

# 归肾丸治疗多囊卵巢综合征的Meta分析※

● 陈锦明<sup>1,2</sup> 邓 姣<sup>1,2</sup> 陈启亮<sup>1,2</sup> 魏 佳<sup>1,2</sup> 王维斌<sup>1,2</sup> 俞 洁<sup>1,2▲</sup>

**摘要** 目的:系统评价归肾丸在多囊卵巢综合征(PCOS)治疗中的有效性及安全性。方法:首先,在中国知网、维普中文科技期刊、万方、PubMed、Cochrane Library等数据库中检索自数据库建库以来至2020年2月17日公开发表的关于归肾丸单用或联合常规西药(试验组)与常规西药(对照组)治疗PCOS的临床随机对照试验。其次,评估入选文献质量,提取有效数据。最后,根据Cochrane系统评价方法进行风险偏倚评估,并采用RevMan5.3软件进行Meta分析。结果:本研究共纳入7项临床随机对照试验,包括502例PCOS患者。Meta分析结果显示,与对照组比较,试验组患者具有更高的总有效率[RR=1.26,95%CI(1.15,1.37),P<0.00001]、妊娠率[RR=1.56,95%CI(1.27,1.91),P<0.0001]、排卵率[RR=1.21,95%CI(1.07,1.37),P=0.002];两组患者的卵巢体积[MD=2.17,95%CI(1.37,2.97),P<0.00001]、血清T[MD=0.95,95%CI(0.15,1.75),P=0.02]、血清LH[MD=7.55,95%CI(2.05,13.04),P=0.007]具有显著统计学差异;试验组患者未出现不良反应。结论:与常规西药相比,归肾丸联合常规西药在PCOS的治疗中能显著改善患者的妊娠率、排卵率、卵巢体积和性激素水平,且安全性良好。

**关键词** 归肾丸;多囊卵巢综合征;Meta分析

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS)是育龄期女性最常见的内分泌紊乱性疾病之一,临床以卵巢多囊样改变、稀发排卵或无排卵、胰岛素抵抗、高雄激素血症和不孕等为主要特征。目前,PCOS的患病率呈逐年上升的趋势,研究显示PCOS在我国的发病率为5.6%<sup>[1]</sup>,西医学口服激素等疗法常伴有不良影响<sup>[2]</sup>。中医学理论中,肾为先天之本,主藏精、生殖,因此与生殖功能相关的疾病主要从肾辨治,诸多研究表明运用补肾法治疗PCOS可取得较好的疗效<sup>[3-5]</sup>。归肾丸源于《景岳全书》,全方以滋补肾精为主,兼补肾阳,具有补阴益阳、养血填精之功,且药性平和。本文旨在系统检索归肾丸治疗PCOS的随机对

照试验(Randomized Controlled Trial, RCT),评价其治疗PCOS的疗效及安全性,为中医药临床决策提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献来源** 通过计算机检索中国知网数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据知识服务系统、PubMed、Cochrane Library,检索采用主题词与关键词相结合的方式,检索时间自建库至2020年2月17日。中文检索词为:归肾丸、多囊卵巢综合征、多囊;英文检索词为:Guishen pill、Guishenwan、PCOS、Polycystic Ovarian Syndrome。以PubMed为例,检索式如下:(“Guishen pill” OR “Guishenwan”) AND (“PCOS” OR “Polycystic Ovarian Syndrome”)。

**1.2 纳入标准** ①研究类型为RCT;②有明确的病例诊断标准,研究对象为已确诊的PCOS患者;③干预措施:试验组干预措施为归肾丸单用或联合常规西药,对照组干预措施为常规西药;④至少报告以下结局指标之一:临床疗效、排卵率、妊娠率、性激素水平、卵巢体积和不良反应事件。

※基金项目 福建省自然科学基金项目(NO.2019J01351);国家自然科学基金联合基金项目重点支持项目(NO.U1705286)

▲通讯作者 俞洁,女,医学博士,副教授。主要从事妇科疾病的中医临床研究。E-mail:415538196@qq.com

• 作者单位 1.福建中医药大学(福建福州 350122);2.福建省中医健康状态辨识重点实验室(福建福州 350122)

