

逍遥散治疗原发性痛经的疗效评价及内分泌调节机制

蒋毅^{1,2}, 李赞^{1,2}, 刘芹^{1,2}

1. 常州市武进中医医院, 常州 213000

2. 南京中医药大学附属医院武进中医医院, 常州 213000

摘要 原发性痛经(PD)是育龄期女性最常见的妇科疾病。以PD患者为研究对象,通过比较治疗前后女性激素水平和子宫形态学的改变,旨在明确逍遥散对PD患者内分泌水平的影响及其治疗机制。利用彩色多普勒技术测量治疗前后的子宫形态学参数,检测血清雌二醇(E2)、孕酮(P)等血清激素指标,疗效指标包括疼痛视觉模拟评分(VAS)和Cox痛经症状量表(CMSS)。结果显示,患者治疗后的血清E2水平、子宫前后径与内膜厚度、VAS、CMSS较治疗前显著降低,而血清P水平较治疗前显著提高,血清E2与子宫前后径之间呈正相关,血清P与内膜厚度之间呈负相关,血清P、E2与VAS、CMSS之间存在相关性;说明逍遥散对PD的疗效确切,其可通过调节E2、P水平降低PD患者的子宫前后径及内膜厚度、改善痛经症状及持续时间。

关键词 原发性痛经;逍遥散;雌激素;孕激素;子宫内膜厚度

原发性痛经(primary dysmenorrhea, PD)是育龄期女性最常见的妇科疾病^[1],指患者并未出现盆腔脏器的器质性病变而仅有痛经症状,包括月经期前后或月经期出现的下腹部疼痛、坠胀感,伴有腰酸或其他不适现象。PD在人群中极为普遍,占育龄期女性的40%~50%^[2],据统计,2018中国女大学生的PD发病率为80.4%^[3]。在PD患者中,有约1/3

者症状严重,这部分人群需要进行药物干预^[4]。

现代医学认为,PD与雌、孕激素的波动水平有关^[5-7],表现为子宫内膜增厚、月经量大,周期长。西医治疗PD的药物包括非甾体类抗炎药或雌激素类药物(避孕药),前者只能缓解痛经症状,并不能治愈PD,后者的副作用较大,并不适合长期应用^[8]。中医治疗PD具有丰富的经验和优势,认为“肝郁脾

收稿日期:2022-06-12;修回日期:2022-09-13

作者简介:蒋毅,副主任中医师,研究方向为中医妇科及女性内分泌失调疾病,电子信箱:2359218277@qq.com

引用格式:蒋毅, 李赞, 刘芹. 逍遥散治疗原发性痛经的疗效评价及内分泌调节机制[J]. 科技导报, 2022, 40(23): 43-48; doi:10.3981/j.

issn.1000-7857.2022.23.005

虚、气滞血瘀”是其主要病机。逍遥散是中医治疗PD的经典方剂,主治肝郁血虚,脾失健运之证^[9]。现阶段,已有逍遥散中成药问世。本研究从现代医学及循证医学的角度,探索逍遥散对PD患者的疗效、安全性及内分泌水平的影响,旨在明确逍遥散治疗PD的潜在机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性自身对照临床研究(单臂研究),将2019年12月至2021年11月期间在常州市武进中医医院门诊招募的女性PD患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄18~40岁, $I_{BMI} \leq 31$;(2)症状严重,需药物干预;(3)同意治疗后规律随访;(4)已签署知情同意书。排除标准:(1)肝肾功能异常,不适合药物治疗者;(2)既往妇科手术史;(3)妊娠期、产褥期;(4)入组前2周服用过其他药物;(5)类风湿性关节炎或自身免疫病等系统性疾病;(6)合并内分泌疾病,如月经失调(黄体功能不全、无排卵、月经过少)^[10]、多囊卵巢综合征等。本研究在开展之前已经经过常州市武进中医医院伦理委员会批准(PD-2018-NS02),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

PD患者采用口服逍遥散中成药(红花逍遥颗粒,国药准字Z20090763,规格3 g×12袋)进行治疗。红花逍遥颗粒配方由当归、白芍、白术、茯苓、红花、皂角刺、竹叶、柴胡、薄荷、甘草构成,辅料为糊精。患者于每月月经来潮前5天开始用药,1袋/次,2次/d,分别于早晚各1次服用,用药周期为7 d,一般至月经来潮的第2天停药。连续服用3个月经周期。

