

排卵障碍性不孕 43 种因素的 Logistic 回归和树型分析

马 堃 *

摘要 影响排卵障碍性不孕的因素颇多,表现极为复杂。补肾促卵冲剂在临床研究方面,用单因素分析方法,妊娠率(69.2%)明显高于克罗米芬组(36.7%),两组差异显著($P<0.01$)。但通过对与排卵障碍性不孕有关的 43 种因素进行 Logistic 回归和树型分析,中药补肾促卵冲剂与西药克罗米芬的疗效差异并无显著性。结果提示,Logistic 回归和树型分析可能为中医临床实践的总结、提高,理论的分析,提供一种更接近辨证论治的思维模式。

主题词 无排卵/并发症 不育,女(雌)性/病因学
Logistic 模型

在排卵障碍性不孕中,影响因素颇多,种类极为复杂。我们曾以补肾促卵冲剂治疗本病,经单因素分析,疗效满意,明显优于克罗米芬。为了克服目前评价中医药疗效的统计学处理方法的某些不足之处,我们对排卵障碍性不孕的 43 种因素进行了 Logistic 回归和树型分析研究,现报告如下。

1 Logistic 回归分析

1.1 样本选择:本组 82 例排卵障碍性(包括黄体功能不健)不孕患者,均为 1994 年 12 月~1996 年 12 月本院傅方珍老中医专家门诊的患者。年龄最小 24 岁,最大 44 岁,平均年龄 31.5 ± 2.05 岁。不孕年限最短 2 年,最长 9 年,平均 4.43 ± 1.35 年。其中属原发不孕者 37 例,继发不孕 45 例,属无排卵者 52 例,黄体不健 30 例。

中医辨证标准、西医诊断标准参照中华人民共和国卫生部制定颁布“中药新药治疗女性不孕症的临床研究指导原则”、中国中西医结合研究会妇科专业委员会 1990 年第三届学术会议修订标准及《中医诊断学》《中医妇科学》。

* 中国中医研究院西苑医院,北京海淀区西苑(100091)

收稿日期:1997-08-13;修回日期:1998-04-10

1.2 观察方法:将 82 例病人随机单盲分为两组,治疗组 52 例,对照组 30 例。两组病人的临床资料经统计学处理差异无显著性,具有可比性。治疗组予补肾促卵冲剂,由枸杞子、女贞子、何首乌、菟丝子、淫羊藿、仙茅、泽兰、蒲黄等组成。每次 1~2 包,每日 3 次,连用 20~40 包。对照组予克罗米芬,每次 50~100mg,每日 1 次,连用 5 天。两组均于月经周期第 5 天开始服药,1 个月为一疗程,连用 3~6 个疗程。两组闭经、月经周期紊乱患者在用中药或用黄体酮治疗后,从阴道出血第 5 天开始服用。

对全部研究对象建立观察病历,在治疗的同时,记录基础体温,做阴道脱落细胞涂片,检查宫颈粘液、子宫内膜,做多系统 B 超,测定血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)、睾酮(T)、泌乳素(PRL),观察记录中医临床症状(14 项)的变化。服药结束后随访 2 年,了解病情变化和妊娠情况。

为了便于微机处理,对 43 种因素做命名并予数量化处理。采用 EGRET 软件包做成组资料的 Logistic 回归分析。43 种因素包括年龄、不孕情况、临床症状、舌象、月经情况、排卵检测指标、中医辨证分型等项目。

1.3 结果:在临床研究结果的单因素分析中观察到,治疗组妊娠率(69.2%)明显高于对照组(36.7%),两组间差异有显著性($P<0.01$)。肾虚证型与非肾虚证型妊娠率分别为 68.8%与 16.7%,差异有显著性($P<0.01$)。血瘀证型与非血瘀证型妊娠率分别为 76.9%与 23.3%,差异有显著性($P<0.05$)。3 个年龄组妊娠率提示,不孕患者年龄越小治疗效果越好。

上述两种中西药物疗效的差异,除了与药物有关外,还可能与不同的中医证型、不孕年限、患者年龄等因素在两组间不平衡有关。为了

明确两种药物之间疗效是否有显著差异,我们采用 Logistic 回归方法对可能的混杂因素进行校正。

由 Logistic 模型分析可见,肾虚型患者治疗效果明显优于非肾虚型患者,两型的妊娠率相差达 6 倍;阴道细胞角化指数阳性患者的治疗效果明显优于阴性患者,可以高出约 90 倍。其中阴道细胞角化指数可以较好地反映雌激素水平,与排卵障碍性不孕的疗效有着必然的联系,这与国内外文献报道是一致的,因此它是排卵障碍性不孕的重要特异指标。年龄在模型中的作用主要是为了排除可能存在的混杂干扰,同时可见年龄越小妊娠机率越大,与过去临床研究经验相一致。在该模型中,补肾促卵冲剂组的 $OR < 1, P = 0.675$,这一结果与单因素分析 ($OR = e^{1.357} = 3.886, P = 0.005$) 完全不同。

