

## 中西药联合使用治疗复发性流产的Meta-分析

吴佳瑶, 段 蓉, 李正翔\*

天津医科大学总医院, 天津 300052

**摘要:** 目的 系统评价中西药联合对比西药治疗复发性流产的综合疗效, 为临床用药提供依据。方法 通过计算机检索PubMed、Cochrane library、Embase、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库建库—2017年5月中西药联合治疗复发性流产患者的随机对照研究(RCT), 对纳入文献进行质量评价, 并用Revman 5.3软件进行Meta-分析。结果 最终纳入43篇文献共3 298名患者。Meta-分析结果显示, 中西药联合组的有效率明显高于西药组[OR=3.57, 95%CI (2.73, 4.67), P=0.98]; 针对不同中医症型, 亚组分析显示补肾组、补肾健脾组、补气补血组以及补肾活血组疗效均优于单独使用西药[OR=3.47, 95%CI (2.60, 4.63), P=0.97]; 中西药联合使用能提高中医症候疗效[OR=4.54, 95%CI (2.95, 6.99), P=1.00], 显著降低症状积分[MD=-3.46, 95%CI (-4.32, -2.60), P<0.000 1]; 中西药联合使用组和西药组在孕8周[SMD=-0.65, 95%CI (-0.10, 1.40), P<0.000 01]、孕10周[SMD=0.10, 95%CI (-0.78, 0.98), P<0.000 01]血清 $\beta$ -HCG、IL-10[SMD=0.14, 95%CI (-0.87, 1.15), P<0.000 01]没有显著差异。结论 与单独使用西药治疗相比, 中西药联用增加了治疗有效率, 改善了再次妊娠时的流产症状; 针对不同中医症型的患者, 均能够取得更好的疗效。中西药联用在血清 $\beta$ -HCG以及血清IL-10因子方面没明显改善。

**关键词:** 复发性流产; Meta-分析; 临床研究; 中西药联合

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 01-0152-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.026

## Meta-analysis of combined use of Chinese and western medicine for recurrent spontaneous abortion

WU Jiayao, DUAN Rong, LI Zhengxiang

The General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

**Abstract: Objective** To compare the comprehensive curative effect of Chinese and western medicine combined with western medicine alone in the treatment of patients with recurrent spontaneous abortion. **Methods** Clinical control trials of patients with recurrent spontaneous abortion were conducted through the computer search of PubMed, Cochrane library, Embase, CBM, CNKI and Wanfang Data from inception to May 1, 2017. And then the quality of the included documents was evaluated, Revman 5.3 software was used to perform Meta-analysis of the eligible studies. **Results** A total of 3 298 patients with recurrent spontaneous abortion were included in 43 literatures. Meta-analysis showed that the effective rate of the combination group was significantly higher than that of the western medicine group [OR=3.57, 95%CI(2.73, 4.67), P = 0.98]; For different TCM types, the kidney group, bushenjianpi group, qixuejunbu group and bushenhuoxue group were all better than medicine alone [OR=3.57, 95%CI(2.73, 4.67), P = 0.98]; At the same time, the combination of Chinese and western medicine can significantly improve the efficacy of TCM symptoms [OR=4.54, 95%CI(2.95, 6.99), P = 1.00], significant reduced symptom scores [MD=-3.46, 95%CI(-4.32, -2.60), P < 0.000 1]; However, there was no significant difference between the western medicine group and Chinese and western medicine for 8 weeks [SMD=-0.65, 95%CI(-0.10, 1.40), P < 0.000 01] and 10 weeks of [SMD=0.10, 95%CI(-0.78, 0.98), P < 0.000 01] serum  $\beta$ -HCG, serum IL-10 [SMD=0.14, 95%CI(-0.87, 1.15), P < 0.000 01]. **Conclusions** Compared with the use of western medicine alone in the treatment of recurrent spontaneous abortion, the effective rate of combined use of Chinese and western medicines has increased significantly, which has improved the symptoms of miscarriage when recurrent miscarriage occurs during re-pregnancy; and for the recurrent abortions of different TCM syndrome types, combined Chinese medicine treatment can achieve

收稿日期: 2018-07-22

基金项目: 北京市医学奖励基金资助项目(YJHYXKYJJ-502)

第一作者: 吴佳瑶, 女, 硕士研究生, 研究方向为复发性流产的中药治疗的药理学评价。Tel: 13132132702 E-mail: yaodski@163.com

\*通信作者: 李正翔, 男, 主任药师, 研究方向为临床药学、医院医学。E-mail: 13820893896@163.com

better efficacy. Analysis of serum  $\beta$ -HCG levels and serum IL-2 and IL-10 levels in the two groups showed no statistical significance.

**Key words:** recurrent spontaneous abortion; Meta-analysis; clinical study; western and Chinese medicine

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 在临床上被定义为连续发生2次或2次以上自然流产, 据流行病学报道, 有1%~2%的妇女患有此病<sup>[1]</sup>。目前, 复发性流产的治疗方式主要为药物治疗, 包括西药和中药治疗。临床常用的西药主要有以下几种, 地屈孕酮、黄体酮通常用于治疗缺乏孕激素的流产; 肝素以及阿司匹林用来改善孕妇的凝血功能以预防流产的发生; 其他还有激素类药物以及免疫制剂防治免疫功能异常导致的流产。复发性流产在中医范畴被称为滑胎, 并认为主要由肾虚、脾肾两虚、气血两虚、血瘀等原因造成<sup>[2]</sup>, 经过多年的临床实践证明中药治疗复发性流产临床效果显著<sup>[3]</sup>。近年来, 中西药联合使用也在临床上取得了良好的治疗效果<sup>[4]</sup>, 为了证实中西药联合使用治疗复发性流产的临床疗效, 本文将通过对中西药联合使用以及单独使用西药治疗复发行流产患者的临床数据进行 Meta-分析, 以期为临床用药提供可靠依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

**1.1.1 研究设计** (1) 临床随机对照试验; (2) 公开发表的研究论文以及研究生论文; (3) 发表日期截止到2017年5月。

**1.1.2 研究对象** 满足《妇产科学》<sup>[5]</sup>中有关复发性流产定义的患者。

**1.1.3 干预措施** 治疗组使用中药和西药联合使用, 对照组只使用西药治疗, 且两组西药种类、剂量、用药时长相同。

**1.1.4 结局指标** (1) 有效率: 纳入研究的综合疗效通过两种疗效判定指标进行分析, 分别是《中新药临床试验管理原则》和《中医药管理局——中医病证诊断疗效标准》制定的疗效标准, 根据疗效标准的不同, 分别进行 Meta-分析; (2) 中医证候疗效: 根据中药治疗症型的不同分为肾虚型、脾肾两虚型、气血两虚型、血瘀型; (3) 中医证候积分; (4) 血清人绒毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -HCG); (5) 血清白细胞介素-10 (IL-10)。

