

中图分类号:R969.3;R711.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)10-0109-08

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.027



桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症 Meta 分析*

阮洁,朱青梅,李静,李红玲,赵军[△]

(新疆医科大学第一附属医院,新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 系统评价桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症(EMT)的临床疗效及安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library, 中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)数据库, 中国生物医学文献数据库(CBM), 收集该联合治疗的随机对照试验(RCT)文献, 检索时限为各数据库自建库起至2022年3月31日。采用 RevMan 5.3 软件对纳入文献进行 Meta 分析, 并采用 GRADE 证据质量分级系统对结局指标的证据质量进行评级。结果 共纳入 17 篇文献, 涉及患者 1 623 例。总有效率、复发率、妊娠率、糖类抗原 125(CA125)水平和不良反应发生率为中等质量证据, 其余指标均为极低质量证据。Meta 分析结果显示, 桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮相较单用孕三烯酮, 可明显提高总有效率、妊娠率($P < 0.01$), 明显降低视觉模拟量表(VAS)评分、复发率、雌二醇水平、CA125 水平、不良反应发生率($P < 0.01$), 但不同疗法患者的卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平相当($P = 0.43, 0.09$)。结论 桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮治疗 EMT 的疗效优于单用孕三烯酮, 且不良反应发生率低, 用于改善患者的临床症状和提高生活质量安全有效。但该结论仍需更多高质量的随机双盲试验验证。

关键词:桂枝茯苓胶囊(丸/汤);孕三烯酮;子宫内膜异位症;临床疗效;安全性;Meta 分析;GRADE 评价

Meta - Analysis of Guizhi Fuling Capsules (Pills / Decoction) Combined with Gestrinone in the Treatment of Endometriosis

RUAN Jie, ZHU Qingmei, LI Jing, LI Hongling, ZHAO Jun

(The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830011)

Abstract: Objective To evaluate systematically the clinical efficacy and safety of Guizhi Fuling Capsules (Pills / Decoction) combined with gestrinone in the treatment of endometriosis (EMT). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of Guizhi Fuling Capsules (Pills / Decoction) combined with gestrinone in the treatment of EMT in the PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang and CBM databases from the inception to March 31, 2022 were searched. The RevMan 5.3 software was used to do Meta - analysis for the included RCTs, and the GRADE evidence quality grading system was used to evaluate the evidence quality of outcome indicators. **Results** A total of 17 RCTs were included, involving 1 623 patients. The total effective rate, relapse rate, pregnancy rate, carbohydrate antigen 125 (CA125) level and incidence of adverse drug reaction (ADR) were evaluated as the medium - quality evidence, while the other indicators were evaluated as the very low - quality evidence. The results of Meta - analysis showed that compared with those in patients treated by gestrinone alone, the total effective rate and pregnancy rate in patients treated by Guizhi Fuling Capsules (Pills / Decoction) combined with gestrinone increased significantly ($P < 0.01$), the Visual Analogue Scale (VAS) score, relapse rate, estradiol (E_2) level, CA125 level and incidence of ADR in patients treated by Guizhi Fuling Capsules (Pills / Decoction) combined with gestrinone decreased significantly ($P < 0.01$). However, the levels of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in patients treated by different treatment methods were similar ($P = 0.43, 0.09$). **Conclusion** Compared with gestrinone alone, Guizhi Fuling Capsules (Pills / Decoction) combined with gestrinone is more effective and safer (lower incidence of ADR) in the treatment of EMT, which can improve the clinical symptoms and the quality of life of patients. However, these conclusions still need to be confirmed by more high - quality randomized double - blind trials.

Key words: Guizhi Fuling Capsules (Pills / Decoction); gestrinone; endometriosis; clinical efficacy; safety; Meta - analysis; GRADE evaluation

子宫内膜异位症(EMT)属雌激素依赖性疾病,可导致痛经与不孕,严重影响女性的生活质量^[1]。EMT在全球育龄女性中的发生率约为10%,其中不孕症发病率达50%^[2]。与普通人群相比,EMT患者肠易激综合

征、便秘、卵巢癌、子宫内膜癌等合并症的发病率更高^[3]。目前的治疗方法有手术、非甾体抗炎药、激素等,可缓解部分明显症状^[4],孕三烯酮有较强的抗雌激素活性及抗孕激素作用,可使子宫内膜及异位病灶细胞失

*基金项目:国家重点研发计划[2017YFC0910001]。

第一作者:阮洁,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)310344292@qq.com。

[△]通信作者:赵军,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学、药理学,(电子信箱)zhaojun700326@163.com。

活和退化,进而萎缩,是EMT诊治指南推荐的主要治疗药物^[5],但激素治疗也有副作用,且复发率高^[6]。中医认为,EMT的基本病机为血瘀^[7],桂枝茯苓胶囊(丸/汤)的主要功效是活血化瘀消癥,其可通过扩张周围血管改善子宫微循环,调节免疫及神经系统等的功能^[8]。动物实验证实,桂枝茯苓胶囊(丸/汤)能有效缓解痛经^[9]。也有研究表明,其治疗子宫肌瘤、EMT等妇科疾病效果显著^[10]。本研究中系统评价了桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮与单用孕三烯酮治疗EMT的疗效及安全性的差异,为临床合理联用两药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library,中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)数据库,以及中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限为各数据库自建库起至2022年3月31日。中文检索词为“桂枝茯苓胶囊”“桂枝茯苓汤”“桂枝茯苓丸”“孕三烯酮”“子宫内膜异位症”“内异症”“巧克力囊肿”;英文检索词为“Guizhi Fuling Capsule”“Guizhi fuling decoction”“Cinnamon Twig and Poria decoction (CTPD)”“EMT”“Gestrinone”“Endometriosis”“Chocolate cyst”。另外,研究者手动检索相关杂志,并在参考文献中追踪相关文献。

