

藏红花冻干泡腾片治疗原发性痛经气滞血瘀证的随机双盲对照临床研究^{*}

姚 渊¹, 谢 琪², 吴宗月³, 黄卫平^{4**}, 周洪伟^{5**}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700; 2. 中国中医科学院望京医院 北京 100102;

3. 瑞康医院扶绥空港院区 崇左 532199; 4. 博济医药(北京)有限公司 北京 100075;

5. 中国中医科学院中药药数据中心 北京 100700)

摘要:目的 评价藏红花冻干泡腾片治疗气滞血瘀型原发性痛经的有效性及安全性,为其临床推广应用提供参考。方法 采用前瞻性随机双盲安慰剂平行对照临床研究设计,纳入60例患者,区组随机分为治疗组与对照组,经过3个月洗脱期后,分别给予藏红花冻干泡腾片和安慰剂治疗2个月经周期,并连续随访2个月。结果 对照组患者治疗前后无明显变化;治疗组患者治疗后症状明显减轻,与治疗前比较有显著差异;所有受试者均未出现不良反应。结论 藏红花冻干泡腾片能够有效治疗气滞血瘀型原发性痛经,远期疗效和安全性较好,值得临床进一步深入研究。

关键词:原发性痛经 藏红花冻干泡腾片 气滞血瘀证 随机双盲对照

doi: 10.11842/wst.20230202004 中图分类号: R285.6 文献标识码: A

原发性痛经(Primary dysmenorrhea, PD)是指生殖器官无器质性病变的妇女正值经期或经行前后,出现周期性小腹疼痛,或痛引腰骶,甚至剧痛晕厥,好发于青春期和育龄期妇女,是临床一种常见的妇科疾病^[1],给患者带来极大的心理压力。全球45%~90%的女性有不同程度的痛经^[2],其中原发性痛经的发病率高达77.4%,严重影响女性的生活和工作质量^[3]。现代医学认为,原发性痛经多是由于经期前子宫内膜分泌前列腺素(PG)和白细胞介素(IL)增多,导致子宫持续收缩,子宫的收缩也会刺激PG释放,如此循环。反复的子宫收缩使子宫血流量减少,加上人体酸性代谢物在子宫肌层堆积,刺激神经末梢,引发疼痛感^[4]。目前,现代医学针对原发性痛经多采用避孕药、前列腺素合成酶抑制剂、解痉镇痛药和孕激素类药物等进行治疗^[5-6],虽然起效较快,但耐药性及不良反应明显^[7]。

中医药治疗原发性痛经历史悠久,经过历代中医

药学家的总结,积累了丰富的临床诊疗经验,有良好的临床疗效,临床中运用精制桂枝茯苓胶囊^[8]、葛根汤^[9]治疗原发性痛经取得了较好的疗效。Meta分析表明,中药防治原发性痛经有明显疗效,但还需要严格的临床研究进一步验证^[10]。现代研究表明,藏红花在一定程度上能够缓解类风湿性关节炎、纤维肌痛等疾病的疼痛症状^[11-13],有一定镇痛效果。现代药理研究表明,藏红花主要活性成分是西红花苷,在抗肿瘤^[14-15]、治疗心脑血管疾病^[16]和中枢神经系统疾病^[17]等方面有一定疗效^[18]。有研究认为,为便于服用且最大程度保留其有效物质,故多制为冻干片^[19]。目前,临床上对藏红花的有效性报道较少,尚缺乏随机对照研究,亦缺乏其治疗痛经疗效差异的对照研究。故本研究选取藏红花冻干泡腾片,旨在观察其治疗气滞血瘀型原发性痛经的有效性及安全性。

收稿日期:2023-02-02

修回日期:2023-11-08

^{*} 中国中医科学院院级课题(Y201313):“病证结合”中医药真实世界临床科研方法学研究,负责人:谢琪。

^{**} 通讯作者:黄卫平,医学硕士,主要研究方向:中药临床评价;周洪伟,副研究员,主要研究方向:中医药标准化与临床疗效评价研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取瑞康医院扶绥空港院区、南宁市第十人民医院 2021 年 10 月 18 日–2022 年 6 月 1 日共收治原发性痛经气滞血瘀型受试者 60 例,随机将受试者分为治疗组和对照组各 30 例。本临床试验开始前,试验方案经过瑞康医院扶绥空港院区伦理委员会备案,同意实施本临床试验方案,研究遵循赫尔辛基宣言的伦理原则;所有研究对象均签署了知情同意书。研究方案科学,风险受益比较合理,风险最小化。

