

复方玄驹胶囊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^Δ

钟毅征^{1*}, 黄嘉华¹, 潘美均¹, 黄帆², 孙伟鹏¹, 张璐¹, 林静³, 陈晶晶³, 谢蓬蓬³, 何浪弛³, 范祎³, 郭凯敏^{3#}
(1.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2.广州中医药大学针灸康复临床医学院, 广州 510405; 3.广州市妇女儿童医疗中心中医妇科, 广州 510000)

中图分类号 R271.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2404-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.20

摘要 目的:系统评价复方玄驹胶囊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,为临床用药提供循证依据。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、维普网、中国期刊全文数据库、万方数据,检索时限为自建库起至2019年4月5日,收集复方玄驹胶囊联合化学药(试验组)对比单用化学药(对照组)治疗PCOS疗效[总有效率、排卵率、妊娠率、血清卵泡刺激素(FSH)水平、血清促黄体生成素(LH)水平、睾酮水平、子宫内膜增厚程度]的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取并用改良后的Jadad量表进行质量评价后,采用STATA 14.0软件进行Meta分析,采用TSA 0.9软件对总有效率进行试验序贯分析。结果:共纳入15项RCT,合计1 259例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.27, 95%CI(1.13, 1.44), $P<0.001$]、排卵率[RR=1.18, 95%CI(1.03, 1.37), $P<0.001$]、妊娠率[RR=1.34, 95%CI(1.11, 1.61), $P<0.001$]、血清雌激素水平{FSH [SMD=-0.66, 95%CI(-0.51, -0.82), $P<0.001$]、LH [SMD=-1.24, 95%CI(-1.39, -1.08), $P<0.001$]、睾酮 [SMD=-1.59, 95%CI(-1.76, -1.41), $P<0.001$]}及子宫内膜增厚程度[SMD=1.20, 95%CI(1.04, 1.37), $P<0.001$]均优于对照组,差异均有统计学意义。试验序贯分析提示结果可靠。结论:复方玄驹胶囊联合化学药对比单用化学药治疗PCOS在提高总有效率、排卵率、妊娠率、子宫内膜增厚程度,降低血清雌激素水平方面均优于单用化学药。

关键词 多囊卵巢综合征;化学药;复方玄驹胶囊;疗效;Meta分析;试验序贯分析

Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Therapeutic Efficacy of Compound Xuanju Capsule Combined with Chemical Medicine versus Chemical Medicine Alone in the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome

ZHONG Yizheng¹, HUANG Jiahua¹, PAN Meijun¹, HUANG Fan², SUN Weipeng¹, ZHANG Lu¹, LIN Jing³, CHEN Jingjing³, XIE Pengpeng³, HE Langchi³, FAN Wei³, GUO Kaimin³ (1.The First Clinical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2.Clinical Medical College of Acupuncture and Moxibustion Rehabilitation, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3.TCM Gynecology, Guangzhou Women's and Children's Medical Center, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy of Compound xuanju capsules combined with chemical medicine versus chemical medicine alone in the treatment of polycystic ovarian syndrome (PCOS), in order to provide evidence-based medicine guidelines for clinical medication. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane library, CBM, VIP, CJFD and Wanfang database from database establishment to Apr. 5, 2019, randomized controlled trials (RCTs) about therapeutic efficacy (total response rate, ovulation rate, pregnancy rate, FSH level, LH level, testosterone level, degree of endometrial thickening) of Compound xuanju capsules combined with chemical medicine (trial group) versus chemical medicine alone (control group) in the treatment of PCOS were collected. After data extraction and quality evaluation of included studies with modified Jadad scale, Meta-analysis was conducted by using STATA 14.0 software. Trial sequential analysis (TSA) was conducted by using TSA 0.9 software. RESULTS: A total of 15 RCTs were included, involving 1 259 patients. The results of Meta-analysis showed that the total response rate [RR=1.27, 95%CI(1.13, 1.44), $P<0.001$], ovulation rate [RR=1.18, 95%CI(1.03, 1.37), $P<0.001$], pregnancy rate [RR=1.34, 95%CI(1.11, 1.61), $P<0.001$], serum hormone level {FSH [SMD=-0.66, 95%CI(-0.51, -0.82), $P<0.001$], 95%CI(-1.76, -1.41), $P<0.001$], LH [SMD=-1.24, 95%CI(-1.39, -1.08), $P<0.001$], testosterone [SMD=-1.59, 95%CI(-1.76, -1.41), $P<0.001$]} and endometrial thickness [SMD=1.20, 95%CI(1.04, 1.37), $P<0.001$] of the trial group were better than those of

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81801466)

* 主治医师,博士研究生。研究方向:中医药防治月经病。电话:020-38076311。E-mail:298009263@qq.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:妇科肿瘤疾病。电话:020-38076311。E-mail:867203217@qq.com

the control group, with statistical significance. The results of TSA were reliable. CONCLUSIONS: In the treatment of PCOS, Compound xuanju capsules combined with chemical medicine is better than chemical medicine alone in improving total response rate, pregnancy rate, ovulation rate and endometrial thickness, and reducing serum hormone levels.

