

痛经宁颗粒治疗原发性痛经的临床观察

宋卓敏¹ 邢淑丽² 罗美玉³ 孙淑珍⁴ 哈孝贤¹ 朱林平¹

摘要 **目的** 探讨中药痛经宁颗粒治疗原发性痛经(PD)的作用机制。**方法** 以痛经宁颗粒治疗 PD 患者 120 例,并设西药阿司匹林治疗的 40 例作对照,同时对部分患者进行了治疗前后黄体中、末期血清雌激素(E_2)、孕激素(P),黄体中期、经期内皮素(ET)和降钙素基因相关肽(CGRP)含量的检测。**结果** 治疗组临床疗效优于对照组($P < 0.01$);对重度、中度 PD 患者的显愈率及主要兼症的改善率优于对照组($P < 0.01$)。治疗后治疗组 E_2 水平、ET 含量较治疗前明显下降($P < 0.01$);P、CGRP 含量则明显上升($P < 0.01$)。**结论** 中药痛经宁颗粒可调节雌孕激素、ET 和 CGRP;并具有调整精神、情绪,促进机体内环境平衡及疗效巩固的优势。

关键词 痛经宁颗粒;原发性痛经;卵巢激素;内皮素;降钙素基因相关肽

Effect of Tongjingning Granule on Primary Dysmenorrhea SONG Zhuo-min, XING Shu-li, LUO Mei-yu, et al
Research Center of Traditional Chinese Medicine, Tianjin College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193)

Abstract **Objective** To study the mechanisms of Tongjingning Granule (TJN) on primary dysmenorrhea (PD). **Methods** One hundred and twenty PD patients were treated with TJN, and 40 patients treated with aspirin as controls. The levels of serum estrogen (E_2) and progestin (P) content in the luteal metaphase and anaphase (MI/AI) as well as endothelin (ET) and calcitonin gene related peptide (CGRP) in the metaphase and menstrual stage before and after treatment in partial patients were determined. **Results** The therapeutic effect, and the curative markedly-effective rate and improvement rate of main accompanied symptoms of severe and moderate PD patients in the treated group were superior than those in the control group ($P < 0.01$). The level of E_2 and ET were significantly decreased, and the content of P and CGRP were significantly increased in the treated group after treatment respectively ($P < 0.01$). **Conclusion** TJN not only can regulate ovarian hormone, ET and CGRP, but shows advantages in adjusting spirits and emotions, improving homeostasis and consolidating the therapeutic effect.

Key words Tongjingning granule; primary dysmenorrhea; ovarian hormone; endothelin; calcitonin gene-related peptide

原发性痛经(primary dysmenorrhea, PD)是妇科临床常见疾病,病因多为肝气郁滞与寒凝血瘀。中药痛经宁颗粒具疏肝化瘀、温经止痛之功,长期应用于临床疗效显著。我们以往的临床与实验研究表明,该方具有促进盆腔血流,抑制子宫肌收缩的药效,提示该药可能对雌激素(E_2)、孕激素(P)、前列腺素及其它致痛物质有调节作用^[1]。本研究从 1998 年 12 月—2003 年

10 月用本品治疗 PD 患者 120 例,并以阿司匹林治疗的 40 例作对照;同时对部分患者进行了治疗前后黄体中、末期血清 E_2 、P,黄体中期、经期外周血内皮素(ET)和降钙素基因相关肽(CGRP)含量的检测,以探讨该药的治疗作用机制,现报告如下。

临床资料

1 中医诊断标准 诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]标准执行。妇女凡在经期或经期前后 1 周内出现周期性下腹疼痛为主症,伴有其他不适,以致影响工作及生活者。符合中医肝郁寒凝血瘀辨证分型:经前期或经期小腹胀坠、冷痛拒按,得热痛减,经血量少,行经不畅,血色紫黯有块,块下痛减,畏寒,手足欠温,经行前期乳房胀痛,胸闷不舒,烦躁易怒,舌质

基金项目:国家中医药管理局科研基金资助项目(No. 97Z002)