**1.3 排除标准** ①个案报道、专家经验报道;②动物实验;③数据在别的文献中重复发表或存在错误;④干预措施除口服归肾丸、常规西药外,还联合采用其它疗法。

**1.4 资料提取及评价方法** 由两位研究者分别独立进行文献筛选与资料提取,然后交叉核对,如不一致则讨论解决或由第三位研究者进入协助判断并达成一致。根据 Cochrane 系统评价员手册中的偏倚风险工具进行偏倚风险评估。

**1.5 统计学方法** 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。首先进行异质性检验,若检验无异质性( $P>0.1, I^2 \leq 50%$ ),选用固定(Fixed)效应模型,若有异质性( $P<0.1, I^2 > 50%$ ),则选用随机(Random)效应模型。二分类变量资料采用 RR 及其 95% 可信区间(CI)表示其效应量;连续型变量资料采

用均数差(MD)或标准均数差(SMD)表示效应值,均给出 95% 可信区间。Meta 分析的检验结果用森林图表示,对潜在的发表偏倚采用漏斗图分析。

## 2 结果

**2.1 检索结果及基本特征分析** 初步检索共获得 59 篇文献,最终纳入 7 篇。详细流程见图 1。纳入的 7 篇文献<sup>[6-12]</sup>均有对试验组与对照组的基线情况进行比较,无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入的 7 篇文献均涉及归肾丸联合常规西药治疗与常规西药治疗的对照研究,其中只有 1 篇文献<sup>[10]</sup>涉及单用归肾丸治疗与常规西药治疗的对照研究,故单用归肾丸治疗组不纳入本次研究。共纳入 502 例患者,试验组 252 例,对照组 250 例。纳入研究的详细情况见表 1。纳入研究的文献偏倚风险详见图 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	试验组		对照组		疗程/个月	结局指标
	n	干预措施	n	干预措施		
王艳芬 2014 <sup>[6]</sup>	46	归肾丸+炔雌醇环丙孕酮片	46	炔雌醇环丙孕酮片	未知	①③④
莫秋 2016 <sup>[7]</sup>	28	归肾丸+CC/hCG	28	CC/hCG	2~3	③
孙松奇 2017 <sup>[8]</sup>	41	归肾丸+CC/hCG	40	CC/hCG	6	①⑥
朱秀芳 2013 <sup>[9]</sup>	32	归肾丸+CC/hCG	32	CC/hCG	6	①②③⑤⑥
韩璐 2011 <sup>[10]</sup>	30	归肾丸+CC/RSG	29	CC/RSG	3	①②③⑤
徐菲 2009 <sup>[11]</sup>	40	归肾丸+CC/hCG	40	CC/hCG	6	①②③④⑤⑥
张迎春 2014 <sup>[12]</sup>	35	归肾丸+CC/hCG	35	CC/hCG	6	②⑤⑥