1.2 诊断标准

西医参照《妇产科学》^[20]第 8 版中将月经期下腹坠痛,妇科检查无阳性体征作为原发性痛经的临床诊断标准。中医参照张玉珍主编的全国高等中医药院校规划教材《中医妇科学》中关于原发性痛经的诊断标准:正值经期或经行前后,出现周期性小腹疼痛,或痛引腰骶,甚至剧痛晕厥者,可诊断为痛经^[1]。

参照参考中华人民共和国卫生部药政局发布的《中药治疗痛经的临床研究指导原则》制定气滞血瘀证痛经的辨证标准,主症:经前或经期小腹胀痛拒按,经血量少,行而不畅,血色紫暗有块,块下痛暂减,乳房胀痛,胸闷不舒,舌质紫暗或有瘀点,脉弦^[21]。具有主症 1 项加次症 1 项及舌象、脉象,即可诊断。

观察指标用视觉模拟评分法(VAS),VAS 评分 0 分为无痛,10 分为剧痛,<4 分为轻度疼痛,≥4 分为中重度疼痛。

1.3 纳排标准

1.3.1 纳入标准

签署知情同意书;年龄 18–35 岁,性别女;符合原发性痛经气滞血瘀证的诊断标准;月经周期规律,月经周期在(28±7)天范围;入组前连续 3 个月经周期均有疼痛,且每次疼痛极值 VAS 评分≥4 分者。

1.3.2 排除标准

因子宫内膜异位症、子宫腺肌病、盆腔炎等其他妇科检查异常导致的痛经;正在服用避孕药物、使用宫内节育器或 1 年内准备妊娠的患者、妊娠或哺乳期患者;对研究药物组成成分过敏或过敏体质者;合并有心脏、脑、肝、肾、造血系统等重要器官和系统严重原发性疾病,如恶性肿瘤;近期肝、肾功能异常者;有酗酒、滥用药者;有精神疾病史,无法配合试验者;近 3 个月内参加过其他临床试验者;研究者认为不适

宜参加本临床试验者。

1.3.3 终止标准

①在临床试验中,受试者出现了某些合并症、并发症或特殊生理变化,不适宜继续接受试验者;②受试者依从性差,影响有效性和安全性判定者;③破盲或紧急揭盲的情况;④发生不良事件及严重不良事件,不适宜继续接受试验的受试者作出规定;⑤受试者中途退出试验,或受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访。纳入、排除、退出流程见图 1。

1.4 分组与治疗方法

本试验选用藏红花冻干泡腾片(由西藏花语融生物科技有限公司提供,批号:20210302),采用随机、双盲、安慰剂平行对照方法。本产品成分为西红花,因由特殊制作工艺制成,故告知患者服用时请撕开包装,切勿按压、破坏试验药物结构。治疗组服用藏红花冻干泡腾片,对照组模拟剂的颜色、气味、外观与治疗组完全一致而不含活性成分(由西藏花语融生物科技有限公司提供,批号:20210301)。两种药物服用方法相同,开水冲服,每天 2 次,每次 1 片,重复 2 个月经周期。患者自行估算下次月经来潮日期,并于月经来潮前 10 天服用。若经期提前,则经期开始后停药。根据随机数字表对试验用药品进行分类编号、贴签。盲底,由专人保存,实验结束后揭盲。

1.5 研究方法

采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验,本试验计划试验组和安慰剂对照组 1:1 设计,试验组 30 例,对照组 30 例。对经期开始后痛经 VAS 评分较基线的变化值、经期开始后两组痛经 VAS 评分差异进行疗效评定。

1.6 疗效评定标准

1.6.1 评估的疗效性指标

①经期开始后痛经 VAS 评分较基线的变化值;②经期开始后两组痛经 VAS 评分差异;③应急药物使用情况;④单项症状改善情况(小腹胀痛、肋肋乳房胀痛、有血块块下痛减、经色紫黯或有瘀斑、经血量少等)。

