

口服中成药治疗多囊卵巢综合征有效性与安全性的网状 Meta 分析

郁悦, 陈彤, Zheng Zheng, 刘新敏*

中国中医科学院广安门医院, 北京 100032

摘要: **目的** 运用频率学网状 Meta 分析评价口服中成药联合常规化学药治疗多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 的有效性和安全性。**方法** 检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、读秀(Duxiu)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、Ovid、Scopus 数据库中口服中成药治疗 PCOS 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 检索时间为建库至 2022 年 5 月。2 名研究者按照纳排标准独立提取文献信息, 采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价, 用 RevMan5.4、Stata/SE 17.0 软件进行数据分析。**结果** 最终纳入 32 项 RCTs, 涉及 9 种中成药, 样本量为 3534 例。网状 Meta 分析结果显示, 在降低血清睾酮水平方面, 排名前 3 的干预措施分别为坤泰胶囊+常规化学药、丹参酮胶囊+常规化学药、培坤丸+常规化学药; 在降低促黄体生成素水平方面, 排名前 3 的干预措施分别为丹参酮胶囊+常规化学药、培坤丸+常规化学药、麒麟丸+常规化学药; 在改善胰岛素抵抗指数方面, 排名前 3 的干预措施分别为百令胶囊+常规化学药、红花逍遥片+常规化学药、坤泰胶囊+常规化学药; 在改善血三酰甘油水平方面, 排名前 3 的干预措施分别为丹参酮胶囊+常规化学药、百令胶囊+常规化学药、定坤丹+常规化学药; 安全性方面, 不良反应较少的前 3 种干预措施分别为妇科再造胶囊+常规化学药、定坤丹+常规化学药、复方玄驹胶囊+常规化学药。**结论** 口服中成药联合常规化学药可有效提高治疗 PCOS 的临床疗效, 安全性良好, 但受到研究质量及样本量限制, 仍需要大样本、高质量的试验对结果进一步验证。

关键词: 中成药; 多囊卵巢综合征; 网状 Meta 分析; 有效性; 安全性; 妇科再造胶囊; 复方玄驹胶囊; 坤泰胶囊; 麒麟丸; 培坤丸; 定坤丹; 百令胶囊; 丹参酮胶囊; 红花逍遥片

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)23-7477-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.23.019

Efficacy and safety of oral Chinese patent medicines in treatment of polycystic ovary syndrome: A network Meta-analysis

YU Yue, CHEN Tong, ZHENG Zheng, LIU Xin-min

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100032, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of oral Chinese patent medicines combined with conventional western medicine in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) by frequency network Meta-analysis. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) on oral Chinese patent medicines in the treatment of PCOS were retrieved from CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, Duxiu, PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Ovid and Scopus databases from the time of database establishment to May 2022. Two researchers independently extracted literature data according to inclusion and exclusion criteria, the quality of the included RCTs was evaluated according to the Cochrane bias risk assessment tool, and the data was analyzed by RevMan5.4 and Stata/SE 17.0. **Results** A total of 32 RCTs were included, involving nine kinds of oral Chinese patent medicines and 3534 patients. The results of the network Meta-analysis showed that the top three optimal medication regimens in reducing serum testosterone levels were conventional western medicine respectively combined with Kuntai Capsules (坤泰胶囊), Danshentong Capsules (丹参酮胶囊), and Peikun Pills (培坤丸). The top three optimal medication regimens in reducing luteinizing hormone levels were conventional western medicine respectively combined with Danshentong Capsules, Peikun Pills, and Qilin Pills (麒麟丸). The top three optimal medication regimens in improving insulin resistance were conventional western medicine respectively combined with Bailing Capsules

收稿日期: 2022-05-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81674011); 中国中医科学院科技创新工程 (CI2021A02404)

作者简介: 郁悦, 博士研究生, 研究方向为中医药治疗多囊卵巢综合征的临床与基础研究。E-mail: yuyuemg@126.com

*通信作者: 刘新敏, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药治疗多囊卵巢综合征的临床与基础研究。E-mail: beijingliuxm@163.com

(百令胶囊), Honghua Xiaoyao Tablets (红花逍遥片), and Kuntai Capsules. The top three optimal medication regimens in reducing blood triglycerides levels were conventional western medicine respectively combined with Danshentong Capsules, Bailing Capsules, and Dingkun Dan (定坤丹). In terms of safety, the top three optimal medication regimens were conventional western medicine respectively combined with Fukezaizao Capsules (妇科再造胶囊), Dingkun Dan, and Fufang Xuanju Capsules (复方玄驹胶囊).

Conclusions The oral Chinese patent medicines combined with conventional therapy can effectively improve the clinical efficacy of the treatment of PCOS, with good safety. However, limited by the quality and quantity of literature included in this study, large samples and high-quality trials are still needed to further verify the results.

Key words: Chinese patent medicine; polycystic ovary syndrome; network Meta-analysis; efficacy; safety; Fukezaizao Capsules; Fufang Xuanju Capsules; Kuntai Capsules; Qilin Pills; Peikun Pills; Dingkun Dan; Bailing Capsules; Danshentong Capsules; Honghua Xiaoyao Tablets

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 为育龄期女性最常见的生殖内分泌疾病, 全球发病率占 10%~15%^[1]。该疾病以持续性无排卵、高雄激素血症和卵巢多囊样改变为主要特征, 并常伴糖脂功能代谢紊乱, 严重影响患者生活质量与身心健康。以炔雌醇环丙孕酮片为代表的短效复方口服避孕药是青春期、育龄期暂无生育要求患者的首选用药, 合理应用可有效改善患者生殖功能, 调整月经周期, 减轻高雄激素症状, 预防子宫内膜癌等远期并发症的发生^[2]。但复方激素避孕药有增加血栓的潜在风险, 且服药期间患者可伴体质量增加、情绪变化^[3-4]。中医药具有多靶点、多环节的治疗优势, 作为中医药主要载体形式的中成药, 成分固定, 易于推广流通, 具有携带及服用便捷的优势^[5]。近年来临床报道口服中成药联合常规化学药治疗 PCOS 具有较好的疗效, PCOS 临床表现的异质性造成用药的多样性, 用于治疗 PCOS 的中成药种类繁多, 目前尚缺乏比较不同中成药干预 PCOS 疗效优劣性的循证医学证据。本研究通过网状 Meta 分析的方法, 比较不同口服中成药联合炔雌醇环丙孕酮片治疗 PCOS 的有效性和安全性, 以期为临床科学合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 语种限中、英文。

1.1.2 研究对象 被明确诊断为 PCOS 的患者, 不限地区、病程、年龄。

1.1.3 干预措施 对照组干预措施为治疗 PCOS 的常规化学药炔雌醇环丙孕酮片。试验组干预措施为在对照组基础上联合 1 种口服类上市中成药。

1.1.4 结局指标 结局指标包括血清睾酮、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、稳态模型评估

的胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)、血三酰甘油 (triglycerides, TG)、不良反应。纳入的研究应至少包含以上结局指标之一。

1.1.5 其他 为保障研究数据的检验效能, 入选的每种中成药涉及的文献数量需 ≥ 2 篇。

1.2 排除标准

①非 RCTs 或伪 RCTs, 如使用以就诊顺序为分组依据的错误随机方法; ②资料数据存在明显错误或缺失; ③如 2 篇文献数据雷同, 则保留发表时间较早的文献; ④合并报道相同研究的多篇文献保留数据最全的 1 篇; ⑤结局指标测量前联合使用其他干预措施如促排卵药物、黄体酮类药物、其他中药及外治法等; ⑥研究方案描述不清, 如未明确药物治疗剂量或治疗疗程; ⑦研究过程包含妊娠期或妊娠后未退出试验。

1.3 检索策略

计算机检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)、读秀 (Duxiu)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、Ovid、Scopus 数据库中有关中成药治疗 PCOS 的 RCTs, 检索时限均为建库至 2022 年 5 月 1 日。中文检索词主要为多囊卵巢综合征、中成药、片、丸、散、胶囊、颗粒、口服液、丹、滴丸、炔雌醇环丙孕酮、达英-35、随机对照试验等; 英文检索词主要为 polycystic ovary syndrome、Chinese patent、proprietary Chinese、capsule、tablet、powder、pill、granule、oral liquid、randomized controlled trial、RCT 等, 检索策略采取主题词与自由词相结合的方式。以 PubMed 为例, 具体检索策略如下。

#1 polycystic ovary syndrome [Mesh]

#2 polycystic ovar* syndrome [Title/Abstract] OR polycystic

ovar* syndrome [Title/Abstract] OR stein leventhal syndrome [Title/Abstract] OR sclerocystic ovar* syndrome [Title/Abstract] OR PCOS [Title/Abstract] OR PCO [Title/Abstract]

#3 Chinese patent medicine [Title/Abstract] OR Chinese patent drug [Title/Abstract] OR proprietary Chinese medicine [Title/Abstract] OR proprietary Chinese drug [Title/Abstract] OR integrated Chinese [Title/Abstract] OR capsule [Title/Abstract] OR tablet [Title/Abstract] OR powder [Title/Abstract] OR pill [Title/Abstract] OR granule [Title/Abstract] OR oral liquid [Title/Abstract] OR powder [Title/Abstract] OR pellet [Title/Abstract]

