

• 循证医学与临床用药 •

补肾调经法治疗多囊卵巢综合征不孕症有效性与安全性的系统评价

陈 静¹, 梁 潇¹, 管凤丽¹, 刘孟瑞¹, 杜惠兰^{1,2,3*}

1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050091

2. 河北省中西医结合生殖疾病协同创新中心, 河北 石家庄 050091

3. 河北省中西医结合肝病证研究重点实验室, 河北 石家庄 050091

摘要: **目的** 系统评价补肾调经法指导下补肾调经方剂联合促排卵药物治疗多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 不孕症的有效性和安全性。 **方法** 检索主要中英文数据库 (中国知网、维普、万方、PubMed、Cochrane Library、Embase、Clinical Trials), 检索时间为建库至 2020 年 11 月。根据纳入和排除标准收集补肾调经方剂联合促排卵药物治疗 PCOS 不孕症的随机临床对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 提取数据, 用 “Cochrane 偏倚风险评估工具” 对各研究进行质量评价, 采用 Review Manager 5.3 软件对结局指标进行 Meta 分析, 按照 GRADE 标准对结局指标进行证据质量评价。 **结果** 共纳入 28 项 RCT, 总样本数为 2659 例, 其中试验组 1337 例, 对照组 1322 例。系统评价结果显示, 补肾调经方剂联合促排卵药物对比单一促排卵药物在提高排卵率、妊娠率及睾酮、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平, 降低不良反应发生率, 减小卵巢体积, 增加子宫内膜厚度等方面疗效差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 在增加雌二醇、卵泡刺激素 (follicular stimulating hormone, FSH) 方面两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对排卵率和妊娠率进行漏斗图分析, 发现各研究点不对称, 提示可能存在发表偏倚。根据 GRADE 方法评价证据质量, 结果显示在排卵率和妊娠率方面质量为低级, 其他方面均为极低级。 **结论** 补肾调经法指导下的补肾调经方剂联合促排卵药物治疗 PCOS 不孕症临床疗效确切, 安全性较好, 但因纳入研究的质量较低, 临床使用时仍需谨慎。

关键词: 补肾调经法; 多囊卵巢综合征; 不孕症; 促排卵药物; 系统评价

中图分类号: R285.64

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)10-3037-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.021

Systematic review on efficacy and safety of Bushen Tiaojing therapy in treatment of polycystic ovary syndrome infertility

CHEN Jing¹, LIANG Xiao¹, GUAN Feng-li¹, LIU Meng-rui¹, DU Hui-lan^{1,2,3}

1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

2. Hebei Collaborative Innovation Center of Integrated Chinese and Western Medicine on Reproductive Disease, Shijiazhuang 050091, China

3. Hebei Key Laboratory of Integrative Medicine on Liver-kidney Patterns, Shijiazhuang 050091, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of Bushen Tiaojing Recipes combined with ovulation-induction drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) infertility. **Methods** Databases including CNKI, VIP, Wan Fang, PubMed, Cochrane Library, Embase and Clinical Trials were searched from the establishment of the database to November, 2020. According to the inclusion and exclusion criteria, the randomized controlled trials (RCTs) of Bushen Tiaojing Recipes combined with ovulation-induction drugs in the treatment of PCOS infertility were collected, the data were extracted, and the quality of each study was evaluated with the “Cochrane bias risk assessment tool”. The Meta analysis of the final indicators was analyzed by the Review Manager 5.3 software and the quality of evidence of the outcome indicators were evaluated according to the

收稿日期: 2021-01-16

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (30772818)

作者简介: 陈 静 (1991—), 女, 在读博士研究生, 研究方向为中医妇科。Tel: 19831137542 E-mail: 995382852@qq.com

*通信作者: 杜惠兰, 博士研究生导师, 教授, 主任医师, 从事生殖调控障碍性疾病的中医药防治研究。

Tel: (0311)89926025 E-mail: duhuilan@163.com

GRADE standard. **Results** A total of 28 RCTs with 2659 patients and 1337 cases in the treatment group and 1322 cases in the control group were enrolled. Systematic review results showed that: compared with single ovulation-induction drugs, Bushen Tiaoing Recipes combined with ovulation-induction drugs had significant effects on improving ovulation rate, pregnancy rate and androgen (T), luteinizing hormone (LH), reducing the incidence of adverse reactions and ovarian volume and increasing endometrial thickness ($P < 0.01$). There was no significant difference in increasing estradiol (E2) and follicle stimulating hormone (FSH) between the two groups ($P > 0.05$). The funnel plot of ovulation rate and pregnancy rate showed that each research point was asymmetric, suggesting that there might be publication bias. According to the GRADE method, the quality of evidence was low in ovulation rate and pregnancy rate and very low in other aspects. **Conclusion** Under the guidance of Bushen Tiaoing method, Bushen Tiaoing Recipes combined with ovulation induction drugs has fine clinical efficacy and good safety. However, due to the low quality of the included studies, clinical use still needs to be cautious.

Key words: Bushen Tiaoing therapy; polycystic ovary syndrome; infertility; ovulation-induction drugs; systematic review

多囊卵巢综合征 (polysystic ovary syndrome, PCOS) 是以稀发排卵或无排卵、卵巢多囊样改变、高雄激素的临床体征或生化高雄、肥胖以及不同程度的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等为特征的疾病^[1-2]。研究认为, PCOS 在人群中患病率为 6%~10%^[3], 在中国不育群体中其患病率为 30%~40%^[4]。PCOS 是育龄期女性最常见的生殖内分泌紊乱疾病, 常因延迟排卵或稀发排卵继发不孕^[5], 在无排卵性不孕中占比高达 70%^[6]。西医治疗该病常采用促排卵治疗, 常见的促排卵药物包括克罗米芬/枸橼酸氯米芬^[7-9]和来曲唑等^[10-11]。然而研究发现, 有些促排卵药物应用后出现高排卵率、低妊娠率的结局。如克罗米芬可增加卵巢滤泡细胞的凋亡^[12]、降低子宫内膜厚度^[13]、影响子宫内膜容受性而降低促排卵治疗的妊娠率^[14]。补肾调经法是中医治疗女性月经病及不孕症的重要大法, 以补肾为基本大法, 以调经促排卵为主要目的, 在其指导下组方的补肾调经方剂治疗 PCOS 不孕症临床疗效良好。补肾调经方剂主要由菟丝子、熟地黄、山萸肉、肉苁蓉、仙灵脾、紫石英、当归、白芍、香附、山药、白术、党参、丹参等组成, 具有补肾活血、健脾祛痰、舒肝养血功效, 以达精充血满、经调卵排胎成之目的。多项随机临床对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 表明补肾调经方与促排卵药物等常规西医疗法联合治疗 PCOS 不孕症效果更好, 然而对其有效性与安全性仍缺乏循证医学证据支持。本研究按照 Cochrane 系统评价方法和 GRADE 方法, 对现已发表的补肾调经方剂联合促排卵药物治疗 PCOS 不孕症的 RCT 进行评价, 以期为临床治疗方案的选择提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 研究类型为 RCT。纳入对

象为明确诊断为 PCOS 不孕症的患者。PCOS 的诊断符合 2003 年 PCOS 国际协作组制定的“PCOS 鹿特丹诊断标准”^[15], 不孕症的诊断参照《妇产科学》第 9 版^[16]。(2) 干预措施为补肾调经方剂+促排卵药物[氯米芬(克罗米芬)、来曲唑]治疗(试验组)和促排卵药物单独治疗(对照组), 观察时间为 3 个月经周期及以上。(3) 主要结局指标为排卵率、妊娠率及不良反应发生率, 次要结局指标为睾酮、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激激素 (follicular stimulating hormone, FSH)、雌二醇、子宫内膜厚度、卵巢体积。

1.1.2 排除标准 排除非 RCT 类研究、数据有明显错误的研究以及设计方案描述不清晰或者数据不完整的研究。

1.2 文献检索策略

全面检索英文数据库 Pubmed、Cochrane Library、Embase、ClinicalTrials.gov 和中文数据库中国知网、维普、万方等数据库中关于补肾调经方剂联合促排卵药对比单一促排卵药物治疗 PCOS 不孕症的 RCT, 检索时间为建库至 2020 年 11 月。中文检索词主要包括“多囊卵巢综合征”“不孕症”“多囊卵巢综合征不孕症”“补肾调经法/汤/方”“补肾”“调经”“固冲”“中西医结合”“促排卵药物”“克罗米芬”“来曲唑”“氯米芬”; 英文检索词主要包括“polysystic ovary syndrome”“PCOS”“infertility”“infertility due to/with/of PCOS”“bushen tiaojing thrapy/decoction/recipe”“tonifying kidney”“regulating menstruation”“reinforcing Chong”“integrated traditional Chinese and Western Medicine”“promoting ovulation”“drugs inducing-ovulation”“Clomiphene citrate”“Letrozole”“Clomiphene citrate”“CC”。按照纳排标准进行筛选。使用 Google、百度等搜索

