

基于试验序贯分析的补肾活血类中药治疗PCOS排卵障碍性不孕RCT的Meta分析

冀凡¹, 常惠^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年5月26日; 录用日期: 2024年6月21日; 发布日期: 2024年6月28日

摘要

目的: 系统评价补肾活血类中药治疗PCOS排卵障碍性不孕的有效性和安全性。方法: 检索主要英文数据库(PubMed, Embase, Cochrane Library)及中文数据库(中国知网、维普、万方), 检索时间为建库至2023年12月, 根据纳入和排除标准检索补肾活血类中药治疗PCOS排卵障碍性不孕的RCT, 采用Revman5.4进行Meta分析及风险偏倚评估, Stata16.0进行发表偏倚评估, TSA0.9进行试验序贯分析。结果: 共纳入16篇RCTs, 总样本量1327例, 中药组为口服补肾活血类中药患者共665例, 对照组为口服氯米芬患者共662例。Meta分析结果显示, 与对照组比较, 中药组治疗妊娠率[RR = 2.02, 95% CI (1.72, 2.38), $P < 0.00001$]显著升高, E_2 [MD = 18.07, 95% CI (13.82, 22.32), $P < 0.00001$]显著升高, LH [MD = -5.81, 95% CI (-6.96, -4.65), $P < 0.00001$], T [MD = -1.40, 95% CI (-1.48, -1.33), $P < 0.00001$], INS [MD = -55.76, 95% CI (-64.38, -47.15), $P < 0.00001$]和PRL [MD = -0.44, 95% CI (-0.47, -0.40), $P < 0.00001$]显著降低; 中药组治疗排卵率[RR = 1.09, 95% CI (0.95, 1.25), $P = 0.22$]和FSH [MD = -0.20, 95% CI (-1.06, 0.66), $P = 0.65$]与对照组无统计学差异。漏斗图、Begg's检验和Egger's检验均提示研究存在发表偏倚。Metaninf命令图及试验序贯分析证明研究结果稳定性较好。结论: 在PCOS排卵障碍性不孕患者中, 补肾活血类中药可以提高妊娠率、提高 E_2 , 降低P、LH、T、INS和PRL, 但受研究质量限制, 仍需大样本、多中心、高质量RCTs进一步验证结果的可靠性。

关键词

补肾活血, 多囊卵巢综合征, 不孕, Meta分析, 试验序贯分析

*通讯作者。

Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effectiveness of Nourishing Kidney and Activating Blood Medications in the Treatment of Ovulatory Disorder Infertility with PCOS Based on Trial Sequential Analysis

Fan Ji¹, Hui Chang^{1,2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 26th, 2024; accepted: Jun. 21st, 2024; published: Jun. 28th, 2024

Abstract

Objective: To make a system evaluation regarding the safety and effectiveness of “Nourishing Kidney and Activating blood” medications in the management of ovulatory disorder infertility with polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Methods:** We searched databases including PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wan Fang and the time limit was from establishment of databases to December 2023. According to the inclusion and exclusion criteria, the randomized controlled trials (RCTs) of “Nourishing Kidney and Activating blood” medications in the treatment of ovulatory disorder infertility with polycystic ovary syndrome (PCOS) was retrieved and collected. Revman5.4 was used for meta-analysis and risk bias evaluation, Stata15.0 for publication bias evaluation and TSA0.9 for sequential analysis. **Results:** 16 RCTs were included with a sample size of 1327 cases. The traditional Chinese medicine group had 665 cases of oral “Nourishing Kidney and Activating blood” medications, while the control group included 662 cases of oral clomiphene. Meta-analysis showed that compared with control group, the traditional Chinese medicine group could significantly improve the pregnancy rate [RR = 2.02, 95% CI (1.72, 2.38), $P < 0.00001$], E_2 [MD = 18.07, 95% CI (13.82, 22.32), $P < 0.00001$], and significantly reduce the level of LH [MD = -5.81, 95% CI (-6.96, -4.65), $P < 0.00001$], T [MD = -1.40, 95% CI (-1.48, -1.33), $P < 0.00001$], INS [MD = -55.76, 95% CI (-64.38, -47.15), $P < 0.00001$] and PRL [MD = -0.44, 95% CI (-0.47, -0.40), $P < 0.00001$]. However, there was no statistical significance in ovulation rate [RR = 1.09, 95% CI (0.95, 1.25), $P = 0.22$] and FSH [MD = -0.20, 95% CI (-1.06, 0.66), $P = 0.65$] between the traditional Chinese medicine group and the control group. The funnel plot analysis found that research points are asymmetric, suggesting that there might be publication bias. Begg’s test and Egger’s test suggested that there might be some publication bias in the research. Metaninf command chart and sequential analysis of experiments indicated that the stability of research results was relatively good. **Conclusion:** The existing literature evidence showed that the “Nourishing Kidney and Activating Blood” medications had a good clinical effect in pregnancy rate and E_2 , and it could decrease the level of P, LH, T, INS and PRL in the treatment of ovulatory disorder infertility with PCOS. However, this study still needed more large samples, multi-center, and high-quality RCT to be further verified due to limitation of literature quality.

Keywords

Nourishing Kidney and Activating Blood, Polycystic Ovary Syndrome, Infertility, Meta-Analysis,

Trial Sequential Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(Polysystic Ovary Syndrome, PCOS)是以持续稀发排卵或无排卵、雄激素过高、卵巢多囊改变为主要特征的一种内分泌紊乱性疾病,临床常伴有胰岛素抵抗和肥胖。PCOS 对机体代谢及生殖方面存在影响,与女性不孕密切相关[1]。排卵障碍是导致不孕的主要原因之一。据报道,排卵障碍性不孕患者中约有 80%~95%患有 PCOS [2]。流行病学研究发现,中国女性 PCOS 患病率为 5.6% [3]。一项涉及 91,825 例分娩患者的回顾性研究显示,PCOS 患者出现妊娠期糖尿病的风险增加 51%,子痫风险增加 25%,且有 PCOS 病史的女性新生儿早产率增加 11% [4]。与一般输卵管堵塞引起的不孕相比,PCOS 排卵障碍性不孕病因病机更复杂,治疗更困难。目前,以氯米芬和来曲唑为代表的促排卵药物是 PCOS 排卵障碍性不孕的一线治疗方法[5]。然而,促排卵药物治疗后排卵率明显升高、而妊娠率并未随排卵率升高而显著提高[6]。

中医认为 PCOS 排卵障碍性不孕的发生与肾-天癸-冲任-胞宫轴关系密切。临床中,PCOS 以肾虚血瘀主要证型,中医治疗 PCOS 排卵障碍性不孕的原则是补肾活血[7]。目前,补肾活血类中药治疗不孕的研究较多。近几年又发表了质量较高的 RCT 研究,其中戴婷婷[8]发现补肾活血类中药能够提高 PCOS 排卵障碍患者雌二醇(E₂),上调卵泡刺激素(FSH)。张雪美[9]发现补肾活血中药能够降低垂体泌乳素(PRL)。本研究在新增临床试验证据的基础上,采用 Meta 分析及序贯分析系统、严格的评价补肾活血类中药治疗 PCOS 排卵障碍性不孕的有效性及安全性,旨在为临床提供更加准确的循证医学证据。

