

坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰疗效的荟萃分析

沈秋娟¹, 张璐璐¹, 林小杨¹, 梁元君¹, 刘冠彤¹, 卢如玲^{2*} (1.广州中医药大学, 广州 510405; 2.广州中医药大学第一附属医院三妇科, 广州 510405)

摘要: 目的 系统评价坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰的临床疗效, 以为临床提供循证参考。方法 计算机搜索 PubMed、Embase、Cochrane library、CNKI、VIP、万方数据库, 收集关于坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 2 名研究者独立严格进行纳入研究的质量评价和资料提取, 采用 RevMan 5.2 软件进行 meta 分析。结果 最终纳入 14 个 RCTs, 共 1 380 例患者。Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 坤泰胶囊联合克龄蒙组总有效率[OR=3.76, 95%CI=(2.49, 5.70), $P<0.000\ 01$], 缓解临床症状(Kupperman 评分)[MD=-3.95, 95%CI=(-4.88, -3.03), $P<0.000\ 01$], 降低血中 FSH 水平[MD=-8.25, 95%CI=(-10.70, -5.79), $P<0.000\ 01$], 提高血中 E₂ 水平[MD=14.62, 95%CI=(12.05, 17.19), $P<0.000\ 01$]均存在明显优势, 差异均有统计学意义; 而在降低血中 LH 水平、降低不良反应发生率方面, 则差异无统计学意义。结论 坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰具有一定疗效, 但现有研究质量偏低, 且数量偏少, 需要更多高质量、多中心的随机双盲临床试验的进一步验证。

关键词: 坤泰胶囊; 克龄蒙; 卵巢早衰; 荟萃分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)01-0078-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.01.015

引用本文: 沈秋娟, 张璐璐, 林小杨, 等. 坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰疗效的荟萃分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 78-84.

Meta-analysis of the Efficacy of Kuntai Capsule Combined with Climen in the Treatment of Premature Ovarian Failure

SHEN Qiuxian¹, ZHANG Lulu¹, LIN Xiaoyang¹, LIANG Yuanjun¹, LIU Guantong¹, LU Ruling^{2*} (1.Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2.Women and Children Center the Third Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide evidence for clinic by systematic evaluating the efficacy of Kuntai Capsule combined with Climen in the treatment of premature ovarian failure. **METHODS** The PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, VIP and WanFang databases were searched for randomized controlled trials(RCTs) of Kuntai Capsule combined with Climen in the treatment of premature ovarian failure. Two researchers independently and strictly conducted the quality evaluation and data extraction of the included studies, and meta analysis was conducted with RevMan 5.2 software. **RESULTS** A total of 14 RCTs were included, involved 1 380 patients. The results of meta-analysis showed that the total efficiency[OR=3.76, 95%CI=(2.49, 5.70), $P<0.000\ 01$], the score of Kupperman[MD=-3.95, 95%CI=(-4.88, -3.03), $P<0.000\ 01$], decreasing the serum levels of FSH[MD=-8.25, 95%CI=(-10.70, -5.79), $P<0.000\ 01$] and increasing the serum levels of E₂[MD=14.62, 95%CI=(12.05, 17.19), $P<0.000\ 01$] in test group were better than control group, with statistical significance. But There was no statistical significance neither in decreasing the serum levels of LH nor reducing the incidence of adverse reactions between Kuntai Capsule combined with Climen group and control group. **CONCLUSION** Kuntai Capsule combined with Climen have potential advantages in the treatment of premature ovarian failure. However, the quality of existing research is low and the number is too small, which required more high-quality, multi-center randomized double-blind clinical trials for further validation.

KEYWORDS: Kuntai Capsule; Climen; premature ovarian failure; meta-analysis

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是指女性在月经初潮至 40 岁之前卵泡耗竭或卵泡被破坏引起卵巢功能衰竭, 以血中高促性腺激素、低雌激素为检验学表现, 以月经失调甚至闭经、不孕、性功能减退、围绝经期综合征等为临床表现,

POF 的发病率约 1%~3%^[1-2]。近年来卵巢早衰发病有上升及年轻化趋势, 其发病机制尚未完全阐明, 因此临床主要采用对症治疗^[3], 如激素替代疗法中的克龄蒙是目前应用最广泛的药物之一, 但效果并不能达到理想状态。单用克龄蒙的治疗有效率

基金项目: 张玉珍全国名老中医药专家传承工作室专项基金

作者简介: 沈秋娟, 女, 硕士生 Tel: 13760649770 E-mail: 1048689134@qq.com *通信作者: 卢如玲, 女, 硕士, 副主任中医师 Tel: 13560381301 E-mail: 1979725296@qq.com

