

# 药流后子宫异常出血发生率评价方法的探索

连凤梅<sup>1</sup> 姜 坤<sup>2</sup> 赵瑞华<sup>3</sup>

(1 中国中医科学院广安门医院国家药物临床试验机构,100053; 2 中国中医科学院西苑医院妇科; 3 中国中医科学院广安门医院妇科)

**关键词** 子宫异常出血发生率/中医药疗法

对于药流后异常出血预防药物的临床疗效评价,“药流后子宫异常出血发生率”是一个非常关键的评价指标。然而,“药流后子宫异常出血”定义并无公认标准,该指标目前只停留在理论层面上,远没有发挥其应有的实用价值。本文拟以流行病学“确定人群正常/异常值”方法及文献分析“众数”方法,确定“药流后子宫异常出血”定义标准,并以益妇宁胶囊Ⅱ、Ⅲ期临床试验数据资料进行实例分析。希望本文的方法能够使“药流后异常出血发生率”这一指标真正用于药流后异常出血预防药物的临床疗效评价中。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源** 用于分析的数据来源于益妇宁胶囊Ⅱ、Ⅲ期临床数据资料。益妇宁胶囊为益母草提取物,功能化瘀止血,已经完成了Ⅱ、Ⅲ期临床试验,结果表明,益妇宁胶囊能够明显缩短药物流产后子宫出血时间,减少出血量<sup>[1-2]</sup>。该试验为随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验,Ⅱ期有3组(0mg组、340mg组、680mg组),Ⅲ期有2组(0mg组、680mg组)。试验数据库中包括药物流产后子宫的出血时间(胎囊排出日至阴道出血,包括点滴出血、停止所用时间)、总出血量(采用自身比较,与患者自身既往的月经量进行比较)、完全流产率(胎囊完全排出而未刮宫的比率)。进行数据分析时,分别采用全分析集(Full-analysis Set, FAS)、符合方案数据集(Per-protocol Set, PPS)。FAS中,Ⅱ期0mg组80例,340mg组79例,680mg组79例;Ⅲ期0mg组104例,680mg组313例。PPS中,Ⅱ期0mg组73例,340mg组76例,680mg组78例;Ⅲ期0mg组96例,680mg组292例。

## 1.2 “药流后子宫异常出血”标准的确定方法

**1.2.1 流行病学“确定人群正常/异常值”方法** 采用流行病学“确定人群正常/异常值”方法<sup>[3]</sup>,将Ⅱ、Ⅲ期0mg组所有病例的出血时间计算均数、25分位、50分位、75分位、90分位、95分位,结果见表1。分别以大于Mean出血时间的25%、50%、75%、90%、95%分

位值定义为异常值。

表1 Ⅱ、Ⅲ期的0mg组的所有病例的出血时间

| 例数   | 单位 | Mean   | 25分位   | 50分位   | 75分位   | 90分位   | 95分位   |
|------|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 173* | 小时 | 332.87 | 285.83 | 333.83 | 383.21 | 440.80 | 481.10 |
|      | 天  | 13.87  | 11.91  | 13.91  | 15.97  | 18.37  | 20.05  |

注:\*采用FAS,刮宫病例未计入。

**1.2.2 采用文献“众数”的方法** 查2003-2005年CHKD数据库中以“药流”“临床研究”“出血时间”“随机对照”为关键词而检索的相关文献,65篇随机对照临床文章中,有42项临床研究的对照组未服用任何药物,为安慰剂或空白对照。42项临床研究中,对子宫出血时间的评价,采用“子宫出血时间大于14天”来对药流后子宫出血时间分段的有23篇(54.76%),采用“子宫出血时间大于7天”来对药流后子宫出血时间分段的有27篇(64.29%)(但真正以“子宫出血时间大于7天”作为药流后子宫出血时间异常分段的只有3篇),采用“子宫出血时间大于10天”来对药流后子宫出血时间分段的有4篇(9.52%),采用“子宫出血时间大于12天、3周、30天”来对药流后子宫出血时间分段的各有2篇(4.76%);对子宫出血量的评价,采用“子宫出血总量大于月经量”来认为子宫出血量多的有29篇(69.05%);其中,有4篇文章将刮宫作为药物防治药流后子宫异常出血无效标准之一。我们根据文献中大多数业内专家观点,制定了药流后出血异常定义标准:药流后子宫出血超过14天或子宫出血总量大于月经量或刮宫。

