

溴隐亭治疗多囊卵巢综合征不育的系统评价

柳汝明, 黄桦, 张峻* (昆明医科大学第一附属医院临床药学科, 昆明 650032)

摘要: 目的 采用循证医学的方法评价溴隐亭治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)不育的有效性及安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Cochrane Library、Embase、中国知网数据库、重庆维普数据库、中国生物医学文献数据库及万方数据库, 寻找国内外随机对照试验, 检索时间均为建库至 2017 年 8 月, 按照纳入与排除标准筛选、纳入文献, 然后评价方法学质量, 最后采用 RevMan 5.0 软件进行 meta 分析。结果 纳入 6 个随机对照试验, 共 469 例患者, 其中溴隐亭治疗组 231 例, 对照组 238 例。Meta 分析结果显示, 溴隐亭治疗组与对照组相比较, 在排卵率(合并效应量=0.20, $P=0.84$)、妊娠率(合并效应量=1.88, $P=0.06$)、卵泡发育(合并效应量=0.51, $P=0.61$)及流产率(合并效应量=0.98, $P=0.33$)方面, 差异均无统计学意义; 而在成熟卵泡数(合并效应量=3.62, $P=0.0003$)及子宫内膜厚度(合并效应量=2.77, $P=0.006$)方面, 2 组比较差异均有统计学意义, 溴隐亭治疗组成熟卵泡数及子宫内膜厚度均高于对照组。结论 溴隐亭虽然可增加 PCOS 患者成熟卵泡个数及子宫内膜厚度, 但不能改善卵泡发育, 也不增加排卵率、妊娠率及流产率。鉴于本研究纳入的文献样本量较小, 且存在一定的方法学质量问题, 导致可能有较高的偏倚风险, 因此结论尚待设计严谨的多中心、大样本研究加以论证。

关键词: 溴隐亭; 多囊卵巢综合征; 不育; 系统评价

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)14-1813-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.14.017

引用本文: 柳汝明, 黄桦, 张峻. 溴隐亭治疗多囊卵巢综合征不育的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(14): 1813-1818.

Analysis of Bromocriptine in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review

LIU Ruming, HUANG Hua, ZHANG Jun* (Department of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the effectiveness and safety of bromocriptine in women with infertility, caused by polycystic ovary syndrome. **METHODS** Pubmed database, the Cochrane Library, the Embase database, the CNKI database, the VIP database, the CBM database and the Wanfang database were searched to identify relevant randomized controlled trials(RCTs) from the day of database build to August 2017. RCTs which met the inclusion criteria were selected, reviewed and analysed by Revman 5.0 software. **RESULTS** Six RCTs involving 469 patients were included in this study, 231 patients in the bromocriptine group and 238 patients in the control group. Meta-analysis results showed that the rates of ovulation($Z=0.20$, $P=0.84$), pregnancy($Z=1.88$, $P=0.06$), follicular development($Z=0.51$, $P=0.61$) and abortion($Z=0.98$, $P=0.33$) did not differ significantly among the groups. However, the mature follicle($Z=3.62$, $P=0.0003$) and the endometrial thickness($Z=2.77$, $P=0.006$) were significantly greater in the bromocriptine group than those in control group. **CONCLUSION** It is found that no evidence suggesting that bromocriptine improves the rates of ovulation, pregnancy, follicular development and abortion, though it showed benefit in terms of mature follicle and endometrial thickness. Limitations included imprecision(small design trials) and poor reporting of study methods. Large, well-designed RCTs are necessary to further evaluate the role of bromocriptine in polycystic ovary syndrome.