仅在 70%~80%，远期疗效不佳且不良反应发生率较高^[4-5]。近年来中医药在治疗卵巢早衰方面成果显著，其中坤泰胶囊是一种中成药，其配方源于《伤寒论》中的黄连阿胶汤，具有滋阴清热、安神除烦的功效^[6]。国内外已有的研究大多均证明坤泰胶囊联合克龄蒙能显著改善潮热、出汗等围绝经期综合征，缓解卵巢功能并维持子宫内膜的作用。但此类研究多是小样本的单中心研究，且剂量疗程差异较大，使单个研究难以有效评价坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰的临床疗效，缺乏高质量的证据支持，故有必要对其进行 meta 分析。因此，本研究就坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰临床疗效进行 meta 分析，为临床实践提供循证医学参考。

1 资料与方法

1.1 研究类型

纳入关于坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰疗效的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)，无论是否采用盲法，不限研究地域，仅文献语言限定为中文、英文。

1.2 制定检索策略

采用计算机和手工相结合的方法检索中文数据库[中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库]，英文数据库(PubMed、Embase、Cochrane library)，检索策略考虑查全，故检索范围包括：主题或题名或关键词或摘要或全部字段。中文检索词：“坤泰胶囊”“克龄蒙”“戊酸雌二醇/雌二醇环丙孕酮片”“卵巢早衰”；英文检索词：“Kuntai Capsule”“Climen”“Complex Packing Estradiol Valerate Tablets”“POF”“Premature ovarian failure”。不同数据库根据其检索特点采取相应高级检索与自由词检索相结合的方式检索，检索时间从数据库建立到 2019 年 1 月 5 日。文献检索语种仅限中文和英文，收集所有坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰的 RCTs。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准：文献研究对象符合 POF 的诊断标准^[7]，即年龄<40 周岁，闭经时间≥6 个月，间隔>1 个月的血促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平>40 IU·L⁻¹。

排除标准：①纳入研究前 3 个月内接受过 POF 相关治疗的患者，合并有血栓、血栓性静脉炎、

冠心病、脑卒中的患者，合并有激素治疗禁忌的患者；②无对照的研究；③重复检出的文献；④综述、治疗经验和病案报道；⑤同一作者的研究排除旧研究选用最新的研究；⑥非临床研究类文献或非 RCT；⑦数据不完整的研究；⑧原始文献设计缺乏规范性、报道信息不足、重要资料交代不全的文献。

1.4 干预措施

治疗组为坤泰胶囊联合克龄蒙，对照组为单用克龄蒙的直接比较。

1.5 结局指标

①总有效率，治愈：临床症状完全消失，月经来潮且连续 3 个周期正常，相关性激素水平均恢复正常；有效：临床症状改善，月经来潮但周期尚未恢复正常，相关性激素水平较治疗前明显好转；无效：临床症状未变化，月经未恢复正常，相关性激素水平结果异常。总有效率=治愈率+有效率。②Kupperman 评分^[8]。③治疗后血 FSH 值(IU·L⁻¹)。④治疗后血黄体生成素(luteinizing hormone, LH)值(IU·L⁻¹)。⑤治疗后血雌二醇(estradiol, E₂)值(pmol·L⁻¹)。⑥不良反应发生率。

1.6 文献筛选与质量评价

按照 PRISMA 流程图，由 2 名研究人员根据纳入标准及排除标准独立筛选文献，并交叉核对纳入文献，对意见不一致者，通过讨论或经第三方裁定。采用 Endnote 软件管理文献，紧紧围绕纳入排除标准，首先阅读文题和摘要进行初筛，再进一步通过阅读全文筛选试验性文献，确定是否纳入。并对纳入的临床 RCTs 作方法学质量评价。

1.7 资料提取与分析

按照预先设计好的资料提取表，将文献数据提取至 Excel 表格中进行管理，数据提取包括：①第一作者、发表年份、病例数；②干预措施：药物名称、用药剂量、用药疗程；③研究结果：总有效率、Kupperman 评分、治疗后血 FSH 水平、治疗后血 LH 水平、治疗后血 E₂ 水平、不良反应。

1.8 统计学方法

利用 Cochrane 协作网 RenMan 5.2 软件作 meta 分析。首先对纳入研究进行异质性分析，根据 I^2 值及 P 值来判断异质性大小。当 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ ，采用固定效应模型作 meta 分析，反之采用随机效应模型进行分析。二分类变量采取比值比(odds

ratio, OR)及其 95%CI 表示疗效分析统计量。连续性变量采取加权均数差(mean difference, MD)及其 95%CI 表示疗效分析统计量。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。如数据无法归并,可采用描述性分析。是否存在发表偏倚采用漏斗图判断。

2 结果

2.1 检索结果及文献质量

2.1.1 检索结果 通过检索相关检索词初检出相关文献 196 篇,均为中文文献,英文数据库未检出相关文献。其中 CNKI 67 篇,万方 73 篇,VIP 56 篇。剔除 113 篇,阅读题目和摘要初筛出 44 篇,进一步全面阅读全文复筛后剩余 14 篇,故最终纳入定量合成 meta 分析的文献 14 篇,共 1 380 例患者。文献筛选流程见图 1。

