

补肾疏肝类中药治疗排卵障碍性不孕的系统评价^Δ

杨易^{1*}, 隋娟², 任梦雪², 毕红², 陈瑞雪^{2#} (1. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院妇科, 北京 100053)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1105-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.016



摘要 目的:基于循证研究的方法,对补肾疏肝类中药治疗排卵障碍性不孕的有效性进行系统评价。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库、the Cochrane Library、PubMed、Embase 和 Web of Science 等 8 个数据库,检索时间为建库至 2022 年 4 月 19 日,选取补肾疏肝类中药治疗排卵障碍性不孕的临床随机对照试验。根据纳入标准和排除标准对文献进行筛选,采用“偏移风险评估工具”进行质量评价。运用 RevMan 5.3 软件对结局指标进行 Meta 分析。结果:最终纳入研究 14 项,患者共 1 249 例。Meta 分析结果显示,与单纯使用枸橼酸氯米芬比较,补肾疏肝类中药联合枸橼酸氯米芬治疗排卵障碍性不孕患者,在提高妊娠率($RR=1.96, 95\%CI=1.67\sim 2.29, P<0.000\ 01$)、排卵率($RR=1.39, 95\%CI=1.25\sim 1.55, P<0.000\ 01$)和有效率($RR=1.31, 95\%CI=1.21\sim 1.42, P<0.000\ 01$),增加优势卵泡直径($MD=2.45, 95\%CI=1.56\sim 3.33, P<0.000\ 01$)方面有优势,差异均有统计学意义。结论:临床使用补肾疏肝类中药治疗排卵障碍性不孕可以取得较好疗效。

关键词 排卵障碍性不孕; 补肾疏肝类中药; Meta 分析; 系统评价

Systematic Review of Bushen Shugan Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Ovulation Disorder Infertility^Δ

YANG Yi¹, SUI Juan², REN Mengxue², BI Hong², CHEN Ruixue² (1. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Gynecology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy of Bushen Shugan traditional Chinese medicine in the treatment of ovulation disorder infertility based on methods of evidence-based research. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, CBM, VIP, the Cochrane Library, PubMed, Embase and Web of Science were retrieved to extract clinical randomized controlled trial of Bushen Shugan traditional Chinese medicine in the treatment of ovulation disorder infertility. The retrieval time was from the establishment of the database to Apr. 19th, 2022. Literature was screened according to inclusion criteria and exclusion criteria, and the “bias risk assessment tool” was used for quality evaluation. Meta-analysis of outcome was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** Totally 14 RCT studies were enrolled, including 1 249 patients. Meta-analysis showed that compared with clomifene citrate alone, the combination of Bushen Shugan traditional Chinese medicine with clomifene citrate in the treatment of patients with ovulation disorder infertility increased the pregnancy rate ($RR=1.96, 95\%CI=1.67\sim 2.29, P<0.000\ 01$), ovulation rate ($RR=1.39, 95\%CI=1.25\sim 1.55, P<0.000\ 01$) and effective rate ($RR=1.31, 95\%CI=1.21\sim 1.42, P<0.000\ 01$), and improved the dominant follicle diameter ($MD=2.45, 95\%CI=1.56\sim 3.33, P<0.000\ 01$), the differences were statistically significant. **CONCLUSIONS:** Clinical application of Bushen Shugan traditional Chinese medicine in the treatment of patients with ovulation disorder infertility can obtain better curative effect.

KEYWORDS Ovulation disorder infertility; Bushen Shugan traditional Chinese medicine; Meta-analysis; Systematic review

不孕症是继恶性肿瘤和心脑血管疾病外的女性第三大疾病,不孕症在我国的发病率为 7%~10%,且呈逐渐升高的趋势^[1-2]。排卵障碍性不孕是由于女性不能正常排卵导致的不

孕,涉及神经系统调节异常、内分泌紊乱、卵巢病变等多种因素,占女性不孕病因的 25%~35%。随着女性社会生活和工作压力的增大,肝郁和肾虚成为排卵障碍性不孕的主要病机之一^[3]。这类患者群体对中医治疗的诉求应引起重视。本研究旨在分析和评价补肾疏肝类中药用于排卵障碍性不孕患者的有效性,以期临床用药提供可靠的依据和方向。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 纳入标准。①研究对象:西医诊断为排卵障碍性不孕