#4 randomized [Title/Abstract] OR randomized controlled trial [Title/Abstract] OR RCT [Title/Abstract]

#5 #1 OR #2

#6 #5 AND #3 AND #4

1.4 文献筛选与资料提取

2 名研究者按照纳排标准独立进行文献筛选, 将检索文献导入文献管理软件 NoteExpress, 经系统查重后, 通过阅读题目及摘要手工查重及初步剔除明显不相关的文献, 剩余文献获取全文并阅读, 确定最终纳入文献。对纳入研究的参考文献进行筛选, 补充检索未发现的信息。交叉核对纳入文献后进行数据提取, 提取完成后交叉核对提取数据。文献筛选及数据提取过程若产生分歧则由 2 名研究者协商复核或由第 3 方评判。提取资料主要包括研究题目、第一作者、发表年份、各组病例数、干预措施、治疗时间、结局指标等。

1.5 纳入研究的方法学质量评价

依据 Cochrane 系统评价员手册 5.3 介绍的偏倚风险评估工具对纳入文献进行方法学质量评价^[6], 包括随机分配方法、分配隐藏、受试者及研究者盲法干预、结果盲法评价、结果数据完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚。以上 7 项评价条目的偏倚风险根据文献报告情况依次评价为“低风险”“高风险”或“风险未知”。偏倚风险评估由 2 位研究者独立完成并相互核对, 如遇分歧由第 3 位研究人员讨论决定。对偏倚风险的评估在 RevMan 5.4 中进行。

1.6 统计分析

采用 Stata/SE 17.0 软件, 使用 Network 程序包进行频率学网状 Meta 分析。二分类变量指标采用比值比 (odds ratio, OR), 连续性变量指标采用标

准化均数差 (standardized mean difference, SMD), 计算效应值及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。绘制证据网络时, 图中圆点表示干预措施, 大小表示该干预措施样本量的多少。原点间的连线表示 2 种干预措施之间存在直接比较证据, 连线粗细表示 2 种干预措施直接比较研究数量的多少。当证据网络存在闭合环时, 需用不一致性检验评估直接与间接比较结果之间的一致程度, 若无闭合环形成, 即用一致性模型。使用曲线下累积排序概率图下面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) 对每项结局指标的干预措施进行排序, SUCRA 值越大表明该干预措施有效的可能性越大, 从而得到结局指标的最优干预措施。绘制“比较-校正”漏斗图, 判断是否存在发表偏倚或小样本效应。

2 结果

2.1 文献筛选

初检出 4714 篇相关文献, 去除重复文献后剩余 2103 篇, 通过阅读文摘信息, 初步筛选出 92 篇进行全文阅读筛选, 最终纳入 32 篇文献进行数据分析。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献基本特征

共纳入 32 项 RCTs^[7-38], 均为双臂试验, 共计患者 3534 例, 其中试验组 1777 例, 对照组 1757 例, 研究均在中国进行, 发表年份为 2013—2021 年, 涉及 9 种口服类中成药, 分别包括妇科再造胶囊 6 项研究^[7-12]、复方玄驹胶囊 6 项研究^[13-18]、坤泰胶囊 5 项研究^[19-23]、麒麟丸 3 项研究^[24-26]、培坤丸 3 项研究^[27-29]、定坤丹 3 项研究^[30-32]、百令胶囊 2 项研究^[33-34]、丹参酮胶囊 2 项研究^[35-36]、红花逍遥片 2 项研究^[37-38]。纳入文献基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价

在随机分配方法方面, 22 项^[10-11,13,17-23,25-28,30-37]研究采用随机数字表法或统计软件随机分组, 评为低风险; 其余研究未描述具体随机方法, 评为风险未知。纳入研究均未报道分配隐藏情况, 评为风险未知。对受试者、研究者实施盲法方面, 纳入研究均未说明是否使用盲法, 评为风险未知。对结果评估者实施盲法方面, 纳入研究均未说明是否使用盲法, 评为风险未知。结果数据完整性方面, 3 项研究^[17-18,31]存在脱落病例, 但有脱落原因分析, 数据缺失较少且均衡, 评为低风险; 5 项研究^[9-11,21,23]部分结局指标仅报道治疗后数据, 未报道基线期数据, 数据结果不完整, 评为高风险; 其余研究结果数据

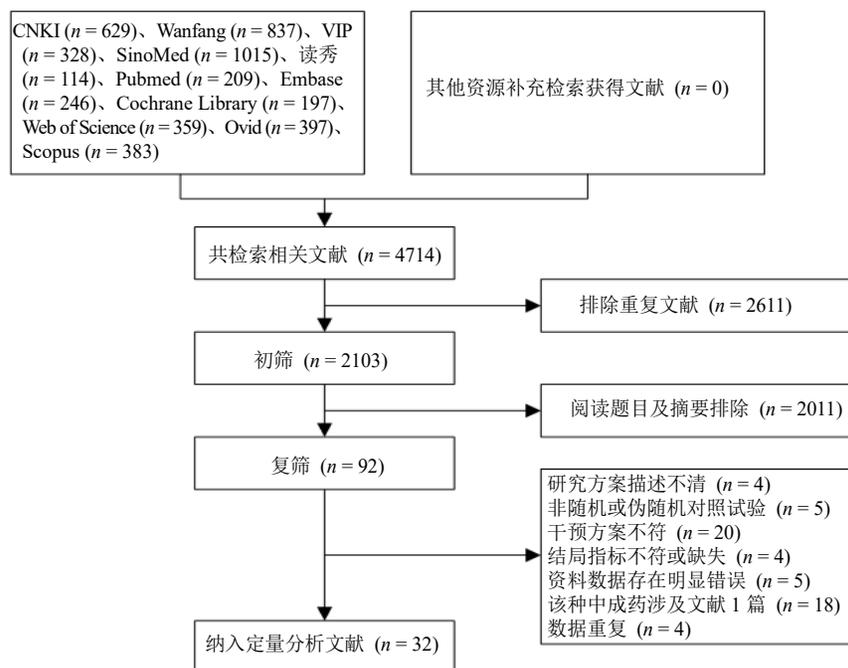


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

完整, 评为低风险。选择性报告研究结果方面, 将研究数据结果部分与方法学部分比较, 1 项研究^[10]未全部报告方法学部分内容, 评为高风险; 其余研究期望结局指标均有报告, 评为低风险。其他偏倚方面, 有 2 项研究^[12,14]未明确中成药的来源, 评为高风险, 其余研究均无法从原文中判断是否存在其他偏倚来源, 评为风险未知。偏倚风险评价见图 2。

2.4 血清睾酮

2.4.1 证据网络 28 项^[7-23,26-30,32-34,36-38]研究报道了血清睾酮水平, 包括 10 种干预措施: 常规化学药(炔雌醇环丙孕酮片)、妇科再造胶囊+常规化学药、复方玄驹胶囊+常规化学药、麒麟丸+常规化学药、坤泰胶囊+常规化学药、百令胶囊+常规化学药、培坤丸+常规化学药、丹参酮胶囊+常规化学药、红花逍遥片+常规化学药、定坤丹+常规化学药。结果显示, 妇科再造胶囊+常规化学药与单用常规化学药治疗对比、复方玄驹胶囊+常规化学药与单用常规化学药治疗对比的研究数最多, 分别为 6 项。妇科再造胶囊+常规化学药与单用常规化学药治疗对比的研究样本量最大(1036 例), 证据网络见图 3。

2.4.2 网状 Meta 分析 用一致性模型进行网状 Meta 分析, 产生的 45 项比较中 6 项具有统计学意义, 直接比较显示, 与单纯常规化学药治疗相比,

丹参酮胶囊、复方玄驹胶囊、培坤丸、坤泰胶囊分别联合常规化学药降低血清睾酮水平的疗效更佳 ($P < 0.05$)。间接比较显示, 坤泰胶囊联合常规化学药比妇科再造胶囊、复方玄驹胶囊分别联合常规化学药的疗效更佳 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4.3 SUCRA 排序 在降低血清睾酮方面, 坤泰胶囊+常规化学药成为最佳干预措施可能性最大。SUCRA 排序为坤泰胶囊+常规化学药 > 丹参酮胶囊+常规化学药 > 培坤丸+常规化学药 > 百令胶囊+常规化学药 > 复方玄驹胶囊+常规化学药 > 定坤丹+常规化学药 > 麒麟丸+常规化学药 > 妇科再造胶囊+常规化学药 > 红花逍遥片+常规化学药 > 常规化学药, 见图 4。

2.4.4 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示研究散点基本对称分布于中线中部两侧, 但部分散点在倒漏斗图范围外, 提示可能存在发表偏倚, 见图 5。