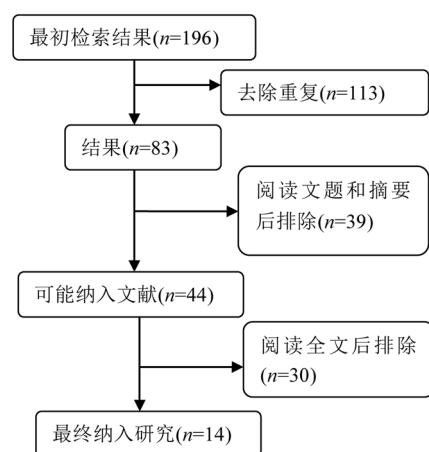


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening flow chart

表 1 纳入文献的基本特征

Tab. 1 Characteristics of publications included in the meta analysis

研究对象	例数 (T/C)	试验组 BMI	试验组干预措施	对照组 BMI	对照组干预措施	疗程/月	观察指标	Jada 评分
刘新 2014 ^[15]	36/36	22.1±2.3	克龄蒙+坤泰胶囊(1.5 g tid)	21.5±2.1	克龄蒙	3	②③⑤⑥	3
黄爱芳 2014 ^[9]	23/25	—	克龄蒙+坤泰胶囊(2.0 g tid)	—	克龄蒙	3	①③④⑤	2
肖莘妹 2015 ^[16]	45/45	21.8±3.2	克龄蒙+坤泰胶囊(2.0 g tid)	22.0±4.1	克龄蒙	3	②③⑤	3
刘琴 2015 ^[5]	30/30	21.4±2.3	克龄蒙+坤泰胶囊(1.5 g tid)	21.3±2.4	克龄蒙	6	①③④⑤⑥	2
钟萍娇 2015 ^[18]	35/35	21.8±2.5	克龄蒙+坤泰胶囊(2.0 g tid)	22.3±2.1	克龄蒙	3	③⑤	3
梁伟 2016 ^[4]	39/39	23.17±3.63	克龄蒙+坤泰胶囊(2.0 g tid)	23.54±3.42	克龄蒙	3	①	2
邢宇瑞 2016 ^[10]	70/70	21.3±2.4	克龄蒙+坤泰胶囊(1.5 g tid)	21.1±2.5	克龄蒙	6	①②③⑤	2
巫玉艳 2016 ^[11]	75/75	24.6±4.5	克龄蒙+坤泰胶囊(2.0 g tid)	24.9±4.9	克龄蒙	6	①③④⑤	3
代少勉 2016 ^[12]	73/73	—	克龄蒙+坤泰胶囊(2.0 g tid)	—	克龄蒙	3	①②③④⑤	3
陈敬清 2017 ^[13]	45/45	—	克龄蒙+坤泰胶囊(1.5 g tid)	—	克龄蒙	6	①②③⑤	2
康胜齐 2018 ^[6]	36/34	24.59±4.38	克龄蒙+坤泰胶囊(2.0 g tid)	24.52±4.51	克龄蒙	6	①③④⑤⑥	3
王冬芹 2018 ^[19]	50/50	—	克龄蒙+坤泰胶囊(2.0 g tid)	—	克龄蒙	1	③④⑤⑥	4
徐海艳 2018 ^[17]	70/70	21.5±2.5	克龄蒙+坤泰胶囊(1.5 g tid)	21.6±2.7	克龄蒙	6	②③⑤	3
杨秀强 2018 ^[14]	63/63	—	克龄蒙+坤泰胶囊(1.5 g tid)	—	克龄蒙	6	①③④⑥	3

注: T/C—试验组/对照组; ①—总有效率; ②—Kupperman 评分; ③—治疗后血 FSH 值; ④—治疗后血 LH 值; ⑤—治疗后血 E₂ 值; ⑥—不良反应。

Note: T/C—test group/control group; ①—total efficiency; ②—Kupperman score; ③—serum FSH of after treatment; ④—serum LH of after treatment; ⑤—serum E₂ of after treatment; ⑥—adverse reactions.