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

检索英文数据库 PubMed、Embase、Cochrane Library 和中文数据库中国知网、万方、维普等平台建库以来至 2023 年 12 月收录的补肾活血类中药对比氯米芬/克罗米芬治疗 PCOS 排卵功能障碍性不孕的 RCT。英文检索词包括但不限于“Nourishing Kidney And Activating Blood”、“Nourishing Kidney And Removing Stasis”、“Reinforcing Kidney And Activating Blood Method”、“Bushen Huoxue Therapy”、“Chinese Medicine”、“Clomiphene”、“Clomifene Citrate”“Prevention Of Ovulatory Disorder Infertility”、“Polycystic Ovary Syndrome”、“PCOS”、“Ovulatory Disorder”、“Ovulatory Dysfunction”、“Infertility”、“Randomised Controlled Trials”、“RCT”等。中文检索词包括但不限于“补肾活血”、“补肾”、“益肾”、“活血化瘀”、“活血祛瘀”、“活血”、“中医”、“中药”、“克罗米芬”、“氯米芬”、“多囊卵巢综合征”、“排卵障碍性不孕”、“排卵障碍”、“不孕”、“随机”、“随机对照”、“随机对照试验”等。按照纳入排除标准进行筛选,使用 Google 学术、百度等搜索引擎及手工检索作为补充。

2.2. 纳入与排除标准

2.2.1. 纳入标准

1) 研究对象:明确诊断为 PCOS 排卵障碍的不孕患者,不限定种族和国籍。2) 干预措施:中药组单

独使用补肾活血类中药(中药药物剂型、剂量、用法不限)。补肾活血类中药的判定标准包括: 原文中明确提及所选用的中药制剂主要功效为补肾活血或包含近似含义的表达; 未明确写明功效的方剂, 分析其主方用药, 证实方中药物以补肾、活血类为主, 全方以“补肾活血”为主要功效; 全方中补肾类及活血类药物总和需占全方总药味的半数以上。3) 对照组: 采用促排卵药物氯米芬/克罗米芬治疗。4) 结局指标: 主要结局指标为妊娠率、排卵率, 次要结局指标促黄体生成素(LH)、FSH、睾酮(T)、雌二醇(E₂)、PRL、胰岛素(INS)。5) 研究类型: 已公开发表的 RCT。

2.2.2. 排除标准

1) 治疗组除使用补肾活血法外, 还联合针刺、推拿、穴位贴敷等其他中医疗法。2) 回顾性研究、综述、系统评价、动物实验等非 RCT。3) 重复发表的文献。4) 数据有明显错误的研究以及设计方案描述不清晰或者数据不完整的研究。

2.3. 资料提取与文献质量评价

由 2 名培训过的研究者根据检索策略检索文献, 确定最终纳入文献后独立阅读全文并提取文献基本信息、干预措施及结局指标等信息。最后, 运用 Cochrane 协作网推荐的“风险偏倚评估手册”独立对纳入研究的方法学质量进行评价。过程中若产生分歧, 则由第 3 人进行裁定。

2.4. 统计学办法

采用 RevMan5.4 对数据进行 Meta 分析。对于二分类变量, 如妊娠率, 采用相对危险度(RR)和 95% 可信区间(CI)表示; 对于连续性变量, 如 T、LH、FSH 等, 采用均数差(MD)和 95% CI 分析效应量。若 RR 值不包含 1、MD 值不包含 0, 且 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义, 即合并效应量与无效线不相交。异质性水平参考 I^2 值判断, 若 $I^2 < 50\%$, 提示各研究间异质性较小, 选用固定效应模型, 若 $I^2 \geq 50\%$, 则提示各研究间异质性较大, 选用随机效应模型, 并做敏感性分析, 找到影响异质性来源并分析可能原因。采用 Stata16.0 软件进行 Begg's 及 Egger's 检验以确定研究的整体发表偏倚情况; 采用 Stata16.0 绘制 Metaninf 命令图, TSA0.9 软件开展试验序贯分析, 以验证结论是否可靠。

3. 结果

3.1. 文献筛选

共获得相关文献 247 篇, 排除 231 篇, 最终纳入 16 篇 RCTs (图 1)。

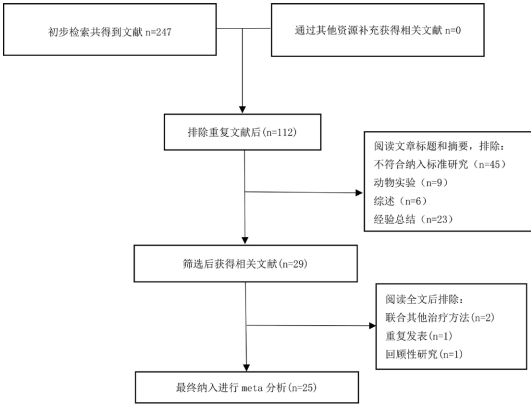


Figure 1. Flow chart of the study
图 1. 研究流程图

3.2. 基本特征

共纳入 16 项[8]-[23] RCTs，包括 1327 例患者，中药组 665 例，对照组 662 例，除 1 项研究[13]未具体描述两组间治疗前年龄差异，其余各研究患者基线水平一致(表 1)。

Table 1. Basic characteristics of the included studies

表 1. 纳入研究的基本特征

文献	样本量	平均年龄(T/C)	干预措施		疗程	结局指标	随访时间
			C	T			
戴婷婷[8]	50/50	32.13 ± 10.56/32.09 ± 10.61	补肾活血中药	枸橼酸氯米芬	1	①④⑥	12 个月
张雪美[9]	50/50	27.6 ± 2.7/27.7 ± 2.8	补肾活血方	枸橼酸氯米芬	6	③④⑤⑥⑦⑧	12 个月
王子凤[10]	40/40	32.1 ± 0.1/31.8 ± 0.2	补肾活血方	枸橼酸氯米芬	6	①③④⑤⑥⑦⑧	6 个月
局艳梅[11]	33/33	27.69 ± 9.77/27.89 ± 9.77	补肾活血中药	枸橼酸氯米芬	6	③④⑥	未提及
徐晓庆[12]	25/25	31.2 ± 1.5/30.9 ± 1.4	补肾活血方	枸橼酸氯米芬	6	①②	未提及
姚艳君[13]	35/35	23~35	补肾活血中药	克罗米芬	1	②③④⑤⑥⑦⑧	未提及
陈卫华[14]	26/26	27.57 ± 4.23/27.34 ± 4.18	补肾促排卵汤	枸橼酸氯米芬	3	①②	未提及
靳庆丰[15]	39/39	31.74 ± 3.65/31.18 ± 3.46	补肾活血中药	枸橼酸氯米芬	6	①②③④⑤⑥⑦⑧	12 个月
杨蕾[16]	40/37	27.1 ± 2.3/26.8 ± 2.2	补肾活血中药	枸橼酸氯米芬	1	①	6 个月
李荷英[17]	32/32	28.58 ± 2.32/27.92 ± 2.24	补肾活血促卵方	枸橼酸氯米芬	6	①②	12 个月
任秀朋[18]	30/30	30.5 ± 3.2/29.8 ± 3.8	补肾活血中药	枸橼酸氯米芬	6	①②③④⑤⑥⑦⑧	12 个月
贺亚蕾[19]	52/52	30.15 ± 3.34/30.75 ± 3.50	补肾活血促卵方	克罗米芬	6	①③④⑥	12 个月
刘志爽[20]	100/100	28.63 ± 1.39/28.31 ± 1.24	补肾活血中药	克罗米芬	6	③④⑤⑥⑦⑧	6 个月
方庆霞[21]	28/28	27.54 ± 3.65/28.24 ± 4.36	补肾促排方	枸橼酸氯米芬	3	①③④⑤⑥	未提及
周娟[22]	55/55	30.4 ± 3.4/29.8 ± 3.8	补肾活血中药	克罗米芬	6	①③④⑤⑥⑦⑧	12 个月
金炫廷[23]	30/30	30.97 ± 2.90/30.12 ± 5.46	补肾活血促卵方	克罗米芬	3	①③④⑤⑥⑦⑧	12 个月