## 2 结果

**2.1 根据流行病学“确定人群正常/异常值”方法** 根据流行病学“确定人群正常/异常值”方法分析的结果分析 按不同分位值定义异常值计算异常率,各组异常率多少的次序均一致,为0mg>340mg>680mg。组间比较,除Ⅱ期PPS中按95%分位值定义异常界值分析,组间差异无统计学意义外,其余分析显示,组间子宫异常出血发生率有统计学意义,说明益妇宁胶囊具有减少子宫异常出血发生率作用。因此,该方法较灵敏。结果见表2、3。

**2.2 根据文献“众数”方法** 根据文献“众数”方法分析的结果分析 分析表明,0mg组药流后出血异常发生率在45.0%~48.1%,

表 2 Ⅱ期三组药流后子宫异常出血发生率的比较

| 异常界值 | 组别    | FAS           |               |       | PPS           |        |         |
|------|-------|---------------|---------------|-------|---------------|--------|---------|
|      |       | 异常率           | 卡方统计量         | P 值   | 异常率           | 卡方统计量  | P 值     |
| 25%  | 680mg | 11/79 (13.9%) | 10/78 (12.8%) | 0.000 | 27/76 (35.5%) | 70.672 | 0.000   |
|      | 340mg | 30/79 (38.0%) | 75.001        |       |               |        |         |
|      | 0mg   | 65/80 (81.3%) | 58/73 (79.5%) |       |               |        |         |
| 50%  | 680mg | 4/79 (5.1%)   | 4/78 (5.1%)   | 0.000 | 14/76 (18.4%) | 44.728 | 0.000   |
|      | 340mg | 17/79 (21.5%) | 49.661        |       |               |        |         |
|      | 0mg   | 43/80 (53.8%) | 37/73 (50.7%) |       |               |        |         |
| 75%  | 680mg | 1/79 (1.3%)   | 1/78 (1.3%)   | 0.000 | 5/76 (6.6%)   | 28.035 | 0.000   |
|      | 340mg | 5/79 (6.3%)   | 34.019        |       |               |        |         |
|      | 0mg   | 24/80 (30.0%) | 20/73 (27.4%) |       |               |        |         |
| 90%  | 680mg | 0/79 (0.0%)   | 0/78 (0.0%)   | 0.003 | 3/76 (3.9%)   | /      | 0.008 * |
|      | 340mg | 3/79 (3.8%)   | 13.298        |       |               |        |         |
|      | 0mg   | 9/80 (11.3%)  | 7/73 (9.6%)   |       |               |        |         |
| 95%  | 680mg | 0/79 (0.0%)   | 0/78 (0.0%)   | 0.045 | 3/76 (3.9%)   | /      | 0.087 * |
|      | 340mg | 3/79 (3.8%)   | 8.475         |       |               |        |         |
|      | 0mg   | 6/80 (7.5%)   | 4/73 (5.5%)   |       |               |        |         |

注: \* 采用 Fisher's Exact Test。

表 3 Ⅲ期两组药流后子宫异常出血发生率的比较

| 异常界值 | 组别    | FAS            |               |         | PPS            |         |         |
|------|-------|----------------|---------------|---------|----------------|---------|---------|
|      |       | 异常率            | 卡方统计量         | P 值     | 异常率            | 卡方统计量   | P 值     |
| 25%  | 680mg | 55/313 (17.6%) | 111.620       | 0.000   | 43/292 (14.7%) | 111.358 | 0.000   |
|      | 0mg   | 76/104 (73.1%) | 68/96 (70.8%) |         |                |         |         |
| 50%  | 680mg | 19/313 (6.1%)  | 110.125       | 0.000   | 11/292 (3.8%)  | 119.768 | 0.000   |
|      | 0mg   | 53/104 (51.0%) | 48/96 (50.0%) |         |                |         |         |
| 75%  | 680mg | 9/313 (2.9%)   | 40.786        | 0.000   | 5/292 (1.7%)   | 53.399  | 0.000   |
|      | 0mg   | 23/104 (22.1%) | 23/96 (24.0%) |         |                |         |         |
| 90%  | 680mg | 2/313 (0.6%)   | /             | 0.000 * | 0/292 (0.0%)   | /       | 0.000 * |
|      | 0mg   | 10/104 (9.6%)  | 10/96 (10.4%) |         |                |         |         |
| 95%  | 680mg | 1/313 (0.3%)   | /             | 0.015 * | 0/292 (0.0%)   | /       | 0.004 * |
|      | 0mg   | 4/104 (3.8%)   | 4/96 (4.2%)   |         |                |         |         |