KEYWORDS Polycystic ovarian syndrome; Chemical medicine; Compound xuanju capsule; Therapeutic efficacy; Meta-analysis; Trial sequential analysis

多囊卵巢综合征 (Polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是临床上常见的内分泌系统疾病, 主要表现为月经失调、性激素水平紊乱等, 是导致女性不孕的重要原因之一^[1], 流行病学学数据表明, PCOS 的发病率高达 5%~10%^[2], 不仅严重影响着患者的生活质量和生殖功能, 还给社会带来了巨大的经济负担。目前 PCOS 的发生机制尚未明晰, 临床上主要使用化学药对症治疗^[3], 虽有一定疗效, 但难以避免药物副作用大和患者易产生药物依赖性等缺点, 因此治疗时如何使用最小、最安全的剂量而提高临床疗效成为临床研究的热点。

目前, 中医中药治疗 PCOS 因其疗效确切且副作用少逐渐受到临床医师和患者的关注, 祖国医学认为肾阳亏虚是 PCOS 发病的重要因素, 故治疗时常使用温肾壮阳法, 已有众多研究表明温肾壮阳中成药复方玄驹胶囊联合化学药治疗 PCOS 疗效远优于单用化学药^[4-6], 然而单个研究难以有效反映该治疗方案对 PCOS 的临床价值。本研究通过数据库检索, 收集复方玄驹胶囊联合化学药治疗 PCOS 的文献, 系统评价该治疗方案的临床疗效, 以期为临床治疗 PCOS 提供循证医学指引。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的治疗 PCOS 的随机对照试验 (RCT), 语种限于中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合欧洲人类生殖协会 (ESHRE) 和美国生殖协会 (SHMR) 2003 年于荷兰鹿特丹 PCOS 研讨会制定的标准^[7], 被明确诊断为 PCOS 的患者 (年龄及病程均不限)。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予复方玄驹胶囊联合化学药 [克罗米芬、来曲唑、氯米芬、炔雌醇环丙孕酮 (达英-35)、他莫昔芬] 治疗, 对照组为单用化学药治疗, 两组患者的给药剂量和疗程均有明确说明。

1.1.4 结局指标 主要指标: ①总有效率, 总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100% [显效为月经周期、排卵与血清性激素水平恢复正常; 有效为异常月经情况改善明显、排卵正常、血清性激素水平轻度异常; 无效为上述临床症状、体征及相关指标无显著变化]; ②排卵率, 排卵率 = 排卵例数 / 总例数 × 100%; ③妊娠率, 妊娠率 = 妊娠例数 / 总例数 × 100%。次要指标: 血清雌激素水平 [④血清卵泡刺激素 (FSH)、⑤血清促黄体生成素 (LH)、⑥睾酮]; ⑦子宫内膜增厚程度。

1.1.5 排除标准 ①非中文和英文文献; ②重复发表的文献; ③非临床研究, 例如动物实验、综述、个案报道等;

④非 RCT; ⑤没有明确的诊断标准和不包括或缺少疗效指标的文献; ⑥文献的主要数据不全或混乱, 无法提取数据的研究。以上 6 项只要符合一项即排除。

1.2 检索策略

检索应用的电子数据库包括 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、维普网、中国期刊全文数据库、万方数据。中文检索词: “多囊卵巢综合征” “克罗米芬” “来曲唑” “氯米芬” “达英-35” “炔雌醇环丙孕酮片” “他莫昔芬” “复方玄驹胶囊” 等; 英文检索词: “Polycystic ovarian syndrome” “Clomiphene” “Letrozole” “Clomiphene” “Ethinylestradiol cyproterone” “Tamoxifen” “Compound xuanju capsule” 等。检索时限为自建库起至 2019 年 4 月 5 日。

1.3 资料提取及质量评价

根据 PRISMA 流程图, 两位独立研究者阅读题目和摘要, 去除明显不符合纳入标准的文献后, 对余下的检索结果进行再筛选和提取数据, 有争议或无法提取数据的文献需与第 3 位研究人员讨论。提取数据的内容包括: 纳入文献的基本信息、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)、疗效判定指标、文献的质量评价以及研究方法学信息等。

