

定坤丹治疗女性不孕的疗效评价： 一项基于随机对照试验的系统综述

徐思敏¹, 胡瑞学¹, 戴泽琦¹, 李慧敏¹, 孙伟伟^{2*}, 廖星^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 该研究旨在对定坤丹联合常规西药治疗女性不孕的疗效进行系统综述。系统检索了4个中文数据库、3个英文数据库和2个临床试验注册平台,检索时间截止到2021年4月。由2名研究者独立进行文献筛选、数据提取、评估偏倚风险和证据质量分级评价。采用RevMan 5.4.1软件进行数据分析。共检索出216篇文献,最终纳入21个随机对照试验(RCT),包含2 172例受试者。纳入研究的偏倚风险普遍较高。Meta分析结果显示,定坤丹联合促排卵西药在提高妊娠率,升高孕酮水平方面优于单用促排卵西药[相对危险度(RR)_{妊娠率}=1.67,95%置信区间(CI)(1.44,1.93);标准化均数差(SMD)_{孕酮}=1.21,95% CI(0.82,1.60)];定坤丹联合改善子宫内膜西药在提高妊娠率方面优于单用改善子宫内膜西药[RR_{妊娠率}=1.35,95% CI(1.23,1.48)];定坤丹联合克罗米芬比单用克罗米芬更能有效调节子宫内膜厚度、降低卵泡刺激素水平和雌二醇水平[MD_{子宫内膜厚度}=3.34,95% CI(3.27,3.41)];MD_{卵泡刺激素}=-0.42,95% CI(-0.65,-0.19);MD_{雌二醇}=-4.33,95% CI(-8.18,-0.48)];定坤丹联合来曲唑对比来曲唑更能升高卵泡刺激素水平和降低雌二醇水平[MD_{卵泡刺激素}=1.14,95% CI(0.49,1.78);MD_{雌二醇}=-33.65,95% CI(-59.13,-8.17)];单个研究结果显示定坤丹联合常规西药对调节子宫内膜厚度及降低卵泡刺激素水平、促黄体生成素水平、雌二醇水平及升高孕酮水平有一定的疗效优势。使用证据推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)系统对结局指标进行评价,结果显示证据体质量等级为中等或低等。基于现有证据,定坤丹联合西药治疗不孕在提高妊娠率,改善子宫内膜厚度,调节激素水平,减少不良反应发生方面有一定的优势。但受纳入研究质量的影响,研究结果可能存在局限性,未来还需要高质量的随机对照试验加以验证。

[关键词] 定坤丹; 不孕; 系统综述; Meta分析; 随机对照试验

[中图分类号] R242;R22;R2-031;R932;R289;R271.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)08-0239-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220893 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220302.1243.001.html>

[网络出版日期] 2022-03-04 19:08

Efficacy Evaluation of Dingkundan in Treatment of Female Infertility: A Systematic Review Based on Randomized Controlled Trials

XU Si-min¹, HU Rui-xue¹, DAI Ze-qi¹, LI Hui-min¹, SUN Wei-wei^{2*}, LIAO Xing^{1*}

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] This study systematically evaluated the effectiveness and safety of Dingkundan combined with

[收稿日期] 2021-09-24

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00701-3,CI2021A02401);中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2)

[第一作者] 徐思敏,在读硕士,从事循证中医药方法学研究, Tel:010-15084849105, E-mail:xsmin1223@163.com

[通信作者] *孙伟伟,博士,主任医师,从事中医药治疗子宫内膜异位症的临床与基础研究, E-mail:sunweiweibj@163.com;

*廖星,博士,研究员,从事循证中医药方法学研究, Tel:010-17611715836, E-mail:okfrom2008@hotmail.com

conventional western medicine in the treatment of female infertility. Four Chinese databases, three English databases, and two clinical trial registration platforms were retrieved from inception to April 2021. Two researchers independently carried out literature screening, data extraction, risk assessment of bias, and grading of evidence quality. RevMan 5.4.1 was used for data analysis. A total of 216 research articles were retrieved and 21 randomized controlled trials (RCTs) were included, involving 2 172 cases. The risks of bias in the included RCTs were high. As unraveled by Meta-analysis results, Dingkundan combined with western medicine for ovulation stimulation was superior to western medicine for ovulation stimulation alone in improving pregnancy rate and progesterone level [relative risk (RR)_{pregnancy rate}=1.67, 95% confidence interval (CI) (1.44, 1.93); standardized mean difference (SMD)_{progesterone}=1.21, 95% CI (0.82, 1.60)]. Dingkundan combined with western medicine for improving the endometrium was superior to western medicine for improving the endometrium alone in improving the pregnancy rate [RR_{pregnancy rate}=1.35, 95% CI (1.23, 1.48)]. Dingkundan combined with clomiphene was more effective than clomiphene alone in regulating endometrial thickness and reducing follicle-stimulating hormone and estradiol levels [MD_{endometrial thickness}=3.34, 95% CI (3.27, 3.41), MD_{follicle-stimulating hormone}=-0.42, 95% CI (-0.65, -0.19), MD_{estradiol}=-4.33, 95% CI (-8.18, -0.48)]. Dingkundan combined with letrozole was superior to letrozole alone in increasing the follicle-stimulating hormone level and reducing the estradiol level [MD_{follicle-stimulating hormone}=1.14, 95% CI (0.49, 1.78), MD_{estradiol}=-33.65, 95% CI (-59.13, -8.17)]. The single-study results showed that Dingkundan combined with conventional western medicine had certain advantages in regulating endometrial thickness, reducing follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels, and increasing progesterone levels. The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system was used for the evaluation of outcome indicators. The results showed that the quality of the evidence was graded moderate or low. Based on the existing evidence, Dingkundan combined with western medicine for infertility treatment had certain advantages in increasing the pregnancy rate, improving endometrial thickness, regulating hormone levels, and reducing adverse reactions. However, affected by the quality of the included trials, the results may have limitations, and high-quality RCTs are needed for verification in the future.

