

二仙汤加减治疗卵巢功能早衰疗效的系统评价

朱梦蝶^{1*}, 崔彬¹, 林文君¹, 窦丹¹, 王清^{2#} (1. 北京中医药大学中日友好临床医学院, 北京 100029; 2. 中日友好医院中医妇科, 北京 100029)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0224-09

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.024

摘要 目的:系统评价二仙汤加减治疗卵巢功能早衰的临床疗效,以期为临床用药提供循证参考。方法:检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 the Cochrane Library,收集二仙汤加减治疗卵巢功能早衰的随机对照研究(包括二仙汤加减联合西药与西药比较、二仙汤加减与西药比较),检索时限为各数据库建库至2021年4月,根据相关标准筛选文献、评价质量和提取数据,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:二仙汤加减联合西药治疗卵巢功能早衰最终纳入 8 篇文献,二仙汤加减治疗卵巢功能早衰最终纳入 9 篇文献,共 1 281 例患者。Meta 分析结果显示,与单纯西药治疗比较,二仙汤加减治疗卵巢功能早衰可明显提高总有效率(二仙汤加减联合西药:OR=3.18,95%CI=2.08~4.86,P<0.000 01;二仙汤加减:OR=3.55,95%CI=2.03~6.22,P<0.000 01),明显提高 E₂ 水平(二仙汤加减联合西药:MD=7.55,95%CI=6.77~8.33,P<0.000 01;二仙汤加减:MD=9.38,95%CI=5.14~13.63,P<0.000 01)、CD4⁺ 水平(二仙汤加减联合西药:MD=7.05,95%CI=5.60~8.49,P<0.000 01;二仙汤加减:MD=4.72,95%CI=3.21~6.24,P<0.000 01)和 CD4⁺/CD8⁺ 水平(二仙汤加减联合西药:MD=0.49,95%CI=0.45~0.52,P<0.000 01;二仙汤加减:MD=0.52,95%CI=0.41~0.62,P<0.000 01),明显降低 FSH 水平(二仙汤加减联合西药:MD=-10.85,95%CI=-15.59~-6.11,P<0.000 01;二仙汤加减:MD=-4.49,95%CI=-5.68~-3.31,P<0.000 01)、LH 水平(二仙汤加减联合西药:MD=-6.60,95%CI=-7.12~-6.09,P<0.000 01;二仙汤加减:MD=-5.95,95%CI=-7.23~-4.67,P<0.000 01)和不良反应发生率(OR=0.29,95%CI=0.11~0.76,P=0.01),上述差异均有统计学意义。在降低 CD8⁺ 水平方面,二仙汤加减联合西药治疗明显优于单纯西药治疗,差异有统计学意义(MD=-4.70,95%CI=-5.38~-4.01,P<0.000 01)。结论:二仙汤加减或二仙汤加减联合西药治疗卵巢功能早衰的疗效优于单纯西药治疗,但仍需更多大样本、多中心、高质量和科学规范的随机对照试验进一步验证。

关键词 二仙汤加减;西药;卵巢功能早衰;Meta 分析

Systematical Review of Modified Erxian Decoction in the Treatment of Premature Ovarian Failure

ZHU Mengdie¹, CUI Bin¹, LIN Wenjun¹, DOU Dan¹, WANG Qing² (1. College of China-Japan Friendship Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Gynecology of Traditional Chinese Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the clinical efficacy of modified Erxian decoction in the treatment of premature ovarian failure, so as to provide evidence-based reference for clinical drug use. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP database, CBM, PubMed, Embase and the Cochrane Library were retrieved to collect the randomized controlled trial of modified Erxian decoction in the treatment of premature ovarian failure (comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine, comparison of modified Erxian decoction and western medicine). The retrieval time was from the establishment of the database to Apr. 2021. Literature was screened, quality was evaluated and data was extracted according to relevant criteria. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** Eight literature were enrolled in the treatment of premature ovarian failure by modified Erxian decoction combined with western medicine, and 9 literature were enrolled in the treatment of premature ovarian failure by modified Erxian decoction, with a total of 1 281 patients. The results of Meta-analysis showed that compared with the simple western medicine treatment, the modified Erxian decoction in the

* 住院医师。研究方向:中医妇科学。E-mail:2474042731@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:中医妇科学。E-mail:clean0551@sina.com

treatment of premature ovarian failure can significantly improve the total effective rate (modified Erxian decoction combined with western medicine; $OR = 3.18, 95\% CI = 2.08-4.86, P < 0.000 01$; modified Erxian decoction: $OR = 3.55, 95\% CI = 2.03-6.22, P < 0.000 01$), significantly increase the E_2 level (modified Erxian decoction combined with western medicine; $MD = 7.55, 95\% CI = 6.77-8.33, P < 0.000 01$; modified Erxian decoction: $MD = 9.38, 95\% CI = 5.14-13.63, P < 0.000 1$), $CD4^+$ level (modified Erxian Decoction combined with western medicine; $MD = 7.05, 95\% CI = 5.60-8.49, P < 0.000 1$; modified Erxian decoction: $MD = 4.72, 95\% CI = 3.21-6.24, P < 0.000 01$) and $CD4^+/CD8^+$ level (modified Erxian decoction combined with western medicine; $MD = 0.49, 95\% CI = 0.45-0.52, P < 0.000 01$; modified Erxian decoction: $MD = 0.52, 95\% CI = 0.41-0.62, P < 0.000 01$), significantly decrease the FSH level (modified Erxian decoction combined with western medicine; $MD = -10.85, 95\% CI = -15.59--6.11, P < 0.000 01$; modified Erxian decoction: $MD = -4.49, 95\% CI = -5.68--3.31, P < 0.000 01$), LH level (modified Erxian decoction combined with western medicine; $MD = -6.60, 95\% CI = -7.12--6.09, P < 0.000 01$; modified Erxian decoction: $MD = -5.95, 95\% CI = -7.23--4.67, P < 0.000 01$) and incidence of adverse drug reactions ($OR = 0.29, 95\% CI = 0.11-0.76, P = 0.01$), the differences were statistically significant. In terms of lowering $CD8^+$ level, modified Erxian decoction combined with western medicine was significantly better than western medicine alone, with statistically significant difference ($MD = -4.70, 95\% CI = -5.38--4.01, P < 0.000 01$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of modified Erxian decoction or modified Erxian decoction combined with western medicine in the treatment of premature ovarian failure is better than that of western medicine alone, yet more large-sample, multi-center, high-quality and scientifically standardized randomized controlled trials are still needed for further verification.