采用改良后的 Jadad 量表评价标准, 对纳入的文献进行质量评分, 总分为 7 分, 评分 ≤ 3 分为低质量文献, 评分 ≥ 4~7 分为高质量文献。

1.4 统计学方法

使用 STATA 14.0 软件对所收集的数据进行 Meta 分析, 使用 TSA 0.9 软件进行试验序贯分析。结局指标采用相对危险度 (RR) 或合并标准化均数差 (SMD) 及其 95% 置信区间 (CI) 进行分析。异质性检验运用 q 检验和 χ^2 检验方法进行, 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。对于二分类数据结局指标, 采用 Harbord 检验定量检测发表偏倚; 对于连续型数据结局指标, 则采用 Egger 检验定量检测发表偏倚, 对漏斗图进行附加轮廓分析, 直观地判断纳入研究的发表偏倚。若 $P < 0.05$ 时, 表明研究之间具有显著的发表偏倚, 此时需进行敏感性分析, 检验结果的稳健性。最终, 对总有效率进行试验序贯分析。

2 结果

2.1 纳入研究者基本信息

根据检索式, 共检出相关文献 203 篇, 其中中文数据库 203 篇, 英文数据库 0 篇。剔除重复文献 112 篇后,

剩余91篇,查阅题目与摘要初步剔除57篇,剩余34篇可能纳入研究,阅读全文后复筛剔除19篇,最终纳入15篇(项)RCT^[4-6,8-19],合计1259例患者。文献检索流程图见图1,纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

使用Jadad量表进行质量评价,3项研究采用了随机数字表法^[4,16-17],1项研究采用了就诊先后法^[18],其余研究使用了随机方法但未提及具体方法^[4-5,8-15,19],所有研究均未提及随访情况,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。Jadad评分见表1。

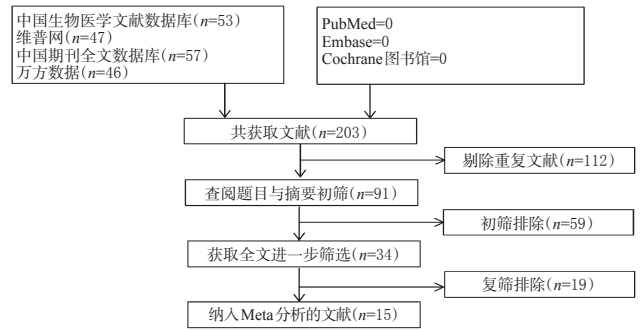


图1 文献检索流程

Fig 1 Literature screening flow chart

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	年龄($\bar{x} \pm s$),岁		n		干预措施		疗程	结局指标	Jadad评分
	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组			
黄晓虹(2012) ^[4]	31.6	30.3	30	30	克罗米芬	复方玄驹胶囊联合克罗米芬	2个月经周期	①④⑤⑥	2
张慧青(2016) ^[5]	26.18±3.62	27.40±3.23	30	30	克罗米芬	复方玄驹胶囊联合克罗米芬	3个月经周期	①④⑤⑥	3
牛向馨(2011) ^[6]	26.16±3.64	27.42±3.24	30	30	克罗米芬	复方玄驹胶囊联合克罗米芬	3个月经周期	①	2
郝莉娜(2018) ^[8]	29.02±4.01	28.97±4.00	75	75	来曲唑	复方玄驹胶囊联合来曲唑	至妊娠	①④⑤⑥	5
李瑛(2012) ^[8]	26.20±3.6	28.05±3.8	35	35	氯米芬	复方玄驹胶囊联合氯米芬	3个月经周期或至妊娠	①②③⑦	3
高静(2017) ^[9]	26.05±3.42	26.40±3.21	53	53	氯米芬	复方玄驹胶囊联合氯米芬	4个月经周期	②③④⑤⑥⑦	2
徐安然(2015) ^[10]	28.02±4.11	28.97±4.10	30	30	达英-35	复方玄驹胶囊联合达英-35	3个月经周期	④⑤⑥	4
张静华(2016) ^[12]	27.13±5.12	26.85±4.86	39	39	达英-35	复方玄驹胶囊联合达英-35	3个月经周期	①⑤⑥	2
黄卓华(2015) ^[13]	28.20±1.1	28.50±3.8	31	32	氯米芬	复方玄驹胶囊联合氯米芬	3个月经周期至妊娠	②③⑦	2
江晓婧(2015) ^[14]	26.14±4.54	25.60±4.70	30	30	达英-35	复方玄驹胶囊联合达英-35	3个月经周期	①④⑤⑥	2
王晓玲(2019) ^[15]	29.73±3.07	30.29±3.16	46	46	达英-35	复方玄驹胶囊联合达英-35	3个月经周期	①③	4
闫莉(2019) ^[16]	3.12±1.49	30.48±6.11	49	49	他莫昔芬	复方玄驹胶囊联合他莫昔芬	3个月经周期	①④⑤⑥	2
肖静(2018) ^[17]	28.71±2.45	28.65±2.30	50	50	氯米芬	复方玄驹胶囊联合氯米芬	1个月经周期	②③⑦	2
黄艳红(2017) ^[18]	22~37	22~37	38	38	氯米芬	复方玄驹胶囊联合氯米芬	4~6个月经周期或至妊娠	②③④⑤⑥⑦	2
陈建玲(2015) ^[19]	24.49±4.02	28.35±4.16	64	62	氯米芬	复方玄驹胶囊联合氯米芬	3个月经周期	①③⑦	4

