

加减苍附导痰汤联合化学药对比单用化学药治疗多囊卵巢综合征疗效的Meta分析及试验序贯分析[△]

谢蓬蓬^{1,2*}, 谢银子¹, 纪树亮¹, 孙伟鹏¹, 孙治中¹, 任悦怡¹, 曾 蕾^{3#}(1.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2.广州市妇女儿童医疗中心中医妇科, 广州 510405; 3.广州中医药大学第一附属医院妇科办公室, 广州 510405)

中图分类号 R286 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)05-0698-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.05.25

摘要 目的:系统评价加减苍附导痰汤联合化学药对比单用化学药治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的疗效,为临床决策提供循证参考。方法:计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、万方数据、中文科技期刊数据库和中国生物医学文献数据库,收集加减苍附导痰汤联合化学药[炔雌醇环丙孕酮(达英-35)、克罗米芬、二甲双胍](试验组)对比单用化学药(对照组)治疗PCOS的随机对照试验(RCT),对符合标准的文献进行资料提取,并采用Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具和改良Jadad量表进行质量评价后,采用Stata 14.0软件对总有效率、血清激素水平[血清卵泡刺激素(FSH)、血清促黄体生成素(LH)、血清促黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH)、睾酮]、体质量指数(BMI)、排卵率及体征(多毛、痤疮)评分等指标进行Meta分析,并采用TSA 0.9软件进行试验序贯分析。结果:共纳入20项RCT,合计1484例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.13, 95%CI(1.02, 1.24), $P<0.05$]、血清激素水平{FSH[WMD=-0.59, 95%CI(-0.98, -0.20), $P<0.05$]、LH[WMD=-0.95, 95%CI(-1.41, -0.52), $P<0.05$]、LH/FSH[WMD=-1.04, 95%CI(-1.78, -0.33), $P<0.05$]、睾酮[WMD=-0.93, 95%CI(-1.38, -0.28), $P<0.05$]}、BMI指数[SMD=-1.01, 95%CI(-1.76, -0.27), $P<0.05$]、排卵率[RR=1.17, 95%CI(1.02, 1.34), $P<0.05$]及体征{多毛[WMD=-0.48, 95%CI(-0.86, -0.10), $P<0.05$]、痤疮[WMD=-1.16, 95%CI(-1.56, -0.75), $P<0.05$]}评分均优于对照组,差异均有统计学意义;试验序贯分析结果显示,加减苍附导痰汤联合化学药治疗PCOS治疗效果证据可靠。结论:对比单用化学药治疗PCOS,加减苍附导痰汤联合化学药可提高总有效率和排卵率,降低血清激素水平、BMI指数及体征评分。

关键词 多囊卵巢综合征;化学药;加减苍附导痰汤;疗效;Meta分析;试验序贯分析

Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Therapeutic Efficacy of Modified Cangfu Daotan Decoction Combined with Chemical Medicine versus Chemical Medicine Alone in the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome

XIE Pengpeng^{1,2}, XIE Yizi¹, JI Shuliang¹, SUN Weipeng¹, SUN Zhizhong¹, REN Yueyi¹, ZENG Lei³(1.The First Clinical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2.Gynecology Dept. of TCM, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510405, China; 3.Office of Gynecological Department, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy of modified Cangfu daotan decoction (MCDD) combined with chemical medicine versus chemical medicine alone in the treatment of polycystic ovarian syndrome (PCOS), and to provide evidence-based reference for clinical decision. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CJFD, Wanfang database, VIP and CBM, randomized controlled trials (RCTs) about MCDD combined with chemical medicine [ethynestradiol cycloprogesterone (Diane-35), clomiphene, metformin] (trial group) versus chemical medicine alone (control group) in the treatment of PCOS were collected. After data extraction and quality evaluation with Cochrane 5.1.0 bias risk evaluation tool and Jadad scale, Meta-analysis was conducted for total response rate, serum hormone level (FSH, LH, LH/FSH, testosterone), BMI, ovulation rate and physical signs (hirsutism, acne) by using Stata 14.0 software. Trial sequential analysis (TSA) was conducted by using TSA 0.9 software. RESULTS: A total of 20 RCTs were included, involving 1484 patients. Results

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81804135)

