

·数字中医药·

本文引用:周 丹,唐兴荣,林汉瑜,孔庆活.中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的 Meta 分析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(9):961-965.

中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的 Meta 分析

周 丹¹,唐兴荣^{2*},林汉瑜¹,孔庆活²

(1.暨南大学中医学院,广东 广州 510000;2.暨南大学附属江门中医院,广东 江门 529000)

[摘要] **目的** 评价中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的疗效。**方法** 通过电子计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)及维普(VIP)资讯数据库,查阅从2001年1月1日至2017年5月31日之间国内发表的肾虚型排卵障碍性不孕症相关的临床随机对照试验(RCT)文献,同时对检索的文献进行筛选。使用Jadad评分量表对符合入选标准的随机对照研究进行质量评分,提取有效数据,并使用软件Revman 5.3版进行分析,采用优势比(OR)作为效应合并指标。**结果** 共纳入21个RCT,1 999例病例。纳入RCT的同质性较好,Meta分析结果提示中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症疗效显著,可明显提高妊娠率。漏斗图提示纳入研究可能存在发表偏倚风险。**结论** 中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症疗效显著。但还需要一些大样本、高质量的RCT临床试验设计来支持此结论。

[关键词] 不孕症;排卵障碍;肾虚型;中医;Meta分析

[中图分类号]R271.14;R711.6 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.09.011

Meta Analysis of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Infertility Caused By Kidney Deficiency

ZHOU Dan¹, TANG Xingrong^{2*}, LIN Hanyu¹, KONG Qinghuo²

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 2. Jiangmen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Jinan University, Jiangmen, Guangdong 529000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine in the treatment of infertility caused by kidney deficiency. **Methods** All the randomized controlled trials (RCTs) of traditional Chinese medicine therapy for kidney deficiency infertility from CNKI, VIP, CBM and WANFANG database were searched from January 1, 2001 to May 31, 2017, and the literatures were also screened. Use the Jadad rating scale for the quality score for the randomized controlled trials met the inclusion criteria, extracted data, and statistical analysis was performed using Review Manager 5.3 software version. Meta-analysis was conducted combining the odd ratios of the individual studies. **Results** 21 RCTs involving 1999 patients met the inclusion criteria. The 21 RCTs has better homogeneity. The results of Meta-analysis showed that Chinese medicine treatment of kidney deficiency type of anovulatory infertility was effective, which could obviously improve the pregnancy rate. Funnel plot showed that this study had possible publication bias risk. **Conclusion** Traditional Chinese medicine is an effective way to treat infertility caused by kidney deficiency and ovulatory disorders. But a large amount and high quality of RCTs should be designed to further support this result.

[Keywords] infertility; ovulatory disorders; kidney deficiency syndrome; TCM; Meta-analysis

不孕症,世界卫生组织(WHO)临床定义为男女双方无不愿生育的愿望,同居1年以上,有正常性生活且未采取避孕措施,仍未能受孕^[1]。我国临床定

义为女性无避孕性生活至少1年及以上未孕即可诊断为不孕症,在男性则称为不育症^[2]。作为世界性疑难病证之一,其研究倍受各界关注。现代医学认

[收稿日期]2017-06-14

[作者简介]周 丹,女,在读硕士研究生,研究方向:中医内科学。

[通讯作者]*唐兴荣,男,主任医师,硕士研究生导师,E-mail: wyzykjk@126.com。

为排卵障碍性不孕主要是由于卵巢功能紊乱导致无排卵或黄体功能低下导致的不孕,约占女性不孕症的25%^[9]。临床上多针对该病单独及联合用药或者使用人类辅助生殖技术(ART)来助孕。近些年,中医辨治不孕症以其简便效廉及不良反应小等特点成为了临床研究热点,从肾虚出发论治排卵障碍性不孕症更是为临床所重视。本文通过 Meta 分析对现有中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的有效性给予客观具体的评价,以期为以后中医在排卵障碍性不孕的临床试验设计、辨治用药及文献质量等研究方面提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献资料来源

通过中国知网(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)及维普(VIP)资讯数据库检索文章,同时查阅各文章参考文献以扩展检索的范围,从而保证 RCT 资料尽量完整。检索文献时间范围自 2001 年 1 月 1 日至 2017 年 05 月 31 日。