KEYWORDS: bromocriptine; polycystic ovary syndrome; infertility; systematic review

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种妇科常见病,在育龄期妇女中发病率约为 5%~10%,占无排卵性不孕症患者的 30%~60%^[1-2]。虽然 PCOS 主要症状是生殖代谢紊乱,但临床上仍以丘脑-垂体轴为治疗的主要靶点。氯米芬是治疗 PCOS 合并无排卵性不孕症的一线治疗药物^[1,3],其中,约有 15%~40%的患者经氯米芬治疗后无法妊娠,称为氯米芬抵抗^[4-6]。出

现氯米芬抵抗的患者,指南推荐使用二线促排卵方案治疗,如使用促性腺激素或体外受精-胚胎移植等治疗^[1]。二线治疗方案亦存在诸多不足,如合并多胎妊娠,获得的卵子质量不佳,成功率低,卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生率高问题^[7-8]。早期有研究尝试使用溴隐亭治疗难治性 PCOS,结果表明,与安慰剂组比较,溴隐亭并不能增加排卵率^[9]。然

基金项目: 云南省高层次卫生技术人才培养专项(L-201614); 云南省卫生科技计划项目(2016NS070)

作者简介: 柳汝明,男,硕士生,主管药师 Tel: (0871)65324888-2948 E-mail: 627174391@qq.com *通信作者: 张峻,女,硕士,主任药师 Tel: (0871)65324888 E-mail: Zhangjunyang@126.com

而, 近期国内有文献报道小剂量溴隐亭应用于难治性 PCOS 不育患者, 有助于卵泡的发育, 改善子宫内膜容受性, 提高妊娠率, 降低流产率^[10]。鉴于目前国内尚无相关的系统评价, 本研究采用循证医学的方法对此问题进行分析, 以期临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 不限定是否采用隐蔽分组和盲法, 不限定发表时间。

1.1.2 研究对象 符合 2003 年 PCOS 鹿特丹诊断标准^[2]的患者, 患者种族不限, 限定为成人。

1.1.3 干预措施 不限定对照组的治疗措施; 试验组为溴隐亭联合对照组的治疗措施; 同时也纳入安慰剂对照试验。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为排卵率、妊娠率; 次要结局指标为卵泡发育、成熟卵泡数、子宫内膜厚度变化及不良妊娠结局(如流产率等)。

1.2 排除标准

排除使用错误的随机方法的研究、未公开发表且不能获得全文的研究; 仅有摘要, 而未找到全文的文献; 对同一研究组发表不同随访时间的文献, 纳入最近一次随访的结果; 非中、英文文献。

1.3 文献检索

计算机检索 Cochrane library、PubMed database、Embase database、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库, 检索时限均从建库至 2017 年 8 月 22 日, 同时追溯所获得文献的参考文献。中文检索词为“溴隐亭”“溴麦亭”“溴麦角环肽”“多囊卵巢综合征”“多囊卵巢综合症”; 英文检索词为“bromocriptin”“bromocriptine”“bromocryptin polycystic ovarian syndrome”“polycystic ovary syndrome”“stein leventhal syndrome”“sclerocystic ovarian degeneration”“sclerocystic ovary syndrome”“polycystic ovarian syndrome”“sclerocystic ovaries”“sclerocystic ovary”等。

1.4 纳入试验的筛选

由 2 名评价员独立阅读检索所获得的研究, 通过标题和摘要排除明显不符合纳入标准的研究。对可能符合的研究阅读全文, 以确定是否真正符合纳入标准。将筛选结果进行交叉核对, 意见不一致时通过讨论或征求第三方意见解决。

1.5 质量评价及资料提取

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.3 推荐的偏倚风险的评价工具对纳入研究的方法学质量进行评价。设计专门的资料提取表格对纳入研究的基本特征和研究结果进行提取。

1.6 统计学方法

使用 RevMan5.3 软件对研究纳入的指标进行分析, 二分类变量资料采用相对危险度(relative risk, RR)及其 95%CI 为疗效分析统计量, 连续性变量采用均数差(mean difference, MD)及其 95%CI 为疗效的分析统计量, 检验水平为 $\alpha=0.05$ 。使用 χ^2 检验进行异质性检验(检验水准为 $\alpha=0.10$ ^[11]), 同时根据 I^2 判断异质性大小, $I^2 \leq 25\%$ 为低度异质性, $25\% \sim 50\%$ 为中度异质性, $I^2 \geq 50\%$ 为高度异质性。若研究间无异质性, 采用固定效应模型进行数据合并分析; 如研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行 meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献 372 篇, 阅读文题及摘要后排除不符合纳入标准和重复发表文献共 117 篇, 通过进一步查阅全文、复筛, 最终纳入 6 个研究^[9-10,12-15]。文献筛选流程及结果见图 1。