### 1.1 排除标准

(1) 研究对象不符; (2) 干预措施不符; (3) 诊断标准不明确; (4) 文献研究类型非临床对照研究; (5) 没有明确的结局指标。

## 1.3 文献检索策略

**1.3.1 检索词** 中文检索词: 流产、滑胎、安胎、胎动不安、保胎、中医、中药、中西医结合、汤、丸、颗粒、临床、疗效。英文检索词: Spontaneous abort\*, tubal abort\*, spontaneous miscarry\*, recurrent miscarry\*, Chinese herb drugs, Chinese plant extract, Chinese plant drugs, Chinese traditional medicine。

**1.3.2 数据检索** 计算机检索 PubMed、Cochrane library、Embase、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库, 手工检索新发表的文献, 获取上述检索未发现的文献, 用谷歌学术、百度学术等搜索引擎查找相关文献; 检索时间建库—2017年5月。

## 1.3 文献质量评价和资料提取

根据 Cochrane 偏移评价工具 5.1.0 版<sup>[6]</sup>对文献进行质量评价, 包括: (1) 随机序列的产生; (2) 分配方案隐藏; (3) 是否采用盲法; (4) 结果数据完整性; (5) 选择性报告; (6) 其他偏倚来源; 进行了文献质量评价。资料提取由两位研究者同时进行, 然后交叉对比提取资料, 对资料进行整理; 提取资料包括: 第一作者、发表时间、随机方法、干预措施、结局指标。结局指标主要有5个方面: ①有效率; ②中医症状疗效; ③中医证候积分; ④血清  $\beta$ -HCG; ⑤血清 IL-10 水平。对有争议的资料, 寻求第三人的意见。

## 1.4 统计分析

使用 Revman 5.3 软件进行数据处理。二分类变量用比值比 (OR) 及其 95% 置信区间 (95% CI) 表示, 连续变量采用均数差 (MD) 或标准化均数差 (SMD) 及其 95% CI 表示。若多个研究间  $P > 0.1$  时, 认为纳入研究间具有同质性, 采用固定效应模型, 否则采用随机效应模型, 对于不能提供原始数据的研究采用描述性分析。采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

经初步检索获得文献 4 714 篇, 查重以及阅读文章标题摘要去除文献 3 707 篇后, 得到文献 1 008 篇; 经过进一步阅读全文筛选, 排除临床非对照试验 330 篇, 非临床试验 91 篇, 干预措施不符合文献 268 篇, 研究对象不符合 28 篇, 研究类型不符合 54 篇, 诊断标准不明确 158 篇, 非随机分组 23 篇, 初筛

未发现的重复文献12篇以及结局指标不符合文献1篇,最后纳入43篇文献(表1)。

### 2.2 纳入研究的质量评价

纳入的43篇文献均报道随机分组,其中13篇文献报道了明确的随机分组方法;所有文献均未提

及盲法以及分配方案隐藏;仅3篇文献结局指标完整性偏移评价为低风险,其余大部分文献未提及结局指标脱落情况;37篇文献经评价选择性报告偏移低风险。总体来说,纳入文献质量普遍较差,文献质量评价见图1。

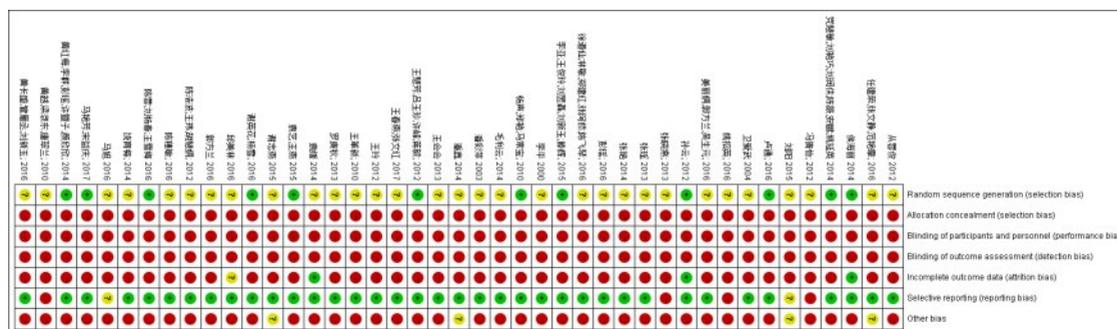


图1 纳入文献质量评估

Fig. 1 Incorporation of literature quality evaluation

表1 纳入研究的基本信息

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	随机方法	年龄/岁	疗程/周	组别	n/例	治疗药物	结局指标
陈浩波 <sup>[7]</sup>	随机	21~40	6~8	治疗	50	中药分型+黄体酮肌注	①
				对照	46	黄体酮肌注	
陈蓉 <sup>[8]</sup>	随机数字表	22~35	4	治疗	35	自拟清热固胎汤+黄体酮肌注	①②④
				对照	35	黄体酮肌注	
陈穗敏 <sup>[9]</sup>	临床随机表	23~42	4	治疗	40	自拟养胎汤+黄体酮	①
				对照	40	黄体酮	
从蓉俊 <sup>[10]</sup>	随机	23~39	3	治疗	30	补肾养肝中药+黄体酮肌注	①②④
				对照	16	黄体酮肌注	
党慧敏 <sup>[11]</sup>	随机数字表	20~40	7	治疗	21	补肾活血方+地屈孕酮	①④
				对照	20	地屈孕酮	
郭方兰 <sup>[12]</sup>	随机	20~40	6~7	治疗	36	温阳健脾方+维生素e+叶酸+黄体酮胶丸	①②③
				对照	36	维生素e+叶酸+黄体酮胶丸	
侯海丽 <sup>[13]</sup>	随机数字表	22~35	8	治疗	50	加味丹寿汤+地屈孕酮片	①②③
				对照	50	地屈孕酮片	
黄红梅 <sup>[14]</sup>	随机数字表	23~37	7	治疗	48	自拟中药汤剂+黄体酮胶丸	②
				对照	24	黄体酮胶丸	
黄越 <sup>[15]</sup>	随机	20~45	8	治疗	32	自拟安胎汤+黄体酮肌注	①
				对照	32	黄体酮肌注	
黄长盛 <sup>[16]</sup>	随机	20~35	2	治疗	31	寿胎丸合四君子汤+黄体酮肌注	①④⑤
				对照	30	黄体酮肌注	
姜丽娟 <sup>[17]</sup>	随机	20~40	5~7	治疗	36	鹿仙汤+黄体酮胶丸	①
				对照	36	黄体酮胶丸	
李平 <sup>[18]</sup>	随机	22~30	4~8	治疗	60	补肾安胎饮加味+维生素E+黄体酮肌注	①
				对照	30	维生素E胶丸+黄体酮肌注	
李亚 <sup>[19]</sup>	随机数字表	23~37	4~8	治疗	68	活血化瘀中药+阿司匹林+低分子肝素钙	①
				对照	52	阿司匹林肠溶片+低分子肝素钙	
卢通 <sup>[20]</sup>	序列号	20~39	9	治疗	39	寿胎丸汤剂+地屈孕酮片	①⑤