引擎及手工检索作为补充，追查纳入文献的参考文献。

1.3 数据的收集和提取

由 2 名培训过的研究者按照纳入标准和排除标准独立完成文献筛选和资料提取，如遇分歧 2 人讨论未达成一致交由第 3 人裁定。按照检索词将各数据库检索到的文献导入到 EndNote x9.1 软件中以排除重复文章，再按照题目及摘要排除非 RCT 类研究及明显不符合的研究，其他论文全文阅读筛选出符合纳入标准的文献，利用 Excel 表格提取基本信息，如第 1 作者、发表年份、试验组和对照组样本量、平均年龄、干预措施和结局指标等；研究的偏倚风险评估等关键因素。

1.4 纳入研究的质量评价

由 2 名研究者运用 Cochrane 协作网推荐的“风险偏倚评估手册”独立对纳入研究的方法学质量进行评价，如产生分歧交由第 3 人裁定。主要包括：随机分配、分配结果隐藏、患者和试验人员盲法、结果评估者盲法、不完整结果报道、选择性结果报道、其他偏倚。每一项分为低风险、高风险、不清楚 3 个选择，研究者根据文献具体描述如实评价。

1.5 证据质量

采用 GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation) [17] 方法对

结果进行系统评价。GRADE 证据质量评价认为 RCT 为最高等级证据，分别从研究偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚 5 个方面考虑研究是否降级。若评估为严重，降 1 级，为非常严重，则降 2 级。级别分为高质量(++++)、中质量(+++O)、低质量(++OO)、极低质量(+OOO)。级别的高低代表证据群质量的强弱。

1.6 统计学方法

采用 RevMan 5.3 对数据进行统计分析。二分类变量资料如排卵率，采用相对危险度 (relative risk, RR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI)；连续型变量资料，如药物对子宫内膜厚度的影响，采用均数差 (mean difference, MD) 和 95% CI 做为合并效应量。若 RR 值不包含 1、MD 值不包含 0，且 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义，即合并效应量与无效线不相交。用 I^2 值判断研究间异质性，若 $I^2 < 50\%$ 选用固定效应模型，若 $I^2 \geq 50\%$ 选用随机效应模型，并做敏感性分析，找到影响异质性来源并分析可能原因。因本研究所用中药不完全一致，故对所有结局指标都选用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检获得与本研究相关文献 678 篇，通过查重、剔除、复筛等排除相关文献 401 篇，最终纳入文献 28 篇^[18-45]，无英文文献，见图 1。

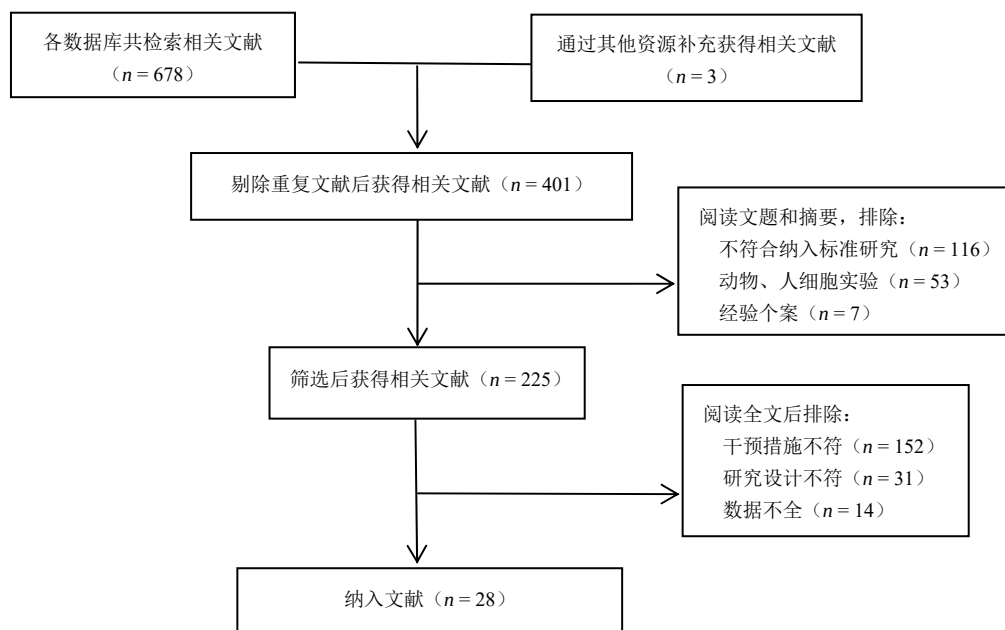


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入研究的基本特征

2.2.1 研究对象 本研究纳入的人群均为中国女性, 纳入 RCT 共 28 项。共有 PCOS 不孕症病例 2659 例, 其中补肾调经方剂联合促排卵药物治疗病例 1337 例, 促排卵药物单一治疗病例为 1322 例。除 3 项研究^[28,35,38]未具体描述试验组和对照组治疗前年龄差异, 其余各研究均描述两组患者治疗前在年龄等一般情况的比较上无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2.2 干预措施 对照组的干预措施为促排卵药物。其中有 3 项研究应用达英-35 配合氯米芬^[19,26,40], 1 项应用达英-35 配合来曲唑^[20], 1 项应用达英-35 配合氯米芬和尿促性素/绒毛膜促性腺激素^[27], 1 项应用黄体酮配合来曲唑^[18], 4 项研究应用来曲唑^[21,24-25,42], 12 项研究应用氯米芬^[22-23,28-31,34-38,41], 4 项研究应用氯米芬配合尿促性素/绒毛膜促性腺激素^[32,43-45], 1 项研究应用来曲唑配合尿促性素/绒毛膜促性腺激素^[33], 1 项研究应用炔雌醇环丙孕酮配

合氯米芬和戊酸雌二醇^[39]。试验组在促排卵药物基础上加用补肾调经方剂, 虽然本研究方剂具体药物不完全统计, 但总体以补肾为基本大法, 以调经促排卵为目的, 配合活血、健脾、祛痰及疏肝行气等治法, 其中补肾药物占比最多, 且补肾中药一致性较高, 具体见表 1~3。

2.2.3 结局指标 19 项研究报道了排卵率^[19,22-26,28-37,42-43,45], 21 项研究报道了妊娠率^[18-19,22-26,28-38,42-43,45], 16 项研究报道了睾酮^[18-20,24,26-27,29,32,37-43,45], 17 项研究报道了 LH^[18-22,26-27,29,32,34,37-40,43-45], 17 项研究报道了 FSH^[18-21,24,26,29,32,34,37-40,42-45], 16 项研究报道了雌二醇^[19,21-22,25-27,29,32,34,38-40,42-45], 13 项研究报道了子宫内膜厚度^[20-23,26-27,31-33,35-37,40], 5 项研究报道了卵巢体积^[21-23,34,41], 7 项研究提到不良反应^[20,22,25,32,41-42,45], 其中 2 项提及未发生不良反应^[22,32], 5 项研究具体指出不良反应症状和发生人数^[20,25,41-42,45], 其余研究未报道不良反应。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

文献	平均年龄 (T/C)/岁	n/例 (T/C)	干预措施		疗程(月 经周期)	结局指标	不良反应
			C	T			
田野 ^[18]	33.46±4.27/32.27±4.70	34/34	C+D	C+D+B	3	②③④⑤	未报道
张春玲等 ^[19]	28.67±4.34/28.34±4.13	40/40	A+E	A+E+B	3	①②③④⑤⑥	未报道
陶思玮等 ^[20]	27.2±3.1/27.2±3.1	45/45	A+D	A+D+B	3	③④⑤⑦⑨	恶心呕吐等不良反应, 对照组 4 例, 试验组 3 例
马鹏 ^[21]	30.28±3.58/29.98±3.74	42/42	D	D+B	6	④⑥⑦⑧	未报道
史登玉等 ^[22]	27.12±4.82/27.95±5.46	46/43	E	E+B	3	①②④⑤⑥⑦⑧⑨	未发生不良反应
高倩英 ^[23]	27.56±5.24/27.36±5.20	47/47	E	E+B	3	①②⑦⑧	未报道
辛秀丽等 ^[24]	30.05/29.51	47/46	D	D+B	3	①②③⑤	未报道
张洪林等 ^[25]	32.6±5.2/31.7±5.0	88/88	D	D+B	3	①②⑥⑨	对照组: 6 例皮疹, 4 例腹泻 试验组: 1 例皮疹, 2 例腹泻
杜鹃 ^[26]	29.4±5.3/28.6±5.7	57/57	A+E	A+E+B	3	①②③④⑤⑥⑦	未报道
谢蓬蓬等 ^[27]	27.55±4.37/28.15±5.08	45/44	A+E+F	A+E+F+B	6	③④⑥⑦	未报道
周艳艳等 ^[28]	28.6	40/30	E	E+B	3	①②	未报道
韩晓凤 ^[29]	27.26±2.36/27.34±2.48	50/50	E	E+B	3	①②③④⑤⑥	未报道
淡立群 ^[30]	26.5±4.8/29.3±5.7	75/75	E	E+B	3	①②	未报道
张靖 ^[31]	28.39±2.46/28.42±2.50	38/38	E	E+G	6	①②⑦	未报道
赵敏英等 ^[32]	24.48±3.24/26.44±3.66	65/65	E+F	E+F+H	3	①②③④⑤⑥⑦⑨	未发生不良反应
任杏杏等 ^[33]	28.23±3.14/27.64±2.98	46/47	D+F	D+F+I	3	①②⑦	未报道
梁如碧 ^[34]	31.59±3.58/32.74±3.91	30/30	E	E+J	3	①②④⑤⑥⑧	未报道
赵阳春等 ^[35]	28	30/30	E	E+K	3	①②⑦	未报道
马春霞 ^[36]	27.68±2.91/27.32±2.81	95/95	E	E+L	未提及	①②⑦	未报道
陈建霞等 ^[37]	27.42±3.14/27.03±3.28	71/71	E	E+G	6	①②③④⑤⑦	未报道
谢桂珍等 ^[38]	28	30/30	E	E+G	3	②③④⑤⑥	未报道
龚新铭等 ^[39]	27.58±3.31/27.63±3.30	61/60	M+E+N	M+E+N+O	3	③④⑤⑥	未报道
朱怡等 ^[40]	27.4±2.2/27.2±2.9	20/20	A+E	A+E+B	6	③④⑤⑥⑦	未报道

