

中医药治疗更年期综合征的系统评价

□ 聂广宁* 王小云 杨洪艳 郭新峰

(广州中医药大学 广东 广州 510405)

摘要 目的:评价中医药治疗更年期综合征的疗效与安全性。方法:通过电子检索和手工检索收集国内发表的关于比较中医药和激素、西药非特异性治疗、安慰剂或空白对照治疗更年期综合征的临床研究,试验无论是否使用盲法不受纳入限制。资料提取与统计方法:两名评价人员独立提取资料。纳入试验的方法学质量采用Jadad评分标准与随机分配隐藏。数据采用RevMan 4.1版进行统计分析。结果:共20篇关于中医药治疗更年期综合征的随机对照试验满足纳入标准。纳入文献的质量普遍偏低。回归分析表明存在发表偏倚,“倒漏斗”图(funnel plot)显示不对称图形。无论与激素内分泌治疗比较,还是与西药非特异性治疗比较及安慰剂治疗比较,中医药组的痊愈率高于对照组,差异有统计学意义。在改善内分泌方面,与激素对照试验的分析结果表明,在降低FSH、LH与升高 E_2 水平上,二者无显著差异;与普通西药对照试验的分析结果表明,中药升高 E_2 效果优于西药,降低FSH、LH效果无显著差异。试验未报道发现明显不良反应。结论:现有的临床资料表明,中医药治疗更年期综合征可能有效,但由于存在发表偏倚及普遍低质量的随机对照试验,其疗效目前尚无充分的证据,潜在的疗效亟待设计严格的随机双盲安慰剂对照试验予以证实。

关键词 中医药 更年期综合征 系统评价 随机对照试验

更年期综合征是由于卵巢功能减退、雌激素分泌减少所引起的内分泌功能失调、植物神经功能紊乱等一系列症状,严重影响更年期妇女的生活健康。随着老龄化社会的到来,更年期妇女日渐增多。据统计,

*作者简介 聂广宁,女,广州中医药大学妇科学博士。研究方向:妇女更年期综合征疾病。

2000年,我国50岁以上妇女约为1.2亿,到2030年将达约2.8亿^[1]。目前,对更年期综合征的防治研究已成为公众医学问题,并将越来越受到重视。

治疗更年期综合征,西医常用激素替代疗法(Hormon Replacment Therapy, HRT),HRT有较好的临床疗效,但不良反应和潜在的危险性在很大程度的

限制了它的使用^[2]。而中医药对更年期综合征（绝经前后诸症）进行个体化辨证施治有悠久的历史，很多临床研究报道中医药治疗更年期综合征的疗效显著，且不良反应及潜在的危险性少，但目前尚无对这些临床研究进行严格系统的评价，从而给临床治疗的循证决策带来一定的困难，循证医学提倡在收集所有有关临床试验的基础上，对这些试验进行科学的质量评价，然后综合各高质量的临床试验数据，进行综合的系统分析，其系统分析的方法和结果日益得到了医学界和卫生决策部门的认可与重视^[3]。因此，我们开展了本研究，在对中医药治疗更年期综合征临床研究的科研设计质量进行严格评价、分析的基础上，评价中医药治疗更年期综合征的临床疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 研究对象和纳入标准 以国内医学期刊发表的有关中医药治疗更年期综合征的临床研究文献为研究对象。纳入标准（1）主要研究目的为比较中医药和激素、西药非特异性治疗、安慰剂或空白对照治疗更年期综合征的临床研究；（2）研究为随机对照试验（RCT）或半随机对照试验或自称是随机对照试验（无论是否采用盲法）；（3）疗效标准选用痊愈率、有效率等作为疗效指标，且有统一一致的疗效标准，或疗效评价指标采用内分泌指标。

1.2 检索策略 文献检索包括电子与手工检索。电子检索了中国医学科学院的中国生物医学文献光盘（CBMdisc1990-2003）、中国中医研究院情报所的中医药科技文献数据库（TCMLRS1990-2001，网上检索）。CBM采用主题词和自由词两种检索方式。主题词以“更年期综合征”为主题词，副主题词为“中医治疗”“中药治疗”“中医药治疗”“针灸治疗”；自由词检索：#1“更年期综合征”OR“绝经”，#2“中医”OR“中药”OR“中医药”，#3为#1 AND #2，#3即为所得结果；TCM采用文献类型“随机对照试验”检索字词“更年期综合征”进行检索，并查阅所检索文献（尤其是综述类文献）的参考文献以查缺补漏。手工检索2004年5月到7月关于中医药治疗更年期综合征的随机对照文献。

