

活血方药抑制子宫内膜异位症术后复发的 Meta 分析^{*}

党春晓¹ 于 潇² 王 鼎¹ 刘鹏飞¹ 刘金星^{1▲}

摘 要 目的:评价活血方药预防子宫内膜异位症术后复发的临床疗效及安全性。方法:检索万方、CNKI、VIP、CBM、Pub Med 等数据库(自建库至 2021 年 10 月 31 日),纳入以活血方药为主的随机或半随机对照试验。根据所对比的不同西药设置亚组,对其抑制术后复发的总有效率、复发率、妊娠率、不良反应及远期疗效进行 Meta 分析。质量评价采用 Cochrane handbook, Meta 分析采用 Stata 16.0 软件,试验序贯分析采用 TSA 0.9.5.10 Beta 软件。结果:活血方药在抑制术后复发方面与西药组无显著差异($P=0.063$),在妊娠率、远期疗效方面优于西药组($P<0.05$),在不良反应发生率方面低于西药组($P<0.05$)。结论:与西药相比,活血方药可明显提高子宫内膜异位症患者术后的妊娠率,远期疗效好且具有较高的安全性。

关键词 活血化癥法;子宫内膜异位症;术后复发;试验序贯分析;Meta 分析

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)又称内异症,是指腺体、间质等子宫内膜组织在子宫体以外的部位出现,虽是一种良性病变,但具有恶性肿瘤的特点(侵袭及远处转移等)。育龄期是内异症的高发时段,其发病率与社会经济水平呈正相关。EMs 治疗以手术为主,但术后复发率高达 40%~50%^[1],且再次手术出血量多、风险高^[2]。因此,术后用药以维持治疗并预防复发已得到推崇及专家共识^[3-4]。

如何预防 EMs 术后复发一直以来都是研究的热点,现代医学主要应用避孕药类、促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRh- α)或地诺孕素等,但有导致心血管疾病及骨质疏松等围绝经症状提前出现的风险。中医认为,此病主要为瘀血所致,治疗应当活血化癥^[5],疗效较好且不良反应发生率低^[6],是未来临床研究的新方向。目前国内有较多关于活血方药预防 EMs 术后复发的临床研究,但缺乏严谨而规范的系统评价。本文在现有研究的基础上,采用 Meta 分析方法,系统评价活血方药预防术后复发的疗效,为活血方药在 EMs 术后的临床

应用及进一步研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)研究类型:抑制 EMs 术后复发的随机或半随机对照试验(RCT or CCT),不限文种。(2)纳入对象:明确诊断且接受 EMs 保守或半保守手术治疗,近期末使用其他治疗药物的患者。(3)干预措施:对照组纯用西药治疗,试验组采用活血中药处方或中成药治疗。试验组若未写明药物功效,则分析其组方用药,应以活血中药为主(活血中药是指用于治疗各种血瘀疾病的逐瘀疏血管药)^[7],其余中药剂量不得超过活血中药的剂量。药物剂型、用量、给药途径及治疗疗程不限。(4)结局指标:①临床总有效率;②复发率;③妊娠率;④不良反应发生率;⑤远期疗效(以上指标的其中一项或以上者)。

1.2 排除标准 (1)自身前后对照或组间可比性差者;(2)无法获取数据资料,或数据不完整,或疗效评判标准不规范、不明确,或质量相对较差者;(3)重复发表或同一人群数据用于多项研究者。

1.3 检索策略 计算机检索 CNKI、Wanfang Data、VIP、CBM 等中文数据库以及 Pub Med、Embase 等英文数据库(检索时间:自建库至 2021 年 10 月 31 日)。中文检索词:中医药、子宫内膜异位症、术后、随机;英文检索词: Traditional Chinese Medicine, endometriosis, postoperative, random。此外,通过手动检索纳入研究

^{*}基金项目 国家自然科学基金(No.82104917);山东省自然科学基金(No.ZR2021MH079;No.ZR2019PH053)

[▲]通讯作者 刘金星,男,医学博士,教授,主任医师。主要从事中医药治疗月经病、不孕症研究。E-mail:Ljx276@sina.com

• 作者单位 1.山东中医药大学(山东 济南 250014);2.山东省中医院(山东 济南 250014)