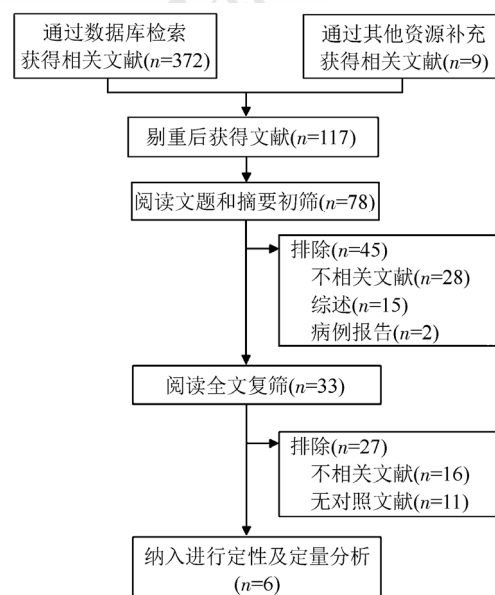


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究基本信息及方法学质量

纳入研究的基本特征见表 1, 方法学质量评价结果见图 2。

表 1 纳入研究基本特征

Tab. 1 The basic characteristics and quality score of the included studies)

纳入研究	病例数/ 例(T/C)	年龄(T/C)/岁	病程(T/C, 年)	地区	干预措施	
					试验组	对照组
Buvat 1986 ^[9]	28/27	未描述	未描述	法国	溴隐亭 2.5 mg, po, bid, 连用 3 个月)若无排卵周期, 则加量至 5 mg, po, bid, 直至第 6 个月试验结束	使用安慰剂治疗
Parsanezhad 2004 ^[12]	47/53	T: 25.02±2.7 C: 24.87±2.9	不育年限 T: (4.53±3.1)年(病程 2~22 年) C: (4.02±1.9)年(病程 2~10 年)	伊朗	溴隐亭 7.5 mg·d ⁻¹ +氯米芬 150 mg(第 5~9 天)	安慰剂+氯米芬 150 mg(第 5~9 天)
李冰 2007 ^[13]	34/34	23~39, 平均 31.7	不育年限 1~8 年, 平均(3.1±1.5)年	中国	溴隐亭 2.5 mg·d ⁻¹ , po+对照组的 治疗	促性腺激素, ih, 75 IU·d ⁻¹ , 5 d
李洪英 2012 ^[14]	48/48	23~37, 平均 28.75±3.95	病程 2~7 年, 平均(3.5±1.5)年	中国	溴隐亭 2.5 mg·d ⁻¹ , 如妊娠服至确诊为妊娠时停药, 如未妊娠则连续服用 3 个月+对照组的 治疗	氯米芬 50 mg·d ⁻¹ , po, 注射 HCG 5 000~10 000 U, 连续 3 个周期+黄体支持治疗
Tripathy 2013 ^[15]	36/38	T: 25.13±3.5 C: 25±4.2	未描述, 治疗 3 个月	印度	溴隐亭 2.5 mg·d ⁻¹ +氯米芬 50 mg(第 3~7 天)	氯米芬 50 mg·d ⁻¹ , po(第 3~7 天)
李文媛 2015 ^[10]	38/38	治疗组年龄 24~35 岁, 平均(28.29 ±3.22)岁; 对照组年龄 23~34 岁, 平均(28.58±3.12)岁	治疗组病程 1~5 年, 平均不育年限(3.18±1.23); 对照组病程 1~4 年, 平均不育年限(3.11±1.11)年	中国	溴隐亭 1.25 mg·d ⁻¹ +对照组的 治疗	促性腺激素+人绒毛膜促性腺激素+黄体支持治疗连续 3 个周期

注: T 为试验组; C 为对照组。

Note: T was treatment group; C was control group.