1.2 文献纳入及排除标准

纳入标准:研究类型为国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。采用桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮治疗EMT;语种限中文或英文,患者一般资料齐全,组间具有可比性,是否采用盲法不限。研究对象为依据《子宫内膜异位症的诊治指南(2015年版)》^[5]确诊的EMT患者。对照组予孕三烯酮或安慰剂干预,试验组予桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮干预;疗程及是否手术均不限。

排除标准:1)病例报告、综述、体外研究或动物实验研究;2)重复发表、Meta分析和无法获取全文;3)未报告试验结果和结局指标、数据统计不完整或无法提取。

结局指标:①总有效率;②视觉模拟量表(VAS)评分;③复发率;④妊娠率;⑤卵泡刺激素(FSH)水平;⑥黄体生成素(LH)水平;⑦雌二醇(E₂)水平;⑧血清糖类抗原125(CA125)水平;⑨药品不良反应(ADR)发生率。其中前8项应至少具备1项。

1.3 文献筛选、质量评价及证据质量评价

文献筛选:检索所得文献导入NoteExpress文献管理软件,由2名研究者独立提取有效数据并进行文献质量评价,意见有分歧时协商解决,最后由第3名研究者

完成数据整理。

研究质量评价:参照Cochrane系统评价指导手册^[11]提供的偏倚风险评估工具(Version 5.1.0)评估纳入研究的偏倚风险,结果分为“高风险”“低风险”“不清楚”。

证据质量评价:应用GRADE系统推荐分级方法,根据偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚5个方面评定。A,B,C,D级分别为高、中、低、极低质量。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件分析。连续型变量采用均数差(MD)及其95%置信区间(95%CI)分析,二分类变量资料采用比值比(OR)及其95%CI分析。各研究结果间的统计学异质性分析行 χ^2 检验,若无明显异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析。若有临床异质性,则分析其可能来源,并采用敏感性分析或亚组分析寻找异质性产生的原因。采用倒漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索与筛选

初步检索得相关文献97篇,其中CNKI 19篇,WanFang 30篇,VIP 14篇,CBM 32篇,通过其他资源补充获得2篇;经NoteExpress软件查重,剔除重复文献51篇;阅读文题和摘要剔除文献25篇,其中临床对照试验不符13篇,疾病不一致6篇,动物实验3篇,重复文献2篇,系统评价1篇;阅读全文后剔除4篇,其中重复发表、非RCT各2篇。最终纳入17篇^[12-28]。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究涉及患者1 623例,其中试验组823例,对照组800例,均为口服给药。研究时间2~12个月。纳入研究均在中国大陆进行,发表于2009年至2021年。纳入研究的基本特征见表1。表1中,C为对照组,T为试验组,表2同;孕为孕三烯酮,单次用量为2.5 mg,除文献[15]给药频率为每日1次外,其余均为每周2次;达为达那唑,tid为每日3次;米为米非司酮胶囊,qd为每日1次;桂丸为桂枝茯苓丸(每6 g相当于桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、赤芍生药各1 g);桂囊为桂枝茯苓胶囊(用法用量均为每次0.93 g、每日3次,相当于前述生药各2.16 g/d);桂汤为桂枝茯苓汤(文献[19]给药剂量相当于前述各生药分别为3,12,9,9,9 g/d,文献[27-28]给药剂量均相当于前述各生药分别为15,15,12,12,12 g/d);bid为每日2次;-为未提及;①-⑨对应内容同1.2项下结局指标。

2.3 纳入研究的质量评价

文献质量评价:纳入研究均提及随机分组,其中8项^[12,14,16,18-19,26-28]采用随机数字表法分组,1项^[13]

