

• 循证医学与中医 •

中药疗法治疗子宫肌瘤随机对照试验的系统评价

杨 红¹ 刘建平¹ Francesco Cardini²

(1. 北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. University of Verona, Italy)

[摘要] 目的 评价中药疗法治疗子宫肌瘤的疗效和优势。方法 检索 CNKI、CBM、VIP、PubMed 和 Cochrane 图书馆, 鉴定并纳入比较中药疗法与空白、安慰剂、手术、西药等治疗子宫肌瘤的随机临床试验, 采用 Cochrane 协作网推荐的评价标准对纳入试验进行质量评价。结果 共纳入 47 篇 RCT (5 914 名患者), 试验的方法学质量均较低。合并结果表明, 与安慰剂相比, 中药复方对子宫肌瘤消失有明显效果; 与西药对比, 中西药治疗在子宫肌瘤消失、肌瘤体积缩小的效果方面差异无显著性意义; 中药复方联合西药与单用西药治疗比较, 在子宫肌瘤消失、肌瘤体积缩小及临床症状改善方面优于单纯西药。此外, 对半随机对照试验和非随机临床研究进行的定性综合分析显示了相似的结果。所有纳入的试验均未报告严重不良反应。结论 现有临床试验所评价的中药在治疗子宫肌瘤方面显示具有一定的效果。但由于纳入研究的方法学和报告质量低下, 上述效果只能作为进一步研究证据, 需要采用设计严谨、样本合理的 RCT 加以验证。

[关键词] 中药疗法; 子宫肌瘤; 疗效; 系统评价

1 背景

子宫肌瘤 (Uterine fibroids) 是育龄期妇女最常见的良性肿瘤, 在 30~50 岁的中年妇女中患病率高达 30% 左右^[1], 对患者的生活质量造成一定的影响。治疗子宫肌瘤的方法较多, 如西医的手术疗法、介入疗法及激素疗法等。但出于对手术的恐惧、干预措施的创伤性及药物副作用的顾虑, 患者多希望寻求一种非创伤、副作用小、同时能够缓解症状的治疗方法。本文旨在通过系统评价, 对中药疗法与空白、安慰剂、手术、西药等比较的临床试验结果进行综合, 以获得中药疗法治疗子宫肌瘤疗效和优势的证据。

2 方法

2.1 检索策略及纳入标准

检索 CNKI、CBM、VIP、PubMed 和 Cochrane 图书馆, 检索的起止日期为各资料库的最早起始日期直至 2006 年 12 月。

本系统评价纳入: (1) 以子宫肌瘤患者为研究对象的随机对照试验 (Randomized controlled trial, RCT)、半随机对照试验 (Quasi-randomized trials, Q-RCT) 和非随机对照试验 (Non-Randomized controlled trial, Non-RCT)。 (2) 试验组干预措施为各种中药制剂或中药制剂联合西药; 对照组干预措施为空白、安慰剂、西药或其它中药制剂。

2.2 纳入研究的质量评价标准

RCT 的方法学质量采用 Cochrane 协作网推荐的标准评价, 主要包括: 是否恰当使用随机分组方法、随机隐藏和盲法; 是否描述并报告了退出失访的病例数、原因及失访率; 研究有无纳入、排除、诊断标准, 诊断标准是否规范; 是否报告了组间可比性; 统计学方法的使用是否恰当及结局指标。

2.3 资料提取与分析

由一名评价员根据纳入研究的标准筛选出合格的试验, 并按照自行设计的资料提取表提取资料。另一名评价员对研究选择和提取的资料进行核对, 不一致处讨论解决。提取的资料主要包括方法学要素、随机分组的病例数、人口学特征、干预和对照措施的种类、药物组成、剂量、给药途径和疗程、有无随访及随访时间、结局和不良事件。

对试验和对照干预相同或相似的试验进行资料合并的 Meta-分析。子宫肌瘤体积的分析, 在测量单位相同的情况下, 采用权重的均数差 (weighted mean difference, WMD); 在测量单位不同而又符合资料合并条件的情况下, 使用标准化的均数差 (standard mean difference, SMD)。对于不能合并的资料, 进行定性的描述。Meta-分析软件采用 Cochrane 协作网提供的 Revman4.2。计数资料用相对危险度 (relative risk, RR), 以 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。当试验间存在显著异质性 (定义为 $P < 0.1$) 时用随机效应模型 (random effects model), 反之则用固定效应

