

妇科千金片(胶囊)联合克林霉素治疗盆腔炎疗效与安全性的系统评价^Δ

王卓媛^{1*}, 白换换¹, 苟小军², 赵艳², 吴嫣^{2#} (1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 上海市宝山区中西医结合医院妇产科, 上海 201999)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0718-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.018

摘要 目的:系统评价妇科千金片(胶囊)联合克林霉素治疗盆腔炎的临床疗效与安全性。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库和PubMed等数据库中从建库至2020年11月发表的中英文文献,筛选妇科千金片(胶囊)联合克林霉素治疗盆腔炎的随机对照试验文献[研究组患者使用妇科千金片(胶囊)与克林霉素联合治疗,对照组患者单独使用克林霉素治疗],根据纳入与排除标准纳入研究文献,提取资料并进行发表风险偏倚评价后,采用RevMan 5.3软件对纳入的文献进行荟萃分析(Meta分析)。结果:纳入12篇文献,共1426例患者,其中研究组患者715例,对照组患者711例;7篇文献提及不良反应。Meta分析结果显示,研究组患者的有效率($OR=3.31, 95\%CI=2.38\sim4.59, Z=7.15, P<0.000\ 01$)、不良反应发生率($OR=0.43, 95\%CI=0.25\sim0.74, Z=3.04, P=0.002$)、下腹疼痛改善情况($MD=-0.73, 95\%CI=-0.84\sim-0.62, Z=12.80, P<0.000\ 01$)和白带量改善情况($MD=-0.80, 95\%CI=-0.98\sim-0.61, Z=8.38, P<0.000\ 01$)均明显优于对照组,上述差异均有统计学意义。结论:妇科千金片联合克林霉素治疗盆腔炎具有较好的有效率和较高的安全性。

关键词 妇科千金片; 克林霉素; 盆腔炎; Meta分析

Systematic Review on Efficacy and Safety of Fuke Qianjin Tablets (Capsule) Combined with Clindamycin in the Treatment of Pelvic Inflammatory^Δ

WANG Zhuoyuan¹, BAI Huanhuan¹, GOU Xiaojun², ZHAO Yan², WU Yan² (1. School of Pharmacy, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Baoshan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the clinical efficacy and safety of Fuke Qianjin tablets (capsule) combined with clindamycin in the treatment of pelvic inflammatory. METHODS: Randomized controlled trials in Chinese and English on Fuke Qianjin tablets (capsule) combined with clindamycin in the treatment of pelvic inflammatory [the research group was given Fuke Qianjin tablets (capsule) combined with clindamycin, while the control group was given clindamycin alone] were retrieved from CNKI, Wanfang database VIP database and PubMed from base-building to Nov. 2020, after the literature screening according to the inclusion and exclusion criteria, the data was extracted and evaluated or publication risk bias, and the RevMan 5.3 was adopted to conduct a Meta-analysis on the included literature. RESULTS: Totally 12 studies were involved, including 1426 patients, of which 715 patients were in the research group and 711 patients were in the control group; 7 studies had mentioned adverse drug reactions. Results of Meta-analysis indicated that the effective rate ($OR=3.31, 95\%CI=2.38\sim4.59, Z=7.15, P<0.000\ 01$), incidence of adverse drug reactions ($OR=0.43, 95\%CI=0.25\sim0.74, Z=3.04, P=0.002$), improvement of hypogastralgia ($MD=-0.73, 95\%CI=-0.84\sim-0.62, Z=12.80, P<0.000\ 01$) and improvement of leucorrhea amount ($MD=-0.80, 95\%CI=-0.98\sim-0.61, Z=8.38, P<0.000\ 01$) of research group were significantly better than those of the control group, with statistically significant differences. CONCLUSIONS: The combination of Fuke Qianjin tablets (capsule) and clindamycin has good effectiveness and high safety in the treatment of pelvic inflammatory.