[**Keywords**] Dingkundan; infertility; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trial

不孕是一种生殖系统疾病,指正常无保护措施性交,排除哺乳或产后月经等原因,12个月以上仍未获得临床妊娠^[1]。临床妊娠是指有妊娠的临床征象,并经超声检查证实存在1个或以上妊娠囊^[2]。导致女性不孕的病因主要包括排卵障碍和盆腔因素两个方面^[3],其中,盆腔因素中主要以子宫内膜发育不良为主^[4]。不孕症已经成为继癌症、心血管疾病后的世界第三大疾病,在全球范围内患病率高达15%~20%,我国的患病率从20世纪70年代的1%~2%上升至今天的10%~15%,且仍在继续升高^[5]。中医认为不孕属于“不孕”“无子”“绝子”“断绪”“全不产”等范畴。女子不孕的常见病因病机为肾虚、肝郁、痰湿、血瘀、气血两虚等,导致肾与冲任、气血、胞宫的病变,以致不能摄精成孕。治疗时应针对不同的病机,治以补肾健脾益气、温肾暖宫、疏肝解郁、燥痰化湿、活血化瘀等法^[6]。

女性不孕是由很多因素导致的,比如器质性病

变、卵巢功能不全、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等,西医对不孕的治疗主要是病因治疗,对不同的致病因素采取不同的治疗方法,比如对排卵障碍的患者采用氯米芬促排卵,对盆腔有疾病的患者采取药物治疗或者手术治疗。中医药治疗不孕已有千年历史,有其独特的治疗经验,根据中医古代文献记载,不孕症的治疗有药物疗法、针灸疗法和外治法等^[6]。其中,定坤丹是妇科经典成药的代表者,是清朝时期太医院所研制。定坤丹由红参、鹿茸、西红花、鸡血藤膏、白芍、熟地黄、当归、黄芩、香附、菟藟子、川芎、延胡索等30多味中药组成。具有补益肝肾、益气养血、调经舒郁、活血止痛等作用。用于治疗肝肾不足,气血两虚,气滞血瘀所致的经行先期或后期、经量或多或少、经行腹痛、崩漏下血、赤白带下、血晕血脱、不孕、产后诸虚和骨蒸潮热等^[7]。由于其较高的临床价值,该药被纳入了《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录

(2020年)》^[8]及《国家基本药物目录(2018)版》^[9]。近年来,有相关的机制研究表明,定坤丹可以调节卵巢组织中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、结缔组织生长因子(CTGF)和雄激素受体(AR)的表达水平^[10],并且能使肿瘤坏死因子- α 水平降低和血管内皮生长因子表达减少,对大鼠异位内膜的生长有一定抑制作用^[11]。临床上,越来越多的医生将定坤丹联合常规西药用到不孕的治疗中,有较多相关的随机对照试验,既往的系统评价结果显示,定坤丹联合性激素药在治疗多囊卵巢综合征时,可提高患者妊娠率,降低促黄体生成素水平,该系统综述研究的疾病是多囊卵巢综合征^[12]。本研究纳入了包括多囊卵巢综合征在内的多个可导致不孕的疾病,重点关注妊娠率和活产率以及不良反应等结局指标,且纳入了更新的文献,对定坤丹治疗不孕的有效性和安全性进行了更加全面系统地梳理,旨在通过对定坤丹联合常规西药治疗不孕的有效性和安全性进行评价,为未来定坤丹用于不孕的临床治疗提供证据参考。

1 资料与方法

1.1 筛选标准 纳入标准:①纳入的研究类型为随机对照试验(RCT)。②研究对象,明确诊断为不孕的患者。③干预措施,试验组为定坤丹联合常规西药治疗,对照组为常规西药治疗。④结局指标,主要结局指标为妊娠率、活产率;次要结局指标为子宫内膜厚度、促卵泡激素、促黄体生成素、雌二醇、孕酮、不良反应。排除标准:①数据缺失或数据错误的研究;②无法获取全文的研究;③数据重复或重复发表的研究(前者保留数据最全的1篇,后者保留第1篇)。

1.2 文献来源 中文数据库包括中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed),外文数据库包括PubMed、Cochrane Library、Embase,以及中国临床试验注册平台、ClinicalTrials临床研究两个注册平台,检索时间从建库截止到2021年4月。

1.3 检索策略 中文检索词主要包括定坤丹、不孕、不孕症。英文检索词主要包括 infertility、Sterility、Subfertility、Reproductive、dingkundan、ding kun dan、Ding-kun-Dan、Dingkundan、dingkun pill等。根据各个数据库的检索特点进行系统检索,使检索尽量全面。检索时间截止到2021年4月。不限制文献的发表类型和语种。具体检索报告见增

