

灵通胶囊治疗原发性痛经随机双盲对照临床研究

蒋 健 李延晖

摘要 目的 观察灵通胶囊治疗原发性痛经(primary dysmenorrhea, PD)的临床疗效。**方法** 采用灵通胶囊治疗 PD 59 例,与安慰剂组 59 例对照,分别于痛经时即刻服用灵通胶囊 2 粒和安慰剂胶囊 2 粒,将疼痛程度分级量化,于服药时及服药后 2 h 内采用疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale/score, VAS)评价每 30 min 疼痛评分,以服药后 2 h 疼痛减轻程度 $\geq 50\%$ 作为有效。**结果** 灵通胶囊组、安慰剂组的总有效率分别为 69.49% (41/59) 和 20.34% (12/59),差异有统计学意义($P < 0.01$);服药 60 min 后,灵通胶囊组的止痛效果明显优于安慰剂组($P < 0.01$);灵通胶囊组对轻、中和重度的 PD 均有显著疗效,且显著优于安慰剂组($P < 0.05$)。**结论** 灵通胶囊对 PD 有明显的止痛疗效。

关键词 灵通胶囊;原发性痛经

Treating Primary Dysmenorrhea by Lingtong Capsule: a Randomized Double-blind Clinical Observation
JIANG Jian and LI Yan-hui Department of Clinical Pharmacology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203), China

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of Lingtong Capsule (LC) in treating primary dysmenorrheal (PD). **Methods** Totally 59 PD patients took LC, while 59 patients in the placebo group took placebo capsule, two pills immediately when they felt dysmenorrhea. Their pain levels were quantitatively classified. The pain score was assessed at an interval of 30 min using visual analogue scale/score (VAS) while taking medicine and within two h after taking medicine. It was assessed as effective when the pain level was reduced by more than or equal to 50% within 2 h. **Results** The total effective rate was 69.49% (41/59) in the LC group and 20.34% (12/59) in the placebo group ($P < 0.01$). The analgesia effect was obviously superior in the LC group 60 min after taking medicine ($P < 0.01$). LC showed better effect in treating mild, moderate, and severe PD ($P < 0.05$). **Conclusion** LC showed obvious analgesia effect on PD.

KEYWORDS Lingtong Capsule; primary dysmenorrhea

原发性痛经(primary dysmenorrhea, PD),又称功能性痛经,以青年女性多见^[1]。2005 年在某大学的一项随机调查发现 PD 在女大学生中患病率达 67%^[2]。目前市售治疗痛经尤其是具有即时止痛效果的中成药品种较少,不能满足临床的需求。我们前期的临床观察发现灵通胶囊治疗 PD 的总有效率达 74.1%,与元胡止痛颗粒对照组(44.4%)比较有显著差异($P < 0.001$)^[3]。本研究通过随机双盲安慰剂对照研究,以进一步客观评价灵通胶囊对 PD 的止痛疗效。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断参照 2008 年人民卫生出版

基金项目:上海市教委重点学科资助项目(No.J50303);科技部重大专项资助项目(No.2012ZX09303009-001)

作者单位:上海中医药大学附属曙光医院临床药理科(上海 200021)

通讯作者:蒋 健, Tel: 021 - 20256051. E-mail: jiangjiansg@

126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.04.0439

社第 7 版《妇产科学》PD 诊断标准^[4],中医诊断参照 2003 年《上海市中医病证诊疗常规》痛经诊断标准^[5]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;年龄在 18~22 岁;签署知情同意书。排除标准:盆腔器质性疾病所致腹痛者;欲妊娠及哺乳期妇女;合并有严重的全身性疾病,如心血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病、精神病患者;过敏体质,对两种或两种以上药物或食物过敏;正在参加其他临床试验者。