表1 纳入研究的基本特征
Tab.1 Basic characteristics of included RCTs

第一作者和 发表年份	研究时 长(月)	例数		病程($\bar{X} \pm s$, 年)		年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)		干预措施		结局指标
		C	T	C	T	C	T	C	T	
陈芳2017 ^[12]	3	47	47	2.17 ± 0.68	2.3 ± 0.4	32.19 ± 5.78	33.03 ± 5.02	孕	C + 桂丸 12 g, bid	①⑤⑥⑦⑧
杜巧梅2018 ^[13]	3	60	60	3.26 ± 0.57	3.31 ± 0.55	29.15 ± 2.31	29.3 ± 3.27	孕	C + 桂囊	①②
范莉2018 ^[14]	6	99	99	2.8 ± 1.4	2.4 ± 1.2	33.4 ± 8.0	31.3 ± 8.2	孕	C + 桂丸 6 g, bid	①⑥⑦⑨
郭春珍2021 ^[15]	6	30	30	1 ± 0.19	0.99 ± 0.22	32.25 ± 2.32	33.12 ± 2.38	孕	C + 桂囊	①⑤⑥⑦
胡静2020 ^[16]	3	55	55	-	-	31.49 ± 4.31	31.61 ± 4.19	孕 + 达 200 mg, tid	C + 桂丸 12 g, bid	②
黎译励2013 ^[17]	12	45	45	-	-	31 ± 1.78	29 ± 2.67	空白	孕 + 桂丸 6 g, bid	①③④
路燕红2019 ^[18]	6	43	43	0.99 ± 0.22	1.01 ± 0.21	28.76 ± 3.92	29.17 ± 3.28	孕	C + 桂囊	①⑤⑥⑦⑧
邵继红2018 ^[19]	2	56	57	-	-	34.31 ± 3.11	34.36 ± 3.15	孕	C + 桂汤, bid	①④⑦
宋娟利2017 ^[20]	2	40	40	3.45 ± 1.36	3.2 ± 1.22	30.28 ± 5.23	29.56 ± 4.14	孕 + 米 6 ~ 12 mg, qd	C + 桂囊	①⑨
孙秀丽2018 ^[21]	3	55	55	4.01 ± 5.22	3.82 ± 5.15	32.74 ± 5.11	31.68 ± 4.69	孕	C + 桂丸 12 g, bid	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
王安侠2017 ^[22]	6	30	30	-	-	-	-	孕	C + 桂丸 4 g, bid	①③⑨
吴迎红2009 ^[23]	3	42	40	2.8 ± 0.14	2.9 ± 0.9	62.4 ± 2.9	65.3 ± 2.11	孕	C + 桂囊	③④⑨
吴国芳2009 ^[24]	3~6	40	63	-	-	30 ± 2.3	31 ± 2.3	孕	C + 桂囊	①③④
徐颜红2016 ^[25]	6	24	25	-	-	-	-	孕	C + 桂囊	①③
杨红2013 ^[26]	6	40	40	3 ± 2	3 ± 2	35 ± 6	33 ± 6	孕 + 米 12.5 mg, qd	C + 桂囊	①⑤⑥⑦⑨
张季青2019 ^[27]	3	45	45	3.8 ± 1.4	4.0 ± 1.5	29.4 ± 6.2	30 ± 6	孕	C + 桂汤, bid	①②⑧
张莺2018 ^[28]	3	49	49	5.34 ± 2.15	5.26 ± 2.07	31.15 ± 14.76	30.68 ± 15.23	孕	C + 桂汤, bid	①④⑤⑥⑦⑧

按就诊次序随机分组,1项^[20]采用随机信封法分组,偏倚风险均为低风险。其余7项^[15,17,21-25]中未详细描述随机方法。纳入研究均未提及是否采用分配隐藏、是否实施盲法、是否有退出和失访情况,选择性报告研究结果与结果数据的完整性均为低风险,且均未发现其他偏倚。纳入研究的质量评价结果见图1。

证据质量评价:采用GRADEpro 3.6软件对纳入研究的结局指标进行证据分级,结果显示,桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮治疗EMT相关结局指标的证据质量评级为中(等)质量或极低质量。详见表2。

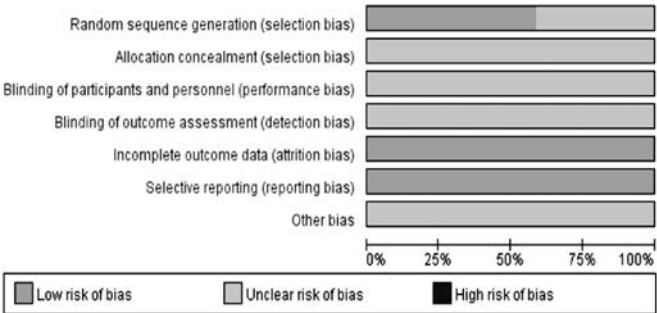


图1 纳入研究偏倚风险评估

Fig.1 Assessment of risk of bias for included RCTs

表2 结局指标GRADE证据质量评价结果
Tab.2 Results of evidence quality evaluation of outcome indicators by GRADE

结局指标	RCT数量(个)	样本量(T/C,例)	局限性*	不一致性 [#]	间接性	不准确性 [△]	发表偏倚	效应量[OR/MD(95%CI)]	证据质量
总有效率	15	728/703	严重	不显著	不显著	不显著	不显著	4.10(2.91,5.77)	中等
VAS评分	4	215/215	严重	严重	不显著	不显著	不显著	-1.77(-2.04,-1.49)	极低
复发率	6	258/236	严重	不显著	不显著	不显著	不显著	0.37(0.20,0.66)	中等
妊娠率	6	309/287	严重	不显著	不显著	不显著	不显著	2.33(1.61,3.38)	中等
FSH水平	6	264/264	严重	严重	不显著	严重	不显著	-0.81(-2.80,1.18)	极低
LH水平	7	363/363	严重	严重	不显著	严重	不显著	-0.74(-1.59,0.12)	极低
E ₂ 水平	8	420/419	严重	严重	不显著	不显著	不显著	-24.91(-42.72,-7.11)	极低
CA125水平	5	239/239	严重	不显著	不显著	不显著	不显著	-10.84(-15.19,-6.49)	中等
ADR发生率	6	304/306	严重	不显著	不显著	不显著	不显著	0.37(0.22,0.60)	中等

注:*,[#],[△]项的“严重”分别代表盲法、分配隐藏报告不足, $P > 75\%$,过等效线。
Note:The “severe” under *,[#] and [△] refer to insufficient reports of blinding and allocation concealment, $P > 75\%$ and exceeding the equivalent line, respectively.