将肾虚型和血瘀型逐步加入模型时,补肾促卵冲剂组的偏回归系数迅速下降,趋于 0,这是由这两种中医辨证分型对药物疗效进行校正的结果。当阴道细胞角化指数和年龄再加入模型时,补肾促卵冲剂组的偏回归系数变化较小。因此,模型最终所观察到补肾促卵冲剂组的疗效(与克罗米芬组相比)是在校正了上述多个混杂因素干扰后得到的,是比较真实的结果。分析可见,肾虚型、血瘀型阴道细胞角化指数的偏回归系数在变量不断加入模型过程中变化不大,提示这些都是与疗效有关的独立预报变量。

采用后退法观察最大似然值差值来比较中医辨证、西医检查、年龄和治疗方法对排卵障碍性不孕疗效贡献大小的顺位及相对比例,其对排卵障碍性不孕疗效贡献大小的顺位为:阴道细胞角化指数 > 肾虚型 > 血瘀型 > 年龄 > 补肾促卵冲剂组。其相对比例为:阴道细胞角化指数影响最大,大约是肾虚型和血瘀型的 3.5 倍;年龄大约是肾虚型、血瘀型的一半;补肾促卵冲剂组的贡献不显著。

2 树型(Classification trees)分析

样本选择同上,采用 CART 软件包。当采用多变量进行树型分析后可以看到,82 例排卵障碍性不孕患者经过治疗,47 例妊娠,35 例未

妊娠。主要可分 3 部分:第 1 部分,阴道细胞角化指数阴性时,20 例只有 1 例患者妊娠,妊娠的后验概率为 3.8%。当阴道细胞角化指数阳性时,46 例患者妊娠,16 例未妊娠。第 2 部分,为非血瘀型,其中 6 例患者妊娠,9 例未妊娠。当年龄大于 36.5 岁时,3 例患者均未妊娠;当年龄小于或等于 36.5 岁时,6 例患者妊娠,6 例未妊娠。在服用补肾促卵冲剂患者中 1 例妊娠中,4 例未妊娠,而在克罗米芬组患者中 5 例妊娠,2 例未妊娠,可以推测克罗米芬对非血瘀型患者疗效优于补肾促卵冲剂组。第 3 部分,为血瘀型,40 例患者妊娠,7 例患者未妊娠。而非肾虚型,其中有 3 例患者妊娠,4 例未妊娠。其中不孕年限大于 7.5 年的患者,2 例妊娠,2 例未妊娠,而不孕年限小于或等于 7.5 年的患者中,35 例妊娠,1 例未妊娠。分析可见,阴道细胞角化指数与排卵障碍性不孕疗效的关系,角化指数阴性占不孕患者的一大部分,血瘀型在分类树中占有显著的位置,肾虚血瘀型多治疗有效。由于病例较少,有几个点判别效果不理想。

3 讨论

本研究在临床部分已经证实,治疗排卵障碍性不孕,补肾促卵冲剂的妊娠率为 69.2%,克罗米芬组妊娠率为 36.7%,两者的疗效差异存在显著性 ($P < 0.01$)。其排卵率前者为 76.9%,后者为 79.4%,两者差异无显著性 ($P > 0.01$)。研究近 10 年的国内外文献,存在几种倾向,中药的疗效高于、相似或低于克罗米芬,众说不同。国外报道克罗米芬的排卵率为 70%~80%,妊娠率为 25%~55%,与本研究单因素疗效是一致的,所以说结果是可信的。

我们对 43 种影响排卵障碍性不孕患者的因素进行了 Logistic 回归和树型分析。采用多因素分析方法后,调整了混杂因素的干扰,得到的结果是中药补肾促卵冲剂与西药克罗米芬的疗效并无显著差异。其原因是单因素的分析方法简单、直观,但在真实、客观地反映结果方面存在一定的局限性,难以摆脱资料和治疗方面不平衡因素的影响。例如病例选择、分组的完全随机化,治疗过程的连续性、完整性等等。所以

多因素分析方法可以满足以往单因素不能解释说明的问题。

通过 Logistic 回归和树型分析方法的研究发现,肾虚在排卵障碍性不孕的诊治中占首要地位,同时还发现血瘀也是不可忽视的。研究中还发现中医辨证与西医检查存在着必然的联系,阴道细胞角化指数阴性的患者,治疗后的妊娠概率为 3.8%,而角化指数阳性的患者,若辨证准确,妊娠概率可达 96.3%。

