

溴隐亭不同给药方式治疗高泌乳素血症的Meta-分析

沈秋娴¹, 林小杨², 卢如玲^{2*}, 刘冠彤¹, 张璐璐¹, 梁元君¹

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

摘要: 目的 系统评价溴隐亭不同给药方式治疗高泌乳素血症的疗效与安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Embase、The Cochrane Library、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 (WangFang) 和维普中文科技期刊数据库 (VIP) 等数据库关于溴隐亭不同给药方式治疗高泌乳素血症的随机对照试验 (RCT), 检索时限均由建库至 2018 年 10 月 31 日。观察指标为血清泌乳素 (PRL) 水平、月经情况、妊娠率、溢乳情况、胃肠道不良反应 (ADR)、循环系统及神经系统 ADR。对符合要求的文献进行数据提取及方法学质量评价, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta-分析。结果 共纳入 23 项 RCTs, 计 1 964 例患者。Meta-分析结果显示: 溴隐亭阴道给药组与口服给药组相比, 阴道给药组降低血清 PRL [MD=-2.11, 95%CI (-3.85, -0.37), P=0.02]、改善月经率 [RD=0.08, 95%CI (0.03, 0.14), P=0.002]、溢乳消失率 [RD=0.06, 95%CI (0.01, 0.10), P=0.02] 效果更好, 胃肠道 ADR 发生率更低 [OR=0.18, 95%CI (0.12, 0.26), P<0.000 01]、循环系统及神经系统 ADR 发生率更低 [OR=0.29, 95%CI (0.17, 0.49), P<0.000 01], 这些指标均优于口服给药组。但用药后妊娠率方面两组差异无统计学意义。溴隐亭经直肠给药与口服给药比较, 疗效无明显差异, 但在 ADR 发生率方面 [OR=0.10, 95%CI (0.05, 0.19), P<0.000 01], 直肠给药低于口服给药, 差异有统计学意义。结论 现有证据显示溴隐亭阴道给药较口服给药效果显著, 安全性更高; 在不宜使用阴道给药的情况下, 溴隐亭直肠给药较口服给药安全性更高, 两种给药方式均值得临床推广。

关键词: 溴隐亭; 口服给药; 阴道给药; 直肠给药; Meta-分析

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 06-1235-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.035

Meta-analysis of bromocriptine in treatment of hyperprolactinemia by different administration methods

SHEN Qiuxian¹, LIN Xiaoyang², LU Ruling², LIU Guantong¹, ZHANG Lulu¹, LIANG Yuanjun¹

1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of different administration methods of bromocriptine in the treatment of patients with hyperprolactinemia. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) about bromocriptine tablets by vaginal administration or rectal administration (trial group) vs bromocriptine by oral administration (control group) in the treatment of patients with hyperprolactinemia were retrieved from PudMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, CBM, WanFang Database, and VIP Database. After data extraction, quality evaluation of included studies with Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis of serum level of prolactin levels, the rate of menstruation improvement, the rate of pregnancy recovery, the rate of galactorrhea disappearance, the incidence of adverse drug reaction (ADR) in digestive tract and the incidence of ADR in circulatory system and nervous system was conducted by RevMan 5.2 statistical software. **Results** A total of 23 RCTs were included, involving 1 964 patients. The results of Meta-analysis showed that the decreasing serum level of prolactin levels [MD=22.11, 95%CI(-3.85, -0.37), P=0.02], the rate of menstruation improvement [RD=0.08, 95%CI(0.03, 0.14), P=0.002], the rate of galactorrhea disappearance [RD=0.06, 95%CI(0.01, 0.10), P=0.02], the incidence of ADR in digestive tract [OR=0.18, 95%CI(0.12, 0.26), P<

收稿日期: 2018-11-23

第一作者: 沈秋娴(1993—),女,硕士在读,研究方向为中西医结合治疗妇科、生殖内分泌疾病。E-mail: 1048689134@qq.com

*通信作者: 卢如玲(1974—),女,硕士,副主任中医师,研究方向为中西医结合妇科、生殖内分泌疾病。E-mail: 1979725296@qq.com

0.000 01] and the incidence of ADR in circulatory system and nervous system [OR=0.29, 95%CI(0.17, 0.49), $P<0.000 01$] in vaginal administration group were better than those in control group, with statistical significance. But there was no statistical significance in pregnancy rate between vaginal administration group and control group. Moreover, there was also no statistical significance in efficacy between rectal administration group and control group. But the incidences of ADR [OR=0.10, 95%CI(0.05, 0.19), $P<0.000 01$] in rectal administration group were lower than control group. **Conclusion** Compared with oral administration, bromocriptine by vaginal administration and rectal administration were with better safety, they deserve to be clinically promoted.

Key words: bromocriptine; oral administration; vaginal administration; ectal administration; Meta-analysis

高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)是由下丘脑-垂体-性腺轴功能障碍引起的内分泌疾病,血清中过量的催乳素(prolactin, PRL)是主要的检验学特征,患病率为0.4%,多发生于育龄女性,在生殖功能失调患者中可高达9%~17%^[1]。PRL可促进乳腺腺泡、腺管的发育和乳汁分泌,但过量的PRL会抑制下丘脑,减少垂体促性腺激素,影响卵泡发育和雌激素分泌,引起无排卵或闭经^[2]。故HPRL患者中女性常表现为月经过少、甚或闭经、溢乳、不孕、性功能障碍以及远期并发症骨量减少或骨质疏松等^[3-4]。

目前临床上HPRL的治疗主要是使用药物治疗,溴隐亭应用最为广泛。溴隐亭是一种半合成的麦角胺碱衍生物,可与多巴胺受体结合,诱发类多巴胺效应,抑制PRL的合成释放;还能增加垂体促卵泡生成素和黄体生成素的分泌,并逐渐恢复女患者的月经和排卵^[5]。溴隐亭口服给药方式可以取得较为显著的疗效,但其经胃肠道消化吸收、肝脏代谢,容易引起药物不良反应(ADR),如恶心呕吐、腹痛、便秘、头晕、头痛、体位性低血压等^[6],严重的ADR往往是患者中断治疗的主要原因。因此,近年来发表了很多关于溴隐亭不同途径给药方式的临床研究论文。为了选择合适的给药方式,更好地发挥溴隐亭的临床疗效、减少ADR发生,本研究使用Meta-分析的方法,系统评价溴隐亭不同给药方式治疗HPRL患者疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究旨在包括国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 血清泌乳素(PRL)水平 >25 ng/mL(1.12 nmol/L),同时伴有溢乳、月经失调或闭经、不孕等临床症状,确诊为HPRL的育龄妇女。