1.3 随访

随访开始日期为患者入组时的日期,随访结束时间为患者死亡/失访/出组(接受其他治疗)/随访终点之中最先发生的事件。随访时间为半年(治疗结束后3个月)。记录患者的一般情况及治疗中、

治疗后的不良反应等。在治疗后3个月(半年随访时)进行各临床指标的评价。

1.4 血清性激素检测

在患者入组时和随访复查时抽取血液样品进行检测。采血当日要求患者空腹8 h以上,上午6:30—8:30采集肘静脉血,离心分离血清(4℃,3500 r/min,15 min)。检测的外周血性激素指标包括:血清睾酮(testosterone, T)、皮质醇(cortisol, C)、孕酮(progesterone, P)、雌二醇(estradiol, E2)。

1.5 影像学检查

在患者入组时和随访复查时采用Philips iu22彩色多普勒超声仪(探头频率2.0~5.0 MHz)测量子宫的形态学指标,所有患者的超声检查均由同一位高年资医师完成。患者行多普勒检查的日期为月经周期的第23~26天(子宫内膜分泌期),检查前需适度充盈膀胱,取仰卧位,超声清晰显示子宫二维结构后,在系统上测量子宫前后径及子宫内膜厚度(子宫内膜与肌层分界的最大前后距离)。

1.6 主观评分

采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评估患者PD的疼痛程度:打分从0分到10分,得分和疼痛程度成正相关^[11]。采用Cox痛经症状量表(the cox menstrual symptom scale, CMSS)评估患者症状严重程度及痛经持续时间,该量表包括CMSS-严重程度(CMSS-S)和CMSS-持续时间(CMSS-T)2部分,共18项观察指标,包括恶心、呕吐、食欲不振、头疼、眩晕等17个症状及痛经的持续时间^[12]。CMSS-S所有项目均采用5级计分法:0分为无症状,1分为轻度,2分为中度,3分为重度,4分为极重^[12]。CMSS-T同样是5级计分法:0分为无症状,1分为持续<3 h,2分为持续3~7 h,3分为持续7~24 h,4分为持续>24 h^[12]。

1.7 统计学分析

计量资料用均数±标准差表示,计量资料的比较采用配对资料 t 检验,采用Spearman分析对治疗前后的血清性激素与PD各参数进行相关性分析。定义双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。本研究数据均采用SPSS 20.0统计学软件进行分析和处理。

2 结果

2.1 一般情况

自2019年12月至2021年11月期间,本研究共纳入了102例PD患者,年龄 28.6 ± 5.3 岁(分布:18~39岁),体质指数(I_{BMI}) 25.52 ± 1.99 (分布:22.00~29.30),队列中有13人在半年随访时失访(出国2

例,失联11例),失访率12.75%,最终共89例患者完成了半年随访。

2.2 治疗前后外周血性激素与波动水平

治疗后患者血清E2水平较治疗前显著降低,治疗后患者血清P、T水平较治疗前显著提高,血清C水平在治疗前、治疗后无显著性差异(表1)。

表1 PD治疗前与治疗后外周血性激素对比

分组	P/(ng·mL ⁻¹)	E2/(pg·mL ⁻¹)	T/(ng·dL ⁻¹)	C/(mg·dL ⁻¹)
治疗前(<i>n</i> =89)	0.81±0.11	38.88±6.12	24.39±2.81	14.34±2.99
治疗后(<i>n</i> =89)	1.11±0.18	32.41±4.46	28.67±5.97	13.75±2.68
差值	0.30±0.10	6.47±3.43	4.28±6.21	-0.58±3.83
<i>t</i> 值	-13.409	8.065	-6.116	1.373
<i>P</i> 值	<0.001**	<0.001**	<0.001**	0.171

注:**为 $P<0.01$ 。

2.3 疗效分析

经3个周期逍遥散治疗后,PD患者的子宫前后径、子宫内膜厚度、VAS、CMSS-S、CMSS-T均显著低于治疗前水平(表2)。患者治疗过程中及随

访过程中共计发生了4例不良反应,包括胃肠道不适2例、腹泻1例、皮肤瘙痒1例,给与对症治疗后均有效缓解,所有患者并未终止治疗。

表2 PD治疗前与治疗后疗效指标对比

分组	VAS	CMSS-S	CMSS-T	子宫前后径/cm	内膜厚度/mm
治疗前(<i>n</i> =89)	6.43±0.64	57.71±5.84	3.14±0.45	4.18±0.49	12.50±2.08
治疗后(<i>n</i> =89)	2.87±0.19	33.81±4.88	1.50±0.34	3.60±0.51	11.08±1.98
<i>t</i> 值	16.699	7.561	7.136	3.177	2.182
<i>P</i> 值	<0.001**	<0.001**	<0.001**	0.023*	0.045*