注:CC:氯米芬/克罗米芬;hCG:绒毛膜促性腺激素;RSG:罗格列酮片;结局指标:①临床疗效;②排卵率;③妊娠率;④性激素水平 E2;⑤卵巢体积;⑥不良反应

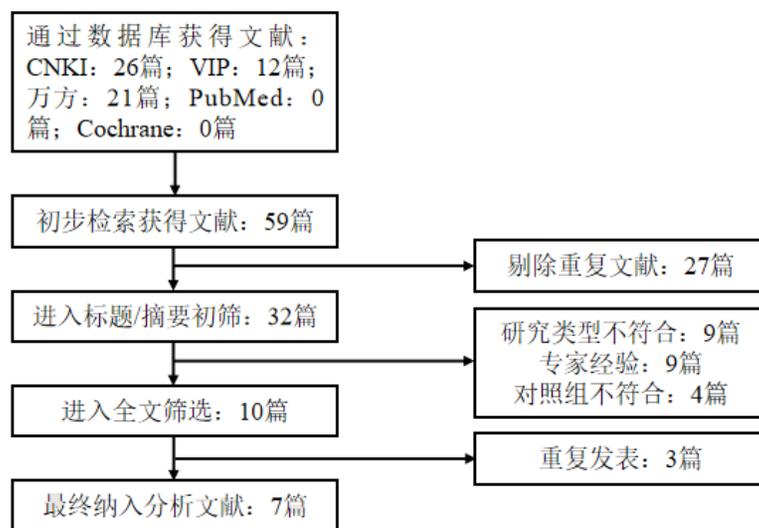


图 1 文献筛选流程

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
孙松奇 2017 [8]	+	?	-	-	+	?	?
张迎春 2014 [12]	?	-	-	-	+	?	?
徐菲 2009 [11]	+	+	-	-	+	?	?
朱秀芳 2013 [9]	?	-	-	-	+	?	?
王艳芬 2014 [6]	?	-	-	-	+	?	?
莫秋 2016 [7]	+	?	-	-	+	?	?
韩璐 2011 [10]	?	-	-	-	+	?	?

图2 纳入文献的偏倚风险

## 2.2 疗效及安全性分析

### 2.2.1 试验组与对照组总有效率的比较 6项研究

Study or Subgroup	试验组		对照组		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
孙松奇 2017 [8]	39	41	30	40	18.5%	1.27 [1.05, 1.54]
张迎春 2014 [12]	33	35	26	35	15.9%	1.27 [1.03, 1.57]
徐菲 2009 [11]	37	40	29	40	17.7%	1.28 [1.03, 1.57]
朱秀芳 2013 [9]	30	32	25	32	15.3%	1.20 [0.98, 1.47]
王艳芬 2014 [6]	41	46	31	46	18.9%	1.32 [1.06, 1.66]
韩璐 2011 [10]	27	30	22	29	13.7%	1.19 [0.94, 1.50]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>224</b>		<b>222</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.26 [1.15, 1.37]</b>
Total events		207	163			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.66, df = 5 (P = 0.98); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 5.15 (P < 0.00001)						

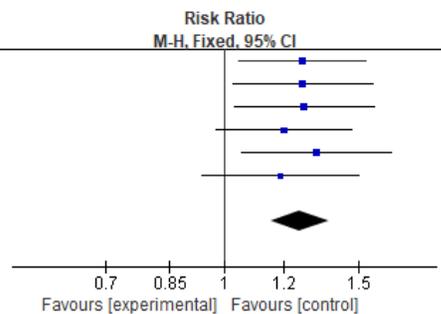


图3 试验组与对照组总有效率比较的Meta分析

Study or Subgroup	试验组		对照组		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
张迎春 2014 [12]	23	35	16	35	20.5%	1.44 [0.93, 2.22]
徐菲 2009 [11]	26	40	18	40	23.0%	1.44 [0.96, 2.18]
朱秀芳 2013 [9]	21	32	14	32	17.9%	1.50 [0.94, 2.39]
王艳芬 2014 [6]	23	46	11	46	14.1%	2.09 [1.16, 3.78]
莫秋 2016 [7]	11	28	7	28	9.0%	1.57 [0.71, 3.46]
韩璐 2011 [10]	18	30	12	29	15.6%	1.45 [0.86, 2.45]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>211</b>		<b>210</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.56 [1.27, 1.91]</b>
Total events		122	78			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.31, df = 5 (P = 0.93); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.19 (P < 0.0001)						

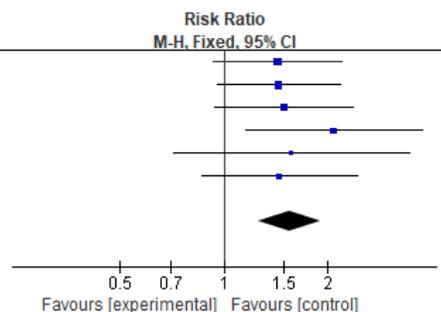


图4 试验组与对照组妊娠率比较的Meta分析

比较了两种干预措施对总有效率的影响,共纳入446例,其中试验组224例,对照组222例。异质性检验结果为( $P=0.98, I^2=0%$ ),具有同质性,采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示: $[RR=1.26, 95\%CI(1.15, 1.37), P<0.00001]$ ,菱形图位于右侧,提示两组患者治疗总有效率比较有显著差异( $P<0.05$ ),表明试验组在临床疗效上优于对照组。见图3。

