

腹腔镜术后口服丹术消异方对子宫内膜异位症 临床疗效的系统评价与 Meta 分析

王晓彤^{1*}, 林海雄²

(1. 广州中医药大学附属宝安中医院, 广东 深圳 518133;

2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405)

[摘要] **目的:**运用循证医学的方法,对腹腔镜术后口服丹术消异方对子宫内膜异位症患者妊娠、流产及复发率的影响进行系统评价和 Meta 分析。**方法:**收集 CNKI, CBM, 维普, 万方, PubMed 等数据库(2015 年 8 月前)腹腔镜术后口服丹术消异方干预子宫内膜异位症的临床试验资料,用 Cochrane 系统评价的方法对文章的质量进行评分:如选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚等。利用 RevMan 5.3 软件对多个研究结果的总体效应进行固定效应模型的 Meta 分析,并进行异质性评价和敏感性分析。**结果:**一共纳入 4 篇 RCTs 文献,Meta 分析结果显示:腹腔镜术后口服丹术消异方与单纯腹腔镜术相比,妊娠率方面 [$I^2 = 0\%$, 异质性较低, $RR = 1.78, 95\% CI(1.42, 2.24)$, 显著性检验 $Z = 4.96, P < 0.000 01$];自然流产发生风险方面 [$I^2 = 0\%$, 异质性较低, $RR = 0.30, 95\% CI(0.10, 0.84)$, 显著性检验 $Z = 2.28, P = 0.02$]。复发率方面 [$I^2 = 0\%$, 异质性较低, $RR = 0.23, 95\% CI(0.07, 0.78)$, 显著性检验 $Z = 2.36, P = 0.02$]。**结论:**腹腔镜术后口服丹术消异方干预与单纯腹腔镜术相比,可提高妊娠发生率,降低自然流产发生率和复发率。但由于纳入文献的质量不高、试验设计存在不足,需要高质量的大样本三盲随机对照试验的支持。

[关键词] 子宫内膜异位症;腹腔镜;丹术消异方;Meta 分析

[中图分类号] R711.71;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0211-05

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2016150211

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160603.1138.020.html>

[网络出版时间] 2016-06-03 11:38

Systematic Review and Meta-analysis for Clinical Effect of Post-laparoscopic Oral Administration with Danzhu Xiaoyi Decoction in Treatment of Endometriosis

WANG Xiao-tong^{1*}, LIN Hai-xiong²

(1. Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of

Chinese Medicine, Shenzhen 518133, China; 2. The First School of Clinic Medicine,

Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To make the systematic review and Meta-analysis for the effect of post-laparoscopic oral administration with Danzhu Xiaoyi decoction on the pregnancy, abortion and recurrence of treating patients with endometriosis (EMT). **Method:** Randomized controlled trials (RCTs) and controlled trials (CCTs) related to the effects of post-laparoscopic oral administration with Danzhu Xiaoyi decoction for EMT were collected in CNKI, CBM, VIP Wanfang database and PubMed (before August 2015). The quality of the RCTs and CCTs were assessed using Cochrane systematic review, involving selection bias, performance bias, measurement bias, attrition bias, and reporting bias. The overall effect of multiple findings was studied by using RevMan 5.3 software through a Meta-analysis for a fixed effects model, and then heterogeneity evaluation and sensitivity analysis were

[收稿日期] 20151003(002)

[基金项目] 国家级大学生创新创业训练项目(201410572025,201510572019);广东大学生科技创新培育专项(pdjh2015b0128)

[通讯作者] * 王晓彤,医学硕士,从事妇科疾病的中医药和针灸防治, Tel:13043482177, E-mail: 122752642@qq.com

conducted. **Result:** A total of 4 literatures were included. According to the results of the Meta-analysis, compared with pure laparoscopic surgery, post-laparoscopic oral administration with Danzhu Xiaoyi decoction for EMT had a significantly higher pregnancy ($I^2 = 0\%$), lower heterogeneity [RR = 1.47, 95% CI (1.13, 1.90)], with significance test $Z = 4.96$ ($P < 0.000\ 01$). At the same time, it had an obviously lower the incidence of spontaneous abortion ($I^2 = 0\%$), lower heterogeneity [RR = 0.29, 95% CI (0.09, 0.92)], with significance test $Z = 2.28$ ($P = 0.02$). In addition, there were a significantly lower incidence of recurrence ($I^2 = 0\%$), lower heterogeneity [RR = 0.23, 95% CI (0.07, 0.78)], with significance test $Z = 2.36$ ($P = 0.02$). **Conclusion:** Post-laparoscopic oral administration with Danzhu Xiaoyi decoction could improve the pregnancy rate and reduce the incidence of spontaneous abortion as well as recurrence. However, it is still necessary to carry out high-quality three-blinded RCT with a large sample size.