1.2 检索策略

此次文献检索方式为电子计算机检索;(1)在检索控制条件范围内具体日期为 2001 年 1 月 1 日至 2017 年 05 月 31 日;(2)采用中英文检索。中文检索词为“中医、排卵障碍、黄体功能不健、无排卵、不孕症、临床观察、肾虚型(证)”,英文检索词为“Traditional Chinese medicine, Ovulation dysfunction, infertility, clinical observation, Kidney deficiency syndromes”。通过数据库进行主题、关键词、篇名等综合检索。

1.3 文献纳入标准

(1)原始资料为已公开发表的临床随机对照试验;(2)纳入病例有明确权威的诊断标准;(3)治疗组为中药内服制剂(剂型不限),对照组为口服西药制剂(对服用药物种类无限制);(4)结局指标为总有效率、妊娠率。

1.4 文献剔除标准

(1)重复发表文献;(2)原始文献非 RCT(如综述性论文、专家经验、个案报道、文摘);(3)原始文献实验设计不严密(如研究不同时机、不同证型、不同给药途径的中医治疗试验);(4)文献中样本量 <10 ;(5)疗效评价不明确的文献;(6)原文不规范,有明显

错误者或缺全文。

1.5 资料提取

由 2 名评价者独立阅读所下载文献摘要后基本排除不符合纳入标准的文献,再进一步阅读全文全文,筛选出符合纳入标准的文献,对产生分歧的文献通过第 3 名评价者一起讨论决定,然后将纳入文献按照采集表内容来进行数据提取,采集表包括文献基本信息、研究对象、病例数、干预措施、结局指标、疗效、疗程等一般情况及随机方法、盲法设置、有无失访及退出、基线均衡性等方法学特征。

1.6 质量评价

采用改良后的 Jadad 量表来评价文献质量,评价内容有:随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出。评分共 7 分,1~3 分属于低质量,4~7 分属于高质量。

1.7 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的统计软件 Revman 5.3 对纳入研究进行统计学分析。在进行合并统计量之前对纳入资料进行异质性检验,采用卡方检验, P 设定为 0.1,同时选择 I^2 对资料异质性进行分析,50%为显著性水平标准。因本研究资料均属计数资料,可选用比值比(odd rates,OR)及 95%可信区间(CI)进行表示。即 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 时,可认为多个研究具有同质性,应用固定效应模型(M-H Fixed Effects Model)分析。若 $P\leq 0.1$ 且 $I^2\geq 50\%$,且异质性资料无法去除,则采用随机效应模型进行分析。因本研究资料均属计数资料,可选用比值比(OR)及 95%可信区间(CI)进行表示。使用 Revman 5.3 绘制漏斗图,通过“漏斗图”判断是否存在发表性偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献结果

本次研究共检索相关文献 1 336 篇,经过筛选,最终纳入 21 篇 RCT 文献^[4-24],共报告病例 1 999 例,其中治疗组 1 162 例、对照组 867 例,文献来源及研究地点均为中国。