2.4 Meta 分析结果

总有效率:有15项研究^[12-15,17-22,24-28]报道,涉及1 431例患者。各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型分析。结果显示,试验组总有效率显著高于对照组 $[OR=4.10, 95\%CI(2.91, 5.77), P<0.000\ 01]$ 。详见图2。

VAS评分:有4项研究^[13,16,21,27]报道,涉及430例患者。各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01, I^2=91\%$),采用随机效应模型分析。结果显示,试验组VAS评分显著低于对照组 $[MD=-1.77, 95\%CI(-2.04, -1.49), P<0.000\ 01]$ 。详见图3。

复发率:有6项研究^[17,21-25]报道,涉及494例患者。各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型分析。结果显示,试验组复发率显著低于对照组 $[OR=0.37, 95\%CI(0.20, 0.66), P=0.000\ 9]$ 。详见图4。

见图4。

妊娠率:有6项研究^[17,19,21,23-24,28]报道,涉及596例患者。各研究间无统计学异质性($P=0.71, I^2=0$),采用固定效应模型分析。结果显示,试验组妊娠率显著高于对照组 $[OR=2.33, 95\%CI(1.61, 3.38), P<0.000\ 01]$ 。详见图5。

FSH水平:有6项研究^[12,15,18,21,26,28]报道,涉及528例患者。各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01, I^2=99\%$),采用随机效应模型分析。结果显示,试验组FSH水平改善程度与对照组相当 $[MD=-0.81, 95\%CI(-2.80, 1.18), P=0.43]$ 。详见图6。

LH水平:有7项研究^[12,14-15,18,21,26,28]报道,涉及726例患者。各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01, I^2=98\%$),采用随机效应模型分析。结果显示,试验组LH水平改善程度与对照组相当 $[MD=-0.74, 95\%CI$

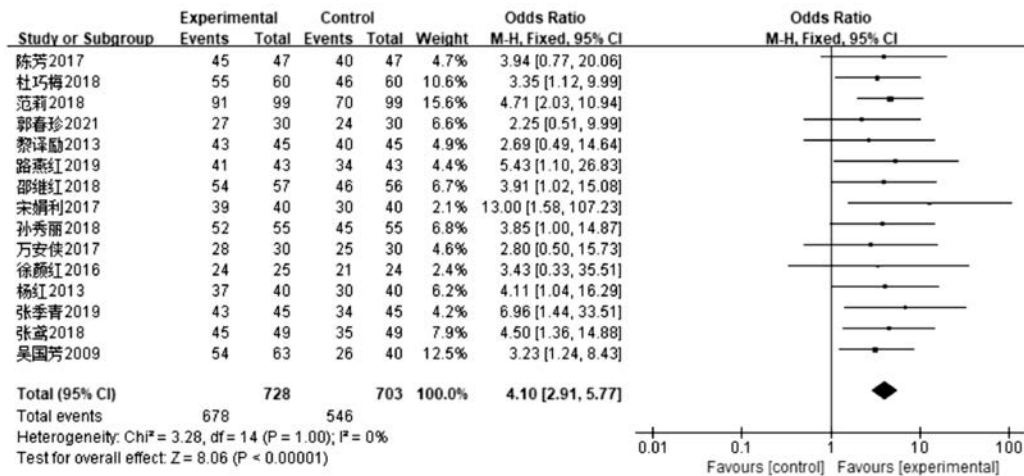


图2 两组总有效率Meta分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis forest plot of total effective rate between the two groups

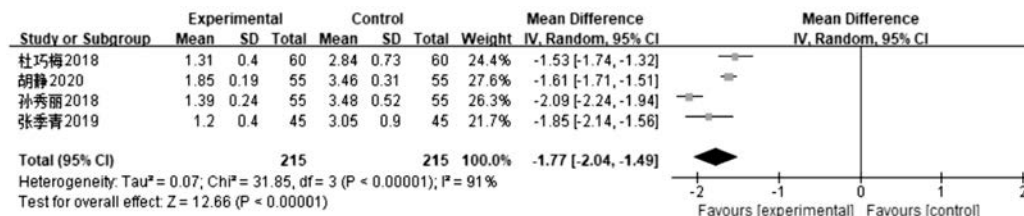


图3 两组VAS评分Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis forest plot of VAS score between the two groups

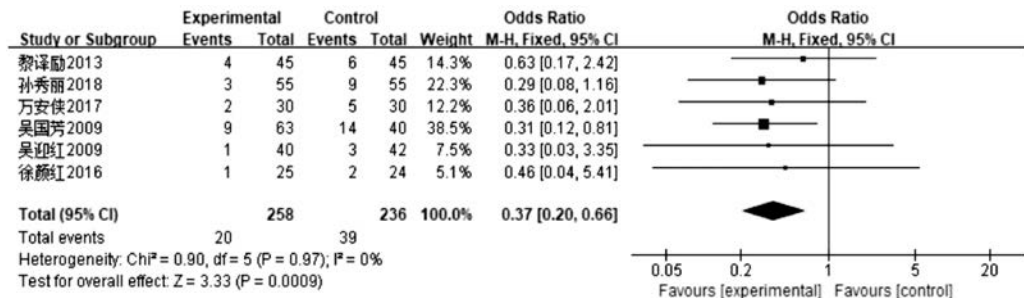


图4 两组复发率Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis forest plot of relapse rate between the two groups