2.2.2 试验组与对照组妊娠率的比较 6项研究比较了两种干预措施对治疗后妊娠率的影响,共纳入421例,其中试验组211例,对照组210例。异质性检验结果为( $P=0.93, I^2=0%$ ),具有同质性,采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示: $[RR=1.56, 95\%CI(1.27, 1.91), P<0.0001]$ ,菱形图位于右侧,提示两组患者治疗后妊娠率比较有显著差异( $P<0.05$ ),表明试验组在改善妊娠率上优于对照组。见图4。

2.2.3 试验组与对照组排卵率的比较 3项研究比较了两种干预措施对治疗后排卵率的影响,共纳入203例,其中试验组102例,对照组101例。异质性检验结果为( $P=0.97, I^2=0%$ ),具有同质性,采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示: $[RR=1.21, 95\%CI(1.07, 1.37), P=0.002]$ ,菱形图位于右侧,提示两组患者治疗后排卵率比较有显著差异( $P<0.05$ ),表明试验组在改善排卵率上优于对照组。见图5。

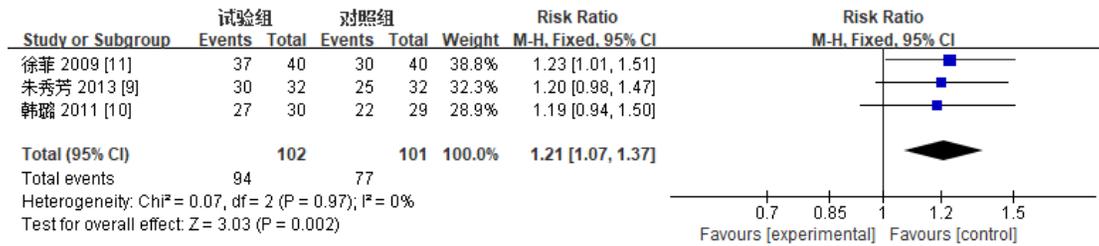


图5 试验组与对照组排卵率比较的Meta分析

2.2.4 试验组与对照组卵巢体积的比较 3项研究比较了两种干预措施对治疗后卵巢体积的影响,共纳入203例,其中试验组102例,对照组101例。异质性检验结果为( $P=1.00, I^2=0%$ ),具有同质性,采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示:[ $MD=2.17, 95\%CI$

(1.37,2.97), $P<0.00001$ ],菱形图位于右侧,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示试验组治疗后卵巢体积小于对照组,表明归肾丸联合常规西药在减小卵巢体积作用上优于常规西药。见图6。

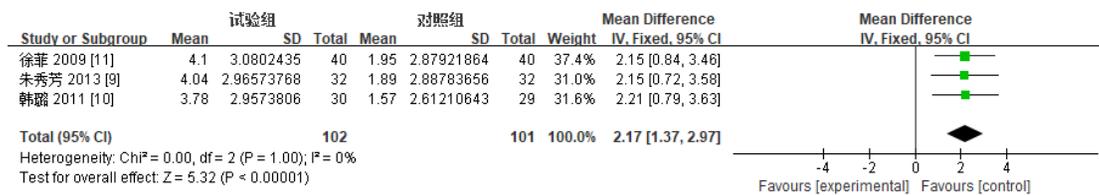


图6 试验组与对照组卵巢体积比较的Meta分析

2.2.5 试验组与对照组血清睾酮(T)水平的比较 2项研究比较了两种干预措施治疗后血清T水平的变化,异质性检验结果为( $P=0.05, I^2=73%$ ),具有异质性,对2项研究的异质性进行分析,发现王艳芳<sup>[6]</sup>采用化学发光免疫法进行血清学检测,而徐菲<sup>[11]</sup>的研究未说