1.3 资料提取和质量评定 两名研究者独立进行文

献选择和资料提取工作，而后进行交叉核对。遇不一致的文献进行复核，通过讨论解决，必要时向相关专家咨询解决。同一临床试验发表的文章作一篇文章处理。纳入研究的方法学质量采用Jadad质量记分法^[4]，RCTs分为1-5分（1-2分为低质量研究，3-5分为高质量研究）。非盲法的交替分配半随机试验未报告退出失防病例及退出原因者计为0分。随机分配方案隐藏采用Cochrane手册^[5]报告的计分方法，统计软件使用Cochrane协作网提供的Revman 4.1。

1.4 统计分析 计数资料用比数比（OR），连续变量采用权重的均差（weighted mean difference），两者均以95%可信区间（confidence intervals CI）表示。对各试验结果进行异质性检验，如果存在异质性，则用随机效应模型（random effects model）。反之用固定效应模型（fixed effects model）表示。对随机效应模型与固定效应模型之间、稍高质量文献与较差质量文献之间进行了敏感性分析。潜在的发表偏倚采用“倒漏斗”图示分析，（funnel plot analysis），即以Meta分析结果中的试验组与对照组疗效的比值OR为横坐标，以logOR为纵坐标绘出漏斗图，分析所收集的临床研究资料的分布形态，判断是否存在发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献概况及质量 经机检和手检后共获得文献1262篇，通过阅读题目和摘要，选出有“随机”或“对照”或“分组”或“对比”等字眼的关于中医药治疗更年期综合征的临床研究的相关文献73篇，经逐篇阅读全文后，排除不符合纳入标准的文献53篇，最终纳入文献20篇。20篇文献研究的疗效评价标准来源多不同，其判断分级也有所不同，进行荟萃分析时，筛选出痊愈率一致，且对照药物为激素的12篇文献进行资料合并分析，痊愈率一致与西药非特异性治疗对照的2篇文献进行合并分析，分析与安慰剂对照治疗1篇，对7篇采用激素内分泌指标的文按照对照药物不同进行分析。同时对20篇研究的随机对照质量进行评价，20个试验均为低质量试验，仅有1篇文献采用盲法，均未涉及具体的随机方案，均未报告随机方案的隐藏，所有纳入文献未描述失访及退出病例。纳入试验的设计及Jadad质量评分汇总表1。

表1 中医药治疗更年期综合征随机对照试验

作者	Jadad 记分	对照药物	用法	疗程	组间 均衡	诊断标准	疗效判断 标准	疗效判断 指标
王惠琴	1	尼尔雌醇	1mg/半月	6月	未比	中药新药 ¹	自定	症状
王玉霞	0	尼尔雌醇	首次5mg/月 2mg/半月	2月	未比	无	自定	症状
张志英	1	尼尔雌醇	1片/月	3月	未比	最新国内外 ²	自定	症状
唐玉秋	1	尼尔雌醇	1片/月	3月	可比	最新国内外 ²	最新国内外 ²	症状
王秀珍	1	尼尔雌醇	2.5 mg/半月	2月	可比	无	自定	症状、E ₂
刘彦颖	1	尼尔雌醇	2mg/半月	2月	可比	中药新药 ¹	自定	症状
杨学峰	2	尼尔雌醇	首5mg/月 2mg/半月	2月	可比	中药新药 ¹	自定	症状
马丽华	1	己烯雌酚	0.5 mg qd	2月	未比	中药新药 ¹	自定	症状
张银萍	1	己烯雌酚 甲基睾丸酮	0.1 mg tid	45天	未比	无	自定	症状
陈林兴	1	妇复春	2粒 bid	2月	未比	无来源	自定	症状
张雅萍	1	利维爱	2.5 mg qd	2月	未比	中医病症 诊断标准	自定	症状、血脂
李琼	1	利维爱	1粒 qd	1月	可比	妇产科学	自定	症状
沈小明	1	谷维素	0.01 g qd	1月	可比	中药新药	中药新药	症状、内分泌 ³
雪平	1	谷维素	0.02 gtid	1月	可比	实用妇产科学	自定	症状
王大增	1	安慰剂	---	不详	未比	无来源	自定	症状、内分泌(无结果)
张艳萍	1	己烯雌酚	0.25 mgqd	1月	可比	实用内科学	实用内科学	症状 E ₂
盛晨霞	1	尼尔雌醇	2mg/半月	1月	可比	临床疾病诊断 治愈好转标准	自定	症状 内分泌 ³
唐时静	1	倍美力 安宫黄体酮 (第15天6mgqd × 14天)	0.625 mgqd × 28天	3月	未比	妇产科学	自定	症状、FSH、E ₂
张莹雯	1	尼尔雌醇	1mg/半月	2月	可比	中医虚证辨证 参考标准 治愈好转标准	临床疾病诊断 内分泌 ³	症状、
崔郁健	1	谷维素	不详	不详	未比	同上	同上	症状、内分泌 ³