KEYWORDS Modified Erxian decoction; Western medicine; Premature ovarian failure; Meta-analysis

卵巢功能早衰 (premature ovarian failure, POF) 指女性在 40 岁以前卵巢功能减弱甚至衰竭, 以血清卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 浓度升高以及雌二醇 (E_2) 浓度降低为特征。据统计, 近年来 POF 的发病率为 1%~3%^[1]。目前, 激素替代治疗仍是国内外认可的最普遍的治疗方式, 虽可通过调节激素水平, 改善部分卵泡功能, 缓解低雌激素症状, 但长期应用不仅不能完全恢复卵巢功能, 还会增加患乳腺癌等风险^[2]。二仙汤出自《中医方剂临床手册》, 因对更年期女性疗效较好, 故被广泛用于治疗 POF。但目前尚缺乏大样本、多中心研究, 且各研究药物疗效不一致, 因此, 单个研究难以有效评价二仙汤治疗 POF 的疗效, 有必要对其进行 Meta 分析, 从而为临床实践提供相应的理论依据。

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。国内外发表的随机对照试验 (RCT), 单盲、双盲或者无论是否盲法。(2) 研究对象。符合 POF 诊断标准的患者, 即年龄 < 40 周岁, 闭经时间 ≥ 4 个月, 2 次或 2 次以上 $FSH > 40 IU/L$ (2 次监测间隔 > 1 个月)^[3]。(3) 干预措施。研究组患者采用二仙汤加减/二仙汤加减联合西药治疗, 对照组患者单纯采用西药治疗。(4) 结局指标。包括或部分包括总有效率, FSH、LH、 E_2 和 T 细胞 ($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$) 水平, 以及药物安全性评价 (不良反应)。

1.1.2 排除标准: 非临床研究或非 RCT 研究; 诊断标准不明确的文献; 无法从文献中提取出有效结局数据的文献; 重复发表的文献; 无法获取全文的文献; 样本量过小的文献; 综述、系

统评价等文献; 研究内容不吻合或干预措施/对照措施不一致的文献。

1.2 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的检索方法, 电子检索中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、PubMed、Embase 和 the Cochrane Library, 检索时间为建库至 2021 年 4 月 20 日。中文检索词为“二仙汤”“二仙汤加减”“卵巢早衰”“中医”和“中西医”, 英文检索词为“Erxian decoction”“premature ovarian failure”“premature menopause”“primary ovarian insufficiency”和“POF”。

1.3 文献筛选与数据提取

首先根据关键词和自由词选出相应文献, 排除重复文献后阅读剩余文献的摘要部分, 先筛除一部分不符合的文献, 再阅读全文进行筛选, 依据纳入与排除标准最后纳入相关文献。提取的数据内容包括: 第一作者、发表年份和病例数; 干预措施、患者平均年龄和治疗疗程; 结局指标。

1.4 文献质量评价

纳入研究的偏倚风险评价采用 Cochrane 协作网推荐的针对 RCT 的偏倚风险评价工具, 包括是否正确使用随机分配方法、是否进行了分配方案的隐藏、是否采用盲法 (包括对研究者和受试者施盲)、是否使用了结局评估盲法、结局数据是否完整、是否有选择性地进行研究结果的报告和是否有其他偏倚来源。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。首先对纳入研究进行异质性分析, 当 $P < 0.10, I^2 \geq 50\%$ 时, 提示有异质性, 应采

用随机效应模型进行数据分析;当 $P>0.10$, $I^2<50\%$ 时,提示没有异质性,应采用固定效应模型进行数据分析。二分类变量采用优势比(OR)及95%置信区间(CI)表示,连续性变量采用标准差(MD)及95%CI表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。Meta分析结果以森林图形式展示。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入文献的基本特征

通过检索相应的检索词初筛出文献91篇,经Endnote查找并剔除重复文献50篇,阅读题目和摘要后初筛出文献23篇,进一步全文阅读全文复筛后剩余文献18篇,最终纳入定量合成Meta分析的文献共17篇^[4-20]。文献筛选流程图1;纳入文献的基本特征见表1。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的17篇文献中,8篇^[4-11]为二仙汤加减联合西药与西药比较,9篇^[12-20]为二仙汤加减与西药比较;5篇^[4,6,8,18]使用随机数字表法,1篇^[15]使用随机分组的方法,1篇^[7]按访问顺序进行随机编号,其余未提及具体随机方法;仅1篇^[13]实施了盲法,其余未提及是否使用盲法;1篇^[6]存在退出病例;所有文献均未提及分配方案隐藏及其他偏倚来源。纳入研究的偏倚风险评估见图2—5。

