

· 数据挖掘 ·

## 健脾益气法治疗功能失调性子宫出血的 Meta 分析

马媛媛, 曹立幸\*, 郑玮琳, 陈延

(广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510120)

**[摘要]** **目的:**对健脾益气法治疗功能失调性子宫出血的临床研究文献进行 Meta 分析,评价其疗效,为功能失调性子宫出血的中医药治疗提供理论依据和临床参考。**方法:**计算机检索 PubMed, CBM, CNKI 数据库,收集健脾益气法治疗功能失调性子宫出血的随机对照试验。由两名研究者按照 RevMan5.3 软件推荐研究方法独立选择文献、提取资料,并进行 Meta 分析。**结果:**纳入研究文献 11 篇,合计 1 077 例患者,其中试验组 569 例,西药对照组 508 例。Meta 分析结果,按照结局指标分亚型,以中医证候疗效为结局指标,中药与西药组相比 [OR = 3.64, 95% CI (2.02, 6.59), Z = 4.28, P < 0.000 01];以月经总体疗效为结局指标,中药与西药相比 [OR = 3.78, 95% CI (2.49, 5.74), Z = 6.24, P < 0.000 01],以近期止血疗效为结局指标,中药与西药相比 [OR = 1.47, 95% CI (0.55, 3.93), Z = 0.77, P = 0.44]。**结论:**健脾益气法治疗功能失调性子宫出血具一定的临床疗效,是可供临床选择的治疗方案。由于纳入文献的质量较低,尚存在一定的发表性偏倚,有待于今后开展高质量临床研究提供循证医学证据。

**[关键词]** 健脾益气法; 功能失调性子宫出血; Meta 分析; 随机对照试验

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0199-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170199

**Meta-analysis on Effect of Spleen Invigorating and Qi Replenishing Therapy in Treating Dysfunctional Uterine Bleeding** MA Yuan-yuan, CAO Li-xing\*, ZHENG Wei-lin, CHEN Yan (The Second Clinical Medical College of Guangdong University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** **Objective:** To conduct a Meta-analysis on clinical study literatures for the effect of spleen invigorating and Qi replenishing therapy in treating dysfunctional uterine bleeding, in order to evaluate its efficacy and provide basis and clinical reference for traditional Chinese medicine (TCM) therapies in treating dysfunctional uterine bleeding. **Method:** PubMed, CBM, CNKI database were searched through computer to collect spleen invigorating and Qi replenishing therapy for dysfunctional uterine bleeding in randomized controlled trials. Two researchers independently selected literatures, extracted data and conducted a Meta-analysis according to the study method recommended by RevMan5.3 software. **Result:** Totally 11 study literatures involving 1 077 cases were selected, including 569 cases in the test group and 508 cases in the western medicine control group. According to the result of the Meta-analysis, the groups were subdivided by outcome indexes. The comparison between TCM and western medicine groups in the TCM syndrome efficacy showed [OR = 3.64, 95% CI (2.02, 6.59), Z = 4.28, P < 0.000 01], the comparison between both groups in the overall menstruation efficacy showed [OR = 3.78, 95% CI (2.49, 5.74), Z = 6.24, P < 0.000 01], and the comparison between both groups in the recent hemostatic efficacy showed [OR = 1.47, 95% CI (0.55, 3.93), Z = 0.77, P = 0.44]. **Conclusion:** The spleen invigorating and Qi replenishing therapy showed a certain clinical efficacy in treating dysfunctional uterine bleeding and so can be used as a clinical therapeutic option. However, due to the low quality of the included literatures,

**[收稿日期]** 20150416(022)

**[基金项目]** 广东省中医院拔尖人才计划项目([2014]47);广东省科学技术厅-广东省中医药科学院联合科研专项(2012A032500015)

**[第一作者]** 马媛媛,在读博士,从事中医妇科学的临床及科研工作, Tel:15920551399, E-mail: mayuanyuancool@163.com

**[通讯作者]** \*曹立幸,博士,主任医师,博士生导师,从事中医妇科的临床、教学及科研工作, Tel:020-81887233, E-mail: lixingcao@126.com

there is still certain publication bias. The above results shall be further proved on the basis of the evidence-based medicine in high-quality clinical studies in the future.