续表 1

文献	平均年龄 (T/C)/岁	n/例 (T/C)	干预措施		疗程 (月 经周期)	结局指标	不良反应
			C	T			
张华等 ^[41]	27.72±4.61/28.32±4.31	35/35	E	E+L	3	③⑧⑨	对照组: 4 例恶心、乏力、腹胀, 2 例面部潮红、皮疹, 1 例头疼, 1 例轻微肝功能损伤 治疗组: 3 例轻微恶心、腹胀、腹泻
王慧珍等 ^[42]	27.7±6.0/28.2±5.7	38/38	D	D+K	3	①②③⑤⑥⑨	对照组: 6 例轻微胃肠道不适, 1 例头痛, 1 例骨痛 试验组: 4 例轻微胃肠道不适, 1 例皮疹, 1 例疲劳
王慧等 ^[43]	26.75±2.57/27.16±3.46	45/45	E+F	E+F+P	3	①②③④⑤⑥	未报道
徐珍珍 ^[44]	27.17±4.16/28.23±4.13	31/31	E+F	E+F+L	3	④⑤⑥	未报道
朱丽娜等 ^[45]	27.87±2.57/27.53±2.21	46/46	E+F	E+F+K	3	①②③④⑤⑥⑨	对照组: 4 例恶心呕吐, 3 例下腹不适, 2 例卵巢增大, 2 例乳房不适 试验组: 2 例恶心呕吐, 1 例下腹不适, 2 例卵巢增大

T/C-试验组/对照组 A-达英-35 B-补肾调经方 C-黄体酮胶丸 D-来曲唑 E-枸橼酸氯米芬/克罗米芬 F-尿促性素/绒毛膜促性腺激素 G-调经固冲汤 H-补肾促排卵汤 I-补肾调经育子汤 J-补肾活血调经汤 K-补肾/左归疏肝汤 L-调经促孕丸/汤 M-炔雌醇环丙孕酮 N-戊酸雌二醇 O-调经毓麟汤 P-自拟中药 ①排卵率 ②妊娠率 ③睾酮 ④LH ⑤FSH ⑥雌二醇 ⑦子宫内膜厚度 ⑧卵巢体积 ⑨不良反应
T/C-test group/control group A-Diane-35 B-Bushen Tiaojing Recipe C-progesterone capsules D-letrozole E-clomiphene citrate/clomiphene citrate F-homoharringtonine/chorionic gonadotropin G-Tiaojing Guchong Decoction H-Bushen Cupailuan Decoction I-Bushen Tiaojing Yuzi Decoction J-Bushen Huoxue Tiaojing Decoction K-Bushen/Zuogui Shugan Decoction L-Tiaojing Cuyun Pill/Decoction M-ethinylestradiol cypoterone N-estradiol valerate O-Tiaojing Yulin Decoction P-self-made Chinese medicine ①ovulation rate ②pregnancy rate ③testosterone ④LH ⑤FSH ⑥estradiol ⑦endometrial thickness ⑧ovarian volume ⑨adverse reactions

表 2 纳入研究试验组的中药组成

Table 2 Composition of observation group in included studies

文献	中药组成
田野 ^[18]	菟丝子、熟地黄、当归、白芍、杜仲、女贞子、山药、茯苓、柴胡、枳实、桃仁、甘草
张春玲等 ^[19]	菟丝子、熟地黄、制香附、紫石英、淫羊藿、续断、巴戟天、丹参、制半夏、胆南星、皂角刺
陶思玮等 ^[20]	菟丝子、熟地黄、香附、紫石英、当归、白芍、女贞子、丹参、川芎、甘草
马鹏 ^[21]	熟地黄、当归、香附、仙灵脾、肉苁蓉、山茱萸、丹参、紫石英、仙茅、莪术、三棱、泽兰、穿山甲
史登玉等 ^[22]	熟地黄、当归、白芍、香附、淫羊藿、肉苁蓉、山茱萸、丹参、益母草、川芎
高倩英 ^[23]	熟地黄、当归、白芍、香附、淫羊藿、肉苁蓉、山茱萸、丹参、益母草、川芎
辛秀丽等 ^[24]	菟丝子、生地黄、当归、白芍、香附、山药、白术、党参、丹参、沙苑子、茯苓、覆盆子、续断、柴胡
张洪林等 ^[25]	菟丝子、生地黄、当归、白芍、香附、山药、白术、党参、丹参、沙苑子、茯苓、覆盆子、续断、柴胡
杜鹃 ^[26]	香附、淫羊藿、龟板、补骨脂、枸杞子、王不留行、苍术、路路通、丹参、川贝、生山楂、陈皮、鬼箭羽、甘草
谢蓬蓬等 ^[27]	香附、淫羊藿、龟板、补骨脂、枸杞子、王不留行、苍术、路路通、丹参、川贝、生山楂、陈皮、鬼箭羽、甘草; 卵泡期: 加用紫河车、制首乌; 排卵期: 加用桂枝、炒枳壳; 黄体期: 加用菟丝子、巴戟天
周艳艳等 ^[28]	熟地黄、当归、香附、仙灵脾、紫石英、肉苁蓉、仙茅、山茱萸、丹参、三棱、莪术、穿山甲、泽兰; 肥胖明显者: 加用泽泻、石菖蒲、白芥子、半夏、苍术; 腰冷痛: 加用肉苁蓉、杜仲、续断; 烦躁胸胁乳痛: 加用柴胡、陈皮、青皮; 带下色黄量多: 加用生薏苡仁、苍白术; 经期: 加用白芍、女贞子、旱莲草; 经间期: 加用赤芍、丹参、党参; 经前期: 加用紫石英、蒸首乌、香附
韩晓凤 ^[29]	熟地黄、当归、香附、淫羊藿、紫石英、川椒、菟丝子、续断、黄芪、山药、川牛膝、莪术、牡丹皮
淡立群 ^[30]	熟地黄、当归、香附、淫羊藿、山茱萸、肉苁蓉、益母草、川芎、白芍、丹参
张靖 ^[31]	熟地黄、菟丝子、山茱萸、巴戟天、续断、山药、茯苓、陈皮、泽泻、半夏、枳实、胆南星、昆布、丹参、红花、莪术
赵敏英等 ^[32]	熟地黄、菟丝子、山茱萸、川断、枸杞子、女贞子、当归、山药、白芍、赤芍、丹皮、三棱、莪术

续表 2

文献	中药组成
任杏杏等 ^[33]	熟地黄、山萸肉、肉苁蓉、紫石英、当归、山药、白芍、香附、丹参、三棱、莪术、甘草
梁如碧 ^[34]	熟地黄、菟丝子、女贞子、杜仲、当归、山药、白芍、茯苓、枳实、川芎、桃仁、泽泻、甘草
赵阳春等 ^[35]	熟地黄、菟丝子、山萸肉、补骨脂、杜仲、黄精、鹿角霜、香附、川楝子、牛膝、丹参、鸡血藤、川芎
马春霞 ^[36]	菟丝子、桑寄生、续断、淫羊藿、鹿茸、覆盆子、黄芪、茯苓、丹参、鸡血藤
陈建霞等 ^[37]	熟地黄、菟丝子、山茱萸、续断、巴戟天、山药、茯苓、陈皮、半夏、泽泻、枳实、胆南星、昆布
谢桂珍等 ^[38]	菟丝子、山萸肉、杜仲、淫羊藿、当归、茯苓、半夏、山楂、柴胡、丹参
龚新铭等 ^[39]	枸杞子、淫羊藿、紫石英、当归、黄芪、党参、白芍、川芎、香附、川牛膝、牡丹皮、莪术
朱怡等 ^[40]	菟丝子、女贞子、枸杞子、补骨脂、龟板、淫羊藿、紫石英、巴戟天、仙茅、当归、柴胡、绿梅花、皂角刺、浙贝、三棱、莪术、丹参
张华等 ^[41]	熟地黄、菟丝子、山茱萸、鹿角霜、黄芪、山药、郁金、香附、甘草
王慧珍等 ^[42]	熟地黄、菟丝子、山茱萸、补骨脂、覆盆子、当归、山药、白芍、香附、柴胡、牛膝、赤芍、益母草、炙甘草
王慧等 ^[43]	熟地黄、菟丝子、枸杞子、川断、当归、白芍、川芎、泽兰、丹参、菟藟子、甘草
徐珍珍 ^[44]	熟地黄、菟丝子、山萸肉、鹿角霜、黄芪、山药、香附、郁金、甘草
朱丽娜等 ^[45]	熟地黄、菟丝子、枸杞子、山萸肉、补骨脂、杜仲、山药、香附、枳实、苏梗、牛膝、鸡血藤、丹参