的参考文献以补充相关文献。

1.4 数据收集与分析

1.4.1 文献筛选与资料提取 通过文献题目及摘要进行第一次筛选;通过阅读全文,根据纳入、排除标准及干预措施进行二次筛选;最终筛选数据资料不全面不完整者,若有疑问则与作者联系获得相关信息。两位研究者独立筛选文献,如有分歧,协商解决或第三方介入,提取并记录纳入文献的基本信息。

1.4.2 文献质量评价 使用 Cochrane handbook 对纳入文献的质量进行评价,包括:随机分配是否合理、有无分配隐藏、是否体现了盲法、结果数据是否完整、有无选择性报告结果及其他偏倚。

1.4.3 统计分析 通过 Stata 16.0 软件对纳入文献进

行 Meta 分析。二分类变量使用相对危险度 (RR) 及其 95% 置信区间 (95% CI) 表示,通过卡方检验分析异质性。若 $P > 0.05, I^2 < 50%$, 说明异质性较小,采用固定效应模型;若 $P \leq 0.05, I^2 \geq 50%$, 说明异质性较大,通过敏感分析、星状图等探寻其来源。最后,应用 TSA 0.9.5.10 Beta 软件进行试验序贯分析 (Trial Sequential Analysis, TSA)。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检得到相关文献 280 篇,其中 CNKI 142 篇, VIP 31 篇, 万方 72 篇, CBM 29 篇, 英文数据库 6 篇。剔除重复文献后根据文献题目及摘要排除 223 篇,再通过全文内容如治疗措施等最终筛选出 17 篇^[8-24]文献。见表 1。

表 1 纳入文献的一般资料

作者及年份	样本量(试验组/对照组)	干预措施		疗程	结局指标
		试验组	对照组		
张娟 2013	16/17	丹赤饮加减	GnRH-α	3个月	③⑤
杨丽娜 2016	46/40	经痛愈舒颗粒	孕三烯酮	6个月	①
万凌屹 2016	30/30	血府逐瘀汤加减	GnRH-α	3个月	②③⑤
杭颖 2011	68/68	活血方药	孕三烯酮	6个月	①②③
丁仁波 2018	50/50	桂枝茯苓胶囊+散结镇痛胶囊	GnRH-α	3个月	①②③⑤
陈奕馥 2013	42/42	活血方药	孕三烯酮	6个月	①③⑤
马迎红 2015	32/33	益气化瘀方	孕三烯酮	3个月	②③④
萧洁媚 2013	50/30	活血方药	GnRH-α	3个月	①②③⑤
柳林 2014	56/41	益肾祛瘀解毒方	GnRH-α	3个月	①②③④⑤
党慧敏 2014	35/35	内异方	孕三烯酮	6个月	①②③
谢琼 2014	30/25	活血方药	米非司酮	3个月	①
冯亚妮 2012	36/36	活血方药	米非司酮	6个月	①②④
杨东霞 2009	16/14	少腹逐瘀汤加减	孕三烯酮	3个月	①②③④
朱崇云 2007	50/20	散结镇痛胶囊	孕三烯酮	3个月	①②③
汪爱兵 2007	52/44	散结镇痛胶囊	孕三烯酮	3个月	①②③④
赵瑞华 2013	106/102	活血方药	GnRh-α	3个月	②③④
廖文英 2016	30/30	内异方+灌肠方	孕三烯酮	3个月	①③④⑤

注:①临床总有效率;②复发率;③妊娠率;④不良反应发生率;⑤远期疗效

2.2 文献基本特征及质量评价 纳入 17 项随机对照试验,共 1390 例患者,疗程为 3~6 个月,各研究均基线良好。6 篇^[8,10,12,15-16,23]比较了活血方药与 GnRH-α;11 篇^[9,11,13-14,17-22,24]比较了活血方药与避孕药类(米非司酮、孕三烯酮);8 篇^[8-9,11-12,15-16,23-24]说明了具体的随机分配方法;4 篇^[15,17,21-22]报道了退出及失访病例且均未超过总人数的 10%;7 篇^[14-16,19-20,22-23]明确指出各组不良反应具体例数;所纳入的文献均未提及盲法,且因缺乏相关信息无法判断是否存在其他偏倚。采用