**[Key words]** spleen invigorating and Qi replenishing; dysfunctional uterine bleeding; Meta-analysis; randomized controlled trial

功能失调性子宫出血(dysfunctional uterine bleeding,简称功血)是由于神经、内分泌功能失调而导致的月经紊乱和子宫异常出血。好发于女性的青春期及围绝经期,其临床表现为月经周期的紊乱、经期长短不定、经量多少不一、月经中间出血。现代医学将其分为无排卵型功血和排卵型功血,西医方面主要的治疗药物性激素,尽管起效快捷,但副反应较多,临床容易反复发作,影响治疗效果。尤昭玲等采用临床流行病学横断面调查方法,多中心调查功血病人,发现 252 例单一证型的功血患者中,脾虚证最多,其次为肾虚证<sup>[1]</sup>。笔者前期功血症型分布的文献研究表明脾虚证是功血的最常见证型<sup>[2]</sup>,提示健脾益气法为功血重要的治疗法则之一。查阅已发表的相关文献亦表明健脾益气法在功血治疗中的显著疗效,然后目前尚未有文献从循证医学角度对健脾益气法治疗功血临床疗效进行系统评价。为客观评价健脾益气法治疗功血的临床疗效,本研究首次对健脾益气中药治疗功血的随机对照试验进行系统评价,分析其疗效和安全性,以期临床决策提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 资料来源及检索策略** 研究资料来源于已公开发表的健脾益气法治疗功血的随机对照试验(RCT)。计算机检索 PubMed(1966-2014),中国生物学文献数据库 CBM(1978-2014),中国知网 CNKI(1979-2014)。中文检索词为功血、功能失调性子宫出血、功能障碍性子宫出血、功能性子宫出血、健脾、益气、脾虚、气虚等;英文检索词为 dysfunctional uterine bleeding, abnormal uterine bleeding, traditional Chinese medicine, Chinese herbal medicine。

**1.2 纳入标准** ①研究类型:RCT,分为治疗组和对照组;②研究对象:病例均符合所有患者均符合功血的症状和体征;③干预措施:治疗组采用健脾益气的中药复方,对照组采用公认有效的西药治疗,具体种类不限;④结局指标:A. 总体疗效,月经的周期、经量、经期恢复情况;B. 中医证候积分改善情况;C. 近期止血疗效。次要结局指标:A. 复发率,痊愈和好转病例停药后 3 个月内复发;B. 不良反应。

**1.3 排除标准** ①重复发表或数据不详的文献;②实验研究、个案报道、综述类的文献;③排有功血以外合并症的文献;④排除针灸、推拿等干预的文献。

**1.4 文献的质量评价** 由两名评价人按照上述标准独立评价,采用 Jadad 3 项 5 分制方法对纳入的资料进行质量评价。Jadad 3 项 5 分制评分:①随机 2 分,描述为随机得 1 分,有恰当的随机分配办法得 1 分;②双盲 2 分,描述为双盲得 1 分,有恰当的双盲实现办法方法得 1 分;③退出和失访 1 分,说明试验有无参加者退出情况得 1 分。0~2 分为低质量文献,3~5 分为高质量文献。

**1.5 数据处理及统计分析** 提取纳入文献的主要数据信息,采取双人核查录入的方式,录入 Excel 软件。主要包括作者、发表年代、研究对象、随机方法、盲法、治疗组与对照组的干预措施及疗程、疗效判定标准等。用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。各研究间进行异质性检验:软件附带  $q$  检验分析异质性,采用  $C$  检验及  $I$  统计量评价, $q$  检验结果  $P \leq 0.1$  认为研究间存在异质性; $I^2 < 25\%$  异质性较小  $I^2 25\% \sim 50\%$  为中等度异质性, $I^2 > 50\%$  研究结果间存在高度异质性。如  $P > 0.1$  且  $I^2 < 50\%$ ,可认为纳入文献同质,可用“固定效应模型”进行 Meta 分析;如存在异质性,尽量分析产生异质性的可能原因,换用“随机效应模型”进行合并。对于结果总有效率采用比值比(odds ratio, OR)表示,同时计算 95% 可信区间(confidence interval, CI)。发表性偏倚采用倒漏斗图(funnel plot)显示。