* 博士研究生。研究方向:中医妇科基础与临床。E-mail: 929223609@qq.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:中医妇科基础与临床。电话:020-36588681。E-mail:2013414734@qq.com

of Meta analysis showed that total response rate [RR=1.13, 95% CI (1.02, 1.24), $P<0.05$], serum hormone level {FSH [WMD=-0.59, 95% CI (-0.98, -0.20), $P<0.05$], LH [WMD=-0.95, 95% CI (-1.41, -0.52), $P<0.05$], LH/FSH [WMD=-1.04, 95% CI (-1.78, -0.33), $P<0.05$],

testosterone [WMD=-0.93, 95% CI (-1.38, -0.28), $P<0.05$], BMI [SMD=-1.01, 95% CI (-1.76, -0.27), $P<0.05$], ovulation rate [RR=1.17, 95% CI(1.02, 1.34), $P<0.05$] and physical signs {hirsutism [WMD=-0.48, 95% CI(-0.86, -0.10), $P<0.05$], acne [WMD=-1.16, 95% CI(-1.56, -0.75), $P<0.05$]} of trial group were all better than those of control group, with statistical significance. TSA showed that there are reliable evidences for MCDD combined with chemical medicine in the treatment of PCOS. CONCLUSIONS: Versus chemical medicine alone in the treatment of PCOS, MCDD combined with chemical medicine can improve total response rate and ovulation rate, reduce serum hormone levels, BMI and physical signs.

KEYWORDS Polycystic ovarian syndrome; Chemical medicine; Modified Cangfu daotan decoction; Therapeutic efficacy; Meta-analysis; Trial sequential analysis

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性常见的生殖系统内分泌代谢功能异常的一类疾病,主要临床表现为月经失调、不孕、多毛、肥胖以及代谢综合征等^[1]。国外研究报道,虽然PCOS在不同地域和种族的发病情况有所差异,但总的来说PCOS的发病率大约为5%~10%^[2],而且会严重影响患者的生命质量、生育及远期健康,给患者家庭和社会带来沉重的经济负担。目前PCOS发病机制尚未明确,临床治疗多采用炔雌醇环丙孕酮(达英-35)、克罗米芬、二甲双胍等药物,主要以对症治疗为主^[3]。以上虽有疗效,但无法避免化学药的药物依赖、副作用大等弊端。

随着中医药的研究与发展,中医药成为PCOS治疗领域的热点,在祖国医学中对PCOS并没有病名记载,但其属于“经水后期”“闭经”“不孕”“癥瘕”等范畴。中医学认为,痰湿阻滞是PCOS的重要的病因病机,其次为血瘀、痰瘀互结,故治疗以燥湿化痰之法为核心,加以活血化痰。已有研究^[4]表明,加减苍附导痰汤治疗痰湿阻滞型PCOS具有确切的临床疗效,且明显优于单纯应用化学药的治疗方案,但单个研究参考价值有限,难以有效评价该治疗方案在临床治疗上的价值。本研究将通过分析已有的相关研究和报道,系统评价加减苍附导痰汤联合化学药对比单用化学药治疗PCOS的临床疗效,以为临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT),文献检索仅限于中、英文。

1.1.2 研究对象 依据符合2003年鹿特丹PCOS会议修订的有关PCOS诊断标准^[5]确诊为PCOS的患者,患者年龄及病程均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予加减苍附导痰汤(基本处方组成:香附、苍术、陈皮、茯苓、半夏、甘草、枳壳、南星、生姜)联合化学药(达英-35、克罗米芬、二甲双胍)治疗,对照组患者为单用化学药治疗,两组患者用药的剂量和疗程均有明确规定。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②血清激素水平[a.血清卵泡刺激素(FSH)、b.血清促黄体生成素(LH)、c.血清促黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH)、d.睾酮];③体质量指

数(BMI);④排卵率;⑤体征(多毛、痤疮)评分。其中①为主要结局指标,其余为次要结局指标。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②非临床研究,如动物实验、综述、病例报道等;③非RCT;④无明确诊断标准以及不包括任何结局指标的文献;⑤文献中主要数据不全、混乱而无法提取数据的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、万方数据、中文科技期刊数据库和中国生物医学文献数据库。中文检索词为“多囊卵巢综合征”“达英-35”“炔雌醇环丙孕酮”“克罗米芬”“二甲双胍”“加减苍附导痰汤”;英文检索词为“Polycystic ovarian syndrome”“Diane-35”“Ethinylestradiol and cyproterone acetate”“Metformin”“Clomiphene”“Modified cangfu daotan decoction”。检索时限为建库起至2018年10月9日。

