

价格相对低廉而成为指南或共识推荐的一线药物。而对于骨科感染又需长期用药,血药浓度的监测至关重要。因此建议医院推进此项目的开展,解除医师使用万古霉素的后顾之忧,利于该药更合理的使用。

REFERENCES

- [1] 卫生部办公厅. 关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S]. 2009-03-25.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2004-10-09.
- [3] 黄仲义, 肖永红, 张菁, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版) [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-564.
- [4] 万古霉素/去甲万古霉素病历点评指南(试行)[S]. 卫生部医院处方点评监测网工作手册, 2012: 43.
- [5] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识 2011 年更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2011, 5(3): 66-72.
- [6] LIU C, BAYER A, SARA E, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary [S]. MRSA Treatment Guidelines. CID 2011, 52: 287-290.
- [7] 肖永红. 美国感染病学会耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗指南要点[J]. 中国医学前沿杂志, 2011, 3(2): 53-57.
- [8] 卫生部合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 82-83.
- [9] 卫生部. 卫生部办公厅关于进一步开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知[S]. 卫医发[2013]37 号文.
- [10] [陈春辉, 李光辉. 美国感染病学会治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 428-435.
- [11] LEWIS J H, AHMED M, SHOBASSY A, et al. Drug-induced liver disease [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2006, 22(3): 221-225.
- [12] 中华医学会甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗策略专家组. 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗策略-专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 401-416.
- [13] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 321-329.
- [14] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]: Twenty-three informational supplement, 2013, M100-S23 Vol 33 No.1.
- [15] SANFORD J. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 新译第 43 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2012: 167-168.
- [16] CIANK C E, SHUFFLEBARGER I F L. Late-developing infection in instrumented idiopathic scoliosis [J]. Spine, 1999(24): 1909-1912.

收稿日期: 2014-07-10

补肾中药改善 IVF-ET 周期卵巢储备功能和子宫内膜容受性的 Meta 分析

谭湘萍¹, 潘智超², 麦泳仪¹, 伍敏生¹, 梅峥嵘^{1*} (1. 广州医科大学附属第三医院, 广州 510150; 2. 广州医科大学, 广州 510182)

摘要: 目的 通过 Meta 分析对补肾中药改善 IVF-ET 周期卵巢储备功能和子宫内膜容受性的机制进行科学评价, 为临床治疗提供客观研究证据。方法 通过检索中国知网(2000—2014)和万方(2000—2014)等数据库有关补肾中药改善 IVF 患者卵巢储备功能和子宫内膜容受性的临床随机对照研究文献资料, 按照纳入和排除标准选择入选文献资料, 使用 RevMan 5.2 统计软件进行 Meta 分析[计数资料采用比值比(Odds Ratio, OR)分析、计量资料采用 Mean Diffence 分析]分析其 95% 的置信区间和统计得出的森林图。结果 共纳入 12 篇文献, 试验患者均自愿接受补肾中药的治疗, 并接受 IVF 术。通过对 795 名患者的获卵数、HCG 注射日雌激素水平、受精率、优质胚胎率、子宫内膜厚度、子宫动脉搏动指数、子宫动脉阻力指数、临床妊娠率等数据进行 Meta 分析, 结果显示实验组(补肾中药+西药)对改善 IVF-ET 周期的卵巢储备功能和子宫内膜容受性的疗效优于对照组(西药)。结论 采用补肾中药联合西药治疗的 IVF 患者, 在改善卵巢储备功能和子宫内膜容受性的疗效上明显优于单纯西药治疗。因此, 补肾中药的使用可以提高 IVF 患者的临床妊娠率。由于本 Meta 分析纳入的文献大部分是 Jadad 评分为 3 分的文献, 所以支持这一结论的证据有限, 期待有更多高质量的临床随机对照试验来进一步证实本研究结果。

关键词: 补肾中药; 卵巢储备功能; 子宫内膜容受性; 体外受精胚胎移植

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0347-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.022

基金项目: 广东省建设中医药强省科研课题(20142098)

作者简介: 谭湘萍, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (020)81292702
主任药师 Tel: (020)81292709 E-mail: meizhengrong@126.com

E-mail: 785421205@qq.com

*通信作者: 梅峥嵘, 女, 博士, 副

Meta-analysis of Bushen Medicine to Improve Ovarian Reserve and Endometrial Receptivity in Vitro Fertilization-embryo Transplantation(IVF-ET) Cycle

TAN Xiangping¹, PAN Zhichao², MAI Yongyi¹, WU Minsheng¹, MEI Zhengrong^{1*} (1.The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China; 2.Guangzhou Medical University, Guangzhou 510182, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the mechanism of Bushen medicine improving ovarian reserve and endometrial receptivity in vitro fertilization-embryo transplantation cycle by Meta-analysis, to provide objective evidence for clinical treatment. **METHODS** The clinical randomized controlled researches that the Bushen medicine improve ovarian reserve and endometrial receptivity in IVF-ET cycle were searched from the China National Knowledge Infrastructure (2000–2014) and Wanfang(2000–2014) database. The qualified researches were filtrated according to inclusion criteria and exclusion criteria. The Meta-analysis was performed by RevMan 5.2 statistical software (counting data using Odds Ratio(Odds thewire, OR), measurement data using Mean Diffence). Finally, analyzing the 95% confidence interval and the forest figure. **RESULTS** Twelve literatures were included in this meta-analysis(795 cases). Patients voluntarily accepted the treatment of Bushen medicine and the IVF treatment. The datas were analyzed, include the number of oocytes, estrogen level on the HCG injection day, fertilization rate, high quality embryo rate, endometrial thickness, uterine blood pulsing index and resistance index of uterine blood, clinical pregnancy rate. The result shows that the experimental group (Bushen medicine and western medicine) is better than the control group (western medicine group) in improving ovarian reserve and endometrial receptivity in IVF-ET cycle. **CONCLUSION** Compared with the western medicine, Bushen medicine treatment is more advantageous in improving ovarian reserve and endometrial receptivity, therefore, Buhsen medicine can improve the clinical pregnancy rate of IVF patients. Of which 10 articles were assessed as 3 score on Jadad Scale, so it is limited to support this conclusion, it is looking forward to have more high quality clinical randomized controlled trials to confirm the findings.