注: \* 采用 Fisher's Exact Test。

表 4 Ⅱ期、Ⅲ期药流后子宫异常出血发生率的比较

| 期别 | 组别    | FAS            |               |       | PPS           |         |       |
|----|-------|----------------|---------------|-------|---------------|---------|-------|
|    |       | 异常率            | 卡方统计量         | P 值   | 异常率           | 卡方统计量   | P 值   |
| Ⅱ期 | 680mg | 4/79 (5.1%)    | 4/78 (5.1%)   | 0.000 | 10/76 (13.2%) | 40.854  | 0.000 |
|    | 340mg | 13/79 (16.5%)  | 43.231        |       |               |         |       |
|    | 0mg   | 38/80 (47.5%)  | 33/73 (45.2%) |       |               |         |       |
| Ⅲ期 | 680mg | 21/313 (6.7%)  | 94.559        | 0.000 | 10/292 (3.4%) | 112.115 | 0.000 |
|    | 0mg   | 50/104 (48.1%) | 45/96 (46.9%) |       |               |         |       |

而益妇宁胶囊 340mg 组药流后出血异常发生率为 13.2%~16.5%,680mg 组药流后出血异常发生率为 3.4%~6.7%,组间比较有统计学意义。结果表明,该方法也能较灵敏地反映益妇宁胶囊具有减少子宫异常出血发生率作用。结果见表 4。

3 讨论

自 1994 年 12 月卫生部正式批准米索前列醇配合米非司酮应用于终止早孕以来,临床、药学、科研等各专业领域专家就对药物流产所产生多数病例子

时间长、出血量多的难题进行了大量的研究。我们也曾从临床设计角度对药流后子宫异常出血预防治疗的药物研究方案进行过探讨<sup>[4]</sup>。鉴于药流后子宫异常出血定义无公认标准,目前对于不存在干预措施的情况下,药物流产后异常出血发生率并无确切数据,临床研究中,很难对以“药流后子宫异常出血发生率”为评价指标的预防药物疗效进行客观地评价。因此,迫切需要在统一标准的前提下,进行大样本、规范的流行

(下转第 360 页)

活血化瘀,通脉止痛。用药指征为心血瘀阻证。用于冠心病稳定型心绞痛者。《医方集解·养心汤》:“人参、黄芪补心气;川芎、当归养心血;茯苓、茯神、远志、柏子仁、酸枣仁泄心热而宁心神;五味子收神气之散越,半夏去扰心之痰涎;甘草补土培心;肉桂引药入心经,润以滋之,温以补之,酸以敛之,香以舒之,则心得其养矣”。当归味甘、辛、苦,性温,川芎配当归活其经血,药性偏温,能散瘀行滞,泄利通降,温行血脉,促进血行,使血行通畅,瘀滞消散。但大凡动品,多有伤阴耗气,加重本虚之虞,与病不利。所以不能长期服用复方川芎胶囊,应当遵循相应贯通的组方补心血。

#### 4 含有利胆清热成分的中成药不宜长期使用

4.1 消炎利胆片 药物组成为穿心莲、溪黄草、苦木。功能为清热、祛湿、利胆。用药指征为肝胆湿热证。症见右胁胀满疼痛,胸闷纳呆,恶心呕吐,口苦心烦,大便黏滞,舌红苔黄腻,脉弦滑。胆石病属中医胁痛或胃脘痛范畴。常规辨证为肝胆湿热瘀积,治法清肝利胆排石,药取苦寒攻伐之品。然而对于反复发作及年老体弱、不耐攻伐之人,用此法往往徒伤正气。

4.2 胆石利通片 药物组成为硝石、白矾、乳香、没药、郁金、三棱、猪胆膏、金钱草、陈皮、大黄、甘草。功能为理气解郁,化痰散结,利胆排石。用药指征为胆石病气滞证。症见右上腹胀满疼痛,痛引肩背,胃脘痞满,厌食油腻等。“硝石矾石散,乳香、没药为宣通脏