Δ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82274574);中央本级重大增减支项目(No. 2060302);中国中医科学院科技创新工程项目(No. CI2021A02407)

* 硕士研究生。研究方向:复发性流产、不孕症等妇科疾病的中医药临床与研究。E-mail: m13819307638@163.com

通信作者:主任医师,博士生导师。研究方向:复发性流产、不孕症等妇科疾病的中医药临床与研究。E-mail: crx1602@163.com

症,同时中医证候为肝郁肾虚型;②干预方式:观察组采用补肾疏肝类中药联合西药枸橼酸氯米芬(克罗米芬、氯米芬)治疗,对照组仅用枸橼酸氯米芬促排卵;③研究类型:临床随机对照试验(RCT);④评价指标:主要结局指标为排卵率和妊娠率,次要结局指标为有效率、优势卵泡直径。(2)排除标准:重复文献;数据存在问题的文献;研究内容不符、中医证型不符以及研究设计不符;观察组干预措施为单纯中药,以及结合针刺等其他中医治疗方式;动物实验、综述等文献。

1.2 检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)、the Cochrane Library、PubMed、Embase和Web of Science(WOS)等8个数据库。中文数据库检索词为“排卵障碍性不孕”“中医药”“补肾疏肝”和“随机对照试验”。英文数据库检索词为“infertility”“bushenshugan”“traditional Chinese medicine”和“randomized controlled trial”,中英文扩展。检索日期:建库至2022年4月19日。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者分别独立阅读文献,根据纳入、排除标准进行筛选,提取相关信息。筛选结束后相互核对意见,如有分歧则进行讨论解决,最终决定是否纳入。

1.4 纳入文献的质量评价

由2名研究者独立根据Cochrane手册RCT偏倚风险评价表的6项标准,对纳入研究的质量采用“低风险”“高风险”或“未知风险”进行评价。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量用相对风险(RR)表示,连续性变量用平均差(MD)表示,计算95%CI。 $I^2 \leq 50\%$,用固定效应模型进行分析; $I^2 > 50\%$,表明异质性较大,用随机效应模型进行分析。对纳入文献数量>10篇的研究结局指标用漏斗图分析发表偏倚^[4]。

2 结果

2.1 文献筛选结果

通过数据库和其他渠道共检索出文献1766篇,去重后得

到1110篇,初筛后得到972篇;通过阅读摘要后排除结合其他中医疗法的文献226篇,中医证型不符的文献189篇,研究内容和方法不符的文献531篇,得到26篇文献;通过阅读全文,发现共14篇文献^[5-18]符合纳入标准,见图1。

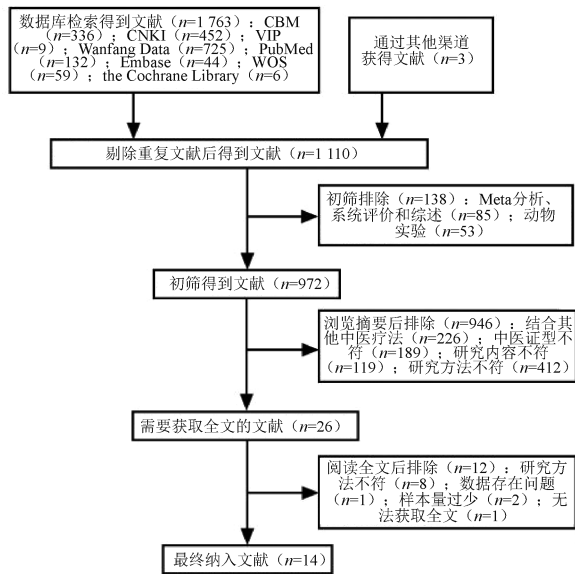


图1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的相关资料

纳入文献的相关资料见表1—3。

2.3 文献的质量评价

在随机方法方面,所有纳入的研究均为RCT研究,其中5项研究^[5,12,16-18]使用随机数字表法,其他9项研究^[6-11,13-15]未提及随机方法,因此判定为“未知风险”;在盲法评估中,有10项研究^[5,7-10,12,15-18]明确提出为双盲研究;纳入研究的数据和报告完整性良好,无其他偏倚来源。纳入文献的偏倚风险评估见图2—3。