注：T/C 中药组/对照组；① 妊娠率；② 排卵率；③ LH；④ FSH；⑤ T；⑥ E₂；⑦ PRL；⑧ INS。

3.3. 干预措施

中药组使用补肾活血类中药，其具体药物虽然不同但一致性较高，总体以补肾活血为基本大法，以调经促排卵为目的。对照组的干预措施为促排卵药物，其中 11 项研究应用枸橼酸氯米芬，5 项研究应用克罗米芬，疗程为 1~6 个月经周期(表 1、表 2)。

Table 2. Composition of “nourishing kidney and activating blood” medications included in the study

表 2. 纳入研究的补肾活血类中药组成

文献	中药组成
戴婷婷[8]	赤芍、菟丝子、泽兰、丹参、桑寄生、续断、鸡血藤、枸杞子、益母草、川牛膝、蒲黄、女贞子、当归
张雪美[9]	蒲黄、菟丝子、川续断、当归、枸杞子、丹参、桑寄生、女贞子、川牛膝、泽兰、益母草、赤芍、鸡血藤

续表

王子凤[10]	川续断、当归、菟丝子、桑寄生、女贞子、枸杞子、泽兰、川牛膝、鸡血藤、赤芍、蒲黄、丹参、益母草
局艳梅[11]	益母草、鸡血藤、丹参、川牛膝、泽兰、赤芍、川续断、桑寄生、枸杞子、菟丝子、蒲黄、女贞子、当归
徐晓庆[12]	川续断、菟丝子、桑寄生、枸杞子、川牛膝、泽兰、鸡血藤、丹参、益母草、赤芍、当归、女贞子、蒲黄
姚艳君[13]	鸡血藤、菟丝子、山茱萸、川续断、熟地黄、川牛膝、桑寄生、当归、三棱、莪术、炮山甲
陈卫华[14]	菟丝子、熟地黄、紫石英、女贞子、鸡血藤、益母草、赤芍、川牛膝、香附、当归、陈皮
靳庆丰[15]	川续断、菟丝子、桑寄生、枸杞子、川牛膝、泽兰、鸡血藤、丹参、益母草、赤芍、当归、女贞子、蒲黄
杨蕾[16]	川牛膝、桑寄生、赤芍、川续断、枸杞子、益母草、鸡血藤、菟丝子、丹参、当归、蒲黄、泽兰、女贞子
李荷英[17]	山萸肉、生地黄、茯苓、丹参、山药、当归、川芎、陈皮、巴戟天、甘草、炒白术、半夏
任秀朋[18]	丹参、菟丝子、桑寄生、枸杞子、夏枯草、怀牛膝、泽兰、续断、鸡血藤、坤草、女贞子、蒲黄, 痰湿者加半夏、陈皮、苍术、胆南星、茯苓; 气滞者, 加枳壳、陈皮、砂仁; 脾虚者, 加党参、白术、山药; 肝郁者, 加郁金、香附、玫瑰花、柴胡; 气滞血瘀者, 加三棱、莪术、蒲黄(包煎)、郁金、炮甲; 出血症状者, 加地榆炭、茜草、贯众炭、白芷等; 虚寒者, 加肉桂、鹿角霜、仙灵脾; 面部痤疮者, 加连翘、鬼箭羽、半枝莲、白花蛇舌草; 体型肥胖和腰酸乏力症状者, 加苏梗、苍术、佩兰、藿香
贺亚蕾[19]	桑寄生、菟丝子、川续断、川牛膝、鸡血藤、丹参、益母草、赤芍、泽兰、枸杞子、当归、蒲黄、甘草, 痰湿者加茯苓、苍术、半夏、胆南星; 脾虚者加黄芪、党参、白术、山药; 气滞者加枳壳、香附、陈皮; 气滞血瘀者加蒲黄、五灵脂、三棱、莪术; 虚寒者加鹿角霜、淫羊藿、紫河车
刘志爽[20]	桑寄生、枸杞子、菟丝子、泽兰、川牛膝、川续断、益母草、赤芍、鸡血藤、丹参、女贞子、当归、蒲黄
方庆霞[21]	生地黄、山萸肉、山药、茯苓、丹参、川芎、当归、巴戟天、陈皮、法半夏、炒白术、甘草
周娟[22]	丹参、菟丝子、桑寄生、枸杞子、赤芍、川牛膝、泽兰、川续断、鸡血藤、益母草、女贞子、当归、蒲黄, 痰湿者加半夏、陈皮、苍术、胆南星、茯苓; 气滞者加枳壳、陈皮、香附; 脾虚者加党参、白术、山药、黄芪; 肝郁者加郁金、香附、丹皮、柴胡; 气滞血瘀者加三棱、莪术、蒲黄、五灵脂、穿山甲; 出血症状者加侧柏炭、茜草、仙鹤草; 虚寒者加紫河车、鹿角霜、淫羊藿; 面部痤疮者加冬瓜皮、鬼箭羽、白花蛇舌草; 体型肥胖、腰酸乏力者加苏梗、苍术、佩兰、藿香
金炫廷[23]	菟丝子、桑寄生、川续断、枸杞子、女贞子、鸡血藤、泽兰、蒲黄、当归、川牛膝、益母草、赤芍、丹参

3.4. 质量评价

使用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行文献质量评估(图 2), 其中 7 篇[10] [12] [15] [18] [19] [21] [22] 采用随机数字表法, 1 篇采用摸球法[14], 1 篇采用平衡序贯法[11]分组, 故判定为偏倚风险“低风险”; 其余研究仅提及随机分组而未具体描述随机方法, 判定为偏倚风险“不清楚”。16 篇 RCTs 均未报告分配隐藏, 评为偏倚风险不确定。16 篇 RCTs 均未报告对受试者以及研究者实施盲法, 考虑试验组干预方式为补肾活血类中药, 对照组干预方式为氯米芬/克罗米芬, 无法对研究者和研究对象实施盲法, 评为高

偏倚风险。16 篇 RCTs 均未报告结果评估的盲法实施, 评为偏倚风险不确定。16 篇 RCTs 的数据完整, 评为低偏倚风险; 1 篇缺失部分基线数据[13], 评为高偏倚风险。16 篇 RCTs 均报告了完整的结局指标数据, 评为低偏倚风险。16 篇 RCTs 无法明确是否存在其他偏倚, 评为偏倚风险不确定。

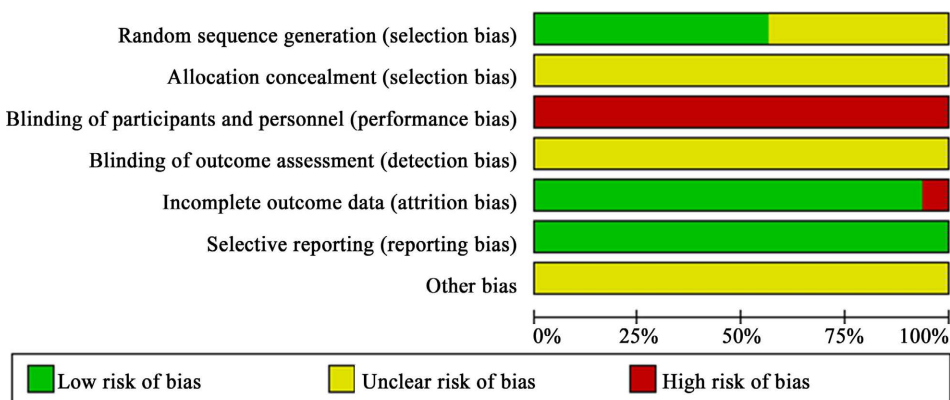


Figure 2. Risk of bias summary of the included RCT

图 2. 纳入 RCT 研究的偏倚风险图

4. 结局指标

4.1. 补肾活血类中药对妊娠率的影响

共有 12 篇 RCT 报道妊娠率结果, 涉及患者 891 例, 中药组 447 例, 对照组 444 例。鉴于组间无异质性($P = 1.00$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行效应量合并。Meta 分析显示, 与对照组相比, 中药组可显著提高患者的妊娠率[RR = 2.02, 95% CI (1.72, 2.38), $P < 0.00001$] (图 3)。