作者单位:1. 天津中医学院中医药研究中心(天津 300193);2. 天津中医学院;3. 天津中医学院第一附属医院;4. 天津中医学院第二附属医院

通讯作者:宋卓敏, Tel: 022-23051077, E-mail: songzm@tjutcm.edu.cn

淡黯或有瘀点,脉弦或沉弦。

2 西医诊断标准 经妇科检查,生殖器无明显器质性病变者,多发生于月经初潮 2~3 年的青春期少女或未生育的年轻妇女。痛经症状评分标准:经期及其前后小腹疼痛 5 分(基础分),腹痛难忍 1 分,腹痛明显 0.5 分,坐卧不宁 1 分,休克 2 分,面色苍白 0.5 分,冷汗淋漓 1 分,四肢厥冷 1 分,需卧床休息 1 分,影响工作学习 1 分,用一般止痛措施不缓解 1 分,用一般止痛措施疼痛暂缓 0.5 分,伴腰部酸痛 0.5 分,恶心呕吐 0.5 分,伴肛门坠胀 0.5 分,疼痛在 1 天以内 0.5 分(每增加 1 天加 0.5 分)。痛经程度:重度:痛经症状积分 > 14 分;中度:痛经症状积分 8~14 分。轻度:痛经症状积分 < 8 分。

3 纳入病例 符合原发性痛经中、西医诊断标准者。排除:(1)经检查证实由盆腔炎、子宫内膜异位症、子宫肌瘤所致的痛经;(2)对本药过敏者,未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者;(3)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者。

4 一般资料 全部病例均来天津中医学院中医研究中心(原中医研究所),第一、二附属医院及康康医院妇科门诊,采用 SAS 轮时产生试验病例分配随机数字的区组随机法,区组长度为 8,区组为 20,按 3:1 比例,事先规定 1—6 号为治疗组,7、8 号为对照组;其中,第一附属医院观察 5 个区组,第二附属医院观察 4 个区组,余下区组由中医研究所及康康医院妇科门诊观察。治疗组 120 例,年龄 10~26 岁,平均(17.4±2.6)岁;病程 0.4~14 年,平均(4.34±2.16)年;病情程度轻、中、重度者分别为 28、74、18 例。对照组 40 例,年龄 12~27 岁,平均(18.0±3.5)岁;病程 0.6~16 年,平均(4.57±2.98)年;病情程度轻、中、重度者分别为 10、25、5 例。两组资料比较差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组于经期前两周(以 BBT 上升为依据)开始服用痛经宁颗粒(由柴胡、白芍、当归、郁金、香附、五灵脂、生蒲黄、延胡索、肉桂、甘草组成,制成颗粒,每袋 10g 含生药 6.67g,天津市南开区中医院制剂室制备),每次 1 袋,每天 2 次,连续服至月经来潮第 1 或第 2 天,3 个月经周期为 1 个疗程。对照组用阿司匹林泡腾片(每片 0.5g,由江苏省无锡市阿斯利康制药有限公司提供),每次 1 片,每天 3 次,经期前 3 天开始服药,连续服用 4 天至月经来潮第 1 天,3 个

月经周期为 1 个疗程,一般用 1~2 个疗程评定疗效。两组治疗期间均未合并使用其他疗法和药物。

2 观察指标与方法 (1)基础体温(BBT)测定:治疗期间每日测 BBT 作为排卵与否及服药、取血的时间标志。(2)疼痛程度及临床症状观察:痛经程度及持续时间,月经周期、量、色、质及兼证的变化。(3)E、P、内皮素(ET)和降钙素基因相关肽(CGRP)测定:取两组患者治疗前后、末次月经前黄体中期(BBT 上升后 6~7 天)、黄体末期(经前 1~2 天)及经期第 1 天的外周血;E₂、P 按常规放免法测定;ET、CGRP 按放免法测试要求进行液体闪烁仪计数测定,所有标本均作双份测定其均值为结果。试剂盒均由解放军总医院北京东亚免疫技术研究所提供。

3 统计学方法 全部数据采用 SPSS 10.0 软件进行处理,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,等级计数资料用 $Ridit$ 检验。