强出版内容。

1.4 资料提取与分析 由2名研究者根据提前制定好的纳入排除标准独立进行文献筛选、资料提取及质量评价并交叉核对,如果意见不统一则通过咨询第3位高级研究者解决。首先,通过阅读所下载文章的标题和摘要进行初筛,排除明显不符合纳入标准的文献,对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文进行复筛,以确定是否纳入。通过Excel数据提取表对相关信息进行提取,提取内容包括作者、发表年份、样本量、诊断标准、年龄、干预措施(包括剂量、疗程等)、结局指标(包括妊娠率、活产率、子宫内膜厚度、促卵泡激素、促黄体生成素、雌二醇、孕酮、不良反应)、是否随访、是否有资金资助、是否有利益冲突等。如果有数据缺失,应该根据不同的原因采用合适的处理方法。

1.5 多臂试验处理 当纳入的研究涉及3个及3个以上干预组时,采用Cochrane Handbook推荐的方法处理^[13]。本研究纳入了2项多臂试验^[14-15],只采集符合纳入标准的干预措施组的数据。

1.6 纳入研究的偏倚风险评估 本研究采用Cochrane协作网开发的RoB 2.0^[16](risk of bias 2.0)工具,对纳入研究的随机过程中产生的偏倚、偏离既定干预的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚、选择性报告结果的偏倚这五个领域进行了质量评估,每个领域都根据评价标准判断为“低偏倚风险”“高偏倚风险”“有一定偏倚风险”^[17]。每一个研究根据5个领域的评价结果,评价出一个总的风险偏倚评估结果。

1.7 统计学分析 纳入研究的文献采用Cochrane协作网研发的RevMan 5.4.1软件进行数据分析。对于计数资料,采用相对危险度(RR)表示;对于计量资料,单位一致时用均数差(MD)表示,不一致时用标准化均数差(SMD)表示,各结局指标均提供其效应值及95%置信区间(CI)。纳入研究的异质性采用卡方检验(Chi-square test)和Q检验来判断大小,结合 I^2 来判断。若 $I^2 \leq 25\%$,认为同质性较好,采用固定效应模型;若 I^2 为25%~75%,说明异质性大,采用随机效应模型,结果用森林图表示;若 $I^2 > 75\%$,则认为异质性较大,不宜进行定量合并,仅采用定性描述。本研究通过不同的用药来进行亚组分析。对于不宜进行Meta分析的研究,则采用定性分析。对纳入研究数量>10的结局指标,通过绘制漏斗图来判断是否存在发表偏倚。

1.8 证据体的质量评级 采用证据推荐分级的评

估、制订与评价(Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation, GRADE)^[18]系统对本研究纳入的结局指标进行证据质量评级。从偏倚风险、研究间的不一致性、间接性、研究结果的不精确性及发表偏倚5个因素对RCT证据质量进行评价,根据存在问题的严重程度,对相应证据体进行降级处理。证据质量的评级结果分别为高、中、低和极低质量。使用的评级工具为GRADEpro系统(<https://grade.pro.org/>)^[19]。

1.9 报告标准 本系统综述严格按照《系统综述和荟萃分析优先报告的条目2020》(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Approach, PRISMA 2020)^[20],进行规范报告。

2 结果

2.1 文献检索与筛选 初步检索出216条相关题录,将其导入文献管理软件NoteExpress(版本号3.4.0.8878)中,先通过软件自带的查找重复功能进行查重,再通过人工逐条阅读进行查重,剔除重复文献119篇。通过阅读题目和摘要之后,初步排除77篇明显不符合纳入标准的研究。对剩下的42篇进行全文阅读筛查,最终纳入21篇研究^[4,14-15,21-38]。文献筛选流程图见图1。

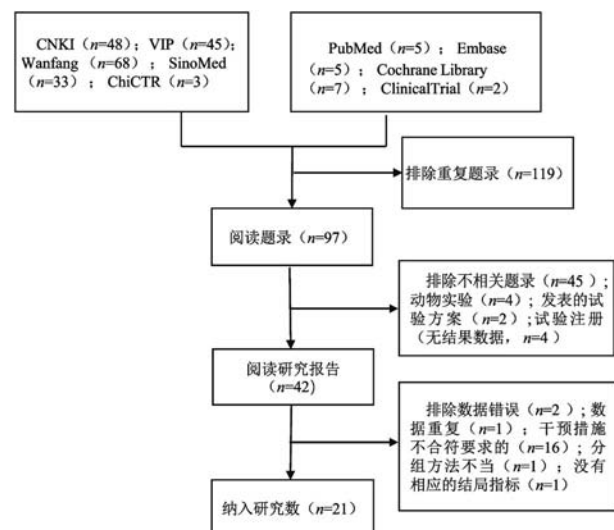


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的基本特征 共纳入21个RCT研究^[4,14-15,21-38]。总样本量为2172例(样本量60~330例),除1项研究^[37]未提及基线是否可比,其他纳入的研究均报告基线具有可比性。纳入的研究涉及6种干预对比形式:试验组为定坤丹联合克罗米

芬,对照组为克罗米芬的有10篇^[15,22,24-25,30-33,36,38];试验组为定坤丹联合来曲唑,对照组为来曲唑的有5篇^[4,21,28,34,37];试验组为定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片,对照组屈螺酮炔雌二醇片有1篇^[14];试验组为定坤丹联合补乐佳和黄体酮,对照组为补乐佳和黄体酮有1篇^[35];试验组为定坤丹联合补佳乐和阿司匹林,对照组为补佳乐和阿司匹林的有3篇^[23,27,29];试验组为定坤丹联合常规治疗,对照组为常规治疗的有1篇^[26]。纳入研究的基本特征详见增强出版内容。