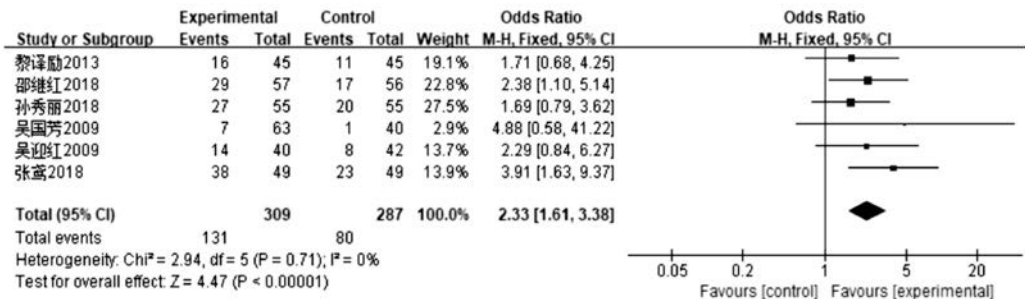


图5 两组妊娠率Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis forest plot of pregnancy rate between the two groups

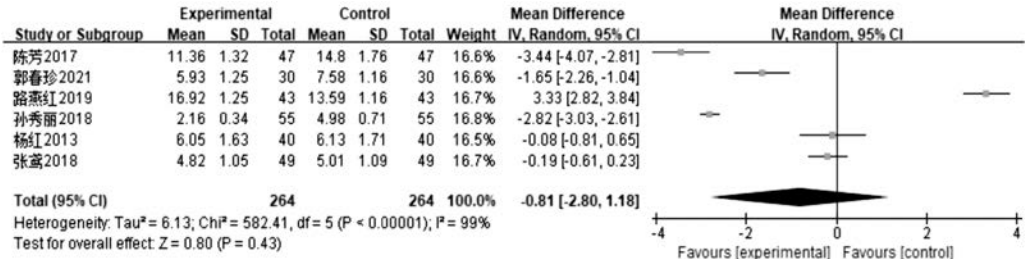


图6 两组FSH水平Meta分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis forest plot of FSH level between the two groups

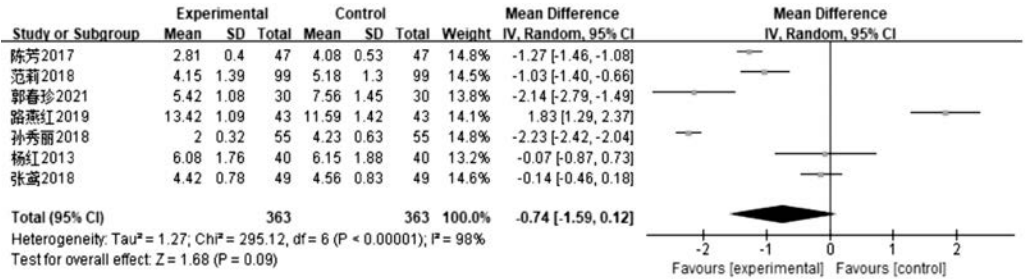


图7 两组LH水平Meta分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis forest plot of LH level between the two groups

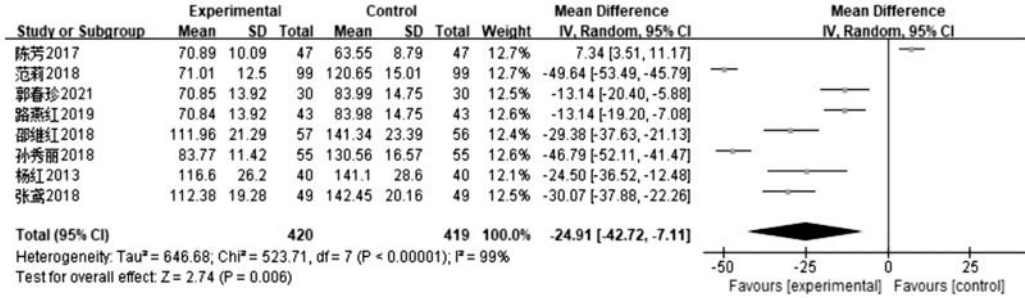


图8 两组E₂水平Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis forest plot of E₂ level between the two groups

(-1.59, 0.12), $P = 0.09$ 。详见图7。

E₂水平:有8项研究^[12,14-15,18-19,21,26,28]报道,涉及839例患者。各研究间有统计学异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$),故采用随机效应模型分析。结果显示,试验组E₂水平改善程度显著优于对照组[MD = -24.91, 95%CI(-42.72, -7.11), $P = 0.006$]。详见图8。

CA125水平:有5项研究^[12,18,21,27-28]报道,涉及478例患者。各研究间有统计学异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 97.3\%$),采用随机效应模型分析。因异质性较大,

进一步按药品进行亚组分析。结果显示,试验组CA125水平改善程度显著优于对照组[MD = -10.84, 95%CI(-15.19, -6.49), $P < 0.00001$],且桂枝茯苓丸亚组[MD = -15.12, 95%CI(-16.66, -13.58), $P < 0.00001$],桂枝茯苓汤亚组[MD = -6.51, 95%CI(-7.78, -5.25), $P < 0.00001$],桂枝茯苓胶囊亚组[MD = -8.86, 95%CI(-10.85, -6.87), $P < 0.00001$]均显著优于对照组。详见图9。