2.2 纳入文献特征

具体见表 1。

2.3 纳入文献质量评价

通过改良后的 Jadad 量表对所纳入文献进行评价,评分结果表明纳入的 21 篇文献质量 Jadad 评分

表1 纳入文献的特征

作者	年份	病例数		治疗方法		有效例数		Jadad 评分	组间均衡
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
邱承平 ^[4]	2001	80	40	中药(冲剂)	克罗米芬	74	32	1分	不详
殷岫琦 ^[5]	2004	76	32	中药	克罗米芬	不详	不详	1分	不详
赵可新 ^[6]	2005	120	80	中成药(胶囊)	克罗米芬	112	64	1分	不详
褚玉霞 ^[7]	2006	60	60	中成药(胶囊)	克罗米芬	不详	不详	1分	好, $P>0.05$
张耀如 ^[8]	2007	65	33	中药	克罗米芬	不详	不详	3分	好
余序华 ^[9]	2010	40	40	中药	克罗米芬	39	30	2分	好, $P>0.05$
彭少芳 ^[10]	2010	42	30	中药	克罗米芬	40	28	2分	好, $P>0.05$
王肖 ^[11]	2011	30	30	中药	克罗米芬+HCG	28	15	2分	好, $P>0.05$
董立娜 ^[12]	2011	216	60	中药(丸剂)	枸橼酸氯米芬	196	40	1分	不详
杜志斌 ^[13]	2011	30	30	中药	克罗米芬	24	23	1分	好, $P>0.05$
孙芝芳 ^[14]	2012	30	30	中药	克罗米芬	24	25	2分	好, $P>0.05$
罗娟珍 ^[15]	2013	30	30	中药	克罗米芬	25	24	2分	好, $P>0.05$
杜鑫 ^[16]	2013	60	60	中药	枸橼酸氯米芬	58	54	1分	不详
隋晓东 ^[17]	2013	30	30	中药	克罗米芬	25	24	2分	好, $P>0.05$
林泽琛 ^[18]	2013	30	30	中药	氯米芬+地屈孕酮	不详	不详	2分	好, $P>0.05$
刘冬梅 ^[19]	2014	30	30	中药	地屈孕酮	28	25	2分	好, $P>0.05$
周晓瑜 ^[20]	2014	30	30	中药	克罗米芬	25	24	3分	好, $P>0.05$
李玉芹 ^[21]	2015	30	30	中药	克罗米芬	23	14	2分	好, $P>0.05$
曾丽蓉 ^[22]	2015	30	30	中药	枸橼酸氯米芬	27	23	2分	好, $P>0.05$
林益 ^[23]	2015	40	40	中药	枸橼酸氯米芬	不详	不详	2分	好, $P>0.05$
张丽梅 ^[24]	2017	63	62	中药	地屈孕酮	59	48	3分	好

仅有3篇^[8,20,24]为3分,其余11篇^[9-11,14-15,17-19,21-23]为2分,8篇^[4-7,12-13,16]为1分。总结来看所纳入文献质量偏低。

随机方法:纳入文献中有11篇描述到具体的随机方法,2篇是采用抽签法随机分组^[8-9],9篇是采用随机数字表法分组^[10-11,15,17-19,21-22,24],其余11篇均提及随机分组,但未描述具体方法。

盲法:所有文章均未提及盲法。

退出和失访记录:21篇文献中有3篇提及对照组和治疗组均有脱落人数,并给出了原因,此3篇最终计数病例已对其进行剔除^[8,20,22]。

组间均衡性:纳入文献中有2篇文章直接指出经过统计学处理,在接受治疗前两组观察对象基线资料差异无统计学意义,具有可比性^[8,24],有5篇文献组间差异未明确提出^[4-6,12,16]。其余14篇文献在随机分组后从不同方面进行了统计学处理,并给出 P 值均 >0.05 ,即统计分析结果提示无组间差异,具有可比性。

2.4 纳入研究的特点

不良反应:只有3篇提及治疗后出现的不良反应,有2篇描述了出现不良反应后进行适当处理后已

经好转^[6-7],有1篇对两组的不良反应进行了统计学分析,但未描述解决办法^[9]。其余文献均未明确说明。

用药剂型:纳入文献试验设计中,中医治疗组有颗粒、水丸、胶囊、汤剂四种剂型,但总体以汤剂为主。西药对照组以克罗米芬、地屈孕酮等为主,但只有10篇文献明确给出西药的国内生产批号或国外生产厂商及注册证号^[6-7,13-14,18-24],其余各篇均未提及。

疗程时间:纳入的21篇文献中有2篇以3个月经周期为1疗程,治疗2个疗程^[16,23];有1篇治疗1~2个疗程,每个疗程3个月经周期^[9];有1篇治疗以2个月经周期为1疗程,治疗2个疗程^[17]。其余17篇均指出以3个月经周期为治疗时间。

随访:纳入文献中有1篇表明对疗效标准的评判随访时间6个月至2年^[8],2篇指出治疗后随访1年^[13,16],有5篇指出治疗后随访3个月^[17,19-20,24],其余13篇均无明确说明。

2.5 结局指标分析

2.5.1 两组总有效率分析 纳入21篇文献中有16篇报道了中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的总有效率。对其进行异质性检验得出 $\text{Chi}=19.43, P=0.19$,异质指数 $I^2=23\%$ 。由于 $P>0.05$,不具备异质性,所以