注:*为 $P<0.05$,**为 $P<0.01$ 。

2.4 PD相关参数之间的相关性分析

通过对血清性激素与PD各参数之间进行相关性分析(包括全部治疗前及治疗后的数据)显示:子宫内膜厚度与VAS、CMSS-S、CMSS-T之间存在正相关,子宫内膜厚度仅与血清P之间存在负相关;子宫前后径与VAS、CMSS-S、CMSS-T之间存在中等强度的正相关,子宫前后径与血清E2之间存在中等强度的正相关;VAS、CMSS-S、CMSS-T与血清P、E2、T之间存在中等强度的相关性(表3)。

致的继发性痛经,PD患者并不存在器质性病理改变。现代医学认为,PD的发病机制复杂,涉及女性内分泌激素波动、子宫收缩过度、炎症因子、子宫峡部神经丛受刺激等多个环节^[13],其中,女性内分泌因素是PD的核心原因。女性排卵后,在E2和P的共同作用下,子宫内膜进一步增生进入分泌期,分泌期的子宫内膜将分泌大量的前列腺素(prostaglandin, PG)为月经期做准备。PGs可分解为前列腺素E2(PGE2)和前列腺素F2α(PGF2α),前者可在月经期松弛宫颈口,后者由环氧化酶(cyclooxygenase, COX)合成,可加强子宫平滑肌收缩,提高宫腔压力,以便经血排除,当PGF2α过高时,子宫可发生痉挛性收缩,引发痛经^[1]。子宫肌层及内膜

3 讨论

PD属于功能性疾病,区别于由妇科疾病所导

表3 PD患者子宫内膜厚度、激素水平与症状评分之间的相关性分析

	子宫内膜厚度	子宫前后径	VAS	CMSS-S	CMSS-T	P	E2	T
子宫内膜厚度	1	0.71	0.252**	0.164*	0.248**	-0.354**	0.15	-0.140
子宫前后径		1	0.428**	0.321**	0.398**	-0.097	0.553**	-0.179*
VAS			1	0.572**	0.679*	-0.596**	0.440**	-0.258**
CMSS-S				1	0.587*	-0.545**	0.401**	-0.452**
CMSS-T					1	-0.463*	0.496*	-0.352*
P						1	0.088	0.346**
E2							1	-0.266**
T								1

注:*为P<0.05,**为P<0.01。

是E2和P的靶器官,受E2和P的协同调节,当E2、P水平异常时,可直接对子宫形态、PG分泌及月经产生影响^[5-7]。基于对PD病理生理层面的认知,西医治疗PD的药物包括2类:一类是非甾体类抗炎药,即COX抑制剂,例如芬必得、洛索洛芬钠等,此类药物易发生胃肠道不良反应,且只能缓解症状不能治疗PD;另一类为雌激素类药物,最常见的是妈富隆等女性避孕药,虽然对PD的疗效确切,但由于外源性激素所带来的副作用,长期使用会抑制患者本身的性腺轴^[8],故临床应用也受限。

中医学将PD归属“经行腹痛”范畴,认为“肝郁脾虚、气滞血瘀,寒气稽留”是其主要病机。《金匱要略》中记载:“妇人之病,因虚积冷结气,为诸经水断绝,至有历年,血寒积结,胞门寒伤,经络凝坚”^[14]。由于寒湿凝滞、瘀血阻滞而导致冲任、胞宫气血阻滞,无法得之濡养,出现“不通则痛”的现象,即痛经症状。逍遥散首见于《太平惠民和剂局方·妇人诸疾》,其治“血虚劳倦,月水不调,脐腹胀痛,血弱阴虚”等多种病证。逍遥散是中医治疗PD的经典方剂,主治肝郁血虚,脾失健运之证^[9],正好切中痛经“肝郁脾虚、气滞血瘀,寒气稽留”的病机。

本研究发现,连续服用3个周期的逍遥散中成药可显著降低PD患者的疼痛、改善痛经症状,缩短痛经的持续时间。与本研究结果类似,何芝林等^[9]研究显示,3个周期的逍遥散可显著降低PD患者CMSS及VAS评分,其疗效的有效率甚至高于非甾体类抗炎药。红花逍遥散颗粒成分中的柴胡为主药,用于疏肝解郁;当归、白芍养血柔肝,调经止痛;