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 10项研究^[4-6,8-9,12,14-16,19]报道了总有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.301, I^2=15.5%$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。结果显示,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=1.27,95%CI(1.13,1.44), $P<0.001$],总有效率的Meta分析森林图见图2。

根据对照组干预措施对纳入研究数 ≥ 2 的研究进行亚组分析。结果显示,对照组干预措施为克罗米芬、氯米芬及炔雌醇环丙孕酮片的研究试验组总有效率显著高于对照组($P<0.0001$),总有效率的亚组分析结果见表2。

2.3.2 排卵率 5项研究^[9-10,13,17-18]报道了排卵率(对照组干预措施均为氯米芬),各研究间无统计学异质性($P=0.993, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。结果显示,试验组患者排卵率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.18,95%CI(1.03,1.37), $P<0.001$],排卵率的Meta分析森林图见图3。

2.3.3 妊娠率 6项研究^[9-10,13,17-19]报道了妊娠率(对照组干预措施均为氯米芬),各研究间无统计学异质性($P=0.999, I^2=0$),故采用固定效应模型合并效应量进行Me-

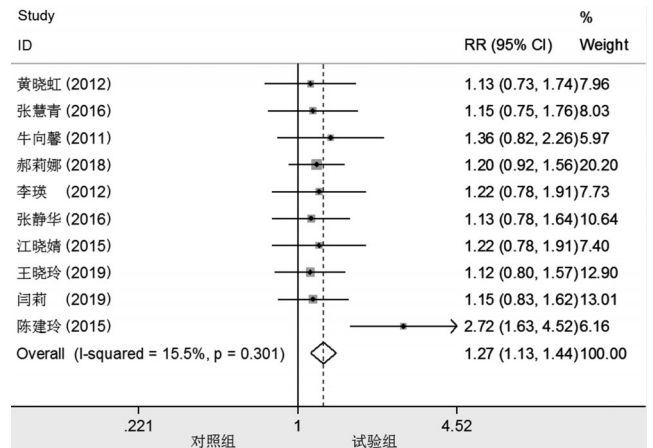


图2 总有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of total response rate

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	纳入研究数量	n	I ² , %	合并效应量模型	RR(95%CI)	P
克罗米芬	3 ^[4-6]	180	0	固定效应模型	1.19(1.08,1.55)	<0.0001
氯米芬	2 ^[9,13]	140	82.2	随机效应模型	1.81(1.63,4.32)	<0.0001
炔雌醇环丙孕酮片	3 ^[11,14-15]	210	0	固定效应模型	1.15(1.12,1.43)	<0.0001

ta分析。结果显示,试验组患者妊娠率显著高于对照组,差异有统计学意义 [RR=1.34, 95% CI(1.11, 1.61), $P<0.001$],妊娠率的Meta分析森林图见图4。