明具体实验检测方法,可能是产生异质性的主要来源。故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示:[ $MD=0.95, 95\%CI(0.15, 1.75), P=0.02$ ],菱形图位于右侧,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示试验组治疗后血清T水平低于对照组。见图7。

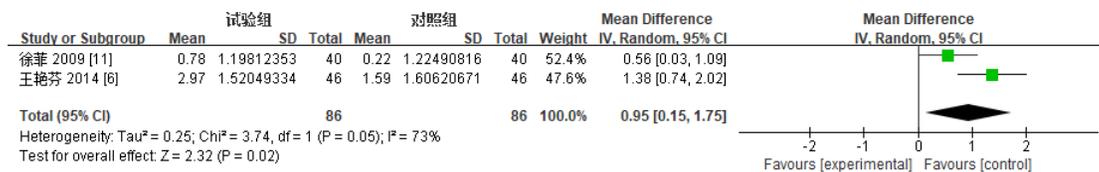


图7 试验组与对照组血清T水平比较的Meta分析

2.2.6 试验组与对照组血清黄体生成素(LH)水平的比较 2项研究比较了两种干预措施治疗后血清LH水平的变化,异质性检验结果为( $P=0.05, I^2=74%$ ),具有异质性,异质性来源同血清T,可能为实验检测方

法不同所致。故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示:[ $MD=7.55, 95\%CI(2.05, 13.04), P=0.007$ ],菱形图位于右侧,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示试验组治疗后血清LH水平低于对照组。见图8。

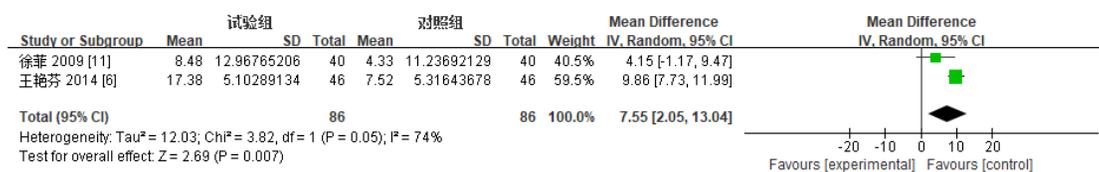


图8 试验组与对照组血清LH水平比较的Meta分析

2.2.7 试验组与对照组血清卵泡刺激素(FSH)水平的比较 2项研究比较了两种干预措施治疗后血清FSH水平的变化,异质性检验结果为( $P=0.97, I^2=0%$ ),认为研究间不存在异质性,采用固定效应模型进行

Meta分析。结果显示:[ $MD=0.13, 95%CI(-0.39, 0.66), P=0.62$ ],菱形与无效竖线有交叉, $P>0.05$ ,说明FSH与结局无统计学关联。见图9。

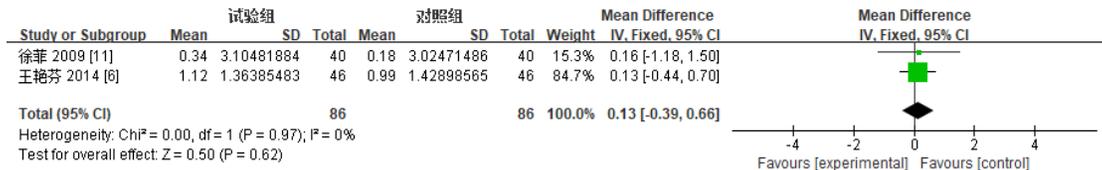


图9 试验组与对照组血清FSH水平比较的Meta分析

2.2.8 不良反应 纳入的7篇文献中,有4篇提及不良反应:孙松奇<sup>[8]</sup>报告了治疗期间试验组与对照组均未见不良反应;朱秀芳<sup>[9]</sup>报告了对照组有4例(12.5%)出现不良反应,均可耐受,而试验组无不良反应;徐菲<sup>[11]</sup>报告了对照组出现3例(7.5%)伴有轻微卵巢刺激综合征,而试验组无不良反应;张迎春<sup>[12]</sup>报告了对照组有3例(8.6%)患者出现不良反应,而试验组无不良反应。