KEYWORDS Fuke Qianjin tablets; Clindamycin; Pelvic inflammatory; Meta-analysis

Δ 基金项目:上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(2018年—2020年)项目[No. ZY(2018-2020)-ZYBZ-22]

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:949920078@qq.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:中医妇科临床。E-mail:wuyanivyang@163.com

盆腔炎(pelvic inflammatory disease,PID)为女性内生殖器及其周围的结缔组织和盆腔腹膜发生的炎症,该病属于上生殖道感染,包括子宫内膜炎、输卵管炎、输卵管-卵巢脓肿、盆腔结缔组织炎症及盆腔腹膜炎。急性PID的症状和体征复杂,通常较难诊断。症状轻微的PID,不易被发现,若延误诊治可能会转成慢性PID并导致上生殖道感染后遗症(输卵管因素不育和异位妊娠)^[1]。PID的发病机制尚未被完全阐明,有些具有轻度或者非特异性症状(如阴道异常出血、性生活困难和阴道排液)的病例可能因未能识别而漏诊^[2]。PID的反复发作可能会引发自身防御机制的破坏,造成不孕,且10%~15%的女性会出现PID的反复发作。目前,西医认为,引起PID的病原体主要为淋病奈瑟菌和沙眼衣原体2种^[3]。临床研究结果证实,治疗PID主要以静脉注射和口服抗菌药物为主,疗效明显^[4]。西医治疗PID多以抗菌、抗炎为主要手段,能够缓解短期的急性症状,但其具有诸多弊端,如无法彻底根治、毒副作用较大、患者易产生耐药性^[5]。中医认为,PID发病的主要外因是湿热、毒邪,主要内因是阴阳失调、正气不足^[6]。中医内治法(辨证论治、古方今用、自拟方以及中成药等)治疗PID的疗效确切,毒副作用较小^[7]。本研究旨在系统评价妇科千金片(胶囊)联合克林霉素治疗PID的临床疗效,为PID的临床辅助治疗提供一定的证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:已发表的妇科千金片(胶囊)联合克林霉素治疗PID的临床随机对照试验,纳入文献的语言不限。

1.1.2 研究对象:符合《中华妇产科学》《中医妇科学》和《中药新药临床研究指导原则》等中PID诊断标准的患者。

1.1.3 干预措施:研究组患者使用妇科千金片(胶囊)与克林霉素联合治疗,对照组患者单纯使用克林霉素治疗。

1.1.4 结局指标:结局指标包括临床治疗有效率、不良反应发生率、下腹疼痛改善情况和白带量改善情况。

1.1.5 排除标准:(1)非随机对照研究;(2)实验模型以动物作为研究对象;(3)研究组干预措施非妇科千金片(胶囊)和克林霉素,对照组干预措施非克林霉素;(4)个案报道;(5)二次发表的文献或原始数据不全的文献。符合以上任意一条者均予以排除。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed以及the Cochrane Library等数据库,检索时限为从建库至今。中文全文检索词包括“妇科千金胶囊”“妇科千金片”“克林霉素”和“盆腔炎”;英文全文检索词包括“FukeQianjin”“Clindamycin”和“pelvic inflammatory disease”。

1.3 文献筛选与资料提取

将已检索到的全部文献的题目录入Endnote软件,排除重复文献;通过阅读题目和摘要,初步排除不达标的文献;下载剩余文献,通过阅读全文,纳入符合标准的文献。提取所纳入文献的一般资料进行整理。

1.4 方法学质量评价

使用Cochrane协作网提供的偏倚风险评价工具进行文献质量评价,包括以下条目:(1)随机分配方案的产生;(2)对患

者和医师是不是实施盲法;(3)结果评价是不是实施盲法;(4)是不是隐藏分配方案;(5)是不是选择性报道的研究结果;(6)结果数据完整与否;(7)是不是存在其他偏倚。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale,NOS),从病例选择、可比性、结局事件评估及随访完整性等方面对纳入文献进行质量评价,评分 ≥ 6 分认为文献质量较好,纳入分析,评分 ≥ 7 分为高质量文献。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行荟萃分析(Meta分析)。连续性变量数据采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)及其95%置信区间(CI)进行描述,二分类变量采用相对优势比(OR)及其95%CI表示的效应量大小进行描述。采用 I^2 进行异质性分析,若 $I^2 < 50\%$,则认为异质性可忽略,使用固定效应模型;若 $I^2 > 50\%$,则认为存在不可忽略的异质性,使用随机效应模型,并进行敏感性分析。采用漏斗图来判断发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

在各数据库中检索,共得到291篇文献;删除重复文献89篇;对剩余文献的题目及摘要进行阅读,剔除64篇;对全文进行详细阅读,剔除不合标准的文献126篇,最终纳入12篇文献,见图1。