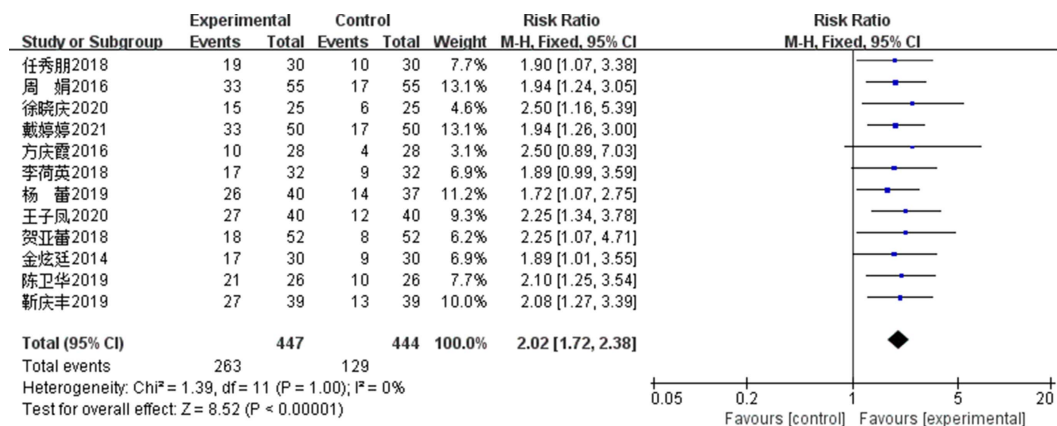


Figure 3. Forest plot of meta-analysis on pregnancy rate of ovulatory disorder infertility with PCOS treated by traditional Chinese medicine group VS control group

图 3. 中药组 vs 对照组对 PCOS 排卵障碍性不孕妊娠率的 meta 分析森林图

4.2. 补肾活血类中药对排卵率的影响

共有 6 篇 RCT 报道排卵率结果, 涉及患者 374 例, 中药组 187 例, 对照组 187 例。鉴于组间无异质性($P = 0.12$, $I^2 = 42\%$), 采用固定效应模型进行效应量合并。Meta 分析显示, 中药组与对照组治疗的排卵率差异无统计学意义[RR = 1.09, 95% CI (0.95, 1.25), $P = 0.22$] (图 4)。

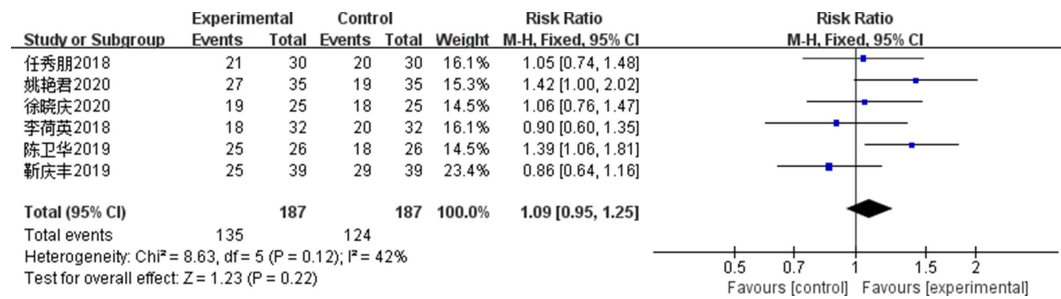


Figure 4. Forest plot of meta-analysis on ovulation rate of ovulatory disorder infertility with PCOS treated by traditional Chinese medicine group vs control group

图 4. 中药组 vs 对照组对 PCOS 排卵障碍性不孕排卵率的 meta 分析森林图

4.3. 补肾活血类中药对激素的影响

4.3.1. LH

有 11 篇 RCT 被纳入 LH 水平的 Meta 分析, 涉及患者 984 例, 中药组 492 例, 对照组 492 例。组间异质性较大($P < 0.00001$, $I^2 = 97\%$), 采用随机效应模型进行效应量合并。Meta 分析显示, 与对照组相比, 中药组可显著降低患者 LH 水平[MD = -5.81, 95% CI (-6.96, -4.65), $P < 0.00001$] (图 5)。逐一删除每项研究进行敏感性分析, 未发现异质性来源, 可能与不同研究受试者基本情况差异、研究间用药差异等因素有关。

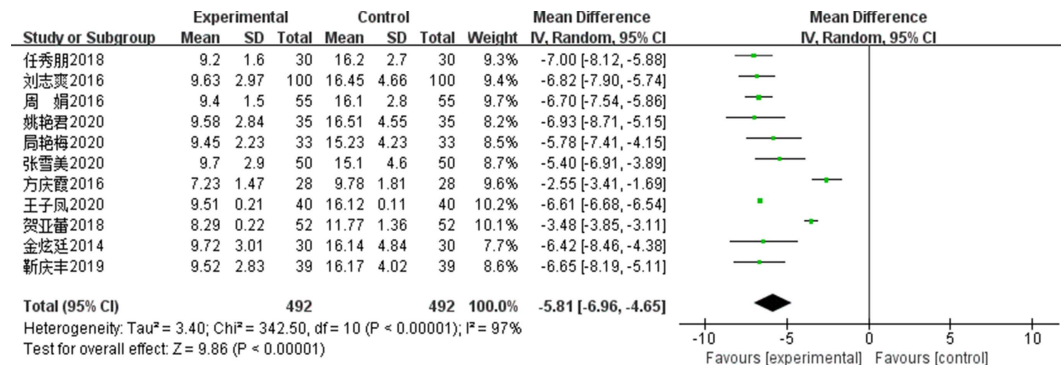


Figure 5. Forest plot of meta-analysis on LH level of ovulatory disorder infertility with PCOS treated by traditional Chinese medicine group VS control group

图 5. 中药组 vs 对照组对 PCOS 排卵障碍性不孕 LH 水平的 meta 分析森林图

4.3.2. FSH

共有 12 篇 RCT 被纳入 FSH 水平的 Meta 分析, 涉及患者 1084 例, 中药组 542 例, 对照组 542 例。组间异质性较大($P < 0.00001$, $I^2 = 93\%$), 采用随机效应模型进行效应量合并。Meta 分析显示, 中药组与对照组治疗的 FSH 水平差异无统计学意义[MD = -0.20, 95% CI (-1.06, 0.66), $P = 0.65$] (图 6)。

4.3.3. T

共有 9 篇 RCT 被纳入 T 水平的 Meta 分析, 涉及患者 814 例, 中药组 407 例, 对照组 407 例。组间具有同质性($P = 0.59$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行效应量合并。Meta 分析显示, 与对照组相比, 中药组可显著降低 T 水平[MD = -1.40, 95% CI (-1.48, -1.33), $P < 0.00001$] (图 7)。