1.6.2 评估的安全性指标

①生命体征:体温、心率、呼吸、血压;②不良事件:参考 CTCAE(4.03 版)进行评估。

1.6.3 衡量指标的适当性

临床上针对痛经的评价一般以疼痛 VAS 评分为

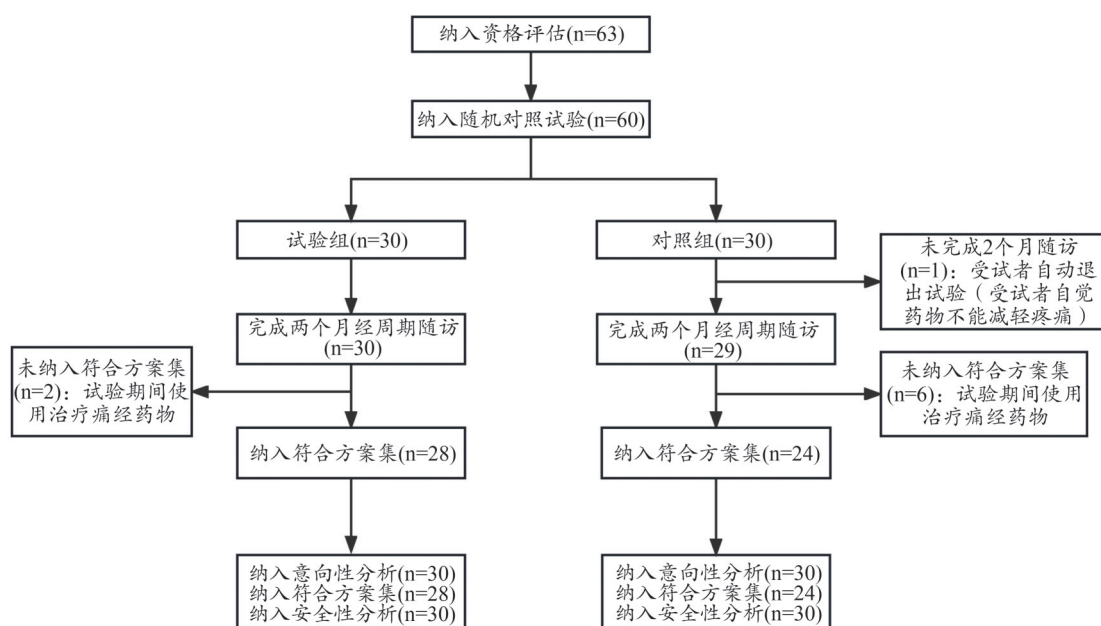


图1 本研究的纳入、排除、退出流程

主,因此本试验设置较基线的VAS评分和组间差异VAS评分,并从疼痛极值、疼痛均值等多维度进行评价。访视1(基线)的时间为服药前3天,即第-3-0天;访视2的时间为服药后第1次月经结束后 ± 3 天,访视3的时间为第2次月经结束后 ± 3 天。另设应急药物使用情况统计,评价两组间止痛效果,而中医证候疗效是评价中药疗效的常用指标。

1.7 统计学方法

数据纳入SAS 9.4软件分析,计量资料采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数、Q1、Q3进行统计描述,采用考虑中心因素的协方差分析;计数资料采用频数(构成比)进行统计描述,采用按中心分层校正的CMH χ^2 检验,计算相应的统计量和 P 值。 $P < 0.05$ 将被认为所检验的差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据集划分

FAS集(全分析集)共60例,其中试验组30例、对照组30例;PPS集(符合方案数据集)共52例,其中试验组28例、对照组24例;SS集(安全性数据集)60例,其中试验组30例、对照组30例。筛选63例,实际入组60例受试者,59例(98.33%)完成试验,1例未完成,退出原因是“受试者自动退出试验(受试者自觉药物不能减轻疼痛)”。试验中共有8例偏离/违背试验方案,试验组和对照组分别为2例(6.67%)和6例(20.00%)。

这些病例均没有纳入PPS集。

2.2 基线可比性

FAS分析显示,两组间在社会人口学特征、生命体征、病史相关特征方面均无统计学差异,具有可比性。试验组、对照组中汉族分别有14例(46.67%)、17例(56.67%);试验组和对照组平均年龄分别为 25.6 ± 4.9 岁、 26.4 ± 5.7 岁;试验组和对照组平均体重分别为 52.79 ± 6.58 kg、 51.00 ± 5.64 kg;试验组和对照组平均身高分别为 157.87 ± 3.45 cm、 156.40 ± 3.48 cm;试验组和对照组的平均体温分别为 $36.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 、 $36.4 \pm 0.3^\circ\text{C}$;试验组和对照组的平均心率分别为 73.27 ± 8.77 次 $\cdot\text{min}^{-1}$ 、 74.67 ± 6.96 次 $\cdot\text{min}^{-1}$;试验组和对照组的平均呼吸分别为 19.30 ± 0.88 次 $\cdot\text{min}^{-1}$ 、 19.33 ± 0.76 次 $\cdot\text{min}^{-1}$;试验组和对照组的平均收缩压分别为 106.9 ± 9.2 mmHg、 108.0 ± 7.7 mmHg;试验组和对照组的平均舒张压分别为 70.67 ± 7.70 mmHg、 71.37 ± 6.75 mmHg;试验组和对照组均无药物过敏史;试验组和对照组均有1例合并疾病。