表 3 纳入研究的中药分类

Table 3 Classification on traditional Chinese medicine of included studies

分类	中药	频次	频率/%	分类	中药	频次	频率/%
补肾(肾精/肾阳/肾阴)	熟/生地黄	22	78.57	活血破血	丹参	20	71.43
	菟丝子	19	67.86		当归	18	64.29
	淫羊藿	11	39.29		川芎	9	32.14
	紫石英	9	32.14		莪术	8	28.57
	续断	8	28.57		三棱	5	17.86
	肉苁蓉	7	25.00		牛膝	5	17.86
	补骨脂	7	25.00		益母草	4	14.29
	山茱萸	6	21.43		泽泻	4	14.29
	杜仲	6	21.43		泽兰	3	10.71
	覆盆子	5	17.86		赤芍	3	10.71
	沙苑子	4	14.29		牡丹皮	3	10.71
	仙茅	4	14.29		鸡血藤	3	10.71
	女贞子	3	10.71		王不留行	2	7.14
	制首乌	3	10.71		路路通	2	7.14
	枸杞子	2	7.14		鬼箭羽	2	7.14
	巴戟天	2	7.14		穿山甲	2	7.14
	鹿角霜/鹿茸	1	3.57		皂角刺	2	7.14
	川椒	1	3.57		菟藟子	1	3.57
疏肝理气	旱莲草	1	3.57	祛痰除湿	茯苓	8	28.57
	紫河车	1	3.57		陈皮	5	17.86
	香附	20	71.43		制半夏	5	17.86
	白芍	14	50.00		苍术	4	14.29
	柴胡	7	25.00		贝母	3	10.71
	郁金	2	7.14		胆南星	3	10.71
	苏梗	1	3.57		昆布	2	7.14
	绿梅花	1	3.57		石菖蒲	1	3.57
	川楝子	1	3.57		薏苡仁	1	3.57
	山药	13	46.43	行气消积	炒枳壳/枳实	6	21.43
健脾补气	甘草	10	35.71		生山楂	3	10.71
	茯苓	8	28.57		白芥子	1	3.57
	黄芪	5	17.86		青皮	1	3.57
	党参	4	14.29				
	白术	3	10.71				

依据中国医药信息查询平台查询分类,因多数中药具有多种功效,故依据主要功效进行分类

CMM is classified according to the China Medical Information Platform in table, because most traditional Chinese medicines have multiple functions, they are classified based on their main functions

2.3 纳入研究的风险偏倚评估

28 项研究均描述为随机分组^[18-45]，其中 19 项研究描述为随机数字表法^[19-22,24-27,29,31-32,34,37-41,44-45]，1 项研究描述为电脑盲选法^[23]，1 项研究描述为摸球法^[33]，7 项研究描述为随机法^[18,28,30,35-36,42-43]。所有研究均未提及分配隐藏。1 项研究应用了单盲^[20]，其余研究均未描述具体盲法。所有研究都未提及在临床试验注册中心注册，未能查到各研究原始研究

方案；7 项研究提及不良反应发生情况^[20,22,25,32,41-42,45]，其中 2 项说明无不良反应^[22,32]，另外 5 项报告了具体不良反应症状及发生率^[20,25,41-42,45]。3 项研究^[24,34,43]提到随访，且无失访数据；1 项研究^[34]说明随访 12 个月，记录 2 组排卵率、妊娠率及流产率；另 1 项研究^[43]说明随访 2 组排卵率和妊娠率，治疗组妊娠后随访至足月产。其余研究均未报道有无失访数据，具体偏倚风险评估见图 2。

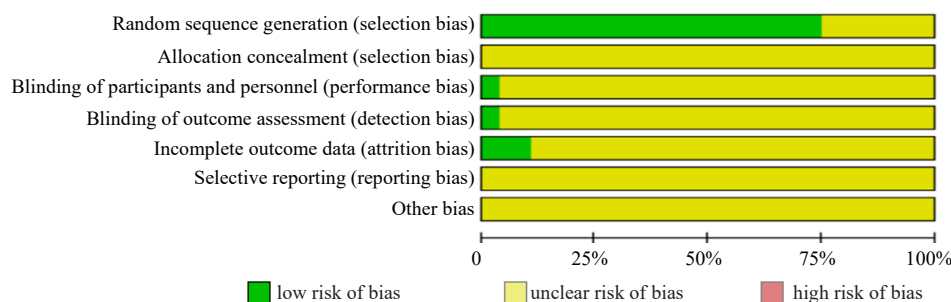


图 2 纳入研究的风险偏倚评估

Fig. 2 Risk bias assessment chart of included studies

3 结局指标

3.1 排卵率

19 项研究报道了补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物对 PCOS 不孕症排卵率的影响，其中 5 项研究^[24,31,37,42-43]的排卵率计算方法与其他 14 项不同，因此共纳入 14 项研究。研究显示，RR=1.29，95% CI (1.21, 1.37)，异质性检验 $P=0.58$ ， $I^2=0$ ，采用随机效应模型，分析结果显示补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物对 PCOS 不孕症排卵

率的差异有统计学意义 ($P<0.01$)，见图 3。

3.2 妊娠率

21 项研究报道了补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物对 PCOS 不孕症妊娠率的影响，其中 2 项研究^[18,24]的妊娠率计算方法与其他 19 项研究不同，因此将其去除。采纳的 19 项研究的 RR=1.67，95% CI (1.52, 1.84)，异质性检验 $P=0.98$ ， $I^2=0$ ，随机效应模型 Meta 分析结果表明两组差异有统计学意义 ($P<0.01$)，见图 4。

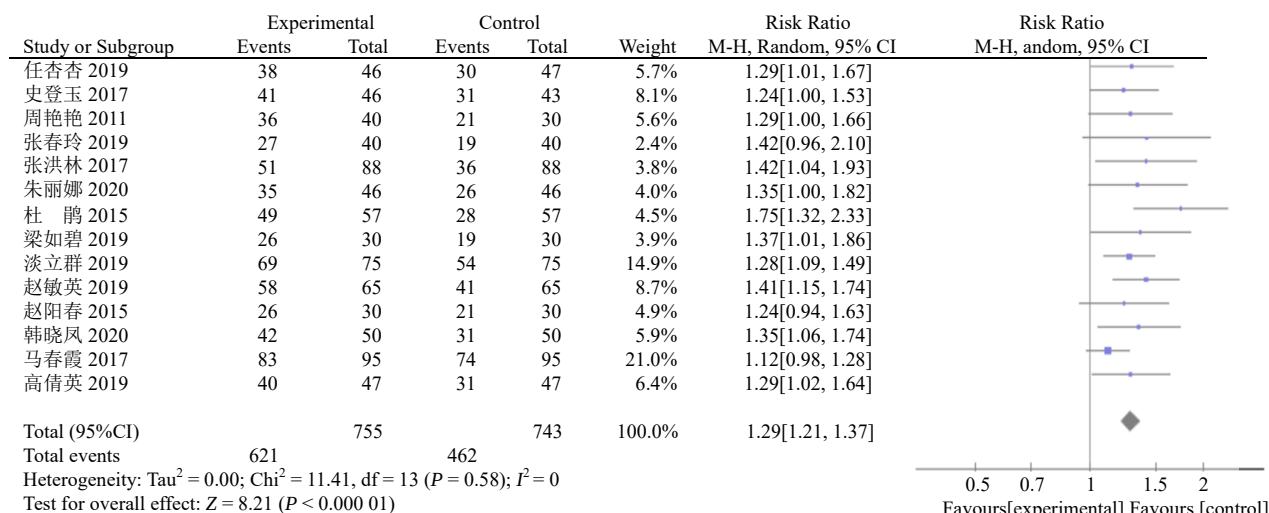


图 3 补肾调经方剂联合促排卵药物 vs 单独促排卵药物对 PCOS 不孕症排卵率的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of ovulation rate of Bushen Tiaojing Recipe combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