注：1. 中药新药即为《中药新药临床研究指导原则》；2. 最新国内外为《最新国内外疾病诊断标准》；3. 内分泌为FSH、LH、E₂，其余未予特殊说明均相同。

2.2 中医药治疗更年期综合征疗效的分析 (痊愈率)

2.2.1 与激素治疗比较 12篇中医药与激素治疗对照试验的合并分析结果表明中医药治疗更年期综合征的痊愈率高于激素治疗组，差异有统计学意义，痊愈人数在试验和对照组分别为365/866 (42.15%)、134/589 (22.75%)，异质性检验 $P = 0.0046$ ，可以认为12个研究不同质，故选用随机效应模型 (以下应用无需特别说明均遵此原则)，OR 2.74，95%

CI [1.78 - 4.24]， $P < 0.00001$ ，(表2)。在改善内分泌方面，5篇采用E₂指标的随机对照试验表明，中药在提高E₂水平方面与激素治疗对比 (表3)，差异无统计学意义 (0.72, -0.51 - 0.94, $P = 0.2$)；3篇采用FSH指标的试验表明，中药降低FSH的效果与激素对比 (表4) (-1.28, -7.4 - 4.85, $P = 0.7$) 无显著差异。在2篇采用LH指标的合并结果表明 (表5)，中药降低LH效果 (-2.86, -9.99 - 4.27, $P = 0.4$) 与激素比差异无统计学意义。治疗过程中