3 一般资料 2010 年 10 月—2011 年 1 月于上海中医药大学收治 PD 女大学生 125 例,按随机数字表法分成 2 组即灵通胶囊组和安慰剂组,经过揭盲可知灵通胶囊组和安慰剂组分别纳入 62 例和 63 例。安慰剂组因自觉无效停药、合并用药及失访脱落 4 例,灵通胶囊组因自觉无效要求退出 1 例,入组后失访脱落 2 例,两组完成试验方案者均为 59 例。灵通胶囊组平均年龄(19.56 ± 1.26)岁,安慰剂组平均年龄(19.93 ± 1.19)岁;灵通胶囊组和安慰剂组痛经疼痛程度轻、中、重度^[3,6]比例分别为 14:29:16 和 14:31:14,治疗前疼痛

VAS 评分分别为 5.16 ± 1.64 和 5.06 ± 1.58 , 两组一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 给药方案 灵通胶囊组口服灵通胶囊(由延胡索、五灵脂、乳香、没药、吴茱萸组成,每粒 0.45 g,每克相当于生药 2.4 g),安慰剂组口服安慰剂(每粒 0.45 g,由 5% 灵通胶囊内容物加 95% 的糊精),均由上海中医药大学附属曙光医院制剂室制备提供。服用方法:每次 2 粒,痛经发作时即时温水服用 1 次,共治疗 1 个月经周期。

5 疼痛程度及评分标准 参考文献[3,6],融合视觉模拟、数字分级及六点行为评分 3 种方法,设计成疼痛评定分级方法。由患者自己根据表中疼痛程度的定义,在 0~10 的刻度线上选择某点并作标记、记录服药前(0 min)及服药后 30、60、90、120 min 的疼痛程度,测量 0 到标记点的距离作为视觉模拟评分法(visual analogue scale/score, VAS)的评分值。治疗前后 VAS 评分值完全交由患者本人根据以上疼痛程度自行打分,根据患者打分结果进行统计分析。

6 止痛疗效评价方法 参考文献[3,6],止痛疗效用疼痛减轻的百分率评价。疼痛减轻的百分率(%) = (用药前 VAS 评分 - 用药后 VAS 评分) / 用药前 VAS 评分 $\times 100\%$ 。疼痛减轻的百分率(%) = 100% 为完全缓解、75%~99% 为基本缓解、50%~74% 为显著缓解、25%~49% 为部分缓解、<25% 为未缓解。总有效率(%) = (完全缓解 + 基本缓解 + 显

著缓解)的例次/总例次 $\times 100\%$ 。

7 中医症状疗效判断方法 参考文献[3,6],中医症状疗效判断分为消失、减轻、不变,将消失与减轻记为有效。

8 统计学方法 运用 SPSS 17.0 统计软件包进行处理分析,计量资料用方差分析,等级资料用 Ridit 分析,计数资料用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

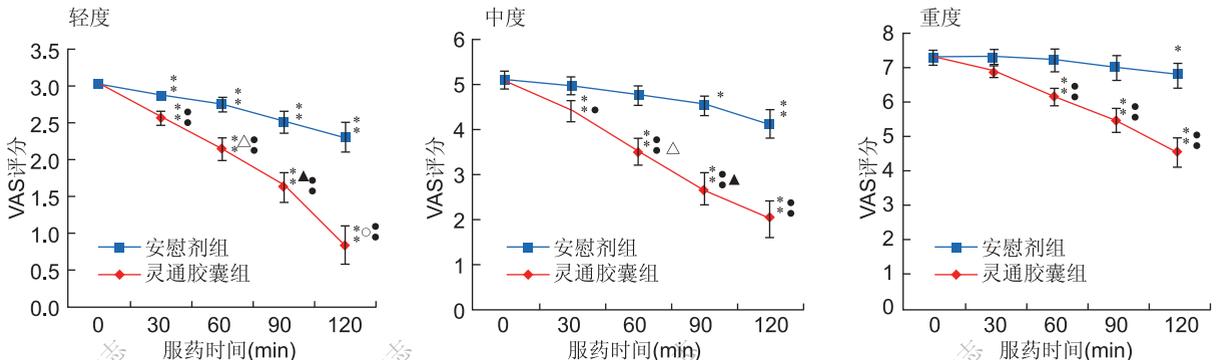
1 两组患者治疗前后疼痛程度的动态变化比较(表 1) 灵通胶囊组在服药 30 min 后,痛经疼痛程度与治疗前比较即有明显减轻($P < 0.05$),而安慰剂组要迟至 120 min 才与治疗前比较有明显减轻($P < 0.05$)。灵通胶囊组服药 60 min 及其以后各个时点,痛经疼痛减轻程度明显优于安慰剂组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2 痛经疼痛程度对止痛效果的影响(图 1) (1)轻度痛经者:与本组前一服药时间点比较,安慰剂组、灵通胶囊组服药后各个时点,痛经疼痛程度均有显著减轻,但灵通胶囊组痛经疼痛程度减轻更为显著,与安慰剂组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。(2)中度痛经者:与服药前(0 min)比较,灵通胶囊组服药 30 min 后疼痛程度显著减轻($P < 0.01$),安慰剂组服药 90 min 后疼痛程度减轻($P < 0.05$);与本组前一服

