[2]——主证:①月经延后:正常为0分;轻,月经延后7~10 d为2分;中,月经延后11~15 d为4分;重,月经延后16 d以上为6分。②痛经:正常为0分;轻,小腹隐隐作痛,不影响日常活动为2分;中,小腹隐隐作痛,喜揉按,日常活动受影响为4分;重,疼痛使日常活动及工作明显受影响,全身症状明显为6分。③经色经质:正常为0分;轻,色较紫,或经质稀薄为2分;中,色紫暗,经质稀薄为4分;重,色紫暗,有血块为6分。④经前乳胀:无为0分;轻,偶有作痛,能够耐受为2分;中,时有疼痛,尚能忍受为4分;重,持续不已,不敢触衣为6分。次症,即小腹胀痛:无为0分;轻,小腹或少腹疼痛,时有时无为1分;中,小腹或少腹疼痛,持续存在,得热痛减为2分;重,小腹伴少腹疼痛,持续存在,得热痛稍减为3分。(2)中医证候疗效标准——应用尼莫地平法计算:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。痊愈:中医证候积分减少≥95%;显效:70%≤中医证候积分减少<95%;有效:30%≤中医证候积分减少<70%;无效:中医证候积分减少<30%。(3)单项证候疗效判定——临床控制:治疗前患有的证候,治疗后积分为0;显效:治疗前患有的证候,治疗后积分下降2级,但不为0;有效:治疗前患有的证候,治疗后积分下降1级,但不为0;无效:治疗前患有的证候,治疗后积分无变化或较治疗前升高。

1.6 安全性指标

研究中,每次访视均监测患者体温、血压、心率、脉搏、呼吸等生命体征;用药前与用药结束后1~2 d,分别检查患者血/尿/便常规、肝/肾功能、心电图。记录研究过程中发生的不良反应,包括不良反应的临床表现、监测指标异常、严重程度、消除方法,客观评价其安全性。依照与试验药物的关系按五级制判断:肯定有关;很可能有关;可能有关;可能无关;无关。

1.7 统计学方法

采用SAS 9.1软件对数据进行统计学分析,CMH检验给出的统计量及其对应的 P 值采用双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 月经后期疗效比较

治疗后3组愈显率和总有效率比较,试验组患者高于阳性对照组,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);试验组和阳性对照组患者的愈显率和总有效率均高于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。3组患者月经后期疗效比较见表1。

表1 3组患者月经后期疗效比较(%)

Tab 1 Comparison of curative efficacy of delayed menstrual cycle among 3 groups(%)

组别	n	痊愈率	显效率	有效率	无效率	愈显率	总有效率
试验组	72	22.22	22.22	40.28	15.28	44.44 [#]	84.72 [#]
阳性对照组	36	13.89	19.44	47.22	19.44	33.33 [#]	80.56 [#]
安慰剂组	36	0.00	8.33	41.67	50.00	8.33	50.00

注:与安慰剂组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. placebo group, [#] $P<0.05$

2.2 月经延后天数比较

试验组患者治疗前月经延后天数平均为13.2 d,治疗后月经延后天数平均为6.2 d;阳性对照组患者治疗前后对应的月

经延后天数平均为12.9 d和7.5 d;安慰剂组患者治疗前后对应的月经延后天数平均为12.4 d和10.0 d。3组患者月经延后天数治疗前后变化值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)

2.3 中医证候疗效比较

治疗后,试验组、阳性对照组和安慰剂组患者的愈显率分别为58.34%、44.44%、0,总有效率分别为91.67%、80.56%、8.33%,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组患者中医证候疗效比较见表2。

表2 3组患者中医证候疗效比较(%)

Tab 2 Comparison of curative efficacy of TCM syndrome among 3 groups(%)

组别	n	痊愈率	显效率	有效率	无效率	愈显率	总有效率
试验组	72	16.67	41.67	33.33	8.33	58.34 ^a	91.67 ^a
阳性对照组	36	8.33	36.11	36.11	19.44	44.44 ^a	80.56 ^a
安慰剂组	36	0	0	8.33	91.67	0	8.33

注:与安慰剂组比较,^a $P<0.05$;与阳性对照组比较,^a $P<0.05$

Note: vs. placebo group, ^a $P<0.05$; vs. positive control group, ^a $P<0.05$

2.4 中医证候总积分比较

3组患者治疗前后中医证候总积分均有下降,其中试验组患者平均下降13.6分,阳性对照组平均下降12.2分,安慰剂组平均下降3.0分。3组患者中医证候总积分治疗前后变化值比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 单项证候疗效比较