2.5 LH

2.5.1 证据网络 29 项研究^[7-20,22-30,32,34-38]报道了 LH 水平, 包括 10 种干预措施: 常规化学药、妇科再造胶囊+常规化学药、复方玄驹胶囊+常规化学药、麒麟丸+常规化学药、坤泰胶囊+常规化学药、百令胶囊+常规化学药、培坤丸+常规化学药、丹参酮胶囊+常规化学药、红花逍遥片+常规化学药、

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

纳入文献第一 作者及年份	n/例		平均年龄/岁		试验组干预措施	疗程	结局指标
	T	C	T	C			
李青 2019 ^[7]	93	93	27.1±4.6	26.7±4.4	妇科再造胶囊 6 粒·次 ⁻¹ , bid+对照组	3~6 个月经周期	①②⑤
李晓芳 2016 ^[8]	250	250	26~45	26~48	妇科再造胶囊 6 粒·次 ⁻¹ , bid+对照组	4 个月经周期	①②
狄晨红 2017 ^[9]	32	32	26.7±4.8	26.8±4.7	妇科再造胶囊 6 粒·次 ⁻¹ , bid+对照组	6 个月	①②
张蔚 2015 ^[10]	66	68	28.0±6.3	32.0±5.8	妇科再造胶囊 6 粒·次 ⁻¹ , bid+对照组	3~6 个月经周期	①②
汤丽婷 2017 ^[11]	37	37	35.2±5.6	35.4±5.5	妇科再造胶囊 6 粒·次 ⁻¹ , qd+对照组	3 个月经周期	①②
蒋丽 2016 ^[12]	39	39	35.4±9.6	36.2±10.3	妇科再造胶囊 6 粒·次 ⁻¹ , qd+对照组	3 个月经周期	①②
石乙群 2020 ^[13]	49	49	25.73±4.86	25.23±5.31	复方玄驹胶囊 3 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②
郝汇平 2014 ^[14]	40	39	33	35	复方玄驹胶囊 3 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②
张静华 2016 ^[15]	39	39	26.85±4.86	27.13±5.12	复方玄驹胶囊 1 粒·次 ⁻¹ , qd+对照组	3 个月经周期	①②⑤
徐安然 2015 ^[16]	30	30	/	/	复方玄驹胶囊 3 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②
洪景娇 2013 ^[17]	30	30	27.156±4.32	27.567±4.20	复方玄驹胶囊 3 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②⑤
谢蕾 2015 ^[18]	30	30	25.60±4.70	26.14±4.54	复方玄驹胶囊 3 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②③⑤
徐瑶 2015 ^[19]	40	40	29.1±2.5	29.4±2.3	坤泰胶囊 4 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②
刘百慧 2018 ^[20]	44	44	28.42±2.53	28.37±2.43	坤泰胶囊 4 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②
张小春 2016 ^[21]	34	34	30.5±2.2	31.5±2.3	坤泰胶囊 4 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	6 个月	①
郝玉娟 2017 ^[22]	46	46	28.26±3.54	27.34±3.21	坤泰胶囊 4 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②③
时冬艳 2020 ^[23]	47	47	25.41±3.22	25.34±3.26	坤泰胶囊 4 粒·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②
吴海霞 2018 ^[24]	61	60	29.78±4.32	29.78±4.32	麒麟丸 6 g·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	②⑤
杨盼 2021 ^[25]	230	230	29.48±2.93	29.86±3.35	麒麟丸 6 g·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	②⑤
赵丽萍 2020 ^[26]	50	50	30.82±3.61	30.50±3.58	麒麟丸 6 g·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②⑤
曹旭静 2019 ^[27]	40	40	27.93±2.64	27.51±2.13	培坤丸 9 g·次 ⁻¹ , bid+对照组	3 个月经周期	①②
邝国超 2018 ^[28]	38	32	30.82±6.95	29.61±7.42	培坤丸 9 g·次 ⁻¹ , bid+对照组	3 个月经周期	①②
周慧萍 2019 ^[29]	25	25	28.3±1.7	26.6±2.2	培坤丸 9 g·次 ⁻¹ , bid+对照组	3 个月经周期	①②⑤
陈舞燕 2016 ^[30]	40	40	30.3±1.8	30.2±1.7	定坤丹 10.8 g·次 ⁻¹ , bid+对照组	3 个月经周期	①②⑤
邓燕 2020 ^[31]	39	35	26.7±6.4	27.2±3.5	定坤丹 7 g·次 ⁻¹ , bid+对照组	3 个月	④⑤
俞慧 2021 ^[32]	30	30	24.47±4.05	23.83±3.32	定坤丹 3.5 g·次 ⁻¹ , bid+对照组	3 个月	①②⑤
李扬璐 2016 ^[33]	50	40	27.34±4.62	27.34±4.62	百令胶囊 2 g·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①③④
李向红 2017 ^[34]	45	45	8.45±1.13	28.71±1.05	百令胶囊 2 g·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②③
吴苗敏 2016 ^[35]	36	36	28.2±4.5	28.2±4.5	丹参酮胶囊 1 g·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月	②④
李瑞敏 2019 ^[36]	43	43	29.87±4.32	30.02±4.51	丹参酮胶囊 1 g·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②④
朱晓莉 2020 ^[37]	32	32	29.64±5.38	29.52±5.42	红花逍遥片 0.4 g·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月经周期	①②③
刘光虹 2017 ^[38]	72	72	26.90±4.26	27.40±4.30	红花逍遥片 1.17 g·次 ⁻¹ , tid+对照组	3 个月	①②③⑤

/-未报道 T-试验组 C-对照组 qd-1 次·d⁻¹ bid-2 次·d⁻¹ tid-3 次·d⁻¹ ①血清睾酮 ②促黄体生成素 ③胰岛素抵抗指数 ④血三酰甘油 ⑤不良反应, 对照组干预措施为炔雌醇环丙孕酮片, 1 片·d⁻¹

/-not reported T-treatment group C-control group qd-once a day bid-twice a day tid-three times a day ①testosterone ②luteinizing hormone ③ homeostasis model assessment of insulin resistance ④triacylglycerol ⑤adverse reactions, The intervention measures in the control group were ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets, one tablet a day

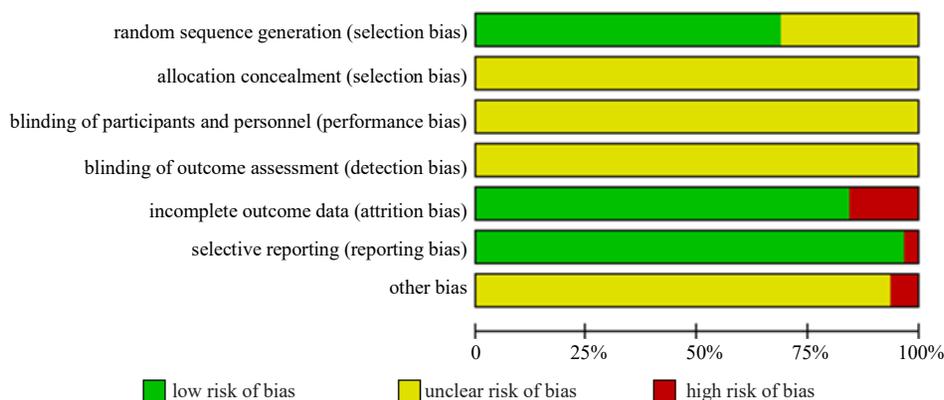


图 2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例

Fig. 2 Percentage of projects of included articles that produced risks of bias

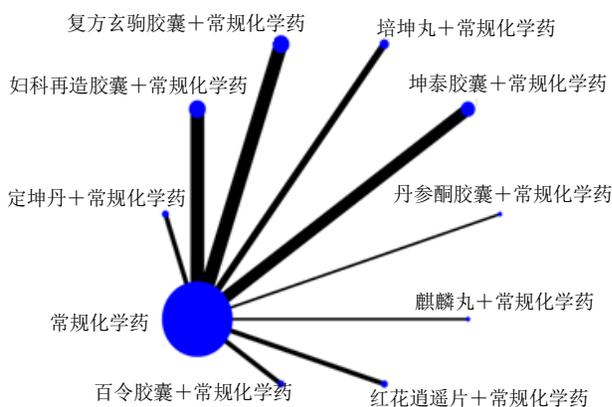


图 3 血清睾酮的证据网络

Fig. 3 Evidence network of serum testosterone

定坤丹+常规化学药。结果显示，妇科再造胶囊+常规化学药与单用常规化学药治疗对比最多，为 6 项。妇科再造胶囊+常规化学药与单用常规化学药治疗对比的研究样本量最大（1036 例），证据网络见图 6。

2.5.2 网状 Meta 分析 用一致性模型进行网状 Meta 分析，产生的 45 项比较中 7 项具有统计学意义，直接比较显示，与单纯常规化学药治疗相比，丹参酮胶囊、麒麟丸、培坤丸、坤泰胶囊分别联合常规化学药降低 LH 水平的疗效更佳 ($P < 0.05$)；间接比较显示，与复方玄驹胶囊联合常规化学药相比，丹参酮胶囊、麒麟丸、培坤丸分别联合常规化学药的疗效更佳 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 2 血清睾酮的网状 Meta 分析