续表1

纳入研究	随机方法	年龄/岁	疗程/周	组别	n/例	治疗药物	结局指标
马旭 <sup>[21]</sup>	随机	23-38	8	对照	37	地屈孕酮片	①③
				治疗	25	中药方剂+低分子肝素	
马艳芳 <sup>[22]</sup>	随机数字表	21~41	12	对照	25	低分子肝素	①
				治疗	60	益气固肾汤+维生素E烟酸酯胶囊+黄体酮肌注	
毛利云 <sup>[23]</sup>	住院顺序随机	21~40	3~6	对照	60	维生素E烟酸酯胶囊+黄体酮肌注	①
				治疗	50	安奠二天汤加减+黄体酮肌注	
潘彩萍 <sup>[24]</sup>	随机	22~30	4~7	对照	50	黄体酮肌注	①
				治疗	45	寿胎丸+维E+黄体酮肌注	
潘鑫 <sup>[25]</sup>	随机	20~40	5	对照	23	维生素E+黄体酮肌注	①②③
				治疗	30	安子合剂+黄体酮肌注和或HCG肌注	
彭瑶 <sup>[26]</sup>	随机	25~34	4~7	对照	30	黄体酮肌注和或HCG肌注	①
				治疗	40	补肾活血方+阿司匹林+黄体酮肌注+HCG肌注	
邱美林 <sup>[27]</sup>	随机	20~40	7	对照	40	阿司匹林+黄体酮肌注+HCG肌注	①④
				治疗	30	孕后寿胎丸+地屈孕酮片	
饶育梅 <sup>[28]</sup>	随机	21~39	5~9	对照	29	地屈孕酮片	②④
				治疗	39	补肾安胎方+黄体酮胶丸	
王春燕 <sup>[29]</sup>	随机	23~36	4~7	对照	39	黄体酮胶丸	①③
				治疗	46	补肾健脾中药+黄体酮胶丸	
王革新 <sup>[30]</sup>	随机	23~40	2-5	对照	43	黄体酮胶丸	①⑤
				治疗	31	安奠二天汤+黄体酮肌注+HCG肌注	
王玲 <sup>[31]</sup>	随机	22~43	4	对照	30	黄体酮肌注+HCG肌注	①②③⑤
				治疗	23	助孕宁I号+地屈孕酮片	
谢英花 <sup>[32]</sup>	随机抛硬币	22~40	4	对照	22	地屈孕酮片	①③
				治疗	36	寿胎丸合四物汤加减+地屈孕酮片	
杨声 <sup>[33]</sup>	随机数字表	24~37	2~6	对照	36	地屈孕酮片	①
				治疗	35	泰山磐石散合寿胎丸加减+黄体酮肌注	
姚招英 <sup>[34]</sup>	随机	22~35	4~8	对照	20	黄体酮肌注	①
				治疗	31	辨证分型治疗+HCG肌注+黄体酮肌注	
袁艺 <sup>[35]</sup>	随机数字表	22~40	8	对照	31	HCG肌注+黄体酮肌注	①⑤
				治疗	40	寿胎丸+地屈孕酮片	
袁媛 <sup>[36]</sup>	随机	21~45	9	对照	40	地屈孕酮片	①
				治疗	100	实验方+阿司匹林+醋酸泼尼松+黄体酮胶丸	
张晓燕 <sup>[37]</sup>	随机	21~42	7	对照	100	阿司匹林+醋酸泼尼松+黄体酮胶丸	①
				治疗	36	寿胎丸+HCG肌注	
张艳 <sup>[38]</sup>	随机	25~40	4~9	对照	36	HCG肌注	①
				治疗	30	补肾疏肝安胎饮+黄体酮肌注	
张瑶 <sup>[39]</sup>	随机平行对照	20~45	7	对照	30	黄体酮肌注	①③④
				治疗	30	补肾安胎方+黄体酮胶丸	
刘阳 <sup>[40]</sup>	随机	20~40	2~7	对照	15	黄体酮胶丸	①②④
				治疗	50	补肾健脾方+黄体酮肌注	
孙云 <sup>[41]</sup>	随机数字表	21~39	孕前至妊娠12	对照	40	黄体酮肌注	①②③④
				治疗	80	自拟调冲汤+天然维生素E胶丸+叶酸	
王会会 <sup>[42]</sup>	随机	21~39	孕前至妊娠12	对照	80	天然维生素E胶丸+叶酸	③
				治疗	20	补肾活血汤+阿司匹林	
				对照	20	阿司匹林	①③

续表1

纳入研究	随机方法	年龄/岁	疗程/周	组别	n/例	治疗药物	结局指标
徐道仙 <sup>[43]</sup>	随机	22~35	孕前至妊娠12	治疗	50	吴茱萸汤+枸橼酸氯米芬胶囊+HCG肌注	①
				对照	50	枸橼酸氯米芬胶囊+HCG肌注	
卫爱武 <sup>[44]</sup>	随机	23~38	4	治疗	30	消抗I号或者消抗II号+阿司匹林+泼尼松	①
				对照	30	阿司匹林+泼尼松	
冯倩怡 <sup>[45]</sup>	随机	21~41	24	治疗	42	自拟养胎汤+hcg肌注+个别黄体酮肌注	①
				对照	38	HCG肌注+个别黄体酮肌注	
任建荣 <sup>[46]</sup>	随机	20~40	孕前至妊娠12	治疗	40	自拟中药复黄保胎方+黄体酮胶囊	①
				对照	40	黄体酮胶囊	
谢志燕 <sup>[47]</sup>	随机	20~40	孕前至妊娠12	治疗	25	补肾活血方+阿司匹林	①③
				对照	25	阿司匹林	
罗庚秋 <sup>[48]</sup>	随机	22~34	孕前至妊娠8	治疗	17	中药+黄体酮肌注	①
				对照	16	黄体酮肌注	
王慧芳 <sup>[49]</sup>	随机数表	20~39	11	治疗	49	中药乐孕宁颗粒+HCG肌注+黄体酮肌注	①
				对照	40	HCG肌注+黄体酮肌注	