2.3 治疗依从性

试验期间,共有3例综合依从性差的病例,试验组有1例(3.33%)、对照组有2例(6.90%),组间比较差异无统计学意义;共有13例合并用药的情况发生,试验组有5例(16.67%)、对照组有8例(26.67%),组间比较差异无统计学意义;共有8例合并使用痛经药物的情况发生,试验组有2例(6.67%),对照组分有6例(20.00%),组间比较差异无统计学意义。

2.4 有效性

2.4.1 疼痛改善AUC

服药期间,用药8周后相对与基线的变化值见图2、图3,在疼痛极值方面,试验组为 (-3.10 ± 2.273) ,自身前后差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组为 (-1.52 ± 1.745) ,自身前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。在疼痛均值方面,试验组为 (-2.41 ± 1.571) ,对照组为 (-1.79 ± 1.320) ,两组自身前后差异均有统计学意义($P < 0.05$)。访视2试验组疼痛改善率40.53%;对照组疼痛改善率28.67%。访视3试验组疼痛改善率40.8%;对照组疼痛改善率57.85%,见表1。因此,访视2和访视3的疼痛改善AUC试验组均好于对照组。

2.4.2 应急药物使用情况

试验组发生2例合并使用治疗痛经药物情况,对照组发生6例合并使用治疗痛经药物情况。试验组未合并使用痛经药93.33%;对照组未合并使用痛经药80.00%,见表2。应急药物使用情况试验组少于对照组。

2.4.3 单项症状改善情况

试验组小腹胀痛、肋肋乳房胀痛、有血块块下痛减、经色紫黯或有瘀斑、经血量少等单项症状改善率均表现出优于对照组的趋势,其中有血块块下痛减这一症状,试验组改善率56.67%,对照组20.69%,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.5 安全性

研究中未见明显不良反应,纳入SS的60例受试者中,试验组与对照组各占一半,均为30例;试验组发生不良事件2例数2例次,AE发生率为6.67%,无不良

反应、SAE、严重不良反应、导致脱落的不良事件;对照组发生不良事件1例数1例次,AE发生率为3.33%,无不良反应、SAE、严重不良反应、导致脱落的不良事件;两组间不良事件发生率无统计学差异。试验组不良反应具体表现为:上呼吸道感染1例,急性肠胃炎1例。对照组不良反应具体表现为:上呼吸道感染1例。所有不良事件的严重程度均为“轻度”,与研究药物的关系均为“可能无关”。试验过程中,两组生命体征平稳,体温、心率、呼吸和血压均未出现与试验药物相关的异常变化,组间差异均无统计学意义。

3 结论与讨论

痛经是常见的妇科疾病,中医学认为子宫、冲任是痛经的主要病变位置,其主要病机为“不通则痛”或“不荣则痛”。其中,由气滞血瘀、寒凝血瘀、湿热瘀阻导致子宫气血运行不畅为实证。现代医学认为原发性痛经的发病机制复杂多样,可以由机械因素、内分泌因素及免疫因素等引发,还与遗传因素、生活习惯等密切相关^[22]。

痛经一般分为原发性痛经和继发性痛经。中医学对原发性痛经的认识起源于《金匱要略·妇人杂病脉证

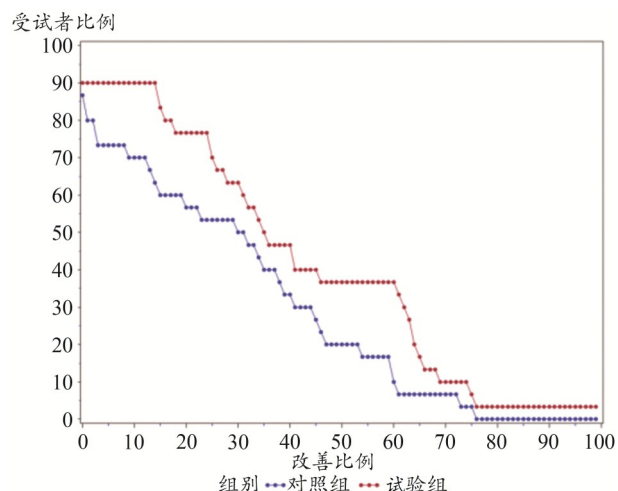


图2 访视2较访视1疼痛改善率-受试者比例曲线图(FAS)