Table 2 Network Meta-analysis of serum testosterone

干预措施	OR (95%CI)				
	C	丹参酮胶囊+C	麒麟丸+C	红花逍遥片+C	百令胶囊+C
C	0				
丹参酮胶囊+C	-3.69 (-6.81, -0.58)*	0			
麒麟丸+C	-1.16 (-4.32, 2.01)	2.54 (-1.90, 6.97)	0		
红花逍遥片+C	-0.81 (-3.04, 1.43)	2.89 (-0.94, 6.72)	0.35 (-3.52, 4.23)	0	
百令胶囊+C	-1.49 (-3.74, 0.76)	2.20 (-1.63, 6.04)	-0.33 (-4.21, 3.55)	-0.68 (-3.86, 2.49)	0
定坤丹+C	-1.24 (-3.49, 1.01)	2.46 (-1.38, 6.29)	-0.08 (-3.96, 3.80)	-0.43 (-3.60, 2.74)	0.25 (-2.93, 3.43)
妇科再造胶囊+C	-1.11 (-2.40, 0.18)	2.59 (-0.78, 5.95)	0.05 (-3.37, 3.47)	-0.30 (-2.89, 2.28)	0.38 (-2.21, 2.97)
复方玄驹胶囊+C	-1.33 (-2.63, -0.03)*	2.36 (-1.01, 5.73)	-0.17 (-3.59, 3.25)	-0.52 (-3.11, 2.06)	0.16 (-2.44, 2.75)
培坤丸+C	-2.79 (-4.65, -0.92)*	0.91 (-2.72, 4.53)	-1.63 (-5.30, 2.04)	-1.98 (-4.89, 0.93)	-1.30 (-4.21, 1.62)
坤泰胶囊+C	-3.33 (-4.78, -1.88)*	0.37 (-3.07, 3.80)	-2.17 (-5.65, 1.31)	-2.52 (-5.19, 0.15)	-1.84 (-4.51, 0.84)

干预措施	OR (95%CI)				
	定坤丹+C	妇科再造胶囊+C	复方玄驹胶囊+C	培坤丸+C	坤泰胶囊+C
定坤丹+C	0				
妇科再造胶囊+C	0.13 (-2.46, 2.72)	0			
复方玄驹胶囊+C	-0.09 (-2.69, 2.50)	-0.22 (-2.05, 1.61)	0		
培坤丸+C	-1.55 (-4.47, 1.37)	-1.68 (-3.94, 0.59)	-1.46 (-3.72, 0.81)	0	
坤泰胶囊+C	-2.09 (-4.76, 0.59)	-2.22 (-4.16, -0.28)*	-2.00 (-3.94, -0.05)*	-0.54 (-2.90, 1.82)	0

C-常规化学药 * $P < 0.05$, 表 3~6 同

C-conventional western medicine * $P < 0.05$, same as below tables 3—6

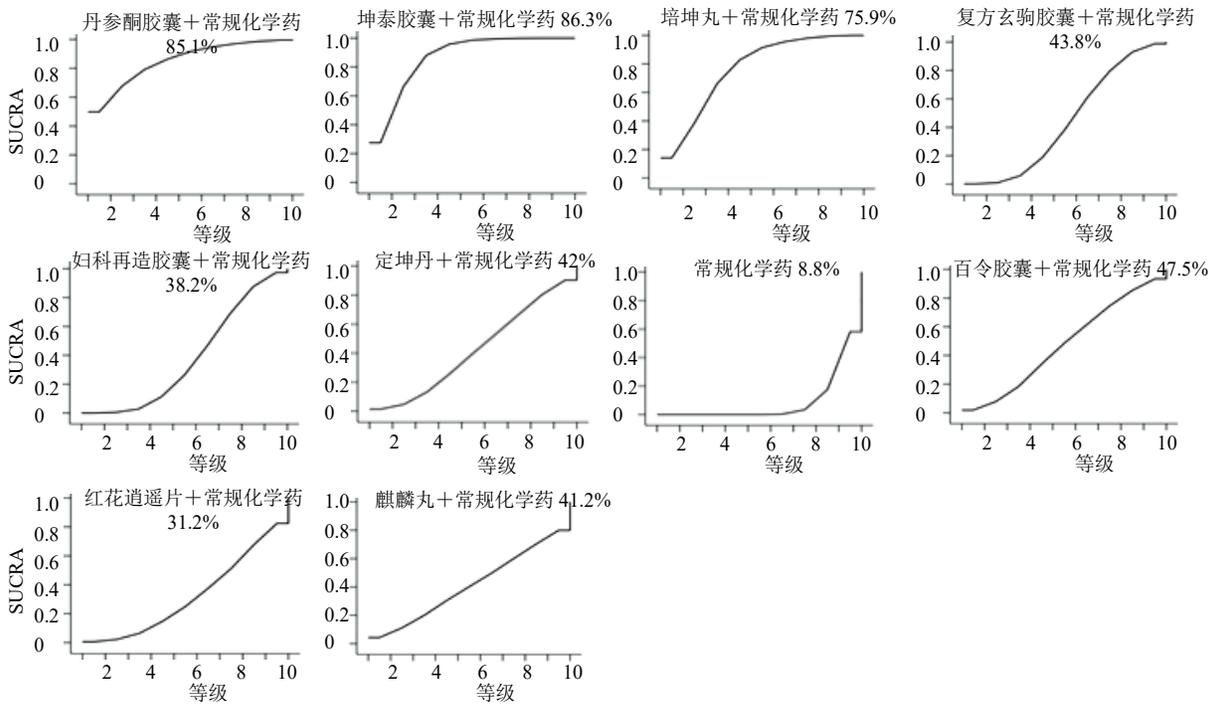
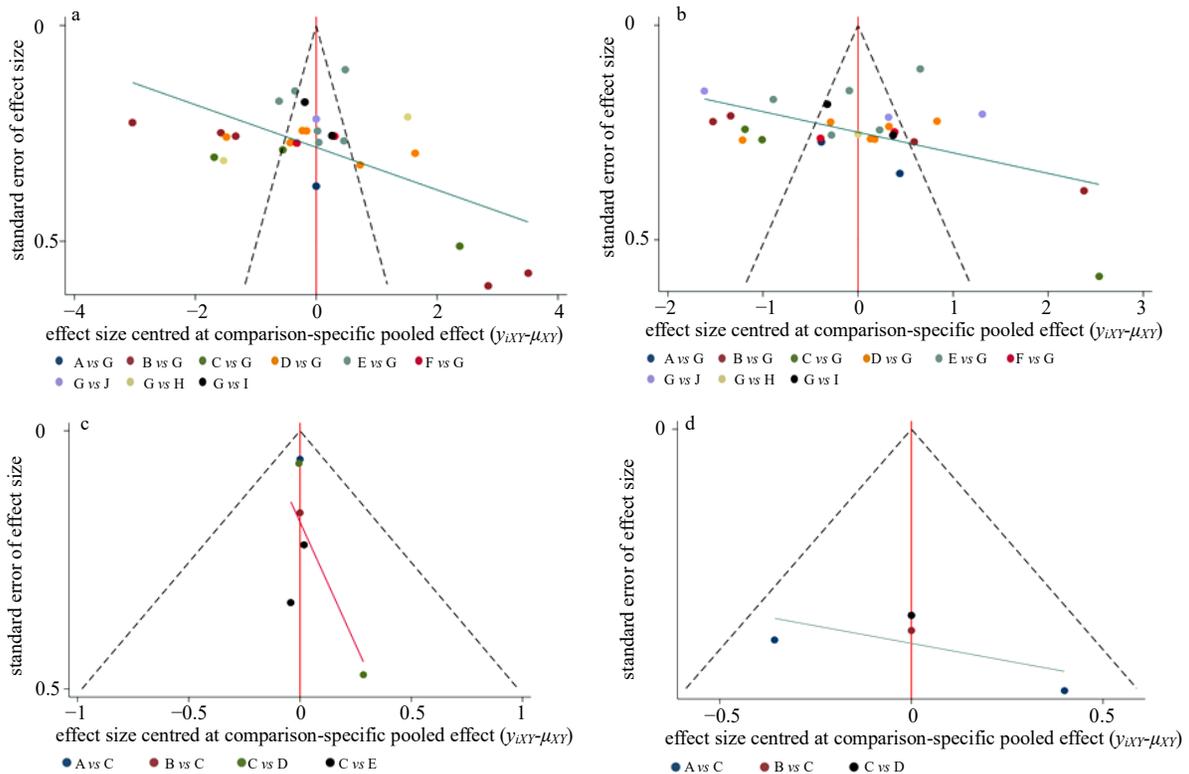