### 2 结果

**2.1 纳入文献及对象** 检索 PubMed, CBM, CNKI 数据库,检索文献数目分别为 0, 714, 253 篇,所有文献题录导入 NoteExpress 软件,剔除后获得文献数目 866 篇。经过筛选最终纳入 11 篇文献,均为中文文献,文献筛选具体流程见图 1。共纳入 1 077 例患者,其中试验组 569 例,对照组 508 例,各研究组间患者一般资料均衡,纳入研究文献的基本特征及 Jadad 评分情况见表 1。纳入文献普遍质量不高,均为低质量文献。各研究均比较了治疗组及对照组的基线资料,显示无显著性差异。

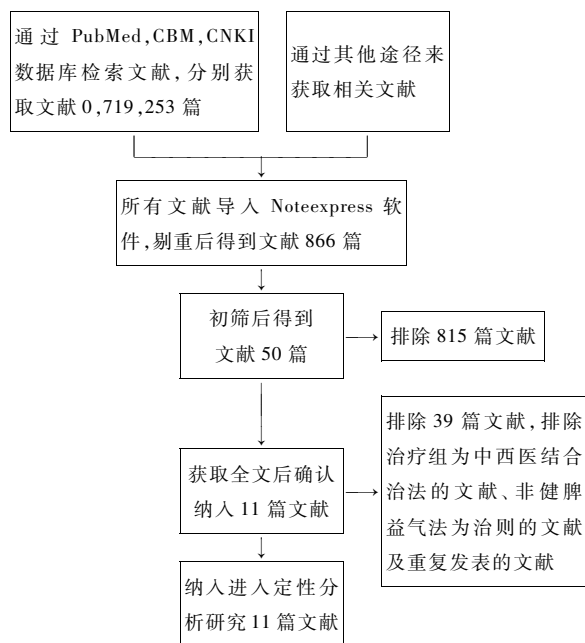


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Process of literature screening

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 General information of included literature

纳入研究	随机方法	退出失访	Jadad 评分	干预措施(治疗组/对照组)	疗效指标
叶慧宁 2005 <sup>[3]</sup>	仅提及随机	未提及	1	补中益气汤/炆诺酮	症状积分
范德斌 2009 <sup>[4]</sup>	仅提及随机	未提及	1	益气升阳止崩汤/炆诺酮	症状积分
廖燕凤 2014 <sup>[5]</sup>	随机数字表	未提及	2	正本清源汤/补佳乐 + 黄体酮	总体疗效、症状积分、近期止血疗效
李清瑞 2012 <sup>[6]</sup>	仅提及随机	未提及	1	补中益气汤加味/炆诺酮	总体疗效
孙红 2011 <sup>[7]</sup>	按就诊顺序随机分组	未提及	2	宫血立停方 + 归脾汤/炆诺酮	总体疗效
王珍 2009 <sup>[8]</sup>	仅提及随机	描述无退出	2	健脾固冲汤/炆诺酮	总体疗效、症状积分、近期止血疗效
张卫霞 2013 <sup>[9]</sup>	仅提及随机	未提及	1	升陷汤/地屈孕酮片	总体疗效
李燕忠 2011 <sup>[10]</sup>	仅提及随机	未提及	1	益气补血汤/己烯雌酚 + 黄体酮	总体疗效
龚清荣 2012 <sup>[11]</sup>	仅提及随机	未提及	1	人参归脾汤/安宫黄体酮	总体疗效
张春青 2013 <sup>[12]</sup>	仅提及随机	未提及	1	宫血立停方 + 加减归脾汤/炆诺酮	总体疗效
秦飞虎 2000 <sup>[13]</sup>	仅提及随机	未提及	1	自拟固冲汤/己烯雌酚 + 黄体酮	总体疗效