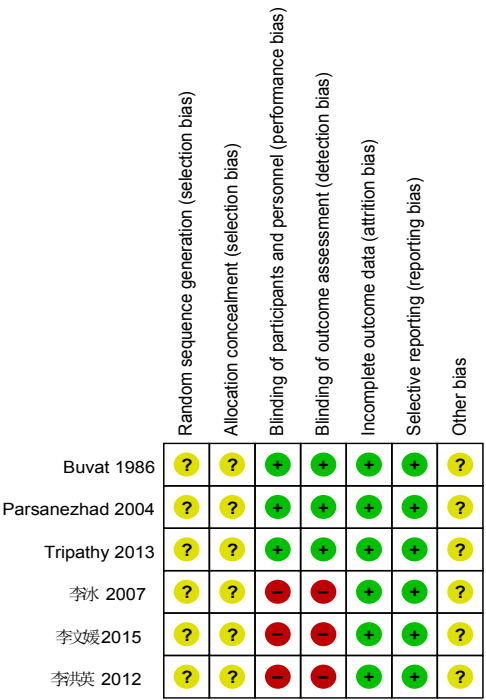


图 2 纳入研究方法学质量

Fig. 2 Risk of bias summary

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 主要结局指标

2.3.1.1 排卵率 3 个研究^[9, 12, 15]报道了排卵率。各研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模

型进行 meta 分析。结果显示, 溴隐亭治疗组与对照组相比, 差异无统计学意义(合并效应量=0.20, $P=0.84$), 见图 3。

2.3.1.2 妊娠率 5 个研究^[10, 12-15]报道了妊娠率。各研究结果间有统计学异质性, 采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示, 溴隐亭治疗组与对照组相比, 差异无统计学意义(合并效应量=1.88, $P=0.06$), 见图 4。

2.3.2 次要结局指标

2.3.2.1 卵泡发育 2 个研究^[12, 15]报道了卵泡发育(卵泡体积>15 mm)。各研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示, 溴隐亭治疗组与对照组相比, 差异无统计学意义(合并效应量=0.51, $P=0.61$), 见图 5。

2.3.2.2 成熟卵泡数 3 个研究^[10, 13-14]报道了成熟卵泡数。各研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示, 溴隐亭治疗组与对照组相比, 差异有统计学意义(合并效应量=3.62, $P=0.000 3$), 溴隐亭治疗组成熟卵泡数高于对照组, 见图 6。

2.3.2.3 子宫内膜厚度 3 个研究^[10, 13-14]报道了子宫内膜厚度。各研究结果间有统计学异质性, 采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示, 溴

隐亭治疗组与对照组相比, 差异有统计学意义(合并效应量=2.77, $P=0.006$), 溴隐亭治疗组子宫内膜厚度高于对照组, 见图 7。

2.3.2.4 流产率 3 个研究^[10, 13-14]报道了流产率。

各研究结果间有统计学异质性, 采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示, 溴隐亭治疗组与对照组相比, 差异无统计学意义(合并效应量=0.98, $P=0.33$), 见图 8。