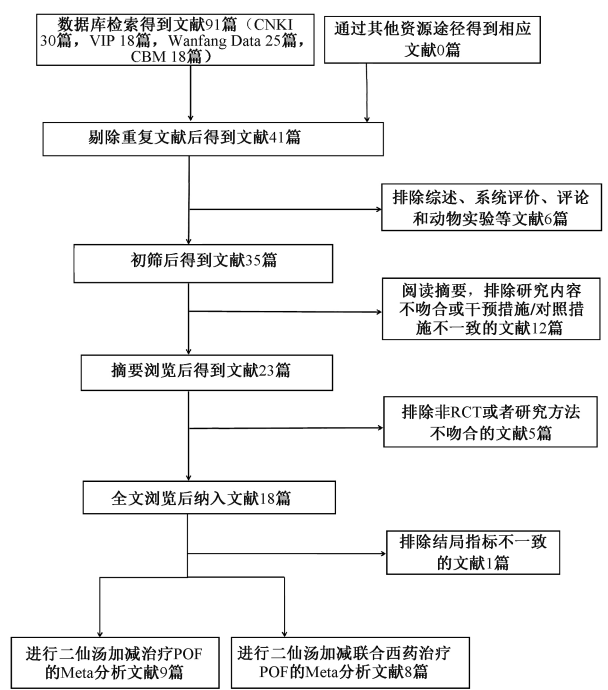


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	病例数		年龄/岁($\bar{x}\pm s$,范围)		干预措施		疗程/月	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
林霞等(2019年) ^[4]	51	51	31.1±6.4	31.4±5.9	二仙汤加减+对照组方案	戊酸雌二醇片+地屈孕酮	6	①②③④
王彩虹等(2020年) ^[5]	60	60	34.1±4.6	34.5±4.1	二仙汤加减+对照组方案	结合雌激素片+醋酸甲羟孕酮	3	①②③④⑥
舒瑾等(2020年) ^[6]	53	53	31.02±3.06	30.85±3.17	二仙汤加减+对照组方案	戊酸雌二醇片+地屈孕酮	4	①②③④⑤
易子渲(2020年) ^[7]	30	30	18~40	18~40	二仙汤加减+对照组方案	戊酸雌二醇片+地屈孕酮(雌孕激素序贯疗法)	3	①
杨伟伟等(2020年) ^[8]	35	35	34.17±3.32	34.23±3.36	二仙汤加减+对照组方案	戊酸雌二醇片+地屈孕酮	3	①②③④⑤⑥
芦莉(2009年) ^[9]	35	32	28±6	30±5.1	二仙汤加减+对照组方案	结合雌激素片+醋酸甲羟孕酮	3	①②③④⑥
柯冬云(2015年) ^[10]	38	38	33.7±3.2	33.7±3.2	二仙汤加减+对照组方案	结合雌激素片+醋酸甲羟孕酮	3	①②③④⑥
丁劭劭(2018年) ^[11]	40	40	37.1	37.2	二仙汤加减+对照组方案	戊酸雌二醇片+地屈孕酮	6	①
崔莺等(2017年) ^[12]	48	48	32.92±3.65	33.11±1.36	二仙汤加减	戊酸雌二醇+醋酸甲羟孕酮	3	①②③④
方燕等(2017年) ^[13]	30	30	35.4±1.5	34.6±1.8	二仙汤加减	戊酸雌二醇片+地屈孕酮	6	①②③④
乔伟(2021年) ^[14]	35	35	42.39±2.15	42.35±2.08	二仙汤加减	戊酸雌二醇片+地屈孕酮	3	①②③④⑤
瞿湘梅(2011年) ^[15]	30	30	31.10±5.09	32.23±4.32	二仙汤加减	结合雌激素片+醋酸甲羟孕酮	6	①②③④
赵少华等(2009年) ^[16]	40	40	34.0±2.7	33.6±3.1	二仙汤加减	戊酸雌二醇片	6	②④⑥
张妙玉(2013年) ^[17]	19	19	34.12±3.63	33.73±3.80	二仙汤加减	结合雌激素片+醋酸甲羟孕酮	6	①
曾活等(2017年) ^[18]	40	40	32.4±2.6	32.4±2.6	二仙汤加减	结合雌激素片+醋酸甲羟孕酮	6	②③④
陆阳(2016年) ^[19]	28	28	31.93±3.52	32.02±3.68	二仙汤加减	结合雌激素片+醋酸甲羟孕酮	6	②③④
吕晓琳等(2016年) ^[20]	30	30	34.50±5.20	33.20±2.80	二仙汤加减	结合雌激素片+醋酸甲羟孕酮	6	①②③④⑤

注:①总有效率;②治疗后FSH水平;③治疗后LH水平;④治疗后E₂水平;⑤治疗后T细胞水平;⑥不良反应

Note:①total effective rate; ②FSH level after treatment; ③LH level after treatment; ④E₂ level after treatment; ⑤T cell level after treatment; ⑥adverse reactions

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率:(1)二仙汤加减联合西药与西药比较的8篇文献^[4-11]均报告了总有效率,经过异质性分析, $I^2=0<50\%$,且Q检验中的 $P=0.98>0.1$,提示各研究间不具有异质性,可以选择固定效应模型进行Meta分析,结果显示,两组患者总有效率的差异有统计学意义($OR=3.18,95\%CI=2.08\sim4.86,P<0.00001$),提示二仙汤加减联合西药治疗POF的总