试验组、阳性对照组和安慰剂组患者缓解痛经的有效率分别为84.72%、77.78%、16.67%,试验组的疗效优于阳性对照组和安慰剂组,差异均有统计学意义($P<0.05$);改善经色经质的有效率分别为93.06%、97.22%、50.00%,试验组疗效稍次于阳性对照组,但显著优于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$);改善经前涨乳的有效率分别为91.91%、87.88%、39.39%,试验组的疗效优于阳性对照组和安慰剂组,差异均有统计学意义($P<0.05$);缓解小腹胀痛的有效率分别为81.94%、75.00%、25.00%,试验组的疗效优于阳性对照组和安慰剂组,差异均有统计学意义($P<0.05$);改善烦躁易怒方面的有效率分别为90.28%、91.67%、58.33%,试验组疗效稍逊于阳性对照组,但显著优于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 安全性评价

3组患者治疗前后血/尿/便常规、肝/肾功能、心电图等实验室检查指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且试验期间3组患者均未见不良事件发生。

3 讨论

月经后期指月经周期延后7 d以上,严重的可达2~3个月,甚至6个月以上,亦有“月经稀发”之称,是妇科常见多发病。此病若失于调治,易发为闭经、不孕等。肝郁不舒、气滞血瘀型月经不凋月经后期是临床常见证型之一。随着现代人们生活节奏的加快、工作压力的增大,因情志因素导致肝气郁结引起生殖功能异常而发生月经后期也呈增加的趋势。现代医学认为,情绪异常可导致促性腺激素代谢紊乱。西医多归于月经稀发、排卵功能不良,认为月经后期是由于下丘脑-垂体-卵巢-子宫生殖轴的功能失常,致卵巢功能失调、性激素分泌功能紊乱,使卵泡发育迟缓、卵泡期延长、不能届时成熟而

排卵延后,从而影响子宫内膜的周期性变化而致月经延后^[4]。因此,西医多采用激素周期疗法,但停药后易复发。

祖国医学认为,“女子以肝为先天”“肝为血海”,肝气的正常疏泄、肝血的充养对月经有着非常重要的作用。妇女因体阴、性凝结而多易怫郁,平时生活、工作当中的压力导致情志不遂,郁怒伤肝,肝疏泄失职,血液因失去气的疏泄而运行不畅,气不宜达,血为气滞,瘀而不畅,气血运行迟滞。另由于肝郁常挟湿、挟热,又可致血瘀^[5]。妇女以血为主、为用,若气机郁结、气滞血瘀,经期必后^[6]。治法为舒肝解郁、活血化瘀,使肝气条达、气机通畅,气行血行,诸证悉安。

红花逍遥片含有当归、白芍、白术、茯苓、红花、皂角刺、竹叶柴胡、薄荷、甘草等组分,是在中医古方“逍遥散”的基础上研制而成的纯中药制剂。方中竹叶柴胡具有疏肝解郁之功,为君药;当归、白芍养血柔肝,白术、茯苓健脾去湿,使运化有权、气血有源,四味药共为臣药;甘草益气补中、缓肝之急,虽为佐使之品,却有襄赞之功;红花活血通经,皂角刺消肿排脓,薄荷少许可助竹叶柴胡疏肝郁而生之热,三味共为佐药。该方如此配伍具有舒肝理气、健脾散郁、活血化瘀、祛斑散结、疏通经络、气血兼补及加速血液循环、加快新陈代谢等作用^[7]。杨弋等^[8]应用逍遥散化裁治疗肝郁气滞型月经后期,治愈率90%,总有效率96.6%,疗效肯定。有研究认为,红花逍遥片是植物雌激素替代疗法的首选药物,用于围绝经期妇女可以明显推迟绝经期症状的出现,这些功效与现代医学下丘脑-垂体-卵巢-子宫生殖轴的调节相对应^[9]。

本研究以女金片为阳性对照药,采用随机、双盲、双模拟、阳性药和安慰剂平行对照的方法,结果表明,在月经后期疗效、中医证候疗效及部分单项证候疗效方面,红花逍遥片均明显优于女金片,并且在研究过程中未发现与药品有关的不良反应,充分说明了红花逍遥片治疗肝郁气滞血瘀型月经后期疗效确定、服用安全。但本次研究样本数量有限,尚需通过大样本、多中心研究进一步证实该结论。

参考文献

- [1] 乐杰.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:233.
- [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:239.
- [3] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:92.
- [4] Leon Speroff.临床妇科内分泌学与不孕[M].李继俊,译.济南:山东科学技术出版社,2003:121.
- [5] 任叔舆.王宝书治疗月经后期的经验[J].湖北中医杂志,2014,36(3):22.
- [6] 罗元恺.中医妇科学[M].上海:上海科学技术出版社,1986:40.
- [7] 季艳芳,张玉红.红花逍遥片联合维生素C及2%氢醌乳膏治疗黄褐斑的疗效观察[J].中国药房,2013,24(40):3784.
- [8] 杨弋,聂友源.逍遥散化裁治疗肝郁气滞型月经后期30例[J].按摩与康复医学,2012,3(2):73.
- [9] 卢和菁.红花逍遥片用于围绝经期综合疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(23):209.

(收稿日期:2015-02-09 修回日期:2015-05-11)

(编辑:胡晓霖)