

# 补肾中药治疗功能失调性子宫出血的 Meta 分析

贺晓霞,王永周,毛 惠,程 霖,张沈阳

(西南医科大学附属中医医院,四川 泸州,646000)

**[摘要]** 目的:对补肾中药治疗功能失调性子宫出血(简称功血)的临床研究文献进行 Meta 分析,评价其疗效及安全性,为功血的中医研究提供理论依据。方法:电子检索数据库,收集 15 年来运用补肾中药治疗功血的随机临床对照试验文献,应用 Meta 分析方法的纳入、排除标准进行严格筛选,对纳入文献进行定量综合分析。结果:纳入文献 12 篇,共 1404 例患者,其中治疗组 781 例,对照组 623 例。Meta 分析结果显示,治疗组的总有效率明显高于对照组[OR=0.22,95% CI(0.15,0.32),Z=7.99, $P<0.00001$ ];在复发率、不良反应改善方面治疗组比对照组有优势( $P<0.05$ ),但在近期止血疗效方面无优势( $P>0.05$ )。结论:补肾中药治疗功血有一定的临床疗效,对临床选择治疗方案有一定的指导意义,但现阶段研究文献质量欠佳,有待于更多的高质量临床随机对照文献进行深入循证医学研究。

**[关键词]** 功能失调性子宫出血;补肾中药;Meta 分析

**[中图分类号]** R271.915.2 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.02.054

功能失调性子宫出血(dysfunctional uterine bleeding, DUB)是指由调节生殖的神经内分泌机制失常引起的异常子宫出血,简称功血,常见症状为子宫不规则出血,特点是月经周期紊乱,经期长短不一,经量不定,甚至大量出血。现代医学将功血分为无排卵型和排卵型 2 类,前者在中医学中属于“崩漏”范畴,后者属于“月经先期”“月经过多”“经期延长”等范畴,其中周期提前、经量过多、经期延长,三者并见有发展为崩漏之虞。西医学将本病病因归为下丘脑-垂体-卵巢内分泌失调,这与中医学理论中肾-天癸-冲任-胞宫轴失调相似。笔者从“肾”入手,查阅已发表的采用补肾中药治疗功血的相关文献,并从循证医学角度对其临床疗效进行客观评价。现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 电子检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方全文数据库(WanFang)中 15 年来运用补肾中药治疗功血的临床随机对照试验文献,中文检索词以“功能失调性子宫出血”“功能性子宫出血”“功血”“补肾中药”“随机”“肾虚”等为主题词和关键词进行检索。

**1.2 纳入标准** 1)研究对象为功血患者;2)文献研究类型为随机对照试验;3)干预措施治疗组为补肾中药,对照组为西药(种类不限);4)结局指标:参照《中药新药临床研究指导原则》或《中医病证诊断疗效标准》对总体有效率、复发率、不良反应及近期止血疗效进行分析。

**1.3 排除标准** 1)个案报道、综述类文献;2)数据不全、统计方法不恰当的文章;3)器质性原因导致的子宫出血。

**1.4 文献筛选与提取** 1)由 2 位评价员根据由“功能性子宫出血”“补肾中药”进行电子检索产生的引文信息,检索

出 378 篇文献,将文献导入 Noteexpress 软件,通过查重剔除明显不合格文献 342 篇;2)筛选出符合随机对照试验的文献 36 篇,进行全文阅读,排除 17 篇非补肾中药治疗及 7 篇中药合并针灸、敷贴等干预治疗文献;3)确认纳入 12 篇文献,对文献的作者、发表时间、干预措施、文献出处、病例数、试验设计学特点、主要结局指标等进行编号登记。