基金项目: 国家重点基础研究发展计划资助项目 (2006CB504602)

通讯作者: 刘建平, jianping_l@hotmail.com, (010) 64286757

模型(fixed effects model)合并资料。

3. 结果

3.1 纳入研究的描述

最初检出 287 篇文献,有 211 篇文献因重复、属非临床试验或研究目的与本系统评价不符被排除。12 篇研究因对照干预措施存在多个混杂因素而被排除,最终纳入 47 篇^[2~48]RCT 进行 Meta-分析,7 篇^[49~55]Q-RCT、10 篇 Non-RCT^[56~65]进行定性综合分析。

47 篇 RCT 中,7 篇^[4~10]的诊断、8 篇^[2,4,5,7,8,11,16,23]的疗效评定采用《中药新药临床研究指导原则》(1995)中的标准;16 篇引用其它文献中的诊断、疗效评价标准;其余研究均未明确报告诊断、疗效评价标准的出处。纳入研究的 5 914 例患者分别接受中药治疗,其中包括采用中药复方与安慰剂对照治疗 1 篇;与桂枝茯苓胶囊对照治疗 30 篇;中药联合西药与西药对照 10 篇;中药与西药对照 6 篇。试验的平均样本量为 125 例(范围 30~504 例)。

7 篇 Q-RCT、10 篇 Non-RCT 共 1 786 名患者,平均样本量 162 例(20~154 例),其中 4 篇^[50,52,60,64]治疗与对照组间样本量差距较大(1 篇^[60]治疗组 130 例,对照组 30 例)。2 篇^[60,62]诊断、8 篇^[50,53,54,57,61~63,65]疗效评定采用《中药新药临床研究指导原则》中的标准,其余均未说明出处。

3.2 纳入研究的方法学质量

仅 1 篇^[2]按随机数字表分配、采用双盲法的 RCT,其余 RCT 均未提及随机分配方法、方案隐藏或盲法的具体实施情况,针对随机方法仅以“随机分组”代替之。13 个试验治疗结束后随访超过 3 个月,其中 7 个^[13,22,24,29,41,42,44]试验对两组退出和失访情况进行了完整描述,随访率为 14.9%。无一篇 RCT 进行样本量估算或采用意向性治疗(ITT)分析。根据 Cochrane 协作网推荐评价 RCT 的标准,纳入研究中仅 1 篇^[2]满足

较高质量文献的标准,7 个 RCT 属中等质量。其余 39 篇均属低质量。7 篇 Q-RCT、10 篇 Non-RCT 文献质量均较低,随访率分别为 29%、10%。无一篇进行样本量估算。

3.3 临床疗效及子宫肌瘤体积变化情况

纳入研究大多采用痊愈、显效、有效和无效作为综合疗效的评价标准。临床总有效例数为显效和有效例数之和。合并分析结果示,1 篇小样本 RCT 中药复方与安慰剂对照表明,中药复方在子宫肌瘤消失方面有明显效果,但由于总体 RR 值的 95%CI(0.89,252.09)包含了 1,所以样本 RR 无统计学意义,究其原因是由抽样误差所致。6 篇中药复方与西药对比,疗效无显著差异。10 篇中药复方联合西药与西药治疗比较,结果表明在子宫肌瘤消失、缩小子宫肌瘤体积、改善临床症状和体征等方面优于对照组。在中药复方与桂枝茯苓胶囊治疗对比中,共 17 个试验报道了痊愈情况,其组间差异提示有统计学意义。见附表。

中药复方与桂枝茯苓胶囊比较;中药复方联合西药、桂枝茯苓胶囊联合西药与单纯西药比较,在缩小子宫肌瘤体积方面均优于对照组,差异具有统计学意义。而中药复方与西药对比治疗,差异无统计学意义。以上结果说明中药疗法在缩小子宫肌瘤体积方面有一定的作用,其在与西药联合应用时辅助作用明显。

3.5 不良反应

47 篇 RCT 中共有 21.3%报告了不良反应并对两组情况进行了描述;23.4%报告未发现不良反应;55.3%未报告不良反应的发生情况。依据报告,使用中药复方、中药提取物雷公藤常见的不良反应有胃部不适、食欲减退、轻微潮热、轻度恶心、皮疹等,但是上述不良反应在治疗过程中无需停药可自行缓解。7 篇 Q-RCT 不良反应报告率为 57%、10 篇 Non-RCT 为 30%,均未描述不良反应发生的具体情况。