1.3 资料提取及质量评价

按照PRISMA流程图,由两位研究者根据设定的纳入与排除标准独立进行筛选文献和提取数据,有争议或无法提取数据的文献则与第三位研究者协商讨论解决。提取数据内容包括:纳入文献基本信息、患者的基本情况、干预措施(试验组和对照组的样本量、治疗方法及疗程)、结局指标、文献的质量评价和研究方法学信息等。

由两位研究者对纳入的文献进行质量评价,根据Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价,包括随机分配方法、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报道研究结果和其他偏倚来源等,对每篇纳入文献采用“偏倚风险低”“偏倚风险高”或“不清楚”进行逐条评价,对应偏倚风险等级为“低”“高”或“不确定”;同时采用改良Jadad量表评价标准对纳入文献进行质量评分,包括总共为7分,评分 ≤ 3 分为低质量文献,评分 $\geq 4\sim 7$ 分为高质量文献。

1.4 统计学方法

纳入文献采用Stata 14.0软件进行Meta分析,采用TSA 0.9软件进行序贯分析。结局指标采用相对危险度(RR)或标准化均数差(SMD)及其95%置信区间(CI)分析。采用 q 检验和 χ^2 检验进行异质性检验,若 $P>0.05$, $I^2<50\%$,表明各研究间无统计学异质性,采用固

定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。二分类数据结局指标采用Harbord检验定量检测发表偏倚,连续型数据结局指标采用Egger's检验定量检测发表偏倚,对倒漏斗图进行附加轮廓分析,直观判断纳入研究的发表偏倚。若 $P < 0.05$ 时,表明研究之间存在显著的发表偏倚,并进行敏感性分析,检验结果稳健性。最后,对总有效率进行试验序贯分析。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表时间	年龄(x±s),岁		n		干预措施		疗程	结局指标	改良Jadad评分
	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组			
李红(2014) ^[6]		13~39	50	50	达英-35(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	①②(abcd)③	2
傅艳红(2017) ^[7]		14~32	20	22	达英-35(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	②(abd)③④	3
刘洪霞(2010) ^[8]		21~39	40	40	达英-35(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	①②(abd)④	2
丁溧(2014) ^[9]	27.5±5.8	26.5±5.2	25	25	达英-35(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	①②(d)⑤	5
辛俊(2017) ^[10]	26.1±2.7	26.3±2.9	51	51	达英-35(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	①②(abcd)③④	3
温灿良(2018) ^[11]	29.6±8.2	30.5±9.1	52	52	达英-35(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	6个月经周期	②(bd)	2
杨静(2015) ^[12]	28.4±3.3	27.8±5.3	30	30	达英-35(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	6个月经周期	①⑤	4
廖红玉(2014) ^[13]	27.0±3.2	25.0±2.8	22	22	达英-35(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	①②(abd)	2
孙玉香(2018) ^[14]	17~36	19~38	45	45	达英-35(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	①②(bcd)	2
王燕飞(2014) ^[15]	20~41	18~42	60	60	克罗米芬(50 mg/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	①②(ab)	2
吕勇(2017) ^[16]	32.2±6.2	31.7±5.9	60	60	克罗米芬(50 mg/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	6个月经周期	①②(abd)	4
徐丹(2015) ^[17]	26.4±2.1	26.8±2.2	35	37	克罗米芬(50 mg/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	①④	2
王慧颖(2014) ^[18]	29.9±5.4	30.0±5.6	30	30	克罗米芬(50 mg/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	④	3
杨桂美(2010) ^[19]		16~42	18	22	克罗米芬(50 mg/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	6个月经周期	①	2
吴绪祥(2010) ^[20]	27.4±5.9	26±4	30	30	克罗米芬(50 mg/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	6个月经周期	①②(abd)④	2
陈剑红(2014) ^[21]	27.2±8.5	28.5±8.9	24	24	克罗米芬(50 mg/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	6个月经周期	①④	3
谭秀芬(2013) ^[22]	24.23±3.40	24.25±3.45	30	30	二甲双胍(500 mg/d, 3次/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	②(abd)	2
黄定芳(2018) ^[23]	24.59±4.92	24.87±4.67	42	42	二甲双胍(1片/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	①③④	4
曾小吉(2015) ^[24]	28.9±3.8	27.6±3.7	32	32	二甲双胍(500 mg/d, 3次/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	②(abd)④	3
王燕(2014) ^[25]	8.6±2.6	27.9±2.8	42	42	二甲双胍(500 mg/d, 4次/d)	加减苍附导痰汤(1剂/d)+对照组	3个月经周期	②(abd)④	4