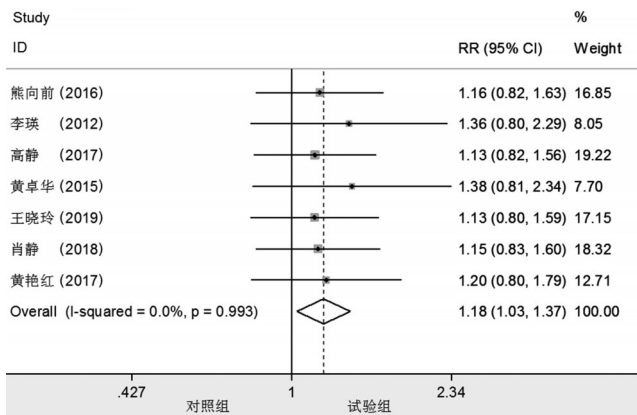


图3 排卵率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ovulation rate

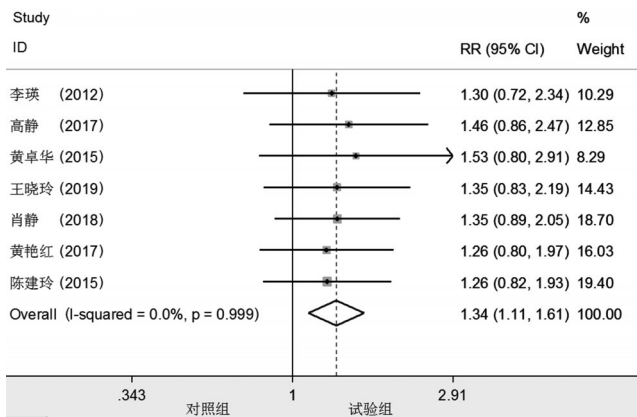


图4 妊娠率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of pregnancy rate

2.3.4 血清雌激素水平 8项研究^[4-5, 8, 10-11, 14, 16, 18]报道了FSH水平,纳入研究间无统计学异质性($P=0.176, I^2=31.5%$),故采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析;9项研究^[4-5, 8, 10-12, 14, 16, 18]报道了LH水平,9项研究报道了睾酮水平^[4-5, 8, 10-12, 14, 16, 18],各研究间有统计学异质性($P<0.0001, I^2>50%$),采用随机效应模型合并效应量进行Meta分析。结果显示,试验组患者FSH水平显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=0.66, 95% CI(0.51, 0.82), $P<0.001$];试验组患者LH水平显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-1.24, 95% CI(-1.39, -1.08), $P<0.001$];试验组患者睾酮水平显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-1.59, 95% CI(-1.76, -1.41), $P<0.001$],FSH、LH、睾酮水平的Meta分析森林图见图5、图6、图7,两组患者血清雌激素水平的Meta分析结果见表3。

根据对照组干预措施进行亚组分析。结果显示,各试验组在改善血清雌激素水平方面均优于对照组,与上述结果基本一致,血清雌激素水平的亚组分析结果见表4。

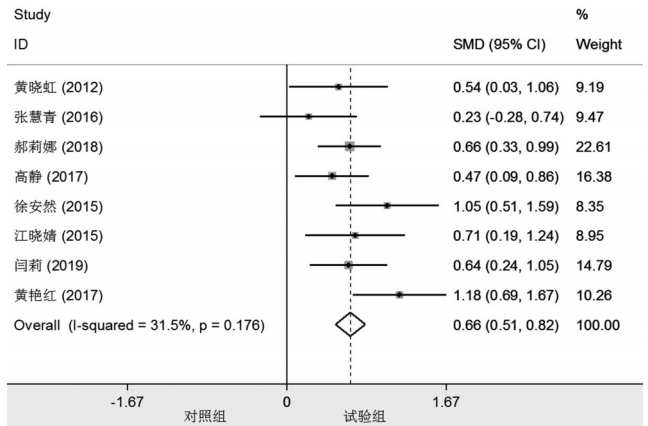


图5 FSH水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of FSH level

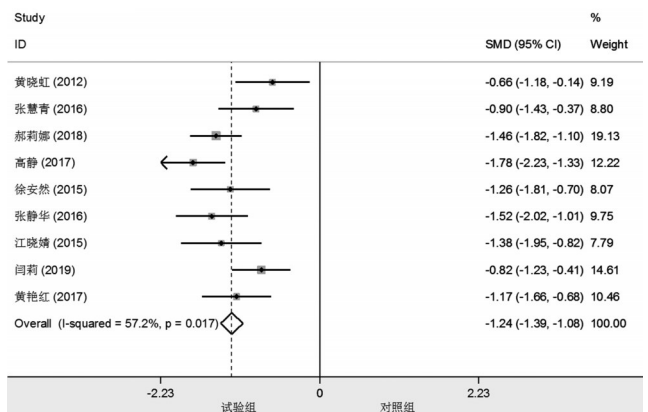


图6 LH水平的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of LH level

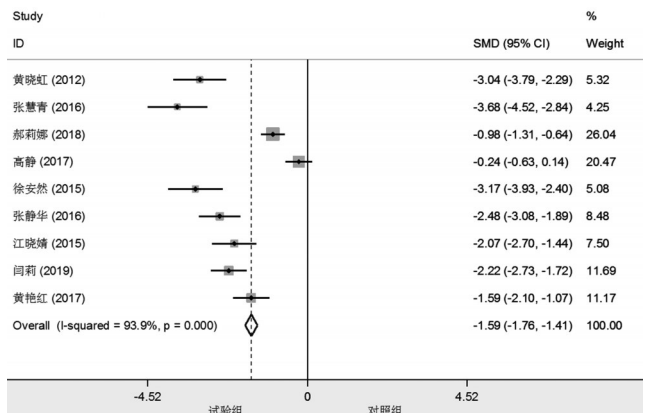


图7 睾酮水平的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of testosterone level