2.1.2 纳入文献的基本特征及质量评价 共纳入文献 14 篇, 1 380 例患者, 其中坤泰胶囊联合克龄蒙组 690 例, 单用克龄蒙组 690 例, 其中, 9 篇文献^[4-6,9-14]比较了总有效率, 6 篇文献^[10,12-13,15-17]比较了治疗后 Kupperman 评分, 13 篇文献^[5-6,9-19]比较了治疗后血 FSH 水平, 7 篇文献^[5-6,9,11-12,14,19]比较了治疗后血 LH 水平, 10 篇文献^[5-6,9-13,15,17-18]比较了治疗后血 E₂ 水平, 5 篇文献^[5-6,14-15,19]比较了用药后的不良反应。纳入的 14 项 RCTs 中, 有 8 项^[6,11-12,14,16-19]报道了具体随机方法, 2 项^[15,19]提及撤出及退出理由, 所有研究都没有提及盲法的实施。对 14 项 RCT 根据参考改良 Jadad^[20]量表评价纳入研究的方法学质量, 量表内容包括①随机序列的产生: 恰当为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当为 0 分; ②随机化的隐藏: 恰当为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当或未使用为 0 分; ③盲法的应用: 恰当为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当为 0 分; ④撤出与退出: 描述为 1 分, 未描述为 0 分。总分为 7 分, 1~3 分为低质量研究, 4~7 分为高质量研究。结果见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总有效率 9 篇文献^[4-6,9-14]比较了 2 组治疗卵巢早衰的总有效率, 共 908 例患者。异质性检验显示各研究之间具有同质性($P=0.92$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型作 meta 分析, 结果提示 2 组总有效率比较差异有统计学意义 [$OR=3.76$, $95\%CI=(2.49, 5.70)$, $P<0.000 01$]。说明坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰的总有效率高于单用克龄蒙组。见图 2。

2.2.2 Kupperman 评分 6 篇文献^[10,12-13,15-17]比较了治疗后的 Kupperman 评分, 共 664 例患者。异质性检验显示各研究间有异质性($P=0.0003$, $I^2=79\%$), 应采用随机效应模型作 meta 分析, 结果提示 2 组治疗后 Kupperman 评分比较差异有统计学意义 [$MD=-3.95$, $95\%CI=(-4.88, -3.03)$, $P<0.00001$]。以用药疗程进行亚组分析, 结果均提示 2 组治疗后 Kupperman 评分比较差异有统计学意义。说明坤泰胶囊联合克龄蒙组在缓解卵巢早衰的临床症状的方面更有优势。见图 3。

2.2.3 血清 FSH 水平 13 篇文献^[5-6,9-19]比较了治疗后血 FSH 值, 统一使用 $IU\cdot L^{-1}$ 单位, 共 1280 例患者。异质性检验显示各研究间没有同质性($P=0.005$, $I^2=58\%$), 采用随机效应模型作 meta 分析, 结果提示 2 组治疗后血 FSH 水平比较差异有统计学意义 [$MD=-8.25$, $95\%CI=(-10.70, -5.79)$, $P<0.00001$]。以用药疗程进行亚组分析, 结果提示用药 3 个月和用药 6 个月后血 FSH 值 2 组比较差异均有统计学意义。说明坤泰胶囊联合克龄蒙组相比于单用克龄蒙, 在降低血中 FSH 值方面存在明显优势。见图 4。

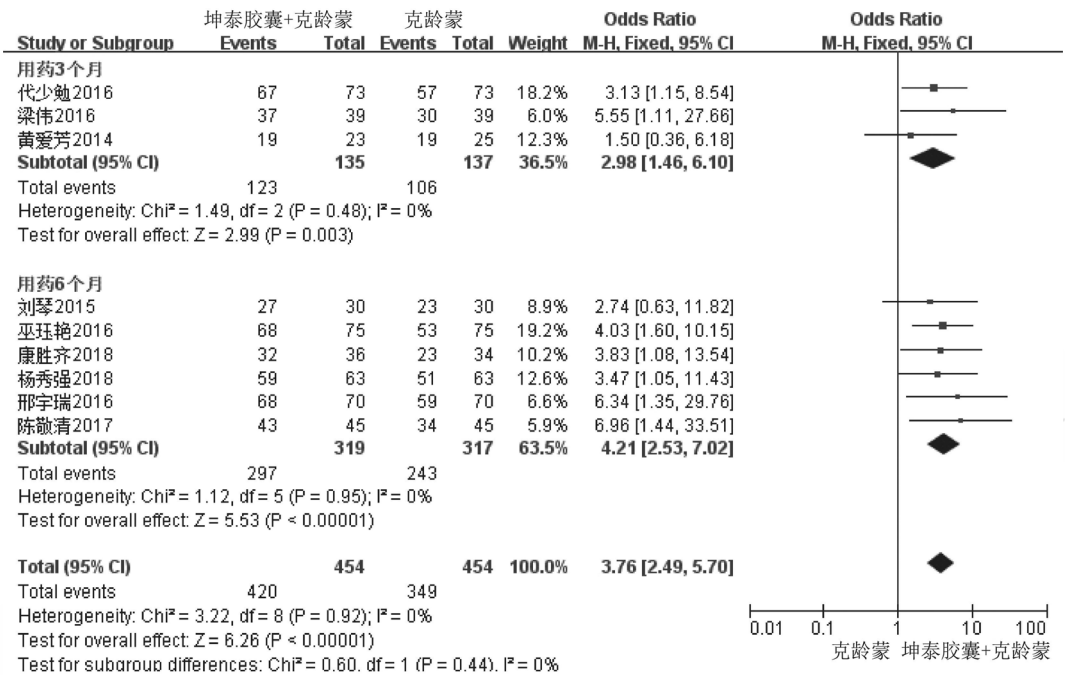


图2 2组治疗卵巢早衰总有效率的 meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of the 2 groups' total efficiency in treatment of premature ovarian failure