图 4 血清睾酮的 SUCRA 排序

Fig. 4 SUCRA rank of serum testosterone



A-丹参酮胶囊+常规化学药 B-坤泰胶囊+常规化学药 C-培坤丸+常规化学药 D-复方玄驹胶囊+常规化学药 E-妇科再造胶囊+常规化学药 F-定坤丹+常规化学药 G-常规化学药 H-百令胶囊+常规化学药 I-红花逍遥片+常规化学药 J-麒麟丸+常规化学药, 图 14 同
 A-Danshentong Capsules + conventional western medicine (C) B-Kuntai Capsules + C C-Peikun Pill + C D-Fufang Xuanju Capsules + C E-Fukezaizao Capsules + C F-Dingkun Dan + C G-conventional western medicine H-Bailing Capsules + C I-Honghua Xiaoyao Tablets + C J-Qilin Pills + C, same as fig. 14

图 5 血清睾酮 (a)、LH (b)、HOMA-IR (c) 和 TG (d) 的比较-校正漏斗图

Fig. 5 Funnel plot for correction comparison of serum testosterone (a), LH (b), HOMA-IR (c) and TG (d)

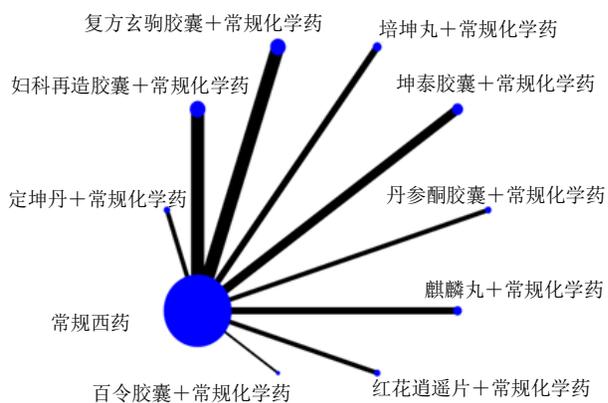


图 6 LH 的证据网络
Fig. 6 Evidence network of LH

表 3 LH 的网状 Meta 分析
Table 3 Network Meta-analysis of LH

干预措施	OR (95%CI)				
	C	丹参酮胶囊+C	麒麟丸+C	红花逍遥片+C	百令胶囊+C
C	0				
丹参酮胶囊+C	-2.50 (-4.08, -0.92)*	0			
麒麟丸+C	-2.06 (-3.33, -0.78)*	0.44 (-1.59, 2.47)	0		
红花逍遥片+C	-0.96 (-2.52, 0.60)	1.54 (-0.69, 3.76)	1.10 (-0.92, 3.11)	0	
百令胶囊+C	-1.85 (-4.07, 0.38)	0.65 (-2.08, 3.38)	0.21 (-2.35, 2.77)	-0.89 (-3.61, 1.83)	0
定坤丹+C	-0.95 (-2.52, 0.63)	1.55 (-0.68, 3.78)	1.11 (-0.92, 3.13)	0.01 (-2.21, 2.23)	0.90 (-1.83, 3.62)
妇科再造胶囊+C	0.87 (-0.03, 1.77)	1.62 (-0.19, 3.44)	1.18 (-0.37, 2.74)	0.09 (-1.72, 1.89)	0.97 (-1.43, 3.37)
复方玄驹胶囊+C	-0.87 (-1.77, 0.03)	2.02 (0.20, 3.84)*	1.58 (0.02, 3.15)*	0.49 (-1.32, 2.30)	1.37 (-1.03, 3.78)
培坤丸+C	-2.30 (-3.63, -0.97)*	0.20 (-1.87, 2.26)	-0.24 (-2.08, 1.59)	-1.34 (-3.39, 0.71)	-0.45 (-3.04, 2.14)
坤泰胶囊+C	-1.75 (-2.87, -0.63)*	0.74 (-1.19, 2.68)	0.30 (-1.39, 2.00)	-0.79 (-2.72, 1.13)	0.09 (-2.40, 2.59)

干预措施	OR (95%CI)				
	定坤丹+C	妇科再造胶囊+C	复方玄驹胶囊+C	培坤丸+C	坤泰胶囊+C
定坤丹+C	0				
妇科再造胶囊+C	0.08 (-1.74, 1.89)	0			
复方玄驹胶囊+C	0.48 (-1.34, 2.29)	0.40 (-0.88, 1.68)	0		
培坤丸+C	-1.35 (-3.41, 0.71)	-1.43 (-3.03, 0.18)	-1.83 (-3.44, -0.22) ¹⁾	0	
坤泰胶囊+C	-0.80 (-2.74, 1.13)	-0.88 (-2.32, 0.56)	-1.28 (-2.72, 0.16)	0.55 (-1.19, 2.28)	0

2.6 HOMA-IR

2.6.1 证据网络 6 项^[18,22,33-34,37-38] 研究报道了 HOMA-IR, 包括 5 种干预措施: 常规化学药、复方玄驹胶囊+常规治疗、坤泰胶囊+常规治疗、百令胶囊+常规治疗、红花逍遥片+常规治疗。结果显示, 百令胶囊+常规化学药与单用常规化学药治疗对比、红花逍遥片+常规化学药与单用常规化学药治疗对比的研究数最多, 分别为 2 项; 红花逍

2.5.3 SUCRA 排序 在降低 LH 方面, 丹参酮胶囊+常规化学药成为最佳干预措施可能性最大。SUCRA 排序为丹参酮胶囊+常规化学药>培坤丸+常规化学药>麒麟丸+常规化学药>百令胶囊+常规化学药=坤泰胶囊+常规化学药>定坤丹+常规化学药>红花逍遥片+常规化学药>妇科再造胶囊+常规化学药>复方玄驹胶囊+常规化学药>常规化学药, 见图 7。

2.5.4 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示研究散点基本对称分布于中线中上部 2 侧, 但部分散点在倒漏斗图范围外, 提示可能存在发表偏倚, 见图 5。

遥片+常规化学药与单用常规化学药治疗对比的研究样本量最大 (208 例), 证据网络见图 8。

2.6.2 网状 Meta 分析 用一致性模型进行网状 Meta 分析, 产生的 10 项比较中 8 项具有统计学意义, 直接比较显示, 与单纯常规化学药治疗相比, 坤泰胶囊、红花逍遥片、百令胶囊分别联合常规化学药降低 HOMA-IR 疗效更佳 (P<0.05); 间接比较显示, 与坤泰胶囊、复方玄驹胶囊分别联合常规

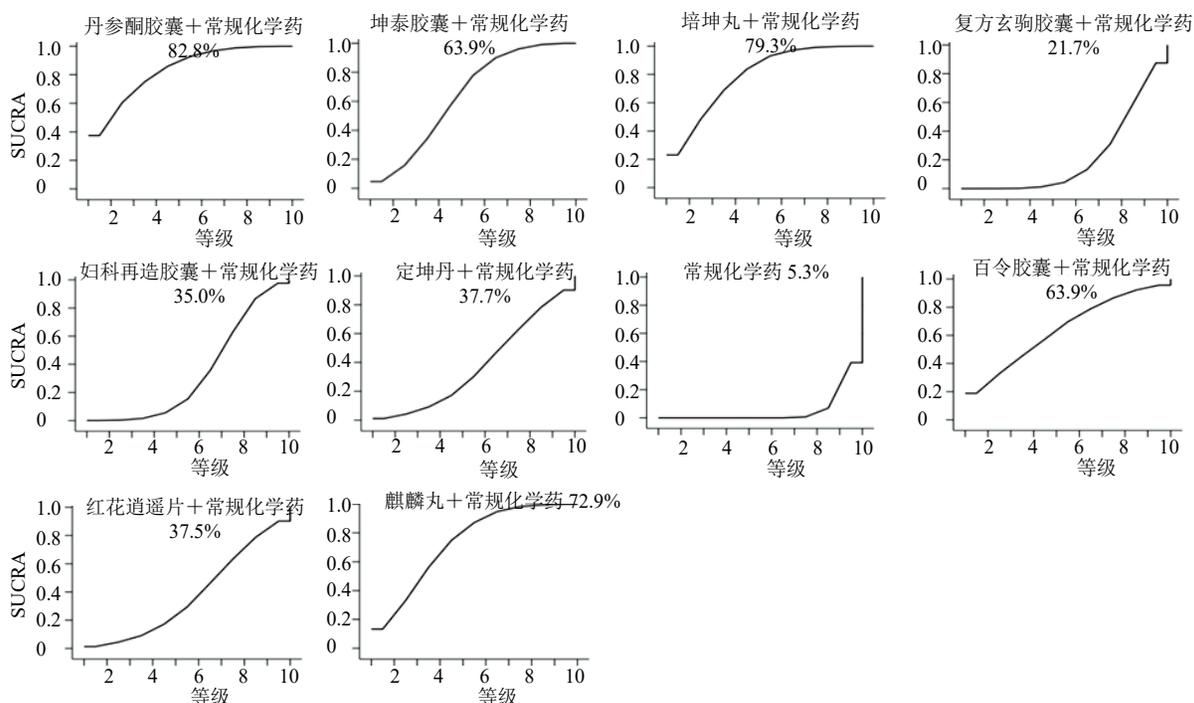


图7 LH的SUCRA排序

Fig. 7 SUCRA rank of LH

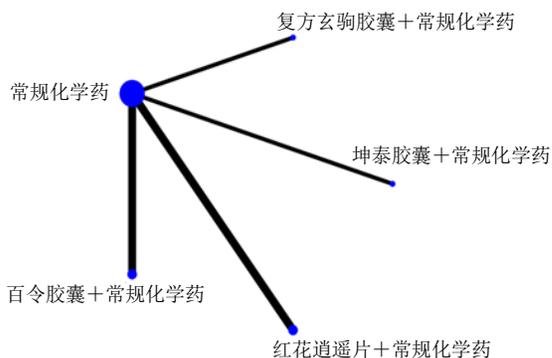


图8 HOMA-IR的证据网络

Fig. 8 Evidence network of HOMA-IR

化学药相比, 红花逍遥片、百令胶囊分别联合常规化学药治疗疗效更佳 ($P < 0.05$), 与红花逍遥片联合常规化学药相比, 百令胶囊联合常规化学药治疗疗效更佳 ($P < 0.05$), 见表4。