KEY WORDS: Bushen medicine; ovarian reserve; endometrial receptivity; IVF-ET

目前,体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)技术已被广泛应用于不孕症的治疗。尽管 IVF-ET 技术取得显著进展,但妊娠率却仅有 28%左右^[1]。对于一些年龄大、不孕原因复杂、卵巢储备差以及存在子宫内膜容受性差等问题的病例,虽经过严格的调整治疗,临床妊娠率和获得活婴的机会仍然很低。中医治疗不孕症越来越受到关注,从目前研究情况看,中医药联合西药在 IVF-ET 周期提高妊娠率方面取得了一定的成效。其中补肾中药在治疗中并未发现明显不良反应,相比起西药在促排卵治疗中可能引起的多种不良反应和并发症的情况,中西药联合治疗似乎更胜一筹。补肾中药的治疗机制是否通过影响决定临床妊娠率的 2 个关键因素——卵巢储备功能和子宫内膜容受性来实现并未得到确切证实。本文以循证医学为指导,通过 Meta 分析对补肾中药影响 IVF 患者卵巢储备功能和子宫内膜容受性的机制进行客观评价,并为临床治疗提供建议。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:研究类型为前瞻性、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),文献发表类

型为有全文的英文或中文期刊文献;对照组和实验组同时符合入选 IVF-ET 的诊断标准和肝肾亏虚型的中医诊断;实验组以中医补肾调周理论为指导进行中西药联合治疗。

排除标准:非 RCT;无详细数据的会议摘要文献;研究试验或结果有重复。

1.2 检索策略

计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数字化期刊全文数据库和中文科技期刊全文数据库(2000—2014),并人工检索纳入研究的参考文献。检索词为“补肾”、“IVF”、“子宫内膜容受性”、“卵巢储备功能”。

1.3 数据提取

由 2 位评价员提取以下数据:第一作者、出版年份、患者特征(平均年龄及特定要求)、研究数目、方法学(随机化方法,分配隐藏,盲法实施和失访)、各个试验的临床结局指标。对存在分歧的地方核对原始文献并讨论修改,对没有直接报道其临床结果,符合纳入标准的研究,通过数据换算或联系作者完成数据提取。

1.4 质量评价

纳入研究的质量评价是根据牛津循证医学中心提供的标准评价,采用 Jadad 量表^[2],按照随机

对照试验的 4 条质量评价标准进行方法学质量评价：试验分组是否随机，随机产生序列方法是否正确；试验分组是否隐蔽分组，隐蔽分组方法是否正确；试验分组是否盲法，盲法是否正确；试验途中失访或退出的人数及理由描述。

1.5 研究指标

研究指标包括获卵数、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)注射日雌激素水平、受精率、优质胚胎率、子宫内膜厚度、子宫血脉搏动指数、子宫血脉阻力指数、临床妊娠率。

1.6 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。首采用 I^2 评估异质性大小，其显著性水平设定为 50%，即 $I^2 > 50\%$ 时，认为研究结果间的异质性较大；若 $I^2 < 50\%$ ，研究结果间的合并分析采用固定效应模型；若 $I^2 > 50\%$ ，研究结果间的合并分析则采用随机效应模型。计数资料采用比值比(Odds Ratio, OR)分析，计量资料采用 Mean Diffence 分析，假设检验采用 u 检验，用 z 值和 P 值表示，显著性水平设定为 0.05，即 $P < 0.05$ 时表示补肾中药方法的疗效差异有统计学意义。

1.7 绘制森林图

森林图是以统计指标和统计分析方法为基础，用数值运算结果绘制出的图形，是 Meta 分析结果最直观的表达形式。若分析得出的森林图中的短横线或菱形与垂直线(无效线， $OR=1$ 、 $MD=0$)相交，则表明该 RCT 中不同治疗措施之间差异无统计学意义。横线或菱形完全在垂直线右侧，可认为试验组的发生率大于对照组的发生率，若研究的事件是不利事件时，试验组的试验因素会增加该不利事件的发生；若研究的事件是有益事件时，试验因素会增加该有益事件的发生，试验因素为有益因素表示实验组更有效，反之，完全在左侧表示对照组更有效。Weight 表示各个试验的权重。

2 结果

2.1 入选文献的基本情况

根据纳入标准和排除标准，共检索到文献 47 篇，根据纳入标准及排除标准进行筛选，对不能明确是否纳入的文献，则获取全文阅读后进一步筛查，最终确定选定为本文 Meta 分析原始数据的

文献有 12 篇，详见表 1。

表 1 符合纳入分析文献的基本资料

Tab. 1 The basic information included in the analysis literature

序号	作者姓名	年份	实验组 人数	对照组 人数	是否为临床 随机试验
1	梁莹	2014	20	20	是
2	周璐	2013	30	30	是
3	赵胜男	2013	20	20	是
4	张争	2013	42	42	是
5	刘建国	2012	59	65	是
6	常秀峰	2011	35	35	是
7	张宁	2011	30	30	是
8	陈玮玮	2011	21	21	是
9	王瑞霞	2008	33	33	是
10	赵帅	2008	30	30	是
11	黄舒娥	2006	30	39	是
12	腾依丽	2003	42	38	是
总计	12 人		392 人	403 人	