白术、茯苓可健运脾胃,资气血生化之源;薄荷可助柴胡条达肝气;红花祛瘀生新、行而不破,与其他药物共凑行气祛瘀之功。以上药物配伍,可达到疏肝解郁、气血调和、冲任流通、经血畅行、和营止痛的目的。动物研究显示,逍遥散可提高肝郁大鼠红细胞膜的流动性,改善肝区、胃区的血液微循环,说明逍遥散对肝郁导致的血瘀具有治疗作用^[15]。逍遥散中含有多种化瘀止痛类药物,可显著改善PD患者的盆腔血流动力学和微循环障碍^[16]。此外,当归还富含天然的消炎镇痛类药物成分,动物研究发现,当归提取物可通过减轻大鼠子宫炎症,抑制子宫内膜释放前列腺素,提高大鼠体内孕激素,从而起到抗痛经的作用^[17]。总之,逍遥散对PD的疗效与其活血化瘀、促进子宫血液循环、抑制PG释放及止疼等功效有关。

本研究发现,患者口服逍遥散治疗后,E2水平、子宫前后径及子宫内膜厚度显著降低,而P水平显著提高。E2与PD的关系极为密切^[5]。研究发现,E2能通过磷酸肌醇途径,促进子宫内膜合成释放PGF2 α ,降低痛阈值从而引发痛经。此外,高水平的E2还可增强子宫的收缩力,促进导致钙离子内流,增强了子宫平滑肌的收缩而加重痛经^[7,18]。P可使子宫平滑肌松弛,对PD患者而言,是一种保护性激素。P能使E2转化为雌酮而丧失活性,抑制了子宫内膜释放PGF2 α 从而缓解痛经^[6]。E2水平的降低可使分泌期子宫内膜的增生水平恢复至正常生理状态,因此逍遥散治疗后的子宫内膜厚度下降,但其仍在正常值范围内。子宫平滑肌细胞也是

PG的靶器官,研究发现,PD患者子宫平滑肌细胞也可在PG的作用下变大,导致子宫的外形增大,尤以横径和前后径的改变最为明显^[19]。因此,逍遥散可通过降低E2来下调PG水平,从而使患者子宫的前后径缩小。进一步相关性分析显示,血清P与子宫内膜厚度之间存在负相关,血清E2与子宫前后径之间存在中等强度的正相关,VAS、CMSS-S、CMSS-T与血清P、E2之间均存在中等强度的相关性;这说明逍遥散可通过调节E2、P水平来降低PD患者的子宫前后径及内膜厚度、降低痛经症状及持续时间。最新的网络药理学研究发现,逍遥散可通过调节雌激素信号通路来发挥其治疗肝郁气滞型妇科疾病的疗效^[20],一定程度上支持了本研究的结论。

本研究尚有不足之处。(1) 本研究为自身对照临床研究,纳入对象的数量有限,可能会使结果产生一定的偏倚。(2) 本研究的纳入对象为40岁以下较为年轻的育龄期女性,但仍不能避免退变等因素对结果的影响。在今后的研究中,需要进一步扩大样本量、设立同年龄段匹配的对照组,进行多因素回归分析,排除混杂因素,进一步明确激素波动水平对PD的影响。

4 结论

逍遥散是中医肝郁血虚等妇科疾病的经典方剂。本研究发现利用逍遥散治疗PD的疗效确切、安全性良好,连续服用3个周期的逍遥散中成药可显著降低PD患者的疼痛及恶心、呕吐、头疼等相关症状,缩短痛经的持续时间。逍遥散可通过调节PD患者血清的E2、P水平来降低子宫前后径长度及内膜厚度,从而改善痛经的一系列症状及持续时间。使用逍遥散治疗PD具有良好的临床推广应用价值。

参考文献(References)