3 篇文献明确指出中药组未见不良反应, 其余文献未对不良反应进行描述。

表 2 中药与激素治疗随机对照试验疗效分析

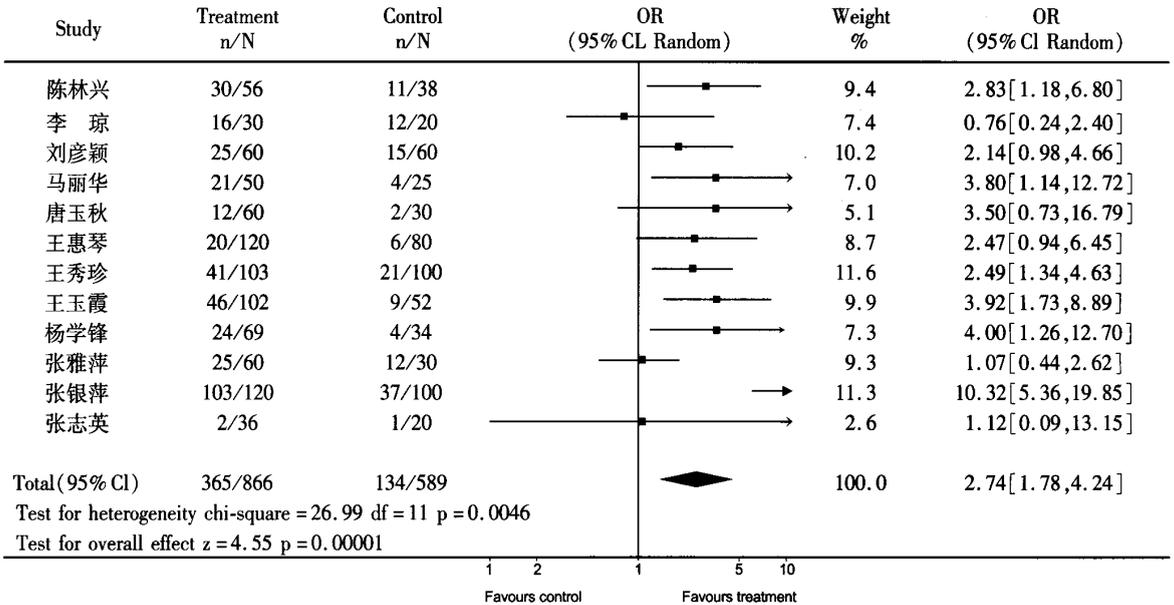


表 3 中药与激素治疗随机对照试验 E₂

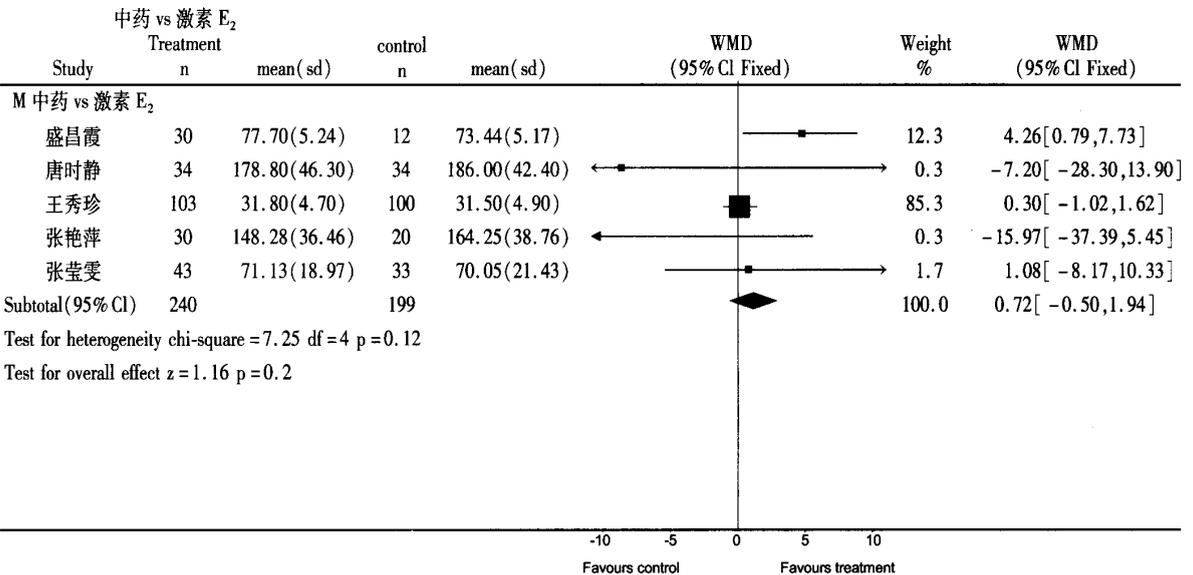


表 4 中药与激素治疗随机对照试验 FSH

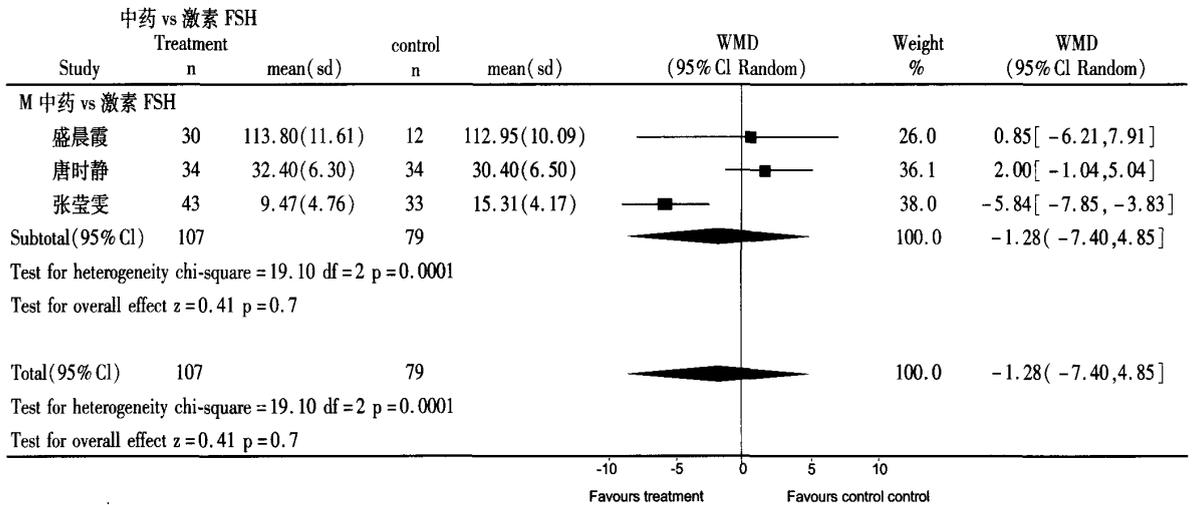
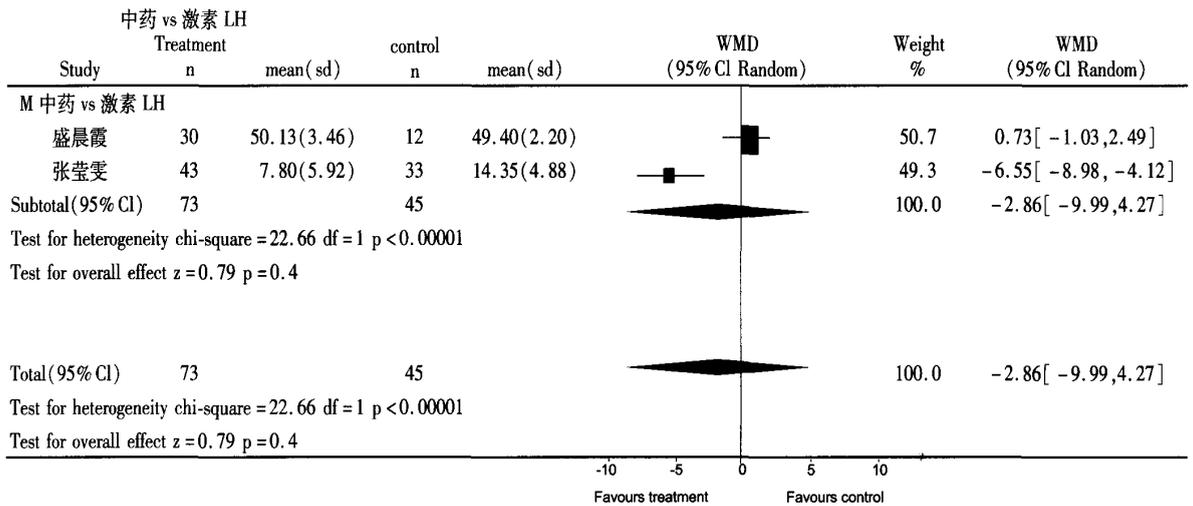


表 5 中药与激素治疗随机对照试验 LH



2.2.2 与其他西药治疗比较 (2 篇试验) 仅 2 篇中医药与其他西药 (如谷维素、安定、维生素等) 对证的试验纳入本次研究, 合并结果表明中医药治疗的痊愈率高于对照组 (表 6), 差异有统计学意义, 痊愈人数在试验和对照组分别为 44/105 (41.9%)、12/66 (18.18%), OR 3.06, 95% CI [1.46 - 6.44], P = 0.003。

在改善内分泌方面, 这 2 个试验的分析结果表明, 中药升高 E₂ (61.66, 36.05 - 87.27, P < 0.00001) 效果优于西药; 但降低 FSH 的效果 (-19.56, -41.59 - 2.47, P = 0.08) 与降低 LH 的效果 (-14.47, -33.64 - 4.11, P = 0.13) 则无显著差异。2 篇文献均描述是否有不良反应。