2.2 入选文献的质量评分

纳入的 12 篇对照试验文献中，10 篇报道了“随机分组”，2 篇未明确标明。其中 4 篇报道了随机分组的具体方法；10 篇报道了随机分配隐藏方案；10 篇没有报道是否有盲法的使用；12 篇文献均没有失访导致数据缺失；1 篇具体说明病人退出原因。2 篇文献得分为 1 分，8 篇文献得分为 3 分，2 篇文献得分为 4 分。在纳入的 12 篇文献中报道了盲法分组只有 2 篇，但由于检测妊娠的结果具有客观性，盲法分组对试验结果影响不大，因此纳入本研究试验不需要双向盲法分组，只需要单向即可。所以这会导致其他 10 篇文献得分偏低。

表 2 按 Jadad 评分量表对纳入文献的评价

Tab. 2 Evaluating the literature according to Jadad Scale

作者姓名	随机序列	隐蔽分组	盲法分组	失访或退出	得分
张宁	1	1	0	1	3
周璐	1	1	1	1	4
刘建国	1	1	0	1	3
梁莹	0	0	0	1	1
常秀峰	1	1	0	1	3
赵胜男	1	1	0	1	3
腾依丽	1	1	1	1	4
黄舒娥	1	1	0	1	3
赵帅	1	1	0	1	3
陈玮玮	0	0	0	1	1
张争	1	1	0	1	3
王瑞霞	1	1	0	1	3

2.3 入选文献的补肾疗法

纳入的 12 篇文献中，其中有 8 篇文献的试验

是在前一月经周期的黄体期开始治疗,服药至HCG注射日停药;有3篇文献的试验则按照经期、卵泡期、黄体期进行论治,连续治疗2~3个疗程后停止;其中有1篇则在基础体温上升时开始治疗,月经来潮时则停止治疗,连续治疗3个月经周期后停止。治疗方案均采用当归、山药、白芍、熟地、菟丝子等中药材,其中当归补血和血,补肾调经;山药补气养血,益肾填精;白芍补血养血,调理月经不调;熟地补血养阴,填精益髓;菟丝子补肾益精,健脾固胎,所采用中药均以补肾填精活血为主。

2.4 获卵数

获卵数的分析是从10篇文献提取的数据^[3-12],

共纳入研究总人数有793,其中实验组341人,对照组352人。该10个研究中有8个的95% CI横线与无效竖线相交,表明该8个研究结果均认为试验组不会增加获卵数,另2个研究的95% CI横线落在无效竖线右侧,表明该2个研究结果认为试验组会增加获卵数。在获卵数分析中,异质性检验为 $\text{Chi}^2=13.41$, $I^2=33\%$, $P=0.14$,表明纳入的研究文献同质性较好,采用Mean Diffence分析。MD=0.94, 95%的CI为 $[0.10, 1.78]>0$,根据此分析结果可认为实验组与对照组获卵数有统计学意义($P=0.03$),菱形符号完全位于MD=0中线右侧,表明实验组(补肾中药+西药)的疗效对于增加获卵数均数优于对照组(西药)。结果见图1。

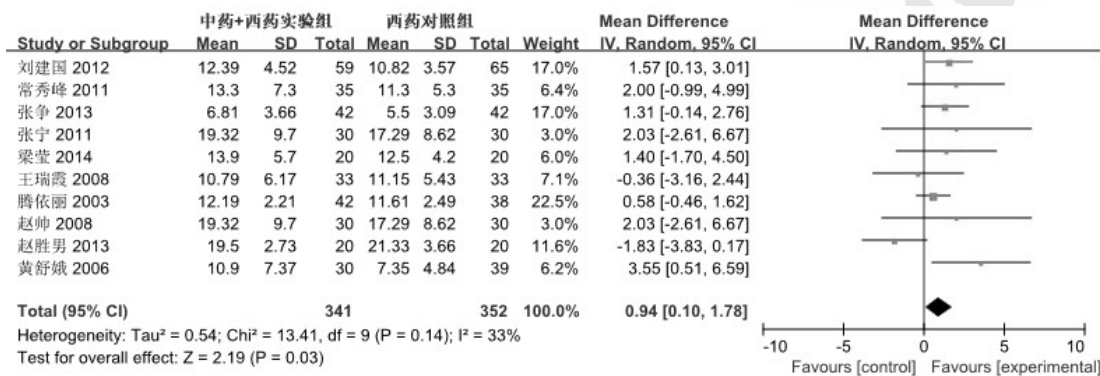


图1 IVF患者中西药联合治疗与单纯西药治疗的获卵数比较

Fig. 1 Comparison of IVF patients of combined treatment and pure western medicine treatment for egg number

2.5 HCG注射日E2水平

E2水平的分析是从5篇文献提取的数据^[5-7,11,13],共纳入研究总人数为300,其中实验组150人,对照组150人。该5个研究中有2个95% CI横线与无效竖线相交,表明该2个研究结果均认为试验组不会增加E2水平,另3个研究的95% CI横线落在无效竖线右侧,表明该3个研究结果认为试验组会增加E2水平。在E2水平分析中,异质性

检验为 $\text{Chi}^2=63.17$, $I^2=94\%$, $P<0.00001$,表明纳入研究的文献的异质性较大,采用Std. Mean Diffence分析,并用随机效应模式。SMD=0.129, 95% CI为 $[0.25, 2.33]>0$,根据此分析结果可认为实验组与对照组E2水平有统计学意义($P=0.02$),菱形符号完全位于SMD=0中线右侧,表明实验组(补肾中药+西药)的疗效对于增加E2水平的均数优于对照组(西药)。结果见图2。