**1.5 统计学方法** 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3.0 版软件,对治疗组与对照组进行 Meta 分析,当观察指标为计量资料采用权重的均数差(weighted mean differences, WMD),为分类变量资料时选用比值比(odds ratio, OR),两者均计算 95% 的可信区间(confidence interval, CI)。异质性检验,当试验结果的异质性无统计学意义( $P>0.05$ )时,选择固定效应模型(fixed effects model, FEM),当试验结果的异质性有统计学意义( $P<0.05$ )时,选择随机效应模型(random effects model, REM)。对纳入的 12 篇文献进行变量分析,将痊愈、显效、有效合并为有效,余为无效,对各研究组间的有效率进行比较与合并,潜在的发表性偏倚采用漏斗图(funnel plot)进行分析;另外对复发率、不良反应、近期止血疗效进行分析。

## 2 结 果

**2.1 纳入研究的基本特征** 纳入的 12 篇文献均为中文文献,采用随机对照试验,其中 1 篇文献提及盲法,11 篇未提及。12 篇文献共纳入患者 1404 例,其中治疗组 781 例,对照组 623 例,干预措施治疗组为补肾固冲中药,对照组为西药(种类不限)。结局指标为总有效率,其中有 7 篇文献参照《中药新药临床研究指导原则》进行,5 篇文献参照《中医病证诊断疗效标准》进行。12 篇文献均采用总有效率比较,其中 4 篇复发率比较,3 篇不良反应比较,2 篇近期止血疗效

基金项目:四川省科技厅资助项目(编号:2016SZ0036)

第一作者:贺晓霞,女,副主任医师,研究方向:中医药诊治妇科疾病

比较。所有纳入试验均明确治疗3个月为1个疗程。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 Meta分析

2.2.1 总体疗效分析 12 篇文献<sup>[1-12]</sup>研究中西医结合治疗功血的总体疗效,共纳入1404例患者,治疗组781例,对照组623例,异质性检验: $\chi^2 = 17.09$ ,  $df = 11$ ,  $P = 0.11$ ,  $I^2 = 36\%$ ,选择固定效应模型,统计学显著性检验  $OR = 0.22$ ,  $95\% CI(0.15, 0.32)$ ,  $Z = 7.99$ ,  $P < 0.00001$ ,提示补肾中药复方在改善总有效率方面优于西药。(见图1)

2.2.2 复发率 4 篇文献<sup>[1,3,6,12]</sup>研究中西医结合治疗功血的复发率,共纳入385例患者,治疗组217例,对照组168例,异质性检验: $\chi^2 = 3.18$ ,  $df = 3$ ,  $P = 0.36$ ,  $I^2 = 6\%$ ,选择固定效应模型,统计学显著性检验  $OR = 0.22$ ,  $95\% CI(0.11, 0.44)$ ,  $Z = 4.31$ ,  $P < 0.0001$ ,提示补肾中药在改善复发率方面优于西药。(见图2)

表1 纳入研究的基本特征

| 研究文献                | 时间<br>(年) | 方法学特点    | 干预措施    |          | 结局指标  |       |
|---------------------|-----------|----------|---------|----------|-------|-------|
|                     |           |          | T       | C        | T     | C     |
| 陈何红 <sup>[1]</sup>  | 2007      | 随机,未提及盲法 | 六味地黄丸   | 乙烯雌酚+黄体酮 | 95.0  | 76.3  |
| 杜惠兰 <sup>[2]</sup>  | 2004      | 随机盲法     | 补肾调周方   | 炔诺酮      | 97.70 | 95.77 |
| 柯忠姝 <sup>[3]</sup>  | 2016      | 随机,未提及盲法 | 左归饮     | 炔诺酮      | 95.24 | 80.95 |
| 马爱香 <sup>[4]</sup>  | 2005      | 随机,未提及盲法 | 补肾调冲汤   | 安宫黄体酮    | 94.8  | 88.0  |
| 史艳馨 <sup>[5]</sup>  | 2012      | 随机,未提及盲法 | 自拟补肾调经方 | 补佳乐+黄体酮  | 76.0  | 36.0  |
| 唐玉花 <sup>[6]</sup>  | 2016      | 随机,未提及盲法 | 自拟补肾调经方 | 补佳乐+黄体酮  | 95.0  | 82.0  |
| 童平辉 <sup>[7]</sup>  | 2006      | 随机,未提及盲法 | 补肾固冲合剂  | 乙烯雌酚+黄体酮 | 67.7  | 30.0  |
| 王彩红 <sup>[8]</sup>  | 2016      | 随机,未提及盲法 | 二至地黄汤   | 补佳乐+卡络磺钠 | 87.5  | 80.0  |
| 张明丽 <sup>[9]</sup>  | 2015      | 随机,未提及盲法 | 二至丸合二仙汤 | 克龄蒙      | 93.33 | 73.33 |
| 张雯琪 <sup>[10]</sup> | 2016      | 随机,未提及盲法 | 归肾丸     | 补佳乐+黄体酮  | 93.8  | 66.7  |
| 张永福 <sup>[11]</sup> | 2013      | 随机,未提及盲法 | 益肾调经汤   | 补佳乐+黄体酮  | 83.0  | 52.0  |
| 赵素蕊 <sup>[12]</sup> | 2002      | 随机,未提及盲法 | 益肾固冲汤   | 乙烯雌酚+黄体酮 | 88.0  | 76.6  |