2.3 纳入研究的质量评价 通过对纳入的21项研究利用RoB 2.0进行偏倚风险评估,结果如下。第一领域有1项^[22]被评为“高偏倚风险”,其余^[4,14-15,21,23-38]均被评为“可能存在偏倚风险”;第二领域有5项研究^[14,22,29,32,36]被评为“低偏倚风险”,其余均为“可能存在偏倚风险”^[4,15,21,23-28,30-31,33-35,37-38];第三、四领域所有研究^[4,14-15,21-38]都被评价为“低偏倚风险”;第五领域也都^[4,14-15,21-38]被评价为“可能存在偏倚风险”;总体偏倚风险有1篇^[34]被评为“高偏倚风险”,其余研究^[4,14-15,21-38]均为“可能存在偏倚风险”。纳入研究的具体偏倚风险评估得分表、结果汇总图详见增强出版内容。

2.4 Meta分析结果 通过RevMan 5.4软件进行Meta分析。

2.4.1 妊娠率 定坤丹联合促排卵西药对比促排卵西药共纳入了13项研究^[4,14-15,22,24,28,30-32,34,36-38],经异质性检验发现异质性较大($P=0.10, I^2=35\%$),采用随机效应模型,结果显示定坤丹联合促排卵西药组的妊娠率高于促排卵西药组的妊娠率[RR=1.67, 95% CI(1.44, 1.93), $P<0.000\ 01$],森林图详见增强出版内容。

定坤丹联合改善子宫内膜西药对比改善子宫内膜西药共纳入3项研究^[26-27,35],经检测异质性较小($P=0.27, I^2=24\%$),采用固定效应模型,结果显示定坤丹联合改善子宫内膜西药组的妊娠率高于改善子宫内膜西药组[RR=1.35, 95% CI(1.23, 1.48), $P<0.000\ 01$],森林图详见增强出版内容。

2.4.2 活产率 纳入的所有研究均未报告活产率。

2.4.3 子宫内膜厚度 定坤丹联合促排卵西药对比促排卵西药共纳入8项研究^[4,15,21,25,28,32-34],根据具体用药不同分为2个亚组:定坤丹联合克罗米芬对比克罗米芬和定坤丹联合来曲唑对比来曲唑。定坤丹联合克罗米芬对比克罗米芬组共有4项研究^[15,25,32-33],经异质性检验,各研究间异质性较大

($P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$), 不适合做 Meta 分析, 寻找异质性来源, 发现其中 1 个研究^[15]是三臂试验, 定坤丹是研究里的阳性对照药, 试验设计与其他试验差别较大, 故将剩余 3 个研究合并, 发现研究间无异质性 ($P=0.37$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型, 结果显示定坤丹联合克罗米芬组调节子宫内膜厚度比克罗米芬组效果更佳 [MD=3.34, 95% CI (3.27, 3.41), $P<0.000\ 01$], 森林图详见增强出版内容。

定坤丹联合来曲唑对比来曲唑组共有 4 项研究^[4, 21, 28, 34], 各研究间异质性很大 ($P<0.000\ 01$, $I^2=98\%$), 不适合 Meta 分析, 结果表明定坤丹联合来曲唑比来曲唑更能有效调节子宫内膜厚度, 组间差异均有统计学意义, 详见增强出版内容。

定坤丹联合改善子宫内膜西药对比改善子宫内膜西药共纳入 2 项研究^[26, 35], 根据异质性检验, 研究间差异较大 ($P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$), 不宜合并, 结果表明定坤丹联合改善子宫内膜西药比改善子宫内膜西药更能有效调节子宫内膜厚度, 差异有统计学意义, 详见增强出版内容。

2.4.4 卵泡刺激素 定坤丹联合促排卵西药对比促排卵西药共纳入 8 项研究^[14-15, 22, 24, 28, 34, 36, 38], 根据用药不同分为 3 个亚组: 定坤丹联合克罗米芬对比克罗米芬、定坤丹联合来曲唑对比来曲唑和定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片对比屈螺酮炔雌二醇片。定坤丹联合克罗米芬对比克罗米芬组共有 5 项^[15, 22, 24, 36, 38]研究, 经异质性检验, 各研究间异质性较大 ($P<0.000\ 01$, $I^2=94\%$), 不适合 Meta 分析, 寻找异质性来源, 发现其中 1 个研究^[38]用药疗程比其他研究的都长, 这可能是导致其异质性较大的原因, 故将剩余 4 个研究间合并, 异质性较大 ($P=0.12$, $I^2=48\%$), 采用随机效应模型, 结果显示定坤丹联合克罗米芬组比克罗米芬组更能有效降低卵泡刺激素水平 [MD=-0.42, 95% CI (-0.65, -0.19)], $P=0.000\ 3$], 森林图详见增强出版内容。

定坤丹联合来曲唑对比来曲唑组共有 2 项研究^[28, 34], 各研究间异质性较小 ($P=0.31$, $I^2=3\%$), 结果显示来曲唑对比定坤丹联合来曲唑更能有效降低卵泡刺激素水平 [MD=1.14, 95% CI (0.49, 1.78)], $P=0.000\ 5$], 森林图详见增强出版内容。

定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片对比屈螺酮炔雌二醇片只纳入 1 个研究^[14], 结果显示定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片比屈螺酮炔雌二醇片更能有效降低卵泡刺激素水平, 差异有统计学意义 [MD=-0.55, 95% CI (-1.07, -0.03), $P=0.04$]。