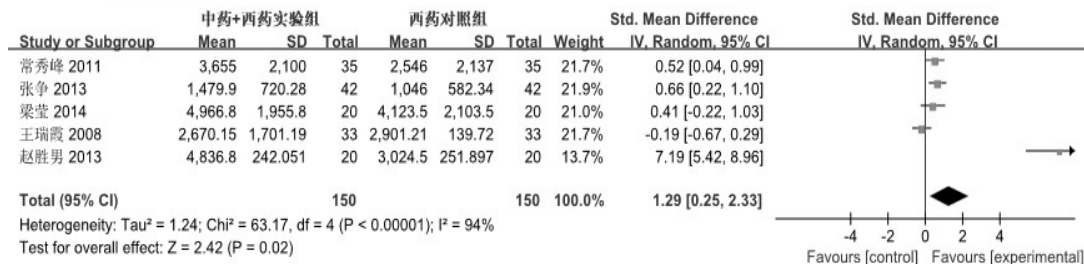


图2 IVF患者中西药联合治疗与单纯西药治疗的HCG注射日E2水平比较

Fig. 2 Comparison of IVF patients of combined treatment and pure western medicine treatment for E2 level in the day of HCG injection

2.6 受精率

受精率的分析是从 3 篇文献提取的数据^[3-4,8], 共纳入研究总人数有 264 人, 其中实验组 131 人, 对照组 133 人。入选的 3 篇文献 95% CI 横线均在无效竖线右侧, 表明 3 个研究结果认为实验组可以提高 IVF 患者受精率, 但是由于样本量较少, 结果具有一定局限性。在受精率分析中, 异质性

检验为 $\text{Chi}^2=2.18$, $I^2=8\%$, $P=0.34>0.05$, 表明纳入的研究文献同质性较好, 采用 Mean Diffence 分析。MD=0.07, 95% CI 为[0.03, 0.10]>0, 根据此分析结果可认为实验组与对照组受精率有统计学意义($P<0.0001$), 菱形符号完全位于 MD=0 中线右侧, 表明实验组(补肾中药+西药)的疗效对于增加受精率均数优于对照组(西药)。结果见图 3。

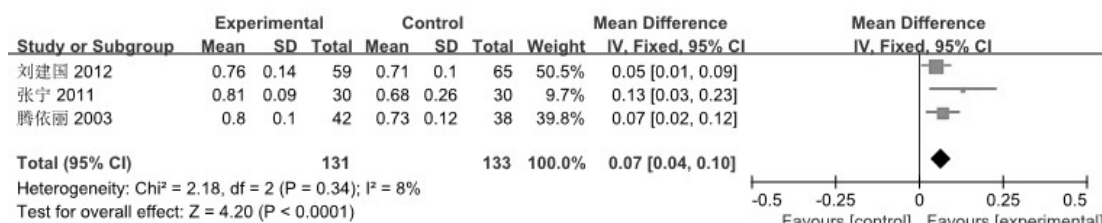


图 3 IVF 患者中西药联合治疗与单纯西药治疗的受精率比较

Fig. 3 Comparison of IVF patients of combined treatment and pure western medicine treatment for fertilization rate

2.7 优质胚胎率

优质胚胎率的分析是从 5 篇文献中提取的数据^[3-4,8-9,11], 纳入研究总人数有 409 人, 其中实验组 204 人, 对照组 205 人。在优质胚胎率分析中, 异质性检验为 $\text{Chi}^2=2.44$, $I^2=0\%$, $P=0.66>0.05$, 表明纳入的研究文献同质性较好, 采用 Mean

Diffence 分析。MD=0.07, 95% CI 为[0.04, 0.11]>0, 根据此分析结果可认为实验组与对照组优质胚胎率有统计学意义($P<0.0001$), 菱形符号完全位于 MD=0 中线右侧, 表明实验组(补肾中药+西药)的疗效对于增加优质胚胎率均数优于对照组(西药)。结果见图 4。

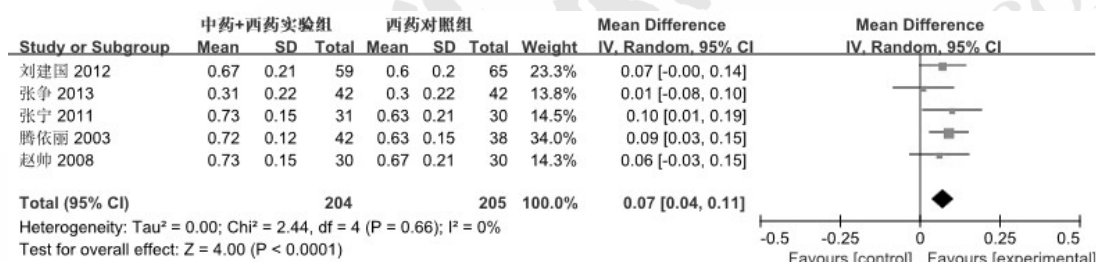


图 4 IVF 患者中西药联合治疗与单纯西药治疗的优质胚胎率比较

Fig. 4 Comparison of IVF patients of combined treatment and pure western medicine treatment for high quality embryo rate