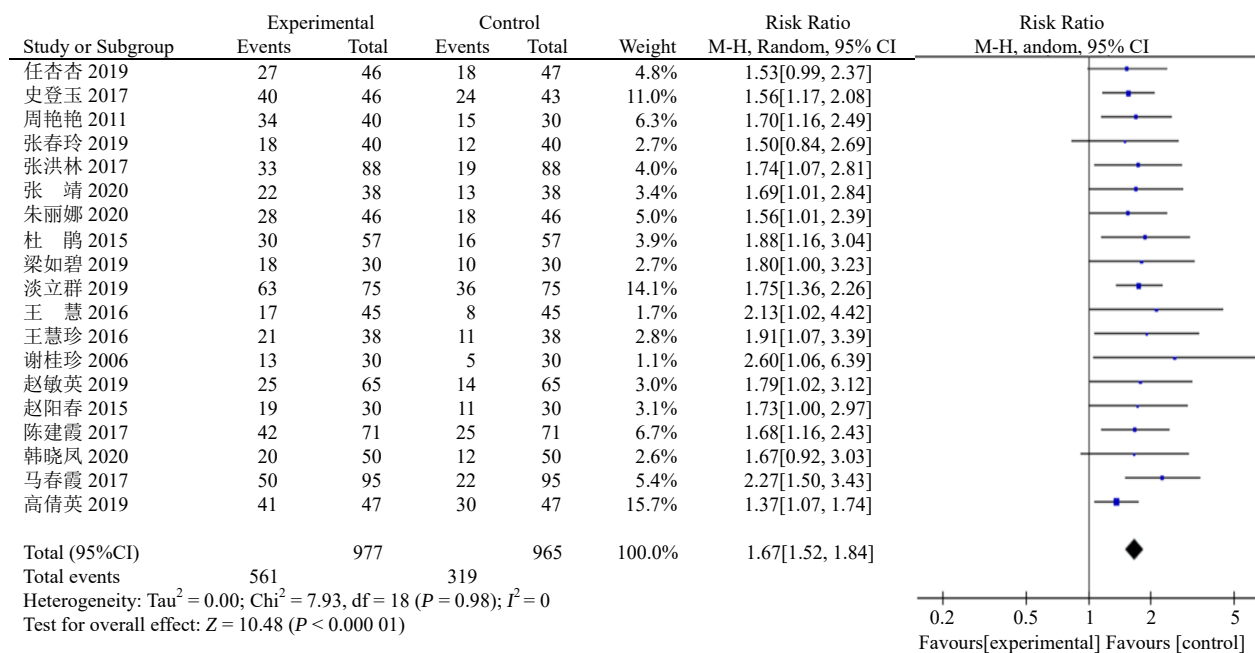


图 4 补肾调经方剂联合促排卵药物 vs 单独促排卵药物对 PCOS 不孕症妊娠率的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of pregnancy rate of Bushen Tiaojing Recipe combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

3.3 不良反应发生率

7 项研究提及补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物对 PCOS 不孕症不良反应发生率的影响, 其中 2 项研究^[22,32]说明无不良反应发生。

研究显示 MD=0.44, 95% CI (0.25, 0.79), 异质性检验 $P=0.78$, $I^2=0$ 。随机效应模型 Meta 分析结果显示在不良反应发生率方面, 两组有统计学差异 ($P<0.01$), 见图 5。

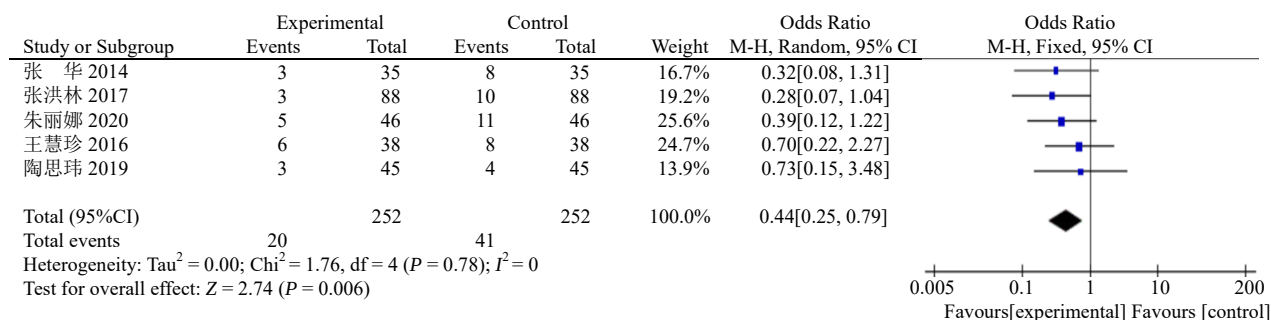


图 5 补肾调经方剂联合促排卵药物 vs 单独促排卵药物对 PCOS 不孕症不良反应发生率的 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of incidence of adverse reactions of Bushen Tiaojing recipes combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

3.4 补肾调经方剂联合促排卵药物对 PCOS 不孕症性激素水平的影响

3.4.1 睾酮 16 项研究报道了补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物治疗 PCOS 不孕症对睾酮的影响。结果显示, $RR=-0.22$, 95% CI (-0.34, -0.11), 异质性检验 $P<0.1$, $I^2=94\%$, 随机效应模型 Meta 分析结果显示两组睾酮水平差异有统计学意义 ($P<0.01$)。因异质性较大, 结果稳

健性低, 故进行敏感性分析, 逐个去除每项研究, 发现异质性降低不明显, 推测可能为用药差异影响结果异质性, 见图 6。

3.4.2 LH 17 项研究报道了补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物治疗 PCOS 不孕症对 LH 的影响。结果显示, $MD=-2.23$, 95% CI (-2.71, -1.76), 异质性检验 $P<0.1$, $I^2=86\%$, 随机效应模型 Meta 分析结果表明, 补肾调经方剂

联合使用促排卵药物可以降低 LH 水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。逐个去除每项研究发现不能降低 I^2 , 推测异质性产生原因可能为研究所用药物不同, 见图 7。

3.4.3 FSH 17 项研究报道了补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物治疗 PCOS 不孕症对 FSH 的影响, 其中 1 项研究^[38]结果的标准差较大, 不适合纳入, 故予排除。结果显示, MD = -0.10,

95% CI (-0.35, 0.15), 异质性检验 $P < 0.1$, $I^2 = 84\%$ 。随机效应模型计算结果表明, 补肾调经方剂联合促排卵药物对比促排卵药物单独应用对 PCOS 不孕症 FSH 无统计学意义 ($P = 0.42$), 见图 8。

3.4.4 雌二醇 16 项研究报道了补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物治疗 PCOS 不孕症对雌二醇的影响。其中 1 项研究^[38]结果的标准差较大, 不适合纳入, 故予排除。结果显示,

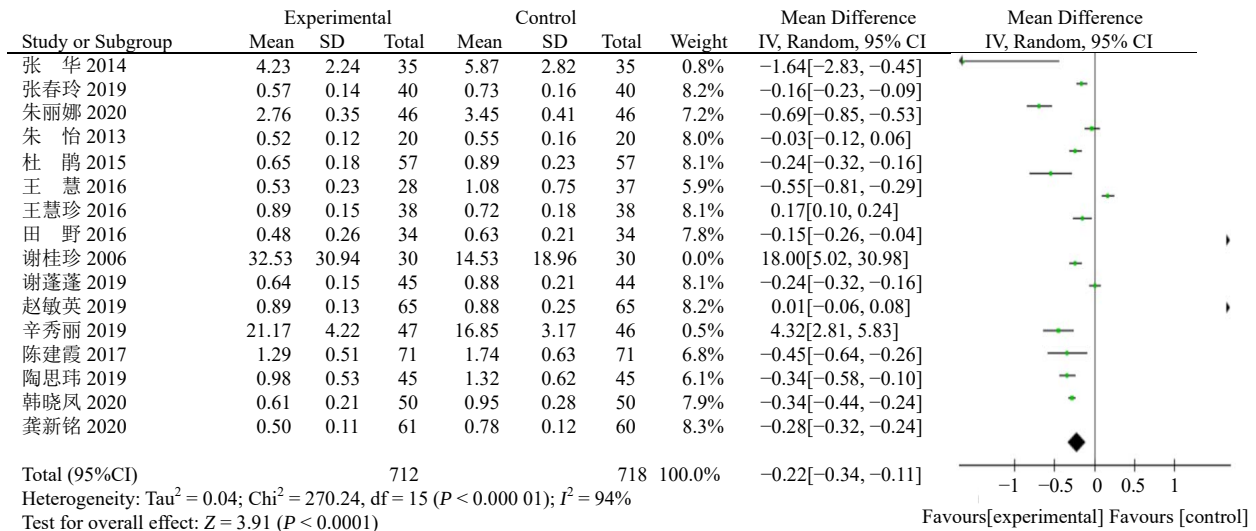


图 6 补肾调经方剂联合促排卵药物 vs 单纯促排卵药物对 PCOS 不孕症睾酮水平的 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis on androgen of Bushen Tiao Jing Recipes combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