1.1.3 干预措施 试验组患者接受溴隐亭阴道给药或直肠给药治疗,剂量为1.25~5 mg/次;对照组患者接受溴隐亭口服治疗,剂量为1.25~7.5 mg/次。

疗程均为1~12个月。

1.1.4 结局指标 疗效指标:血清PRL水平、月经情况、妊娠率和溢乳消失率。安全性指标:消化系统ADR发生率、循环系统和神经系统ADR发生率。

1.1.5 排除标准 (1)无对照的研究;(2)同一作者的研究选用最新的研究;(3)重复发表的文献;(4)动物研究、综述、病例报告及经验分享;(5)非RCT;(6)数据不完整的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、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(Wangfang)和维普中文科技期刊数据库(VIP)等中英文数据库,检索时限为各数据库建库至2018年10月31日。中文检索词“高催乳素血症”“高泌乳素血症”“闭经溢乳综合征”“溴隐亭”“溴隐停”“阴道给药”“直肠给药”“外用”;英文检索词:“hyperprolactinemia”“bromocriptine”“administration”“vaginal administration”“rectal administration”。均采用主题词加扩展的检索方式。

1.3 文献质量评价与资料提取

由两位研究人员根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取数据并进行交叉检验,如果遇到分歧,则通过与第3位研究者协商讨论解决。按照Cochrane系统评价员手册5.1.0版本^[7]评估纳入研究的质量,包括以下6个方面:(1)具体随机分配方法;(2)分配方法是否隐藏;(3)是否采用盲法;(4)结果数据的完整性;(5)是否选择性报告研究结果;(6)其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行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。如果各项研究结果之间没有异质性($P>0.1$, $I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta-分析。连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量;二分类变量采用率

差(RD)、比值比(OR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(95%CI)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据相应的检索词搜索,初步检出167篇文献,排除各数据库重复文献后,余下101篇;阅读标题和摘要,排除明显不符合纳入条件的文献,留下47篇;再根据纳入与排除标准进一步阅读全文后,最终纳入23篇(项)研究^[8-30],总计1964例患者,其中试验组977例,对照组987例。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 文献质量评价

在纳入的23项研究中,有22项为中文文献,1项^[8]为英文文献。23项研究中有2项研究^[18,29]明确

表示使用随机数字表法进行分组,有3项研究^[9,20,30]表示根据就诊顺序单双号进行分组,其余18项研究^[8,10-17,19,21-28]均只有随机字样,具体方法不明;23项研究均未记录隐藏和盲法的分配方案;使用Cochrane系统手册推荐的RCT的偏倚风险^[7]来评估纳入文献的质量,评价结果见图1、2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 血清PRL情况 19项研究报道了血清PRL水平(ng/mL),其中17项研究^[8,10-15,17-20,22-24,26-28]是溴隐亭阴道给药与口服给药的疗效比较(计1560位患者),另外2项研究^[29,30]是溴隐亭直肠给药与口服给药的疗效比较(计161位患者)。阴道给药与口服给药相比的各项研究间有统计学异质性($P < 0.00001$, $I^2 > 98%$),采用随机效应模型合并效应量分析。结果显示两组患者血清PRL水平比较,差异有统计学

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Characteristics of included literatures

纳入研究	n/例 T/C)	给药方式		疗程/月	结局指标	不良反应	Jada评分
		T	C				
Darwish, 2007 ^[8]	22/27	直肠给药	口服给药	1	①	⑤	2
孙燕红, 2009 ^[9]	18/18	阴道给药	口服给药	3~6	②③④	⑤	2
石磊, 2015 ^[10]	52/52	阴道给药	口服给药	3	①②④	—	2
焦岩, 2011 ^[11]	39/39	阴道给药	口服给药	6	①②③④	⑤⑥	1
黎少琴, 2008 ^[12]	23/26	阴道给药	口服给药	45 d	①③	⑤	2
虞闽, 2018 ^[13]	28/28	阴道给药	口服给药	12周	①②④	⑤⑥	2
高海杰, 2016 ^[14]	42/42	阴道给药	口服给药	1	①②④	—	1
朱春燕, 2015 ^[15]	63/65	阴道给药	口服给药	3	①②④	—	2
陈红九, 2003 ^[16]	40/43	阴道给药	口服给药	3~6	②③④	⑤⑥	2
徐晓红, 2018 ^[17]	47/40	阴道给药	口服给药	3	①②③④	—	1
李雨, 2014 ^[18]	42/42	阴道给药	口服给药	2	①②③④	⑤⑥	2
田蕾, 2018 ^[19]	39/39	阴道给药	口服给药	3	①②④	—	1
林静, 2016 ^[20]	45/45	阴道给药	口服给药	90 d	①②④	⑤⑥	2
莫琳玲, 2015 ^[21]	15/15	阴道给药	口服给药	12	③④	—	2
李咏梅, 2017 ^[22]	57/57	阴道给药	口服给药	27周	①③	—	2
朱修香, 2015 ^[23]	45/45	阴道给药	口服给药	6	①③	—	2
李文霞, 2013 ^[24]	49/49	阴道给药	口服给药	45 d	①	—	2
张放, 2016 ^[25]	18/18	阴道给药	口服给药	6	③	—	
胡兴, 2000 ^[26]	24/22	阴道给药	口服给药	1	①②③④	⑤⑥	2
周爱莉, 2016 ^[27]	84/83	阴道给药	口服给药	2	①	⑤	1
Darwish, 2007 ^[8]	20/27	阴道给药	口服给药	1	①	⑤⑥	2
赵莹, 2018 ^[28]	80/80	阴道给药	口服给药	2	①	⑤⑥	2
郜水菊, 2016 ^[29]	45/45	直肠给药	口服给药	6	①②③④	⑤	2
唐英华, 2013 ^[30]	40/40	直肠给药	口服给药	3~6	①②③④	⑤	2