为同质性研究,应采用固定效应模式进行统计分析。合并后 OR=2.91,95%CI 为[2.16,3.93],整体效果检验

$Z=7.00, P<0.000\ 01$,可知治疗组中医对肾虚型排卵障碍性不孕症总有效率优于对照组西医治疗。见图 1。

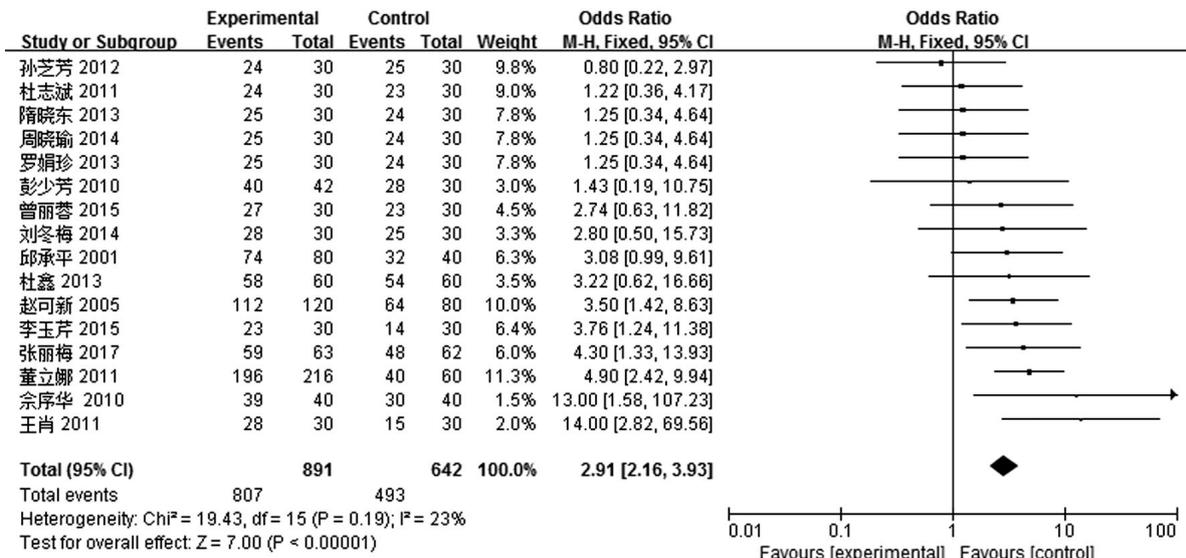


图 1 中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症总有效率的 Meta 分析(森林图)

2.5.2 两组妊娠率分析 纳入 21 篇文章均有报道妊娠率,对两组合并后 OR=2.69,95%CI 为[2.21,3.28],整体效果检验 $Z=9.82, P<0.000\ 01$,可知中医治疗组