表 1 两组患者治疗前后疼痛程度的动态变化比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS 评分				
		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
灵通胶囊	59	5.20 ± 1.64	$4.64 \pm 1.73^*$	$3.91 \pm 1.83^{**\Delta\bullet}$	$3.20 \pm 2.01^{**\blacktriangle\bullet}$	$2.47 \pm 2.04^{**\circ\bullet}$
安慰剂	59	5.06 ± 1.58	4.98 ± 1.64	4.81 ± 1.66	4.58 ± 1.69	$4.27 \pm 1.72^*$

注:与本组 0 min 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与本组 30 min 比较, $\Delta P < 0.05$;与本组 60 min 比较, $\blacktriangle P < 0.05$;与本组 90 min 比较, $\circ P < 0.05$;与安慰剂组同期比较, $\bullet P < 0.01$



注:与本组 0 min 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与本组 30 min 比较, $\Delta P < 0.05$;与本组 60 min 比较, $\blacktriangle P < 0.05$;与本组 90 min 比较, $\circ P < 0.05$;与安慰剂组同期比较, $\bullet P < 0.05$, $\bullet\bullet P < 0.01$

图 1 痛经疼痛程度对止痛效果的影响

药时间点比较,灵通胶囊组服药后各时间点疼痛程度均减轻($P < 0.05$)。与安慰剂组同期比较,灵通胶囊组痛经疼痛程度减轻更为显著($P < 0.01$)。(3)重度痛经者:与服药前(0 min)比较,灵通胶囊组于服药 60 min 后疼痛程度显著减轻($P < 0.01$),安慰剂组 120 min 出现减轻($P < 0.05$);与安慰剂组同期比较,灵通胶囊组在服药后 60 ~ 120 min 痛经疼痛程度减轻更为显著($P < 0.01$)。

3 两组治疗后病情缓解及总有效率比较 灵通胶囊组 59 例,完全缓解 7 例,基本缓解 14 例,显著缓解 20 例,部分缓解及未缓解 18 例,总有效率 69.49%;安慰剂组 59 例,完全缓解 0 例,基本缓解 0 例,显著缓解 12 例,部分缓解及未缓解 47 例,总有效率 20.34%。灵通胶囊组总有效率明显高于安慰剂组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

4 不良反应 灵通胶囊组出现胃部不适 2 例、月经量增多 1 例,与用药“可能有关”;出现恶心 1 例,与用药“可疑有关”。安慰剂组出现恶心 2 例,与用药“可疑有关”。

讨 论

西药治疗 PD 的药物有阿片类镇痛药、非阿片类镇痛药、抗炎镇痛药、复方抗炎类镇痛药等 4 类,虽然具有不同程度的镇痛效果,但大多存在耐受现象或成瘾性、副作用大等缺陷。中药在治疗 PD 因疗效显著和副反应小而引起关注。在 2005 到 2010 年关于治疗痛经的 150 篇文献报道中(由 CNKI 及 VIP 数据库搜索),运用汤药辨证论治及验方治疗者有 96 篇(64.0%),运用上市成药及自制成药治疗者有 28 篇(18.6%),其余为外治法等相关报道。汤药和中成药治疗各有优势,前者可结合月经周期辨证施治、随证加减,以个体化治疗见长;后者方便携带与服用,止痛起效时间相对较快。