2.2 方法学质量评价结果

使用Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具进行质量评价,7项研究采用了随机数字表法^[19,16,18,21,23-25],1项研究采用了抽签法^[12],其余研究提及了随机方法但未描述具体方法^[6-8,10-11,13-15,17,19-20,22],6项研究提及随访情况^[7,9,12,16,23,25],所有试验均未提及分配隐藏及盲法,无选择性报告偏倚及其他偏倚来源,基线水平一致;同时使用改良Jadad法进行质量评价,评分见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 14项研究(1 070例患者)报道了总有效率^[6,8-10,12-17,19-21,23],各研究间无统计学异质性($P=1.000, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。结果,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.13, 95% CI(1.02, 1.24), $P < 0.05$]。采用Harbord检验,发表偏倚 $P=0.268$,说明纳入研究在总有效率方面不存在发表偏倚,使用剪补法后,结果未发生逆转,表明结果较为稳健,详见图1。

根据对照组用药、疗程进行亚组分析。结果表明,各试验组的总有效率均显著高于对照组($P < 0.05$),详见表2。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检出相关文献147篇,其中中文数据库147篇,英文数据库0篇。剔除重复文献89篇,剩余58篇,阅读题目与摘要后初步排除29篇,剩余29篇可能纳入研究,阅读全文后复筛剔除9篇,最终纳入20篇(项)RCT^[6-25],共计1 484例患者。纳入研究基本信息见表1。

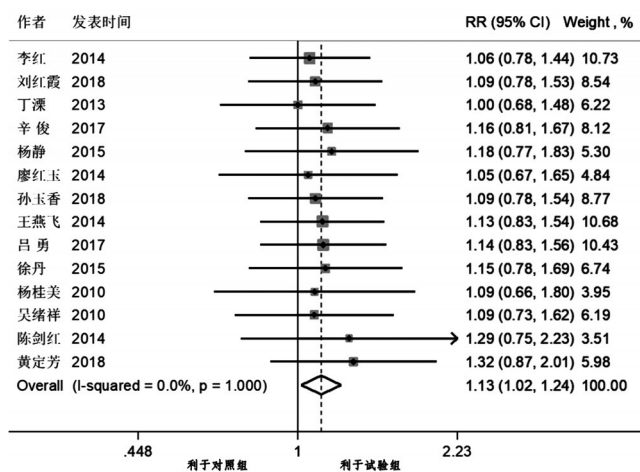


图1 总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis results of total response rate

2.3.2 血清激素水平 11项研究(872例患者)报道了FSH水平^[6-8,10,13,15-16,20,22,24-25],13项研究(1 066例患者)报道了LH水平^[6-8,10-11,13-16,20,22,24-25],3项研究(292例患者)报道了LH/FSH水平^[6,10,14],13项研究(996例患者)报道了睾酮水平^[6-11,13-14,16,20,22,24-25],纳入研究间均有统计学异质

表2 总有效率的亚组分析结果

Tab 2 Results of subgroup analysis of total response rate

亚组	纳入研究数	RR(95%CI)	P	I ² , %
对照组用药				
达英-35	7 ^[6,8-10,12-14]	1.06(1.06,1.25)	<0.05	0
克罗米芬	6 ^[15-17,19-21]	1.14(1.03,1.33)	<0.05	0
疗程				
3个月经周期	9 ^[6,8-10,13-15,17,20]	1.12(1.01,1.26)	<0.05	0
6个月经周期	5 ^[12,16,20-22]	1.15(1.02,1.38)	<0.05	0

性,采用随机效应模型合并效应量进行Meta分析。结果,试验组患者FSH水平显著低于对照组,差异有统计学意义[WMD=-0.59,95%CI(-0.98,-0.20),P<0.05];试验组患者LH水平显著低于对照组,差异有统计学意义[WMD=-0.95,95%CI(-1.41,-0.52),P<0.05];试验组患者LH/FSH水平显著低于对照组,差异有统计学意义[WMD=-1.04,95%CI(-1.78,-0.33),P<0.05];试验组患者睾酮水平显著低于对照组,差异有统计学意义[WMD=-0.93,95%CI(-1.38,-0.28),P<0.05],详见表3。