Cochrane 偏倚风险评估工具进行评估,见图 1。

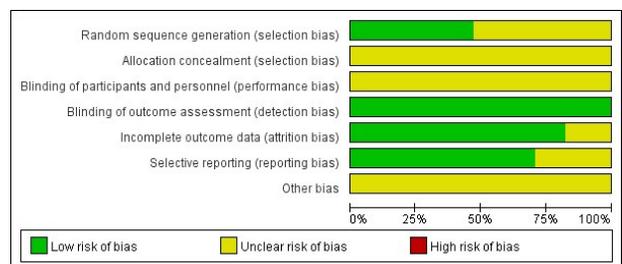


图 1 文献质量评价

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 13项^[9,11-13,15-22,24]研究比较了活血方药与西药抑制EMs术后复发的总有效率,结果显示:活血方药与避孕药类疗效相当 $[RR=1.09, 95\%CI(1.02, 1.15), P=0.006]$;活血方药与GnRh- α 比较无统计学差异 $[RR=1.03, 95\%CI(0.96, 1.12), P=0.407]$;总体上活血方药与西药疗效相当 $[RR=1.07, 95\%CI(1.02, 1.13), P=0.004]$ 。需要说明的是,活血方药与避孕药类比较,及活血方药与西药比较,虽均有统计学差异($P<0.05$),但是RR值分别为1.09和1.07,表明活血方药治疗有效的可能性是避孕药类的1.09倍,是西药的1.07倍,其临床意义并不大,故可认为其疗效相当。见图2。

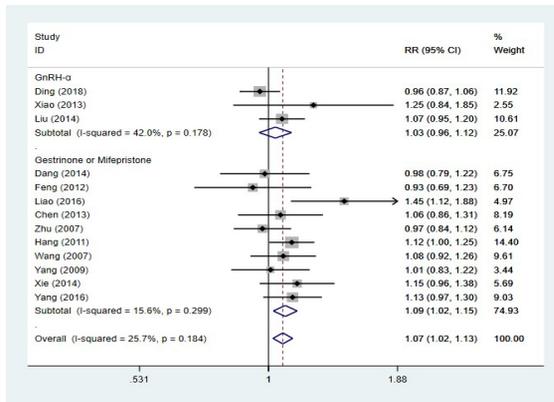


图2 总有效率比较

2.3.2 复发率 13项^[10-12,14-17,19-24]研究比较了活血方药与西药的术后复发率,亚组分析显示:活血方药与避孕药类比较无统计学差异 $[RR=0.81, 95\%CI(0.52, 1.26), P=0.345]$;活血方药与GnRh- α 比较无统计学差异 $[RR=0.67, 95\%CI(0.43, 1.05), P=0.082]$;总体上活血方药与西药比较,复发率相当 $[RR=0.74, 95\%CI(0.54, 1.02), P=0.063]$ 。见图3。

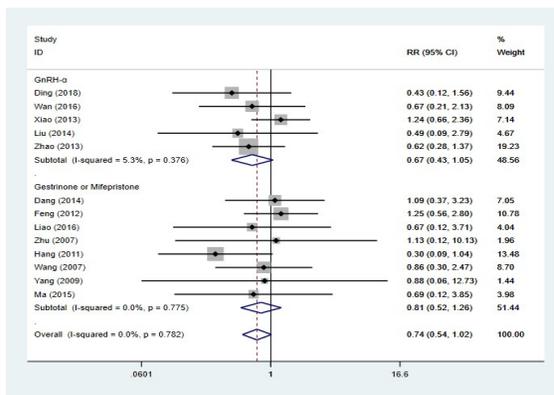


图3 复发率比较

2.3.3 妊娠率 14项^[8,10-17,20-24]研究比较了活血方药与西药的术后妊娠率,亚组分析显示:活血方药优于避孕药类 $[RR=1.47, 95\%CI(1.09, 1.98), P=0.012]$;活血方药优于GnRh- α $[RR=1.51, 95\%CI(1.23, 1.87), P<0.001]$;总体上活血方药的妊娠率优于西药 $[RR=1.50, 95\%CI(1.26, 1.78), P<0.001]$ 。见图4。