T-试验组;C-对照组;①-给药后血清PRL水平;②-月经改善率;③-妊娠率;④-溢乳消失率;⑤-消化系统ADR发生率;⑥-循环和神经系统ADR发生率

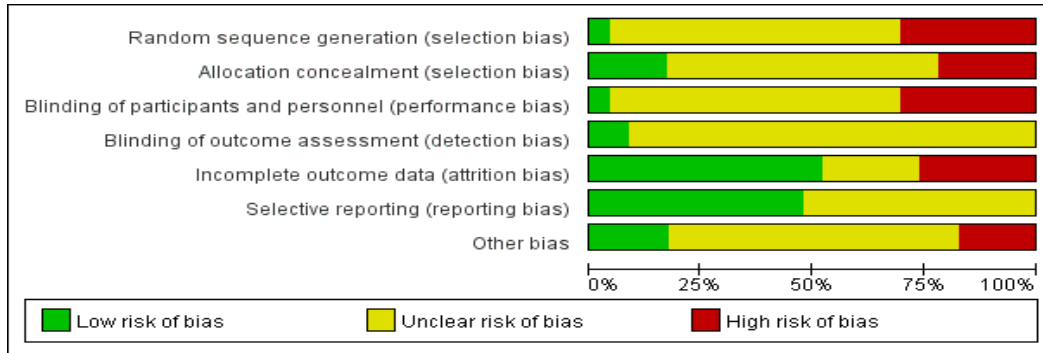


图1 纳入研究的总体偏倚风险

Fig. 1 Overall bias risk of included literatures

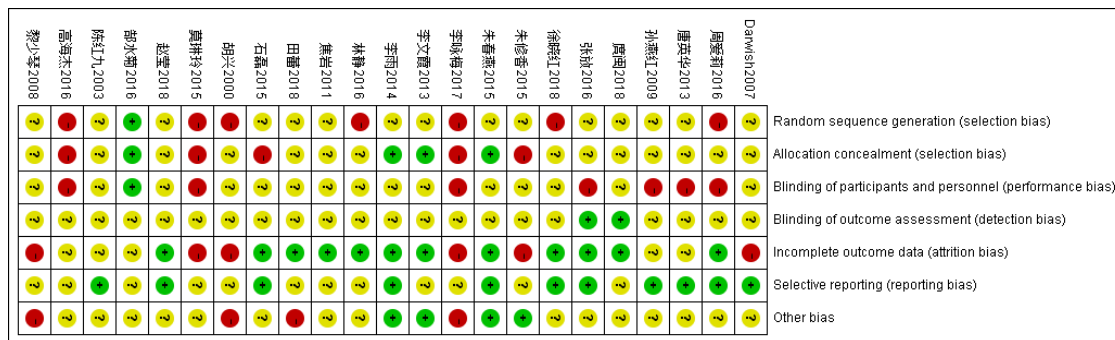


图2 纳入研究的个体风险偏倚

Fig. 2 Individual risk bias of including literatures

意义[MD=-2.11, 95%CI(-3.85, -0.37), P=0.02]。将其中各项研究按患者血清PRL水平的观测时间点进行亚组分析。结果显示阴道给药组患者在用药3个月后的血清PRL水平与对照组比较(P=0.002), 差异有统计学意义; 两组患者在用药第7天、第15天、1个月、第45天、2个月后的血清PRL水平相比, 差异均无统计学意义, 见图3。这与袁洪波等^[31]研究得出在用药1个月后阴道给药组患者的血清PRL水平与口服给药组患者相比有统计学意义的结果不同。

直肠给药组与口服给药组相对比的各项研究间无统计学异质性(P=0.93, I²=0%), 采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示两组患者血清PRL水平的差异无统计学意义[MD=0.07, 95%CI(-0.06, 0.20), P=0.27], 见图4。

2.3.2 月经改善率 14项研究报道了月经改善率, 其中12项研究^[9-11, 13-20, 26]比较了溴隐亭阴道给药与口服给药的疗效(计863位患者), 另外2项研究^[29-30]比较了溴隐亭直肠给药与口服给药的疗效(150位患者)。阴道给药与口服给药相比的各项研究间无统计学异质性(P=0.23, I²=22%), 采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示两组患者月经改善率比较, 差异有统计学意义[RD=0.08, 95%CI(0.03, 0.14), P<0.05], 见图5。

直肠给药与口服给药比较的各项研究间无统计学异质性(P=0.58, I²=0%), 采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示两组患者月经改善率比较, 差异无统计学意义[MD=0.15, 95%CI(-0.01, 0.30), P=0.06], 见图6。

2.3.3 妊娠率 13项研究报道了妊娠率, 其中11项研究^[9, 11-12, 16-18, 21-23, 25-26]是溴隐亭阴道给药与口服给药的疗效比较(计637位患者), 另外2项研究^[29-30]是溴隐亭直肠给药与口服给药的疗效比较(合计126位患者)。阴道给药与口服给药相比的各项研究间无统计学异质性(P=0.99, I²=0%), 采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示两组患者妊娠率比较, 差异无统计学意义[RD=-0.01, 95%CI(-0.06, 0.04), P=0.76], 见图7。

直肠给药与口服给药相比的各项研究间无统计学异质性(P=0.46, I²=0%), 采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示两组患者妊娠率比较, 差异无统计学意义[MD=-0.08, 95%CI(-0.24, 0.07), P=0.30], 见图8。

2.3.4 溢乳消失情况 15项研究报道了溢乳消失情况, 其中13项研究^[9-11, 13-21, 26]是溴隐亭阴道给药与口服给药的疗效比较(计776位患者), 另外2项研究^[29-30]是溴隐亭直肠给药与口服给药的疗效比