①有效率;②中医症状疗效;③中医证候积分;④血清β-HCG;⑤血清IL-10水平

### 2.3 Meta-分析结果

**2.3.1 中医综合疗效** 根据《中药新药临床试验管理原则》制定的中医综合疗效标准,纳入18篇文献<sup>[7-8,10-13,17,20-22,25,32,35,38-40,42,47]</sup>共1230名患者,其中7篇<sup>[8,11,13,20,35,32,22]</sup>报道了随机分组方法,16篇文献<sup>[7-8,10-13,17,20,22,25,32,35,38-39,42,47]</sup>选择性报告偏移为低风险,仅有1篇文献<sup>[13]</sup>结局报告完整,其余盲法以及分配方案隐藏偏移均评价为不明确或高风险。纳入研究之间不存在异质性( $I^2=0\%, P=0.98$ ),因此合并效应量,采用固定效应模型进行分析,结果显示 $[OR=4.04, 95\%CI(2.99, 5.44), P=0.98]$ ,说明中西药联合使用治疗复发性流产患者的疗效优于单独使用西药治疗的疗效,研究结果具有统计学意义,见图2。

**2.3.2 中医病症、证型疗效标准** 根据《中医药管

理局——中医病症诊断疗效标准》的疗效标准,共纳入22篇文献<sup>[9,15-16,18-19,23,25-27,29-31,33-34,36-37,43-46,48-49]</sup>共计1710名患者,仅有3篇<sup>[19,33,49]</sup>报道了明确的随机分组方法,结局指标偏移1篇<sup>[36]</sup>为低风险,1篇<sup>[27]</sup>为不明确,18篇文献<sup>[9,16,18-19,23,25-27,29-31,33,36,43-44,46,48-49]</sup>不具有选择报告偏移,其余盲法以及分配方案隐藏偏移均为高风险。各个纳入研究之间具有同质性( $I^2=0\%, P=0.97$ ),因此采用固定效应模型进行分析;结果显示 $[OR=3.57, 95\%CI(2.73, 4.67), P=0.98]$ ,同样说明中西药联合使用治疗效果优于单独使用西药,研究结果具有统计学意义。

根据中医证型将纳入文献所使用的中药方剂分为4类,各个分类内所纳入研究也具有同质性,同样采用固定效应模型进行分析,结果显示:补肾组

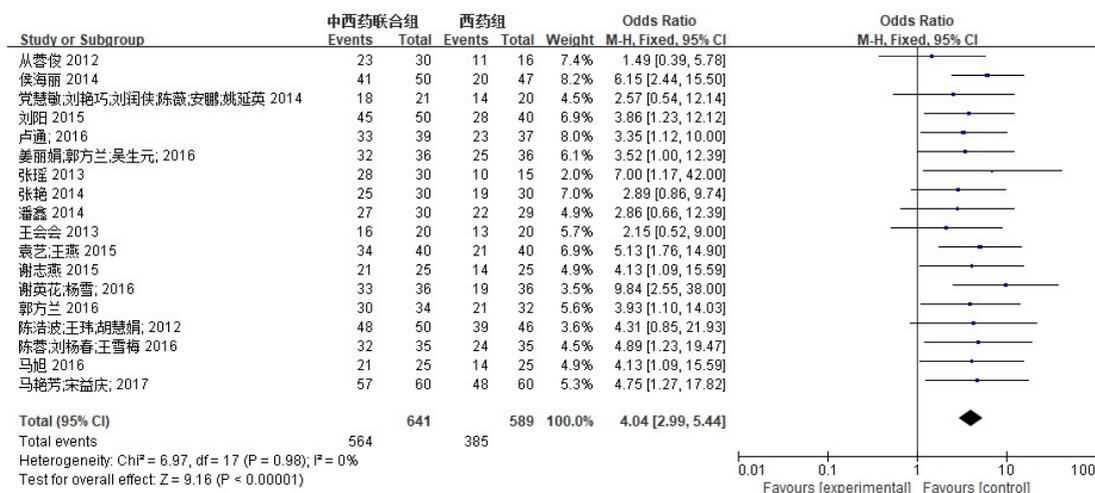


图2 中医综合疗效的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of TCM comprehensive efficacy

[OR=3.61, 95%CI(2.26, 5.76), P=0.87]; 补肾健脾组 [OR=4.33, 95%CI(2.56, 7.33), P=0.53]; 气血两虚型 [OR=2.90, 95%CI(1.62, 5.20), P=0.82]; 血瘀型 [OR=3.36, 95%CI(1.83, 6.14), P=0.97]; 表明针对不同中医证型, 中西药结合使用所取得的疗效依然要优于单独使用西药, 结果具有统计学意义。见图3。

**2.3.3 中医证候疗效** 此项研究共纳入文献9篇<sup>[8, 12-14, 25, 28, 31, 39-40]</sup>, 共619名患者, 其中3篇<sup>[8, 13-14]</sup>报道明确随机分组方法, 1篇<sup>[13]</sup>结局指标完整, 8篇文献<sup>[8, 12-14, 25, 28, 31, 39]</sup>选择性报道偏移为低风险, 1篇<sup>[40]</sup>不明确; 2篇文献<sup>[25, 40]</sup>其他偏移不明确, 其余7篇文献<sup>[8, 12-14, 28, 31, 39]</sup>其他偏移为高风险。各纳入研究之间不存在异质性( $I^2=0\%$ ,  $P=1.00$ ), 所以采用固定效应模型进行分析, 结果显示[OR=4.54, 95%CI(2.95, 6.99),  $P=1.00$ ]。研究结果表明联合使用中药和西药能够明显提高中医证候疗效, 即中西药联合使用