### 3 讨论

多囊卵巢综合征是以月经稀发或闭经、不孕、多毛、肥胖为临床表现,伴有稀发排卵或无排卵、双侧卵巢增大并多囊样改变、雄激素高和胰岛素抵抗为主要特征的常见内分泌和妇科疾病<sup>[13]</sup>。当前普遍认为其与遗传因素、营养失衡、环境内分泌干扰、氧化应激等因素关系密切<sup>[14]</sup>。PCOS的临床表现异质性高,使得疾病的诊断与治疗存在争议。传统西医以药物治疗为主,手术治疗为辅,但药物治疗效果不甚理想,手术治疗存在术后粘连、复发等问题。中医药的应用大大缓解了患者的病痛,使得中医学在PCOS治疗中的优势日益凸显。《傅青主女科》有云:“经原非血也,乃天一之水,出自肾中。”《圣济总录》亦云:“妇人所以无子者,冲任不足,肾气虚寒也。”正所谓肾主生殖,“经水出诸肾”,凡月经失调、不孕等生殖功能异常均与肾相关。病因学研究认为,疾病的发生主要与肾虚密切相关,以肾阴亏虚、癸水不足为发病基础,伴随脏腑失调,久病则出现阴虚及阳、痰湿壅塞等表现<sup>[15]</sup>。因此,补精益肾、阴阳并补是PCOS治疗的根本之法。

现代医家辨治PCOS常以归肾丸为基础进行加减并取得较好疗效<sup>[16-17]</sup>。归肾丸中以熟地与菟丝子共为君药,可滋阴养血,益精填髓;杜仲、山萸肉、茯苓、山药、枸杞子共为臣药,可温肾助阳,健脾利湿;当归为佐药,可补气活血。诸药共用,能达到补阴益阳、养血

填精的功效。此外,药物的机制研究同样证实了归肾丸对PCOS具有治疗作用。研究表明,熟地黄多糖对卵巢颗粒细胞具有显著的增殖作用<sup>[18]</sup>;菟丝子总黄酮可以改善PCOS模型大鼠卵巢组织皮质增厚胶原化、闭锁卵泡增多、黄体减少等病理改变<sup>[19]</sup>;杜仲能与雌激素受体结合产生雌激素样作用,调节体内性激素水平<sup>[20]</sup>;山茱萸总萜具有促进葡萄糖在机体内的利用,并抑制葡萄糖在体内的吸收等作用<sup>[21]</sup>。因此,归肾丸在PCOS的治疗中可以起到调节性激素水平、改善糖代谢和促进卵泡生长发育的作用,进而提高患者的排卵率和妊娠率,具有较高的临床应用价值。

本研究通过Meta分析发现,归肾丸联合常规西药在PCOS的治疗中具有更高的治疗效果及安全性。数据分析显示,与单用常规西药治疗相比,归肾丸联合常规西药可提高治疗的总有效率、妊娠率、排卵率,减小卵巢体积,降低患者血清T、LH激素水平。此外,纳入的文献中试验组均未出现不良反应,而对照组有10例出现不良反应。以上说明归肾丸对PCOS患者具有良好的治疗效果,且安全性较高。由此可认为,归肾丸联合常规西药治疗效果优于单纯西药治疗。

本研究也存在一定的局限性。首先,纳入研究的试验中,仅有1项涉及归肾丸单用治疗组,未能进行归肾丸单用治疗与常规西药治疗的疗效比较。其次,纳入研究的试验均未描述随机化隐藏、盲法、脱落情况,结果可能存在偏倚。再次,本研究仅纳入7篇文献,未能绘制漏斗图进行发表性偏倚评估。因此,本项Meta研究也从一定程度表明国内高质量的归肾丸治疗PCOS的临床试验少,在试验研究的设计与方法运用等方面存在较大的不足。

### 参考文献

(下转第46页)