表3 两组患者血清雌激素水平的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis of serum hormone level in 2 groups

结局指标	纳入研究数	$I^2, %$	$P_{异质性}$	合并效应量模型	SMD(95%CI)	P
FSH	8 ^[4-5, 8, 10-11, 14, 16, 18]	31.5	0.176	固定效应模型	0.66(0.51, 1.06)	<0.0001
LH	9 ^[4-5, 8, 10-12, 14, 16, 18]	57.2	0.017	固定效应模型	-1.24(-1.39, -1.08)	<0.0001
睾酮	9 ^[4-5, 8, 10-12, 14, 16, 18]	93.9	<0.0001	随机效应模型	-1.59(-1.79, -1.41)	<0.0001

2.3.5 子宫内膜增厚程度 6项研究^[9-10, 13, 17-19]报道了子

表4 血清雌激素水平的亚组分析结果

Tab 4 Results of subgroup analysis of serum hormone level

FSH	纳入研究数	SMD(95%CI)	LH	纳入研究数	SMD(95%CI)	睾酮	纳入研究数	SMD(95%CI)
克罗米芬	2 ^[4-5]	0.38(0.02,0.74)	克罗米芬	2 ^[4-5]	-0.78(-1.15,-0.41)	克罗米芬	2 ^[4-5]	-3.33(-3.95,-2.71)
来曲唑	1 ^[8]	0.66(0.33,0.99)	来曲唑	1 ^[8]	-1.46(-1.82,-1.10)	来曲唑	1 ^[8]	-0.98(-1.31,-0.64)
氯米芬	2 ^[9,19]	0.81(0.12,1.50)	氯米芬	2 ^[9,19]	-1.48(-2.08,-0.88)	氯米芬	2 ^[9,19]	-0.90(-2.22,0.41)
炔雌醇环丙孕酮片	2 ^[11,14]	0.88(0.50,1.25)	炔雌醇环丙孕酮片	3 ^[11,14-15]	-1.39(-1.71,-1.08)	炔雌醇环丙孕酮片	3 ^[11,14-15]	-2.54(-3.12,-1.98)
他莫昔芬	1 ^[16]	0.64(0.24,1.05)	他莫昔芬	1 ^[16]	-0.82(-1.23,0.41)	他莫昔芬	1 ^[16]	-2.22(-2.73,-1.72)

宫内膜增厚程度(对照组干预措施均为氯米芬),各研究间无统计学异质性($P=0.562, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。结果显示,试验组患者子宫内增厚程度显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD=1.20, 95%CI(1.04, 1.37), $P<0.001$],子宫内增厚程度的Meta分析森林图见图8。

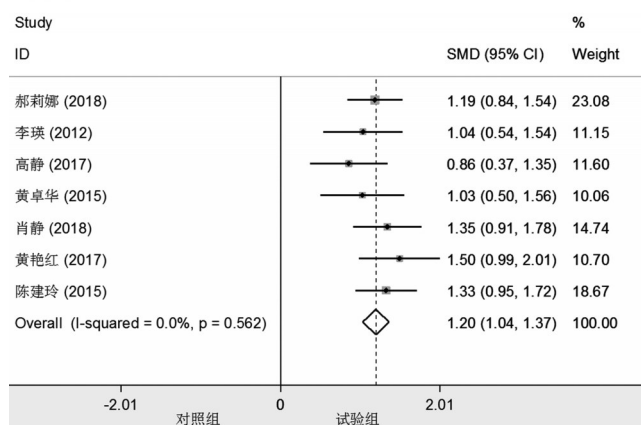


图8 子宫内增厚程度的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of endometrial thickness