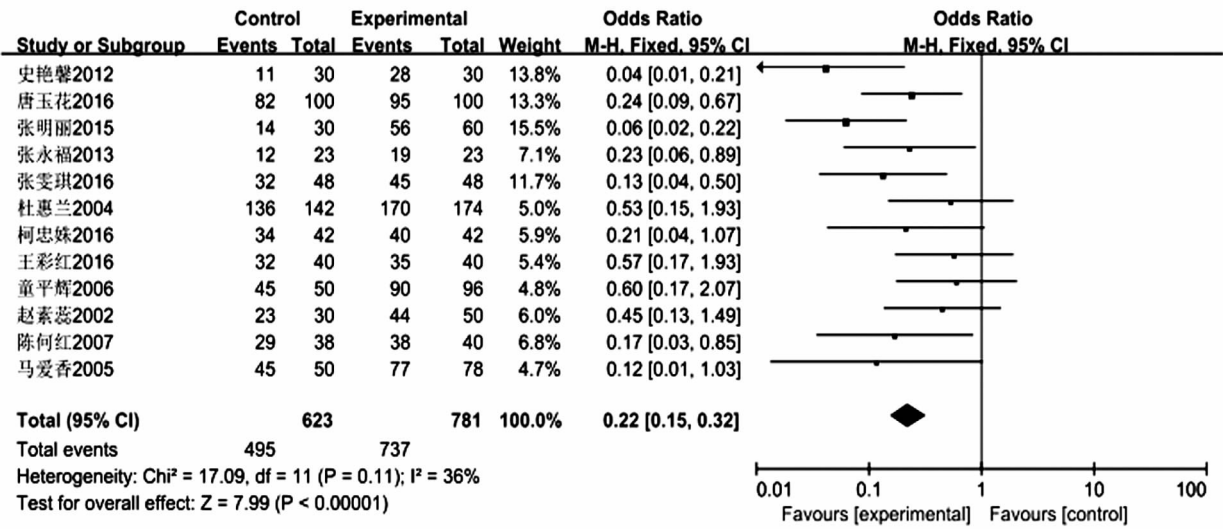


图1 总体疗效的Meta分析

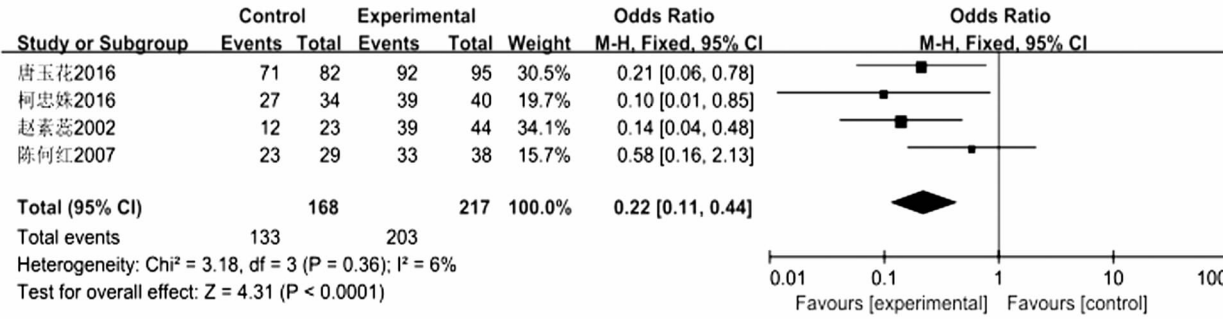


图2 复发率的Meta分析

2.2.3 不良反应 3 篇<sup>[1,3,6]</sup>文献研究中西医结合治疗功血的不良反应,共纳入362例患者,治疗组182例,对照组180例,异质性检验: $\chi^2 = 6.50$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.04$ ,  $I^2 = 69\%$ ,选择随机效应模型,统计学显著性检验  $OR = 0.14$ ,  $95\% CI(0.06, 0.29)$ ,  $Z = 5.09$ ,  $P < 0.00001$ ,提示补肾中药在改善不良反应方面优于西药。(见图3)