2.8 子宫内膜厚度

子宫内膜厚度的分析是从 4 篇文献中提取的数据^[4,12,14-15], 纳入研究总人数有 292 人, 其中实验组 143 人, 对照组 149 人。该 4 个研究中有 2 个 95% CI 横线与无效竖线相交, 表明该 2 个研究结果均认为试验组不会增加子宫内膜厚度, 另 2 个研究的 95% CI 横线落在无效竖线右侧, 表明该 2 个研究结果认为试验组会增加子宫内膜厚度。在子宫内膜厚度分析中, 异质性检验为 $\text{Chi}^2=1.42$, $I^2=0\%$, $P=0.70>0.05$, 表明纳入的研究文献同质性较好, 采用 Mean Diffence 分析。MD=0.88, 95% 的 CI 为[0.48, 1.28]>0, 根据此分析结果可认为实验组与对照组子宫内膜厚度有统计学意义($P<0.0001$), 菱形符号完全位于 MD=0 中线右侧,

表明实验组(补肾中药+西药)的疗效对于增加子宫内膜厚度均数优于对照组(西药)。结果见图 5。

2.9 子宫血流搏动指数

子宫血流搏动指数的分析是从 5 篇文献中提取的数据^[3,9,12,14-15], 纳入研究总人数有 288 人, 其中实验 144 人, 对照 144 人。在子宫血流搏动指数分析中, 异质性检验为 $\text{Chi}^2=4.85$, $I^2=18\%$, $P=0.30>0.05$, 表明纳入的研究文献同质性较好, 采用 Mean Diffence 分析。MD=-0.08, 95% CI 为[-0.13, -0.02]<0, 根据此分析结果可认为实验组与对照组子宫血流搏动指数差异有统计学意义($P=0.007$), 菱形符号完全位于 MD=0 中线左侧, 表明实验组(补肾中药+西药)的疗效对于增加子宫血流搏动指数均数优于对照组(西药)。结果见图 6。

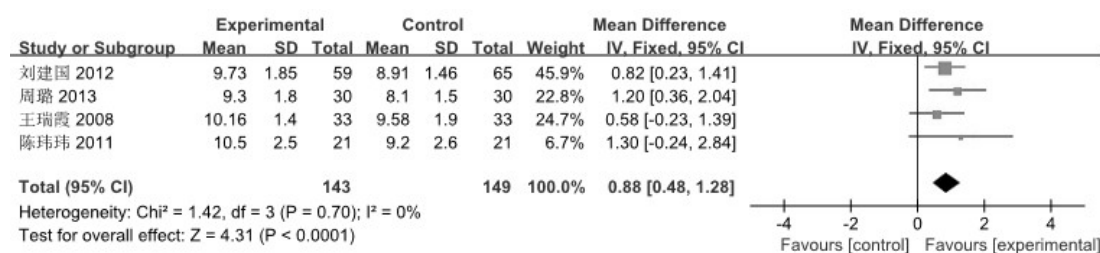


图 5 IVF 患者中西药联合治疗与单纯西药治疗的子宫内膜厚度比较

Fig. 5 Comparison of IVF patients of combined treatment and pure western medicine treatment for endometrial thickness

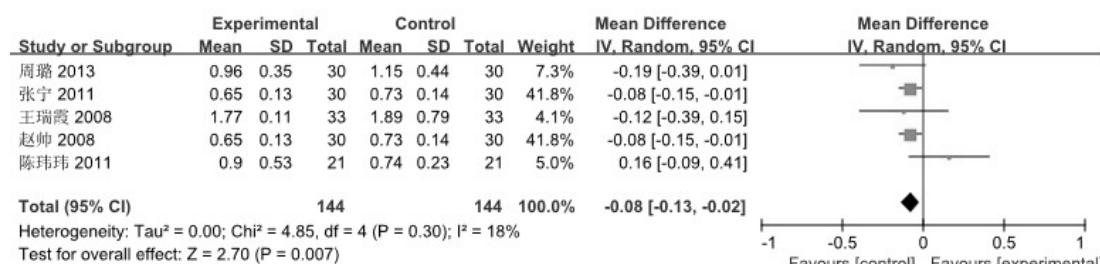


图 6 IVF 患者中西药联合治疗与单纯西药治疗的子宫血流搏动指数比较

Fig. 6 Comparison of IVF patients of combined treatment and pure western medicine treatment for uterine blood flow pulsatility index

2.10 子宫血流阻力指数

子宫血流阻力指数的分析是从 5 篇文献中提取的数据^[3,9,12,14-15],共纳入研究总人数有 288 人,其中实验组 144 人,对照组 144 人。该 5 个研究中有 1 个 95% CI 横线与无效竖线相交,表明该研究结果认为试验组会增加子宫血流阻力指数,另 4 个研究的 95% CI 横线落在无效竖线左侧,表明该 4 个研究结果认为试验组不会增加子宫血流阻力指数。在子宫血流阻力指数分析中,异质

性检验为 $\chi^2 = 12.52$, $I^2 = 68\%$, $P = 0.01 < 0.05$,表明纳入的研究文献同质性较差,采用 Mean Diffence 分析,并采用随机效应模型。 $MD = -0.07$, 95% CI 为 $[-0.11, -0.03] < 0$,根据此分析结果可认为实验组与对照组子宫血流阻力指数有统计学意义($P = 0.002$),菱形符号完全位于 $MD = 0$ 中线左侧,表明实验组(补肾中药+西药)的疗效对于减少子宫血流阻力指数均数优于对照组(西药)。结果见图 7。