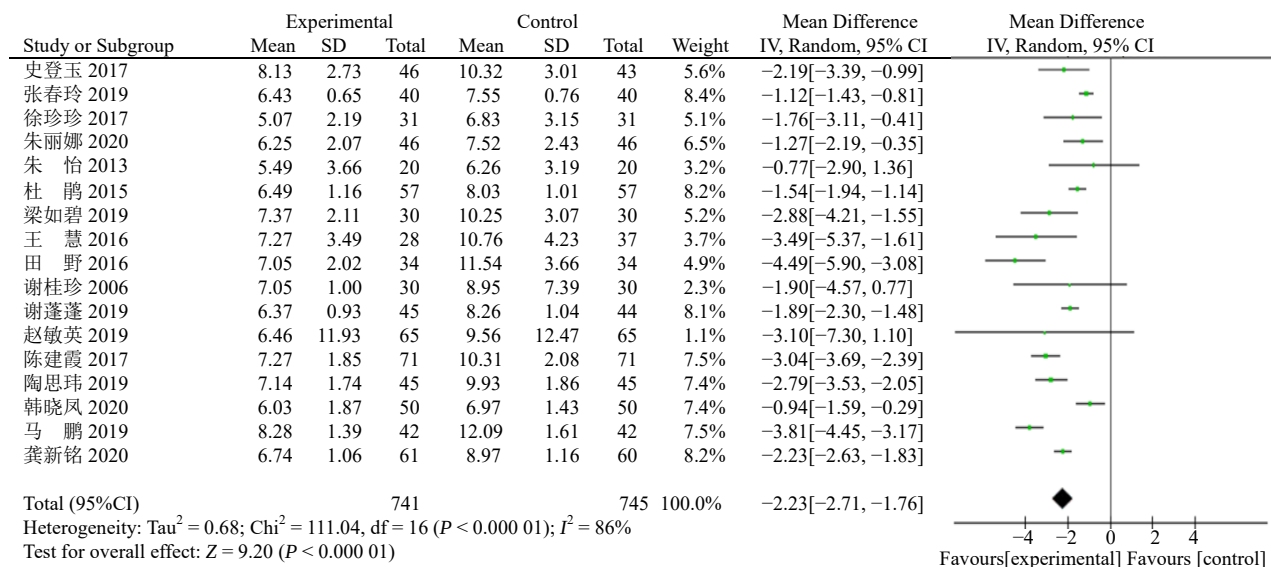


图 7 补肾调经方剂联合促排卵药物 vs 促排卵药物对 PCOS 不孕症 LH 水平的 Meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis on LH of Bushen Tiao Jing Recipes combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

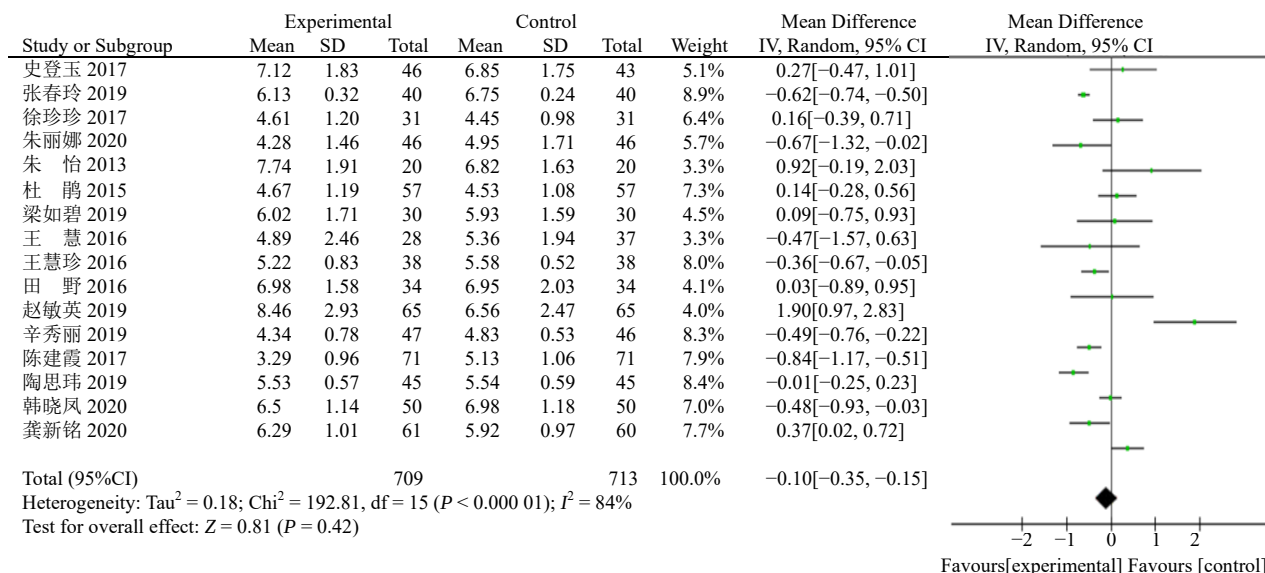


图 8 补肾调经方剂联合促排卵药物 vs 单独促排卵药物对 PCOS 不孕症 FSH 水平的 Meta 分析

Fig. 8 Meta-analysis on FSH of Bushen Tiaojing recipes combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

MD=1.84, 95% CI (-3.40, 7.09) 异质性检验 $P < 0.1$, $I^2 = 88\%$ 。随机效应模型计算结果表明, 补肾调经方剂联合促排卵药物对比促排卵药物单独应用对雌二醇无统计学意义差异 ($P = 0.49$), 见图 9。

3.5 子宫内膜厚度

13 项研究报道了补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物对子宫内膜厚度的影响。研

究结果显示, MD=1.38, 95% CI (0.88, 1.89), 异质性检验 $P < 0.1$, $I^2 = 95\%$ 。随机效应模型 Meta 分析结果表明, 补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物对子宫内膜厚度有统计学意义差异 ($P < 0.01$)。因异质性较高, 影响结果稳健性, 采用逐个去除法进行敏感性分析寻找异质性来源, 发现并不能降低异质性, 推测异质性可能来源于临床异质性和方法学异质性, 见图 10。

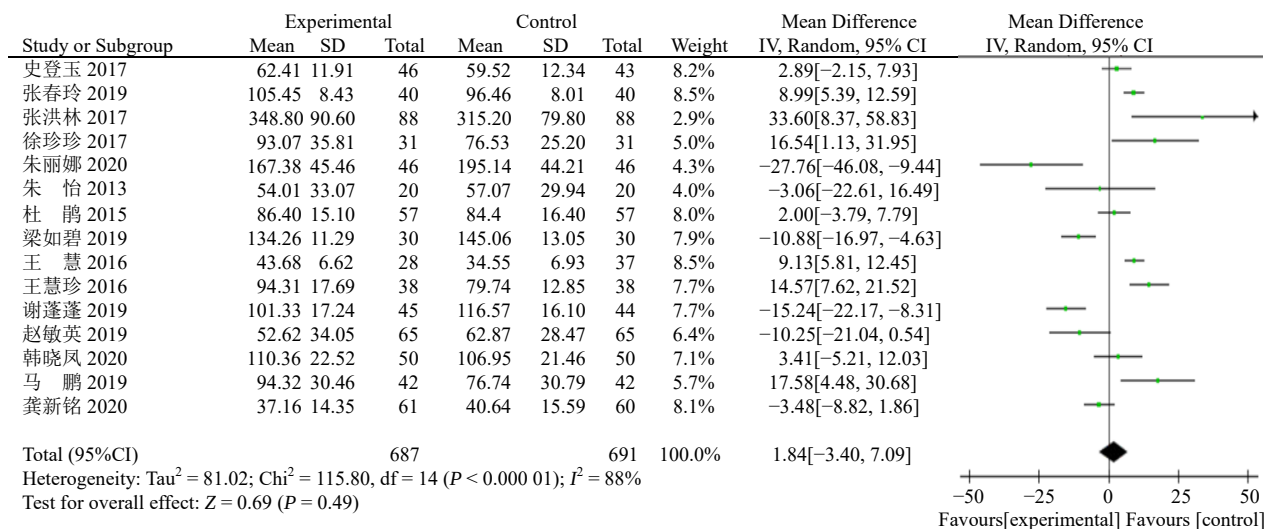


图 9 补肾调经方剂联合促排卵药物 vs 单独促排卵药物对 PCOS 不孕症雌二醇水平的 Meta 分析

Fig. 9 Meta-analysis on estradiol of Bushen Tiaojing Recipes combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