2.2.4 近期止血疗效 2 篇<sup>[2,12]</sup>文献研究中西医结合治疗功血近期止血疗效,共纳入396例患者,治疗组224例,对照组172例,异质性检验: $\chi^2 = 0.82$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.37$ ,  $I^2 = 0\%$ ,选择固定效应模型,统计学显著性检验  $OR = 0.81$ ,  $95\% CI(0.33, 1.98)$ ,  $Z = 0.46$ ,  $P = 0.65$ ,提示补肾中药在改善近期止血疗效方面,与对照组比较无明显优势。(见图4)

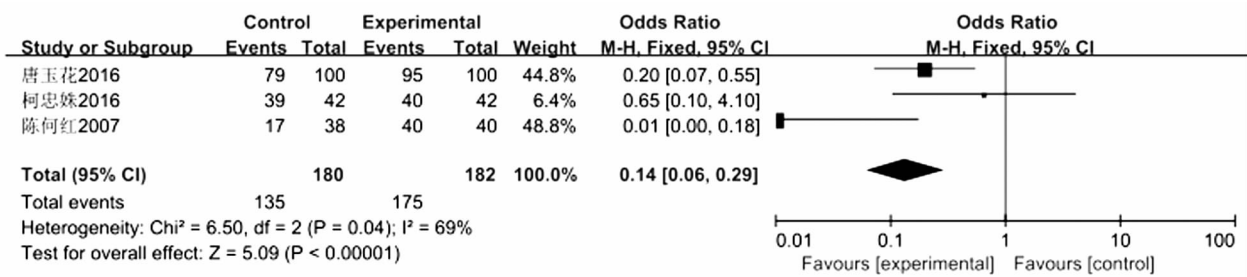


图3 不良反应的 Meta 分析

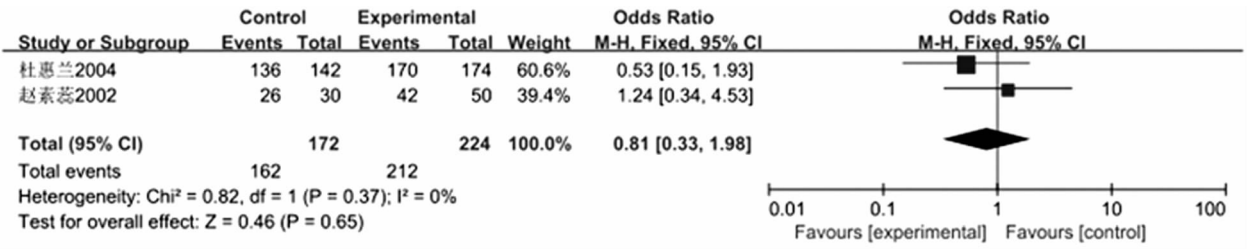


图4 近期止血疗效的 Meta 分析

2.3 发表性偏倚 对纳入的 12 篇随机对照试验研究文献<sup>[1-12]</sup>采用漏斗图分析,漏斗图呈较明显的偏态性分布,提示本研究纳入的文献可能存在一定发表性偏倚。(见图 5)