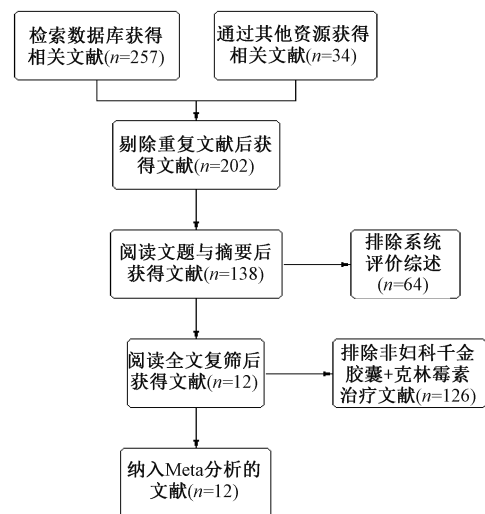


图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Process and results of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的12篇文献^[8-19]均为国内的研究,患者共1426例。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入文献的质量评价

纳入的12个研究^[8-19]中,有1个研究^[15]提及抽签法分组;有10个研究^[8-14,16-17,19-20]提及随机分组,但未明确提及随机方法;有1个研究^[18]未提及分组方法;有1个研究^[11]未对受试者及研究人员施盲,其余研究分配隐藏均不清楚;所有研究均未提及盲法;所有研究均无失访情况,见表2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 有效率:12篇文献^[8-19]提及临床治疗有效率,涉及研究组

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of involved studies

文献	年龄/岁		病程		病例数		干预措施		疗程/ d	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
余丽琴 (2014 年) ^[8]	24~46	23~47	0.5~5.3 年	0.6~4.9 年	67	67	口服妇科千金片+克林霉素磷酸酯片	口服克林霉素磷酸酯片	16	①②
冀丽花等 (2020 年) ^[9]	24~36	23~35	2 个月至 6 年	4 个月至 5 年	32	32	口服妇科千金胶囊+盐酸克林霉素胶囊	口服盐酸克林霉素胶囊	20	①②③⑤⑧⑨
张润利 (2012 年) ^[10]	23~55		6 个月至 8 年		150	150	口服妇科千金片+克林霉素磷酸酯片	口服克林霉素磷酸酯片	51	①
房敏 (2019 年) ^[11]	23~55	22~54	6 个月至 4 年	4 个月至 4 年	20	20	口服妇科千金片+盐酸克林霉素胶囊	口服盐酸克林霉素胶囊	20	①②③⑤⑧⑨
方军英等 (2010 年) ^[12]	25~48	23~47	0.5~5.1 年	0.6~4.8 年	63	63	口服妇科千金片+克林霉素磷酸酯片	口服克林霉素磷酸酯片	15	①②
李梅英 (2016 年) ^[13]	28~37	29~37	6~13 个月	6~12 个月	50	50	口服妇科千金片+克林霉素磷酸酯注射液	口服克林霉素磷酸酯注射液	14	①
杨雪霞 (2012 年) ^[14]	21~50		1~7 年		53	50	口服妇科千金片+克林霉素磷酸酯片	口服克林霉素磷酸酯片	15	①②
王玉荣 (2020 年) ^[15]	35~57	35~58	1~6 年	1~5 年	28	28	口服妇科千金片+盐酸克林霉素胶囊	口服盐酸克林霉素胶囊	45	①③④⑥⑦
符萍 (2013 年) ^[16]	28~50	27~50	2 个月至 5 年	2 个月至 5 年	62	62	口服妇科千金片,克林霉素磷酸酯注射液	给予克林霉素磷酸酯注射液	14	①
裴丽玉 (2011 年) ^[17]	22~46		2 个月至 4 年		83	83	口服妇科千金胶囊,盐酸克林霉素注射液	给予盐酸克林霉素注射液	7	①
邓玲玲 (2017 年) ^[18]	21~52	20~51	5 个月至 5 年	6 个月至 5 年	81	81	给予盐酸克林霉素胶囊,妇科千金片	给予克林霉素磷酸酯片	42	①②③④⑤⑥⑦
陈玉波 (2019 年) ^[19]	25~52		—		26	25	口服妇科千金片,克林霉素磷酸酯片	给予克林霉素磷酸酯片	42	①

注:①有效率;②不良反应;③下腹疼痛;④下腹坠胀;⑤白带量;⑥白带性状;⑦神疲乏力;⑧月经不净;⑨腰骶疼痛;“—”表示无相关数据

Note:①effective rate; ②adverse drug reactions; ③hypogastralgia; ④lower abdominal swelling; ⑤leucorhea amount; ⑥leucorhea characteristics; ⑦fatigue and exhausted; ⑧irregular menstruation; ⑨lumbosacral pain; “—” means no relevant data