2.6.3 SUCRA 排序 在降低 HOMA-IR 方面, 百令胶囊+常规化学药成为最佳干预措施可能性最大。SUCRA 排序为百令胶囊+常规化学药>红花逍遥片+常规化学药>坤泰胶囊+常规化学药>复方玄驹胶囊+常规化学药>常规化学药, 见图9。

2.6.4 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示研究散点基本对称分布于中线2侧, 表明发表偏倚风险可能

表4 HOMA-IR的网状Meta分析

Table 4 Network Meta-analysis of HOMA-IR

干预措施	OR (95%CI)				
	C	坤泰胶囊+C	红花逍遥片+C	百令胶囊+C	复方玄驹胶囊+C
C	0				
坤泰胶囊+C	-0.24 (-0.35, -0.13)*	0			
红花逍遥片+C	-0.79 (-1.15, -0.43)*	-0.55 (-0.93, -0.17)*	0		
百令胶囊+C	-1.32 (-1.45, -1.20)*	-1.08 (-1.25, -0.92)*	-0.54 (-0.92, -0.16)*	0	
复方玄驹胶囊+C	-0.03 (-0.34, 0.28)	0.21 (-0.12, 0.54)	0.76 (0.28, 1.23)*	1.29 (0.96, 1.63)*	0

性较小, 个别研究分布分散于底部, 可能与样本量较小有关, 见图5。

2.7 TG

2.7.1 证据网络 4项^[31,33,35-36]研究报道了TG, 包

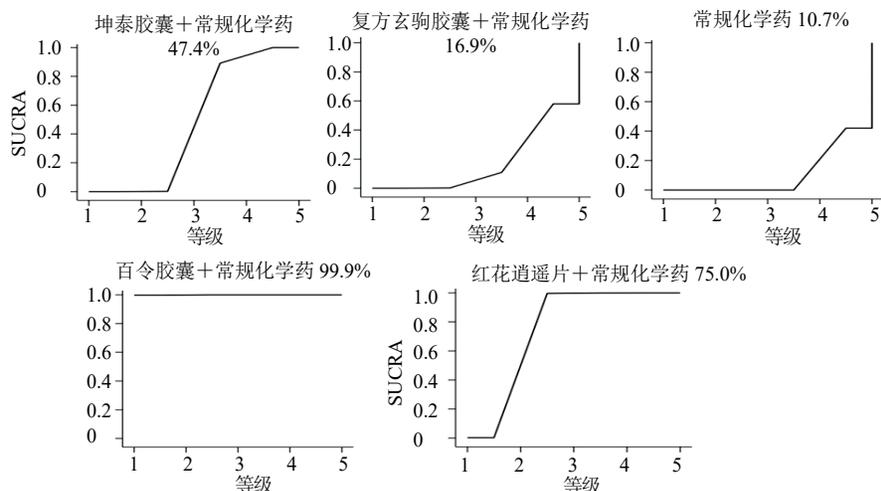


图 9 HOMA-IR 的 SUCRA 排序

Fig. 9 SUCRA rank of HOMA-IR

括 4 种干预措施：常规化学药、百令胶囊+常规化学药、丹参酮胶囊+常规化学药、定坤丹+常规化学药。结果显示，丹参酮胶囊+常规化学药与单用常规化学药治疗对比最多，为 2 项。丹参酮胶囊+常规化学药与单用常规化学药治疗对比的研究样本量最大（158 例），证据网络见图 10。

2.7.2 网状 Meta 分析 用一致性模型进行网状 Meta 分析，产生的 6 项比较中 3 项具有统计学意

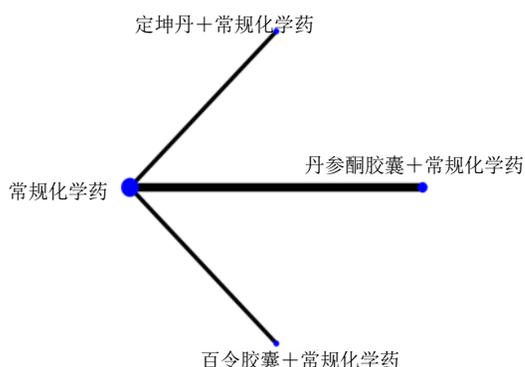


图 10 TG 的证据网络

Fig. 10 Evidence network of TG

义，直接比较显示，与单纯常规化学药治疗相比，丹参酮胶囊联合常规化学药降低 TG 疗效更佳 ($P < 0.05$)；间接比较显示，与白令胶囊、定坤丹分别联合常规化学药相比，丹参酮胶囊联合常规化学药治疗疗效更佳 ($P < 0.05$)，见表 5。

2.7.3 SUCRA 排序 在降低 TG 方面，丹参酮胶囊+常规化学药成为最佳干预措施可能性最大。SUCRA 排序为丹参酮胶囊+常规化学药 > 百令胶囊+常规化学药 > 定坤丹+常规化学药 > 常规化学药，见图 11。

2.7.4 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示研究散点基本对称分布于中线 2 侧，表明发表偏倚风险可能性较小，研究散点分布于中下部，可能与样本量较小有关，见图 5。

2.8 不良反应

2.8.1 证据网络 12 项研究 [7,15,17-18,24-26,29-32,38] 报道了不良反应，包括 7 种干预措施：常规化学药、定坤丹+常规化学药、妇科再造胶囊+常规化学药、复方玄驹胶囊+常规化学药、培坤丸+常规化学药、麒麟丸+常规化学药、红花逍遥片+常规化学药。

表 5 TG 的网状 Meta 分析

Table 5 Network Meta-analysis of TG

干预措施	OR (95%CI)			
	C	丹参酮胶囊+C	百令胶囊+C	定坤丹+C
C	0			
丹参酮胶囊+C	-1.82 (-2.56, -1.08)*	0		
百令胶囊+C	-0.49 (-1.48, 0.51)	1.33 (0.09, 2.57)*	0	
定坤丹+C	-0.10 (-1.11, 0.91)	1.72 (0.46, 2.97)*	0.39 (-1.03, 1.80)	0

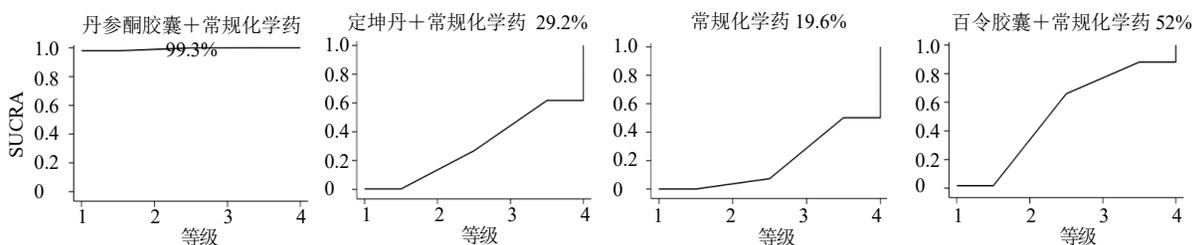


图 11 TG 的 SUCRA 排序

Fig. 11 SUCRA rank of TG

结果显示，复方玄驹胶囊+常规化学药与单用常规化学药治疗对比、麒麟丸+常规化学药与单用常规化学药治疗对比、定坤丹+常规化学药与单用常规化学药治疗对比的研究数最多分别为 3 项。麒麟丸+常规化学药与单用常规化学药治疗对比的研究样本量最大（681 例），证据网络见图 12。

2.8.2 网状 Meta 分析 用一致性模型进行网状 Meta 分析，产生的 21 项比较中 3 项具有统计学意义，直接比较显示，与单纯常规化学药治疗相比，定坤丹、妇科再造胶囊分别联合常规化学药可降低不良反应 ($P < 0.05$)；间接比较显示，与麒麟丸联合常规化学药相比，妇科再造胶囊联合常规化学药治疗可降低不良反应 ($P < 0.05$)，见表 6。