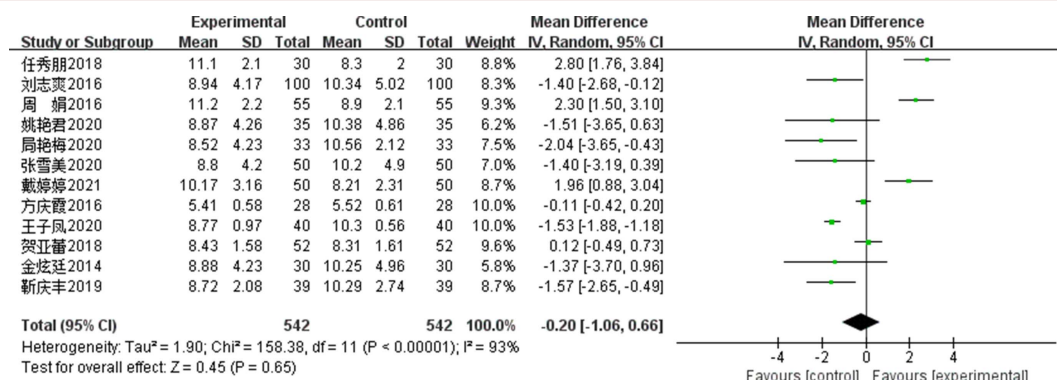


Figure 6. Forest plot of meta-analysis on FSH level of ovulatory disorder infertility with PCOS treated by traditional Chinese medicine group VS control group

图 6. 中药组 vs 对照组对 PCOS 排卵障碍性不孕 FSH 水平的 meta 分析森林图

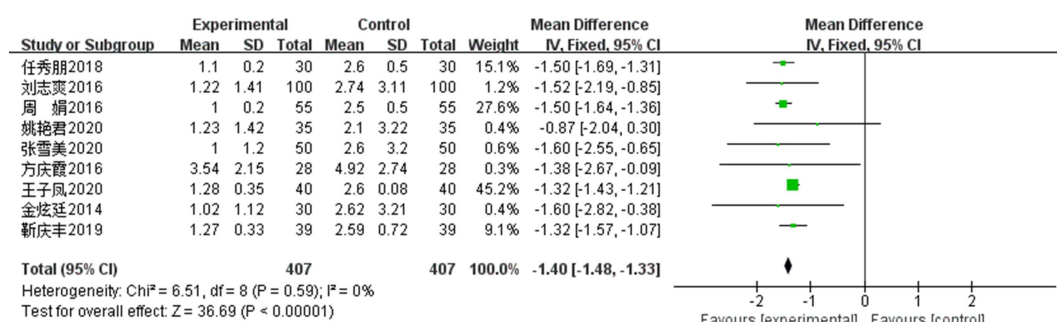


Figure 7. Forest plot of meta-analysis on T level of ovulatory disorder infertility with PCOS treated by traditional Chinese medicine group VS control group

图 7. 中药组 vs 对照组对 PCOS 排卵障碍性不孕 T 水平的 meta 分析森林图

4.3.4. E₂

共有 12 篇 RCT 被纳入 E₂ 水平的 Meta 分析, 涉及患者 1084 例, 中药组 542 例, 对照组 542 例。组间异质性较大(P < 0.00001, I² = 100%), 采用随机效应模型进行效应量合并。Meta 分析显示, 与对照组相比, 中药组可显著升高 E₂ 水平[MD = 18.07, 95% CI (13.82, 22.32), P < 0.00001] (图 8)。逐一删除每项研究进行敏感性分析, 未发现异质性来源, 可能与不同研究受试者基本情况差异、研究间用药差异等因素有关。

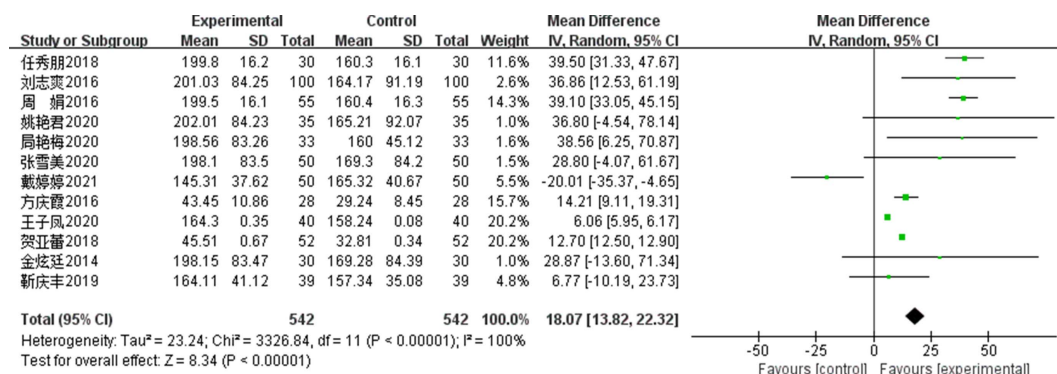


Figure 8. Forest plot of meta-analysis on E₂ level of ovulatory disorder infertility with PCOS treated by traditional Chinese medicine group VS control group

图 8. 中药组 vs 对照组对 PCOS 排卵障碍性不孕 E₂ 水平的 meta 分析森林图

4.3.5. PRL

共有 10 篇 RCT 被纳入 PRL 水平的 Meta 分析, 涉及患者 758 例, 中药组 379 例, 对照组 379 例。组间无异质性($P = 0.94$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行效应量合并。Meta 分析显示, 与对照组相比, 中药组能够显著降低 PRL 水平[MD = -0.44, 95% CI (-0.47, -0.40), $P < 0.00001$] (图 9)。

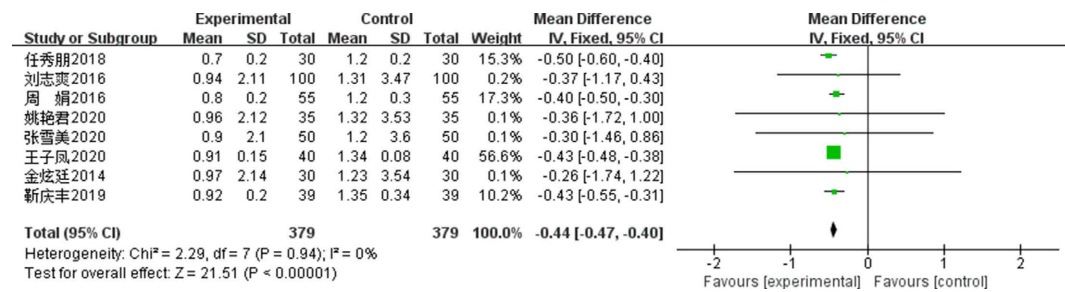


Figure 9. Forest plot of meta-analysis on PRL level of ovulatory disorder infertility with PCOS treated by traditional Chinese medicine group vs control group

图 9. 中药组 vs 对照组对 PCOS 排卵障碍性不孕 PRL 水平的 meta 分析森林图

4.3.6. INS

共有 10 篇 RCT 被纳入 INS 水平的 Meta 分析, 涉及患者 758 例, 其中中药组 379 例, 对照组 379 例。组间异质性较大($P < 0.00001$, $I^2 = 87\%$), 采用随机效应模型进行效应量合并。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 中药组能够显著降低 INS 水平[MD = -55.76, 95% CI (-64.38, -47.15), $P < 0.00001$] (图 10)。逐一删除每项研究进行敏感性分析, 发现删除王子凤[10]的研究后, 各研究间无明显异质性($P = 0.79$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明中药组降低 INS 水平作用仍明显优于对照组[MD = -60.47, 95% CI (-64.12, -56.83), $P < 0.00001$]。