2.4 发表偏移

采用STATA 14.0对总有效率进行Egger检验。结果 $P<0.0001$,提示不存在发表偏倚。Egger检验见图9。

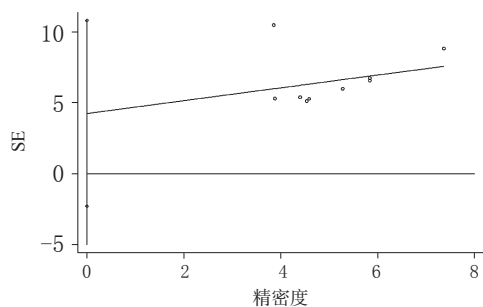


图9 Egger检验图

Fig 9 Egger test chart

2.5 敏感性分析

采用STATA 14.0对总有效率进行敏感性分析。结果显示,总有效率的Meta分析结果较为稳定和可靠。敏感性分析结果见图10。

2.6 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

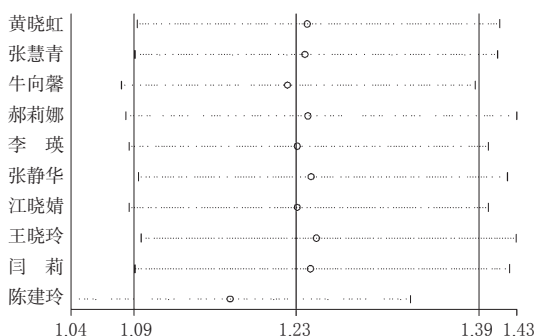


图10 敏感性分析结果

Fig 10 Sensitivity analysis results

期望信息值(RIS),对总有效率进行试验序贯分析。结果,累计的Z值(Z-curve)在纳入第2个研究后即穿过了传统界值和试验序贯分析界值,虽未达到RIS但不需更多的试验证明,提前得到肯定的结论,之后纳入的研究均穿过了传统界值和试验序贯分析界值,进一步说明试验组在改善患者总有效率方面优于对照组。总有效率的试验序贯分析见图11。

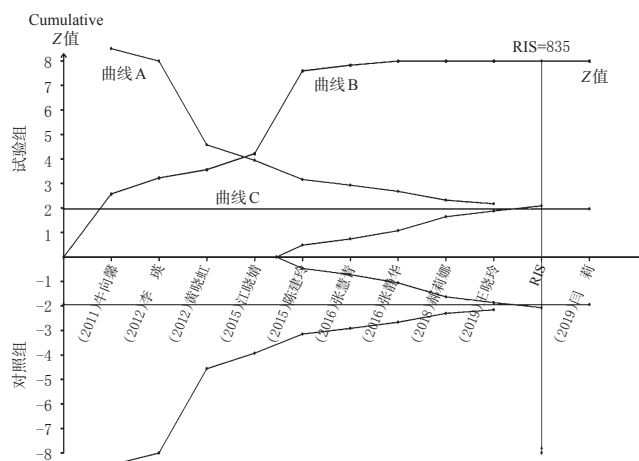


图11 总有效率的试验序贯分析

Fig 11 TSA analysis of total response rate

3 讨论

在目前PCOS的治疗中,西医主要从对症治疗方面建立人工月经周期、调节内分泌激素及胰岛素水平^[20]。中医认为PCOS属“月经不调”“闭经”“不孕”等范畴,根据不同证型多以补肾填精、燥湿除痰、疏肝解郁等为治则,远期治疗效果较好^[21]。而相关中医临床证候分布规律研究表明,肾虚型PCOS出现的次数共计占91.6%,是较为常见的一种证型,补肾类方药具有较好疗效^[22]。中西医结合

合的临床治疗模式是当前我国PCOS的重要研究趋势^[23]。

复方玄驹胶囊具有温肾、壮阳、益精的功效,近年来在PCOS治疗中的作用逐渐引起临床关注并得到认可。复方玄驹胶囊具有温补肾阳、填精益髓之效,兼能祛风化湿、活血去瘀^[5]。现代药理研究表明,复方玄驹胶囊能够通过调控一氧化氮水平,改善子宫内膜血流,促进胚胎着床;通过调节血管生成因子,改善子宫血液循环,从而改善内膜营养状况,有效缓解因肾阳不足所致的激素分泌紊乱;另外,复方玄驹胶囊中微量元素硒、锌可对下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴进行有效调节^[24-25]。

本研究 Meta 分析结果表明,与单用化学药治疗PCOS相比较,复方玄驹胶囊联合化学药能够显著提高患者总有效率、排卵率和妊娠率,增厚子宫内膜,有效降低血清雌激素(FSH、LH、睾酮)水平。并且经 Egger 检验显示,在提高总有效率方面不存在发表偏倚,试验序贯分析也进一步表明复方玄驹胶囊联合化学药显著提高总有效率的结论具有可靠性。

本系统评价中主要存在以下局限性:(1)纳入文献以中文文献为主,且未提取未发表文献的相关数据,因此可能存在发表偏倚;(2)纳入研究的方法学质量较低,部分文献未对随机方法进行具体描述,未提及退出或失访,未提及盲法、随机化隐藏设计。