结 果

1 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[2]。痊愈:痛经症状积分值减少 $\geq 95\%$,腹痛及其他症状消失,停药 3 个月经周期未复发者。显效:痛经积分值降至治疗前的 1/2 以上,腹痛明显减轻,其余症状好转,不服止痛药能坚持工作。有效:痛经症状积分值降至治疗前的 1/2~3/4,腹痛减轻,其余症状好转,服止痛药能坚持工作。无效:未达到有效标准者。

2 两组患者临床疗效比较 治疗组 120 例,痊愈 50 例(41.7%),显效 37 例(30.8%),有效 26 例(21.7%),无效 7 例(5.8%),总有效率为 94.2%。对照组 40 例,痊愈 3 例(7.5%),显效 17 例(42.5%),有效 16 例(40.0%),无效 4 例(10.0%),总有效率为 90.0%。治疗组愈显率(72.5%)优于对照组(50.0%, $P<0.01$),总有效率两组比较差异无显著性。

3 两组患者不同痛经程度疗效比较 见表 1。治疗组的轻、中、重度痛经患者痊愈率明显优于对照组($P<0.05$)。

4 两组患者主要症状积分值比较 见表 2。两组患者治疗后主要症状总积分值显著低于治疗前($P<0.01$),且治疗组治疗前后差值优于对照组,组间比较差异有显著性($P<0.01$),说明治疗组疗效优于对照组。

5 两组患者临床诸症状改善情况比较 对烦躁易怒、乳胀、腹胀、肢冷、经色、经质、经量及舌脉象的改善,治疗组疗效明显优于对照组($P<0.01$,具体数据略)。

表 1 两组患者不同痛经程度疗效比较 [例(%)]

组别	程度	例数	痊愈	显效	有效	无效
治疗	轻	28	16(57.1)*	8(28.6)	4(14.3)	0
	中	74	28(37.8)*	23(31.1)	18(24.3)	5(6.8)
	重	18	6(33.3)*	6(33.3)	4(22.2)	2(11.1)
对照	轻	10	2(20.0)	4(40.0)	4(40.0)	0
	中	25	1(4.0)	11(44.0)	10(40.0)	3(12.0)
	重	5	0	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)

注:与对照组同病情程度比较,* $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后症状积分值变化比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	症状积分		
		治疗前	治疗后	差值
治疗	120	11.62±2.57	2.98±2.30*	7.90±3.70 [△]
对照	40	11.10±2.82	5.91±3.03*	5.19±2.60

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,[△] $P<0.01$

6 两组患者治疗前后黄体不同时期血清 E₂、P 含量测定结果 见表 3。与治疗前比较,治疗组治疗后黄体中期、黄体末期 E₂ 含量明显下降($P<0.01$),P 含量则明显上升($P<0.01$)。对照组 E₂、P 含量治疗前后比较差异无显著性。

7 两组患者治疗前后黄体中期和经期血浆 ET、CGRP 含量测定结果 见表 4。治疗组治疗后黄体中期、经期血浆 ET 含量显著下降($P<0.01$),CGRP 含量则显著上升($P<0.01$)。对照组治疗前后 ET、CGRP 含量无明显变化。治疗后对照组黄体中期、经期 CGRP 含量明显低于治疗组($P<0.05$);经期 ET 含量则明显高于治疗组($P<0.01$)。

8 远期疗效观察 对两组部分患者进行为期 1 年的随访,其中治疗组 79 例中,32 例痊愈患者无 1 例复发;29 例显效者,4 例转为痊愈;15 例有效者,2 例转为显效;3 例无效者,1 例转为有效。对照组 28 例中,2 例痊愈者,1 例复发者为中度痛经,治疗后转为显效;14 例显效者,2 例转为有效;12 例有效者,1 例转为无效。

9 不良反应 治疗组患者无明显的不良反应发生。

表 3 两组患者治疗前后黄体不同时期血清 E₂、P 含量测定结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	黄体中期		黄体末期	
			E ₂ (pmol/L)	P(nmol/L)	E ₂ (pmol/L)	P(nmol/L)
治疗	12	治疗前	276.18±68.11	3.81±2.30	181.06±18.78	1.71±0.65
		治疗后	144.35±31.52* [△]	10.96±4.19* [△]	91.08±25.13* [△]	5.02±2.37* [△]
对照	8	治疗前	285.68±67.69	4.24±2.25	177.80±22.40	1.55±0.59
		治疗后	282.56±69.65	4.08±1.99	174.86±22.19	1.78±0.85