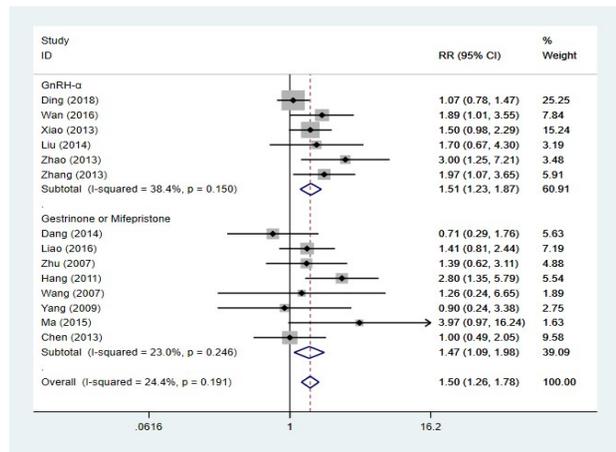


图4 妊娠率比较

2.3.4 不良反应发生率 11项研究比较了活血方药与西药的不良反应,仅其中7项^[14,16,19-20,22-24]可统计具体不良反应发生率,亚组分析显示:活血方药低于避孕药类 $[RR=0.16, 95\%CI(0.09, 0.27), P<0.001]$;活血方药低于GnRh- α $[RR=0.11, 95\%CI(0.07, 0.19), P<0.001]$;总体上活血方药的不良反应发生率低于西药 $[RR=0.13, 95\%CI(0.09, 0.19), P<0.001]$ 。见图5。

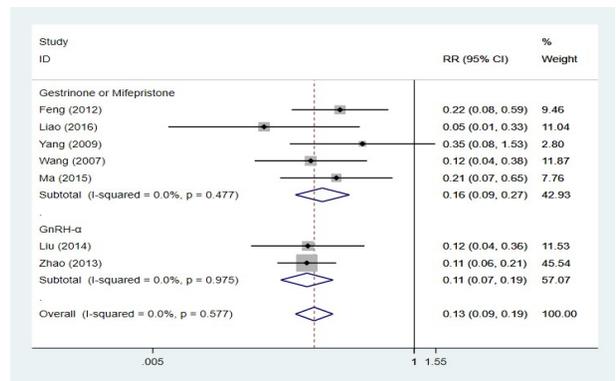


图5 不良反应发生率比较

2.3.5 远期疗效 共有7项^[8,10,12-13,15-16,24]研究明确比较了随访0.5年、1年及2年的复发率与妊娠率,因文献较少,未进行亚组分析。Meta分析结果显示:在停药后0.5年、1年的复发率与妊娠率及术后2年的复发率方面,两组之间差异无统计学意义($P>0.05$);在术

后2年的妊娠率方面,活血方药优于西药[RR=1.747, 95%CI(1.305, 2.337), P<0.001]。

2.4 敏感性分析 逐一剔除一项研究后再次合并分析,将新合并的效应值与未剔除之前的效应值进行比较,除剔除丁仁波^[12]的研究后变化稍大,其余研究均未见明显差异,提示结果较为稳健。见图6。

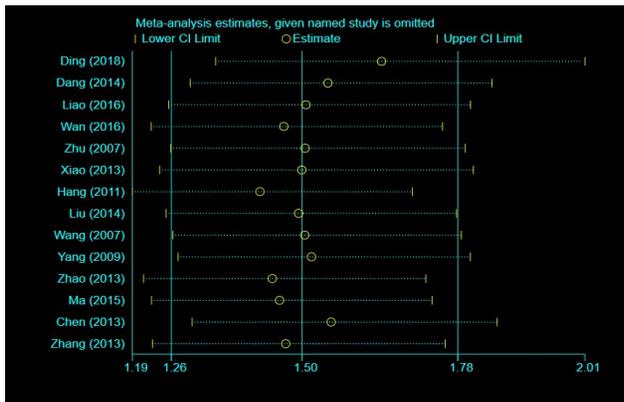


图6 敏感性分析

2.5 发表偏倚 通过对发表偏倚进行 Egger's 检验,总有效率 (P=0.291)、复发率 (P=0.143)、妊娠率 (P=0.239),三者均大于0.1,故认为发表偏倚较小。

2.6 试验序贯分析 TSA分析显示,实际Meta分析所需样本量(Required Information Size, RIS)为1596,在纳入第九个研究时,累计Z值曲线同时穿过传统界值 (Z=1.96)及TSA界值,虽未到达RIS,却已得到肯定结论,即对于EMs术后应用活血方药较应用激素类药物安全有效。见图7。图中蓝色曲线为累计Z值,红色虚线为传统界值,红色曲线为TSA界值,红色竖线为期望样本量。