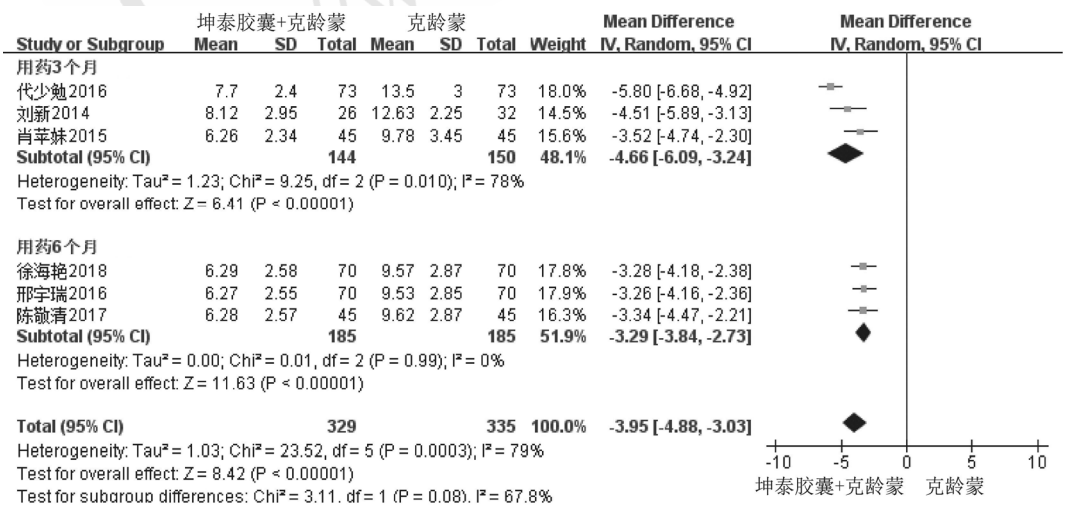


图3 2组治疗卵巢早衰后 Kupperman 评分的 meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of the 2 groups' Kupperman score after treatment of premature ovarian failure

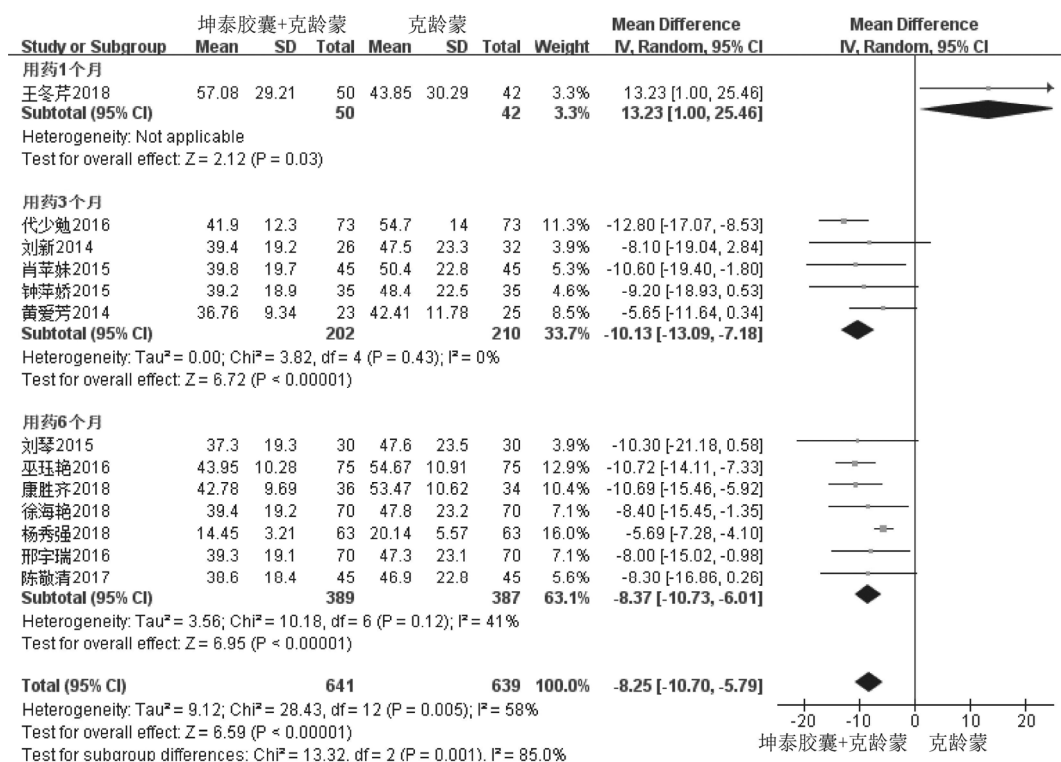


图4 2组治疗卵巢早衰后血清FSH水平的meta分析

Fig. 4 Meta-analysis of the 2 groups' serum FSH after treatment of premature ovarian failure