能有效改善复发性流产患者的症状, 研究结果具有统计意义, 见图4。

**2.3.4 中医症候积分** 此项研究指标纳入文献12篇<sup>[10, 12-13, 21, 25, 31-32, 39-42, 47]</sup>共759名患者, 其中3篇文献<sup>[13, 32, 41]</sup>明确报道了随机方法, 2篇<sup>[13, 41]</sup>结局指标完整; 10篇<sup>[10, 12-13, 25, 31-32, 39, 41-42, 47]</sup>选择性报道偏移为低风险, 其余2篇<sup>[21, 40]</sup>不明确; 3篇文献<sup>[25, 40, 47]</sup>其他偏移不明确, 其余9篇<sup>[10-13, 21, 31-32, 39, 41-42]</sup>其他偏移评价为高风险。各纳入研究之间存在异质性( $I^2=71\%$ ,  $P<0.0001$ ), 因此采用随机效应模型进行分析, 结果显示[MD=-3.46, 95%CI(-4.32, -2.60),  $P<0.0001$ ], 说明使用同样的积分量表, 中西药联合使用能够显著的降低症状积分, 即表明中西药联合使用和单独使用西药相比能够有效缓解流产症状, 改善孕妇的妊娠状态, 见图5。

**2.3.5 孕8周时血清β-HCG水平** 此研究纳入8篇

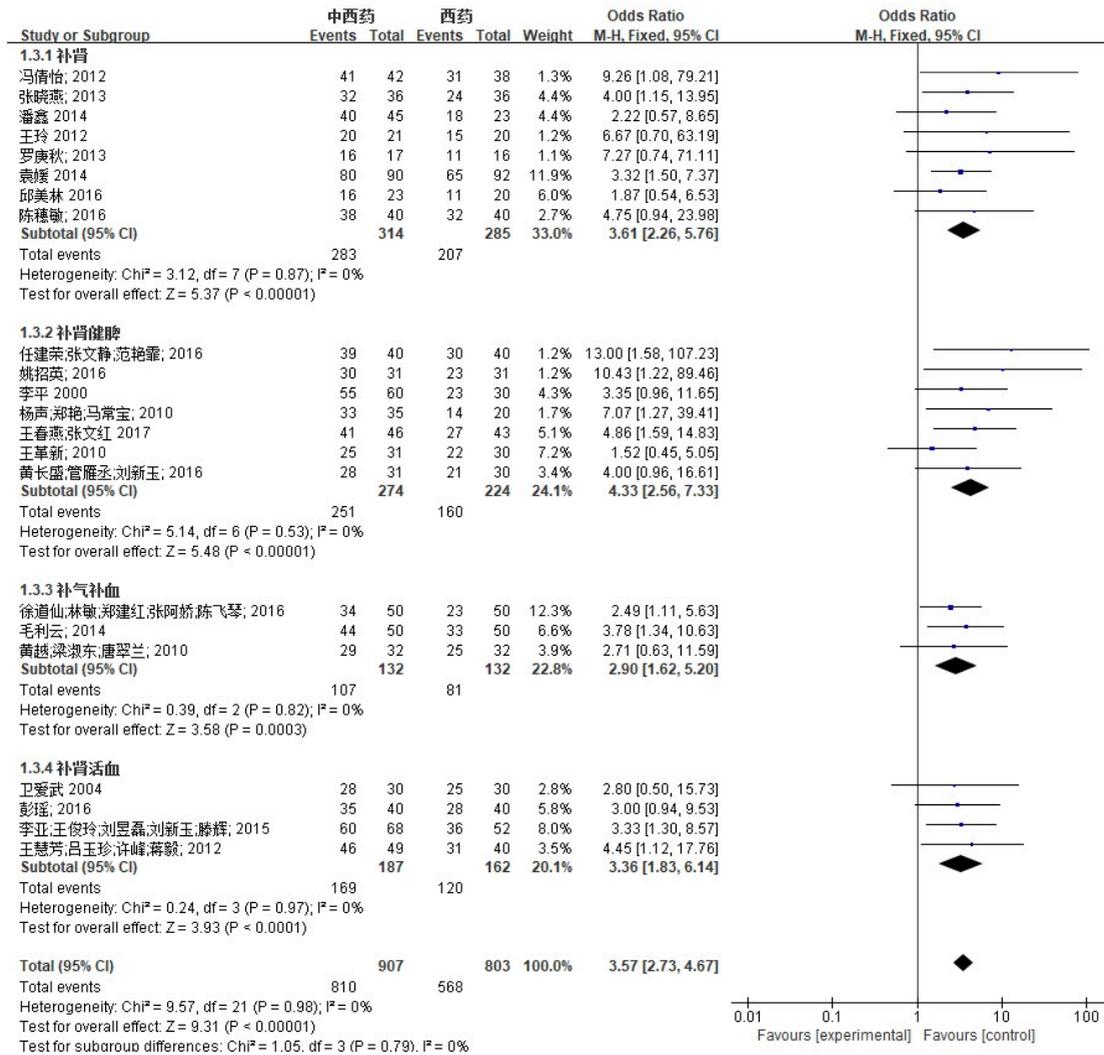


图3 中医证型有效率的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of effectiveness of TCM syndrome type



图4 中医证候疗效Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of TCM syndrome efficacy

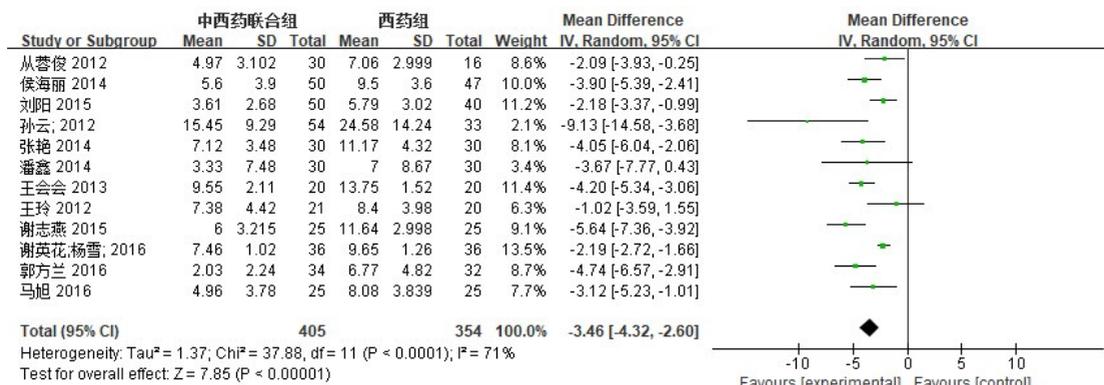


图5 中医证候积分Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of TCM symptom scores