2.4.5 促黄体生成素 定坤丹联合促排卵西药对比促排卵西药共纳入 8 项研究^[14-15, 22, 24, 28, 34, 36-38], 根据用药不同分为 3 个亚组: 定坤丹联合克罗米芬对比克罗米芬、定坤丹联合来曲唑对比来曲唑和定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片对比屈螺酮炔雌二醇片。定坤丹联合克罗米芬对比克罗米芬组共有 5 项研究^[15, 22, 24, 36, 38], 经异质性检验, 各研究间异质性较大 ($P=0.007$, $I^2=71\%$), 采用随机效应模型, 结果显示差异无统计学意义 [MD=-0.30, 95% CI (-0.70, -0.11), $P=0.15$], 森林图详见增强出版内容。

定坤丹联合来曲唑对比来曲唑组共有 2 项研究^[28, 34], 各研究间异质性较大 ($P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$), 不适合 Meta 分析, 结果表明定坤丹联合来曲唑比来曲唑更能有效降低促黄体生成素水平, 组间差异均有统计学意义 [MD=-3.20, 95% CI (-8.32, 1.92), $P<0.000\ 01$], 详见增强出版内容。

定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片对比屈螺酮炔雌二醇片只纳入 1 个研究^[14], 结果显示定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片比屈螺酮炔雌二醇片组更能有效降低促黄体生成素水平 [MD=-0.73, 95% CI (-1.04, -0.42), $P<0.000\ 01$]。

2.4.6 卵泡期雌二醇 定坤丹联合促排卵西药对比促排卵西药共纳入 7 项研究^[14, 21, 28, 33-34, 36, 38], 根据用药不同分为 3 个亚组: 定坤丹联合克罗米芬对比克罗米芬、定坤丹联合来曲唑对比来曲唑和定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片对比屈螺酮炔雌二醇片。定坤丹联合克罗米芬对比克罗米芬组共有 3 项研究^[33, 36, 38], 经异质性检验, 各研究间异质性较大 ($P<0.000\ 01$, $I^2=98\%$), 不宜进行合并, 分析异质性来源, 发现其中 1 篇研究^[38]用药疗程比其他研究长, 去除该研究后, 异质性显著降低 ($P=0.19$, $I^2=41\%$), 采用随机效应模型, 结果显示定坤丹联合克罗米芬组比克罗米芬组更能有效降低雌二醇水平 [MD=-4.33, 95% CI (-8.18, -0.48), $P=0.03$], 森林图详见增强出版内容。

定坤丹联合来曲唑对比来曲唑组共有 3 项研究^[21, 28, 34], 各研究间异质性较大 ($P=0.01$, $I^2=77\%$), 采用随机效应模型, 结果显示定坤丹联合来曲唑比来曲唑组更能有效降低雌二醇水平 [MD=-33.65, 95% CI (-59.13, -8.17), $P=0.010$], 森林图详见增强出版内容。

定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片对比屈螺酮炔雌二醇片只纳入 1 个研究^[14], 采用定性分析, 结果显示定坤丹联合屈螺酮炔雌二醇片比单用屈螺酮炔

雌二醇片更能有效降低雌二醇水平[MD=-100.00, 95% CI(-121.31, -78.69), $P<0.000\ 01$]。

2.4.7 孕酮 定坤丹联合促排卵西药对比促排卵西药共纳入2项研究^[36,38],由于两项研究单位不同,单位换算后均数差异过大,故采用SMD进行合并计算,异质性稍大($P=0.23$, $I^2=32\%$),采用随机效应模型进行统计合并。结果显示定坤丹联合促排卵西药比促排卵西药更能有效升高孕酮水平[SMD=1.21, 95% CI(0.82, 1.60), $P<0.000\ 01$],森林图详见增强出版内容。

定坤丹联合改善子宫内膜西药对比改善子宫内膜西药共纳入2项研究^[26,35],根据异质性检验,研究间差异过大($P<0.000\ 01$, $I^2=97\%$),不宜合并,结果表明定坤丹联合改善子宫内膜西药比改善子宫内膜西药更能有效升高孕酮水平,组间差异均有统计学意义[MD=12.48, 95% CI(3.42, 21.55), $P<0.000\ 01$],详见增强出版内容。

2.4.8 不良反应 纳入的研究均未报告不良反应。

2.5 发表偏倚分析 本研究中只有妊娠率中定坤丹联合促排卵西药对比促排卵西药纳入研究数大于10项,故对此进行漏斗图分析,结果显示,漏斗图左右不对称,可能是由于纳入研究质量偏低,阴性结果未发表或者小样本效应等因素造成,详见增强出版内容。

2.6 证据质量的GRADE评级 通过GRADEpro工具对本研究纳入的结局指标进行证据质量评价分级,结果显示,低质量证据支持定坤丹联合促排卵西药比单用促排卵西药能够使每1 000例患者增加252例妊娠,并且可以更有效调节子宫内膜厚度、卵泡刺激素,降低促黄体生成素、卵泡期雌二醇水平;中等质量证据支持定坤丹联合促排卵西药比单用促排卵西药更能有效降低孕酮水平。中等质量证据支持定坤丹联合改善子宫内膜西药比单用改善子宫内膜西药能够使每1 000例患者增加234例妊娠,低质量证据表明定坤丹联合改善子宫内膜西药比单用改善子宫内膜西药更能有效调节子宫内膜厚度,降低孕酮水平。证据降级的原因主要是由于原始研究设计未实施盲法和分配隐藏,阴性结果未发表或者小样本效应或者测量时间、疗程、剂量的差异等因素,具体情况详见增强出版内容。