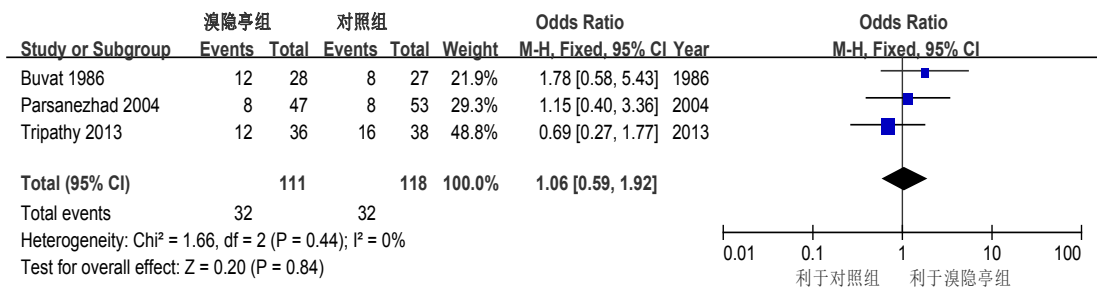


图 3 排卵率 meta 分析
Fig. 3 Meta analysis of ovulation

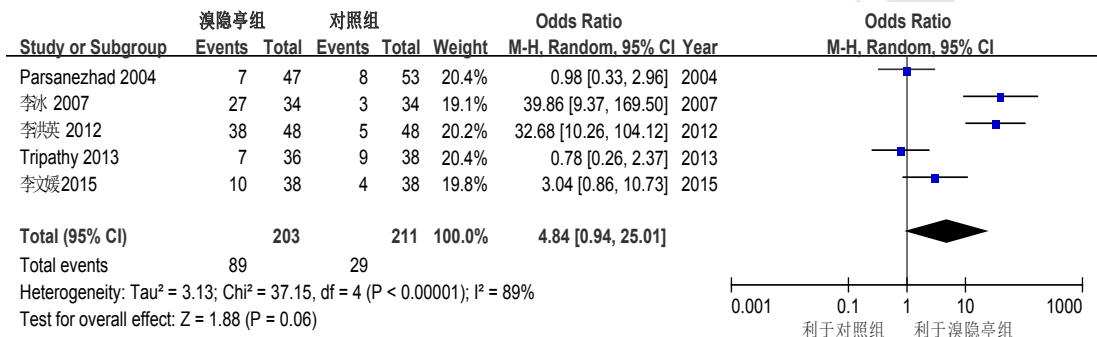


图 4 妊娠率 meta 分析
Fig. 4 Meta analysis of pregnancy

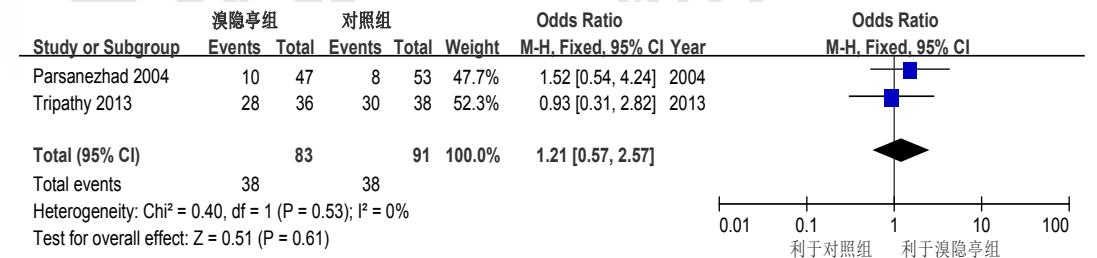


图 5 卵泡发育 meta 分析
Fig. 5 Meta analysis of follicular development

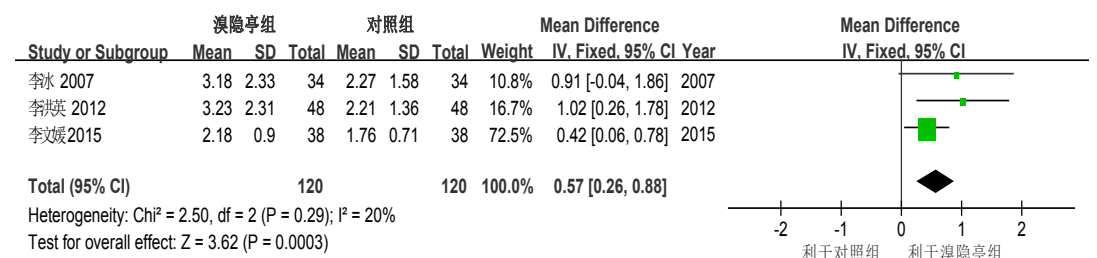


图 6 成熟卵泡数 meta 分析
Fig. 6 Meta analysis of mature follicle

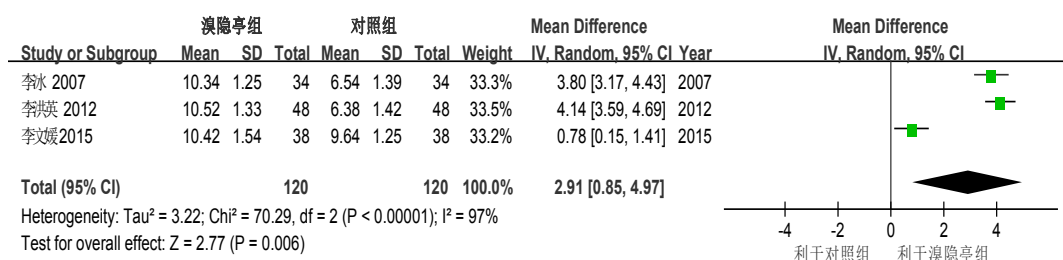


图 7 子宫内膜厚度 meta 分析

Fig. 7 Meta analysis of endometrial thickness

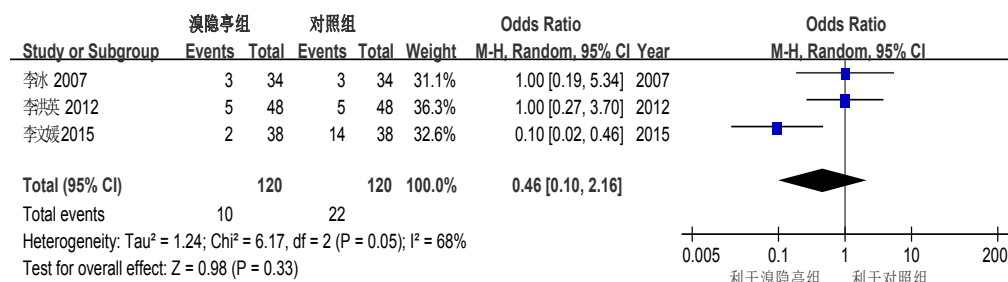


图 8 流产率 meta 分析

Fig. 8 Meta analysis of abortion rate

3 讨论

氯米芬是治疗 PCOS 不育的主要治疗药物, 但部分患者会出现氯米芬抵抗, 导致治疗失败。患者出现氯米芬抵抗的原因可能与高雄激素水平、超重、高胰岛素血症有关^[16], 因此临床上经常采用联合其他药物的方法对其进行治疗, 诸如联合二甲双胍^[17]、来曲唑^[18]、地塞米松^[19-20]以及溴隐亭等。