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$

表 4 两组患者治疗前后黄体中期和经期血浆 ET、CGRP 含量测定结果比较 (ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	黄体中期		经期	
			ET	CGRP	ET	CGRP
治疗	12	治疗前	391.25±44.84	5.99±0.50	444.76±48.94	5.41±0.32
		治疗后	335.41±44.71*	7.39±1.29* [△]	317.12±37.34* ^{△△}	8.86±1.43* [△]
对照	8	治疗前	371.84±49.76	5.94±0.58	427.75±42.52	5.36±0.31
		治疗后	354.31±56.46	5.96±0.31	418.73±41.63	5.58±0.48

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$

讨 论

原发性痛经其发病机制至今不完全明确。近年国内外学者对其病因的研究较多,认为主要与前列腺素有关^[3]。血清 E₂、P 在痛经的病因上起一定作用,如无排卵妇女无痛经,口服避孕药可减轻疼痛,但激素的作用机理仍不明确^[4]。此外一些肽类物质及自主神经系统递质(如 ET)也可造成子宫平滑肌及子宫血管收缩,从而导致痛经。ET 是子宫血管的强烈收缩剂,ET 与靶细胞受体结合后,促进平滑肌和血管收缩^[5]。ET 有 3 种基因表达,即 ET-1、ET-2、ET-3,其中以 ET-1 活性最强。CGRP 是近年来人和哺乳动物体内发现的一种生物活性物质,CGRP 广泛存在于中枢和外周神经系统及某些器官中,是目前已知最强的舒血管物质,对各系统有调节作用。一般认为正常生理状态下血浆 CGRP 和 ET 浓度保持相对恒定。本课题临床观察,ET 浓度与 E₂ 水平呈正相关。服用痛经宁颗粒治疗后,PD 患者外周血 E₂、ET 含量显著下降,P、CGRP 含量显著上升。说明卵巢激素参与了调节 ET 与 CGRP 的合成与释放,此与有关文献报道相一致^[6]。

中医学认为痛经多为气滞血瘀,风寒湿乘,湿热瘀阻,气血虚弱,肝肾亏虚等所致。而原发性痛经我们认为以肝郁气滞、寒凝血瘀为多见。痛经宁颗粒是针对该病主证之疼痛,主要病机为血瘀,主要病因为肝郁和寒凝而设,以疏肝化瘀,温经止痛的基本治疗法则。方中以柴胡疏肝解郁,使肝气条达为君药;白芍酸苦微寒,养血敛阴,柔肝缓中;当归甘辛苦温,养血和血而理气,为血中之气药;当归、芍药与柴胡合用,补肝体而助肝用,使血和则肝和,血充则肝柔,缓急止痛,共为臣药;郁金、香附行气解郁,助柴胡以疏肝;五灵脂、生蒲

黄、延胡索活血化瘀,散结止痛;肉桂温经通脉,散寒止痛,共为佐药;甘草与芍药同用则调和气血,善治腹痛,并调和诸药为佐使药;诸药合用,共奏疏肝化瘀、温经止痛之效。而其现代医学的治疗机理可能通过降调卵巢激素($E_2 \downarrow$ 、 $P \uparrow$),抑制 ET,促进 CGRP 的合成与释放,缓解子宫肌痉挛,舒张子宫血管,改善子宫血流,解除或缓解疼痛。

综上所述,卵巢激素与 PD 的病理发生密切相关,中药痛经宁颗粒通过辨证施治,整体调整,进而调节雌孕激素效应水平,调节缓激肽,促使机体趋于正常的生理平衡,这也是痛经宁颗粒对痛经患者兼症的改善及远期疗效明显优于对照组的关键所在。

参 考 文 献

- 1 宋卓敏,屈彩芹,张 远,等.痛经宁颗粒对痛经大鼠中枢及外周 β -EP 含量的影响.天津中医学院学报 2004;21(5):405—407.
Song ZM, Qu CQ, Zhang Y, et al. Effect of Tongjingning granule on central and peripheral β -EP in rats with PD. J Tianjin TCM Univ 2004;21(5):405—407.