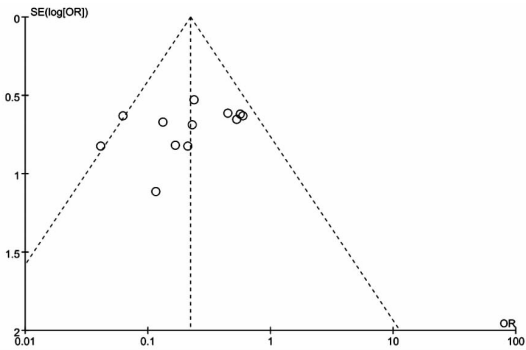


图5 漏斗图

3 讨 论

功血是由于下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调导致。功血约有 70%~80% 属于无排卵性,属于中学医“崩漏”范畴。西医治疗功血主要以激素类药物、止血药、手术为主,有一定的毒副作用。中医学认为崩漏是肾-天癸-冲任-胞宫轴的严重失调所致,“经本于肾”“经水出诸肾”,肾通过多位点对月经节律发挥主导作用。本研究检索了补肾中药治疗功血的中英文文献,最后纳入符合标准的 12 篇中文文献。经过分析后,本研究提示补肾中药在功血治疗方面有一定疗效。

目前文献资料也显示了补肾中药复方治疗功血存在的不足,如可重复性差,纳入的 12 篇文献研究中只有 1 篇研究提及采用随机盲法,11 篇研究提及随机方案但未提及是否采用盲法,从而影响客观评价结果,造成选择性偏倚。其中 4 篇文献做了随访复发率的研究,3 篇报道了用药后的不良反应,仅 2 篇比较了近期止血疗效,使产生偏倚的概率增加。

因此,本研究的结果尚不足以得出具有说服力的结论,补肾中药复方治疗功血亟待需要进行随机双盲对照试验及高质量、大样本文献的深入研究。

参考文献

[1] 陈何红. 周期治疗青春期功能性子宫出血 40 例疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(8): 476-478.

[2] 杜惠兰, 闫华, 白凤楼, 等. 补肾调经系列方周期给药治疗功能失调性子宫出血 174 例临床研究[J]. 中医杂志, 2004, 54(7): 517-519.

[3] 柯忠妹, 董新珍. 中医药辨证论治功能失调性子宫出血[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1514-1516.

[4] 马爱香, 杨小平, 张彦玲. 补肾调冲汤治疗无排卵性功能性子官出血 78 例临床观察[J]. 中医杂志, 2005, 46(3): 203-204.

[5] 史艳馨. 补肾调经法治疗青春期功血 60 例疗效观察[J]. 新疆中医药, 2012, 30(3): 52-54.

[6] 唐玉花. 中西医结合治疗脾肾亏虚型青春期功能性子宫出血临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(8): 174-176.

[7] 童平辉. 补肾固冲剂治疗青春期功能性子宫出血 96 例小结[J]. 中医药导报, 2006, 12(4): 39-40.

[8] 王彩红, 朱澄漪. 二至地黄汤加减治疗排卵期功能失调性子宫出血 40 例临床观察[J]. 中医药导报, 2016, 22(3): 61-63.

[9] 张明丽. 二至丸合二仙汤联合雌激素治疗肾阴阳两虚型围绝经期综合征 60 例临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(18): 3001-3003.

[10] 张雯琪. 中药内服配合贴敷治疗青春期功血症肾虚型疗效分析[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(8): 754-755.

[11] 张永福. 益肾调经汤治疗围绝经期综合征 46 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(11): 41.

[12] 赵素蕊. 益肾固冲调经法治疗青春期崩漏 50 例[J]. 四川中医, 2002, 20(3): 52-53.