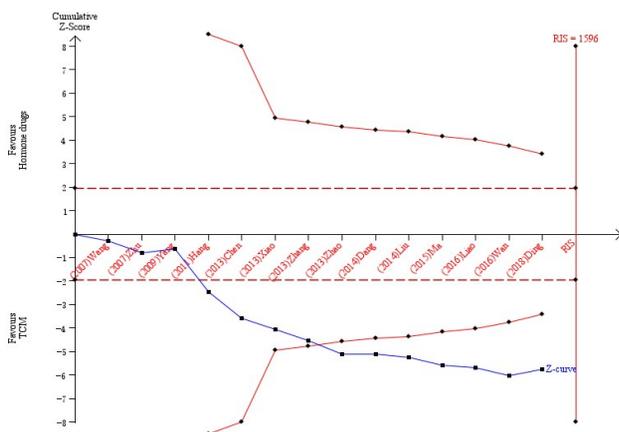


图7 试验序贯分析

3 讨论

3.1 研究结果总结 EMs作为一种激素依赖性疾病,抑制术后复发极为重要,但长期应用激素类药物的不良反应较多。中医古籍对该病并无专门的论述,但根据其表现,可从“痛经”“癥瘕”及“不孕症”中得到相关论述。子宫内膜具有周期性出血的特点,经血可通过宫颈口、阴道排出,而异位到卵巢、输卵管甚至腹腔的内膜组织,其所出经血无法通过宫颈口排出,淤积体内,便形成中医所说的“瘀血”。随着对此病的认识的不断深入,此属“血瘀证”的范畴已得到共识,感受外邪、不洁房事或手术因素等都会导致部分内膜碎片异位,经血不循常道,蓄积于体内形成瘀血。瘀血阻滞,不通则痛,且于经期加重;冲任受阻,瘀滞胞脉,不能摄精成孕;瘀血影响冲任、胞宫,藏泄功能失调,则经量增多、经期延长,故消除瘀血为治疗此病的关键。杨培丽等^[25]研究发现,活血方药可降低内异症患者血清CA125、TNF- α 及白细胞介素水平,从而缓解疼痛;崔宇红等^[26]研究发现,活血方药可降低TNF- α 、IL-6等含量,从而抑制炎症因子表达;肖新春等^[27]发现,活血方药可降低体内雌孕激素水平,抑制异位内膜组织的生长,且可影响P75受体的表达来缓解疼痛;邓颖等^[28]、高冲等^[29]对既往研究进行总结,表明活血方药可从抗炎、镇痛、抑制增生及转移等方面抑制EMs的术后复发。

基于此,本Meta分析共纳入17篇文献,对照组为治疗本病常用的GnRh- α 及雌孕激素药物,为更好地比较临床疗效差异,将不同西药分组分析。结果显示:不同西药间疗效差异不大,活血方药与之相比,可提高EMs患者术后妊娠成功率且不良反应少,而在抑制术后的复发率及总有效率方面二者疗效相当;在停药后0.5年、1年及2年的复发率与妊娠率方面,因纳入文献较少,未进行亚组分析,结果显示仅在停药后2年的妊娠率方面,活血方药明显优于西药,在停药后0.5年及1年的复发率、妊娠率等方面可能因纳入文献较少,差异无统计学意义。目前中医用于抑制EMs术后复发的方剂均具有活血化瘀作用,大量文献及本研究均表明活血方药疗效肯定且不良反应少,可考虑与西药配合应用,或与西药交替应用以减轻不良反应、增加妊娠可能。

3.2 局限性分析 本研究具有以下不足:(1)纳入的文献中仅8篇描述了具体的随机分配方法,各研究均未体现盲法及分配隐藏;(2)部分研究不良反应及长

期随访结果未明确描述,影响结论的真实性与可靠性;(3)各研究的疗效评价标准不完全一致,带有一定的主观性。

3.3 对今后研究的建议 (1)在实验研究中,应严格遵循循证医学随机、对照、盲法、可重复的四个原则,阐明具体的分配及隐藏措施,合理实施盲法;(2)对于术后疗效的研究,应重视随访,报道脱落及失访的数目、活产率以及不同结局的病例数;(3)尽量明确不同干预措施下不良反应的病例数,提高研究结果的可信度;(4)推荐采用临床通用或国际统一的疗效判定标准。

参考文献

[1]李灿灿.卵巢子宫内膜异位症术后辅助药物对复发的影响及复发因素分析[D].河南:郑州大学,2019.

[2]廖乐君,陈 勃.子宫内膜异位症术后复发的再手术治疗[J].中国基层医药,2005,12(8):1020-1021.

[3]周应芳.子宫内膜异位症患者长期管理的必要性[J].中华妇产科杂志,2017,52(3):145-146.