3 讨论

在临床上,不孕是由多种因素所致的极为复杂的疾病,女性不孕的主要病因是排卵障碍和盆腔因素两方面^[3]。关于其治疗,国际上多个指南表明,不

孕的治疗主要分为孕前建议和评估,多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、不明原因不孕等常见疑难病症合并不孕的治疗及不孕症的心理治疗三大类^[39]。第二类治疗的方法主要是手术和药物。本研究主要关注药物的治疗作用。针对不同的疾病使用不同的药物对症治疗,通过解决不孕的根本因素来达到治疗的目的,故临床上的药物治疗主要以促排卵和改善子宫内膜为主。

定坤丹作为一种历史悠久,能补益肝肾、理气舒郁、活血调经的妇科经典名方,曾获得过“联合国第四次妇女大会推荐为唯一指定妇科疾病保健中药称号”等多项荣誉^[40],目前正逐渐广泛的应用于不孕的临床治疗和相关研究中,通过中医辨证论治的手段,对符合中医诊断证型的不孕使用定坤丹进行治疗。其药物组成较多,包括30味中药,组方包含了诸如逍遥散、八珍益母汤等多个名方^[41],药理机制较为复杂,目前临床已有相关的研究为定坤丹治疗不孕提供了药理学基础。任占川等^[42]研究结果显示定坤丹可维持和延长促黄体生成素细胞的正常功能,而中脑中央灰质内的促黄体生成素细胞与性行为反射有关,为该药治疗妇科病提供了科学依据。陈兰等^[10]研究表明定坤丹对多囊卵巢综合征的排卵障碍有一定的预防和治疗作用,其机制可能是通过调节卵巢组织中TGF- β_1 、CTGF和AR的表达水平。何闰华等^[11]研究认为定坤丹可能使肿瘤坏死因子- α 水平降低和血管内皮生长因子表达减少,从而对子宫内膜异位症模型大鼠的异位内膜生长有一定的抑制作用。李启佳等^[43]研究显示定坤丹的靶向性集中在与双眼底供血,脑供血,末梢循环和生殖相关的区。顿颖等^[44]的研究结果显示定坤丹能使“血瘀”模型大鼠的全血比及血浆比黏度皆较模型组显著下降,红细胞压积指数有下降的趋势,红细胞电泳时间显著缩短,这为定坤丹的“活血化瘀”功能提供了一定的依据。但以上研究结果多是基于动物实验,定坤丹治疗不孕的机制还需要进一步的研究。

3.1 疗效和安全性 本研究通过对定坤丹治疗不孕的临床研究进行系统综述发现,除2项结果外,其余结果均显示定坤丹联合常规西药治疗能够提高妊娠率和孕酮水平,调节子宫内膜厚度,降低血清卵泡刺激素水平、促黄体生成素水平及雌二醇水平。2项不一样的结果为①在调节卵泡刺激素方面,结果显示单用来曲唑比定坤丹联合来曲唑更能有效降低卵泡刺激素水平;这说明定坤丹在联用来

曲唑的时候,会导致卵泡刺激素略升高,但调节后的激素水平仍然处于正常的水平(卵泡期、黄体期为 $1\sim 9\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,排卵期为 $6\sim 26\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[45]);②在调节促黄体生成素方面,Meta分析结果显示定坤丹联合克罗米芬组对比克罗米芬组差异无统计学意义,这可能和样本量较小,研究质量不高有关,统计意义不能对等于临床意义,其临床实际意义还待进一步探讨。

此外,本研究关注的活产率和不良反应2个结局指标均未被报告。活产率不仅关注是否妊娠,重点关注的是能获得多少存活的婴儿。从现实来看,活产率更能反映患者的需求和目标,是一个客观、准确的最终统计标准,希望未来的研究能够更多的关注活产率这一指标。纳入的研究也都没有对定坤丹的不良事件进行报告,药品说明书上不良反应也是尚不明确,但以往有临床研究陆续报道定坤丹在使用过程中出现不良反应,大多是恶心呕吐等胃肠道反应^[46],在联用常规西药^[47-49]时出现卵巢刺激、皮肤过敏、乳房胀痛、头痛等不良反应;一项针对定坤丹的毒理研究结果为未见明显毒理反应^[50]。可见临床上单用定坤丹的不良反应多为胃肠道反应,安全性尚好,与常规西药联用时产生的不良反应尚无法明确是由哪个药所致。希望未来有更多的临床研究关注定坤丹的安全性,临床医生在用药过程中如遇不良反应也应积极上报,在关注其疗效的同时也关注其安全性。

3.2 局限性

3.2.1 纳入的证据的局限性 纳入研究的局限性主要有以下几个方面:①试验的方法学设计不严谨,大多数对随机、分配隐藏、盲法等实施未提及,例如有的研究^[4]仅提及采用随机选择法,但随机如何实施、有没有进行分配隐藏和盲法均未提及;②所有研究均未报告样本量的估算以及脱落情况,且纳入的大多数研究为小样本研究,样本范围为60~330例,结果缺乏代表性;③本研究纳入的RCT均未提供临床试验注册号或研究具体方案,试验实施过程中的科学性有待斟酌;④所纳入的研究有些发表在非核心期刊上,如《慢性病学杂志》^[14]、《黑龙江医药》^[28]等,研究数据的真实性有待考虑;⑤所有纳入的研究均未说明利益冲突。

3.2.2 研究过程中的局限性 研究过程中的局限性主要有以下几个方面:①本研究检索的语种为中英文,且纳入的研究均为中文发表的文献,可能会因语种、地域不同造成文献漏检导致纳入分析的数