灵通胶囊由延胡索、五灵脂、乳香、没药、吴茱萸 5 味中药组成(专利受理 No. 200610024563.X)。如《本草纲目》所言,延胡索“能行血中气滞,气中血滞,故专治一身上下诸痛”,为君药;五灵脂长于通利血脉而散瘀血,是治疗瘀滞诸痛的要药,故为臣药;乳香、没药气香走窜而善行,合用共奏活血通脉、活络止痛之功,故为佐药;吴茱萸善于散寒止痛,为使药。以上都是中药治疗痛证的要药,合之作用更强,具有活血化瘀、温经止痛的功效,符合绝大部分痛经的病机,主治气滞血瘀所致痛经。

笔者前期的临床观察发现,灵通胶囊治疗痛经的疗效明显优于上市产品元胡止痛颗粒^[3]。鉴于疼痛是一种主观自觉感受症状,在进行疗效评价时尤其需

要克服研究者、受试者等相关人员心理因素所造成的偏倚。本研究主要从以下几个方面加强偏倚的克服:一是本研究严格按照随机、以安慰剂为对照的双盲研究方案进行;二是进行了 1 个月经周期的痛经疗效观察,增加了临床疗效的可重复性;三是采用了自行设计的疼痛量化评价方法^[3],该方法综合了 11 点数字评价量表法、视觉模拟、数字分级及六点行为评分等方法的优点,将疼痛的程度以数字化半定量表示;四是将治疗前后的疼痛程度评分交由患者本人去完成,避免了医生主观意识的干扰与影响。从某种意义上说,本研究结果具有“患者报告资料(patient report outcome, PRO)”的性质。

灵通胶囊可对抗缩宫素和前列腺素($\text{PGF}_{2\alpha}$)所致的小鼠扭体反应,通过调节大鼠子宫组织中内皮素(endothelin, ET)、一氧化氮(NO)含量和性激素水平而抑制子宫平滑肌痉挛性收缩^[7],还能降低缩宫素致痛经模型大鼠体外血栓干重和湿重^[8],提示灵通胶囊还有可能通过抗炎镇痛、镇静及活血化瘀抗血栓形成发挥治疗作用。此外,灵通胶囊不仅对子宫局部特异性疼痛作用明显,而且对头痛^[6]等其他疼痛也有较好的镇痛作用。本研究治疗周期较短,故灵通胶囊治疗 PD 的远期疗效有待今后进一步的研究。

本次研究中灵通胶囊组有 3 例自觉胃部不适,1 例出现月经量增多;而在前期观察中也发现灵通胶囊组有 2 例出现月经量增多^[3],提示灵通胶囊月经量过多者需慎用。

参 考 文 献

- [1] 张玉珍主编.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社, 2002:124-130.
- [2] 韦亚萍,吴敏,凌娅,等.女大学生痛经情况调查[J].江苏中医药, 2006,27(4): 27.
- [3] 袁鸣芳,孙燕,何世民,等.灵通胶囊治疗痛经的临床观察[J].新中医, 2007,39(5): 32-33.
- [4] 乐杰主编.妇产科学(第 7 版)[M].北京:人民卫生出版社, 2008:138.
- [5] 刘国华,张照岛主编.上海市中医病证诊疗常规[M].第 2 版.上海:上海中医药大学出版社, 2003:98.
- [6] 袁鸣芳,何世民,孙燕,等.灵通胶囊治疗头痛的临床研究[J].中国疼痛医学杂志, 2008,14(2): 67-71.
- [7] 徐鸽,金若敏,蒋健,等.灵通散对催产素致痛经大鼠的作用及机制研究[J].上海中医药大学学报, 2008,22(6): 39-42.
- [8] 蒋健,金若敏,徐鸽,等.灵通散主要药理作用研究[J].中国实验方剂学杂志, 2008,14(9): 55-58.

(收稿:2012-04-16 修回:2013-07-08)