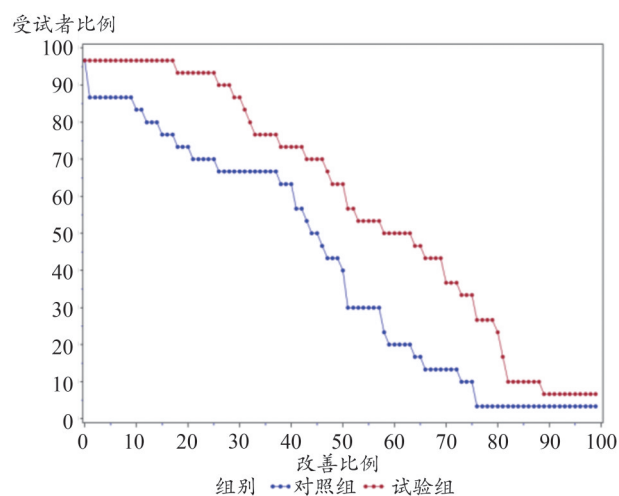


图3 访视3较访视1疼痛改善率-受试者比例曲线图(FAS)

表1 2组患者疼痛改善AUC(FAS)

访视	组别	AUC(改善率,%)	与对照组之差 (95%置信区间)
访视2	对照组	2866(28.67)	11.87(2.99,20.75)
	试验组	4053(40.53)	
访视3	对照组	4080(40.8)	17.05(6.52,27.58)
	试验组	5785(57.85)	

表2 2组患者应急药物使用情况比较(n=30)

组别	合并使用痛经药(例)	未合并使用痛经药(例)	合并痛经药使用率(%)	未合并使用痛经药率(%)	P值
试验组	2	28	6.67	93.33	0.2546
对照组	6	24	20.00	80.00	

表3 2组患者单项症状改善率比较(n=30)

组别	小腹胀痛	肋肋、乳房胀痛	有血块,块下痛减	经色紫黯,或有瘀斑	经血量少
试验组	73.33	40.00	56.67	46.67	33.33
对照组	51.72	34.48	20.69 [*]	24.14	20.69

注:与对照组比较,^{*}P<0.05。

并治》:“带下,经水不利,少腹满痛,经一月再见者”^[23]。原发性痛经分为气滞血瘀、寒凝血瘀、湿热瘀阻、气血虚弱、肾气亏损共五大证型^[24],其中,气滞血瘀证在临床中最为常见^[25]。《临证指南医案·调经》记载曰:“女子以肝为先天,阴性凝结,易于怫郁,郁则气滞,血亦滞”^[26],即表示女子素性抑郁,以血为本,或恚怒伤肝,疏泄受阻,气机调畅不通,瘀滞阻塞血脉,影响到冲任胞宫,在月经来之前或行经期间气血下注冲任,或受情志影响,壅滞更剧,“不通则痛”,发为痛经。诚如《张氏医通·妇人门》所云“经行之际……若郁怒则气逆,气逆则血滞于腰腿心腹背肋之间,遇经行时则痛而重”^[27]。

西红花又名番红花、藏红花^[28]、泊夫蓝、撒法郎,为鸢尾科植物番红花 *Crocus sativus* L. 的干燥柱头,其功效为活血化瘀、凉血解毒、解郁安神^[29],被誉为“妇科良药”。西红花也是国家卫生健康委员会公布的药食两用的药材,藏红花代茶饮是国内较为流行的保健品,因此,用藏红花治疗原发性痛经,不仅可达到缓解多种症状的效果,而且容易为患者及其家属所接受^[30-31]。本草学考证认为,“藏红花”的药名首先见于《本草纲目拾遗》,《本草纲目》中将“藏红花”称“泊夫蓝”,而“撒法郎”的药名称谓首见于《医林集要》^[32]。《饮膳正要》记载,藏红花“主心忧郁积,气闷不散。久食令人心喜”^[33]。《本草品汇精要》中记载藏红花主“宽胸膈,开胃进饮食,久服滋下元、悦颜色,及治伤寒发狂”^[34];《本草正义》中也提到藏红花主“心气忧郁,结闷不散,能活血,治惊悸”^[35];《本草纲目》对其功效表述为“心忧郁积,气闷不散,活血。久服令人心喜。又治惊悸”^[36]。本试验所用藏红花冻干泡腾片采用了纯藏红花全草“超微粉碎”加冻干闪融技术,完美解决了藏红花使用中的保真、保存、用量、携带、使用、色素沾染等诸多不便之处。超微闪融技术可将藏红花中的宝贵成分充