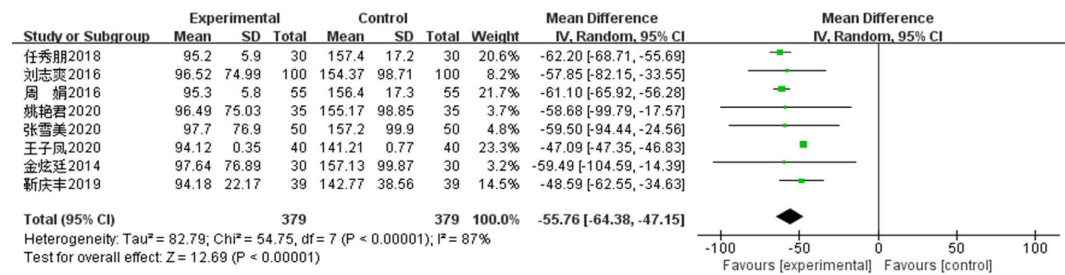


Figure 10. Forest plot of meta-analysis on INS level of ovulatory disorder infertility with PCOS treated by traditional Chinese medicine group VS control group

图 10. 中药组 vs 对照组对 PCOS 排卵障碍性不孕 INS 水平的 meta 分析森林图

4.4. 发表偏倚分析

妊娠率漏斗图显示各研究分布对称性较差(图 11(a)), Begg's 检验显示 $P = 0.024 < 0.05$, Egger's 检验显示 $P = 0.009 < 0.05$, 提示存在一定的发表偏倚, 可能对结论的可靠性和稳定性产生影响。因此, 本研究借助 Metaninf 命令以及试验序贯分析对结论进一步验证。

4.5. Metaninf 命令图

Stata 软件的 Metaninf 模块检测各单项研究对合并效应量的影响, 逐一排除各研究后, 剩余研究的合并效应并未发生显著改变, 提示本研究结果稳定性相对较好(图 12)。

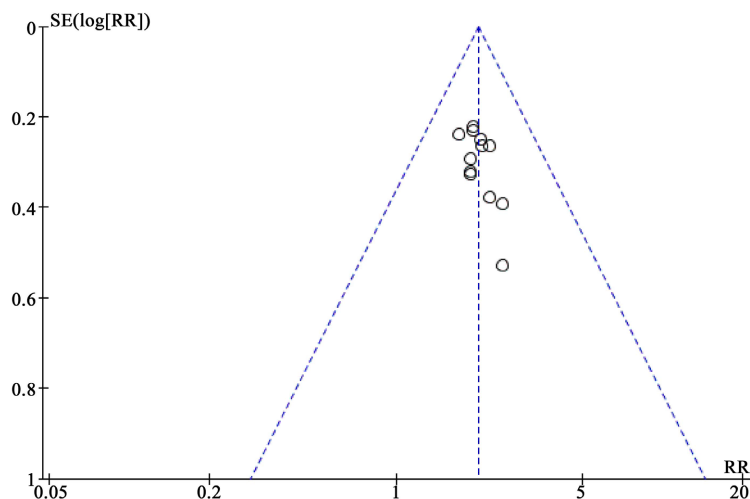


Figure 11. Funnel plot on pregnancy rate of ovulatory disorder infertility with PCOS treated by traditional Chinese medicine group VS control group

图 11. 中药组 vs 对照组对 PCOS 排卵障碍性不孕妊娠率的漏斗图

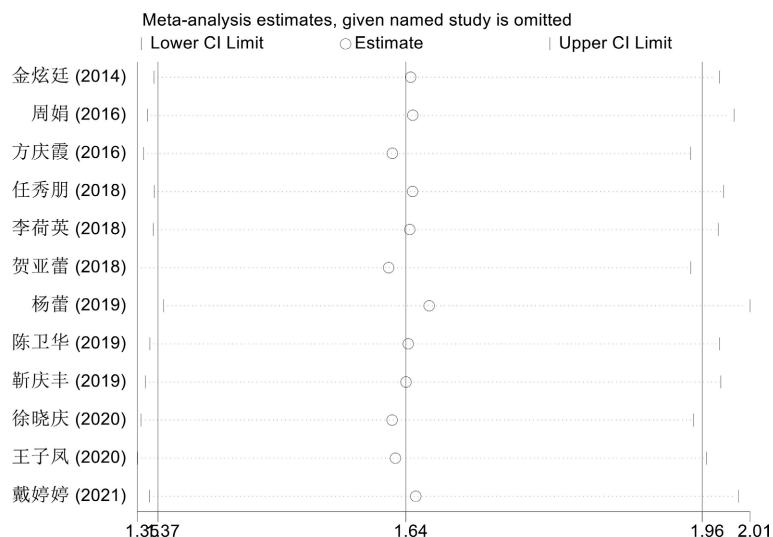


Figure 12. Metaninf command chart of the pregnancy rate

图 12. 妊娠率 Metaninf 命令图

4.6. 试验序贯分析

对 12 项研究的妊娠率进行 TSA 分析(图 13), 结果显示: 累计的 Z 值(蓝色曲线)穿过传统界值(绿色虚线), 跨过 TSA 界值(红色曲线), 达到期望信息量(RIS)并获得了肯定的结论, 即在妊娠率方面, 中药组优于对照组, 证据确切。

5. 讨论

本研究遵循 Cochrane 系统综述指南和 PRISMA 声明, 对 16 篇 RCTs 进行 Meta 分析, 评价补肾活血类中药治疗 PCOS 排卵障碍性不孕的有效性及安全性。结果显示, 与对照组相比, 中药组在提高患者临床妊娠率, 改善生殖激素紊乱、调节胰岛素水平方面更有效。TSA 证实妊娠率的相关结果具有稳定性和可靠性。在安全性方面, 有 2 项研究报告了不良反应, 且仅有 1 项研究[10]共 3 例患者服用补肾活血类中