文献<sup>[10-11, 16, 27-28, 38-40]</sup>共450名患者,其中1篇文献<sup>[11]</sup>报道了明确的随机分组方法,其余均为不明确;1篇文献<sup>[27]</sup>结局指标完整性不明确;7篇文献<sup>[10-11, 16, 27-28, 38-39]</sup>选择性报道偏移为低风险,1篇<sup>[40]</sup>不明确;其他偏移评价1篇<sup>[40]</sup>不明确,7篇<sup>[10-11, 16, 27-28, 38-39]</sup>为高风险。各纳入研究之间存在异质性( $P=93%, P<0.00001$ ),因此采用随机效应模型进行分析,结果显示[SMD=-0.65, 95%CI(-0.10, 1.40),  $P<0.00001$ ];表明中西药联合组和西药组孕八周血清β-HCG水平无显著性差异,即中西药联合使用不能显著提高孕8周时的血清β-HCG水平,见图6。

2.3.6 孕10周时血清β-HCG水平 共纳入5篇文

献<sup>[8, 27-28, 39-40]</sup>共计317名患者,其中1篇文献<sup>[8]</sup>报道了明确的随机分组方法;1篇文献<sup>[27]</sup>结局指标完整性不明确,余下4篇<sup>[8, 28, 39-40]</sup>为高风险;4篇文献<sup>[8, 27-28, 39]</sup>选择性报告偏移为低风险,1篇<sup>[40]</sup>不明确;其他偏移中4篇<sup>[8, 27-28, 39]</sup>为高风险,1篇<sup>[40]</sup>不明确。各纳入研究之间存在异质性( $P=93%, P<0.00001$ ),因此采用随机效应模型进行分析;结果显示[SMD=0.10, 95%CI(-0.78, 0.98),  $P<0.00001$ ],表明两组孕10周时的血清β-HCG水平无显著性差异,见图7。说明中西药联合使用不能增加血清β-HCG水平。

2.3.7 血清IL-10水平 共纳入5篇文献<sup>[16, 20, 30-31, 35]</sup> 345名患者,2篇<sup>[20, 35]</sup>报道了明确的随机化分组方

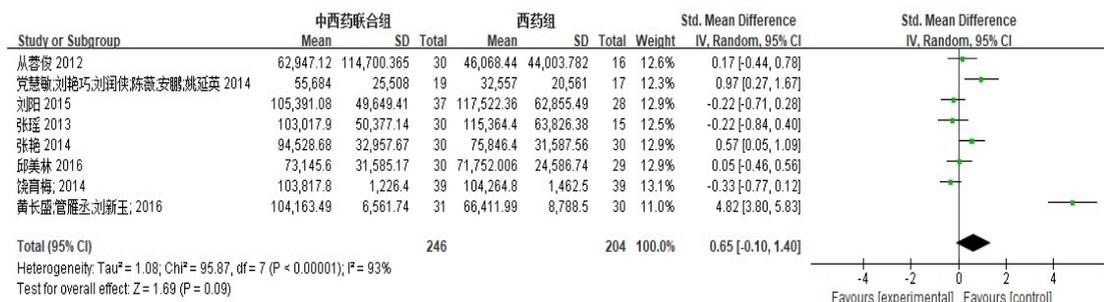


图6 孕8周血清β-HCG水平Meta-分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis of serum β-HCG levels at 8 weeks of pregnancy

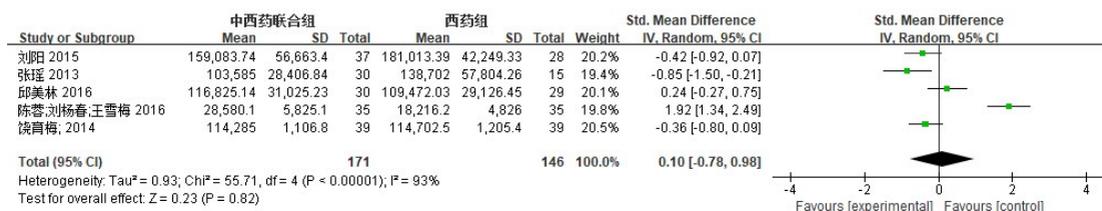


图7 孕10周血清β-HCG水平Meta-分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis of serum β-HCG levels at 10 weeks of gestation

法;全部5篇<sup>[16,20,30-31,35]</sup>选择性报道偏移为低风险;其余偏移评价均为高风险。各研究之间存在异质性( $I^2=95\%$ ,  $P<0.00001$ ),因此采用随机效应模型进行分析;结果显示[SMD=0.14, 95%CI(-0.87, 1.15),  $P<0.00001$ ],说明中西药联合使用对血清IL-10水平无明显影响,见图8。

**2.3.8 不良反应** 纳入的43篇文献中,14篇文献<sup>[11-12,15,19-20,23,25-26,32,35-36,38-40]</sup>提及不良反应,8篇文献<sup>[11,19,25,32,35-36,38,40]</sup>报道治疗期间未见明显药物不良反应,5篇文献<sup>[12,15,20,23,39]</sup>报道患者出现恶心呕吐等症状,1篇文献<sup>[23]</sup>报道出现乳房肿胀等反应,1篇<sup>[26]</sup>报道消化道症状,14篇文献均未报道过敏反应。

**2.4 发表偏倚检测**

以中医综合疗效、中医证型有效率为指标绘制倒漏斗图,结果显示纳入研究基本对称分布于无效线两侧,因此认为此研究纳入的文献间不存在异质性,偏倚性较小,见图9、10。

**3 讨论**

随着环境、生活方式等的改变,复发性流产的发病率也在逐年增加。已知的复发性流产病因包括:遗传因素、内分泌因素、解剖结构异常、凝血功能障碍、自身免疫功能异常等<sup>[50]</sup>,西药主要通过改善内分泌、凝血功能以及免疫功能进行治疗;而中医理论中滑胎主要是由肾虚、脾肾两虚、气血两虚、血瘀等原因造成<sup>[2]</sup>。中药治疗主要通过补肾补脾、补血活血调节母体功能以达到治疗目的。常用的中药主要包括菟丝子、桑寄生、杜仲、党参、续断、黄芪、熟地、白芍、当归、炙甘草、白术等。