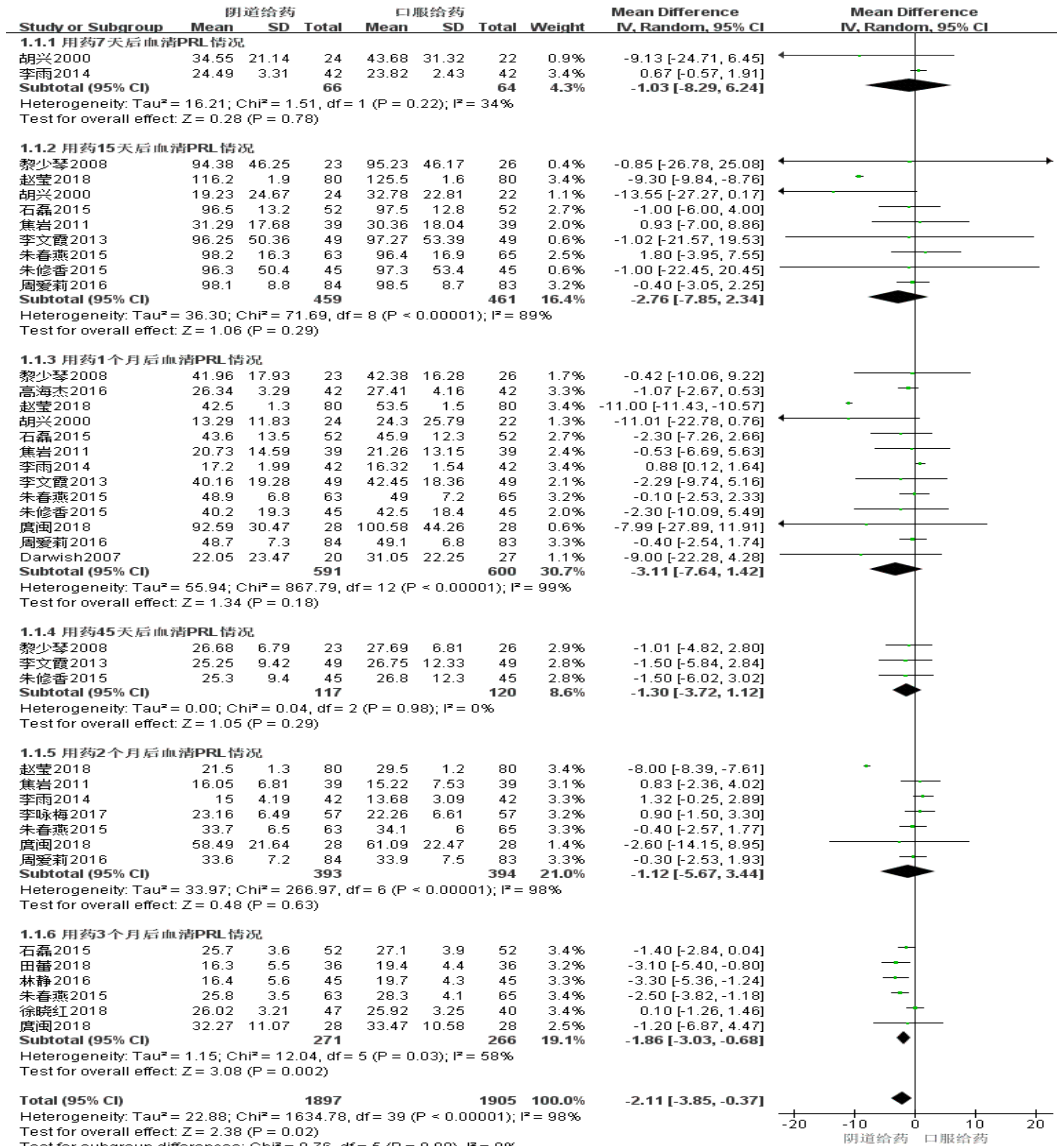


图3 阴道给药与口服给药后血清PRL的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of serum PRL after vaginal administration vs oral administration

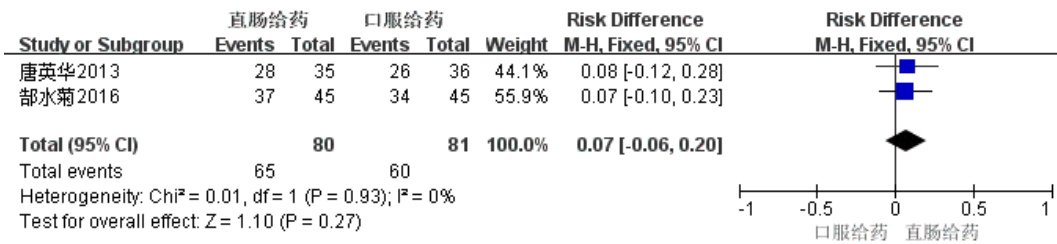


图4 直肠给药与口服给药后血清PRL的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of serum PRL after rectal administration vs oral administration

较(计170位患者)。阴道给药与口服给药相对比的各项研究间无统计学异质性($P=0.29, I^2=15%$),采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示两组患者溢乳消失情况比较,差异有统计学意义[RD=0.06, 95%CI(0.01, 0.10), $P<0.05$],见图9。

直肠给药与口服给药相比的各研究间无统计学异质性($P=0.92, I^2=0%$),采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示两组患者溢乳消失情况比较,差异无统计学意义[MD=-0.12, 95%CI(-0.25, 0.01), $P=0.08$],见图10。

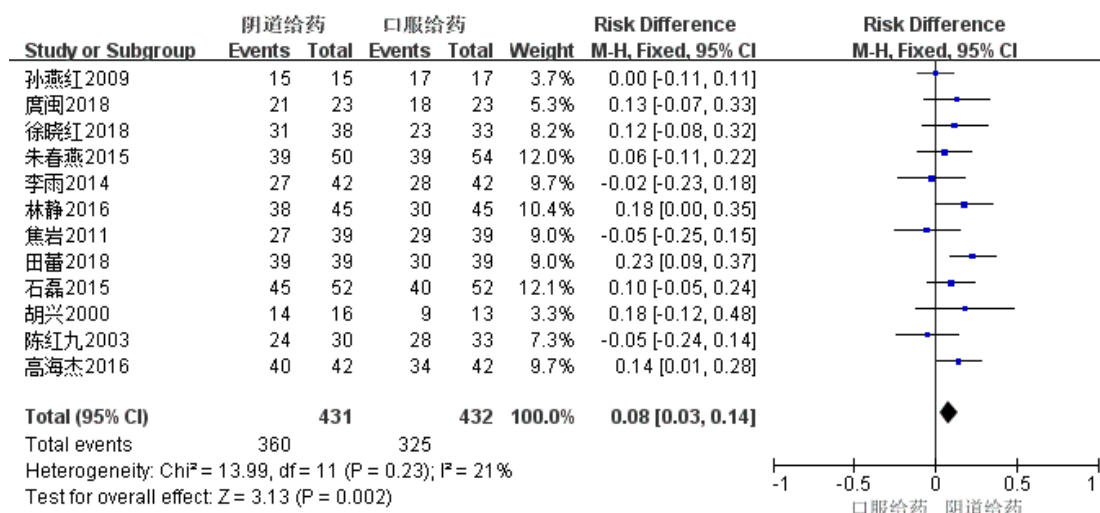


图5 阴道给药与口服给药后月经改善的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of menstruation improvement after vaginal administration vs oral administration