注:治疗均为 3 个疗程;盲法均为“未提及”。

## 2.2 Meta 分析

**2.2.1 中医证候疗效** 以功血治疗前后中医证候疗效为结局指标,即根据相关证型,增加量化指标,对患者出血情况、形体发育、伴随症状、舌象、脉象等进行评分。根据症状、体征的改善情况及疗效指数评定中医证候疗效:疗效指数( $n$ ) = [(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分] × 100%。痊愈:症状、体征明显改善,  $n \geq 95\%$ ; 显效:症状、体征明显改善,  $70\% \leq n < 95\%$ ; 有效:症状、体征有所改善,  $30\% \leq n <$

70%; 无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,  $n < 30\%$ 。痊愈、显效和有效患者数目相加即为总有效(显效)数目。4 篇文献对证候积分进行分析,异质性检验:  $\chi^2 = 0.84$ ,  $df = 3$ ,  $P = 0.84$ ,  $I^2 = 0\%$ , 采用固定效应模型,  $OR = 3.64$ , 95%  $CI$  (2.02, 6.59),  $Z = 4.28$ ,  $P < 0.000 01$ , 差异有统计学意义,提示健脾益气中药改善功血患者中医证候积分方面,优于西医治疗组,见图 2。文献数目 < 6, 不行漏斗图分析。见图 2。

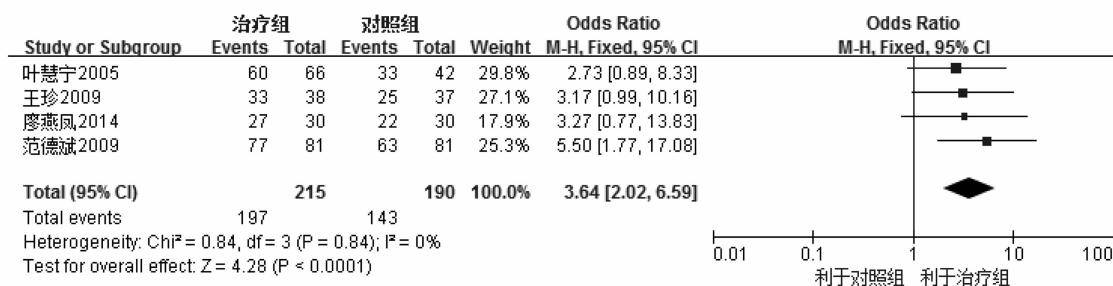


图 2 中医症候疗效比较的 Meta 分析(固定效应模型)

Fig. 2 Forest map of analysis on TCM syndromes effect (using fixed effect model)

**2.2.2 月经总体疗效** 以功血治疗前后月经总体疗效为结局指标,即 A. 治愈:经量、经期、周期恢复正常,能维持 3 个月经周期以上。或更年期妇女血止绝经者。B. 好转:经量、经期、周期虽恢复正常,但不能维持 3 个月经周期。或经量减少,或经期缩短。C. 未愈:阴道出血无变化<sup>[16]</sup>。9 篇文献对月经总体疗效进行分析,异质性检验:  $\chi^2 = 7.87$ ,  $df = 8$ ,  $P = 0.45$ ,  $I^2 = 0\%$ , 采用固定效应模型,  $OR = 3.78$ , 95%  $CI$  (2.49, 5.74),  $Z = 6.24$ ,  $P < 0.000 01$ , 差异有统计学意义,提示与西药组相比,健脾益气中药可提高功血患者总体疗效,差异有统计学意义。见图 3。

**2.2.3 近期止血疗效** 以功血近期止血疗效为结局指标,

即 A 速效:治疗后阴道出血于 3 d 以内停止; B 显效:治疗后阴道出血于 7 d 以内停止; C 有效:治疗后阴道出血于 10 d 以内停止; D 无效:治疗后阴道出血大于 10 d 不止或加重<sup>[14]</sup>。2 篇文献对功血近期止血疗效进行分析,异质性检验:  $\chi^2 = 0.06$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.81$ ,  $I^2 = 0\%$ , 采用固定效应模型,  $OR = 1.47$ , 95%  $CI$  (0.55, 3.93),  $Z = 0.77$ ,  $P = 0.44$ , 差异无统计学意义,见图 4, 结果亦不排除与纳入因文献篇数少有关。文献数目少于 6 篇, 不行漏斗图分析。