分迅速释放,极大地提高了使用率。

由于治疗原发性痛经的主要目的是缓解疼痛,提高患者生活质量,减轻对正常工作与学习的影响。藏红花冻干泡腾片最大程度上保留了藏红花活血化瘀之功效,服用后,瘀血得化,气血运行通畅,冲任气血归于平和,“通则不痛”,故而疼痛明显缓解。因此,本研究主要疗效指标为经期开始后痛经 VAS 评分较基线的变化值,符合本病的临床治疗目的。结果表明在疼痛改善方面试验组明显优于对照组(P<0.05)。

本研究将原发性痛经气滞血瘀证的临床表现总结为小腹胀痛、肋肋乳房胀痛、有血块块下痛减、经色紫黯或有瘀斑、经血量少。试验组小腹胀痛、肋肋乳房胀痛、有血块块下痛减、经色紫黯或有瘀斑、经血量少等单项症状改善率均表现出优于对照组的趋势,其中有血块块下痛减这一症状,试验组改善率 56.67%,对照组 20.69%,组间差异有统计学意义(P=0.0118)。肝的功能失常,疏泄不利,容易影响到冲任气血,导致其气血流通不畅,不通则痛,所以患者经前或经期出现痛经,主要表现为小腹胀痛拒按,经量减少,行经不畅,经色黯夹有块^[37]。藏红花具有活血化瘀的功效,瘀血化而随经血下,气血通畅故疼痛大减。因此,藏红花冻干泡腾片在改善原发性痛经气滞血瘀证引起的症状具有明显的治疗优势。此外,通过数据分析,单项症状改善的总积分访视 3(P=0.0275)的要好于访视 2(P=0.0793),笔者认为,两组疗效差异的产生主要与给药时间的不同有关,访视 3 的给药时间达到 2 个月经周期,而访视 2 只有 1 个月经周期。现代研究认为用药疗程是影响疗效的一个重要因素^[38]。在本研究中,冻干藏红花组治疗 1 个月经周期(访视 2)即可有效降低 VAS 评分,治疗 2 个月经周期(访视 3)VAS 评分继续降低,说明其累积效应更强,与给药时间变长有关。

原发性痛经的发生除了与病理因素有关,心理因素也是导致原发性痛经的一个重要原因^[39],例如焦虑^[40]是原发性痛经发生的一个重要危险因素,因此,安慰疗效可能是药物疗效中难以避免和剥离的一部分,而本研究结果显示,对照组(安慰剂组)在综合疗效上劣于试验组(藏红花冻干泡腾片组),表明心理因素(安慰效应)在藏红花冻干泡腾片治疗原发性痛经的过程中并不占据主导地位,可初步排除服用藏红花冻干泡腾片治疗原发性痛经的安慰效应。

本研究中,藏红花冻干泡腾片不良事件发生率6.67%,不良反应发生率为0,最常见不良反应为上呼吸道感染和急性胃肠炎。国外有研究表明,高剂量(400 mg·d⁻¹)下的西红花片能够减少红细胞、血红蛋白、血细胞比容和血小板,降低站立收缩压和平均动脉压,但改变后的值均在正常范围内^[41-42]。在不良反应的表现上,该研究与本研究结果存在差异,可能原

因为两个研究不良事件记录方法不一致,但均得出一致结果,即未发现患者严重不良反应,未发生导致脱落的严重药物不良事件或不良反应,说明以藏红花为主的药物耐受性好。

本研究的局限性为:样本量有待于扩大进行深入临床试验,探索对原发性痛经气滞血瘀证的疗效、疗效变化趋势和安全性,并进一步探讨其作用机制^[43]。

综上所述,藏红花冻干泡腾片的各项临床疗效均明显优于安慰剂,可见藏红花冻干泡腾片治疗原发性痛经气滞血瘀证能有效缓解症状,改善病情。且本研究试验过程中,两组生命体征平稳,体温、心率、呼吸和血压均未出现与试验药物相关的异常变化,均无不良反应、SAE、严重不良反应、导致脱落的不良事件。试验组发生AE2例数2例次,发生率为6.67%;对照组发生AE1例数1例次,发生率为3.33%。两组间AE发生率无统计学差异,不良反应发生率与安慰剂相当,安全性良好。