2.8.3 SUCRA 排序 在降低不良反应方面，妇科再造胶囊+常规化学药成为最佳干预措施可能性最大。SUCRA 排序为妇科再造胶囊+常规化学药 > 定坤丹+常规化学药 > 复方玄驹胶囊+常规化学

药 > 培坤丸+常规化学药 > 红花逍遥片+常规化学药 > 麒麟丸+常规化学药 > 常规化学药，见图 13。

2.8.4 发表偏倚 比较-校正漏斗图 (图 14) 显示研究散点基本对称分布于中线 2 侧，表明存在发表偏

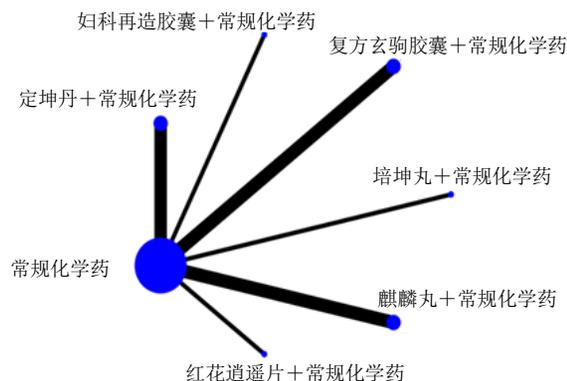


图 12 不良反应的证据网络

Fig. 12 Evidence network of adverse reactions

表 6 不良反应的网状 Meta 分析

Table 6 Network Meta-analysis of adverse reactions

干预措施	OR (95%CI)			
	C	培坤丸+C	麒麟丸+C	定坤丹+C
C	0			
培坤丸+C	-0.45 (-2.39, 1.49)	0		
麒麟丸+C	-0.23 (-0.91, 0.45)	0.22 (-1.84, 2.28)	0	
定坤丹+C	-1.34 (-2.39, -0.29)*	-0.89 (-3.10, 1.32)	-1.10 (-2.39, 0.18)	0
红花逍遥片+C	-0.00 (-3.96, 3.96)	0.45 (-3.96, 4.86)	0.23 (-3.79, 4.26)	1.34 (-2.76, 5.44)
妇科再造胶囊+C	-2.01 (-2.92, -1.09)*	-1.56 (-3.71, 0.59)	-1.77 (-2.91, -0.63)*	-0.67 (-2.06, 0.72)
复方玄驹胶囊+C	-1.02 (-2.32, 0.29)	-0.57 (-2.91, 1.78)	-0.78 (-2.26, 0.69)	0.32 (-1.35, 2.00)

干预措施	OR (95%CI)		
	红花逍遥片+C	妇科再造胶囊+C	复方玄驹胶囊+C
红花逍遥片+C	0		
妇科再造胶囊+C	-2.01 (-6.08, 2.06)	0	
复方玄驹胶囊+C	-1.02 (-5.19, 3.16)	0.99 (-0.60, 2.59)	0

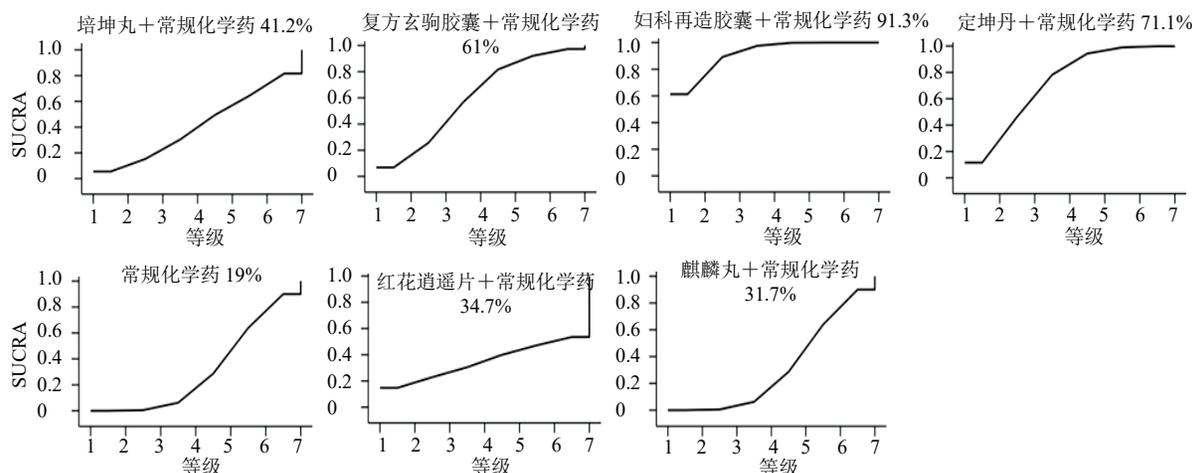


图 13 不良反应的 SUCRA 排序

Fig. 13 SUCRA rank of adverse reactions

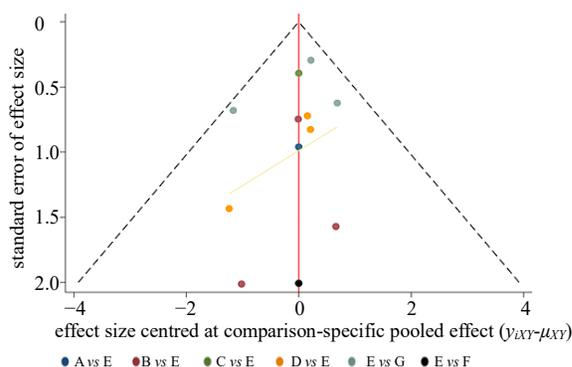


图 14 不良反应的比较-校正漏斗图

Fig. 14 Funnel plot for correction comparison of adverse reactions

倚风险的可能性较小，个别研究分布分散于底部，可能与样本量较小有关。

3 讨论

PCOS 隶属于中医学“不孕”“闭经”“月经过少”“癥瘕”等范畴，多项临床研究表明中成药辅助干预 PCOS 可进一步改善患者临床症状，延缓疾病进展。本研究应用网状 Meta 分析的方法，对比口服类中成药和常规化学药联合使用对 PCOS 的治疗效果，结局指标包括睾酮、LH、HOMA-IR 和 TG，根据疗效指标对所涉及的中成药进行排序，并统计中西药物相互作用产生的不良反应，进而对比不同口服中成药联合常规化学药治疗 PCOS 的有效性和安全性。研究表明，在降低血清睾酮方面，排名前 3 的干预措施分别为坤泰胶囊+常规化学药、丹参酮胶囊+常规化学药、培坤丸+常规化学药；在降低 LH 水平方面，排名前 3 的干预措施分别为

丹参酮胶囊+常规化学药、培坤丸+常规化学药、麒麟丸+常规化学药；在改善 HOMA-IR 方面，排名前 3 的干预措施分别为百令胶囊+常规化学药、红花逍遥片+常规化学药、坤泰胶囊+常规化学药；在改善 TG 水平方面，排名前 3 的干预措施分别为丹参酮胶囊+常规化学药、百令胶囊+常规化学药、定坤丹+常规化学药；安全性方面，不良反应较少的前 3 种干预措施分别为妇科再造胶囊+常规化学药、定坤丹+常规化学药、复方玄驹胶囊+常规化学药。

在纳入的 9 种中成药中，丹参酮胶囊与红花逍遥片皆有化痰的功效，丹参酮胶囊侧重于活血，其为从丹参根部提取的二萜醌类脂溶性化合物制备而成，其中主要有效成分为隐丹参酮。动物实验发现隐丹参酮可有效降低大鼠血清 LH 水平，改善大鼠糖耐量异常状态，且调脂作用突出^[39]。红花逍遥片侧重于理气，由《太平惠民和剂局方》逍遥散化裁而来，网络药理学及代谢组学发现其能调节机体性激素的合成，改善代谢紊乱^[40]。其余 7 种中成药皆有补肾的作用，坤泰胶囊在补肾基础上兼有滋阴清热之功，其以《伤寒论》黄连阿胶汤为基础研制，在临床中广泛用于围绝经期综合征、早发性卵巢功能不全、卵巢早衰等卵巢功能下降性疾病的治疗，在维持体内性激素水平稳定方面有良好效果^[41]。百令胶囊是虫草菌丝体合成的中药制剂，由人工虫草无性型阶段中华束丝孢发酵而成，兼有止血化痰之功，是肾病科常用药，在治疗糖尿病肾病方面有较好疗效^[42-43]，研究表明，百令胶囊的水提液可以有

效保护大鼠胰岛细胞^[44]。麒麟丸和复方玄驹胶囊擅于治疗生殖系统疾病^[45-46]，麒麟丸由五子衍宗丸加减化裁而成，君药包括菟丝子、桑椹、枸杞子、覆盆子、锁阳等，滋肾益精，又佐以青皮、郁金等药物，补而不滞；复方玄驹胶囊由黑蚂蚁、淫羊藿、蛇床子、枸杞子组成，尤适用于肾阳虚证。培坤丸由黄芪、当归、熟地黄、白术、茯苓等药物组成，包含四君子汤、四物汤、归脾汤等名方的方义组成，作用机制研究发现其能改善 PCOS 大鼠局部炎症状态，其作用于下丘脑-垂体-卵巢各个环节^[47]，尤适用于降低过高的血清睾酮和 LH 水平。中成药为复方中药纯化而成，成分复杂，对其进行安全性评价是中医药现代化的重点。在本次纳入的研究中，所涉及的中成药未有严重不良反应的报道。其中培坤丸包含药材 21 味，定坤丹包含药材 30 味，妇科再造胶囊包含药材 42 味，药味虽繁多但不良反应较少，尤以妇科再造胶囊安全性最佳。