据不全的情况;②纳入的研究都是在中国进行,其效果是否能在其他人种身上体现有待进一步研究;③本研究所涉及的结局指标较多,且各个结局指标的测量时点不同代表的意义不同,但是纳入的文献很多没有说明具体的测量时间,有的结局指标得出的数据与其他研究相差较大^[4,36,38,40],且数据之间的单位不统一,各研究间的异质性较大;④本研究是针对不孕所进行的干预性系统综述,由于临床上的不孕是由不同疾病导致的^[3],原因较为复杂,可能会导致异质性。⑤所纳入研究的治疗方法、给药时点、剂量、疗程及合并用药不一样,虽然本研究已经采用亚组分析,但是仍可能会导致研究结果的真实性降低;⑥定坤丹用于治疗肝肾不足,气血两虚,气滞血瘀所致的女性疾病^[7],纳入的21项研究中,仅有7项研究对受试者进行了中医辨证分型,证型为痰湿型^[22]、肾虚血瘀兼肝郁型^[38]、脾肾两虚兼肝郁^[33]、肾阳虚型^[15]、肾气虚型^[28]的研究各有1项,肾虚型的研究有2项^[21,24],大多研究没有对受试者进行辨证分型,这可能会降低定坤丹的疗效。

3.3 建议 本研究表明,定坤丹联合西药治疗不孕比单用西药效果好,在未来的治疗方面,希望广大医者能够充分发挥祖国医学的优势,中西医结合,改善临床症状,提高妊娠率。但是由于纳入研究整体方法学质量不高,本研究的结论尚不能完全肯定,希望未来能开展更多高质量的随机对照试验,进一步验证定坤丹的疗效。建议日后的临床试验严格进行方案注册、规范实施流程操作,全面严谨的进行研究报告,提高研究设计的方法学质量。由于女性各个时期的激素水平和子宫内膜厚度不一样,建议日后研究者在选择结局指标时应该说明具体的分期。对于诊断标准来说,除了符合西医诊断要求,也应该符合定坤丹所适用的中医辨证条件,明确具体的证型,未来也可以开展不同证型之间疗效的对比研究,提高临床用药的精准性。此外,结局指标也应该加入中医相应的疗效指标。虽然有很多试验证明了定坤丹对于多种原因导致的不孕是有效果的,但是关于它的安全性研究还很少,未来希望能有更多的研究关注定坤丹的不良反应,呼吁广大医生在临床用药时也及时上报药物不良反应,为科学用药提供更多的证据。同时,希望未来的研究可以增加随访时间,关注活产率这一重要结局指标。

4 结论

基于当前的研究结果,定坤丹联合常规西药治

疗不孕能提高妊娠率,调节子宫内膜厚度,降低血清卵泡刺激素水平、促黄体生成素水平及雌二醇水平,升高孕酮水平。但目前研究偏倚风险较大,证据体质量等级偏低,期望未来有更多高质量的研究进一步验证本研究结果。

【利益冲突】 本研究不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] WHO. Infertility definitions and terminology [EB/OL]. [2021-06-30]. <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
- [2] ZEGERS-HOCHSCHILD F, ADAMSON G D, DE MOUZON J, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology [J]. Hum Reprod, 2009, 24(11): 2683-2687.
- [3] 陈子江, 刘嘉茵, 黄荷凤, 等. 不孕症诊断指南[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(8): 505-511.
- [4] 孙斌, 海力琪古力·买买提. 定坤丹联合来曲唑治疗不孕症的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(77): 9-10.
- [5] 寇彩云. 女性不孕症及其影响因素的流行病学研究分析[J]. 山西职工医学院学报, 2017, 27(1): 50-51.
- [6] 连方. 不孕症中医文献的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2002.
- [7] 陈燕霞, 马堃. 定坤丹临床应用的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20): 3916-3919.
- [8] 国家医疗保障局. 国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》的通知 2020 [EB/OL]. (2020-12-28) [2021-06-30]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/12/28/art_37_4220.html.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家基本药物目录-2018年版 [EB/OL]. (2018-10-25) [2021-06-30]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/jbywml/201810/600865149f4740eb8ebe729c426fb5d7.shtml>.
- [10] 陈兰, 谈勇, 陈淑萍. 定坤丹对PCOS模型大鼠TGF- β_1 、CTGF和AR表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(2): 218-222.
- [11] 何闰华, 王文艳, 卫兵. 定坤丹对子宫内膜异位症模型大鼠的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(11): 1693-1695.
- [12] 郑雅, 刘志强, 王博龙. 性激素相关药物治疗PCOS时联用定坤丹的必要性与安全性评价[J]. 湖北民族大学学报: 医学版, 2020, 37(3): 14-19.
- [13] HIGGINS J, GREEN S E. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0.

the cochrane collaboration (Eds) [J]. N-S Arch Pharmacol, 2011, 5(2): S38.