2.2.4 血清 LH 水平 7 篇文献^[5-6,9,11-12,14,19]比较了治疗后血 LH 值, 统一使用 IU·L⁻¹ 单位, 共 692 例患者。异质性检验显示各研究间没有同质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 89\%$), 应采用随机效应模型作 meta 分析, 结果提示 2 组治疗后血 LH 水平比较差异无统计学意义 [$MD = -1.60$, $95\%CI = (-6.30$,

$3.11)$, $P = 0.51$]。以用药疗程进行亚组分析, 结果提示用药 1 个月后 2 组比较差异有统计学意义, 但研究数量较少; 而用药 3 个月和用药 6 个月后血 LH 水平 2 组比较差异无统计学意义。说明坤泰胶囊联合克龄蒙组与单用克龄蒙组对比, 在降低血清 LH 水平方面没有存在明显优势。见图 5。

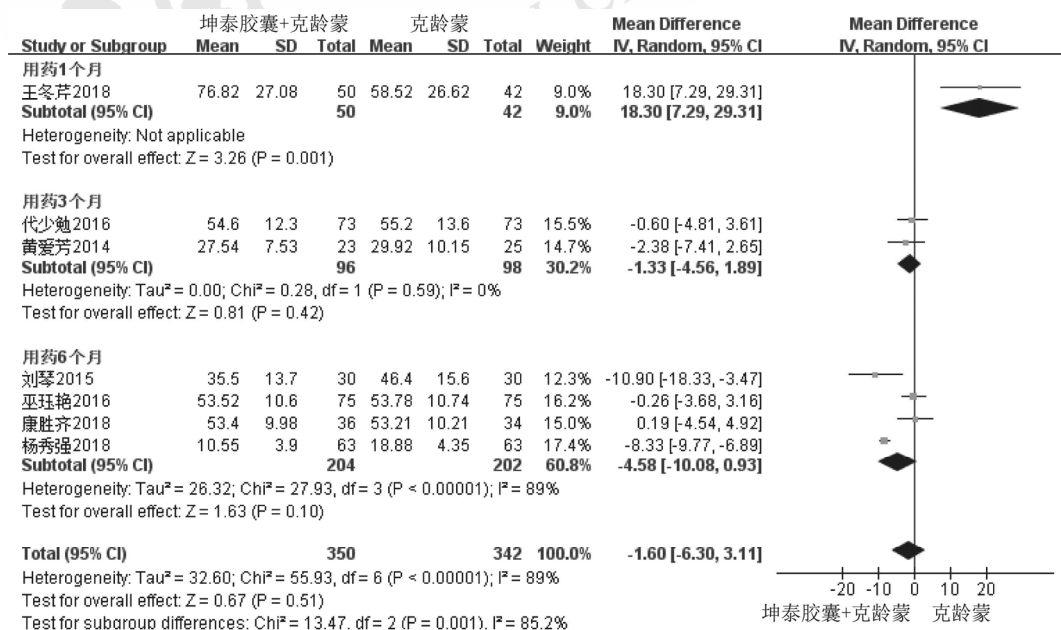


图5 2组治疗卵巢早衰后血清LH水平的meta分析

Fig. 5 Meta-analysis of the 2 groups' serum LH after treatment of premature ovarian failure

2.2.5 血清 E₂ 水平 10 篇文献^[5-6,9-13,15,17-18]比较了治疗后血 E₂ 水平, 统一使用 pmol·L⁻¹ 单位, 共 972 例患者。异质性检验显示各研究间没有异质性 ($P=0.97$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型作 meta 分析, 结果提示 2 组治疗后血 E₂ 值比较差异有统计学意义 [$MD=14.62$, $95\%CI=(12.05, 17.19)$, $P<0.000\ 01$]。说明坤泰胶囊联合克龄蒙在提高卵巢早衰患者血清 E₂ 水平方面, 对比单用克龄蒙组有明显优势。见图 6。

2.2.6 不良反应 5 篇文献^[5-6,14-15,19]比较了 2 组治疗卵巢早衰的不良反应发生率, 共 428 例患者。异质性检验显示各研究间没有同质性 ($P=0.000\ 1$, $I^2=83\%$), 应采用随机效应模型作 meta 分析, 结果提示 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 [$OR=0.60$, $95\%CI=(0.13, 2.82)$, $P=0.52$]。说明坤泰胶囊联合克龄蒙对比单用克龄蒙组, 在降低不良反应发生率方面, 没有明显优势。见图 7。

2.2.7 发表偏倚 根据坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰与单用克龄蒙对比的血 FSH 水平绘制漏斗图, 可见漏斗图不对称, 说明可能存在发表偏倚。见图 8。