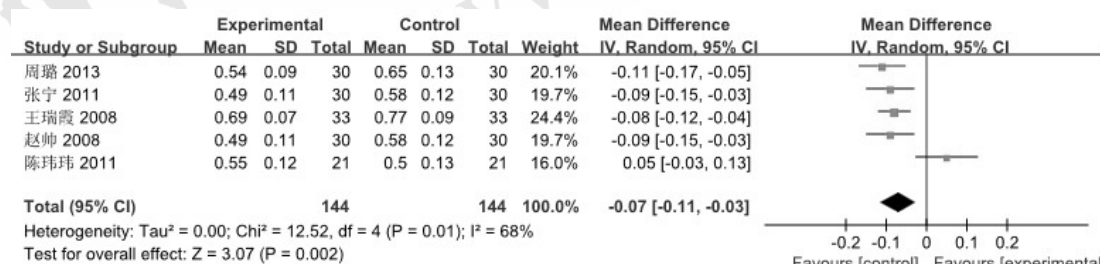


图 7 IVF 患者中西药联合治疗与单纯西药治疗的子宫血流阻力指数比较

Fig. 7 Comparison of IVF patients of combined treatment and pure western medicine treatment for uterine vascular resistance index

2.11 临床妊娠率

临床妊娠率的分析是从 9 篇文献中提取的数据^[3-6,8,10,12,14-15],共纳入研究总人数有 657 人,实验组 325 人,其中 174 人获得妊娠成功;对照组 332 人,其中 118 人获得妊娠成功。该 9 个研究

中有 8 个 95% CI 横线与无效竖线相交,表明该 8 个研究结果均认为试验组不会增加临床妊娠率,另 1 个研究的 95% CI 横线落在无效竖线右侧,表明该研究结果认为试验组会增加临床妊娠率,在临床妊娠率分析中,异质性检验为 $\chi^2 = 3.08$,

$I^2=0\%$, $P=0.93>0.05$, 表明纳入的研究文献同质性较好,采用 Odds Ratio 固定效应模型。 $OR=2.12$, 95% CI 为 $[1.54,2.91]>0$, 根据此分析结果可认为实验组与对照组临床妊娠率有统计学意义($P<$

0.000 01), 菱形符号完全位于 $OR=1$ 中线右侧, 表明实验组(补肾中药+西药)的疗效对于增加 IVF 患者的临床妊娠率大于对照组(西药)。结果见图 8。

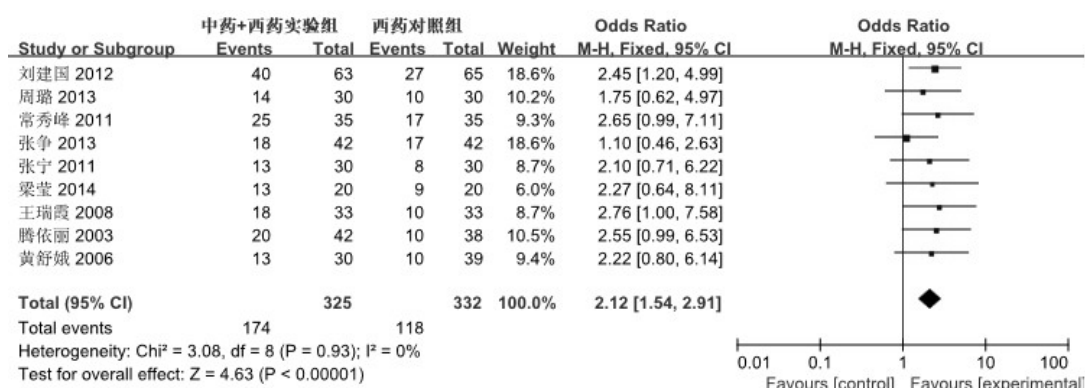


图 8 IVF 患者中西药联合治疗与单纯西药治疗的临床妊娠率比较

Fig. 8 Comparison of IVF patients of combined treatment and pure western medicine treatment for clinical pregnancy rate

3 讨论

3.1 补肾中药改善生殖功能的理论依据

不孕患者卵巢储备功能的低下与子宫内膜容受性差是造成 IVF-ET 失败的主要原因, 常见的因素包括卵巢排卵功能下降, 卵母细胞质量下降, 子宫内膜接受胚胎的能力差等。临床上主要通过 IVF-ET 前期利用药物促进孕激素分泌, 增强黄体功能, 从而改善卵巢的储备力及卵巢功能下降的问题, 创造有利的生殖内环境。中医学对女性不育症的认识已有数千年的历史,《傅青主女科》中提到“经水出诸肾”这突出强调了肾对于女性月经、生育的重要性。肾是人体内重要脏腑之一, 素有“先天之本”、“五脏阴阳之本”、“封藏之本”的说法,“肾主生殖”是中医藏象学说对人体生殖生理的认识: 肾精充足、肾气旺盛, 生殖功能正常; 反之, 肾精不足、肾气亏虚, 生殖功能异常。依据“肾主生殖”理论, 临床中生殖功能障碍所致的不孕症、不育症多从补养肾精肾气入手调理^[13]。现代中医理论普遍认同肾——天癸——冲任——胞宫生殖轴, 月经周期及孕育受此轴调节, 这与西医学认同的下丘脑——垂体——卵巢轴调节女性生殖机能相似之处^[16], 故现代中医治疗以肾藏精, 主生殖, 治疗时重在补肾; 女子以血为本, 治疗时贵在养血的辩证法为基础, 选用补气养血, 滋补肾阴, 活血调经的中药来治疗不孕患者。中药治疗主要以滋阴药熟地等滋养肾阴; 以补阳药菟丝子等温助肾阳; 以当归、白

芍等充养血源, 以山药等调理气机, 充分体现了气血阴阳平衡的整体辨证用药原则。中药的治疗以补肾来改善生殖内环境及卵巢和子宫内膜等的形态和机能, 与西医学治疗以改善卵巢储备功能与子宫内膜容受性相似, 因此补肾中药改善 IVF 患者的卵巢储备功能与子宫内膜容受性具有可行性。