表6 中药与其他西药治疗随机对照试验疗效分析

Study	Treatment n/N	Control n/N	OR (95% CI Fixed)	Weight %	OR (95% CI Fixed)
沈小明	12/35	3/30	→	24.8	4.70 [1.18, 18.70]
雪平	32/70	9/36	■	75.2	2.53 [1.04, 6.15]
Total(95% CI)	44/105	12/66	◆	100.0	3.06 [1.46, 6.44]

Test for heterogeneity $\chi^2 = 0.55$ $df = 1$ $p = 0.46$
 Test for overall effect $z = 2.95$ $p = 0.003$

1 2 1 5 10
Favours control Favours treatment

2.2.3 与安慰剂治疗比较 (1篇试验) 1篇试验比较了中药与安慰剂治疗更年期综合征症状改善的效果,表明中药效果 (3.30, 1.20 - 9.04, $P = 0.02$) 优于安慰剂,但研究仅一篇,病例数目较少,说服力差。

2.3 漏斗图及结果分析

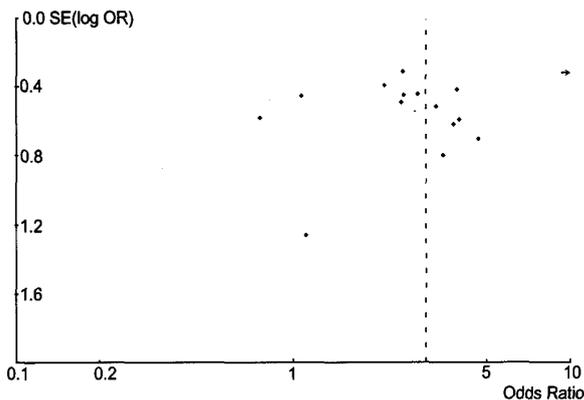


图1 漏斗图

按入选文章报道数据绘制漏斗图 (图1),以OR为横坐标,以标准误 $\log OR$ 为纵坐标,结果显示,以真值为中心,纳入的研究呈偏态分布,可认为可能存在一定的发表性偏倚。

2.4 敏感性分析主要结果 不同因素对OR值的影响分析,观察不同统计学方法 (固定效应模型或随机效应模型) 对OR值的影响 (见表7),以及不同研究质量对OR值的影响,即12篇激素随机对照研究 (RCT) 与去掉5篇质量可疑的随机对照研究后的7篇随机对照研究之间的比较 (见表8)。

表7 固定效应模型与随机效应模型OR值比较

	OR(fixed)	OR(random)
激素对照疗效	2.74 [1.78 - 4.24]	2.74 [1.78 - 4.24]
激素对照 E ₂	61.66 [36.05 - 87.21]	65.31 [26.45 - 104.16]
激素对照 FSH	-19.85 [-23.45 - -15.71]	-19.56 [-41.59 - 2.47]
激素对照 LH	-1.77 [-3.19 - -0.34]	-2.86 [-9.99 - 4.21]

注:表中括号内的数值为OR值的可信区间CI(下同)

表8 12篇激素对照文献与去除5篇质量较差文献后OR值比较

	OR(fixed)
12 激素 RCT	2.74 [1.78 - 4.24]
7 激素 RCT	2.36 [1.63 - 3.42]

3 讨论

3.1 中医药治疗更年期综合征的疗效分析 通过对纳入文献的研究结果分析初步表明,在缓解患者症状方面,中医药治疗更年期综合征有较好的疗效,无论与激素治疗对照,还是与其他西药及安慰剂对照,中医药的痊愈率高于对照组,差异有统计学意义,与安慰剂对照的OR值最高 (3.30),但研究数目过少,结论的可信度待考。与激素对照的OR值最低 (2.74)。在改善内分泌方面,与激素对照试验的分析结果表明,在降低FSH、LH与升高E₂水平上,二者无显著差异;与普通西药对照试验的分析结果表明,中药升高E₂效果优于西药,降低FSH、LH效果无显著差异。