本系统评价对比了中西药联合使用和单独使用西药两种方式治疗复发性流产患者再次妊娠时的有效率、中医证候积分、血清β-HCG水平、血清IL因子水平等。通过对中西药联合使用和单独使用西药的有效率进行分析,发现中西药联合组的有效率明显高于西药组,说明中西药联合使用能明显减少复发性流产患者再次妊娠时流产的发生。针对不同中医证型的复发性流产,联合中药治疗都能够取得更好的疗效,其中,脾肾两虚型中药的OR值较小,3项研究无统计学意义;血瘀型中药OR值的可信区间范围最大,2项研究无统计学意义,可能影响亚组分的结果。中医证候积分因纳入文献均参照同一标准进行评估,因此采用MD值进行分析,研究结果MD值的置信区间在无效线左侧,说明研究结果有意义,即西药联合使用不仅在提高治疗有效率方面要优于单独使用西药,也能够显著改善流产症状,提高患者的生活质量。

孕激素在妊娠过程中具有重要作用,不仅能够促进受精卵形成,还能够与孕酮受体结合维持妊娠<sup>[51]</sup>。本研究中,针对血HCG以及血清IL因子的研究因纳入文献中指标检测方法具有差异,采用SMD值进行分析;结果显示,孕8周和10周的SMD值均跨过无效线,并且,孕10周SMD值的可信区间范围较宽,也就是说,中西药联合使用和单独使用西药对于孕8周和10周血清β-HCG水平并没有显著的差异;可能是由于西药治疗通常采用直接补充孕激素的方式防止流产再次发生,因此在提高激素水平方面疗效更佳显著。同样,在对血清IL-10的

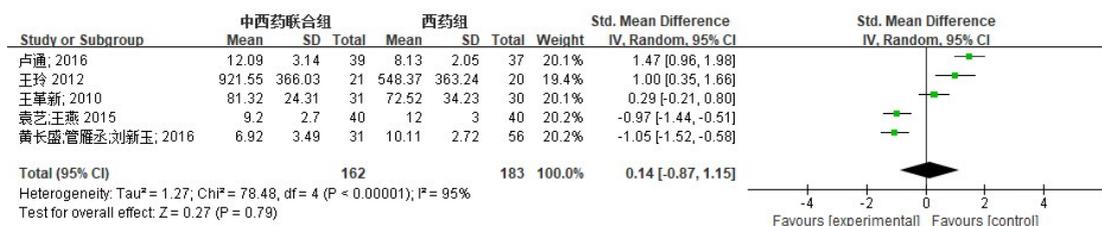


图8 血清IL-10水平Meta-分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis of serum IL-10 levels

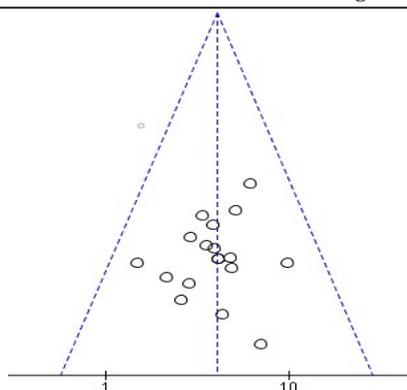


图9 中医综合疗效的漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of TCM comprehensive efficacy

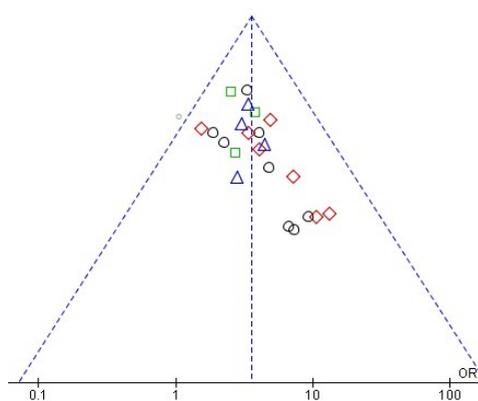


图10 中医证型有效率的漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of effectiveness of TCM syndrome type

分析中,SMD值可信区间横跨无效线两侧,即血清IL-10因子水平分析结果同样没有统计学意义,西药联合使用相对于单独使用西药患者并没有明显改善;但是纳入研究之间差异性较大,在今后的研究中还需要更多的临床研究进一步分析。

根据纳入文献不良反应分析,不论中西药联合使用或是单独使用西药,均未发现严重的不良反应;但是,总体来说关于不良反应的报道较少,还需要更多的临床数据支持。

在文献质量评价方面,整体文献质量较差;各中药剂量不明确,缺少药物剂量,疗程差异性较大,缺乏随机对照实验以及大病例研究;在盲法和分配方案隐藏项均评价为高风险,并且在结果数据的完整性方面多数研究评价为高风险;一方面由于中药和西药在剂型、味道方面差异性较大,难以实施;另一方面关于中药临床随机对照试验的标准还缺乏明确的规定;还需要更多高质量的临床研究进一步分析。

Meta-分析结果对于临床治疗具有指导作用,提示在治疗复发性流产患者时可以通过联合使用中

西药治疗来缓解复发性流产患者再次妊娠时的流产症状,避免流产的再次发生。但是在分析研究中还存在一定的问题,例如纳入的文献数量偏少、质量差,研究方法是否准确适合,研究过程中是否存在一定的研究偏移,研究结果缺乏再次验证以及纳入文献中指标的检测方法不统一等原因都对研究的质量都有影响,在今后的研究中依然需要更多高质量的临床研究进行深入分析。