3.2 纳入 RCT 质量分析

本 Meta 分析中, 补肾中药对 IVF 患者卵巢储备功能和子宫内膜容受性均比西药对照组高, 说明补肾中药在治疗 IVF 患者卵巢储备功能低和子宫内膜容受性差方面有较好的效果。按 Jadad 评分法评分(见表 2), 纳入的文献中有 2 篇文献得分为 4 分, 8 篇文献得分为 3 分, 2 篇文献得分为 2 分, 所以本 Meta 分析纳入的高质量文献较少, 结果可能有一定的局限性。同时本研究中各文献纳入的随机对照试验的样本量偏少, 一定程度上降低了森林图的准确性, 限制了资料的全面性。在纳入的文献中 10 篇文献提到了随机分组, 但有部分未描述随机分组的方法, 使部分文献评分得分较少。

3.3 研究结果异质性

在 8 个森林图分析中, 其中图 1、图 2、图 7 中的分析结果异质性比较大, 而采用了随机模式进行分析。分析其原因, 可能主要与以下因素有关: ①参与试验患者不育情况和年龄要求不同, 尽管试验要求患者都 <40 岁, 但是各年龄阶段分布人群仍有不同。②给药方案标准不同。纳入的文献中一共有 3 种给药方法, 并且各试验使用补肾

中药处方不尽相同,而且在治疗时间上最多可以有3个疗程,最少有1个疗程。③样本量过少。最少的试验组人数为20人,低样本量的分析降低了结果的准确性。④文献质量Jadad评分普遍较低,需要更多高质量文献加入,完善研究结果。

3.4 本研究结果的分析

补肾中药有调节生殖系统的功能,本课题着重研究分析了补肾中药对IVF患者的影响机制和初步的因素。森林图图1~4显示补肾中药对于提高IVF患者的获卵数、E2水平、受精率、优质胚胎率等均优于西药对照组,说明在IVF-ET治疗前期使用补肾中药能提高患者的获卵数、E2水平、受精率、优质胚胎率,其机制可能是使排卵细胞质量、卵裂能力、结合能力提高,使患者在IVF-ET治疗过程中有较好的生殖内环境^[17],为能获取优质的卵子及顺利受孕增加成功率。这与现代药理研究证实“中药有调节免疫和内分泌作用,采用中医药治疗,能通过多系统、多环节的整体调节作用,进而恢复和改善卵巢功能”的结果一致^[18]。森林图图5~7显示补肾中药对于增加子宫内膜厚度、子宫血流搏动指数和降低子宫血流阻力指数均优于西药组,说明在IVF-ET治疗前期使用补肾中药能通过改善子宫的血流量、增加子宫内膜的厚度来提高患者的子宫内膜容受性。其机制是通过降低子宫血流搏动指数和子宫血流阻力指数,使子宫的血液灌注量增加,从而增加子宫内膜厚度,达到改善子宫内膜感受态,促进生殖器官的血液循环和内膜组织功能活跃的目标。其最终是使增殖活性和分泌活性增强,进而改善子宫内膜容受性,为精子的运行及孕卵的着床做好准备。该结果与较早的报道:补肾中药能增加子宫重量,增加子宫内膜层的厚度和丰富子宫内膜腺体,并且这些变化会影响雌激素和孕激素受体的表达一致^[19]。图8则进一步证实了补肾中药联合西药治疗的临床妊娠率优于西药组。由此可见,补肾中药能通过改善卵巢储备功能提升E2水平,增加获卵数、受精率、优质胚胎率,并通过改善子宫的血流量、增加子宫内膜的厚度来提高子宫内膜容受性,以此提高IVF患者的临床妊娠率。

4 结论

基于本Meta分析现有的证据表明,补肾中药可以提高IVF患者的临床妊娠率,其作用机制主要通过改善IVF患者卵巢储备功能,提升E2水平,

增加获卵数、受精率、优质胚胎率,同时增加IVF患者子宫的血流量、子宫内膜的厚度,使其内膜组织功能活跃旺盛,为受精提供优越的子宫内环境和增加受精及着床的成功率,最终使临床妊娠率得以提高。中药治疗的优势在于辨证论治和辨病论治相结合,且中药治疗相对安全,无明显不良反应,有较大的优势和发展前景,补肾中药联合西药治疗有望成为提高IVF患者临床妊娠率的新方法。本Meta分析从补肾中药可能影响IVF治疗的初步因素入手,对已有的随机试验文献进行分析并作出初步的判断。为了能更深入了解补肾中药对IVF患者的作用机制,需要更多医疗人员积极参与到补肾中药作用机制的研究中,并开展更大型、更高质量的临床随机试验,才能更好地完成对补肾中药的深层作用机制的研究。