[**Key words**] endometriosis; laparoscopic operation; Danzhu Xiaoyi decoction; Meta-analysis

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是指子宫内膜组织出现在子宫体以外的部位,主要临床表现有持续性加重的盆腔粘连、疼痛、不孕等。近年来发病率呈明显上升趋势,据报道^[1-3],妇科手术中有 5%~15% 患者被诊断为 EMT,有大约 10% 的育龄妇女和 20%~50% 的不孕妇女受此影响,目前已成为美国妇科入院第三大疾病。治疗上,腹腔镜短期疗效非常明显,但术后复发率很高^[4],而术后结合药物治疗仍是一个备受争议的话题^[5-6],因此,迫切需要更多的循证医学证据,探讨术后配合药物治疗是否有利于提高妊娠和降低复发率。EMT 中医辨为血瘀证已是专家共识^[7],临床实践发现,中药在减少复发率和增加妊娠率等方面有显著的疗效^[4,8]。丹术消异方为广州中医药大学附属广东省中医院验方,组成为丹参 15 g,莪术 10 g,三棱 10 g,柴胡 10 g,蒲黄 10 g,五灵脂 10 g,鸡血藤 15 g,益母草 15 g,香附 10 g,延胡索 10 g,海藻 10 g,浙贝母 10 g。具有活血化瘀、行气止痛、软坚散结之功,临床广泛用于治疗 EMT。现代医学认为,丹术消异方可加速腹腔渗液吸收,改善局部盆腔环境,促进输卵管功能恢复,并抑制结缔组织增生,预防术后再次粘连及 EMT 的复发^[9],但尚乏系统评价。本研究运用循证医学的方法,对腹腔镜术后口服丹术消异方对 EMT 患者妊娠、流产及复发率的影响进行系统评价和 Meta 分析,供临床参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 经腹腔镜诊断为 EMT 的患者,包括各种辨证的患者,患者的来源、数量、病情类型不限。排除原发性痛经,或由其他原因导致的痛经或盆腔包块,结节者;生殖器官肿瘤,或其他局部或全身性恶性肿瘤者;合并子宫肌瘤或子宫腺肌病、子宫腺肌瘤者;排卵障碍、输卵管阻塞、男方精液异常、免

疫因素、生殖器发育异常等导致的不孕;患有心脑血管、肝、肾或造血系统等严重疾病或精神疾患者;近 3 个月用过激素类药物者;运用人工授精、辅助生殖等技术者排除动物实验的研究。

1.2 干预措施 试验组为腹腔镜术后口服丹术消异方,对照组为单纯腹腔镜的文献。排除不是丹术消异方干预的文献。排除两组中存在不同干预措施的文献。

1.3 设计方案 纳入腹腔镜术后口服丹术消异方比较单纯腹腔镜治疗 EMT 的随机对照试验(RCTs)或临床对照试验。排除横断面研究、病例对照研究、队列研究、或无对照的随机对照试验。

1.4 结局指标 纳入报道了妊娠或流产或复发率的文献,排除没有这 3 个指标的研究。

1.5 文献检索策略 以“子宫内膜异位症”并且“腹腔镜”并且“丹术消异方”为主题,检索 CNKI,万方数据库, CBM 文献。以“子宫内膜异位症”与“腹腔镜”与“中药”为任意字段,检索中文期刊数据库(维普)。以“Endometriosis; Post-laparoscopic; Laparoscopes; Peritoneoscopes; Peritoneoscope; Celioscopes; Celioscope; Medicine; herbs; herb; Traditional Chinese Medicine; Dangzhu Xiaoyi Fang; Danzhu Xiaoyi decoction”为检索词检索 Pubmed,进行字段限制和逻辑组配检索。

1.6 资料提取质量评价 通过阅读文献检出符合纳入标准文献,由 2 名研究者分别独立检索文献,进行提取,如有分歧通过讨论解决,意见不一致时通过请教专家、讨论解决。纳入研究的方法学质量评价采用 Cochrane 协作网推荐的评价方法^[10]进行风险评估,及纳入质量的评判,其中包括:选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚,其他偏倚。

1.7 统计分析 以妊娠人数、自然流产人数、复发

人数分别作为评价指标,分别将全部试验数据合并,应用 RevMan 5.3 进行固定效应模型的 Meta 分析,RevMan 是由国际 Cochrane 协作组织研制,专门进行 Meta 分析的计算机软件,由 Cochrane 图书馆网站下载。二分变量采用相对危险度(Risk Ratio, RR)表示合并效应量,并给出 95% 可信区间(CI)。