不良反应方面, 研究中关于不良反应的描述过少, 仅少量研究 (25%) 明确指出中医药治疗过程中未见不良反应。

本次纳入的研究的治疗时间多为 1~2 个月, 3 个月者仅 3 篇研究, 6 个月者仅 1 篇。采用内分泌指标的 5 篇激素对照试验中的 3 篇是采用尼尔雌醇对照治疗的, 而尼尔雌醇是戊炔雌三醇, 对 E_2 影响不明显; 1 篇采用己烯雌酚治疗时间为仅为 1 个月, 而太短时间内激素对内分泌的影响可能尚未体现, 考虑药物及治疗时间的因素也可能会造成中药与激素治疗相比在内分泌改善方面无显著性差异, 故 Meta 分析所得出的内分泌结论有待进一步考证。综观此次所纳入的所有研究, 治疗时间多偏短, 可能会造成激素疗效尚未体现, 并且本系统评价中大多数试验的方法学质量较低, 多为小样本研究, 对随机化和分配隐藏的描述十分有限, 且部分试验组间均衡性未予描述或描述过于简单 (基线资料的可能不平衡影响我们对结果的评价), 从而使我们无法判断试验是否严格科学地开展, 而 Meta 分析结论的客观性必需基于高质量的随机对照试验, 因此现有的 Meta 分析结论尚不能令人信服, 正确的结论亟待设计严格的多中心随机双盲对照试验予以证实。

3.2 发表性偏倚 发表偏倚的含义是鉴定评价的研究与这些研究的报告结果有关, 即是阳性结论的研究比阴性结论的研究更易发表^[5]。证实发表性偏倚存在的最常用的方法是作漏斗图, 如果存在偏倚, 将会出现漏斗图的不对称。国外有研究^[6]指出国内的学术期刊在发表研究结果时, 往往存在发表性偏倚。本研究的漏斗图呈现偏态分布, 提示本研究可能存在发表性偏倚。但漏斗图不对称除发表偏倚外还有其他原因^[7], 如方法学质量低下、机遇等。故应进一步收集未发表的研究资料, 作进一步分析。

3.3 敏感性分析 敏感性分析通过改变某些可能影响结果的重要因素以观察同质性和合成结果是否发生变化, 从而判断结果的稳定性。本研究对不同研究质量试验的敏感性分析表明结果较为稳定, 但不同统计学方法下的敏感性分析表明内分泌结论尤其是 FSH 与 LH 的结果不稳定, 考虑与治疗时间、测量方法等有关。

3.4 临床研究的质量 文献分析的概况显示中医药治疗更年期综合征的 RCTs 文献数量呈逐年增加的趋势, 但 RCT 文献总数目并不多, 特别是严谨的 RCTs 文献更少, 文献质量普遍偏低。确定样本不严谨, 3 篇 (15%) 研究未指出诊断标准, 其余或诊断标准来源不一, 或来源不明, 故无从考察样本是否真正反映了总体的特征; 随机方法运用不当; 组间对照均衡性较差, 本次研究中 50% 的试验未进行组间基线资料的比较, 疗效的真实性不得不受到质疑; 盲法运用较少 (5%), 质量待考。

3.5 疗效指标和疗效标准的选择 在本次研究中, 一般都采用症状指标, 其次采用实验室指标, 其中以指标改善的比例 (痊愈率、有效率等) 作为疗效判断标准者占 100%, 采用内分泌指标者 14%。但本次所纳入研究的疗效评价标准多数不一致, 大部分采用自拟标准 (75%), 而自拟标准多不一致。因痊愈率标准多数一致, 故本研究选择了采用痊愈率指标基本一致的文献进行合并分析, 虽然所纳入研究都有对照组作为参照比较, 但疗效标准的不完全统一仍会影响疗效的判定和结论的分析。为进一步增强结论的可信程度, 今后的研究应尽量采取公认统一的疗效标准。

参考文献

- [1] Hill K. The demography of menopause. *Maturitas*. 1996, 23: 113 - 127.
- [2] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002, 288 (3): 321 - 327. Library Holdings Bibliographic Links.
- [3] 王吉耀. 《循证医学与临床实践》. 北京: 科学出版社, 2002: 1.
- [4] Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17: 1 - 12.
- [5] Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers Handbook 4*. 0 [updated July 1999], section 6. In: *The Cochrane Library* [data based on CDROW]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update software, 2000, Issue 1.
- [6] Tang JinLing, Zhan SiYan, Edzard Ernst. Review of randomized trials of traditional Chinese medicine. *BMJ*, 1999, 319: 160.
- [7] Egger M, Smith GD, Schenider M, et al. Bias in meta - analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997, 315: 629 - 634.