附表 中药疗法治疗子宫肌瘤疗效分析

结局评价指标	干预措施	试验数	平均疗程 (天)	中药复方 (例)	对照组 (例)	相对获益 95%CI	P 值
子宫肌瘤消失	中药复方 vs 安慰剂	1	180	7/32	0/30	RR15.00[0.89,252.09]*	0.06
	中药复方 vs 中成药	20	108	118/1055	479/1847	RR0.43[0.36,0.51]	<0.00001
临床总有效率	中药复方 vs 中成药	32	79	1029/1618	1800/2491	RR0.89[0.85,0.93]	<0.00001
	中药复方 vs 西药	2	90	78/86	50/62	RR1.12[0.98,1.29]	0.10
	中药+西药 vs 西药	9	115	364/574	267/450	RR1.14[1.05,1.24]	0.002
	中药+西药 vs 西药	9	115	364/574	267/450	RR1.14[1.05,1.24]	0.002
子宫肌瘤体积 体积缩小	中药复方 vs 中成药	7	150	435	725	WMD-14.8[-15.79,-13.95]	<0.00001
	中药复方 vs 西药	4	135	153	100	WMD-0.56[-1.14,-0.08]	0.02
	中药+西药 vs 西药	4	90	302	254	WMD0.99[0.55,1.44]	0.0001
	缩小≥1/2 中药复方 vs 中成药	18	113	317/1017	646/1649	RR0.81[0.72,0.90]	0.0002
	缩小≥1/3 中药复方 vs 中成药	18	113	288/895	430/1566	RR1.18[1.04,1.33]	0.01
	缩小≥1/3 中药复方 vs 中成药	18	113	288/895	430/1566	RR1.18[1.04,1.33]	0.01

* 非异质性

4 讨论

4.1 疗效分析

本系统评价提示中药疗法在子宫肌瘤消失、缩小肌瘤体积、改善临床症状和体征等方面效果显著,且无严重不良反应。同时,中药复方、桂枝茯苓胶囊联合西药其疗效明显高于单纯西药治疗。提示单纯使用中药或中西医结合治疗子宫肌瘤都可能较好的前景。但在本评价过程中,尚未发现多中心、大样本的 RCT。且纳入研究中,多数存在以下几方面问题,所以目前我们不能就治疗子宫肌瘤具体推荐某种中药疗法。

干预措施效果的评价是建立在严格的试验设计和方法学质控基础上的。在整个 RCT 过程中,随机化、随机隐匿、盲法、样本量估算、随访等均是控制发生偏倚的重要环节。本研究纳入的 RCT 对随机化、随机隐藏及盲法的描述十分有限,绝大多数 RCT 对随机化的描述仅限使用“随机”二字,均未涉及样本量估算,各试验间样本量差异显著(范围 30~504 例)。无一篇 RCT 采用意向性治疗(ITT)分析。Q-RCT 及 Non-RCT 同样存在方法学质量低下的问题。、临床试验选择作为对照的应该是那些肯定无效(如安慰剂、空白)或肯定有效(如手术治疗)的疗法。本研究纳入的所有 RCT 中仅 1 篇^[40]与安慰剂对照,其方法学质量较低。另外,在纳入本系统评价的 RCT 中,大多数研究以桂枝茯苓胶囊作为对照药物,且这些研究中所报道的桂枝茯苓胶囊的疗效远远低于那些以桂枝茯苓胶囊作为治疗药物的研究所报道的疗效,对于这个问题的解释,我们认为可能与本研究纳入文献数量上的差异有关。

本研究纳入的试验对子宫肌瘤的诊断和疗效评定标准不统一,其中多数采用《中药新药临床研究指导原则》中的标准,笼统地从痊愈、有效、显效和无效四方面评价。建议参考 Cochrane 协作网中有关子宫肌瘤的诊断和疗效评价标准^[66]。

本研究纳入的 47 篇 RCT 中,不到 1/3 的试验报告了随访。多数研究将治疗期间的观察与随访相混淆。为了确保研究的质量,报告退出失访的例数并进行 ITT 分析是十分重要的。