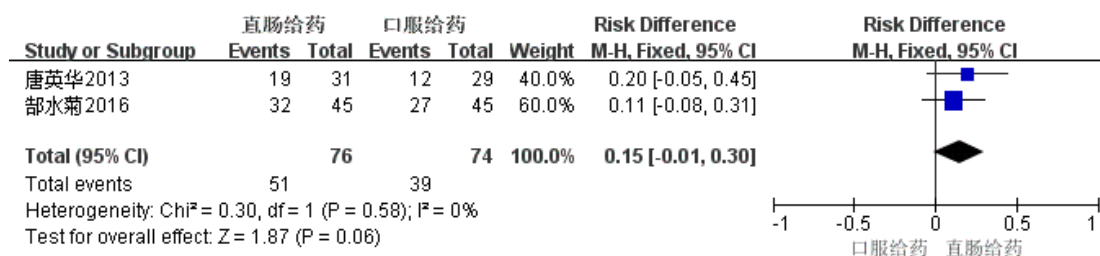


图6 直肠给药与口服给药后月经改善的Meta-分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis of menstruation improvement after rectal administration vs oral administration

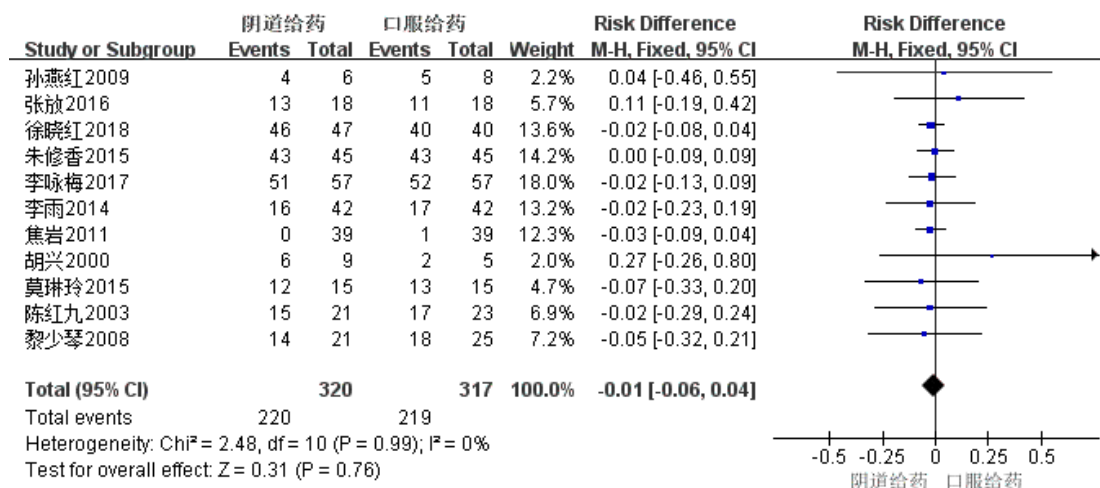


图7 阴道给药与口服给药妊娠率的Meta-分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis of pregnancy rate after vaginal administration vs oral administration

2.3.5 胃肠道 ADR 13项研究报道了胃肠道ADR, 其中11项研究^[8-9, 11-13, 16, 18, 20, 26-28]是溴隐亭阴道给药与口服给药的ADR比较(计896位患者), 另外3项研究^[8, 29-30]是溴隐亭直肠给药与口服给药的ADR(主要为恶心呕吐)比较(计219位患者)。阴道给药与口服给药的ADR各项研究间无统计学异质

性($P=0.07, I^2=42%$), 采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示试验组患者胃肠道ADR显著低于对照组, 差异有统计学意义 $[OR=0.18, 95%CI(0.12, 0.26), P<0.000 01]$, 见图11。

直肠给药与口服给药ADR(主要为恶心呕吐)的各项研究间无统计学异质性($P=0.81, I^2=0%$), 采

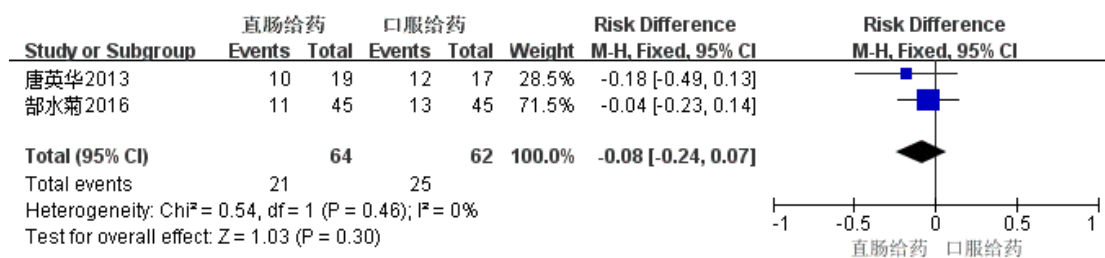


图8 直肠给药与口服给药妊娠率的Meta-分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis of pregnancy rate after rectal administration vs oral administration