本次纳入的临床研究主要存在的缺陷如下:(1)各临床研究纳入的研究对象标准不统一;(2)复方玄驹胶囊的用量不完全一致,化学药的药物、剂量不完全一致;(3)安全性方面的研究过少,故未进行安全性分析;(4)未对不同干预措施进行经济方面的对比;(5)部分研究未进行随访期研究;(6)纳入研究未评价干预措施对患者生活质量的影响。所提不足之处,希望能为后续的临床研究开展提供部分参考。

综上所述,基于现有研究数据,系统评价初步表明,复方玄驹胶囊联合化学药对比单用化学药治疗PCOS在疗效和安全性方面具有一定优势,能够显著提高总有效率、排卵率和妊娠率,增加子宫内膜厚度,有效降低血清雌激素(FSH、LH、睾酮)水平。但由于本次系统评价纳入的文献具有质量偏低等局限性,仍需更多样本量大、多中心、长期随访、设计更严谨的RCT进一步验证。

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,刘恩玲.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] 黄晓虹.复方玄驹胶囊联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症临床观察[J].中国妇幼保健,2012,27(33):5426-5428.

[5] 张慧青.复方玄驹胶囊联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(31):134-135.

[6] 牛向馨,陈达天.复方玄驹胶囊联合克罗米芬治疗多囊卵

巢综合征临床观察[J].海南医学,2011,22(4):47-48.

[7] GEISTHÖVEL F. A comment on the European society of human reproduction and embryology/American society for reproductive medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome[J]. *Reprod Biomed Online*, 2003,7(6):602-605.

[8] 郝莉娜,夏亭娥.复方玄驹胶囊联合来曲唑治疗多囊性卵巢综合征不孕的临床疗效[J].临床医学研究与实践,2018,3(32):138-139.

[9] 李瑛.复方玄驹胶囊联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J].山西中医,2012,28(9):21-22.

[10] 高静,申彩云,田甜.复方玄驹胶囊联合优思明治疗多囊卵巢综合征的临床疗效观察[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2017,4(11):55-56.

[11] 徐安然,李玥,郝天羽.复方玄驹胶囊配合西药治疗多囊卵巢综合征临床观察[J].生殖医学杂志,2015,24(2):147-150.

[12] 张静华,炆雌醇环丙孕酮片联合复方玄驹胶囊治疗多囊卵巢综合征的疗效观察及对性激素水平的影响[J].北方药学,2016,13(4):121,130.

[13] 黄卓华,罗业琳.炆雌醇二酮联合复方玄驹胶囊在氯米芬促排卵治疗中的临床疗效观察[J].中国继续医学教育,2015,7(25):208-210.

[14] 江晓婧.复方玄驹胶囊联合达英-35治疗肾虚型多囊卵巢综合征临床观察[J].广西中医药,2015,38(6):14-16.

[15] 王晓玲.复方玄驹胶囊联合炆雌醇环丙孕酮片及来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症效果分析[J].临床医学,2019,39(1):122-123.

[16] 闫莉.复方玄驹胶囊联合他莫昔芬对多囊卵巢综合征不孕患者性激素水平变化及妊娠率的影响[J].中国民间疗法,2019,27(4):71-73.

[17] 肖静.复方玄驹胶囊联合优思明治疗多囊卵巢综合征的临床疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(54):24-25.

[18] 黄艳红,王建民,刘伟伟.复方玄驹胶囊配合促排卵药物治疗多囊卵巢综合征的助孕效果分析[J].中国实用医药,2017,12(21):16-18.

[19] 陈建玲.复方玄驹胶囊在多囊卵巢综合征促排卵中的临床观察[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(16):34-35.

[20] 赵姬南,王晶,丁桂清,等.多囊卵巢综合征治疗方法的研究进展[J].中国民间疗法,2018,26(5):93-94.

[21] 滕杨,陈丽羽,侯雨辉.中医药治疗多囊卵巢综合征研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(4):127-130.

[22] 黄金珠,李蕴璐,黄叶芳,等.215例多囊卵巢综合征的中医临床证候分布规律研究[J].时珍国医国药,2015,26(7):1711-1712.

[23] 佟慧,林寒梅,贺恒祯,等.中医药治疗肾虚型多囊卵巢综合征研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(7):131-133.

[24] 黄艳芳,陆雪英,梁结梅.复方玄驹胶囊辅助治疗排卵障碍性不孕症的临床疗效及对性激素水平的影响[J].天津药学,2016,28(5):38-40.

[25] 张素伟,于月新.复方玄驹胶囊联合补佳乐治疗薄型子宫内膜的临床疗效研究[J].生殖医学杂志,2017,26(5):457-463.

(收稿日期:2019-05-03 修回日期:2019-06-28)

(编辑:刘明伟)