有效率高于单纯西药治疗,见图6(A)。(2)二仙汤加减与西药比较的9篇文献中,6篇^[12-15,17,19]报告了总有效率,经过异质性分析, $I^2=0<50\%$,且Q检验中的 $P=0.60>0.1$,提示各研究间不具有异质性,可以选择固定效应模型进行Meta分析,结果显示,两组患者总有效率的差异有统计学意义($OR=3.55,95\%CI=2.03\sim6.22,P<0.00001$),提示二仙汤加减治疗POF的总有效率高于单纯西药治疗,见图6(B)。

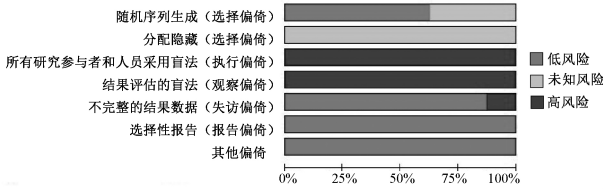


图2 纳入研究的偏倚风险评估(二仙汤加减联合西药与西药比较)

Fig 2 Risk assessment of bias for included literature (comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine)

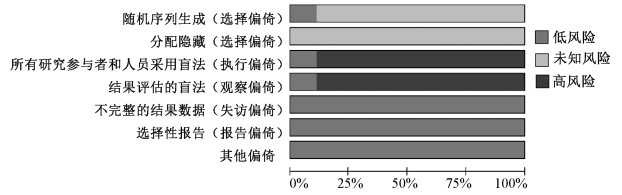


图4 纳入研究的偏倚风险评估(二仙汤加减与西药比较)

Fig 4 Risk assessment of bias for included literature (comparison of modified Erxian decoction and western medicine)

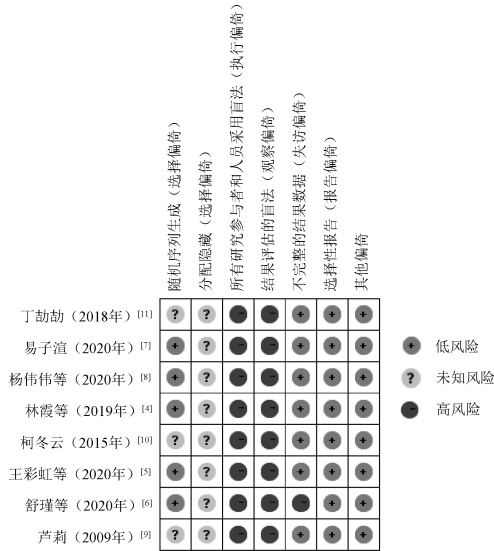


图3 纳入研究的偏倚风险汇总(二仙汤加减联合西药与西药比较)

Fig 3 Risk of bias (comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine)

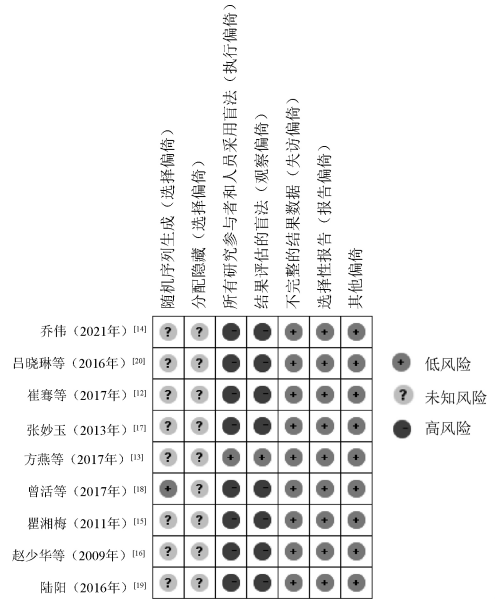
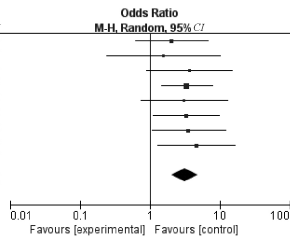


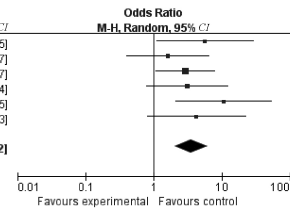
图5 纳入研究的偏倚风险汇总(二仙汤加减与西药比较)

Fig 5 Risk of bias (comparison of modified Erxian decoction and western medicine)

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	95% CI
丁幼勤 (2018年) [11]	35	40	31	40	12.7%	2.03	[0.81, 6.72]
易子涵 (2020年) [7]	28	30	27	30	5.2%	1.56	[0.24, 10.05]
杨伟伟等 (2020年) [8]	32	35	26	35	9.2%	3.69	[0.91, 15.05]
林霞等 (2019年) [4]	39	51	25	51	25.2%	3.38	[1.45, 7.90]
柯冬云 (2015年) [10]	35	38	30	38	9.1%	3.11	[0.76, 12.79]
王彩虹等 (2020年) [5]	55	60	46	60	15.1%	3.35	[1.12, 9.99]
舒瑾等 (2020年) [6]	42	46	35	47	12.2%	3.60	[1.07, 12.16]
芦莉 (2009年) [9]	31	35	20	32	11.3%	4.65	[1.31, 16.45]
Total (95% CI)		335		333	100.0%	3.18	[2.08, 4.86]
Total events		297	240				
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $I^2 = 1.56$, $df = 7$ ($P = 0.98$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 5.32$ ($P < 0.00001$)							



Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	95% CI
乔伟 (2021年) [14]	33	35	26	35	12.0%	5.71	[1.13, 28.75]
吕晓琳等 (2016年) [20]	26	30	24	30	16.4%	1.63	[0.41, 6.47]
崔萼等 (2017年) [12]	41	48	32	48	31.2%	2.93	[1.08, 7.97]
张妙玉 (2013年) [17]	14	19	9	19	16.9%	3.11	[0.80, 12.14]
方燕等 (2017年) [13]	28	30	17	30	12.1%	10.71	[2.15, 53.35]
瞿湘梅 (2011年) [15]	28	30	23	30	11.3%	4.26	[0.81, 22.53]
Total (95% CI)		192		192	100.0%	3.55	[2.03, 6.22]
Total events		170	131				
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $I^2 = 3.62$, $df = 5$ ($P = 0.60$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 4.44$ ($P < 0.00001$)							



A. 二仙汤加减联合西药与西药比较; B. 二仙汤加减与西药比较

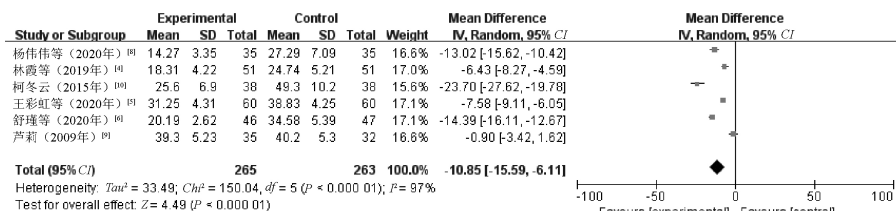
A. comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine; B. comparison of modified Erxian decoction and western medicine

图6 两组患者总有效率比较的Meta分析森林图

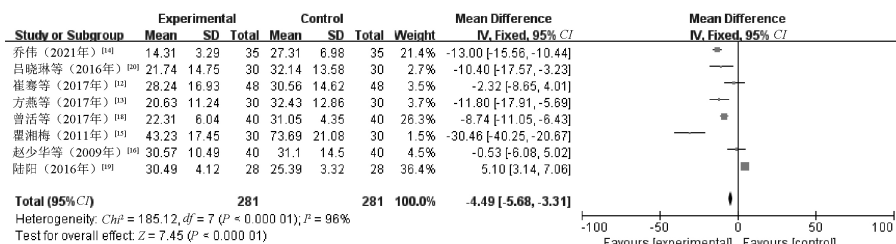
Fig 6 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

2.3.2 FSH: (1) 二仙汤加减联合西药与西药比较的 8 篇文献中, 6 篇^[4-6, 8-10] 报告了 FSH 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 97% > 50%$, 且 Q 检验中的 $P < 0.000 01$, 提示各研究间具有异质性, 逐一排除各研究, 发现异质性检验无差异, 故采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果显示, 两组患者 FSH 水平的差异有统计学意义 ($MD = -10.85, 95\% CI = -15.59 \sim -6.11, P < 0.000 01$), 提示在改善 POF 患者 FSH 水平方面, 二仙汤加减联合西药治疗优于单纯西药治疗, 见图 7(A)。(2) 二仙汤

加减与西药比较的 9 篇文献中, 8 篇^[12-16, 18-20] 报告了 FSH 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 96% > 50%$, 且 Q 检验中的 $P < 0.000 01$, 提示各研究间具有异质性, 逐一排除各研究, 发现异质性检验无差异, 故采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果显示, 两组患者 FSH 水平的差异有统计学意义 ($MD = -4.49, 95\% CI = -5.68 \sim -3.31, P < 0.000 01$), 提示在改善 POF 患者 FSH 水平方面, 二仙汤加减治疗优于单纯西药治疗, 见图 7(B)。



A



B

A. 二仙汤加减联合西药与西药比较; B. 二仙汤加减与西药比较

A. comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine; B. comparison of modified Erxian decoction and western medicine

图 7 两组患者 FSH 水平比较的 Meta 分析森林图

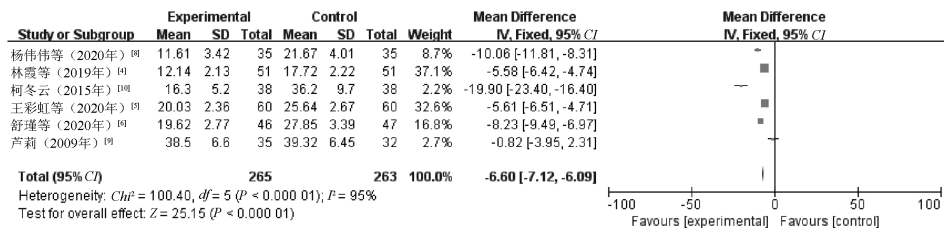
Fig 7 Meta-analysis of comparison of FSH level between two groups

2.3.3 LH: (1) 二仙汤加减联合西药与西药比较的 8 篇文献中, 6 篇^[4-6, 8-10] 报告了 LH 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 95% > 50%$, 且 Q 检验中的 $P < 0.000 01$, 提示各研究间具有异质性, 逐一排除各研究, 发现异质性检验无差异, 故采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果显示, 两组患者 LH 水平的差异有统计学意义 ($MD = -6.60, 95\% CI = -7.12 \sim -6.09, P < 0.000 01$), 提示在改善 POF 患者 LH 水平方面, 二仙汤加减联合西药治疗优于单纯西药治疗, 见图 8(A)。(2) 二仙汤加减与西药比较的 9 篇文献中, 6 篇^[12-15, 18, 20] 报告 LH 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 91% > 50%$, 且 Q 检验中的 $P < 0.000 01$, 提示各研究间具有异质性, 逐一排除各研究, 发现异质性检验无差异, 故采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果显示, 两组患者 LH 水平的差异有统计学意义 ($MD = -5.95, 95\% CI = -7.23 \sim -4.67, P < 0.000 01$), 提示在改善 POF 患者 LH 水平方面, 二仙汤加减治疗优于单纯西药治疗, 见图 8(B)。