有文献报道溴隐亭治疗 PCOS 的主要机制是降低患者促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平及催乳素水平从而恢复患者排卵周期, 增加妊娠率^[21-22]。本研究采用循证医学的方法, 纳入国内外公开发表的溴隐亭治疗 PCOS 的随机对照试验, 最终来自中国、印度、法国及伊朗的 6 个随机对照试验^[9-10, 12-15]被纳入。这些研究制定纳入标准时, 虽然诊断标准基本一致, 但对于是否为难治性 PCOS 未完全一致, 可能影响到研究结果的外部真实性。6 个研究均为小样本研究(样本量最小为 55, 最大为 100), 且存在一定的方法学质量问题。例如, 所有研究均只提及随机, 但未描述具体的随机方法, 也未描述隐藏分组, 可能产生较大的选择性偏倚; 有 3 个研究^[10, 13-14]未采用盲法, 可能产生较高的测量性偏倚。综合 6 个研究的 meta 分析结果表明, 溴隐亭虽然能够增加患者成熟卵泡个数及子宫内膜厚度, 但是并不能改

善卵泡发育, 也不增加排卵率及妊娠率; 同时, 也不会增加流产率。此结论与国外系统评价^[23]结论一致。值得注意的是, 溴隐亭虽然是一种相对安全的药物, 但需经肝脏代谢, 故肝功能损害者应慎用。此外, 有严重的血管病、心绞痛、外周血管功能不全、肢端肥大症伴有溃疡病或出血史、肝病和精神疾病的患者也要慎用, 尤其是有精神病家族史的患者, 应用溴隐亭时应特别小心, 即使用小剂量也可引起精神病反应^[14]。

本研究存在一定的局限性。一方面, 本研究纳入的研究较少, 且纳入研究在方法学质量方面存在随机方法不明, 分配隐藏不清楚, 部分研究未实施盲法等不足, 影响了结果的真实性。提示今后开展 RCT 时应采用正确的随机方法、分配隐藏方案及盲法, 以减少选择性、实施性、测量性等各种偏倚。另一方面, 治疗 PCOS 不育疗效的判断金标准是活产率^[16,24], 然而纳入研究均未报道该结局指标。