药后出现腰膝酸软、头晕耳鸣、口干咽燥等不良反应。表明补肾活血类中药治疗 PCOS 排卵障碍性不孕的不良反应较少, 具有一定的安全性。

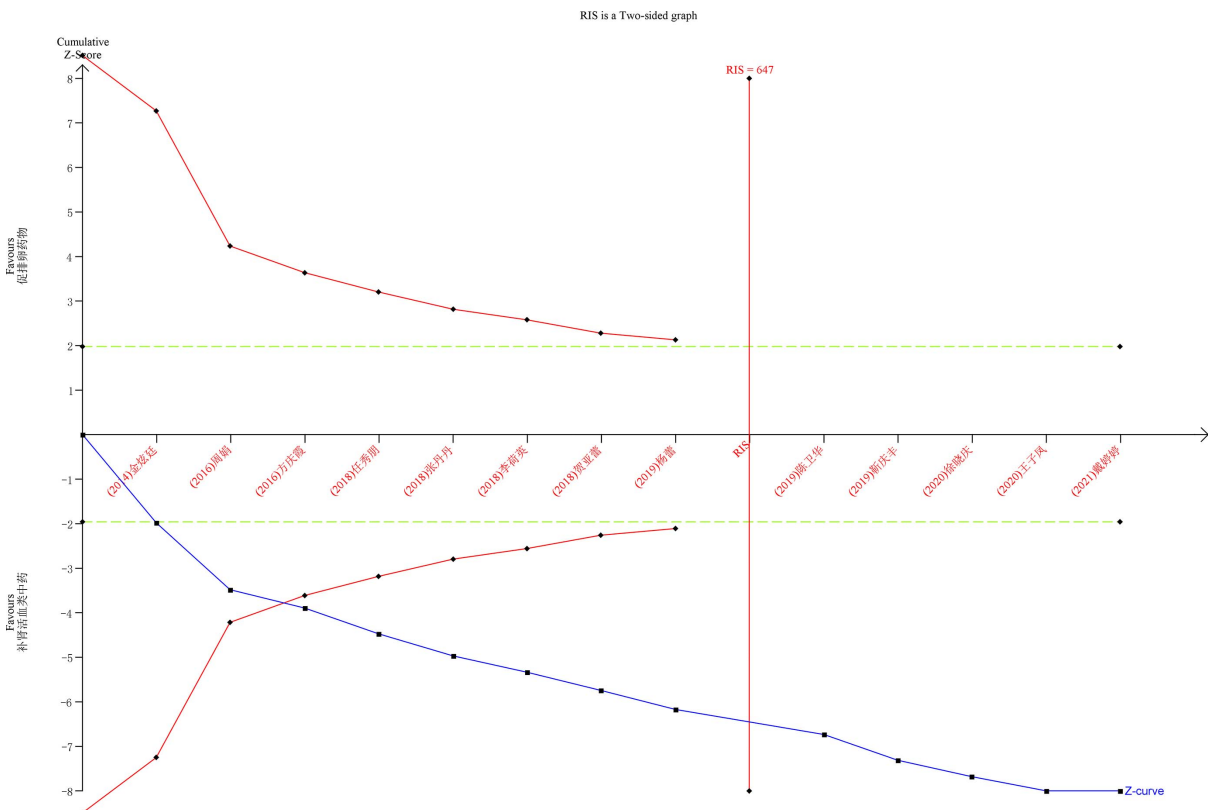


Figure 13. Trial sequential analysis of the pregnancy rate
图 13. 妊娠率的试验序贯分析

相对于西医药对症治疗的特点, 中医药兼具辨证论治、整体调节等优势, 能够发挥多层次、多途径、多靶点的作用, 对 PCOS 排卵障碍性不孕疗效显著[24]。在相关中医证候研究中发现, PCOS 多以肾精亏虚、瘀阻胞络主要证型[25]。因此, 中医治疗 PCOS 排卵障碍性不孕的治疗思路多从“肾虚血瘀”论治, 以“补肾活血”为主要治则, 擅长用菟丝子、桑寄生、川续断、枸杞子、女贞子、鸡血藤、泽兰、蒲黄、当归、川牛膝、益母草、赤芍、丹参, 等整体治疗、防微杜渐。其中菟丝子、川续断补肾助阳、益肾养精, 女贞子、枸杞子滋补肝肾, 与桑寄生同补肝肾, 丹参活血通经、祛瘀止痛, 祛瘀生新不伤正, 与赤芍相配活血散瘀, 当归补血活血、调经止痛, 鸡血藤活血补血, 去瘀生新, 与益母草、泽兰、蒲黄相配活血祛瘀调经, 且川牛膝还可引血下行, 全方共奏补肾活血、调经助孕之功效。徐丽芳[26]等通过 Meta 分析发现补肾活血中药能提高妊娠率。原博超[27]等发现补肾活血中药能够提高妊娠率, 降低 LH、T、INS, 但不能提高排卵率。相反, 梁洁莎[28]、陈静[29]发现补肾活血类中药可以同时提高妊娠率和排卵率。

补肾活血类中药提高 PCOS 排卵障碍性不孕妊娠率、排卵率的潜在机制尚未阐明, 其可能与提高子宫内膜容受性、改善卵巢功能, 促进卵泡发育有关。血管内皮生长因子(VEGF)对子宫内膜血管的生成起着重要的调控作用, Ang-1/Tie-2 是最重要的血管生长相关因子[30]。严莉[31]等发现补肾活血方处理不孕大鼠能够改善种植窗期子宫内膜组织学特征, 提高 VEGF、血清胎肝激酶-1(Flk-1)表达, 上调子宫组织中血管生成调控因子 Ang-1、Tie-2mRNA 及蛋白表达水平, 说明补肾活血方可能是通过激活 Ang/Tie-2 信

号通路, 促进子宫组织血管生成及子宫内膜正常发育, 提高子宫内膜容受性, 提高胚胎着床率。沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 信号通路在原始卵泡活化和生长中起到重要作用[32]。Pan X [33] 等研究证明补肾法能够通过激活 SIRT1 信号通路改善 PCOS 卵巢及海马功能, 促进卵泡发育和排卵。

补肾活血类中药调节 PCOS 排卵障碍性不孕激素水平可能与丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)、增强子结合蛋白同源蛋白(C/EBP Homologous Protein, CHOP)有关。MAPK 信号通路参与 PCOS 患者胰岛素抵抗, 抑制 p38 MAPK 信号通路蛋白表达, 可以调节生殖激素紊乱和胰岛素抵抗状态[34] [35]。Zhang Q 等[36]发现补肾类方剂通过下调 PCOS 大鼠 p38 MAPK 的表达, 激活胰岛素信号通路, 下调 INS 水平。cAMP 大量存在于 PCOS 女性卵巢颗粒细胞中[37], cAMP-蛋白激酶 A(PKA) 信号通路的激活是子宫蜕膜化的先决条件[38], 与 PCOS 不孕症关系密切。马堃团队发现[39], 补肾法通过激活 cAMP-PKA 信号通路治疗排卵障碍性不孕, 能够上调 E₂, 下调 LH、FSH、PRL。CHOP 是内质网应激的标志性蛋白, 参与 PCOS 的发病。Xue 等[33]发现补肾类药物可以通过降低 CHOP, 下调血清 T 水平。

本研究为临床工作提供了以下指导意义: ① 补肾活血类中药对于 PCOS 排卵障碍性不孕患者具有显著的治疗效果和良好的安全性, 可在临床推广使用; ② 补肾活血类中药能从多方面改善 PCOS 排卵障碍性不孕的临床症状, 包括增加妊娠概率, 同时调节血清 E₂、LH、T 等生殖激素水平, 下调胰岛素抵抗指标 INS 等; ③ 对于 PCOS 排卵障碍性不孕患者, 补肾活血类中药的使用方法和剂量应根据具体情况进行个体化调整, 以达到最佳效果, 建议选用补肾活血方, 药物组成: 菟丝子、桑寄生、川续断、枸杞子、女贞子、鸡血藤、泽兰、蒲黄、当归、川牛膝、益母草、赤芍、丹参。连续使用 3~6 个月经周期, 以确保妊娠率的提高。

本研究的局限性: ① 尽管检索文献为中文或英文, 且地区不限, 但纳入文献均为中文, 样本量小且单中心完成; ② 纳入文献质量偏低, 大多在随机序列生成、分配隐藏、受试者和研究者的盲法实施、结果评估的盲法实施等方面存在报告不充分的问题; ③ 纳入文献对基线信息报道不充分, 各研究间中药干预的用药、剂量、疗程存在一定差异, 导致结局指标的异质性较高, 可能会影响结论的准确性和稳定性; ④ 仅 2 篇 RCTs 报告了不良反应, 且缺乏后期随访, 补肾活血类中药的安全性可能需要进一步的研究和论证。

综上所述, 补肾活血类中药可以提高 PCOS 排卵障碍性不孕患者妊娠率, 上调血清 E₂, 下调血清 LH、T、INS、PRL, 改善患者内分泌紊乱情况。但纳入文献质量受限, 研究结论仍需大样本、多中心、双盲的高质量 RCTs 提供证据支持。未来进行类似研究, 应制定科学严谨的临床研究方案, 在试验过程中按照方案正确执行盲法、随机化序列产生、数据处理等步骤, 以提高结论的可靠性。