表3 血清激素水平的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis results of serum hormone level

指标	纳入研究数	n	Meta分析模型	WMD(95%CI)	I ² , %	P ₁	P ₂
FSH	11 ^[6-8,10,13,15-16,20,22,24-25]	872	随机效应模型	-0.59(-0.98,-0.20)	66.9	0	P<0.05
LH	13 ^[6-8,10-11,13-16,20,22,24-25]	1066	随机效应模型	-0.95(-1.41,-0.52)	71	0	P<0.05
LH/FSH	3 ^[6,10,14]	292	随机效应模型	-1.04(-1.78,-0.33)	68	0	P<0.05
睾酮	13 ^[6-11,13-14,16,20,22,24-25]	996	随机效应模型	-0.93(-1.38,-0.28)	73.9	0	P<0.05

注:P₁为异质性P值,P₂为统计学P值

Note:P₁ value is P value of heterogeneity,P₂ value is P value of statistics

2.3.3 BMI 4项研究(324例患者)报道了BMI^[6-7,10,23],各研究间有统计学异质性(P<0.001,I²=89.5%),采用随机效应模型合并效应量进行Meta分析。结果,试验组患者BMI指数显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-1.01,95%CI(-1.76,-0.27),P<0.05]。采用Egger's检验,发表偏倚P=0.128,说明纳入研究在BMI方面不存在发表偏倚,使用剪补法后,结果未发生逆转,表明结果较为稳健,详见图2。

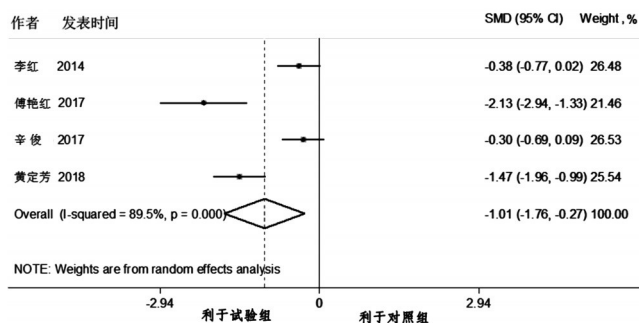


图2 BMI的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of BMI

2.3.4 排卵率 10项研究(690例患者)报道了排卵率^[7-8,10,17-18,20-21,23-25],各研究间无统计学异质性(P=0.954,I²=0),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。结果,试验组患者排卵率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.17,95%CI(1.02,1.34),P<0.05]。采用Harbord检验,发表偏倚P=0.018,说明纳入研究在排卵率方面存在发表偏倚,使用剪补法后,结果未发生逆转,表明结果较为稳健,详见图3。

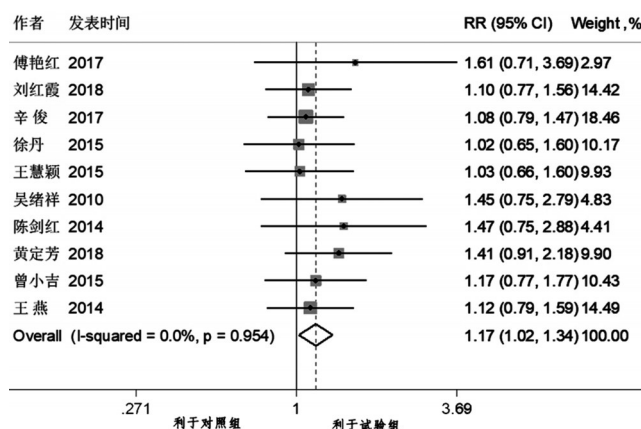


图3 排卵率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ovulation rate

根据对照组用药进行亚组分析。结果,对照组用药方面,各试验组的排卵率均高于对照组(P<0.05),详见表4。

表4 排卵率的亚组分析结果

Tab 4 Results of subgroup analysis of ovulation rate

亚组	纳入研究数	RR(95%CI)	P	I ² , %
对照组用药				
达英-35	3 ^[7-8,10]	1.13(1.01,1.42)	<0.05	0.00
克罗米芬	4 ^[17-18,20-21]	1.16(1.07,1.51)	<0.05	0.00
二甲双胍	3 ^[22-25]	1.22(1.03,1.53)	<0.05	0.00