1.8 异质性评价及敏感性分析 对全部研究结果均进行异质性评价,如存在异质性则进行探索型 Meta 分析,以找出其原因。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验;若各文献存在同质性($P > 0.05$),采用固定效应模型。若文献间存在异质性时($P \leq$

0.05),则考虑开展亚组分析(Subgroup analysis),敏感性分析,或采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入特征评价 经 CNKI, CBM, 维普, 万方, PubMed 检索,共检索 18 篇,进题目及摘要初筛剩余 14 篇,进 ENDNOTE 查重剩余 5 篇,其中有 2 篇文献怀疑数据重叠^[9,11],同一作者,且受试者的受试年限一样,故排除 1 篇^[11],保留 1 篇^[9]。最终 4 篇进入 Cochrane 系统评价,根据结局指标的纳入,最终 4 篇^[9,12-14] 进入系统评价。纳入文献的一般资料见表 1。

表 1 纳入文献的一般资料

Table 1 Generation information of included literatures

研究者	年龄/岁		样本量(试验/对照)	干预措施		结局指标	试验组不良反应
	试验组	对照组		试验组	对照组		
陈小平等 2012 ^[9]	30.28 ± 3.17	31.08 ± 3.55	25/25	对照组 + 丹术消异方, 1 剂/d(排卵后口服助孕 3 号丸, 6 g/次, tid)	腹腔镜手术	术后受孕与流产情况, 术后 6 个月复发情况, 术后 3 个月血清 MCP-1, RANTES 水平	未提及
吴述芬 2013 ^[13]	28.5 ± 3.7	29.1 ± 3.9	60/60	对照组 + 丹术消异方, 1 剂/d, bid(排卵后则用滋肾育胎丸 5 g/次, tid)	腹腔镜手术	临床疗效、术后受孕情况(妊娠及流产)、术后 6 个月复发率、治疗前后血清 8-异前列腺素 F2a 和谷胱甘肽过氧化物酶水平	未提及
罗美玲 2012 ^[12]	24 ~ 34	23 ~ 34	25/25	对照组 + 丹术消异方, 1 剂/d(排卵期予服助孕 号丸, 6 g, tid)	腹腔镜手术	疗效, 妊娠, 流产率, 治疗前后血清 IL-8, MCP-1, RANTES 的变化, 不良反应	无月经量过多、药物过敏等
王芳 2014 ^[14]	27.6 ± 1.6	27.8 ± 1.5	16/16	对照组 + 丹术消异方, 1 剂/d, bid(排卵后用滋肾育胎丸, 5 g/次, tid)	腹腔镜手术 + 抗生素	疗效, 妊娠情况	未提及

注:疗程均为 3 个月经周期;MCP-1. 单核细胞趋化因子-1;IL-8. 白细胞介素-8。

2.2 偏倚风险分析 纳入文献在随机对照和受试者脱落等方面做的较好,但是分配隐藏和盲法方面都存在未知风险。见图 1。

2.3 妊娠结局指标 共纳入 4 个研究, $I^2 = 0\%$, $0 \leq I^2 \leq 25\%$ 异质性较低。95% CI 为 (1.42, 2.24)。RR = 1.78, 表示丹术消异方干预增加了 78% 的妊娠发生率, 差异有统计学意义 ($P < 0.000 01$)。RR > 1, 95% CI 上下限均 > 1, 表示试验组(腹腔镜术后口服丹术消异方组)妊娠的发生率高于对照组(单纯腹腔镜组)的发生率。见图 2。

2.4 自然流产结局指标 共纳入 3 个研究, $I^2 = 0\%$, 异质性较低。95% CI 为 (0.10, 0.84)。RR = 0.30, 表示腹腔镜术后口服丹术消异方降低了 70% 的自然流产发生风险, 差异具有统计学意义 ($P = 0.02$)。RR < 1, 95% CI 上下限均 < 1, 表示试验组

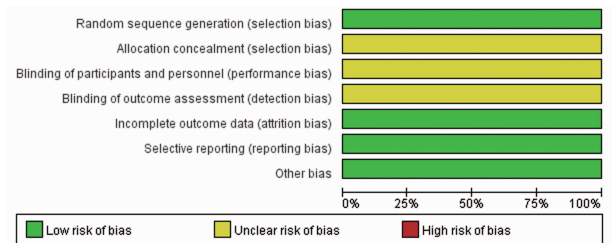


图 1 复审作者对所有纳入研究的偏倚风险百分比评判偏倚风险
Fig.1 Review for authors' judgments about percentage of bias risk of all included studies