参考文献

- [1] 尹婧雯, 杨纳, 于多, 等. 多囊卵巢综合征评估和管理国际循证指南推荐建议(2023年版) [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(11): 1099-1113.
- [2] Neven, A., Laven, J., Teede, H. and Boyle, J. (2018) A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Seminars in Reproductive Medicine*, **36**, 5-12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668085>
- [3] Li, R., Zhang, Q., Yang, D., Li, S., Lu, S., Wu, X., et al. (2013) Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Women in China: A Large Community-Based Study. *Human Reproduction*, **28**, 2562-2569. <https://doi.org/10.1093/humrep/det262>
- [4] Farland, L.V., Stern, J.E., Liu, C., Cabral, H.J., Coddington, C.C., Diop, H., et al. (2022) Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Registry Linkage Study from Massachusetts. *Human Reproduction*, **37**, 2690-2699. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac210>

- [5] 多囊卵巢综合征诊治路径专家共识编写组. 多囊卵巢综合征诊治路径专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(4): 337-345.
- [6] Arya, S., Hansen, K.R., Peck, J.D. and Wild, R.A. (2021) Metabolic Syndrome in Obesity: Treatment Success and Adverse Pregnancy Outcomes with Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **225**, 280.e1-280.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.048>
- [7] 李涵, 刘慧萍, 肖贾丽珏, 等. 尤昭玲运用时空观和调泡六法调理多囊卵巢综合征不孕的经验[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 203-205.
- [8] 戴婷婷, 张珏. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(10): 1656-1657.
- [9] 张雪美, 田艳. 多囊卵巢综合征造成排卵障碍性不孕应用补肾活血中药治疗的临床分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(3): 124-125.
- [10] 王子凤. 补肾活血方治疗多囊卵巢综合征致排卵障碍性不孕的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(33): 138-139+142.
- [11] 局艳梅, 刘焕英, 谢灵彦, 等. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的作用分析[J]. 母婴世界, 2020(35): 32.
- [12] 徐晓庆, 徐侠, 秦文敏. 中药补肾活血方治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(66): 62, 67.
- [13] 姚艳君. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床效果观察[J]. 智慧健康, 2020, 6(2): 193-194.
- [14] 陈卫华. 补肾促排卵汤在多囊卵巢综合征排卵功能障碍性不孕症患者治疗中的应用效果分析[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(17): 2779-2780.
- [15] 靳庆丰, 靳紫薇. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕患者的临床疗效[J]. 中国现代医生, 2019, 57(6): 116-119.
- [16] 杨蕾. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(2): 165+172.
- [17] 李荷英. 补肾促排方治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 当代医学, 2018, 24(34): 86-88.
- [18] 任秀朋, 穆文涛, 王叶婷, 等. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕 30 例临床观察[J]. 中国药业, 2018, 27(17): 75-77.
- [19] 贺亚蕾, 郭勇义, 吴芳. 补肾活血促卵方治疗多囊卵巢综合征所致排卵障碍性不孕患者的临床效果[J]. 中国民康医学, 2018, 30(15): 87-89.
- [20] 刘志爽. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(6): 247-248.
- [21] 方庆霞, 邹萍, 李坤寅. 补肾促排方治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕 56 例临床研究[J]. 中医杂志, 2016, 57(11): 942-945.
- [22] 周娟. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 四川中医, 2016, 34(10): 88-90.
- [23] 金炫廷, 马堃, 单婧. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 140-143.
- [24] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会, 张明敏. 多囊卵巢综合征中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(1): 5-18.
- [25] 王宇, 刘学奎, 谢梁震, 等. 多囊卵巢综合征不同中医证型不孕症患者基线特征分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4318-4324.
- [26] 徐丽芳, 李鹏. 补肾活血中药干预多囊卵巢综合征致不孕症的 Meta 分析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(17): 145-148.
- [27] 原博超, 马堃, 张辰晖, 等. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致不孕症的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(6): 1080-1086.
- [28] 梁洁莎, 骆赞韵, 黎小斌, 等. 补肾活血法对多囊卵巢综合征致不孕的 Meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(3): 219-225.
- [29] 陈静, 梁潇, 管凤丽, 等. 补肾调经法治疗多囊卵巢综合征不孕症有效性与安全性的系统评价[J]. 中草药, 2021, 52(10): 3037-3050.

- [30] Guo, X., Yi, H., Li, T.C., Wang, Y., Wang, H. and Chen, X. (2021) Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules*, **11**, Article No. 253. <https://doi.org/10.3390/biom11020253>
- [31] 严莉, 郭珮, 周航, 等. 基于 Ang/Tie-2 信号通路研究补肾活血方导法调控大鼠种植窗期子宫组织血管生成的助孕机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(6): 1862-1870.
- [32] Di Emidio, G., Tatone, C., Barbato, V., Genovese, V., Placidi, M., Talevi, R., *et al.* (2022) Protective Effects of a SIRT1 Inhibitor on Primordial Follicle Activation and Growth Induced by Cyclophosphamide: Insights from a Bovine *in Vitro* Folliculogenesis System. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **39**, 933-943. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02437-9>
- [33] Pan, X., Liu, Y., Liu, L., Pang, B., Sun, Z., Guan, S., *et al.* (2022) Bushen Jieyu Tiaochong Formula Reduces Apoptosis of Granulosa Cells via the PERK-ATF4-CHOP Signaling Pathway in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome with Chronic Stress. *Journal of Ethnopharmacology*, **292**, Article ID: 114923. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114923>
- [34] Vilariño-García, T., Guadix, P., Dorado-Silva, M., Sánchez-Martín, P., Pérez-Pérez, A. and Sánchez-Margalet, V. (2022) Decreased Expression of Sam68 Is Associated with Insulin Resistance in Granulosa Cells from PCOS Patients. *Cells*, **11**, Article No. 2821. <https://doi.org/10.3390/cells11182821>
- [35] Jin, J., Ma, Y., Tong, X., Yang, W., Dai, Y., Pan, Y., *et al.* (2020) Metformin Inhibits Testosterone-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Ovarian Granulosa Cells via Inactivation of p38 MAPK. *Human Reproduction*, **35**, 1145-1158. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa077>
- [36] Zhang, Q., Ren, J., Wang, F., Li, M., Pan, M., Zhang, H., *et al.* (2023) Chinese Herbal Medicine Alleviates the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome by Improving Oxidative Stress and Glucose Metabolism via Mitochondrial Sirtuin 3 Signaling. *Phytomedicine*, **109**, Article ID: 154556. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154556>
- [37] Huang, J., Duan, C., Jin, S., Sheng, C., Wang, Y., Yue, Z., *et al.* (2022) HB-EGF Induces Mitochondrial Dysfunction via Estrogen Hypersecretion in Granulosa Cells Dependent on cAMP-PKA-JNK/ERK-Ca²⁺-FOXO1 Pathway. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 2047-2059. <https://doi.org/10.7150/ijbs.69343>
- [38] Yu, H., Zheng, L., Yang, Z., Wang, Y., Huang, J., Liu, S., *et al.* (2020) Bmp2 Regulates Serpinb6b Expression via cAMP/PKA/Wnt4 Pathway during Uterine Decidualization. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 7023-7033. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15372>
- [39] 马堃, 刘晓倩, 李佳妮. 补肾促卵冲剂治疗高泌乳素导致排卵障碍性不孕调节性激素相关机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(8): 1996-2005.