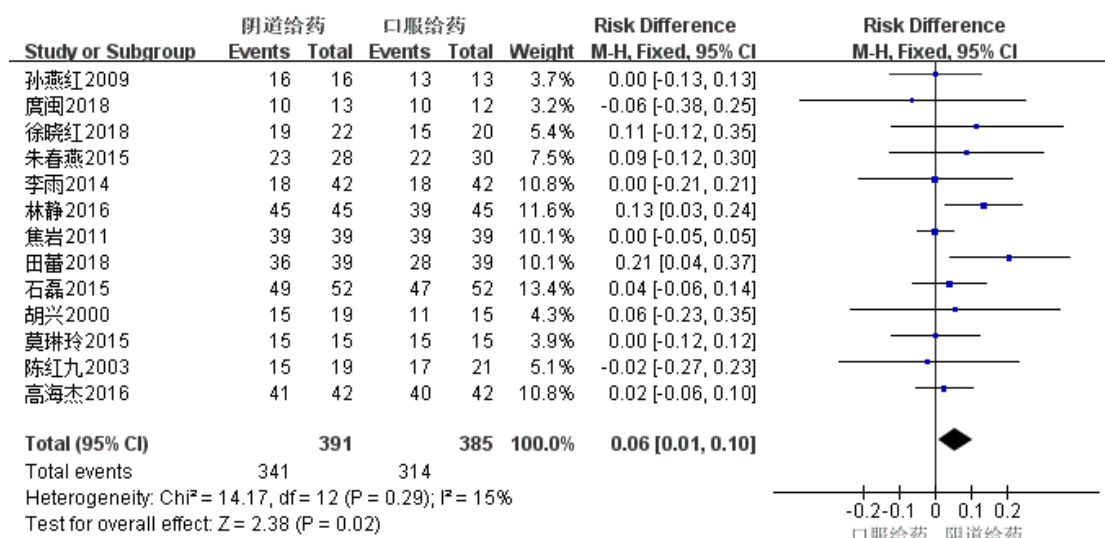


图9 阴道给药与口服给药后溢乳消失的Meta-分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis of galactorrhea disappearance after vaginal administration vs oral administration

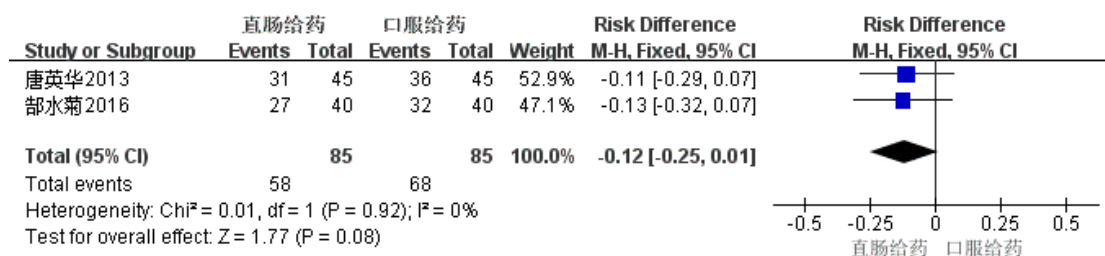


图10 直肠给药与口服给药后溢乳消失的Meta-分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis of galactorrhea disappearance after rectal administration vs oral administration

用固定效应模型合并效应量分析。结果显示试验组患者胃肠道ADR显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.10, 95%CI(0.05, 0.19), P<0.000 01], 见图12。

2.3.6 循环系统及神经系统 ADR 8项研究^[8,11,13,16,18,20,26,28]报道了阴道给药与口服给药的循环系统及神经系统ADR,各项研究间无统计学异质性(P=0.63, I²=0%),采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示试验组患者循环系统及神经系统ADR显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.29, 95%CI(0.17, 0.49), P<0.000 01], 见图13。

2.4 纳入研究发表偏倚情况

阴道给药与口服给药对比的血清PRL水平Meta-分析的Egger's检验P<0.05,说明漏斗图不对称,存在发表偏倚,见图14。而月经改善率、妊娠率、溢乳消失率、胃肠道ADR、循环系统及神经系统ADR发生率Meta-分析的Egger's检验均P>0.05,提示漏斗图对称,即无明显发表偏倚,见表2。

3 讨论

3.1 溴隐亭的给药方式

由于泌乳素的分泌容易受多种因素干预,随着社会的迅速发展、快节奏的生活习惯和各种压力的

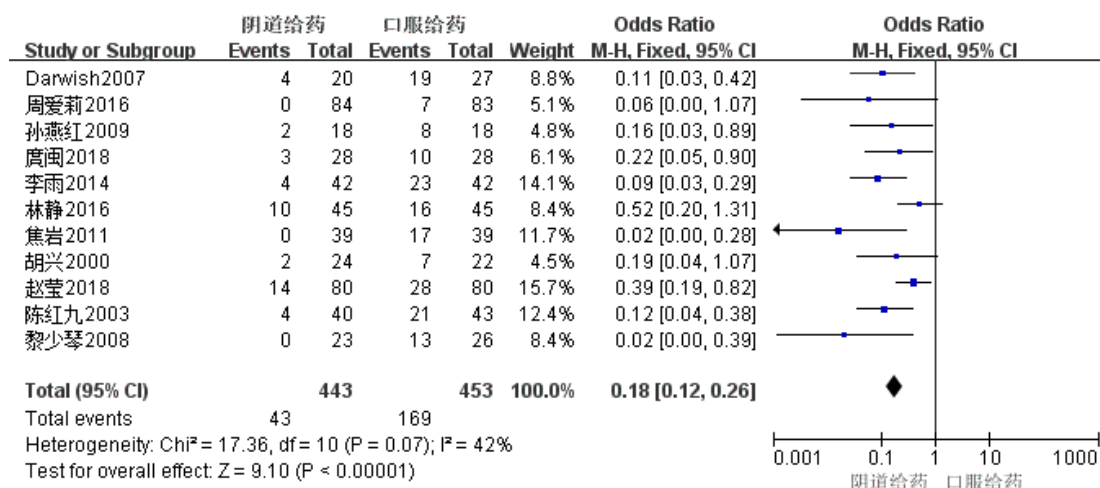


图 11 阴道给药与口服给药后胃肠道ADR的Meta-分析森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta-analysis of incidence of ADR in digestive tract after vaginal administration vs oral administration

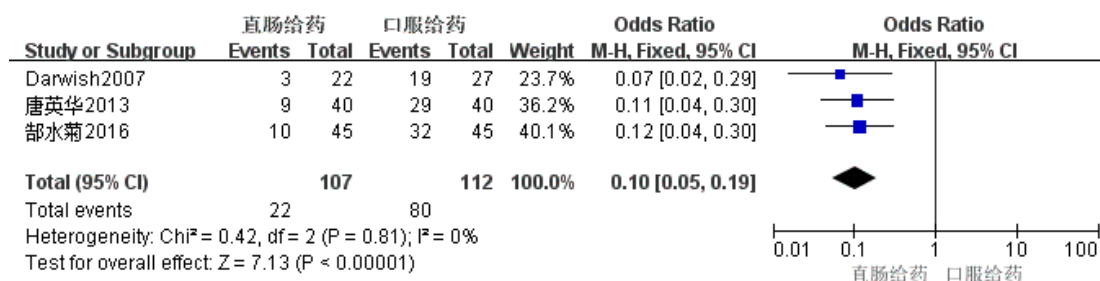


图 12 直肠给药与口服给药后胃肠道ADR的Meta-分析森林图

Fig. 12 Forest plot of Meta-analysis of incidence of ADR in digestive tract after rectal administration vs oral administration