- 2 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第 1 辑).1993:263—266.
Ministry of Health, People's Republic of China. Guiding principle of clinical research on traditional Chinese medicine new drug (1st vol).1993:263—266.
- 3 华永庆,洪 敏,朱 荃.原发性痛经研究进展.南京中医药大学学报 2003;19(1):62—64.
Hua YQ, Hong M, Zhu Q. Development in research of primary dysmenorrhea. J Nanjing Univ TCM 2003;19(1):62—64.
- 4 叶碧绿.原发性痛经.国外医学妇产科学分册 1984;11(1):13—16.
Ye BL. Primary dysmenorrhea. Foreign Med Sci:Gynecol Obstet 1984;11(1):13—16.
- 5 Bodelsson G, Sjöberg NO, Stjernquist M. Contractile effect of endothelin in the human uterine artery and autoradiographic localization of its binding sites. Am J Obstet Gynecol 1992;167(3):745—750.
- 6 Pollard JW. Regulation of polypeptide growth factor synthesis and growth factor - related gene expression in the rat and mouse uterus before and after implantation. J Reprod Fertil 1990; 88(2):721—731.

(收稿:2004-09-06 修回:2005-01-20)

第四次全国中西医结合男科学术会议

征文与提高班通知

中国中西医结合学会男科专业委员会将于 2005 年 8 月在贵州省贵阳市召开第四次全国中西医结合男科学术会议和第二期全国中西医结合男科治疗提高班,有关事宜通知如下。

学术会议 征文内容:(1)中西医诊治不育症、前列腺疾病、性功能障碍、性传播疾病、中老年部分雄激素缺乏综合征等男科疾病的基础、临床以及实验研究;(2)男科疾病的中西医结合规范化治疗研究;(3)男科疾病的中西医结合疗效评价体系研究;(4)男科疾病临床经验总结等。征文要求:正文字数在 3 000 字以内,附 800 字论文摘要;欢迎打印稿或附软盘;论文请注明作者姓名、单位、通讯地址、邮编、电话,并加盖单位公章,论文欢迎发邮件。截稿时间:2005 年 7 月 30 日前。

提高班 授课内容:男性不育症、勃起功能障碍、射精障碍、前列腺疾病、性传播疾病、性心理障碍等中西医治疗新进展。该班为国家级医学继续教育项目,学业结束后授予国家继续教育学分。授课老师为国内本专业资深的专家和教授授课。

报名方法 欲参加提高班者,于 2005 年 8 月 10 日前与上海中医药大学附属龙华医院泌尿外科(邮编:200032)陈磊、江勍医师联系。电话:021-28333465 或 64385700 转 2312;E-mail:hanqun118@etang.com。具体会议时间、地点另行通知。

第五次全国中西医结合泌尿外科学术会议

征文及举办学习班通知

第五次全国中西医结合泌尿外科学术会议拟于 2005 年 9 月在江苏省南京市召开,同时举办泌尿外科学习班,现就有关事宜通知如下。

学术会议 征文内容:尿石症、泌尿系肿瘤、前列腺疾病、性传播疾病、腔内泌尿外科技术、男性生殖技术等泌尿外科男科疾病的中西医临床和实验研究。

学习班 授课内容:泌尿外科男科疾病的中西医治疗研究进展,腔内泌尿外科技术及演示。聘请国内著名泌尿外科专家授课。该班属于国家继续教育项目,学习期满,授予国家继续教育学分。

征文及报名方法 论文请打印,字数在 3 000 字以内,附 800 字论文摘要(加盖公章,并附 Word 格式软盘)。截稿时间为 2005 年 8 月 15 日。参加学习班者请来信或电话索取招生简章;报名截止时间为 2005 年 9 月 10 日。报名及会议论文寄至江苏省南京市汉中路 155 号(邮编 210029)南京中医药大学附属医院泌尿外科卢子杰医师、顾晓箭主任收,信封注明“征文”;电话:025-6617141 转 70908;E-mail: guxj1961@sina.com。会议召开及学习班举办具体时间、地点另行通知。