表 2 纳入文献的质量评价

Tab 2 Quality evaluation on involved studies

文献	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
余丽琴 (2014 年) ^[8]	随机二字	不清楚	不清楚	完整	否	有
冀丽花等 (2020 年) ^[9]	随机二字	不清楚	不清楚	完整	否	有
张润利 (2012 年) ^[10]	随机二字	不清楚	不清楚	完整	否	有
房敏 (2019 年) ^[11]	随机二字	未施盲	不清楚	完整	否	有
方军英等 (2010 年) ^[12]	随机二字	不清楚	不清楚	完整	否	有
李梅英 (2016 年) ^[13]	随机二字	不清楚	不清楚	完整	否	有
杨雪霞 (2012 年) ^[14]	随机二字	不清楚	不清楚	完整	否	有
王玉荣 (2020 年) ^[15]	抽签法	不清楚	不清楚	完整	否	有
符萍 (2013 年) ^[16]	随机二字	不清楚	不清楚	完整	否	有
裴丽玉 (2011 年) ^[17]	随机二字	不清楚	不清楚	完整	否	有
邓玲玲 (2017 年) ^[18]	未提及	不清楚	不清楚	完整	否	有
陈玉波 (2019 年) ^[19]	随机二字	不清楚	不清楚	完整	否	有

患者 715 例,对照组患者 711 例。各研究间不存在异质性 ($I^2 = 0\% < 50\%$, $P = 0.72$),使用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研

究组患者的治疗有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义 ($OR = 3.31$, $95\%CI = 2.38 \sim 4.59$, $Z = 7.15$, $P < 0.00001$),见图 2。

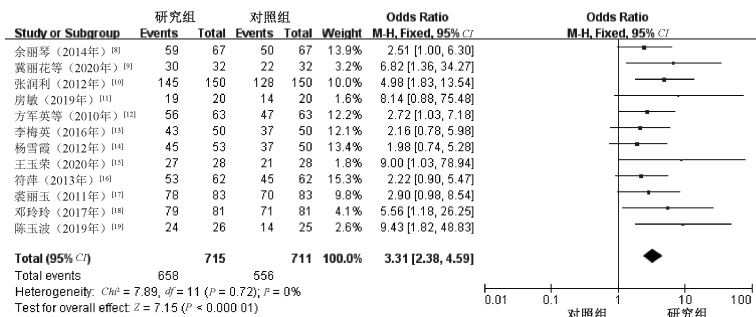


图 2 两组患者治疗有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of comparison of effective rate between two groups

2.4.2 不良反应发生率:6 篇文献^[8-9,12,14,18-19]提及不良反应,涉及研究组患者 322 例,对照组患者 318 例。各研究间存在异质性 ($I^2 = 40\% < 50\%$, $P = 0.14$),但异质性较低,使用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的不良反应发生率明显低于对照组,差异具有统计学意义 ($OR = 0.43$, $95\%CI = 0.25 \sim 0.74$, $Z = 3.04$, $P = 0.002$),见图 3。

2.4.3 下腹疼痛改善情况:4 篇文献^[9,11,15,18]提及下腹疼痛改善情况,涉及研究组患者 161 例,对照组患者 161 例。各研究间存在的异质性较高 ($I^2 = 98\% > 50\%$, $P < 0.00001$),故选择随

机效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者下腹疼痛改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义 ($MD = -0.73$, $95\%CI = -0.84 \sim -0.62$, $Z = 12.80$, $P < 0.00001$),见图 4。

2.4.4 白带量改善情况:3 篇文献^[9,11,18]提及白带量改善情况,涉及研究组患者 133 例,对照组患者 133 例。各研究间存在的异质性较高 ($I^2 = 95\% > 50\%$, $P < 0.00001$),故选择随机效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者白带量改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义 ($MD = -0.80$, $95\%CI = -0.98 \sim -0.61$, $Z = 8.38$, $P < 0.00001$),见图 5。

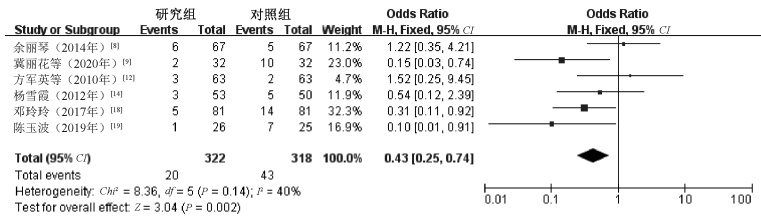


图3 两组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of incidence of adverse drug reactions between two groups