3 讨论

目前尚未明确 POF 的发病机制, 乔冬艳等^[21]在卵巢早衰危险因素的 meta 分析一文中指出 POF 发生的主要危险因素有遗传、医源性、感染性、心理状态、月经及婚育史、盆腔手术史、人工流产以及不良生活习惯等因素。目前 POF 治疗方式主要以药物治疗为主, 但尚无疗效确切的药物。主要采取对症治疗, 包括激素替代治疗及诱发排卵、免疫抑制治疗以及辅助赠卵技术等。克龄蒙是一种雌孕激素合剂, 成分包括戊酸雌二醇、E₂/环丙孕酮, 因其在改善因低雌激素状态所致的围绝经期症状, 预防子宫肌萎缩等方面有一定效果, 成为近年来用于替代激素治疗卵巢早衰的药物, 但因其治疗效果有限, 停药后围绝经期症状反复, 同时长期用药又容易出现胃肠道反应、乳胀、头痛、体质量增加等不良反应, 很容易增加子宫内膜癌、乳腺癌的风险^[16]。所以, 寻求一种更安全有效的治疗方法成为目前的重点难点。此前许多学者对卵巢早衰的病因、发病机制及治疗方法进行了深入探索, 使得中医药在卵巢早衰的治疗中发挥独特作用。坤泰胶囊配方出自张仲景《伤寒杂病

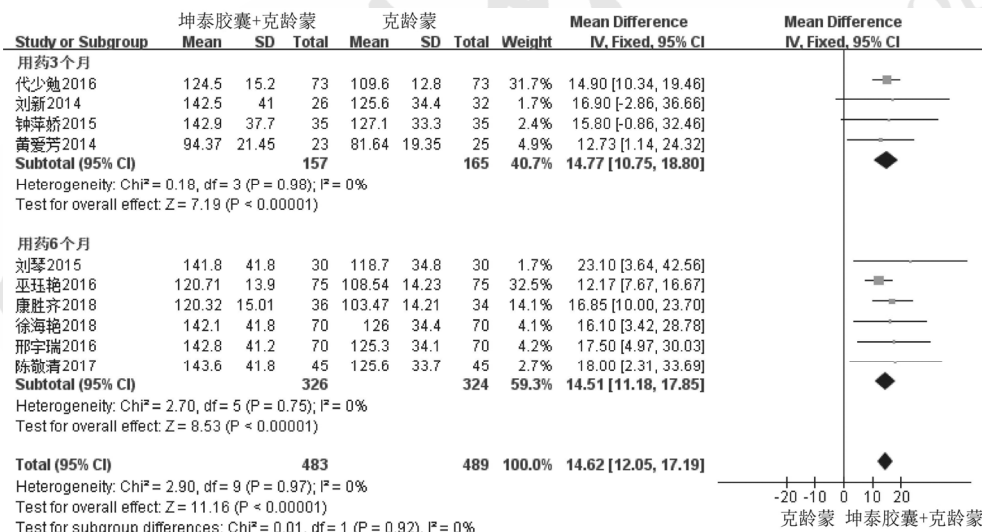


图 6 2 组治疗卵巢早衰后血清 E₂ 水平的 meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of the 2 groups' serum E₂ after treatment of premature ovarian failure

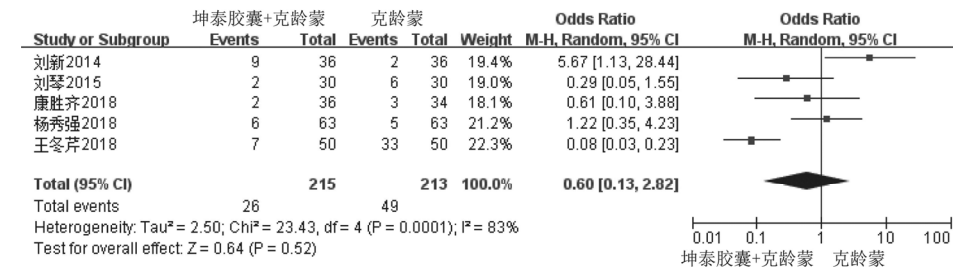


图 7 2 组用药治疗卵巢早衰不良反应发生率的 meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis of the 2 groups' the incidence of adverse reactions after treatment of premature ovarian failure

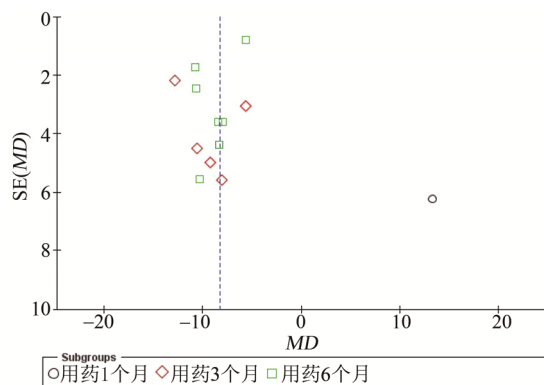


图8 坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰后血FSH水平的漏斗图

Fig. 8 Unnel diagram of Kuntai Capsule combined with Kelingen in treating blood FSH levels after premature ovarian failure