4.2 对未来研究的建议

(1)方法学质量亟待提高。应详细报告随机分配序列的产生和随机方案的隐藏,尽可能采用盲法和安慰剂对照;(2)针对子宫肌瘤治疗后易复发、且对患者生活质量影响较大的特点,需对纳入研究的患者进行长期随访,并需详细报告失访例数及原因;(3)结局评价指标不宜采用综合的疗效判定指标,如总有效率。建议采用子宫肌瘤疗效评价的国际标准;(4)根据研究目的,应当进行试验前的样本量估算,使研究结果在下结

论时有足够的把握度;按照国际临床试验报告标准,详细描述诊断、纳入、排除标准、中医证候分型,确保组间基线的可比性;(5)鉴于桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的广泛性和报道的大量临床试验,有必要对桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的疗效进行与安慰剂或西药对照的验证性研究;(6)需要对中药不良反应进行标准化的监测的客观报告。

参考文献

- [1]Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet, 2001, 357(9252): 293~298.
- [2]杨家林, 严晓萍. 宫瘤清胶囊治疗子宫肌瘤 300 例临床观察. 成都中医药大学学报, 2001, 24(1): 10~13.
- [3]李颖, 秦淑芳, 王丽娜. 丹七化癥胶囊治疗子宫肌瘤临床观察. 河南中医学院学报, 2003, 18(3): 39~40.
- [4]罗凌, 朱亚萍. 清宫瘤胶囊治疗子宫肌瘤 110 例. 中国中医药科技, 2002, 21(3): 22~23.
- [5]缪雪影. 姬瘤散治疗子宫肌瘤 280 例. 福建中医药, 2003, 34(6): 7~8.
- [6]姜利国. 复方中草药治疗子宫肌瘤 36 例临床观察. 中国临床医生, 2006, 34(9): 40~41.
- [7]苏旭春, 王永林, 刘城林, 等. 子胞康胶囊择期口服治疗子宫肌瘤 50 例总结. 湖南中医杂志, 2005, 21(1): 19~20.
- [8]陆耘, 邓志红. 化癥汤治疗气滞血瘀证子宫肌瘤临床观察. 安徽中医学院学报, 2005, 24(6): 16~17.
- [9]叶静方, 王宇新. 消瘤方加味治疗子宫肌瘤 45 例疗效观察. 上海中医药杂志, 2001, (2): 33~34.
- [10]蒋继芳. 莪棱消瘤汤治疗子宫肌瘤 60 例疗效观察. 山东中医杂志, 2002, 21(4): 215.
- [11]王玉红, 韩宁. 化瘀消癥汤治疗子宫肌瘤 40 例临床观察. 中华实用中西医杂志, 2006, 19(24): 2947~2949.
- [12]田李军. 妇瘤清 I 号治疗未绝经期子宫肌瘤的临床观察. 四川中医, 2005, 23(6): 69~70.
- [13]付萍, 何嘉琳, 崔林, 等. 血竭化癥颗粒治疗子宫肌瘤的临床观察. 中医药学刊, 2004, 22(10): 1082~1084.
- [14]刘耕野. 瘀虫四物汤加减治疗子宫肌瘤 45 例临床观察. 中医药导报, 2005, 11(2): 33~34.
- [15]温取. 雷公藤多甙和米非司酮治疗子宫肌瘤疗效观察. 中国综合临床, 2005, 21(3): 277~279.
- [16]于清玲. 万应消瘤散治疗子宫肌瘤 30 例临床观察. 中华现代临床医学杂志, 2003, 1(8): 724~725.
- [17]张雪卫, 郝素贞. 自拟海昆煎剂治疗子宫肌瘤 38 例临床分析. 中国海洋药物, 1997, 16(2): 43~45.
- [18]焦明莉, 焦雄文. 宫肌宁丸治疗子宫肌瘤 53 例临床观察. 现代中医药, 2005, (3): 49.
- [19]付洁, 许昕. 益气固冲、化瘀散结法治疗子宫肌瘤 48 例. 中医杂志, 2003, 44(9): 706.
- [20]高淑梅, 刘会怡. 益气活血法治疗子宫肌瘤 40 例疗效观察. 实用中医内科杂志, 2006, 20(2): 190~191.
- [21]高玉平, 陈德甫. 雷公藤多甙治疗子宫肌瘤的临床研究.