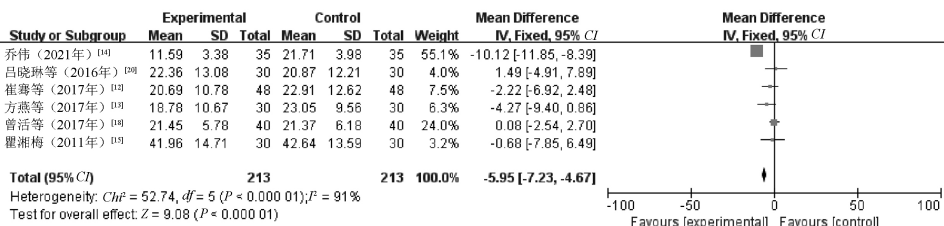
2.3.4 E_2 : (1) 二仙汤加减联合西药与西药比较的 8 篇文献中, 6 篇^[4-6, 8-10] 报告了 E_2 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 99% > 50%$, 且 Q 检验中的 $P < 0.000 01$, 提示各研究间具有异质性, 逐一排除各研究, 发现异质性检验无差异, 故采用随机效应模

型合并效应量, Meta 分析结果显示, 两组患者 E_2 水平的差异有统计学意义 ($MD = 7.55, 95\% CI = 6.77 \sim 8.33, P < 0.000 01$), 提示在改善 POF 患者 E_2 水平方面, 二仙汤加减联合西药治疗优于单纯西药治疗, 见图 9(A)。(2) 二仙汤加减与西药比较的 9 篇文献中, 5 篇^[12-14, 18, 20] 报告了 E_2 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 75% > 50%$, 且 Q 检验中的 $P = 0.003$, 提示各研究间具有异质性, 逐一排除各研究, 发现异质性检验无差异, 故采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果显示, 两组患者 E_2 水平的差异有统计学意义 ($MD = 9.38, 95\% CI = 5.14 \sim 13.63, P < 0.000 1$), 提示在改善 POF 患者 E_2 水平方面, 二仙汤加减治疗优于单纯西药治疗, 见图 9(B)。

2.3.5 $CD4^+$: (1) 二仙汤加减联合西药与西药比较的 8 篇文献中, 2 篇^[6, 8] 报告了 $CD4^+$ 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 24% < 50%$, 且 Q 检验中的 $P = 0.25 > 0.1$, 提示各研究间不具有异质性, 可以选择固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者 $CD4^+$ 水平的差异有统计学意义 ($MD = 7.05, 95\% CI = 5.60 \sim 8.49, P < 0.000 1$), 提示在调节 POF 患者 $CD4^+$ 水平方面, 二仙汤加减联合西药治疗优于单纯西药治疗, 见图 10(A)。(2) 二仙汤加减与西药比较的 9 篇文献中, 2 篇^[14, 20] 报告了 $CD4^+$ 水



A



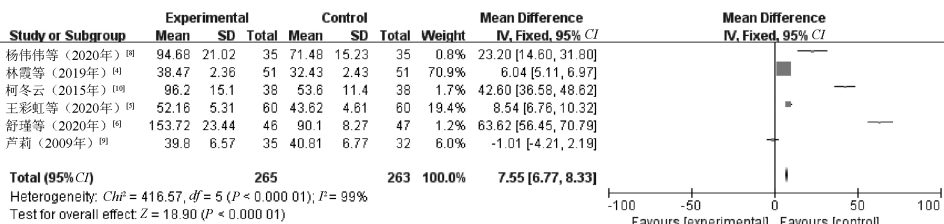
B

A. 二仙汤加减联合西药与西药比较; B. 二仙汤加减与西药比较

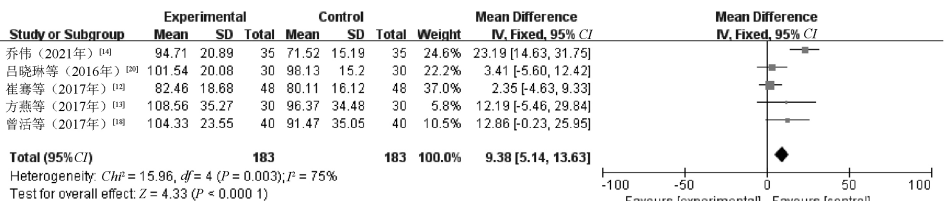
A. comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine; B. comparison of modified Erxian decoction and western medicine

图 8 两组患者 LH 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of LH level between two groups



A



B

A. 二仙汤加减联合西药与西药比较; B. 二仙汤加减与西药比较

A. comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine; B. comparison of modified Erxian decoction and western medicine

图 9 两组患者 LH 水平比较的 Meta 分析森林图

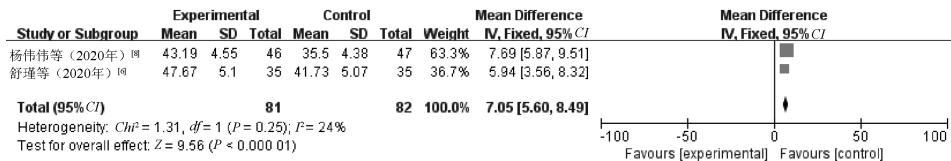
Fig 9 Meta-analysis of comparison of LH level between two groups