对肾虚型排卵障碍性不孕症妊娠率明显高于对照组西医治疗。见图 2。

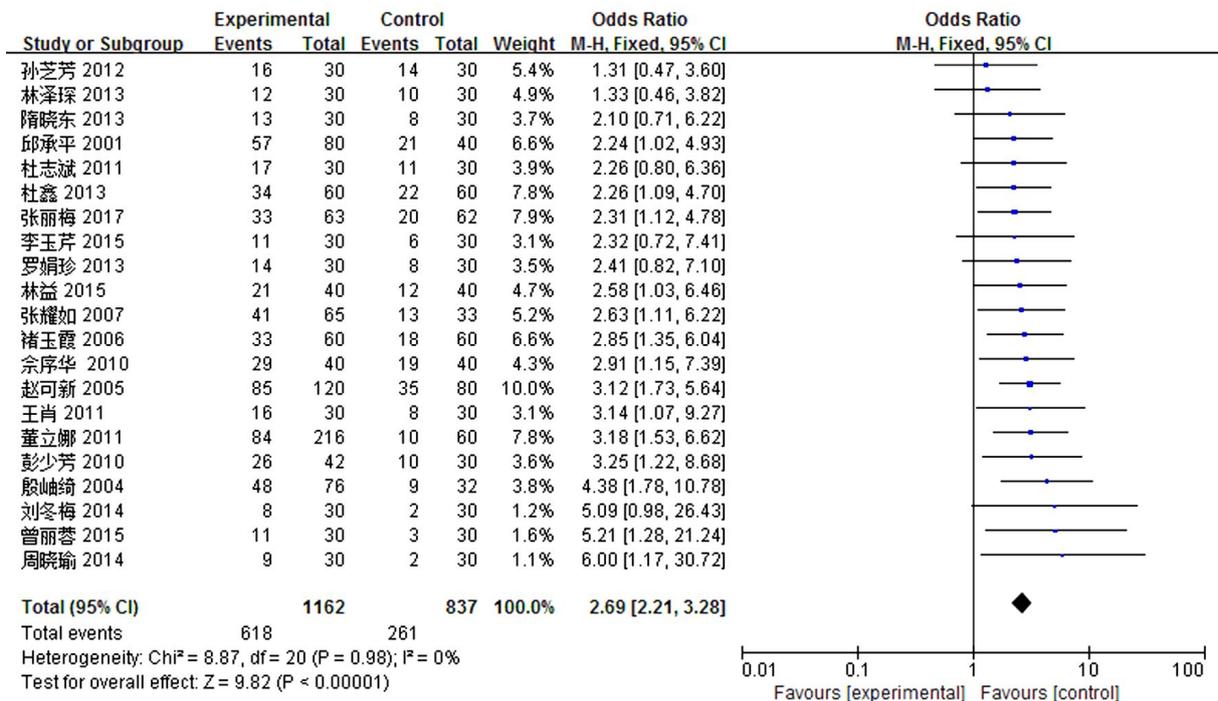


图 2 中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症妊娠率的 Meta 分析(森林图)

2.5.3 发表偏倚性分析 在中医治疗肾虚型排卵功能障碍性不孕症的研究中,以 OR 值为横坐标,以 SE (logOR)为纵坐标绘制漏斗图,可见图形较对称,但存在一些研究远离漏斗尖端,提示可能存在发表偏倚。见图 3。

3 讨论

中医治疗不孕症历史悠久,早在《素问·上古天真论》中有记载:“女子七岁,……二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子;……七

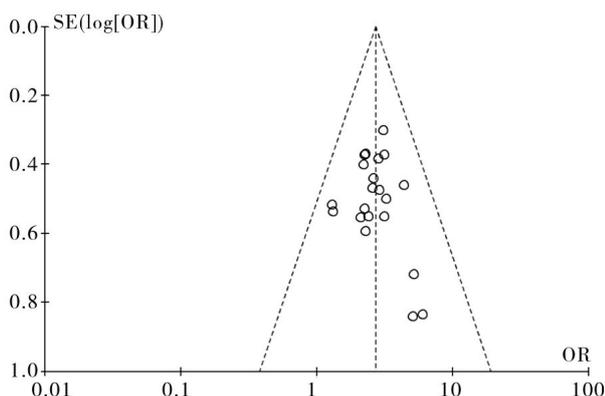


图3 中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症纳入资料的漏斗图

七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”。此论述揭示了生殖发育的生理状况,指出了孕育最基本的条件为“肾气肝血旺盛,天癸至尽有法,经脉通畅有度,精气溢泻有时”。后世经过历代医家的发展和创造,中医在不孕症辨证论治体系日渐完善。近现代中医临床工作者基于对传统的继承及对现代医学的理解,多将中医辨证论治与西医辨病治疗结合,并提出从肾虚是治疗此病的关键。本篇 Meta 分析从中医、西医对肾虚型排卵障碍性不孕症的总有效率和妊娠率出发,表明了中医治疗排卵障碍性不孕症具有优势。但从临床来看现仍未能得到推广,主要原因可能有:(1)本篇文章纳入的文献研究设计不严谨(如存在样本含量较小、未曾涉及盲法、试验过程中不良反应和安全性监测未完全覆盖等问题),缺乏质量较高的报道,不仅降低了试验结果的可信度而且影响文章结果的真实性和真实性。(2)本文提及的中医治疗组按照治疗方法主要可归纳为中医周期用药及非周期用药两种方式,加之多数用药为个人或某地的经验或者协定处方,在不同地域不同医师诊断的不同患者,其实用性相对较低。

综上所述,中医治疗肾虚型排卵障碍性不孕症具有明显的优势,但目前对于中医治疗排卵障碍性不孕的安全性及长期效果仅以本次 Meta 分析暂不能得出最终的结论,尚需要开展大样本、高质量的临床研究来支持其可信性。

参考文献:

[1] WHO. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology[EB/OL]. [2014-03-10]. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/artterminology2/en/index.html>.