2.4 疗效及安全性的Meta分析

2.4.1 妊娠率:12项研究^[5-11,13-14,16-18]报告了妊娠率,其中观

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	病例数(观察组/对照组)	年龄/ $(\bar{x} \pm s, \text{岁})$		病程/ $(\bar{x} \pm s, \text{范围})$		疗程	不良反应/例(观察组/对照组)
		观察组	对照组	观察组	对照组		
于文瀚等(2021年) ^[5]	40/40	30.28±1.61	29.86±1.57	(5.37±1.31)年	(5.27±1.24)年	2个月经周期	—
付晓君(2018年) ^[6]	39/38	28.72±4.10	28.95±4.46	(20.49±4.52)个月	(20.53±5.12)个月	12周	无
卢艺(2016年) ^[7]	38/37	29.87±5.00	29.59±5.08	(2.00±1.07)年	(1.84±0.99)年	3个月经周期	7/6
孙玉香等(2017年) ^[8]	60/60	30.52±4.17	30.08±6.52	(4.02±0.96)年	(3.52±1.26)年	3个月经周期	—
张晓金等(2008年) ^[9]	44/40	28.42±5.37	27.13±4.67	(5.1±2.5)年	(4.9±3.1)年	3个月经周期	—
张爱华等(2018年) ^[10]	46/43	34.70±1.66	33.80±1.30	(4.73±1.52)年	(4.67±1.32)年	2个月经周期	5/8
李健萍(2020年) ^[11]	41/41	29.30±2.90	29.60±3.10	(4.5±0.8)年	(4.3±0.7)年	3个月	—
李桂晓(2019年) ^[12]	52/52	29.82±2.54	30.05±2.63	(4.84±0.35)年	(5.02±0.51)年	3个月经周期	—
王针织等(2016年) ^[13]	31/31	27.94±4.46	28.26±4.02	(3.32±1.81)年	(3.58±2.16)年	6个月	0/1
田中环(2016年) ^[14]	30/30	29.77±4.50	28.60±4.77	1年1个月至7年3个月	1年1个月至6年8个月	2~4个月经周期	无
程桂芳(2017年) ^[15]	52/52	29.10±3.91	29.32±4.21	(2.21±0.49)年	(2.10±0.56)年	3个月经周期	—
董淑一等(2020年) ^[16]	78/78	28.74±2.67	28.56±3.56	(3.3±0.5)年	(3.2±0.4)年	3个月经周期	—
闫月琴(2019年) ^[17]	37/37	30.45±3.69	31.02±3.42	(5.45±2.20)年	(6.02±1.95)年	3个月经周期	—
陶海红(2020年) ^[18]	41/41	30.45±3.69	31.02±3.49	(6.02±1.47)年	(5.45±2.17)年	6个月	—

注:“—”表示文献中未报告。

Note:“—” indicates that it is not reported in the literature.