2.3.5 体征评分 2项研究(110例患者)报道了多毛、痤疮情况^[9,12],各研究间无统计学异质性(P<0.77,I²=0),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析,结果,试验组患者多毛体征评分显著低于对照组,差异有统计学意义[WMD=-0.48,95%CI(-0.86,-0.10),P<0.05];试验组患者痤疮体征评分显著低于对照组,差异有统计学意义[WMD=-1.16,95%CI(-1.56,-0.75),P<0.05],详见表5。

表5 体征评分的Meta分析结果

Tab 5 Meta-analysis of physical signs

指标	纳入研究数	n	Meta分析模型	WMD(95%CI)	I ² , %	P ₁	P ₂
多毛	2 ^[9,12]	110	固定效应模型	-0.48(-0.86,-0.10)	0	0.468	P<0.05
痤疮	2 ^[9,12]	110	固定效应模型	-1.16(-1.56,-0.75)	0	0.762	P<0.05

注:P₁为异质性P值,P₂为统计学P值

Note:P₁ value is P value of heterogeneity,P₂ value is P value of statistics

2.4 发表偏倚和敏感性分析

由于加减苍附导痰汤联合化学药治疗PCOS排卵率的Harbord检验 $P < 0.05$,因而绘制剪补后附加轮廓线倒漏斗图,结果,倒漏斗图不对称,缺失的研究都散落在低统计学水准区域,表明不对称与研究间异质性无关,提示纳入研究存在发表偏倚。为验证结果的可靠性,进行敏感性分析,发现逐个别除研究后,结果稳健。排卵率的附加轮廓线倒漏斗图见图4。

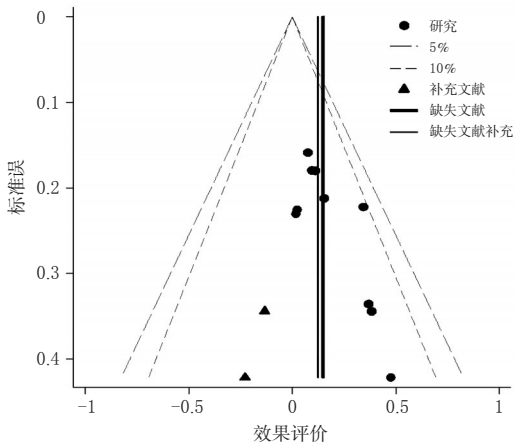


图4 排卵率的附加轮廓线倒漏斗图

Fig 4 Additional contour funnel plot of ovulation rate

2.5 试验序贯分析

以 I 型错误率 $\alpha = 0.05$, II 型错误率 $\beta = 0.1$,样本量期望信息值(RIS),对总有效率进行试验序贯分析。其中合并效应量后 Meta 分析结果显示,加减苍附导痰汤联合化学药治疗 PCOS 总有效率高于对照组[RR=1.25, 95%CI(1.17, 1.33), $P < 0.001$]。试验序贯分析,结果见图5。

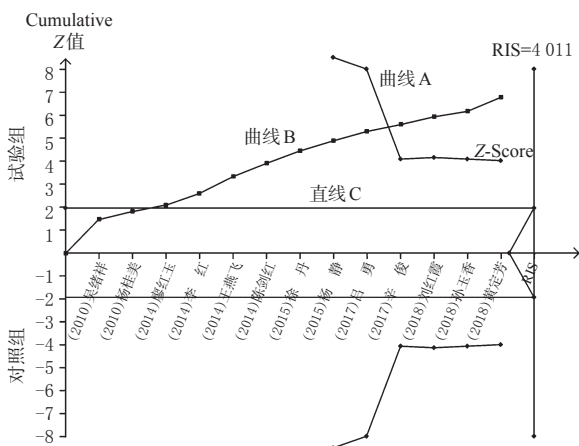


图5 总有效率的试验序贯分析

Fig 5 TSA analysis of total response rate

图5结果显示,累计的Z值(曲线B)从纳入第3个研究^[13]后穿过了传统界值(直线C),在纳入第10个研究^[10]后即穿过TSA界值(曲线A),与上述 Meta 分析结果一