平, 经过异质性分析, $I^2 = 47\% < 50\%$, 且 Q 检验中的 $P = 0.17 > 0.1$, 提示各研究间不具有异质性, 可以选择固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者 $CD4^+$ 水平的差异有统计学意义 ($MD = 4.72$, $95\% CI = 3.21 \sim 6.24$, $P < 0.00001$), 提示在调节 POF 患者 $CD4^+$ 水平方面, 二仙汤加减治疗优于单纯西药治疗, 见图 10(B)。

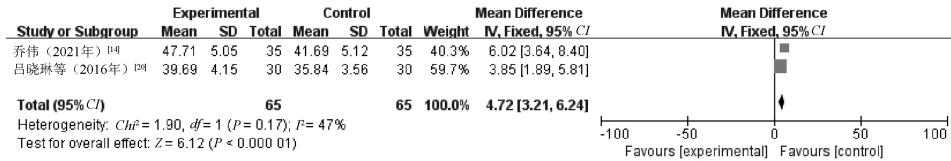
2.3.6 $CD8^+$: 二仙汤加减联合西药与西药比较的 8 篇文章

中, 2 篇^[6,8] 报告了 $CD8^+$ 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 99\% > 50\%$, 且 Q 检验中的 $P < 0.00001$, 提示各研究间具有异质性, 故采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果显示, 两组患者 $CD8^+$ 水平的差异有统计学意义 ($MD = -4.70$, $95\% CI = -5.38 \sim -4.01$, $P < 0.00001$), 提示在调节 POF 患者 $CD8^+$ 水平方面, 二仙汤加减联合西药治疗优于单纯西药治疗, 见图 11。

2.3.7 $CD4^+/CD8^+$: (1) 二仙汤加减联合西药与西药比较的



A



B

A. 二仙汤加减联合西药与西药比较; B. 二仙汤加减与西药比较

A. comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine; B. comparison of modified Erxian decoction and western medicine

图 10 两组患者 CD4⁺水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of CD4⁺ level between two groups

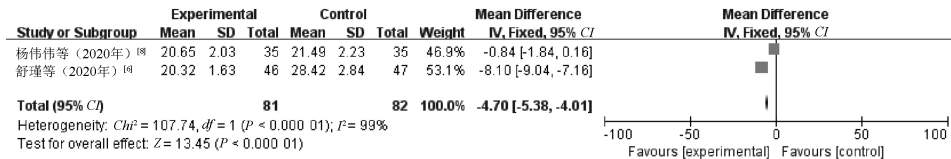
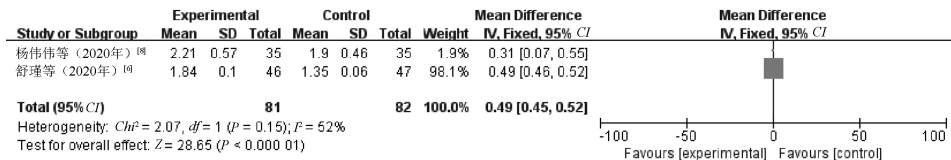
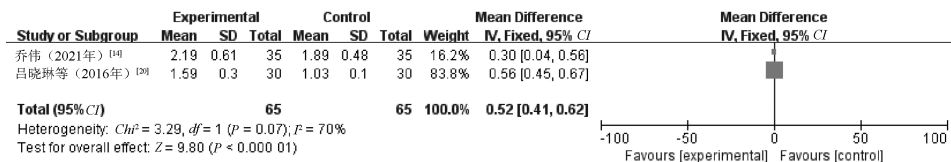


图 11 两组患者 CD8⁺水平比较的 Meta 分析森林图 (二仙汤加减联合西药与西药比较)

Fig 11 Meta-analysis of comparison of CD8⁺ level between two groups (comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine)



A



B

A. 二仙汤加减联合西药与西药比较; B. 二仙汤加减与西药比较

A. comparison of modified Erxian decoction combined with western medicine and western medicine; B. comparison of modified Erxian decoction and western medicine

图 12 两组患者 CD4⁺/CD8⁺水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of comparison of CD4⁺/CD8⁺ level between two groups

8 篇文献中, 2 篇^[6,8] 报告了 CD4⁺/CD8⁺ 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 52% > 50%$, Q 检验中的 $P = 0.15 > 0.1$, 提示各研究间具有异质性, 故采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果显示, 两组患者 CD4⁺/CD8⁺ 水平的差异有统计学意义 ($MD = 0.49, 95% CI = 0.45 \sim 0.52, P < 0.000 01$), 提示在调节 POF 患

者 CD4⁺/CD8⁺ 水平方面, 二仙汤加减联合西药治疗优于单纯西药治疗, 见图 12(A)。(2) 二仙汤加减与西药比较的 9 篇文献中, 2 篇^[14,20] 报告了 CD4⁺/CD8⁺ 水平, 经过异质性分析, $I^2 = 70% > 50%$, Q 检验中的 $P = 0.07 < 0.1$, 提示各研究间具有异质性, 故采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果显示, 两组

患者 CD4⁺/CD8⁺ 水平的差异有统计学意义 ($MD=0.52, 95\%CI=0.41\sim0.62, P<0.00001$), 提示在调节 POF 患者 CD4⁺/CD8⁺ 水平方面, 二仙汤加减治疗优于单纯西药治疗, 见图 12(B)。

2.3.8 不良反应: 5 篇文献^[5,8-10,16] 报告了不良反应。其中, 2 篇文献报告发生了不良反应, 研究组中发生 4 例恶心^[5,10], 2 例头晕^[5], 对照组中发生 16 例恶心、头晕和胃部不适^[5,10],