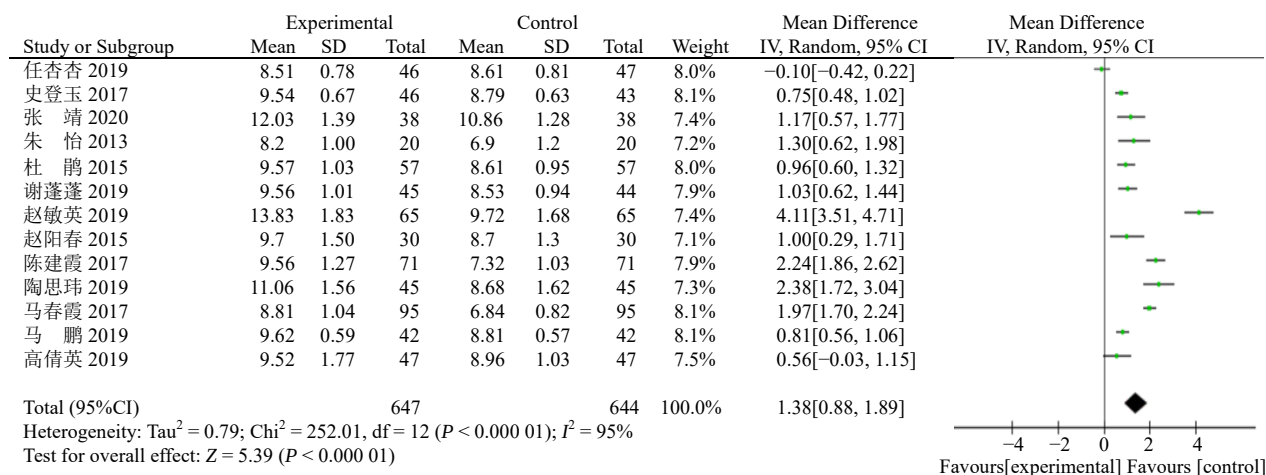


图 10 补肾调经方剂联合促排卵药物 vs 单独促排卵药物对 PCOS 不孕症子宫内膜厚度的 Meta 分析

Fig. 10 Meta-analysis on endometrial thickness of Bushen Tiaojing Recipes combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

3.6 卵巢体积

5 项研究报道了补肾调经方剂联合促排卵药物对比单纯促排卵药物对 PCOS 不孕症卵巢体积的影响。结果显示, MD=-2.00, 95% CI 为 (-2.33, -1.67), 异质性检验 $P=0.01$, $I^2=68\%$, 随机效应模型 Meta 分析结果表明两组卵巢体积差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见图 11。

4 发表偏倚

针对主要结局指标“排卵率”和“妊娠率”绘制漏斗图 (图 12), 发现漏斗图图形欠对称, 各研究点集中在中线附近, 少数研究点分散, 说明各项研究可能存在发表偏倚风险。

5 GRADE 证据质量评价

应用 GRADEpro 3.6.1 软件对结局指标进行证据质量评价。由于各研究普遍缺失盲法实施、分配隐藏、异质性高, 可能存在发表偏倚, 结局指标中除排卵率和妊娠率证据级别为低级, 其他均为极低

级, 见表 4。

6 讨论

PCOS 是育龄期女性常见的生殖障碍性疾病, 其延迟或稀发排卵直接影响女性孕育, PCOS 不孕症主要病机为肾脾两虚, 痰湿壅盛, 瘀阻胞宫脉络, 加之肝气郁滞, 气不行血, 血行瘀滞, 影响卵巢排卵和内膜种植。补肾调经法^[46]是治疗女性经孕疾病的重要大法, 调经之法, 以补肾为主, 虚补实泻, 总达精充血满, 经调子嗣之效。研究显示所用补肾调经作用的方剂主要药物有菟丝子、熟地黄、山萸肉、肉苁蓉、仙灵脾、紫石英、当归、白芍、香附、山药、白术、党参、丹参等。诸药合用, 具有补肾健脾、疏肝养血、燥湿祛痰之效。本研究多数文献以服药 3 个月经周期为 1 疗程, 因 PCOS 常表现为月经后期、量少、排卵障碍不孕等较为难治的症状或疾病, 需要在监测肝肾功能前提下连续服药 3~6 个月, 保证足疗程以提高临床有效率。

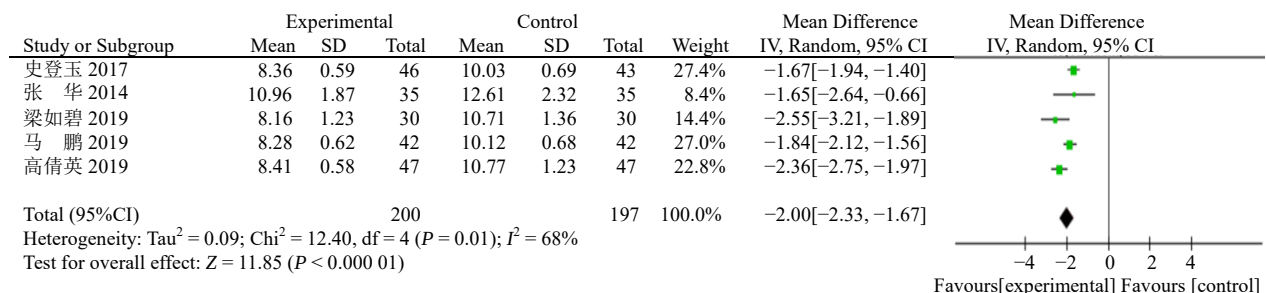


图 11 补肾调经方剂联合促排卵药物 vs 单独促排卵药物对 PCOS 不孕症卵巢体积的 Meta 分析

Fig. 11 Meta-analysis on ovarian volume of Bushen Tiaojing Recipes combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

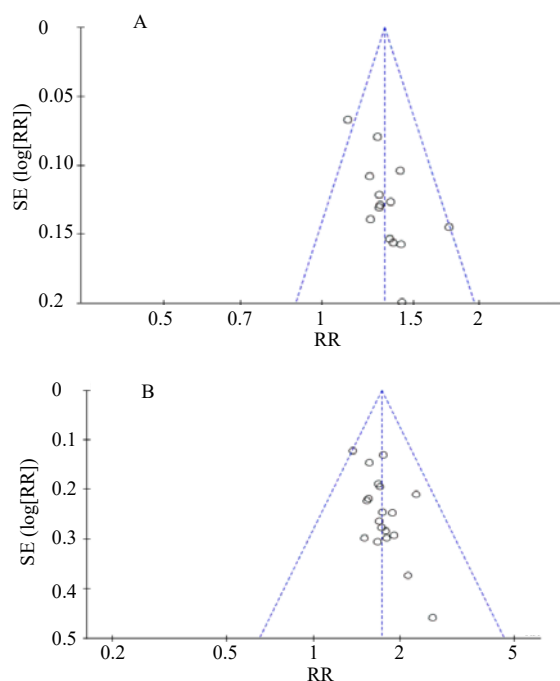


图 12 补肾调经作用方剂联合促排卵药物 vs 单独促排卵药物对排卵率 (A) 和妊娠率 (B) 影响的漏斗图

Fig. 12 Funnel plot on ovulation rate (A) and pregnancy rate (B) of Bushen Tiaojing Recipes combined with ovulation induction drugs vs ovulation induction drugs

本研究纳入 28 项 RCT。由于各试验所用补肾调经方剂的具体中药不完全一致, 故在合并效应量时全部采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 补肾调经方剂与促排卵药物联用治疗 PCOS 不孕症比单独应用促排卵药物在提高排卵率和妊娠率, 降低睾酮、LH 水平及卵巢体积和增加子宫内膜厚度等方面疗效差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 但在增加雌二醇、FSH 水平方面, 二者差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。对主要研究指标排卵率和妊娠率进行漏斗图分析, 发现各研究所对应的点不完全对称, 因此认为各研究具有发表偏倚的可能。本研究结果表明补肾调经方剂联合促排卵药物治疗比单独应用促排卵药物疗效更好, 但因纳入文献一致性高, 质量偏低, 临床应用尚需谨慎。

局限性: (1) 纳入研究数量偏少, 各研究样本量较少, 质量偏低, 各研究虽多明确提出具体随机序列产生方法, 但对于盲法、分配隐藏等随机分配方案涉及很少, 影响分析结果真实性。(2) 本研究各结局指标异质性高, 结果稳健性差, 尤其集中于性激素部分, 考虑为各研究纳入的年龄段分布及不孕年限有差异, 年龄的增加和疾病严重程度可能直接影响体内激素的分泌。(3) 各研究所用中药不完

表 4 GRADE 证据质量评价结果

Table 4 Evaluation results of GRADE evidence quality

结局指标	RCT 数量/ 样本量	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量等级	效应量 (MD/RR)
排卵率	14/1498	严重	无	无	无	可能	低	1.28, 95% CI[1.20, 1.36]
妊娠率	19/1942	严重	无	无	无	可能	低	1.67, 95% CI[1.52, 1.84]
不良反应发生率	5/504	严重	严重	无	无	可能	极低	0.44, 95% CI[0.25, 0.79]
睾酮	16/1430	严重	严重	无	无	可能	极低	-0.22, 95% CI[-0.34, -0.11]
LH	17/1486	严重	严重	无	无	可能	极低	-2.23, 95% CI[-2.17, -1.76]
FSH	16/1422	严重	严重	无	无	可能	极低	-0.10, 95% CI[-0.35, 0.15]
雌二醇	16/1378	严重	严重	无	严重	可能	极低	1.84, 95% CI[-3.40, 7.09]
子宫内膜厚度	13/1291	严重	严重	无	无	可能	极低	1.38, 95% CI[0.88, 1.89]
卵巢体积	5/397	严重	严重	无	严重	可能	极低	-2.00, 95% CI[-2.33, -1.67]

全一致, 可能增加系统评价的异质性。

综上所述, 补肾调经方剂能有效提高排卵率和妊娠率, 有效改善 PCOS 不孕症患者性激素(睾酮、LH)水平, 无严重不良反应。但因纳入文献质量偏低, 仍需大样本、多中心、双盲的高水平临床研究以提高循证依据的准确性。另外, 由于试验设计和实施者多为临床医生, 繁忙的临床工作可能尚缺乏系统的 RCT 设计思路, 建议在试验设计开始前对

方法质量学进行系统培训, 严格遵守 CONSORT 声明, 必要时请方法质量学专家对试验整体设计的方法质量学进行严格把控。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lentscher J A, Slocum B, Torrealday S. Polycystic ovarian syndrome and fertility [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2021, 64(1): 65-75.