致;RIS为4 011例,累计的Z值没有穿过RIS线,因此可以认为,在RR=1.25效应下,加减苍附导痰汤联合化学药治疗PCOS治疗效果证据可靠。结果提示,Meta分析可能过早得到阳性结果,存在假阳性的可能,经过试验序贯分析校正后,结果更为可信。

3 讨论

中医认为PCOS属“月经过少”“月经后期”“崩漏”“闭经”“不孕”等范畴,多与脾、肝、肾功能失调和湿、痰、瘀关系密切。脾不运化、肝失疏泄、肾不藏精,气精液运转输布失常,化为湿痰瘀阻滞冲任二脉,致经水难以下行,影响PCOS的发生发展^[26]。临床上PCOS以痰湿蕴结证居多。对于此证型患者,应以健脾化痰为主要治疗原则,方药多予苍附导痰汤^[27]。

苍附导痰汤源于《叶天士女科诊治秘方》,是临床上痰湿蕴结之月经过少、崩漏、闭经等病症的首选方剂^[28]。此方由香附、苍术、陈皮、茯苓、半夏、甘草、枳壳、天南星和生姜九味药组成。方中苍术芳香醒脾,助运燥湿;陈皮、茯苓、半夏、甘草组成的二陈汤,可健脾和胃、燥湿化痰;南星性味辛烈,善走经络,既可畅通血脉,又可助二陈汤祛除痰湿;枳壳、香附理气导滞化痰;生姜温中散寒化痰,解南星、半夏之毒,全方共奏理气健脾,燥湿化痰之效^[29]。研究表明,苍附导痰汤对PCOS疗效明确,可改善患者体内的胰岛素抵抗,改善子宫内膜的血流状况,升高整合素 β_3 蛋白、孕激素受体(PR)和雌激素受体(ER)的水平,增加子宫内膜的容受性,提高妊娠率^[30]。

Meta分析结果提示,相比较于单纯的化学药治疗,加减苍附导痰汤联合化学药治疗PCOS能明显提高总有效率和排卵率,降低BMI指数、血清激素水平、多毛、痤疮体征评分。但经Harbord检验提示在提高排卵率方面存在发表偏倚。由于不同化学药的使用、疗程时间可能会影响总有效率和排卵率,故分别进行了亚组分析,结果显示,试验组总有效率和排卵率均高于对照组。

本研究主要存在以下局限性:(1)纳入文献多为中文文献,且不包括未发表文献,可能存在发表偏倚;(2)纳入文献中普遍无盲法、随机化隐藏设计或未在文献中进行报道,部分文献未对随机方法进行具体描述,仅有少数文献提及退出或失访,导致文献的方法学质量偏低。

本次纳入的各临床研究主要存在以下缺陷:(1)对研究对象的纳入标准不统一;(2)所用的苍附导痰汤也因人而异,随证加减,其药物、剂量不完全一致,疗程不一;(3)未对不同干预措施进行安全性方面和经济方面的对比;(4)部分研究未进行后期随访。所提不足之处希望能为后续的临床研究开展提供参考。

综上所述,基于现有研究数据所进行的系统评价结

果显示,加减苍附导痰汤联合化学药对比单纯化学药治疗PCOS,可明显提高总有效率、排卵率,降低BMI指数、血清激素水平,降低多毛、痤疮体征评分。但本次系统评价纳入的文献存在方法学质量偏低等局限性,仍需有更大样本量、长期随访和设计更严谨的临床研究加以验证。