表 2 纳入文献中的药物组成

Tab 2 Drug composition of included literature

文献	药物组成			
	补肾药	疏肝药	其他	
于文瀚等 (2021 年) ^[5]	熟地黄、枸杞子和淫羊藿	柴胡、芍药和香附	川芎、甘草	
付晓君 (2018 年) ^[6]	熟地黄、菟丝子、桑寄生、续断和桑葚	柴胡、白芍和陈皮	当归、川芎、阿胶、木香和砂仁	
卢艺 (2016 年) ^[7]	熟地黄、枸杞子、山萸肉、菟丝子、杜仲、覆盆子、五味子、女贞子和旱莲草	柴胡、白芍和香附	当归、山药	
孙玉香等 (2017 年) ^[8]	菟丝子、枸杞子、金樱子、沙苑子和覆盆子	柴胡、白芍	当归、茯苓、炒白术、甘草、薄荷和生姜	
张晓金等 (2008 年) ^[9]	熟地黄、枸杞子、菟丝子、山茱萸、续断和淫羊藿	柴胡、白芍和枳壳	炙甘草	
张爱华等 (2018 年) ^[10]	熟地黄、枸杞子和淫羊藿	柴胡、芍药和香附	川芎、甘草	
李健萍 (2020 年) ^[11]	熟地黄、枸杞子、菟丝子、女贞子、山茱萸、巴戟天、淫羊藿和牛膝	柴胡、香附和枳壳	当归、山药、丹参、苍术和甘草	
李桂晓 (2019 年) ^[12]	益母草、菟丝子、女贞子、补骨脂、巴戟天、肉苁蓉和肉桂	柴胡、炒白芍、枳壳和川楝子	党参、延胡索、莪术、当归、甘草、桃仁和红花	
王针织等 (2016 年) ^[13]	熟地黄、菟丝子、山茱萸、杜仲和巴戟天	柴胡、白芍	当归、山药、茯苓和荆芥穗	
田中环 (2016 年) ^[14]	熟地黄、山茱萸、枸杞子、杜仲、巴戟天、淫羊藿和紫河车	柴胡、白芍、香附、川楝子和郁金	当归、山药	
程桂芳 (2017 年) ^[15]	菟丝子、女贞子、肉苁蓉、巴戟天和益母草	柴胡、炒白芍、枳壳和川楝子	当归、肉桂、延胡索和甘草	
董淑一等 (2020 年) ^[16]	熟地黄、枸杞子、牛膝、续断和补骨脂	香附	紫石英、鸡血藤、丹参、桃仁、红花、赤芍、炒白术、干姜、肉桂、泽泻和甘草	
闫月琴 (2019 年) ^[17]	熟地黄、桑寄生、菟丝子、山茱萸、杜仲、牛膝和肉苁蓉	白芍、香附	当归、丹参和甘草	
陶海红 (2020 年) ^[18]	熟地黄、桑寄生、菟丝子、山茱萸、杜仲、牛膝和肉苁蓉	白芍、香附	当归、丹参和甘草	

表 3 纳入文献中补肾疏肝类中药出现频次 (次)

Tab 3 Frequency of Bushen Shugan traditional Chinese medicine in included literature (times)

补肾药	出现频次	疏肝药	出现频次
熟地黄	11	柴胡	11
菟丝子	10	芍药	12 (其中白芍 8 次, 炒白芍 2 次, 芍药 2 次)
枸杞子	8	香附	8
山茱萸	7	枳壳	4
杜仲	5	川楝子	3
女贞子	4		

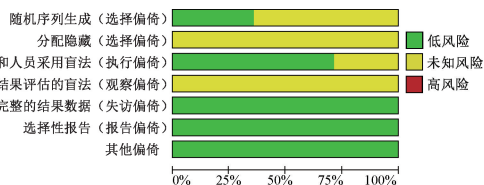


图 2 纳入文献的偏倚风险分布情况

Fig 2 Distribution of risk of bias of included literature

观察组患者 523 例, 对照组患者 510 例。纳入研究间异质性低 ($P=0.21, I^2=24%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明, 与对照组比较, 观察组患者的妊娠率更高, 差异有统计学意义 ($RR=1.96, 95%CI=1.67 \sim 2.29, P<0.00001$), 见图 4。对 12 篇文献绘制漏斗图, 呈不对称趋势, Egger 检验显示, $P<0.05$, 表明研究中可能存在发表偏倚, 见图 5。

2.4.2 排卵率: 5 项研究^[9-11,14,16] 报告了排卵率, 其中观察组患者 283 例, 对照组患者 273 例。纳入研究间异质性低 ($P=0.64, I^2=0%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明, 与对照组比较, 观察组患者的排卵率更高, 差异有统计学意义 ($RR=1.39, 95%CI=1.25 \sim 1.55, P<0.00001$), 见图 6。