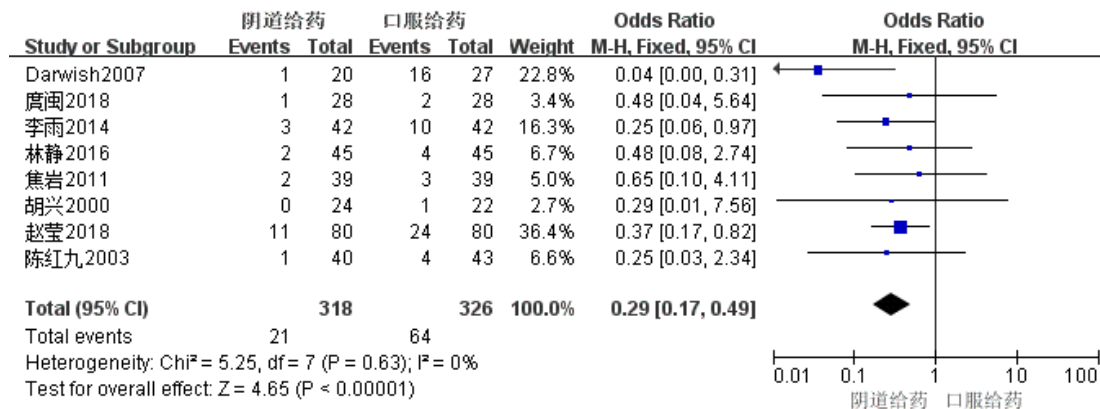


图 13 阴道给药与口服给药后循环系统及神经系统ADR的Meta-分析森林图

Fig. 13 Forest plot of Meta-analysis of incidence of ADR in circulatory system and nervous system after vaginal administration vs oral administration

影响,高泌乳素血症患者的数量面临着逐年上升的趋势,其引起月经不调甚至不孕的后果给广大育龄女士造成了极大的心理负担^[32]。目前,高泌乳素血症的药物治 疗主要有溴隐亭、诺果宁、卡角麦林、维生素 B₆、左旋多巴以及中药治疗。其中口服溴隐亭是临床上最常用的,但口服的用药方式容易引起恶心呕吐、头晕等不良反应,影响患者依从性,从而影

响治疗效果。国外学者 Vermes 等^[33]报道了溴隐亭阴道给药吸收快、血药浓度维持时间长,以口服剂量的 1/2 即可达到同样的效果。药物能够直接通过阴道黏膜吸收进入血循环而发挥治疗作用。同样道理,肛门齿状线以上的黏膜和直肠下的黏膜均有丰富的静脉丛,亦有利于药物保留及吸收,这两种给药方式均避开了胃肠的影响,避免了肝脏直接

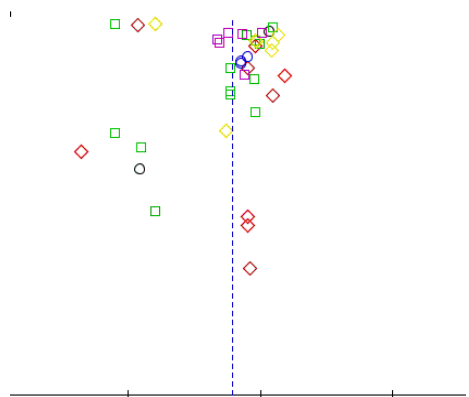


图 14 阴道给药与口服给药后血清 PRL 水平的漏斗图
Fig. 14 Funnel chart of serum PRL after vaginal administration vs oral administration

表 2 阴道给药与口服给药的 Egger's 检验结果
Table 2 Result of Egger's test of vaginal administration vs oral administration

考察指标	t 值	P 值	95%CI
血清 PRL 水平	-4.85	0.000	(-17.46, -6.86)
月经改善率	-1.21	0.259	(-24.97, 7.74)
妊娠率	0.32	0.759	(-1.91, 2.50)
溢乳消失率	-1.01	0.345	(-8.23, 3.29)
胃肠道 ADR	-2.12	0.078	(-6.77, 0.48)
循环及神经系统 ADR 发生率	-0.61	0.568	(-17.46, -6.86)

代谢^[30]。

3.2 本研究结果的现实意义

本研究基于血清 PRL 水平、月经改善率、妊娠率、溢乳消失率、消化系统 ADR 发生率、循环和神经系统 ADR 发生率等结局指标，系统评价溴隐亭不同给药方式治疗高泌乳素血症患者的疗效与安全性。结果显示在有效性方面：(1)溴隐亭阴道给药月经改善率、溢乳消失率均优于口服给药组，差异具有统计学意义；而二者的妊娠率无统计学差异；在血清 PRL 水平方面，阴道给药疗效优于口服给药，并且随着给药时间延长，阴道给药疗效有逐步优于口服给药组的趋势。(2)直肠给药与口服给药比较，在用药后血清 PRL 情况、月经改善率、妊娠率、溢乳消失率方面的优势无统计学意义。在安全性方面：(1)溴隐亭阴道给药胃肠道 ADR 发生率、循环系统及神经系统 ADR 发生率均显著低于口服给药，差异有统计学意义；(2)溴隐亭直肠给药恶心呕吐不良反应发生率亦低于口服给药，差异有统计学意义。

本研究与袁洪波等^[31]研究所得出的结果不全相同，主要表现在以下 2 个方面：(1)在降低血清

PRL 水平的作用时间上，本研究发现随着给药时间延长，阴道用药 3 个月后，降低血清 PRL 水平的作用明显优于口服给药组；(2)在月经改善率与溢乳消失率方面，阴道用药组疗效均显著优于口服用药组，且差异具有统计学意义；究其原因可能是纳入文献的时间、总研究数和样本量的不同。