(腹腔镜术后口服丹术消异方)自然流产发生率小于对照组(单纯腹腔镜组)的发生率。见图 3。

2.5 复发率结局指标 共纳入 2 个研究, $I^2 = 0\%$, 异质性较低。95% CI (0.07, 0.78)。RR = 0.23, 表示腹腔镜术后口服丹术消异方降低了 77% 的内异症复发发生风险, 差异具有统计学意义 ($P = 0.02$)。RR < 1, 95% CI 上下限均 < 1, 表示试验组(腹腔镜

术后口服丹术消异方)内异症复发发生率小于对照组(单纯腹腔镜组)的发生率。见图 4。

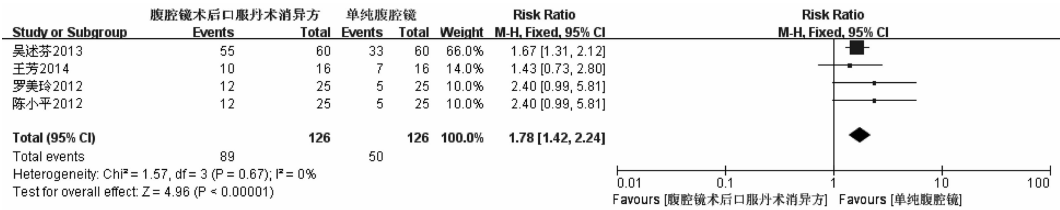


图 2 腹腔镜术后口服丹术消异方 VS 单纯腹腔镜治疗子宫内膜异位症妊娠结局森林

Fig. 2 Forest plot of pregnancy after treating endometriosis with post-aparoscopic oral administration with Danzhu Xiaoyi decoction VS pure laparoscopic operation

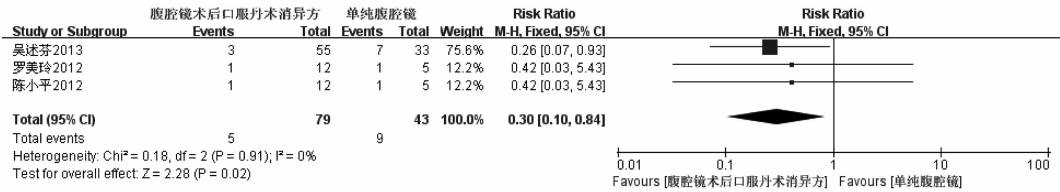


图 3 腹腔镜术后口服丹术消异方 VS 单纯腹腔镜治疗子宫内膜异位症自然流产结局森林

Fig. 3 Forest plot of abortion after treating endometriosis with post-aparoscopic oral administration with Danzhu Xiaoyi decoction VS pure laparoscopic operation

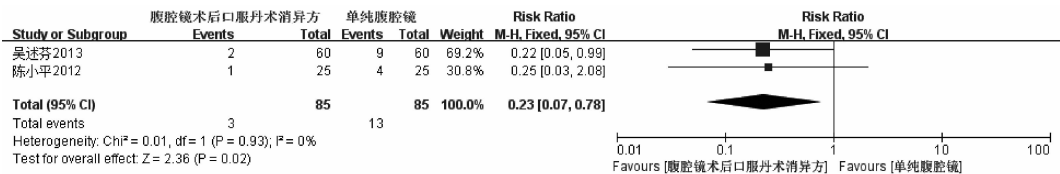


图 4 腹腔镜术后口服丹术消异方 VS 单纯腹腔镜治疗子宫内膜异位症复发率结局森林

Fig. 4 Forest plot of recurrence rate after treating endometriosis with post-aparoscopic oral administration with Danzhu Xiaoyi decoction VS pure laparoscopic operation

3 讨论

子宫内膜异位症是妇科的常见病、疑难病,严重的影响女性的健康和生活质量。手术治疗或西药治疗极易复发,5 年复发率在 40% 以上^[15];30% ~ 50% 内异症患者不孕^[16]。防止复发是临床急需解决的问题,提高妊娠率和降低流产率是妇产科的难题。中药丹术消异方被广泛用于治疗内异症,方中莪术、三棱破血消癥止痛;丹参、延胡索、蒲黄、五灵脂活血祛瘀,通络止痛;柴胡、鸡血藤、益母草、香附疏肝理气,活血调经;海藻、浙贝母软坚散结;全方合用共奏活血化瘀、行气止痛、软坚散结之功。本研究结果显示:腹腔镜术后口服丹术消异方与单纯腹腔镜比较,可提高 78% 的妊娠发生率($P < 0.000 01$), $RR = 1.78$, 95% $CI(1.42, 2.24)$, $I^2 = 0%$, 异质性较低;可降低 70% 的自然流产发生风险($P = 0.02$), $RR = 0.30$, 95% $CI(0.10, 0.84)$, $I^2 = 0%$, 异质性较低;同时,能降低 77% 的内异症复发率($P = 0.02$), $RR = 0.23$, 95% $CI(0.07, 0.78)$, $I^2 = 0%$, 异质性较低。