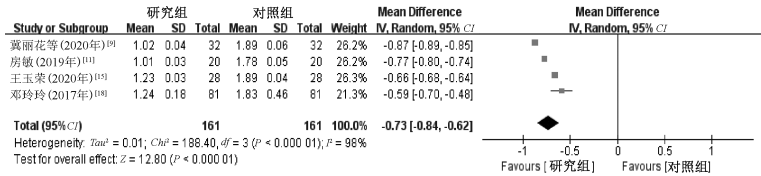


图4 两组患者下腹疼痛改善情况比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of improvement of hypogastralgia between two groups

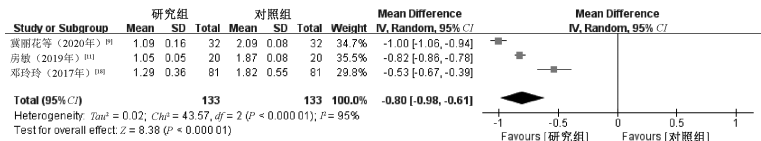


图5 两组患者白带量改善情况比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of improvement of leucorrhea amount between two groups

2.4.5 发表偏倚评估:对妇科千金片联合克林霉素对比克林霉素治疗 PID 的有效率结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚检验,结果显示,漏斗图不对称,可能存在发表偏倚,见图6。

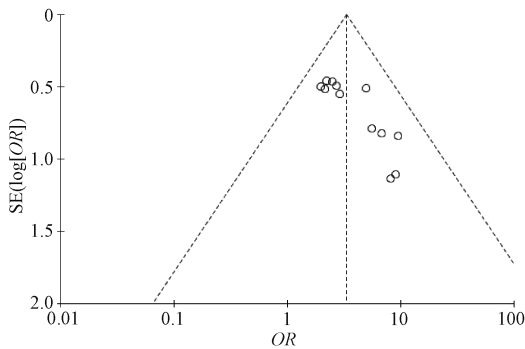


图6 有效率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel chart of effective rate

3 讨论

近年来,PID 对女性的身心健康和生活产生了巨大的影响,其发病率逐渐升高。炎症反应是慢性 PID 的重要病理特征,主要表现为局部盆腔组织纤维化,局部盆腔组织硬化和粘连,炎症细胞大量浸润并合成,分泌大量炎症介质,C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 均为慢性 PID 具有重要诊断意义的炎症因子^[20]。从西医角度看,克林霉素可有效改善 PID 患者的临床症状、血液流变学、白细胞介素 18 及 C 反应蛋白水平^[21]。克林霉素为林可霉素的半合成衍生物,作用机制为抑制细菌蛋白合成,除对厌氧菌具有广谱高效的抗菌活性

外,对革兰阳性需氧菌的疗效也较好^[22];但常由于急性期不规则的用药或疗程不足,或是由于患者产生耐药性等使病情反复发作,产生过敏反应,而 PID 的反复发作会对女性的生活质量造成巨大的影响。从中医角度看,PID 的病机为气血失和、经络受阻,临床治疗中以活血化瘀、行气止痛的方法进行治疗。妇科千金片(胶囊)由千斤拔、金樱根、穿心莲、功劳木、单面针、当归、鸡血藤和党参组成,具有清热凉血、益气化瘀的功效。千斤拔、穿心莲具有清热解毒的功效,可以起到消炎的作用;金樱根固精涩肠;鸡血藤舒筋活血;当归、党参具有活血养血、益气健脾的功效。妇科千金片(胶囊)的临床疗效显著,应用广泛。现代药理试验结果表明,妇科千金片(胶囊)有一定的抑菌效果,针对大肠杆菌、白色链球菌、乙型溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌效果显著,与克林霉素联合应用的抑菌效果显著^[23]。克林霉素针对细菌所引发的炎症起到很好的抑制作用,妇科千金片(胶囊)不仅对 PID 湿热瘀滞互结的基本病机起作用,还能够对服用克林霉素产生的耐药性有很大程度的改善,二者协同作用,效果显著。

本研究纳入的文献共 12 篇,合计 1 426 例女性 PID 患者,其中,研究组患者 715 例,对照组患者 711 例。本次 Meta 分析结果显示,妇科千金片联合克林霉素治疗 PID 的综合疗效、下腹疼痛改善情况和白带量改善情况皆优于单纯使用克林霉素,不良反应发生率更低,因此有较高的安全性。

本研究系统评价了妇科千金片联合克林霉素治疗 PID 的临床疗效以及安全性,但也有一系列的不足之处。目前,妇科千金胶囊主要应用于我国,在国外其他地区的研究数据尚不明

(下转第 729 页)