[2] 谢 幸.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:369.

[3] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, commissioned by NICE. "Fertility guideline: assessment and treatment for people with fertility problems (second draft), "September 2003, <http://www.nice.org.uk>.

[4] 邱承平,李 侠,宋旭霞,等.促排卵助孕散治疗肾阳虚型不孕症 120 例临床分析[J].中国中医药信息杂志,2001,8(6):54-56.

[5] 殷岫琦,蒋梦德,左小苗.双紫汤治疗无排卵性不孕症 76 例临床研究[J].上海中医药杂志,2004,38(7):39-41.

[6] 赵可新,宋旭霞,赵大爽,等.调经助孕胶囊治疗不孕症临床研究[J].中国中医药信息杂志,2005,12(2):18-20.

[7] 褚玉霞,王瑞杰.二紫胶囊治疗无排卵性不孕症 60 例[J].中医研究,2006,19(12):27-29.

[8] 张耀如,宋桂香.补肾调经为主治疗肾虚型不孕症临床观察[J].山西中医,2007,23(5):35-36.

[9] 余序华.补肾调周法治疗无排卵性不孕症疗效观察[J].四川中医,2010,28(8):86-89.

[10] 彭少芳,郑衍平,林晓芬,等.促孕方 II 号治疗无排卵性不孕症临床研究[J].中国中医药信息杂志,2010,17(3):70-71.

[11] 王 肖.促卵泡汤治疗肾虚型排卵障碍性不孕的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2011.

[12] 董立娜,耿金凤,张 蕾.自制排卵丸治疗肾虚型排卵障碍性不孕症 216 例临床研究[J].中医临床研究,2011,3(24):10-12.

[13] 杜志斌.“金水相生”法对肾阳虚型排卵障碍性不孕的影响[D].贵阳:贵阳中医学院,2014.

[14] 孙芝芳.温肾助孕汤治疗肾阳虚型排卵障碍性不孕症的临床观察[D].郑州:河南中医药大学,2012.

[15] 罗娟洪,洪 倩,唐帅莲.滋阴补肾汤治疗肾阴虚型排卵障碍性不孕症 30 例[J].江西中医药,2013,44(12):38-41.

[16] 杜 鑫,张宗敏.温肾调经助孕汤结合中药人工周期治疗肾阳虚型排卵障碍性不孕症 120 例患者临床分析[J].中国实用医药,2013,08(29):151-152.

[17] 隋晓东.益肾助孕方治疗肾阳虚型排卵障碍性不孕的临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2013.

[18] 林泽琛.中药人工周期辨治肾虚型黄体功能不全性不孕症的临床观察[D].福州:福建中医药大学,2013.

[19] 刘冬梅.调助汤对肾阳虚型卵巢黄体功能不全性不孕症干预的临床研究[D].天津:天津中医药大学,2014.

[20] 周晓瑜.助孕育麟方治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的临床疗效观察[D].上海:上海中医药大学,2014.

[21] 李玉芹.补肾助孕方治疗肾虚型不孕症临床研究[J].中医临床研究,2015,7(1):112-113.

[22] 曾丽蓉.补肾调周法对肾虚型排卵障碍不孕症促排卵效应的临床研究[D].南宁:广西中医药大学,2015.

[23] 林 益,董 莉.朱氏调经促孕方治疗排卵障碍性不孕症肾虚证的临床评价[J].中国中西医结合杂志,2015,35(10):1181-1185.

[24] 张丽梅,廖伯年,周洪贵,等.加味五子衍宗丸治疗肾虚精亏证黄体功能不全所致的女性不孕[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(13):197-202.