存在问题及展望:从森林图可看出,吴述芳^[13]的研究样本量较大,权重大,对结果的影响性大,虽然该研究采取固定效应模型进行研究,但是对结果还是有较大的影响,且经 Cochrane 系统评价风险评估标准可见,其文献质量不高,在盲法分配隐藏方面都存在未知风险,最终对 Meta 分析的结果可能造成偏倚。并且可看出目前临床对于子宫内膜异位症多数统计了妊娠率,但是大部分文献没有坚持随访统计自然流产率。另外,大部分文献对于疼痛的评分缺乏统一的量表,使用“缓解”,“部分缓解”等词语,故没有统计痛经、盆腔痛等软指标,希望临床可规范量表评价。血清指标方面,不同文献没有统一的检测指标,故无法进一步分析。复发率方面,诊断复发情况多数无详细记载,即使有记载,也没有明确说明采用腹腔镜这样的金标准,而是考虑 B 超或者结合症状等考虑,不是很规范化,故需谨慎对待此结局指标。对于偏倚风险评估,国内大部分文献没有详细描述随机分组的具体方法,对于隐藏分配,医生、受试者、评估者的三盲更加没有文献描述,以及受试者

脱落的原因有些文献没有具体的解释,并且怀疑存在阴性结果选择性报道的可能,希望临床研究更加规范化,研究过程描述更加具体化,这样才能提供更多高质量的RCTs。

综上,腹腔镜术后口服丹术消异方与单纯腹腔镜组相比,可提高妊娠发生率,降低自然流产发生率和复发率。但由于纳入文献的质量不高,需谨慎考虑此结论,希望能提供高质量的大样本三盲随机对照试验支持。

[参考文献]

[1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:268.

[2] Taylor R N, Lebovic D I, Mueller M D. Angiogenic factors in endometriosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2002, 955(1): 89-100.

[3] McLeod B S, Retzliff M G. Epidemiology of endometriosis; an assessment of risk factors[J]. *Clin Obstet Gynecol*,2010,53(2): 389-396.

[4] Weng Q, Ding Z M, Lv X L, et al. Chinese medicinal plants for advanced endometriosis after conservative surgery: a prospective, multi-center and controlled trial [J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(7):11307-11311.

[5] Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence[J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 21(2): 259-265.

[6] Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial[J]. *Hum Reprod*,2001,16

(11):2399-2402.

[7] 王希波,刘欣,柳林,等. 腹腔镜手术联合中药治疗子宫内位症34例临床观察[J]. *中医杂志*,2008, 49(2):125-127.

[8] Ried K. Chinese herbal medicine for female infertility: an updated meta-analysis[J]. *Complement Ther Med*, 2015,23(1):116-128.

[9] 陈小平,陈靓芬,黄丽萍. 活血化瘀中药联合腹腔镜对轻型子宫内位症不孕患者血清MCP-1, RANTES的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2013,19(4):319-322.

[10] Higgins J P T, Altman D G, Sterne J A C. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*: The Cochrane Collaboration. 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

[11] 陈小平,陈靓芬,王慧. 丹术消异方联合腹腔镜手术治疗轻度子宫内位症不孕患者的临床研究[J]. *湖北中医药大学学报*,2012,14(6):21-23.

[12] 罗美玲. 中药联合腹腔镜治疗轻型子宫内位症不孕的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2012.

[13] 吴述芬. 活血化瘀中药联合腹腔镜对轻型子宫内位症不孕患者机体氧化应激状态的影响[J]. *江西中医药*,2013,44(12):33-35.

[14] 王芳. 中药联合腹腔镜治疗轻型子宫内位症的研究[J]. *特别健康:下*,2014(9):446.

[15] 罗颂平,谈勇. 中医妇科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:246.

[16] Holoch K J, Lessey B A. Endometriosis and infertility [J]. *Clin Obstet Gynecol*,2010,53(2):429-438.

[责任编辑 邹晓翠]