参考文献

- [1] 吴效科,常惠,张颖,等.多囊卵巢综合征流行病学调查进展[J].科技导报,2010,28(21):101-105.
- [2] 汪兰兰,卢燕.多囊卵巢综合征五脏论治浅析[J].浙江中医药大学学报,2018,42(1):71-73,77.
- [3] 蔡朝辉.多囊卵巢综合征的药物治疗进展[J].大连医科大学学报,2016,38(1):89-92.
- [4] 董大千.补肾化痰法对PCOS伴IR患者血清脂联素及子宫内膜GLUT4的影响[D].济南:山东中医药大学,2012.
- [5] The Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensusworkshop Group.Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Repr*,2004,19 (1) : 41-47.
- [6] 李红,常新勇.苍附导痰汤加减结合达英-35治疗多囊卵巢综合征的临床效果观察[J].河南医学研究,2014,23(10):44-46.
- [7] 傅艳红,李基国.苍附导痰汤加减联合达英-35治疗痰湿型多囊卵巢综合征的临床研究[J].中医临床研究,2017,9(10):18-21.
- [8] 刘洪霞.多囊卵巢综合征的中医证治及用药规律探讨[D].济南:山东中医药大学,2010.
- [9] 丁溧,吕玲,李东胜.苍附导痰汤加减联合达英-35治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的临床疗效观察[J].中国医师杂志,2014,16(4):545-547.
- [10] 辛俊,郭慧梅,高希焕,等.苍附导痰汤结合达英-35治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2017,26(2):197-199.
- [11] 温灿良,钟卓慧,陈晶晶.苍附导痰汤联合达英-35治疗多囊卵巢综合征临床观察[J].实用中医药杂志,2018,34(8):939.
- [12] 杨静.苍附导痰汤联合达英-35治疗痰湿型多囊卵巢综合征高雄激素血症随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2015,29(11):127-129.
- [13] 廖红玉.苍附导痰汤联合达英-35治疗痰湿阻滞型多囊卵巢综合征闭经的临床研究[J].中西医结合研究,2014,31(5):243-244.
- [14] 孙玉香.苍附导痰汤联合达英-35治疗痰湿型多囊卵巢综合征的临床观察[J].中医临床研究,2018,10(10):71-72.
- [15] 王燕飞,张芳.苍附导痰汤加味辅治多囊卵巢综合征痰湿证的疗效观察[J].浙江中医杂志,2014,49(7):495-496.
- [16] 吕勇,江涵.苍附导痰汤联合西药治疗多囊卵巢综合征脾肾两虚夹痰湿证的临床观察[J].浙江中医杂志,2017,52(5):326-327.
- [17] 徐丹,谢波,徐莉,等.苍附导痰丸加减治疗痰湿内阻型多囊卵巢综合征不孕的临床研究[J].四川中医,2015,33(7):92-94.
- [18] 王慧颖,林喧.加减苍附导痰汤调控痰湿阻滞型多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性研究[J].湖南中医药大学学报,2014,34(6):31-34.
- [19] 杨桂美.中西医结合治疗多囊卵巢综合征的临床观察[J].临床和实验医学杂志,2010,9(17):1331-1332.
- [20] 吴绪祥,梁光宇,姚玲.中药联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症临床观察[J].湖北中医学院学报,2010,12(2):15-17.
- [21] 陈剑红.苍附导痰汤加减与达英-35及氯米芬联合治疗多囊卵巢综合征不孕疗效观察[J].新中医,2014,46(3):104-106.
- [22] 谭秀芬,薛国凤,赵秋生.苍附导痰汤联合二甲双胍对痰湿型多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗及瘦素的影响[J].新中医,2016,48(7):157-159.
- [23] 黄定芳.苍附导痰汤联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征的临床效果[J].中国当代医药,2018,25(6):34-36.
- [24] 曾小吉.苍附导痰汤在治疗多囊卵巢综合征中的可行性研究[J].中医临床研究,2015,7(19):101-102.
- [25] 王燕.苍附导痰汤治疗多囊卵巢综合征的临床研究[J].西南国防医药,2014,24(3):263-266.
- [26] 王凯群,王建玲.从虚痰瘀探析多囊卵巢综合征的病因病机[J].光明中医,2018,33(7):941-943.
- [27] 潘爱珍,陈克芳,侯祥平,等.苍附导痰汤对肥胖型多囊卵巢综合征模型大鼠子宫内膜及卵巢中oatp4a1表达与性激素水平的影响[J].中国药房,2015,26(25):3473-3476.
- [28] 许志芑,骆世存,岑莉,等.苍附导痰丸加减对多囊卵巢综合征疗效观察[J].中华中医药学刊,2010,28(7):1493-1494.
- [29] 潘爱珍,易伟民,陈珂,等.基于oatp3a1表达的苍附导痰汤治疗肥胖型多囊卵巢综合征模型大鼠机制的探讨[J].时珍国医国药,2018,29(4):817-820.
- [30] 丁彩飞,王晨晔,杨欣,等.苍附导痰汤加减对PCOS患者子宫内膜容受性影响的临床研究[J].中华中医药学刊,2013,31(9):1997-2000.

(收稿日期:2018-10-28 修回日期:2019-01-05)

(编辑:刘明伟)