- [14] 张阁. 定坤丹联合屈螺酮炔雌醇片治疗多囊卵巢综合征不孕症患者的疗效[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(10): 1527-1529.
- [15] 周浩, 邵素霞. 调任通督针刺法联合定坤丹治疗多囊卵巢综合征不孕症临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(2): 106-111.
- [16] Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [Cochrane Methods 2021] [EB/OL]. [2021-06-30]. <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>.
- [17] 刘括, 孙殿钦, 廖星, 等. 随机对照试验偏倚风险评估工具2.0修订版解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 284-291.
- [18] GRADE handbook 2021 [EB/OL]. (2013-10-01) [2021-06-30]. <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>.
- [19] McMaster University and Evidence Prime Inc. GRADE pro [EB/OL]. (2010-03-01) [2020-06-10]. <https://grade.pro.org/>.
- [20] PAGE M J, MCKENZIE J E, BOSSUYT P M, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [J]. BMJ, 2021, 372: n71.
- [21] 储继军, 王肖莉, 王瑞雪. 定坤丹联合来曲唑治疗肾虚证多囊卵巢综合征不孕症临床疗效观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(3): 27-31.
- [22] 翟润晓. 定坤丹联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征所致不孕症(痰湿)临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(7): 48-50.
- [23] 范波, 冉伟, 张凤. 定坤丹对子宫内膜发育不良所致不孕症患者妊娠率的影响[J]. 河南中医, 2016, 36(7): 1242-1244.
- [24] 胡晓华, 祝燕黎. 定坤丹联合克罗米芬对肾虚型多囊卵巢综合征促排卵的临床观察[C]// 中华中医药学会妇科分会. 中华中医药学会妇科分会第十二次全国中医妇科学术大会论文集. 西安: 出版者不详, 2012.
- [25] 李静, 李艳. 定坤丹和氯米芬对多囊卵巢综合征所致不孕的临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 181-182.
- [26] 刘颖. 定坤丹治疗女性不孕不育的疗效分析[J]. 中外女性健康研究, 2018(2): 67, 92.
- [27] 马翠霞. 定坤丹对子宫内膜发育不良不孕患者的临床疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2013(1): 260-261.
- [28] 马莉. 定坤丹联合来曲唑对PCOS患者促排卵周期中的临床疗效分析[J]. 黑龙江医药, 2018, 31(5): 1035-1037.

- [29] 买合木提·热汗古丽,巴吾东·热孜万古丽. 72例定坤丹对子宫内膜发育不良不孕患者的临床疗效观察[J]. 中外女性健康研究, 2015(7):57.
- [30] 商素洁,李萍. 中西医结合治疗排卵障碍不孕症的临床观察[C]//中华中医药学会妇科分会. 中华中医药学会妇科分会第十二次全国中医妇科学术大会论文集. 西安:出版者不详,2012.
- [31] 王雪莲,刘海洋. 定坤丹和氯米芬对多囊卵巢综合征所致不孕的临床疗效分析[J]. 养生保健指南, 2019(40):297.
- [32] 卫爱武. 定坤丹联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征伴不孕30例[C]//中华中医药学会妇科分会. 中华中医药学会妇科分会第十二次全国中医妇科学术大会论文集. 西安:出版者不详,2012.
- [33] 卫爱武,肖惠冬子,宋艳丽. 定坤丹联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴不孕疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018,34(4):444-447.
- [34] 卫小静,魏碧荷,柴淼,等. 来曲唑联合定坤丹对多囊卵巢综合征不孕患者促排卵治疗的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2020,35(6):1105-1107.
- [35] 吴学梅. 定坤丹联合补佳乐治疗对子宫内膜发育不良患者子宫内膜厚度及妊娠率的影响[J]. 基层医学论坛, 2020,24(22):3220-3222.
- [36] 谢美群. 定坤丹联合克罗米酚治疗卵巢储备功能低下不孕症患者的效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2018,33(23):5541-5543.
- [37] 于雪,王秀云,唐华,等. 定坤丹联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床研究[J]. 心理月刊, 2020,15(23):227-228.
- [38] 赵娜,窦伟娜,杜立建. 定坤丹联合克罗米芬对排卵障碍型不孕症患者性激素水平及临床效果的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020,15(7):1338-1341.
- [39] 崔世超,侯海燕,李幼平,等. 不孕症临床指南的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013,13(8):947-954.
- [40] 张涛,张斌,王佩义,等. 定坤丹组方药物化学成分与药理作用研究进展[J]. 神经药理学报, 2015,5(6):40-50.
- [41] 刘丹卓,赵新广,尤昭玲. 定坤丹组方研究及临床应用现状分析[J]. 世界中医药, 2014,9(8):1108-1110.
- [42] 任占川,郭俊仙,魏建宏,等. 定坤丹对大鼠中脑内黄体生成素细胞分布的影响[J]. 中成药, 2000,22(5):47-49.
- [43] 李启佳,陆华,刘影. 应用红外热成像技术评价定坤丹靶向药效[J]. 中成药, 2016,38(12):2560-2565.
- [44] 顿颖,武玉鹏,贾力莉,等. 定坤丹对“血瘀”模型大鼠血流变指标的影响[J]. 山西职工医学院学报, 1995(1):1-2,10.
- [45] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013.
- [46] 赵成元,王华. 定坤丹治疗子宫内膜异位症性不孕症的临床疗效分析[C]//中华中医药学会妇科分会. 中华中医药学会妇科分会全国中医妇科学术大会. 西安:出版者不详,2012.
- [47] 张冀宁,王菲. 定坤丹治疗排卵障碍性不孕症的效果分析[J]. 特别健康, 2017(17):255.
- [48] 杜明霞. 定坤丹联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效[J]. 北方药学, 2019,16(1):63-64.
- [49] 陈舞燕. 人工周期联合定坤丹治疗PCOS致月经不调的临床疗效观察[J]. 北方药学, 2016,13(1):55-56.
- [50] 侯霄,万山,尤利霞. 定坤丹胶囊毒理实验研究[J]. 山西医科大学学报, 2007(10):919-922.

[责任编辑 王鑫]