**2.2.4 发表性偏倚** Meta 分析本质上是一种观察性研究,发表性偏倚可由漏斗图显示出来。以各研究的 OR 为横坐标, OR 对数标准误  $SE(\log OR)$  的倒数为纵坐标制成漏斗图,

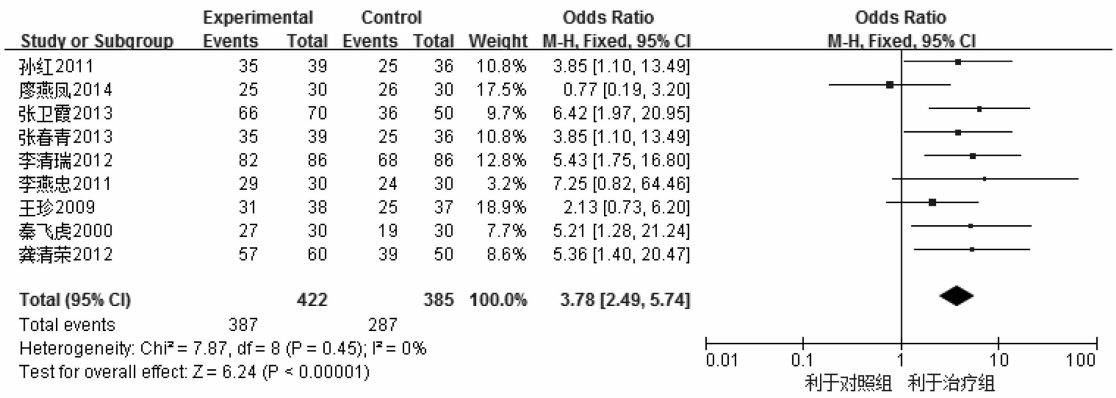


图 3 月经总体疗效改善情况的 Meta 分析 (固定效应模型)

Fig. 3 Forest map of analysis on overall effect of menstruation (using fixed effect model)

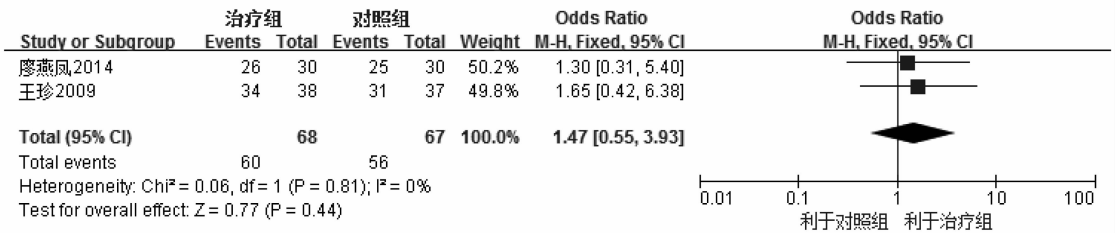


图 4 近期止血疗效比较的 Meta 分析 (固定效应模型)

Fig. 4 Forest map of analysis on recent hemostatic effect (using fixed effect model)