参考文献

- 张玉珍. 中医妇科学. 北京: 中国中医药出版社, 2002:124.
- Rencz F, Péntek M, Stalmeier P F M, *et al.* Bleeding out the quality-adjusted life years: evaluating the burden of primary dysmenorrhea using time trade-off and willingness-to-pay methods. *Pain*, 2017, 158(11):2259-2267.
- 孙艳明, 王玲, 李戈. 1800名女大学生痛经影响因素调查分析. 天津中医药, 2009, 26(5):367-369.
- Barcikowska Z, Rajkowska-Labon E, Grzybowska M E, *et al.* Inflammatory markers in dysmenorrhea and therapeutic options. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(4):1191.
- 陈莉莉. 中西医结合治疗气滞血瘀型原发性痛经临床观察. 光明中医, 2018, 33(15):2263-2265.
- 李碧钦, 张颖, 周祖妹, 等. 地屈孕酮治疗痛经有效性及安全性的前瞻性、随机对照、开放标签、多中心临床研究. 中国药房, 2022, 33(3):344-351.
- 郎艳华, 张欢欢, 李莉. 穴位贴敷联合血府逐瘀汤治疗原发性痛经气滞血瘀证的临床研究. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(3):289-292.
- 王昕, 陈莹, 王喆, 等. 精制桂枝茯苓胶囊治疗原发性痛经(血瘀证)的随机双盲对照临床试验. 中华中医药学刊, 2007, 25(9):1810-1812.
- 刘志刚, 柴程芝, 朱欣佚, 等. 葛根汤治疗原发性痛经的多基线单病例随机对照试验. 中华中医药杂志, 2015, 30(7):2473-2476.
- Wong CL, Farquhar C, Roberts H, *et al.* Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 2009(4):CD002120.
- Khan A, Muhamad N A, Ismail H, *et al.* Potential nutraceutical benefits of in vivo grown saffron (*Crocus sativus* L.) as analgesic, anti-inflammatory, anticoagulant, and antidepressant in mice. *Plants* (Basel), 2020, 9(11):1414.
- Bozorgi H, Ghahremanfard F, Motaghi E, *et al.* Effectiveness of crocin of saffron (*Crocus sativus* L.) against chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281:114511.
- Hamidi Z, Aryaeian N, Abolghasemi J, *et al.* The effect of saffron supplement on clinical outcomes and metabolic profiles in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*, 2020, 34(7):1650-1658.
- 钟晴柔, 尤雅, 朱琳, 等. 西红花及其活性成分对肝脏疾病作用及其机制的研究进展. 中草药, 2021, 52(14):4386-4397.
- 孙明月, 李洪霖, 冯保荣, 等. 西红花苷对成纤维细胞共培养的结直肠癌细胞生物学行为的影响及机制初步研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8):2711-2718.
- 黄建成, 郭世超, 刘璞娟, 等. 西红花苷对大鼠缺血缺氧心肌梗死的保护作用及其机制. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(1):102-109.
- 林玲, 刘国良, 杨丽娜, 等. 西红花苷基于BDNF-TrkB信号通路改善阿尔茨海默症大鼠的学习记忆. 神经解剖学杂志, 2019, 35(5):528-534.
- 邢越阳, 高崎, 张雪, 等. 西红花HPLC指纹图谱建立及成分分析. 中成药, 2019, 41(1):134-140.
- Acar B, Sadikoglu H, Doymaz I. Freeze-drying kinetics and diffusion modeling of saffron (*Crocus sativus* L.). *J Food Process Preserv*, 2015, 39(2):142-149.
- 谢幸, 苟文丽. 妇产科学. 北京: 人民卫生出版社, 2013:362-363.
- 中华人民共和国卫生部药政局. 中药治疗痛经的临床研究指导原则. 中国医药学报, 1989, 4(2):70-72.