腑,流通经络之要药,凡病之由于气血凝滞者,恒多奇效”(《中药亲试记·乳香、没药解》)。“久服矾石必伤人骨,矾石性最急,而且燥能劫水,故不利骨与齿尔,肾虚者断不可轻用,恐已耗而又耗也”(《药性通考·矾石》)。“盖胆乃甲木少阳之气,其气柔嫩,像草穿地而未伸,若被寒风一郁,即软萎遏抑,不能上伸,不上伸则下克脾土,而金水并病矣”(《医方集解·逍遥散》)。对年老体弱、发作频繁、不耐攻伐之人,应补脾益气升清以治本,可用补中益气丸,即使不能排出结石,亦可减少复发。

#### 5 讨论

现代中成药有个显著特点,同类功效中药组合,功在精专,其中组方成分以三品药居多。现代中成药没有方证对应的优势,缺少养命、养性、疗病药性善恶的搭配,无法应对人体的强弱虚实。“凡用药治病,每合数味成方。取其药性化合,藉彼药之长以济此药之短,而后能随手奏效”(《中药亲试记·药物讨论记》)。将同类药联合在一起,或者长期服用“有药无方”的中成药,失去七情和合的效应,只会增强药物的偏性,凭此疗病,便应了“无盛盛,无虚虚,而遗人夭殃,无致邪,无失正,绝人长命”(《素问·五常政大论》)。总之,在用中成药调理机体时,要讲究服药节度,不能偏颇,善调者不过用药得宜,能助人生生之气。

(2010-05-24 收稿)◎

(上接第358页)

病学调查,获取基础数据。然而,药流后子宫出血时间、出血量受到很多因素影响,如药流药物生产厂家、批号、给药方案,接受药流的患者年龄、孕育情况、既往月经情况等。兼之,对人体来说,药流后子宫有一定时间、一定量出血是正常的生理反应。如果出血量过少、出血时间过短,反而是病理状态,会导致“恶露不尽”;出血量过多、出血时间过长,也是病理状况,会导致贫血、感染、子宫功能异常等。这些因素,使得原本在理论上非常合理、疗效评价中有很关键作用的指标“药流后子宫出血异常”定义迟迟没有公认标准。

我们查阅了2003-2005年的文献,对随机对照临床研究的文章进行了分析和归纳,特别是对药流后出血时间的报道进行了仔细分析。分析表明,益妇宁胶囊试验中安慰剂组子宫出血时间与极大多数文献报道的药流后不干预或使用安慰剂干预的子宫出血时间<sup>[5]</sup>基本相符。这说明,益母草胶囊的安慰剂组人群可以是药流后不干预总体中的抽样样本,能够代表总

体特征,对安慰剂组人群进行异常划分具有科学性。本文通过流行病学“确定人群正常/异常值”方法及文献分析“众数”方法为“药流后子宫出血异常”提供了2个定义。从分析结果可以看到,采用第一种方法的50%分位值确定的异常标准而取得的安慰剂、益妇宁胶囊异常率,与采用第二种方法定义的异常标准而取得的异常率基本一致。该定义希望推荐给同行,为该临床研究提供一个有用的评价指标。

#### 参考文献

- [1] 连凤梅,赵瑞华,姜爱华,等. 益妇宁胶囊治疗药物流产后子宫出血的临床研究. 中国计划生育学杂志, 2009, 17(9): 551-554.
- [2] 连凤梅,赵瑞华,姜爱华,等. 益妇宁胶囊治疗药物流产后阴道出血的多中心临床研究. 中国新药杂志, 2009, 18(20): 1958-1962.
- [3] 王家良. 临床流行病学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 161-162.
- [4] 连凤梅. 对中药新药防治药流后阴道出血异常的临床设计的探讨. 中药新药与临床药理, 2003, 14(4): 284-285.
- [5] 桑国卫, 贺吕海, 邵庆翔, 等. 米非司酮配伍前列腺素终止早孕17523例的大规模引入性研究. 中国临床药理学杂志, 1999, 15(5): 323-329.

(2010-07-14 收稿)◎