论》中黄连阿胶汤，主要由黄芩、熟地黄、黄连、阿胶、芍药及茯苓6味中药组成，是国家三类中药新药，在2000年上市，多年的临床应用认为坤泰胶囊具有滋阴养血、补精益髓、交通心肾、平衡阴阳的作用^[6]，被广泛应用于妇科疾病的治疗中。

本研究是以总有效率、Kupperman评分、血中FSH、LH、E₂水平、不良反应发生率为结局指标，系统评价坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰的疗效。结果显示，在总有效率、缓解临床症状(Kupperman评分)、提高血中E₂水平方面，坤泰胶囊联合克龄蒙与单用克龄蒙比较，存在明显优势，差异均有统计学意义；并且在降低血中FSH水平方面，坤泰胶囊联合克龄蒙随着给药时间延长，有逐步优于单用克龄蒙的趋势。而在降低血中LH水平、降低不良反应发生率方面，则差异无统计学意义。这与刘新^[15]、康胜齐^[6]等研究者的研究成果相一致，坤泰胶囊在辅助治疗卵巢早衰有一定疗效与优势，能够有效改善POF患者的卵巢功能、内分泌状态及临床症状。综上所述，坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰，与单用克龄蒙比较，在疗效方面存在明显优势，为中西医结合治疗卵巢早衰提供临床思路参考，值得临床推广。

本研究存在一定的局限性：①所纳入文献均为中文文献，缺乏严格标准化、高质量的临床RCTs；②所纳入的文献均未描述分配方案隐藏、盲法，提示可能存在选择偏倚、实施偏倚及测量偏倚。系统评价坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰的疗效还有待更多高质量、大样本、多中心的RCTs，作进一步验证。

REFERENCES

- [1] 施艳秋, 严德铨. 卵巢功能早衰的中西医预防与对策[J]. 光明中医, 2011, 26(4): 685-686.
- [2] JIAO Z H, SHI H R. Progress of diagnosis and treatment of premature ovarian failure [J]. J Int Obstet Gynecol, 2014, 23(2): 108-111.
- [3] 沈卉, 洪艳丽, 施艳秋, 等. 滋肾活血方治疗卵巢早衰40例临床观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 4(7): 177-179.
- [4] 梁伟. 克龄蒙片联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰的效果分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(8): 1426-1427.
- [5] 刘琴. 克龄蒙与坤泰胶囊联合用于卵巢早衰的临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(9): 81-82.
- [6] KANG S Q. Application effect of hormone replacement therapy combined with Kuntai Capsule in the treatment of premature ovarian failure [J]. China Mod Med(中国当代医药), 2018, 25(28): 136-138.
- [7] 徐苓, 宋亦军. 卵巢早衰的临床表现和诊断标准[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 19(4): 195-196.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 18.
- [9] 黄爱芳. 坤泰胶囊联合克龄蒙对卵巢早衰的疗效及相关性激素的影响[J]. 中医药导报, 2014, 20(15): 73-74.
- [10] XING Y R. Clinical observation on treatment of premature ovarian failure with Quntai Capsule+Climen [J]. China Foreign Med Treat(中外医疗), 2016, 35(18): 111-112.
- [11] 巫瑶艳, 吴忠新, 路永新. 坤泰胶囊联合激素替代法治疗卵巢早衰的效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21): 4425-4427.
- [12] 代少勉. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效观察[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2016, 3(12): 51-52.
- [13] 陈敬清. 戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片结合坤泰胶囊治疗卵巢早衰患者的疗效[J]. 医疗装备, 2017, 30(8): 92-93.
- [14] 杨秀强. 坤泰胶囊联合雌孕激素治疗卵巢早衰的临床效果观察[J]. 河南医学研究, 2018, 27(12): 2236-2237.
- [15] 刘新. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效的临床观察[J]. 中外医疗, 2014, 33(14): 110-111.
- [16] XIAO P M, XU Y Y, SHI Y H. Clinical efficacy of Climen combined with Kuntai capsule for premature ovarian failure [J]. Chin J Gener Pract(中国全科医学杂志), 2015, 13(5): 774-775, 787.
- [17] 徐海艳. 克龄蒙配合坤泰胶囊治疗卵巢早衰临床分析[J]. 中外女性健康研究, 2018(12): 33, 59.
- [18] 钟萍娇, 姚蕾, 吴妍, 等. 应用克龄蒙片联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(8): 148-149.
- [19] WANG D Q. Clinical observation on Kuntai Capsule in the treatment of premature ovarian failure for 50 cases [J]. Chin Med Mod Dis Edu China(中国中医药现代远程教育), 2018, 16(17): 61-62.
- [20] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [21] 乔东艳, 于红, 任慕兰. 卵巢早衰危险因素 Meta 分析[J]. 生殖与避孕, 2013, 33(1): 30-35.

收稿日期: 2019-01-16

(本文责编: 沈倩)