#### 参考文献

- [1] Daya S, Stephenson M D. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples [J]. *Fertil Steril*, 1996, 66(1): 24-29.
- [2] 于倩. 复发性流产中医证型与中医体质的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [3] Li L, Dou L, Leung P C, et al. Chinese herbal medicines for unexplained recurrent miscarriage [J]. *Cochr Data System Rev*, 2016(1): Cd010568.
- [4] Yang G Y, Luo H, Liao X, et al. Chinese herbal medicine for the treatment of recurrent miscarriage: a systematic review of randomized clinical trials [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2013, 13(1): 320.
- [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [6] Shuster J J. Review: Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, Version 5.1.0, published 3 / 2011. Julian P. T. Higgins and Sally Green, Editors [J]. *Res Synth Meth*, 2011, 2(2): 126-130.
- [7] 陈浩波, 王玮, 胡慧娟. 中西医结合治疗反复自然流产50例临床观察[J]. *江苏中医药*, 2012, 44(6): 37-38.
- [8] 陈蓉, 刘杨春, 王雪梅. 清热固胎汤联合黄体酮治疗复发性流产(血热证)的临床研究[J]. *中医药导报*, 2016(16): 83-86.
- [9] 陈穗敏. 中西医结合治疗肾虚型习惯性流产临床疗效观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2016, 26(20): 49-50.
- [10] 从蓉俊. 补肾养肝法联合黄体酮治疗不明原因复发性自然流产的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [11] 党慧敏, 刘艳巧, 刘润侠, 等. 补肾活血方联合地屈孕酮片对复发性自然流产患者血管内皮生长因子及其可溶性受体-1的影响[J]. *中医杂志*, 2014, 55(20): 1739-1744.
- [12] 郭方兰. 温阳健脾方治疗脾肾阳虚型复发性流产的临床研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
- [13] 侯海丽. 加味丹寿汤合地屈孕酮片对原因不明复发性流产患者的疗效观察[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2014.
- [14] 黄红梅, 李群, 彭瑶, 等. 中西医结合治疗反复性流产48例临床观察[J]. *中医药导报*, 2014(3): 55-57.

- [15] 黄越, 梁淑东, 唐翠兰. 安胎汤联合西药治疗复发性流产效果观察 [J]. 现代医药卫生, 2010, 26(2): 172-173.
- [16] 黄长盛, 管雁丞, 刘新玉. 中西医结合治疗脾肾两虚复发性自然流产31例 [J]. 江西中医药, 2016(4): 50-52.
- [17] 姜丽娟, 郭方兰, 吴生元. 吴氏扶阳学术思想治疗脾肾阳虚型滑胎36例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(24): 64-67.
- [18] 李平. 中西医结合治疗习惯性流产60例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2000(1): 20-21.
- [19] 李亚, 王俊玲, 刘昱磊, 等. 活血化瘀法治疗血栓前状态所致复发性流产的临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(6): 1000-1004.
- [20] 卢通. 寿胎丸联合地屈孕酮治疗复发性流产疗效观察及对相关炎症因子的影响 [J]. 新中医, 2016(8): 182-184.
- [21] 马旭. 寿胎丸合当归芍药散加减治疗早期复发性流产血栓前状态的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [22] 马艳芳, 宋益庆. 益气固肾汤化裁联合西药对复发性自然流产患者免疫功能及妊娠结局的影响 [J]. 四川中医, 2017(4): 114-116.
- [23] 毛利云. 中西医结合治疗不明原因复发性流产临床研究 [J]. 四川中医, 2014(11): 90-91.
- [24] 潘彩萍. 中西医结合治疗习惯性流产45例 [J]. 广西中医药, 2003, 26(2): 20-21.
- [25] 潘鑫. 安子合剂治疗肾虚型复发性流产的临床疗效及对白细胞介素-6的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [26] 彭瑶. 补肾活血法治疗D2聚体升高型复发性流产的临床研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(6): 25-27.
- [27] 邱美林. PCOS合并复发性流产的中西医结合临床研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2016.
- [28] 饶育梅. 补肾安胎方联合黄体酮治疗复发性流产39例 [J]. 中国药业, 2014, 23(22): 112-114.
- [29] 王春燕, 张文红. 中西医结合治疗黄体功能不全引起的复发性早期流产的临床研究 [J]. 特别健康, 2017(15): 245.
- [30] 王革新, 魏伟周, 黄丙坤. 中西医结合治疗原因不明复发性流产患者Th1/Th2细胞因子水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2010(8): 1701-1702.
- [31] 王玲. 助孕宁1号方治疗Th1/Th2失衡的肾虚型不明原因复发性流产的应用研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [32] 谢英花, 杨雪. 寿胎丸合四物汤加地屈孕酮片治疗复发性流产临床疗效观察 [J]. 新中医, 2016(6): 156-158.
- [33] 杨声, 郑艳, 马常宝. 中西医结合治疗脾肾两虚型滑胎35例 [J]. 康复学报, 2010, 20(2): 48-49.
- [34] 姚招英. 中西医结合治疗习惯性流产的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(6): 64-65.
- [35] 袁艺, 王燕. 寿胎丸联合地屈孕酮治疗复发性流产的疗效及对血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10的影响 [J]. 中医药导报, 2015(23): 69-70, 73.
- [36] 袁媛. 补肾调冲法治疗早期不明原因反复自然流产的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [37] 张晓燕. 中西医结合治疗习惯性流产36例 [J]. 河南中医, 2013, 33(5): 740-741.
- [38] 张艳. 补肾疏肝安胎饮联合黄体酮治疗肾虚肝郁型习惯性流产的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [39] 张瑶. 中西医结合治疗复发性流产的临床观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [40] 刘阳. 补肾健脾法结合黄体酮治疗早期复发性自然流产的临床观察 [D]. 桂林: 广西中医药大学, 2015.
- [41] 孙云. 调冲汤孕前治疗对复发性流产患者生殖能力的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 43(6): 33-35.
- [42] 王会会. 中西医结合疗法治疗肾虚血瘀型复发性流产抗心磷脂抗体阳性的临床疗效观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [43] 徐道仙, 林敏, 郑建红, 等. 吴茱萸汤联合西药治疗反复自然流产50例临床观察 [J]. 新中医, 2016(2): 141-143.
- [44] 卫爱武, 李颖. 中西医结合治疗抗磷脂抗体致反复性流产30例 [J]. 四川中医, 2004, 22(9): 57-59.
- [45] 冯倩怡. 中西医结合治疗肾虚型习惯性流产80例的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(24): 1938-1939.
- [46] 任建荣, 张文静, 范艳霏. 自拟复黄保胎方对黄体功能不全型复发性流产患者内分泌功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(14): 1548-1551.
- [47] 谢志燕. 补肾活血法治疗复发性流产血栓前状态的临床观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [48] 罗庚秋. 中西医结合治疗习惯性流产的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(3): 78-79.
- [49] 王慧芳, 吕玉珍, 许峰, 等. 主动免疫联合中西药治疗不明原因复发性流产49例 [J]. 中医研究, 2012, 25(7): 36-38.
- [50] Sugiura-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity [J]. Best Practice Res Clin Obst Gynaecol, 2015, 29(4): 489-497.
- [51] Sitruk-Ware R. Non-clinical studies of progesterone [J]. Climacteric, 2018: 1-6.