本研究存在一定的局限性：①在纳入的原始研究中，31.25%（10/32）未能明确随机方法，全部未提及分配隐藏、盲法等，方法学质量总体不高，均未提及样本量的估算方法，大部分试验研究样本较小，潜在的偏倚风险可能会影响检验效能。②在对结局指标的选择上，因各项研究对 PCOS 治疗有效率的评价指标不同，未进行总体有效率的评估。子宫内膜厚度、卵泡数目等受生理周期影响较大，但多数研究未明确指出测量时所处的时间节点，在卵巢大小变化方面，多数研究未表明测量的为双侧卵巢总体积、平均体积或最大侧卵巢体积，故未进行分析。因研究随访时间各不相同，无法获得较合适的数据，故未能评价中成药治疗 PCOS 的远期疗效。③辨证论治是中医药治疗的特色所在，因多数纳入的研究未对受试者进行辨证分型，缺少与中医证候相关的临床疗效评价，影响了结论的可靠性。④口服中成药之间仅存在间接比较，缺乏不同药物之间的直接对比研究，置信区间较宽，可能造成假阴性结果。

综上所述，本研究初步探讨了中成药联合常规化学药治疗 PCOS 在不同指标方面的临床疗效，不同口服中成药治疗 PCOS 各有优势，但限于本研究存在的局限性，结论仍待更多大样本、高质量的研究补充验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Dumesic D A, Oberfield S E, Stener-Victorin E, et al.

Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(5): 487-525.

[2] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1): 2-6.

[3] Dokras A. Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome—risks versus benefits [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(7): 1572-1579.

[4] Kant A, van Puijtenbroek E, van Hunsel F. Reflections after the Diane affair [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(9): 1385-1387.

[5] 廖星, 戴泽琦, 吴雪, 等. 采用 EVIDEM 框架开展中成药临床综合评价 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(10): 2833-2840.

[6] Cumpston M, Li T J, Page M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: A new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10: ED000142.

[7] 李青. 妇科再造胶囊对多囊卵巢综合征患者性激素水平的影响 [J]. *中国卫生标准管理*, 2019, 10(24): 86-88.

[8] 李晓芳. 妇科再造胶囊辅助治疗多囊卵巢综合征的可行性研究 [J]. *中国当代医药*, 2016, 23(35): 108-110.

[9] 狄晨红. 妇科再造胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的疗效观察 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(54): 10619.

[10] 张蔚. 妇科再造胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(1): 39-41.

[11] 汤丽婷. 妇科再造胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片对多囊卵巢综合征的治疗效果观察 [J]. *基层医学论坛*, 2017, 21(5): 607-608.

[12] 蒋丽. 妇科再造胶囊与炔雌醇环丙孕酮片联合治疗多囊卵巢综合征的临床分析 [J]. *中外女性健康研究*, 2016(8): 180.

[13] 石乙群. 复方玄驹胶囊联合达英-35 对多囊卵巢综合征患者性激素、卵泡数量及排卵妊娠的影响分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(19): 213-215.

[14] 郝汇平, 李美香. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征临床研究 [J]. *中医学报*, 2014, 29(7): 1029-1031.

[15] 张静华. 炔雌醇环丙孕酮片联合复方玄驹胶囊治疗多囊卵巢综合征的疗效观察及对性激素水平的影响 [J]. *北方药学*, 2016, 13(4): 121.

[16] 徐安然, 李玥, 郝天羽. 复方玄驹胶囊配合西药治疗多囊卵巢综合征临床观察 [J]. *生殖医学杂志*, 2015, 24(2): 147-150.

[17] 洪景娇. 复方玄驹胶囊联合达英-35 治疗肾阳虚型多囊卵巢综合征的临床观察 [D]. 南宁: 广西中医药大学,

- 2013.
- [18] 谢蕾. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [19] 徐瑶, 吴海燕, 邓晓杨, 等. 炔雌醇环丙孕酮片联合坤泰胶囊对多囊卵巢综合征患者内分泌和排卵的影响 [J]. 医学综述, 2015, 21(24): 4541-4544.
- [20] 刘百慧. 坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效观察 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2018, 5(19): 3-5.
- [21] 张小春. 坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(29): 88-90.
- [22] 郝玉娟, 贾焕霞, 贾克娟. 坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片治疗 PCOS 不孕症疗效观察 [J]. 社区医学杂志, 2017, 15(23): 57-58.
- [23] 时冬艳. 炔雌醇环丙孕酮联合坤泰胶囊治疗多囊卵巢综合征的效果观察 [J]. 首都食品与医药, 2020, 27(14): 73.
- [24] 吴海霞. 麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征致不孕症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(10): 2696-2699.
- [25] 杨盼, 欧英霞, 夏容, 等. 麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征致不孕症患者子宫内膜容受性、血清性激素和氧化应激水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(17): 3331-3335.
- [26] 赵丽萍, 杨敏, 张云杰. 麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕患者的疗效及安全性 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(6): 44-48.
- [27] 曹旭静. 培坤丸合炔雌醇环丙孕酮片在多囊卵巢综合征患者中的应用 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(4): 39-41.
- [28] 邝国超, 冯文图, 邝爱华. 培坤丸联合达英-35 对 PCOS 患者激素、子宫内膜、炎性因子及妊娠结局的研究 [J]. 吉林医学, 2018, 39(1): 104-108.
- [29] 周慧萍, 袁新荣, 刘满英, 等. 培坤丸联合达英-35 治疗多囊卵巢综合征 50 例的临床疗效观察 [J]. 海峡药学, 2019, 31(5): 90-92.
- [30] 陈舞燕. 人工周期联合定坤丹治疗 PCOS 致月经不调的临床疗效观察 [J]. 北方药学, 2016, 13(1): 55-56.
- [31] 邓燕. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征的现状调查及临床与基础研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [32] 俞慧. 观察定坤丹联合达英-35 对多囊卵巢综合征的临床疗效及安全性 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [33] 李扬璐, 阮祥燕, 赵越, 等. 百令胶囊对多囊卵巢综合征代谢指标的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(4): 437-443.
- [34] 李向红, 薛翔, 哈灵侠, 等. 百令胶囊对多囊卵巢综合征患者卵泡液骨形态蛋白、生长分化因子-9 及胰岛素样生长因子的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(19): 3668-3671.
- [35] 吴苗敏, 刘娜, 韩璐. 丹参酮胶囊对多囊卵巢综合征患者脂代谢及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(32): 94-96.
- [36] 李瑞敏. 丹参酮胶囊联合炔雌醇环丙孕酮治疗 43 例育龄期多囊卵巢综合征患者的疗效观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(2): 172-173.
- [37] 朱晓莉, 于海峰, 施银凤. 红花逍遥片对多囊卵巢综合征并发排卵异常性不孕症患者性激素促卵泡生成素、雌二醇、睾酮、促黄体生成素的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(11): 1367-1369.
- [38] 刘光虹. 红花逍遥片联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1305-1309.
- [39] 王娜梅. 隐丹参酮对多囊卵巢综合征大鼠糖脂代谢及性激素的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(20): 3490-3493.
- [40] Gao Z Q, Mi R, Cheng Z X, *et al.* Integrated metabolomics and network pharmacology revealed Hong-Hua-Xiao-Yao Tablet's effect of mediating hormone synthesis in the treatment of mammary gland hyperplasia [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 788019.
- [41] 中国中医协会妇科分会. 和颜坤泰胶囊临床应用专家指导意见 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2075-2081.
- [42] 管陈安, 陈德君, 段学峰, 等. 百令胶囊结合坎地沙坦酯对早期糖尿病肾病患者肾功能、炎症因子及血液流变学的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 247-250.
- [43] 宗春辉, 赵凯, 张琦, 等. 冬虫夏草预防糖尿病大鼠对比剂肾病机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 204-210.
- [44] 兰海涛, 郑倩, 王亚平, 等. 血红素加氧酶/一氧化碳系统在百令胶囊水提物对抗 STZ 损伤大鼠胰岛细胞的作用 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 891-893.
- [45] 杨念钦, 谢冲, 王军凯, 等. 多中心研究评价麒麟丸联合手术治疗精索静脉曲张伴不育症的疗效 [J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(6): 547-552.
- [46] 付睿, 陈如, 刘莉, 等. 五子衍宗软胶囊联合复方玄驹胶囊对特发性弱精子症患者精液质量的影响 [J]. 中国性科学, 2018, 27(11): 14-18.
- [47] 麦秀云, 屠丽回, 陈志恒, 等. 培坤丸对多囊卵巢综合征模型大鼠性激素及炎性细胞因子水平的影响 [J]. 中医药导报, 2015, 21(13): 54-57.

[责任编辑 潘明佳]