分析收集的临床资料分布形态。漏斗图分布明显不对称,说明可能存在一定的发表性偏倚。见图 5。

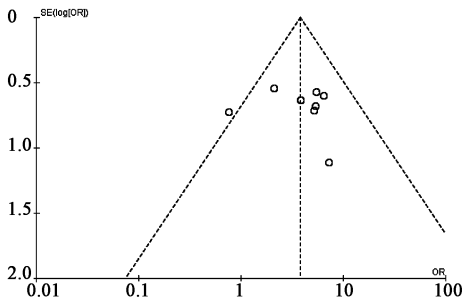


图 5 发表性偏倚

Fig. 5 Inverted funnel plot of publication bias

### 3 讨论

**3.1 功血的诊治现状** 2011 年 FIGO 月经疾病组于将异常子宫出血 (AUB) 按病因分为类, 分别以每个疾病首字母缩略词命名为 6 类: 分别为 PALM-COEIN [ 子宫内 膜 息 肉 (Polyp) 所 致 AUB ( 简 称 AUB-P), 子 宫 腺 肌 病 (adenomyosis) 所 致 AUB ( 简 称 AUB-A), 子 宫 平 滑 肌 瘤 (leiomyoma) 所 致 AUB ( 简 称 AUB-L), 子 宫 内 膜 恶 变 和 非 典 型 性 增 生 (malignancy and hyperplasia) 所 致 AUB ( 简 称 AUB-M), 凝 血 障 碍 (coagulopathy) 所 致 AUB ( 简 称 AUB-C), 排 卵 障 碍 (ovulatory disorders) 所 致 AUB ( 简 称 AUB-O), 子 宫 内 膜 局 部 异 常 (endometrium) 所 致 AUB ( 简 称 AUB-E), 医 源 性 因 素 (iatrogenic) AUB ( 简 称 AUB-I), 未 分 类 (not classified) 的 AUB

( 简 称 AUB-N) [15]。功 能 失 调 性 子 宫 出 血 (DUB, 以 下 简 称 功 血) 是 由 于 生 殖 内 分 泌 轴 功 能 紊 乱 造 成 的 异 常 子 宫 出 血, 而 全 身 及 内 外 生 殖 器 官 无 器 质 性 病 变 存 在。根 据 此 分 类 法, 功 血 应 属 于 排 卵 障 碍 性 异 常 子 宫 出 血 (AUB-O)。其 包 括 有 排 卵 型 与 无 排 卵 型 两 类。有 排 卵 型 功 血 包 括 黄 体 功 能 不 足 及 黄 体 萎 缩 不 全 两 种 情 况, 根 据 其 出 血 机 制 及 出 血 特 点, 相 当 于 中 医 月 经 过 多、月 经 过 少、经 期 延 长、月 经 先 期、月 经 后 期、月 经 先 后 无 定 期、经 间 期 出 血 等 范 畴; 而 无 排 卵 型 功 血 则 属 于 中 医 学 崩 漏 范 畴。

治 疗 上, 西 医 治 疗 主 要 以 激 素 类 药 物 或 止 血 药 治 疗 为 主, 目 前 存 在 的 问 题 是, 激 素 类 药 物 由 于 存 在 一 定 的 副 作 用 在 一 定 程 度 上 影 响 临 床 应 用, 止 血 药 效 果 尚 未 完 全 满 意, 因 此 治 疗 方 法 的 选 择 处 于 不 断 研 究 之 中。中 医 药 治 疗 以 辨 证 论 治 为 主, 数 千 年 来 积 累 的 大 量 临 床 经 验, 需 要 进 一 步 总 结 整 理, 不 断 提 供 安 全 有 效 的 治 疗 方 案。

**3.2 中 医 药 治 疗 现 状** 崩 漏 的 常 见 病 因 不 外 虚 实 两 端, 其 中 虚 证 以 脾 虚 导 致 的 气 血 虚 弱 为 主。由 于 平 素 体 虚、饮 食 失 节、劳 倦 过 度 而 损 伤 脾 气, 脾 虚 气 弱, 统 摄 无 权, 冲 任 不 固, 则 致 经 行 之 际, 气 随 血 脱, 气 虚 日 甚, 冲 任 不 固, 不 能 摄 血 以 致 成 崩 漏 之 候。如《坤 元 是 保》云: 冲 任 虚 衰, 气 不 固 也。治 疗 当 以 健 脾 益 气 固 摄 为 法。脾 为 后 天 之 本, 气 血 生 化 之 源, 脾 气 健 旺 则 气 血 生 化 有 源, 气 盛 则 能 固 摄 血 液, 崩 漏 可 愈。本 研 究 提 示 健 脾 益 气 中 药 在 功 血 治 疗 上 有 一 定 疗 效。文 献 [1] 运 用 补 中 益 气 汤 治 疗 脾 虚 型 崩 漏, 对 照 组 以 炔 诺 酮 片 治 疗, 治 疗 组 有 效 率 为 90.91%, 对 照 组 有 效 率 为 78.60%; 文 献