2.4.3 有效率: 7 项研究^[6-8,12,14-15,18] 报告了有效率, 其中观察组患者 312 例, 对照组患者 308 例。纳入研究间异质性低 ($P=0.55, I^2=0%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明, 与对照组比较, 观察组患者的有效率更高, 差异有统计学意义 ($RR=1.31, 95%CI=1.21 \sim 1.42, P<0.00001$), 见图 7。

2.4.4 优势卵泡直径: 3 项研究^[6,12,15] 报告了优势卵泡直径, 其中观察组患者 143 例, 对照组患者 142 例。纳入研究间存在



图 3 纳入文献的偏倚风险具体情况
Fig 3 Specific risk of bias of included literature

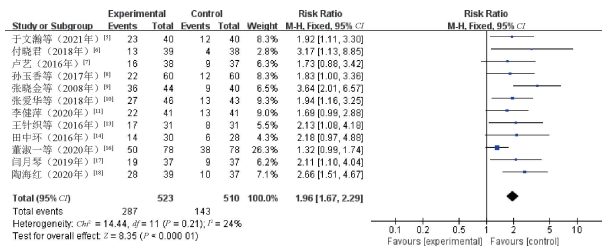


图 4 观察组患者与对照组患者妊娠率比较的 Meta 分析森林图
Fig 4 Meta-analysis of comparison of pregnancy rate between observation group and control group

异质性 ($P=0.55, I^2=0%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明, 治疗后, 与对照组比较, 观察组患者的优势卵泡直径

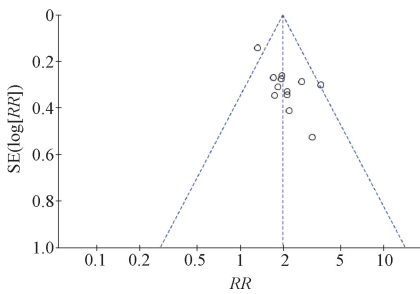


图5 妊娠率的漏斗图

Fig 5 Funnel plot analysis of pregnancy rate

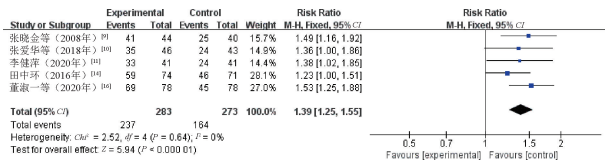


图6 观察组患者与对照组患者排卵率比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of ovulation rate between observation group and control group

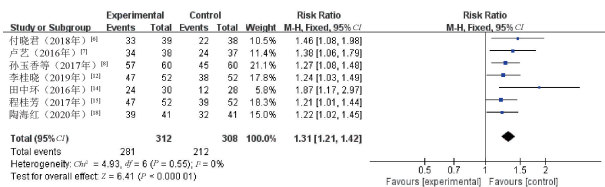


图7 观察组患者与对照组患者有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of efficient rate between observation group and control group

显著增大, 差异有统计学意义 ($MD = 2.45, 95\% CI = 1.56 \sim 3.33, P < 0.000 01$), 见图8。

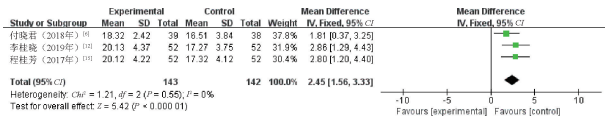


图8 观察组患者与对照组患者优势卵泡直径比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of dominant follicle diameter between observation group and control group

3 讨论

随着现代生活节奏的加快, 育龄期女性的身心压力增大, 特别是久不受孕的女性承受的精神心理压力更大, 常出现焦虑、抑郁和紧张等情绪; 此外, 工作疲劳、生活无常和饮食不当等生活方式耗伤肾气。中医认为, 肾具有藏精、主生殖的功能, 肾精肾阳的充足健运是维持女性生殖功能正常的必要条件^[19]。《素问·上古天真论》中记载, 女子“二七而天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下, 故有子”^[20]。女子“二七”是正处于青春期, 第二性征明显发育的阶段, 此阶段女子体内性激素须维持在相应的水平。中医认为, “天癸”产生于“肾精”, 可见肾气充盛是维持女性正常水平性激素的必要条件, 进而成为女性受孕的基础。肝主疏泄, 关于肝气不舒所导致的不孕,