树型分析(Classification trees)是近年来发展起来的一种新的统计分析方法,其特点是树型结构与临床辨证思维很相似,从纵向的分析中可得到一些新的分析问题的线索。从本次研究的结果看,根据阴道细胞角化指数和血瘀型可以将病人分为 3 组,而依据肾虚型、年龄、药物种类和不孕年限又可将两组病人的情况做进一步的细分。在这里血瘀型的地位高于肾虚型,表面上看起来与传统的中医理论不相一致,

实际上是由于从不同分析角度出发造成的。肾虚是病理机制,血瘀是病理表现,对排卵障碍性不孕来说,血瘀的根源是肾虚。

中药补肾促卵冲剂,以枸杞子、女贞子、首乌等滋肾育阴;菟丝子、淫羊藿、仙茅等补肾壮阳,二者合用取肾中阴阳为对立统一体,彼此互相依存,又可相互转化之意,兴奋下丘脑—垂体—性腺系统,促使卵泡向成熟发展,是整个月经周期的关键。泽兰、蒲黄等活血化瘀,协助肾中阴阳转化,改善卵巢周围血液循环,促使成熟的卵泡排出,则使肾精充盈,精化阳气,阴充阳长,阳气内动,而起到补肾促排卵的作用。

总之,Logistic 回归和树型分析,可能为中医临床实践的总结、提高,理论的分析,提供了一种更接近辨证论治的思维模式。

对北京医科大学第三临床医院流行病学研究中心赵一鸣研究员的指导,特致谢意。

济生多用治疗仪(原韩氏多用治疗仪)——中国百姓的治疗保健仪

由中国针灸学会协助,北京市安隆光电技术公司独家研制生产的济生多用治疗仪是融中医经络学说及西医神经化学原理与现代电子技术,具有多功能的医疗保健仪器。本仪器配有多种专用电极,既可有针刺刺激,又可有电刺激(以避免破创皮肤或晕针),还可药物导入。内病外治,扶正固本,凡适于针灸的病症均可使用本仪器治疗。经临床使用证明,对增强自身免疫力及治疗神经系统、运动系统、循环系统、呼吸系统、内分泌系统、消化系统、泌尿系统、生殖系统、五官、皮肤科的多种疾病疗效显著。本仪器可促使人体内源性阿片肽大量释放,逐步减少外源性吗啡,对镇痛有明显效果。本仪器简单易学,携带方便,是基层医疗单位、家庭和乡村医生得心应手的治疗保健仪器。

●京药器监(准)字 91 第 227270 号 国医械广审(文)980149 请在医生指导下使用

●功能:(1)有针电极、无针电极、药物导入电极多种治疗方式。(2)波形、频率、强度可调。

●型号:①WQ1002 型 四穴位 318 元/套。②WQ1002F 型 四穴位,可药物导入 328 元/套。③WQ1002K 型 台式 十六个穴位,可药物导入 2100 元/套

●教科书:《电针治疗实用手册》7 元,《电针基础与临床》10 元,详尽介绍用本仪器治疗 100 余种疾病的方法。《济生多用治疗仪使用经验汇编》3 元。录像带:《实用电针疗法》220 元。

●健乳罩(乳罩形电极):30 元/对。须配合济生多用治疗仪使用,防治乳腺炎、乳腺增生,丰乳健美。

款到两日内发货,一年内免费保修,终身维修。

若我们的服务因意外原因出现不尽人意之处,请先给予我们解决的机会。为维护您的权益,请记住:北京市消费投诉电话:(010)63150000。

垂询、汇款:邮编 100088 北京 8078 信箱 北京市安隆光电技术公司邮购部 苏明明收。电话:(010)62012619 62388873

开户银行、帐号:北京市城市合作银行学院路支行 201050009—65 收款单位:北京市安隆光电技术公司

地址:北京市海淀区学院路(丙)39 号院内(乘 375、331、386、398 路航空学院下车)

各地经销处:北京市医药医疗器械公司(王府井医药大楼)二楼,电话:65123479;中国中医研究院针灸所科林公司,电话:64019332;北京明驰医药信息中心,电话:64033987;广东省茂名市天易药店,电话:(0668)2888101 何世新;四川灵康医疗设备有限公司,电话:(028)6272265 丁祖裕;西安美达医疗公司,电话:(029)6241179;济南市齐预医学技术公司,电话:(0531)2968213 马乐好。

我公司现面向全国诚征省、地(市)独家总代理(让利于经销商),征寻直销员,公司备有详细资料,免费函寄,欢迎垂询。乡村医生若由所属地区卫生部门(县卫生局、卫生院)统一购买,价格从优。

(广告编号:9812-12)