- 22 许栋涵, 罗业浩, 方刚, 等. 中医药治疗原发性痛经临床随机对照试验研究现状分析. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(11):1824-1828.
- 23 汉·张仲景. 金匱要略. 北京: 中医古籍出版社, 1997:85.
- 24 罗颂平, 孙卓君. 中医妇科学. 北京: 科学出版社, 2007:61-64.
- 25 杨爱萍, 陈群, 路艳. 原发性痛经疾病中医证候分布及相关因素的文献研究. 时珍国医国药, 2012, 23(5):1258-1259.
- 26 清·叶天士. 临证指南医案. 北京: 人民卫生出版社, 2006:420-429.
- 27 张民庆, 王兴华, 刘华东. 张璐医学全书. 北京: 中国中医药出版社, 2015:312-351.
- 28 张雪, 王忠壮. 番红花 藏红花 西红花. 食品与生活, 2022, 5:32-34.
- 29 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:129-130.
- 30 马青, 范春兰, 唐民科. 线叶金雀花与藏红花水提取物抗疲劳的作用研究. 北京中医药大学学报, 2019, 42(1):58-62.
- 31 张文渊, 丁盛娣, 李丽琴. 浙产藏红花单方联合氟西汀治疗产后抑郁症的临床疗效观察. 中国现代医生, 2022, 60(6):148-152.
- 32 曹学勤. 红花与藏红花. 内蒙古中医药, 2009, 28(23):46-47.
- 33 元·忽思慧. 饮膳正要. 北京: 中国中医药出版社, 2009:93.
- 34 明·刘文泰. 本草品汇精要. 北京: 中国中医药出版社, 2013:867.
- 35 张山雷. 本草正义. 福州: 福建科学技术出版社, 2006:179-180.
- 36 李时珍. 本草纲目. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2008:237.
- 37 王娟. 香附四物汤治疗原发性痛经气滞血瘀证疗效观察及其对凝血功能的影响. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2012.
- 38 陈炳忠. 不同疗程的针刺、中药和针药结合治疗对退变性膝关节炎的效果与经济评价. 南京: 南京中医药大学博士学位论文, 2014.
- 39 李珊, 李俊丽. 痛经女学生心理情绪和焦虑状况分析. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(2):104-106.
- 40 孙晓理, 杜彩素, 孙丽媛, 等. 原发性痛经本科生的归因方式与人格及焦虑的相关性研究. 护理学报, 2017, 24(1):18-21.
- 41 Modagheh M H, Shahabian M, Esmaili H A, *et al.* Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers. *Phytomedicine*, 2008, 15(12):1032-1037.
- 42 李颜, 郭澄. 西红花及其活性成分的国内、外临床研究概况. 中国药房, 2019, 30(17):2431-2435.
- 43 杨道文, 屈毓敏, 祝庆华, 等. 荆防颗粒治疗普通感冒(风寒证)的随机双盲安慰剂对照试验. 中国中药杂志, 2022, 47(10):2819-2824.

A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Study of Freeze-Dried Saffron Tablets in the Treatment of Primary Dysmenorrhea with Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome

Yao Yuan¹, Xie Qi², Wu Zongyue³, Huang Weiping⁴, Zhou Hongwei⁵

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 3. Fusui Airport Hospital District of Ruikang Hospital, Chongzuo 532199, China; 4. Boji Medicinal (Beijing) Co., Ltd., Beijing 100075, China; 5. Traditional Chinese Medicine Data Center of Chinese Academy of traditional Chinese, Beijing 100700, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of saffron freeze-dried effervescent tablets in the treatment of primary dysmenorrhea of qi stagnation and blood stasis, and to provide reference for its clinical application. Methods A prospective, randomized, double-blind, placebo parallel controlled clinical trial was designed. 60 patients were randomly divided into treatment group and control group. After 3 months of elution, the patients were treated with saffron freeze-dried effervescent tablets and placebo respectively for 2 menstrual cycles and were followed up for 2 months. Results There was no significant change in the control group before and after treatment, while the symptoms in the treatment group were significantly relieved after treatment, which were significantly different from those before treatment, and no adverse reactions occurred in all subjects. Conclusion Saffron freeze-dried effervescent tablets can effectively treat primary dysmenorrhea of qi stagnation and blood stasis with good long-term efficacy and safety, which is worthy of further clinical study.

Keywords: Primary dysmenorrhea, Saffron freeze-dried effervescent tablets, Qi stagnation and blood stasis syndrome, Randomized double-blind control

(责任编辑: 李青)