《傅青主女科》^[21] 中阐述为“其郁而不能成胎者, 以肝木不舒……必不能通任脉而带脉……则胞胎之门必闭”。可见, 肝主疏泄的功能维持着人体经脉的通畅以及胞门开阖。经脉不通, 胞门闭而不开, 人体则不能够正常排卵, 则必然导致不孕。事实上, 排卵有赖于肾阳气的鼓动以及冲任气血调畅, 上述2个方面发生异常均易导致排卵障碍。故在临床上, 排卵障碍性不孕患者亦常见肝郁肾虚型。临床研究结果表明, 补肾疏肝类中药治疗排卵障碍性不孕具有较好疗效, 但缺乏相关循证医学证据。

本研究纳入的文献中使用的补肾药主要有熟地黄、菟丝子、枸杞子、山茱萸和女贞子等, 疏肝药以柴胡、香附和芍药为主。多项研究结果表明, 熟地黄、菟丝子、山药和山茱萸等补肾药能促进下丘脑-垂体-卵巢轴之间的负反馈作用, 对内分泌起到调节, 有助于恢复排卵功能^[22]。阿胶、旱莲草、女贞子、枸杞子和菟丝子等补肾药能有效改善子宫内环境容受性^[23]。相关药理学研究结果提示, 柴胡、芍药等疏肝药可以通过改善血液循环而促使卵巢的内分泌功能得到调节和改善, 具有改善输卵管功能及子宫内环境的作用, 有助于卵子的排出^[24]。目前, 枸橼酸氯米芬是排卵障碍性不孕女性的一线药物, 该药可有效促使卵泡生长、发育、成熟, 但其同时具有抗雌激素作用, 抑制了子宫内膜生长, 不利于受孕^[25]。且长期使用枸橼酸氯米芬促排卵易出现卵巢过度刺激, 增加多胎妊娠、卵巢增大的风险^[26]。而联合应用补肾疏肝类中药, 可以在调整排卵障碍性不孕患者的情绪、调节促性腺激素、改善卵泡质量、提高子宫内环境容受性等方面发挥作用, 因此, 除了将排卵率和妊娠率作为主要观察指标外, 本研究还选取了中药改善临床症状的有效率、优势卵泡直径作为次要观察指标, 以更全面地评估补肾疏肝类中药联合西药促排卵的优势。

本研究对纳入的14篇临床研究文献进行了Meta分析, 通过循证医学的方法探究肾虚肝郁证型的排卵障碍性不孕患者对证治疗后的临床疗效。结果显示, 在枸橼酸氯米芬的基础上联合应用补肾疏肝类中药的疗效优于单纯使用枸橼酸氯米芬, 且在提高妊娠率、提高排卵率、增加优势卵泡直径方面均有明显优势。但本研究仍存在以下局限性: (1) 纳入的文献均为中文文献, 英文文献由于不符合纳入条件没有被纳入。(2) 纳入的研究间有一定的异质性, 考虑与各研究使用的方剂中补肾疏肝类中药的药物选取和剂量存在差别有关, 其中熟地黄、菟丝子为使用频次最多的补肾药, 柴胡、芍药为使用频次最多的疏肝药, 其余中药出现频次不一, 未达到客观统一。(3) 研究者对是否可以将孕激素作为评价不孕症的疗效指标纳入研究存有疑问, 《不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识》^[27] 中并没有将孕激素作为不孕症治疗的依据, 故研究实施过程中并未将其纳入。(4) 在仔细阅读纳入文献全文的过程中发现, 部分研究将服用药物后身体出现的其他不适作为不良反应记录, 而大部分研究并没有记录不良反应, 故未能达成统一标准, 因此, 没有将药物的安全性作为本次Meta分析的评价指标。希望在今后的研究中, 会有更多高质量、大样本的RCT研究进一步进行论证支持, 提高研究设计的质量及临床研究水平, 为中西医

(下转第1113页)