综上，溴隐亭阴道给药与口服给药相比，虽在妊娠率方面无显著差异，但在降低血清 PRL 水平、月经改善率、溢乳消失率、胃肠道 ADR 发生率、循环系统及神经系统 ADR 发生率方面存在明显优势，疗效明显，安全性更高。因此溴隐亭阴道给药是 1 个值得临床推广的用药方式。另外，溴隐亭经直肠给药与口服给药相比，虽然在降低血清 PRL、月经改善率、妊娠率、溢乳消失率方面无明显差异，但在恶心呕吐 ADR 发生率方面，经直肠给药的发生率更低，说明其安全性优于口服给药。因此，在口服溴隐亭不能耐受胃肠反应，而又不宜使用阴道给药的情况下，经直肠给药不失为另一较优的选择。

3.3 本研究的局限

本研究存在以下 3 点局限：(1)所纳入的 23 项研究，只有 5 项研究表明采用具体的随机化方式，其余 18 项只有随机字样，具体方法不明；23 项研究均未描述分配方案隐藏、盲法，存在选择偏倚、实施偏倚及测量偏倚的可能；(2)阴道给药降低血清 PRL 水平优于口服给药，是否与用药剂量相关，仍需要更进一步的临床研究；(3)经直肠给药由于纳入研究数少、且样本量较少，可能存在发表偏倚的风险，提示今后仍需要大样本、且设计严谨的临床随机对照实验进行验证。

参考文献

- [1] Biller M, Kuciano A, Crosignani P G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia [J]. *Reprod Med*, 1999, 44(12 Suppl): 1075.
- [2] 李洁, 刘群. HPL 的病因和病因诊断 [J]. *实用妇产科杂志*, 2007, 23(2): 67-69.
- [3] Luciano A A. Clinical presentation of hyperprolactinemia [J]. *J Reprod Med*, 1999, 44(12 Suppl): 1085-1090.
- [4] Klibanski A, Neer R M, Beitins I Z, et al. Decreased bone density in hyperprolactinemic women [J]. *New Eng J Med*, 1980, 303(26): 1511-1514.
- [5] 赵海鸣, 冯春宇, 朱春燕. 丹桅逍遥胶囊联合溴隐亭治疗高泌乳素血症临床研究 [J]. *世界临床药物*, 2015, 36(5): 345-348.
- [6] 王立芝, 林杰. 中西医结合治疗高泌乳素血症 64 例临床观察 [J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2015, 2(3): 119.

- [7] 曾宪涛,包翠萍,曹世义,等. Meta-分析系列之3: 随机对照试验的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 183-185.
- [8] Darwish A M, Hafez E, El-Gebali I, et al. Rectal versus vaginal bromocriptine mesylate suppositories in hyperprolactinemic patients: An active comparator trial [J]. Mid East Fertil Soc J, 2007, 12: 2.
- [9] 孙燕红. 不同途径使用溴隐亭治疗高泌乳素血症36例临床观察 [J]. 皖南医学院学报, 2009, 28(5): 369-371.
- [10] 石磊,刘威. 妇科高泌乳素血症采用阴道溴隐亭治疗的疗效观察 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2015, 2(11): 127-128.
- [11] 焦岩,李秀云,刘云. 高催乳素血症78例临床观察 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(13): 57-58.
- [12] 黎少琴,刘馨,连芳,等. 高泌乳素血症伴不孕症49例治疗探讨 [J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(1): 91-92.
- [13] 虞闽,张春宇. 甲磺酸溴隐亭片口服与阴道给药治疗HPL疗效对比分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(5): 83-84.
- [14] 高海杰,杨宏毅,李颂军,等. 溴隐亭不同给药途径治疗女性高泌乳素血症的临床研究 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(26): 143-144.
- [15] 朱春燕. 溴隐亭不同给药途径治疗女性高泌乳素血症临床分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(3): 54-56.
- [16] 陈红九. 溴隐亭不同用药途径治疗高泌乳血症的临床观察 [J]. 中国基层医药, 2003(1): 65-66.
- [17] 徐晓红,张蕾,李宁,等. 溴隐亭两种给药方式治疗高泌乳素血症女性不孕症的疗效观察 [J]. 医学临床研究, 2018(7): 1320-1322.
- [18] 李雨. 溴隐亭阴道给药在高泌乳素血症中的应用探讨 [J]. 中国临床实用医学, 2015(2): 54-55.
- [19] 田蕾,丁淑琴. 溴隐亭阴道给药治疗高泌乳素血症的临床治疗效果 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(22): 59-60.
- [20] 林静,郑惠冰,黄建崑,等. 溴隐亭阴道给药治疗高泌乳素血症的效果观察 [J]. 广西医学, 2016, 38(4): 552-553.
- [21] 莫琳玲,王艳姣. 溴隐亭治疗高泌乳素血症并合不孕的临床分析 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2015, 2(12): 85-86.
- [22] 李咏梅,牛敬宪. 溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(46): 82, 87.
- [23] 朱修香. 溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(93): 80-81.
- [24] 李文霞. 溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(33): 441-442.
- [25] 张放. 溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床效果分析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(5): 157-158.
- [26] 胡兴. 溴隐亭阴道塞用治疗高催乳素血症研究 [J]. 镇江医学院学报, 2000(3): 77-78.
- [27] 周爱莉. 阴道给药溴隐亭在闭经泌乳综合征治疗中的应用与疗效观察 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2016, 3(2): 157-158.
- [28] 赵莹,于瀚,宋静,等. 溴隐亭不同给药途径治疗女性高泌乳素血症疗效比较分析 [J]. 系统医学, 2018, 3(3): 98-100.
- [29] 郇水菊. 闭经溢乳综合征临床分析 [J]. 吉林医学, 2016, 37(3): 673-674.
- [30] 唐英华. 直肠途径给予溴隐亭治疗闭经溢乳综合征 [J]. 医学信息, 2013(27): 225-225.
- [31] 袁洪波,张伶俐,杨春松. 中国女性患者溴隐亭阴道给药治疗高催乳素血症有效性和安全性的Meta分析 [J]. 中国药房, 2018, 29(1): 111-116.
- [32] 王佳宁,阮祥燕. 高泌乳素血症的病因及诊疗进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(21): 3629-3632.
- [33] Vermesh M, Fossum G T, Kletzky O A. Vaginal bromocriptine: Pharmacology and effect on serum prolactin in normal women [J]. Obstet Gynecol, 1988, 72(5): 693.