[4]中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会,中华医学学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症长期管理中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2018,53(12):836-841.

[5]徐 英,付金荣.活血化瘀法治疗子宫内膜异位症的研究进展[J].中医文献杂志,2019,37(4):71-73.

[6]曹军民,李娟芳,李 丽,等.子宫内膜异位症中医药治疗研究进展[J].新中医,2018,50(4):20-23.

[7]高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2007:311,422.

[8]张 娟,赵瑞华.中药治疗子宫内膜异位症相关不孕症的临床研究[J].北京中医药,2013,32(11):855-857.

[9]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.

[10]万凌屹,周凌娟,丁彩飞.血府逐瘀汤加减对卵巢子宫内膜异位囊肿术后卵巢功能及妊娠结局的影响[J].中华中医药学刊,2016,34(1):173-176.

[11]杭 颖.中药周期调治法防治子宫内膜异位症术后复发临床观察[J].中国中医药信息杂志,2011,18(2):87-88.

[12]丁仁波,丁书贵,吕会娟.Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜异位症伴不孕症术后达菲林与中药辅助治疗的疗效观察[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(3):267-268.

[13]陈奕馥.中西医结合治疗子宫内膜异位症合并不孕临床观察[J].中

国中医急症,2013,22(6):1008.

[14]马迎红,黎烈荣.益气化瘀方预防子宫内膜异位症术后复发的临床研究[J].南京中医药大学学报,2015,31(3):291-294.

[15]萧洁媚,卜亚丽,叶敦敏.清热解毒活血化瘀中药治疗Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜异位症不孕患者腹腔镜术后疗效观察[J].广州中医药大学学报,2013,30(3):333-336.

[16]柳 林,王希波.中药预防卵巢子宫内膜异位囊肿术后复发的临床研究[J].中国妇幼保健,2014,29(34):5717-5718.

[17]党慧敏,吴晓玲,刘艳巧,等.内异消保留灌肠预防子宫内膜异位症术后复发的疗效观察[J].陕西中医,2014,35(9):1194-1197.

[18]谢 琼.中药周期疗法治疗子宫内膜异位症术后30例临床观察[J].江苏中医药,2014,46(1):40-41.

[19]冯亚妮,卢 斋.中西医结合用于腹腔镜子宫内膜异位症保守性手术后的临床研究[J].中国药物经济学,2012,7(3):68-69.

[20]杨东霞,丛慧芳.中药保留灌肠治疗子宫内膜异位症术后16例[J].中医杂志,2009,50(12):1106-1107.

[21]朱崇云,尹超英,孙秀丽,等.保守性手术后辅以中药散结治疗子宫内膜异位症临床疗效的观察[J].四川医学,2007,28(12):1398-1400.

[22]汪爱兵,杨 瑞.腹腔镜手术联合散结镇痛胶囊治疗卵巢子宫内膜异位囊肿52例疗效观察[J].中国妇幼保健,2007,22(14):1899-1900.

[23]ZHAO RH,HAO ZP,ZHANG Y,et al.Controlling the recurrence of pelvic endometriosis after a conservative operation: comparison between Chinese herbal medicine and western medicine[J].Chin J Integr Med,2013,19(11):820-825.

[24]廖文英.内异方联合灌肠方对EMT肾虚血瘀证患者术后复发干预的临床研究[D].长沙:湖南中医药大学,2016.

[25]杨培丽,祝鑫瑜,章新根.自拟少腹逐瘀汤联合西药治疗子宫腺肌病痛经疗效及对血清CA125、TNF- α 、IL-8水平影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(29):3233-3236.

[26]崔宇红,吴 晶,蔡 玮,等.基于GPER2/MAPK/STAT1轴研究少腹逐瘀汤治疗子宫内膜异位症痛经分子机制[J].中国中药杂志,2018,43(16):3362-3367.

[27]肖新春,崔晓萍.消异方对子宫内膜异位症大鼠血清E₂、P含量的影响[J].中国中医药科技,2013,20(5):465-466.

[28]邓 颖,侯 聪,高洪燕,等.中药复方治疗子宫内膜异位症实验研究进展[J].中医药导报,2020,26(14):121-125.

[29]高 冲,刘 璐,胡爱菊,等.活血化瘀中药的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2013,36(1):64-68.

(收稿日期:2021-12-29)

(本文编辑:蒋艺芬)