综上所述, 基于现有证据, 采用溴隐亭治疗 PCOS 虽然可增加患者成熟卵泡个数及子宫内膜厚度, 但不能改善卵泡发育, 也不增加排卵率、妊娠率及流产率。鉴于本研究纳入的文献较少, 样本量较小, 且可能存在一定的偏倚风险, 因此, 此结论尚待设计严谨的多中心、大样本研究加以论证。

REFERENCES

- [1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(7): 553-555.
- [2] ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19-25.
- [3] LEGRO R S, ARSLANIAN S A, EHRMANN D A, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 4565-4592.
- [4] KOSTA E, WHITE D M, FRANKS S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation [J]. *Hum Reprod Update*, 1997, 3(4): 359-365.
- [5] PRITTS E A. Treatment of the infertile patient with polycystic ovarian syndrome [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2002, 57(9): 587-597.
- [6] WOLF L J. Ovulation induction [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2000, 43(4): 902-915.
- [7] NAVOT D, BERGH P A, LAUFER N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment [J]. *Fertil Steril*, 1992, 58(2): 249-261.
- [8] KAMPHUIS E I, BHATTACHARYA S, VAN DER VEEN F, et al. Are we overusing IVF? [J]. *BMJ*, 2014, 348: g252.
- [9] BUVAT J, BUVAT-HERBAUT M, MARCOLIN G, et al. A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63(1): 119-124.
- [10] LI W Y, HAN Y F, WANG Z Y, et al. Effects of bromocriptine in assisted reproductive therapies of infertility patients with refractory polycystic ovarian syndrome [J]. *Henan Med Res(河南医学研究)*, 2015, 24(9): 22-24.
- [11] HIGGINS J P, THOMPSON S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [12] PARSANEZHAD M E, ALBORZI S, NAMAVAR JAHROMI B. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptin in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2004, 269(2): 125-129.
- [13] 李冰, 蒋亚玲, 刘明星, 等. 溴隐亭治疗难治性多囊卵巢综合征不孕的临床观察[J]. 生殖医学杂志, 2007, 16(6): 430-431.
- [14] 李洪英. 溴隐亭治疗多囊卵巢综合征不孕的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(11): 71-72.
- [15] TRIPATHY S, MOHAPATRA S, MUTHULAKSHMI M, et al. Induction of ovulation with clomiphene citrate versus clomiphene with bromocriptine in PCOS patients with normal prolactin: A comparative study [J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(11): 2541-2543.
- [16] Excellence, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health/National Institute for Clinical. Fertility problems: assessment and treatment [K]. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2013.
- [17] LEGRO R S, BARNHART H X, SCHLAFF W D, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(6): 551-566.
- [18] SHI S Q, JIANG F F, HONG T, et al. Efficacy of letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2013, 30(7): 782-785.
- [19] ESMAEILZADEH S, AMIRI M G, BASIRAT Z, et al. Does adding dexamethasone to clomiphene citrate improve ovulation in PCOS patients? A triple - blind randomized clinical trial study [J]. *Int J Fertil Steril*, 2011, 5(1): 9-12.
- [20] ELNASHAR A, ABDELMAGEED E, FAYED M, et al. Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(7): 1805-1808.
- [21] SEIBEL M M, OSKOWITZ S, KAMRAVA M, et al. Bromocriptine response in normoprolactinemic patients with polycystic ovary disease: a preliminary report [J]. *Obstet Gynecol*, 1984, 64(2): 213-219.
- [22] KUBOTA T, KAMADA S, ASO T. Combined therapy with bromocriptine and clomiphene citrate for patients with normoprolactinemic amenorrhea [J]. *Int J Fertil*, 1992, 37(5): 277-282.
- [23] BROWN J, FARQUHAR C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(12): CD002249. Doi: 10.1002/14651858.CD002249.pub5.
- [24] VAIL A, GARDENER E. Common statistical errors in the design and analysis of subfertility trials [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(5): 1000-1004.

收稿日期: 2018-09-12

(本文责编: 曹粤锋)