ADR发生率:有6项研究^[14,20-23,26]报道,涉及610例

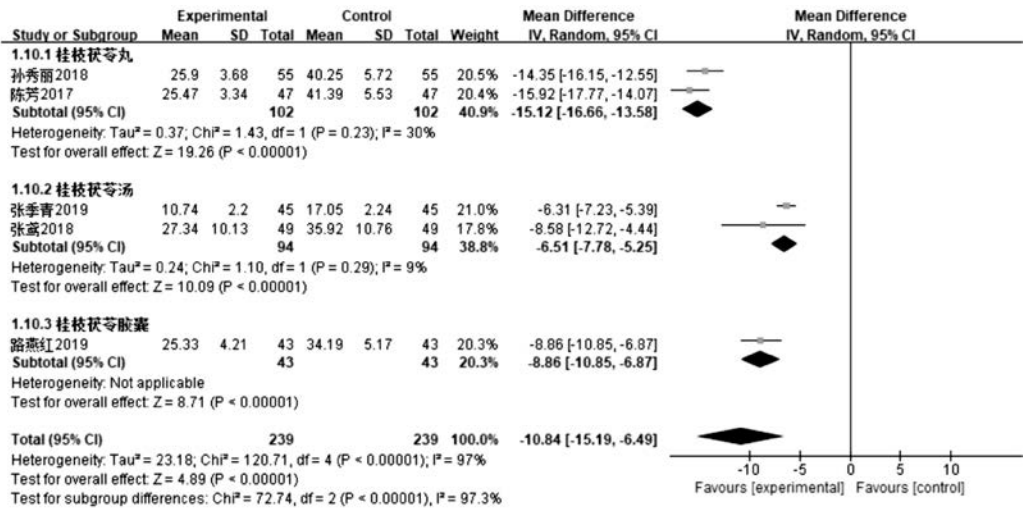


图9 两组CA125水平Meta分析森林图

Fig. 9 Meta-analysis forest plot of CA125 level between the two groups

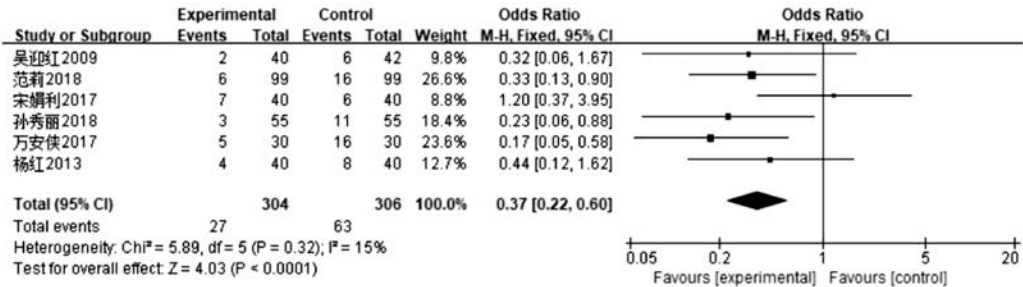


图10 两组ADR发生率Meta分析森林图

Fig. 10 Meta-analysis forest plot of the incidence of ADR between the two groups

患者。各研究间无统计学异质性($P = 0.32, I^2 = 15\%$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 试验组ADR发生率显著低于对照组[$OR = 0.37, 95\%CI(0.22, 0.60), P < 0.0001$]。详见图10。

2.5 敏感性分析

结局指标中, VAS评分及FSH, LH, E_2 , CA125水平的异质性大, 对每个指标依次剔除各项研究后, 结果均未发生明显改变, 提示结果较稳定; 又以每项研究的给药剂型进行亚组分析, 仅VAS评分异质性明显降低, 其他指标均未发生明显改变, 提示给药剂型可能是导致VAS评分呈高异质性的原因, 但可能与FSH, LH, E_2 , CA125水平结果的高异质性无关; 以疗程进行亚组分析, 结果各指标均未发生明显改变, 提示疗程可能不是导致VAS评分及FSH, LH, E_2 , CA125水平结果呈高异质性的原因。

2.6 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制倒漏斗图, 结果图形不对称(图11), 提示纳入研究存在一定的发表偏倚。

3 讨论

3.1 制剂联合治疗的意义和理论基础

目前, EMT常用治疗药物有非甾体抗炎药、口服避

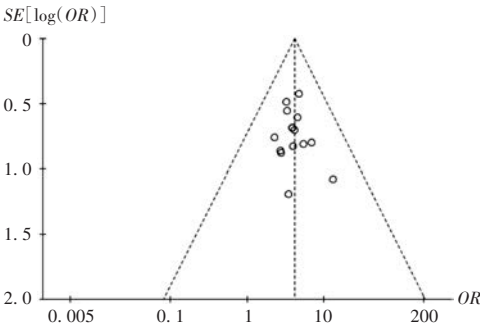


图11 总有效率的倒漏斗图

Fig. 11 Inverted funnel plot of total effective rate

孕药(米非司酮)、高效孕激素、雄激素衍生物(孕三烯酮)及促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)五大类, 各种方案疗效基本相同, 但副作用不同。孕三烯酮作为指南推荐用药^[29], 能抑制LH及FSH的分泌, 进而使异位子宫内膜萎缩, 减少病灶和粘连; 另外孕三烯酮对子宫内膜异位病灶产生直接抑制作用, 可加快起效速度, 提升疗效^[30]。查阅文献发现, 桂枝茯苓也常与米非司酮、孕三烯酮、GnRH-a联用治疗EMT, 其中与前两者联用较多^[31-35]。中医认为, EMT发病机制为血液凝滞于胞宫致脉络血管阻滞引起气血不畅, 治疗当以活血散瘀为基本原则^[36]。桂枝茯苓方由桂枝、茯苓、牡丹皮、