- [2] Teede H J, Misso M L, Boyle J A, et al. Translation and implementation of the Australian-led pcos guideline: Clinical summary and translation resources from the international Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Med J Aust*, 2018, 209(S7): S3-S8.
- [3] Azziz R, Woods K S, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2745-2749.
- [4] 陈子江. 多囊卵巢综合征相关病因及临床研究: 来自山东大学生殖医学中心的报告 [J]. *生殖医学杂志*, 2007, 16(4): 232-235.
- [5] Rafique M, Nuzhat A, Al-Jaroudi D. Risk of infertility index in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(11): 1188-1192.
- [6] Joham A E, Teede H J, Ranasingha S, et al. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: Data from a large community-based cohort study [J]. *J Womens Health: Larchmt*, 2015, 24(4): 299-307.
- [7] Ainehchi N, Khaki A, Ouladsahebmadarek E, et al. The effect of clomiphene citrate, herbal mixture, and herbal mixture along with clomiphene citrate on clinical and Para-clinical parameters in infertile women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled clinical trial [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(6): 1304-1318.
- [8] 徐彩霞, 穆艳云. 督脉温针灸结合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征所致不孕疗效分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(4): 2153-2156.
- [9] 姚钰虹, 王志新. 卵巢打孔术治疗枸橼酸氯米芬抵抗型多囊卵巢综合征不孕患者临床效果的荟萃分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(5): 446-447.
- [10] Sakar M N, Oglak S C. Letrozole is superior to clomiphene citrate in ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(7): 1460-1465.
- [11] 豆竹丽, 阮祥燕, 鞠蕊, 等. 综合干预后多囊卵巢综合征不孕患者应用来曲唑促排卵的临床效果 [J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(4): 525-529.
- [12] Chaube S K, Prasad P V, Thakur S C, et al. Estradiol protects clomiphene citrate-induced apoptosis in ovarian follicular cells and ovulated cumulus-oocyte complexes [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84: 1163-1172.
- [13] 江丽, 陈勇霞. 克罗米芬联合重组人促黄体激素在卵巢储备功能减退患者促排卵治疗中的应用效果 [J]. *广东医学*, 2015, 36(19): 3050-3052.
- [14] Palomino W A, Fuentes A, González R R, et al. Differential expression of endometrial integrins and progesterone receptor during the window of implantation in normo-ovulatory women treated with clomiphene citrate [J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(3): 587-593.
- [15] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41-47.
- [16] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 362.
- [17] Balshem H, Helfanda M, Schunemann H J, 等. GRADE 指南: III.证据质量分级 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(4): 451-455.
- [18] 田野. 补肾调经方结合来曲唑治疗多囊卵巢综合征排卵障碍的临床观察及对内分泌的影响 [J]. *中国综合临床*, 2016, 32(10): 943-946.
- [19] 张春玲, 刘志杰. 补肾调经汤多方分段给药对多囊卵巢综合征患者促排卵结局、症状及性激素水平的影响 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(4): 970-973.
- [20] 陶思玮, 刘德佩. 补肾调经汤联合西药治疗多囊卵巢综合征不孕 [J]. *长春中医药大学学报*, 2019, 35(3): 472-475.
- [21] 马鹏. 补肾调经汤联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效观察 [J]. *实用中西医结合临床*, 2019, 19(6): 96-97.
- [22] 史登玉, 郑娅丽, 陈书琴, 等. 补肾调经汤治疗多囊卵巢综合征所致不孕临床研究 [J]. *中医学报*, 2017, 32(11): 2193-2195.
- [23] 高倩英. 补肾调经汤治疗多囊卵巢综合征所致不孕的疗效分析 [J]. *系统医学*, 2019, 4(1): 15-17.
- [24] 辛秀丽, 袁少飞, 关敬之. 补肾调经汤联合来曲唑治疗肾虚肝郁型多囊卵巢综合征所致不孕症临床观察 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(12): 101-103.
- [25] 张洪林, 李海蓉, 律正严. 中西医结合治疗肾虚肝郁型多囊卵巢综合征所致不孕症的效果 [J]. *国际医药卫生导报*, 2017, 23(16): 2625-2628.
- [26] 杜鹃. 补肾调经汤对多囊卵巢综合征不孕症患者的促排卵作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(16): 171-174.
- [27] 谢蓬蓬, 傅艳红, 陶莉莉. 补肾调经汤辅助治疗多囊卵巢综合征不孕症的疗效及机制探讨 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(2): 340-343.
- [28] 周艳艳, 李潇, 吴昕. 补肾调经汤治疗多囊卵巢综合征不孕 40 例 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(8): 265-266.
- [29] 韩晓凤. 自拟补肾调经汤对多囊卵巢综合征所致不孕患者激素水平及妊娠率的影响 [J]. *光明中医*, 2020,

- 35(11): 1615-1617.
- [30] 淡立群. 补肾调经汤治疗多囊卵巢综合征不孕疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(15): 153-154.
- [31] 张靖. 克罗米芬联合调经固冲汤治疗多囊卵巢综合征不孕患者的效果及对血清 IGF-1、VEGF 表达的影响 [J]. 中国医学创新, 2020, 17(8): 96-99.
- [32] 赵敏英, 何茹, 何韦川, 等. 补肾促排卵汤联合克罗米芬治疗多囊综合征不孕症的临床疗效研究 [J]. 中国性科学, 2019, 28(12): 59-62.
- [33] 任杏杏, 万彦荣, 肖惠东子, 等. 补肾调经育子汤联合来曲唑片治疗多囊卵巢综合征不孕症 46 例 [J]. 中医研究, 2019, 32(5): 14-16.
- [34] 梁如碧. 补肾活血调经汤对多囊卵巢综合征不孕症患者卵巢储备功能的影响 [J]. 河北中医, 2019, 41(3): 386-389.
- [35] 赵阳春, 吕玲, 胡灵芝. 补肾疏肝汤联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2015, 22(6): 707-708.
- [36] 马春霞. 调经促孕丸配合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征性不孕症的疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(8): 90-91.
- [37] 陈建霞, 许宗兰, 董保娟, 等. 调经固冲汤联合克罗米芬对多囊卵巢综合征不孕患者生殖激素、卵巢形态及卵巢动脉血流动力学的影响 [J]. 中国医师杂志, 2017, 19(11): 1707-1709.
- [38] 谢桂珍, 周卓秀, 孙荃荟, 等. 调经固冲汤联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征所致不孕临床观察 [J]. 医药产业资讯, 2006, 3(14): 119-120.
- [39] 龚新铭, 杨安静. 调经毓麟汤辅治多囊卵巢综合征不孕症效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(20): 105-107.
- [40] 朱怡, 王香桂. 中西药联合治疗多囊卵巢综合征所致不孕临床观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(11): 872-875.
- [41] 张华, 马永, 王族龙, 等. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征不孕症 35 例 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(7): 33-34.
- [42] 王慧珍, 张大伟. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征所致不孕症 38 例 [J]. 河南中医, 2016, 36(7): 1245-1248.
- [43] 王慧, 谢波, 纪珮, 等. 中西医结合促排卵治疗多囊卵巢综合征不孕症 45 例临床观察 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2016, 33(4): 52-55.
- [44] 徐珍珍. 中西医结合在有多囊卵巢综合征不孕中的疗效观察 [J]. 中国医学工程, 2017, 25(6): 71-73.
- [45] 朱丽娜, 张中华, 刘丽娜. 左归疏肝汤联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症 46 例 [J]. 国医论坛, 2020, 35(2): 42-44.
- [46] 杜惠兰, 宋翠淼, 段彦苍, 等. 补肾调经法调控卵泡发育的研究 [A] // 全国中西医结合卵巢功能调控专题学术会议论文及摘要集 [C]. 南昌: 中国中西医结合学会妇产科专业委员会, 2014: 29.

[责任编辑 潘明佳]