[2] 运用益气升阳止崩汤治疗脾虚型崩漏,对照组以炔诺酮片治疗,治疗组有效率为95.35%,对照组有效率为79.07%。较多文献均提示中医药治疗的有效性和安全性,值得进一步深入系统研究。

**3.3 研究结果分析** 本研究纳入的11个研究均报告采用了随机分组,有1篇报道按照随机数字分组,另1篇报道按照就诊顺序随机分组,其余10篇文献仅提及随机,分配方案的隐藏不清楚,因此可能造成选择性偏倚;11篇纳入文献中都没有提到盲法;1篇对退出及失访病例有报告,但没有意向性分析,其余10篇均未有报告;有3篇研究文献描述用药后不良反应;11篇临床研究都是单中心研究,没有一篇为多中心研究,使产生偏倚的机会增加;在随访期11篇文献都没有关注治愈后的复发率。Jadad评分2分3篇,其余均为1分,提示纳入研究的文献质量不高,降低了研究结果的真实性和可靠性。

综上所述,健脾益气法治疗功能失调性子宫出血有一定的疗效和安全性,提示健脾益气法对功血可能是一种有价值的治疗选择。但由于纳入文献质量较低,目前尚无足够证据证明健脾益气法治疗功血的安全性和复发率,需要进一步开展多中心,高质量的随机、双盲对照试验加以验证。

[参考文献]

[1] 马惠荣,尤昭玲,王若光,等. 307例崩漏患者证型分布的临床流行病学调查[J]. 江苏中医药,2009,41(3):29-31.  
[2] 马媛媛,曹立幸. 功能失调性子宫出血中医证型分布情况分析[J]. 中医药学报,2015,29(1):37-40.  
[3] 叶慧宁. 补中益气汤治疗脾虚型崩漏66例[J]. 新中医,2005,37(8):76-77.  
[4] 范德斌,秦雪屏,白红华,等. 益气升阳止崩汤治疗脾虚型崩漏86例临床观察[J]. 四川中医,2009,27(4):90-91.

[5] 韩霞. 运用健脾益气法治疗妇女崩漏[J]. 临床医药实践,2009,13:371-372.  
[6] 廖燕凤. 正本清源汤加减治疗脾虚型青春期无排卵性功血的临床研究[D]. 福州:福建中医药大学,2014.  
[7] 李清瑞. 补中益气汤加味治疗脾肾气虚崩漏86例临床观察[J]. 光明中医,2012,27(12):2437-2439.  
[8] 孙红,李晖,王祖龙. 益气健脾祛瘀法治疗绝经过渡期崩漏39例疗效观察[C]. 厦门:中华中医药学会第十一次全国中医妇科学术大会,2011.  
[9] 王珍. 健脾固冲汤治疗脾虚阴伤型更年期功血的临床研究[D]. 武汉:湖北中医学院,2009.  
[10] 张卫霞. 升阳汤加减治疗功血气虚下陷证70例疗效观察[J]. 湖南中医杂志,2013,29(3):50-51.  
[11] 张春青. 健脾祛瘀固冲法治疗围绝经期崩漏39例[J]. 西部中医药,2013,26(3):86-87.  
[12] 李燕忠. 益气补血汤治疗更年期功能失调性子宫出血30例临床观察[J]. 甘肃中医,2011,24(10):78-80.  
[13] 龚清荣. 人参归脾汤加减治疗更年期崩漏气虚型60例疗效观察[J]. 中国保健营养,2012(18):4127-4128.  
[14] 秦飞虎. 自拟固冲汤治疗脾虚型崩漏30例[J]. 湖南中医药导报,2000,6(8):27.  
[15] 孙立华. 功能失调性子宫出血的中西医结合诊疗标准[J]. 中医中西医结合妇产科情报资料,1998,(2):72.  
[16] Malcolm G, Munro, Hilary O D Critchley, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2011, 113(1):3-13.

[责任编辑 邹晓翠]