桃仁、芍药等药材组方,有活血化瘀、温通经脉的功效,药性平和,为血瘀证基础用药^[37]。WANG等^[38]研究发现,桂枝茯苓丸在抑制炎症反应、调节细胞的凋亡和增殖、降低氧化应激、抑制血管生成等方面均有一定作用,其中体外实验证实了桂枝茯苓丸具有促凋亡作用。也有研究表明,桂枝茯苓胶囊(丸/汤)可直接拮抗子宫内膜的增殖,使增殖内膜逐步转变为正常内膜^[39]。桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮治疗EMT,可在抑制异位病灶细胞活性的同时散瘀通经活血,改善病情,且加用桂枝茯苓胶囊(丸/汤)可减少孕三烯酮的服用剂量,并减少ADR。

3.2 有效性评价

Meta分析结果显示,桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮治疗EMT疗效显著,且在主要结局指标(总有效率、复发率、妊娠率)方面有明显优势。FSH, LH, E₂水平均可反映卵巢的功能,为结局指标中的次要指标,试验组E₂水平改善程度优于对照组,说明桂枝茯苓胶囊(丸/汤)对EMT卵巢功能有良好的调整作用,从而发挥治疗作用。EMT患者CA125水平为正常值的2~4倍,故该指标可用于诊断和评估EMT的严重程度,并对预后有所预测价值^[12]。Meta分析结果也显示,两药联用能明显降低CA125水平,说明联合用药可改善EMT患者的预后。

部分结局指标异质性较大,考虑是否因药物剂型不同,故根据《中国药典(一部)》^[40]将3种不同剂型的药物换算为生药量[其中桂枝茯苓汤中5味主药用量(生药量)可有加减^[19]],发现3种剂型生药量相差略大,可能会对结果造成一定影响。根据不同剂型分组,并对异质性较大的结局指标(VAS评分及FSH, LH, E₂, CA125水平)分别行亚组分析,发现仅VAS评分异质性明显降低,提示给药剂型可能是导致VAS评分高异质性的原因,但可能不是FSH, LH, E₂, CA125水平呈高异质性的原因。分析FSH, LH, E₂, CA125水平异质性产生的其他原因,推测发现,女性激素水平存在周期性,测量时间及病情轻重的不同可能是异质性的来源,故希望后期临床试验的开展应尽可能明确激素水平测量时间,更好地指导临床治疗。

GRADE证据质量分级结果显示,主要指标中总有效率、复发率和妊娠率均为中等质量证据,VAS评分为极低质量证据;次要指标中CA125水平也为中等质量证据,FSH, LH, E₂水平均为极低质量证据。故在使用孕三烯酮治疗EMT且考虑提高有效率、妊娠率和降低复发率时,可联用桂枝茯苓胶囊(丸/汤)。

3.3 安全性评价

仅6项研究报告了ADR,结果显示,试验组ADR发生率明显低于对照组。两组ADR基本相同,主要是转氨

酶轻度升高、胃部不适、阴道流血、头晕乏力、潮热等,均较轻微,未予特别干预,均可自行消失。韩亚等^[41]的研究发现,中西医结合治疗EMT有增效和减少ADR的效果。该系统评价的差异也说明桂枝茯苓胶囊(丸/汤)对孕三烯酮ADR的发生有一定改善作用,ADR发生率的证据质量评价也为中(等)质量,故认为桂枝茯苓胶囊(丸/汤)是治疗EMT较安全的辅助用药。

3.4 研究局限性

近年来,桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮治疗EMT的文献陆续发表,但其Meta分析未见报道,本文通过系统评价首次将各小样本研究进行数据合并分析。但本研究仍存在以下局限性。1)纳入研究的方法学质量普遍不高,存在偏倚,可能会降低研究结果的真实性;2)纳入研究均在我国进行,可能存在一定的发表偏倚;3)纳入研究3种剂型的中药组成虽相同,但剂型不同,换算成生药量的给药剂量有差异,且纳入文献用药疗程不一致,有些文献在药物治疗前还采取了腹腔镜手术,这些均会导致同组分析异质性增大,影响结果的可靠性和结论的外推性。

3.5 小结

综上所述,桂枝茯苓胶囊(丸/汤)联合孕三烯酮治疗EMT较单用孕三烯酮疗效更好,可改善孕三烯酮导致的围绝经期症状,且复发率及ADR发生率更低。临床使用孕三烯酮治疗EMT时,可联用桂枝茯苓胶囊(丸/汤),以提高临床疗效,降低ADR发生率。但此结果仍需更多大规模、多中心、随机、双盲的高质量临床试验进一步验证,以得出更可靠的结论。

参考文献

- [1] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学(第9版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:268.
- [2] EISENBERG VH, WEIL C, CHODICK G, et al. Epidemiology of endometriosis: a large population - based database study from a healthcare provider with 2 million members[J]. BJOG, 2018, 125(1):55 - 62.
- [3] SCHOMACKER ML, HANSEN KE, RAMLAU - HANSEN CH, et al. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross - sectional study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 231:65 - 69.
- [4] 周佼佼, 樊 云. 孕三烯酮治疗中、重度子宫内膜异位症的疗效[J]. 江苏医药, 2015, 41(18):2164 - 2166.
- [5] 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12):812 - 824.
- [6] PREFUMO F, ROSSI AC. Endometriosis, endometrioma and ART results: current understanding and recommended practices[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 51:34 - 40.