REFERENCES

- [1] NYBOE A A, GLANAROLI L, NYGREN K G. Assisted reproductive technology in Europe, 2000 Results generated from Europe an registers by ESHBE [J]. Hum Reprod, 2004, 19(3): 490-503.
- [2] CLARK H D, WELLS G A, HUËT C, et al. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale [J]. Control Clin Trials, 1999, 20(5): 448-452.
- [3] ZHANG N. Influence of reinforcing kidney and activating blood circulation method on blood flow of theca folliculi in IVF PCOS patients [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2011, 20(29): 3641-3643.
- [4] LIU J G, JIN B F, SUN Y H, et al. Effects of Bushen Tiaozhou on IVF-ET intervention and results [J]. J Nanjing Univ Chin Mater Med(南京中医药大学学报), 2012, 28(6): 513-516.
- [5] LIANG Y, DU H L, ZHAO S N, et al. Effect of IVF-ET combined with kidney-supplementing or liver-coursing methods on the expression of ALK5 in patients with female infertility [J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2014, 55(1): 34-37.
- [6] CHANG X F, DU H L, GAO X, et al. Effects of bushentiaojing formula(traditional Chinese medicine) on pregnancy rate and bone morphogenetic protein-15 in patients undergoing *in vitro* fertilization [J]. J Reprod Contracep(生殖与避孕), 2011, 31(3): 170-173.
- [7] ZHAO S N. The effects of Bushen Tiaojing Peciye Xiaoyao powder on oocyte quality of the people under IVF-ET and GDF-9 and Smads signal pathway [D]. Hebei: Hebei Medical University, 2013.
- [8] TENG Y L. Studies on correlation of Bushentiaochong Principle's Improving the quality of oocytes and concentration of estradiol/eukemia in hibitor factorin In-Vitro Fertilization and Embryo Transfer [D]. Shandong: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2006.
- [9] ZHAO S. Effect of kidney-Invigorating and chong-vessel-regulating therapy to do IVF cycle PCOS patients AMH and oocyte quality influence [D]. Shandong: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2008.

- [10] HUANG S E, Effect of artificial menstrual cycle induction by chinese medicine combined with assisted reproductive techniques on embryo implantation rate in *in-vitro* fertilization [J]. J Guangzhou Univ Traditi Chin Med(广州中医药大学学报), 2003, 23(4): 302-304.
- [11] ZHANG Z, The research of the effect of the smoothing liver and reinforcing kidney recipe on the patients with diminished ovarian reserve in IVF-ET and its mechanism [D]. Gansu: Lanzhou University, 2013.
- [12] WANG R X, Research of mechanism of reinforcing kidney chinese herbs to improve the treatment outcome of in vitro fertilization based on epigenetics [D]. Shandong: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2008.
- [13] HUANG Q X. Explore the theory and mechanism of "kidney dominating reproduction" [D]. Hubei: Hubei College of Traditional Chinese Medicine, 2002.
- [14] ZHOU L, XU C H, SUN Y H. Clinical observation on endometrial receptivity of patients with failure IVF-ET treated with method for invigorating kidney and activating blood and regulating menstruation [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2013, 31(1): 154-156.
- [15] CHEN W W, The impact of kidney-nourishing-and-pregnancy-assisting prescription on ovarian and uterine artery resistance and correlation factor of infertility due to luteal phase defect in midluteal phase [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2011.
- [16] ZHANG X H, YANG Z W, YOU Z L. The effect of bushen medicine in ovarian function and endometrial [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中医药学刊), 2005, 23(11): 2054-2055.
- [17] TAN Y, SHI C M N. Clinical observation of regulation menstrual cycle by tonifying the kidney prior to IVF-ET [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2001, 8(12): 45-46.
- [18] HUANG Y X, Study of mechanism and clinical evaluation of TCM herbs therapy for improving ovarian reserve [D]. Beijing: China academy of traditional chinese medicine, 2012.
- [19] LIAN F, WANG R X, MA F M, et al. Effects of chinese medicines for tonifying the kidney on DNMT1 protein expression in endometrium of infertile women during implantation period [J]. J Alter Complement Med, 2013, 19(4): 353-359.

收稿日期: 2014-05-26

唑来膦酸联合鲑降钙素对绝经后骨质疏松性骨折的影响

李莎莎, 唐海英, 孙海燕, 高林林(解放军第89医院, 山东 潍坊 261021)

摘要: 目的 研究唑来膦酸联合鲑降钙素对绝经后骨质疏松性骨折的影响。方法 将60例绝经后脊柱压缩性骨折患者随机分为对照组和观察组, 2组均口服维D钙咀嚼片, 皮下注射鲑降钙素注射液, 观察组在此基础上静脉滴注唑来膦酸注射液。治疗前和治疗6个月后, 对所有患者进行腰椎的骨密度(BMD)测定, 运用视觉模拟评分法(VAS)进行疼痛监测, 用功能障碍指数(ODI)的变化来评价功能障碍改善情况。结果 治疗6个月后, 与治疗前相比, 2组BMD、VAS评分、ODI均有所改善, 差异有统计学意义($P<0.01$)。与对照组相比, 观察组的BMD增加, ODI下降更加明显, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 唑来膦酸与鲑降钙素联合用药具有增加绝经后骨质疏松症患者BMD, 减轻患者疼痛, 提高患者生活质量的作用。

关键词: 骨质疏松症; 唑来膦酸; 鲑降钙素

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0355-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.023

Effect of Zoledronic Combined Salcatonin on Postmenopausal Osteoporosis Fractures

LI Shasha, TANG Haiying, SUN Haiyan, GAO Linlin(No. 89 Hospital of PLA, Weifang 261021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect of zoledronic combined salcatonin on postmenopausal osteoporosis fractures. **METHODS** Sixty postmenopausal women of osteoporotic spinal compression fractures were randomly divided into control group and observation group. All the patients were treated by calcium supplement with vitamin D chewable tablets and salcatonin injection. The patients of observation group were intravenously injected zoledronic injection on the basis of before. The bone mineral density(BMD) of lumbar vertebra was measured after 6 months compared to before the treatment. The visual simulation score(VAS) and Oswestry disability index (ODI) was used to assess patients pain relief and dysfunction improvement. **RESULTS** After treatment of 6 months, the increase of BMD, the decrease of VAS and ODI was significant compared with before the treatment($P<0.01$). The increase of BMD and the decrease of ODI in observation group was significant compared with control group ($P<0.05$). **CONCLUSION** The study reveals an increase in BMD, relief from pain and improvement quality of

作者简介: 李莎莎, 女, 硕士, 主管药师

Tel: (0536)8439175

E-mail: lisha031150@163.com