2 例乳房胀痛^[5]; 3 篇文献^[8-9,16] 报告两组患者均未发现明显不良反应。经过异质性检验, $I^2=72\%>50\%, P=0.06<0.1$), 选择随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者不良反应发生情况的差异有统计学意义 ($OR=0.29, 95\%CI=0.11\sim0.76, P=0.01$), 提示研究组患者的不良反应发生率明显低于对照组, 见图 13。

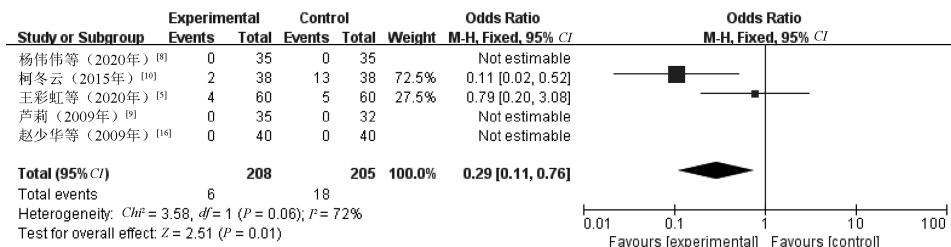


图 13 两组患者不良反应发生情况比较的 Meta 分析森林图

Fig 13 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

3 讨论

POF 是现代医学病名, 现代医学多认为, 其是各种因素导致卵巢卵母细胞数量减少、功能破坏或卵泡闭锁加速所致^[21]; 目前普遍认为可能与遗传学因素、免疫因素、代谢障碍、医源性因素、环境及感染因素、个人心理因素等有关^[2]。根据其临床表现, POF 可归为中医学“闭经”“不孕”和“血枯”等范畴。《傅青主女科》中记载, “经水出诸肾”“经水早断, 似乎肾水衰竭”。《兰室秘藏》中记载, “妇人脾胃久虚, 或形羸气血俱衰, 而致经水断绝不行”。古代医家多认为, 其与肝、脾、肾三脏有关, 主要病机为肾精亏虚, 气血生化乏源, 冲任失于濡养, 经水渐断, 甚至闭经。

我国治疗 POF 主要采用激素替代治疗, 西药主要通过模拟人体激素变化达到改善症状的目的^[2]。而中医着眼于患者内环境和微循环的改善, 以调节神经内分泌功能^[22-23]。研究结果发现, 二仙汤能调节生殖内分泌水平, 促进机体内环境达到相对稳定的状态; 同时, 可以调节女性的自主神经功能, 提高免疫功能, 改善女性由于雌激素水平降低、促性腺激素水平升高而引起的一系列围绝经期综合征^[24]。另有文献报道, 二仙汤能够改善卵巢血供, 恢复卵泡正常募集和成熟, 减少卵泡闭锁, 从而改善卵巢储备功能^[25]。总之, 二仙汤不仅可调节血清中各激素水平, 还能促进卵泡发育, 改善并增强卵巢功能, 保护卵巢^[26]。

本研究纳入 17 篇文献, 系统评价了二仙汤加减及二仙汤加减联合西药治疗 POF 的疗效。结果显示, 与单纯西药治疗相比, 在提升总有效率, 提高 E₂、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平, 降低 FSH 和 LH 水平、不良反应发生率方面, 二仙汤加减及二仙汤加减联合西药治疗均存在优势; 与单纯西药治疗相比, 在降低 CD8⁺ 水平方面, 二仙汤加减联合西药治疗存在优势。综上所述, 二仙汤加减及二仙汤加减联合西药治疗 POF 比单纯西药治疗具有明显优势, 为二仙汤加减治疗 POF 提供了新的理论支持。

本研究仍存在一定的局限性: 纳入的文献均为国内文献, 缺乏国外文献数据支持; 部分文献未明确描述随机分配方法、是否双盲, 故可能存在选择偏倚; 纳入文献质量良莠不齐, 且文献间治疗周期不完全一致, 可能影响本研究结果的准确性。因此, 系统评价二仙汤加减治疗 POF, 仍需要更多大样本、多中心、高质量和科学规范的 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] 郝红燕, 张杨, 赵小萱, 等. 卵巢早衰病理机制最新研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12): 103-106.
- [2] 李娟, 徐琳, 高洋. 卵巢早衰病因机制与治疗研究进展及现状 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(2): 58-61.
- [3] 徐苓, 宋亦军. 卵巢早衰的临床表现和诊断标准 [J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(4): 195-196.
- [4] 林霞, 陈华, 蔡宇萍, 等. 补肾二仙汤联合雌孕激素治疗卵巢早衰临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(7): 170-172.
- [5] 王彩虹, 杨璐, 陈文霞, 等. 二仙汤合右归汤联合序贯疗法对肾阳虚型卵巢早衰患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2020, 42(7): 1760-1764.
- [6] 舒瑾, 李俊玲, 郑鑫, 等. 二仙汤加减联合激素替代疗法治疗卵巢早衰 46 例 [J]. 环球中医药, 2020, 13(10): 1803-1806.
- [7] 易子潼. 二仙汤联合雌孕激素序贯疗法治疗阴阳两虚型卵巢早衰的临床疗效研究 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2020, 7(1): 164-165.
- [8] 杨伟伟, 张洛琴, 顾平. 加减二仙汤联合西医药物治疗卵巢早衰闭经的疗效观察 [J]. 世界中医药, 2020, 16(6): 878-882.
- [9] 芦莉. 中西医结合治疗高原地区卵巢早衰 67 例疗效观察 [J]. 高原医学杂志, 2009, 19(3): 57-59.
- [10] 柯冬云. 中西医结合治疗卵巢早衰临床疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(3): 108-109.
- [11] 丁劭劭. 二仙汤佐治卵巢早衰 40 例临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(9): 650.

(下转第 236 页)