- [7] 连方, 齐聪. 中西医结合妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 85.
- [8] 宿佩勇, 王健. 桂枝茯苓丸研究进展[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 356-358.
- [9] LANG L, MENG Z, SUN L, et al. Intergrated metabonomic study of the effects of Guizhi Fuling capsule intervention on primary dysmenorrheal using RP-UPLC-MS complementary with HILIC-UPLC-MS technique[J]. Biomedical Chromatography, 2018, 32(2): e4093.
- [10] 苏真真, 李娜, 曹亮, 等. 桂枝茯苓胶囊主要药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 989-992.
- [11] HIGGINS JPT, ALTMAN DG, GÖTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [12] 陈芳, 宋映星, 王芳. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位患者细胞外调节蛋白激酶和性激素的调节作用[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(13): 72-75.
- [13] 杜巧梅, 冯惠芳. 中西医结合治疗子宫内膜异位症疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(8): 973-974.
- [14] 范莉, 周琼林, 缪士霞, 等. 桂枝茯苓丸联合孕三烯酮胶囊治疗子宫内膜异位症患者疗效观察及对血清雌二醇、孕酮及黄体生成素的影响[J]. 中国医药科学, 2018, 8(22): 40-42.
- [15] 郭春珍. 桂枝茯苓胶囊配合孕三烯酮治疗对卵巢子宫内膜异位囊肿患者疗效及性激素水平的影响[J]. 医疗装备, 2021, 34(15): 110-112.
- [16] 胡静. 桂枝茯苓丸联合达那唑、孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的临床疗效观察[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(10): 73.
- [17] 黎译励. 腹腔镜手术辅助药物治疗子宫内膜异位症囊肿的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(22): 586-587.
- [18] 路燕红, 杜印娟, 王颖. 桂枝茯苓胶囊联合孕三烯酮治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3404-3408.
- [19] 邵继红. 桂枝茯苓汤联合孕三烯酮对子宫内膜异位症患者血清因子水平及血清性激素的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(2): 55-56.
- [20] 宋娟利. 米非司酮、孕三烯酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫内膜异位症的临床疗效[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(14): 113-114.
- [21] 孙秀丽, 李亚凤, 苏欠欠, 等. 桂枝茯苓丸联合达那唑和孕三烯酮胶囊治疗子宫内膜异位症疗效观察[J]. 河北医药, 2018, 40(23): 3550-3553.
- [22] 王安侠, 陶震. 孕三烯酮胶囊联合桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症 60 例[J]. 海峡药学, 2017, 29(8): 111-112.
- [23] 吴迎红. 腹腔镜术后药物辅助治疗卵巢子宫内膜异位囊肿研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(15): 1717-1719.
- [24] 吴国芳, 汪亚玲. 孕三烯酮联合桂枝茯苓胶囊治疗卵巢子宫内膜异位囊肿术后的疗效观察[J]. 中国保健, 2009, 17(36): 1905.
- [25] 徐颜红. 桂枝茯苓胶囊联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位术后疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(7): 36-37.
- [26] 杨红. 桂枝茯苓胶囊、米非司酮、孕三烯酮联合治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(11): 1680-1681.
- [27] 张季青, 陈月玲, 苏萍红, 等. 加味桂枝茯苓汤联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症痛经的疗效及对 CA125、CA199 水平的影响[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(12): 1869-1871.
- [28] 张鸢, 蒋惠瑜. 加味桂枝茯苓汤对子宫内膜异位症不孕患者疗效及妊娠影响及其部分作用机制的研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2211-2215.
- [29] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 桂枝茯苓胶囊临床应用指南(2021 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(5): 525-538.
- [30] 王艳平, 孙海燕. GnRH-a、孕三烯酮用于卵巢子宫内膜异位囊肿患者术后假孕治疗效果比较[J]. 山东医药, 2018, 56(26): 56-58.
- [31] 王佳. 米非司酮联用桂枝茯苓胶囊治疗子宫内膜异位症的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2018, 13(3): 107-108.
- [32] 芦艳丽, 李娟, 韩璐. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊对子宫内膜异位症患者血清 CA125、CA199 及性激素水平的影响[J]. 世界临床药物, 2017, 38(7): 475-478.
- [33] 龚小斌. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫内膜异位症的疗效及对生殖激素影响[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(8): 107-109.
- [34] 胡敏. 醋酸亮丙瑞林联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫内膜异位症[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(12): 29-31.
- [35] 陈能, 康佳丽, 刘晓俊, 等. 促性腺激素释放激素激动剂联合加味桂枝茯苓汤对子宫内膜异位症不孕患者血清细胞因子的影响[J]. 中国药业, 2017, 26(15): 27-29.
- [36] 高娜, 时燕萍. 从用药规律探讨子宫内膜异位症的中医发病机制[J]. 江苏中医药, 2016, 48(3): 70-72.
- [37] 杨长群, 汪向红, 蒋依伶. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症疗效分析[J]. 河北医药, 2015, 37(2): 194-195.
- [38] WANG HX, ZHOU G, ZHUANG MY, et al. Utilizing network pharmacology and molecular docking to explore the underlying mechanism of Guizhi Fuling Wan in treating endometriosis[J]. Peer J, 2021, 9: e11087.
- [39] 杨丽娜, 于海燕, 单梅, 等. 经痛愈舒颗粒治疗子宫内膜异位症术后患者临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(1): 186-188.
- [40] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1439-1442.
- [41] 韩亚, 辛丹平. 自拟中药补肾活血方联合米非司酮胶囊治疗子宫内膜异位症合并不孕疗效分析及不良反应观察[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(12): 2595-2597.

(收稿日期: 2022-05-07; 修回日期: 2022-10-16)