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [2] Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial[J]. *Fertility & Sterility*, 2008, 90(5): 1583-1588.
- [3] 花琰, 李晋华, 范艳婷, 等. 某医学院在校女大学生痛经现状及其影响因素分析[J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2018, 3(1): 96-97.
- [4] 孙莺, 沈维增, 陈云霞, 等. 理气化痰汤治疗气滞血瘀型原发性痛经[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(9): 1038-1041.
- [5] 范大广, 李慧芬. 毫火针治疗寒湿凝滞型原发性痛经对性激素水平的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2019, 35(8): 55-59.
- [6] 王艳英. 原发性痛经发病机制及治疗的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(7): 2447-2449.
- [7] 于红权. 当归-川芎对原发性痛经患者雌激素水平变化、炎症因子表达情况的影响[J]. *陕西中医*, 2018, 39(4): 434-436.
- [8] 王丽辉. 使用妈富隆治疗原发性痛经的效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2016(16): 9-10.
- [9] 何芝林, 吴佩, 黄华. 浮针疗法配合逍遥散加减治疗痛经的疗效观察[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(12): 3-4.
- [10] Mona M S, Herbert S L. The effect of marathon training upon menstrual function[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1982, 143(8): 862-869.
- [11] 何吉庆, 裘雅芬, 俎德学, 等. 剖宫产产妇疼痛视觉模拟评分及血浆皮质醇与其焦虑抑郁状态研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2018, 19(11): 871-872.
- [12] 马玉侠, 马海洋, 陈少宗, 等. 中文版COX痛经症状量表的信效度检验[J]. *山东中医药大学学报*, 2015, 39(1): 5-7.
- [13] O'connell K, Davis A R, Westhoff C. Self-treatment patterns among adolescent girls with dysmenorrhea[J]. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2006, 19(4): 285-289.
- [14] 倪建俐, 沈瑜. 基于数据挖掘技术探讨中药复方治疗痛经的用药规律[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(3): 385-388.
- [15] 吕志平, 刘承才. “肝郁”大鼠血浆TXA₂、PGI₂水平与肝微循环变化及逍遥散作用[J]. *中国微循环*, 2000, 4(3): 160-161.
- [16] 任海花, 王晓玲, 董瑞. 中医辨证治疗原发性痛经46例临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2016, 24(11): 54-55.
- [17] 肖西峰, 谢丽, 金凡, 等. 当归精油治疗痛经的机制研究[J]. *陕西医学杂志*, 2008(2): 141-143.
- [18] 徐广立, 赵纪华, 孙艳, 等. 补肾逐瘀汤对肾虚血瘀型子宫内膜异位症术后预后及炎症因子的影响[J]. *中华*

- 中医药学刊, 2020, 38(12): 109-112.
- [19] 田永梅, 张娟, 杨蓓, 等. 经腹超声检查原发性痛经患者子宫大小和子宫内膜厚度结果分析[J]. 海南医学, 2012, 23(11): 88-89.
- [20] 刘欢乐, 卫拂晓, 范毓慧, 等. 逍遥散治疗 4 种肝郁气滞型妇科疾病网络药理学作用机制研究[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(14): 1138-1148.

Efficacy evaluation of Xiaoyao powder on treatment of primary dysmenorrhea and the potential endocrine regulating mechanism

JIANG Yi^{1,2}, LI Yun^{1,2}, LIU Qin^{1,2}

1. Changzhou Wujin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changzhou 213000, China
2. Wujin Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Changzhou 213000, China

Abstract Primary dysmenorrhea (PD) is the most common gynecological disease in women of childbearing age. Xiaoyao powder is a classical traditional Chinese medicine prescription for the treatment of PD. In order to clarify the effect of Xiaoyao powder on the endocrine level and the potential mechanism of efficacy, PD patients were included in the present study, and the changes of female hormone level and uterine morphology before and after treatment were assessed and compared. The morphological changes of the uterus were measured by color Doppler technique, the serum endocrine indicators included the serum estradiol (E2), progesterone (P), etc., and the efficacy indicators included the visual analog scale (VAS) of pain and the Cox menstrual symptom scale (CMSS). The results found that the serum E2 level, uterine anterior-posterior diameter, endometrial thickness, VAS, and CMSS were significantly lower than those before the treatment, while the serum P level was significantly higher. There was a positive correlation between serum E2 and uterine anterior-posterior diameter, and a negative correlation between serum P and endometrial thickness, correlations between serum P, E2 and VAS, CMSS were also found. It suggests that Xiaoyao Powder has a definite effect on PD, which can reduce the uterine anterior-posterior diameter and endometrial thickness of PD patients, and improve the symptoms and duration of dysmenorrhea by adjusting E2 and P levels.

Keywords primary dysmenorrhea; Xiaoyao powder; estrogen; progesterone; endometrial thickness ●



(责任编辑 傅雪)