- 中华妇产科杂志, 2000, 35(7): 430~432.
- [22]郭爱芹, 郭亚丽, 王秀芹. 中西医结合治疗更年期子宫肌瘤 38 例疗效观察. 菏泽医学专科学校学报, 2000, 12(1): 50~52.
- [23]何华. 黄芪丹参饮加味治疗子宫肌瘤 38 例. 光明中医, 2005, 18(6): 36.
- [24]姜萍, 赵莹, 阮跃龙, 等. 中西医结合治疗子宫肌瘤 70 例疗效观察. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(7): 707~708.
- [25]方如丹, 张晓华, 王巧云, 等. 消瘤饮离子导入治疗子宫肌瘤的临床研究. 中国中医药信息杂志, 2001, 12(8): 47~49.
- [26]李春妍. 中药配合耳穴贴压治疗子宫肌瘤血瘀型疗效观察. 辽宁中医杂志, 2004, 31(12): 1015.
- [27]李冬梅, 高森, 李红梅. 自拟消癥饮治疗子宫肌瘤疗效观察. 中国中医药科技, 1998, 5(2): 85.
- [28]李洁心. 子宫消瘤片治疗子宫肌瘤气滞血瘀型 125 例临床观察. 中国临床医药实用杂志, 2005, 4(29): 47~48.
- [29]李晋先, 张慧珍. 中西医结合治疗子宫肌瘤疗效观察. 长治医学院学报, 2006, 20(4): 300~301.
- [30]李灵芝, 李桂华, 陈萍. 散结消瘤汤治疗子宫肌瘤临床疗效观察. 天津中医药, 2003, 20(5): 22~23.
- [31]李文英, 杨国华, 姜云华. 消癥丸治疗子宫肌瘤临床观察. 河北中医, 1999, 21(6): 331~332.
- [32]李文英. 消癥丸治疗子宫肌瘤的临床再研究. 中华实用中西医结合杂志, 2002, 2(15): 839~840.
- [33]刘德喜, 罗忻. 消癥丸治疗乳腺增生、子宫肌瘤、输卵管阻塞的临床观察. 中国热带医学, 2005, 5(8): 1684~1685.
- [34]刘金云, 孟凡莲, 朱丽, 等. 中西医结合治疗围绝经期子宫肌瘤 64 例. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(4): 248.
- [35]齐聪, 张勤华, 黄宗瀚, 等. 补肾活血方治疗子宫肌瘤 63 例临床观察. 四川中医, 2003, 21(5): 45~36.
- [36]桑海莉, 张庆蔚, 贾淑华. 康妇消癥片治疗子宫肌瘤 150 例. 山东中医杂志, 2002, 21(3): 143~144.
- [37]舒珊, 舒畅. 中西医结合治疗子宫肌瘤 30 例临床观察. 洛阳医专学报, 2001, 19(4): 308~309.
- [38]宋少梅, 侯永珍, 王爱芳, 等. 桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤 504 例临床观察. 实用全科医学, 2006, 4(3): 319.
- [39]唐玉萍, 郑拴课. 中西医结合治疗早期子宫肌瘤 46 例. 陕西中医, 2005, 26(5): 402~403.
- [40]王丹, 范丽霞. 消积丸治疗子宫肌瘤 32 例. 陕西中医, 2000, 21(5): 199.
- [41]熊冬梅, 张晓玲. 中西医结合治疗子宫肌瘤 68 例疗效观察. 深圳中西医结合杂志, 2006, 16(1): 38~40.
- [42]熊冬梅, 赵丽, 张晓玲. 桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤 38 例. 陕西中医, 2006, 27(6): 679~680.
- [43]颜丽青. 中药治疗子宫肌瘤的临床研究. 长治医学院学报, 2000, 14(4): 304~305.
- [44]杨燕贤, 黄碧珠, 王美娟, 等. 中西医结合治疗子宫肌瘤 148 例疗效观察. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(24): 3233~3234.
- [45]张文玲, 沈娟. 米非司酮配伍与不配伍中药治疗子宫肌瘤的临床观察. 中华临床医学研究杂志, 2005, 11(17): 2463~2464.
- [46]周亚杰, 高杰. 桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤 30 例. 中华临床医药卫生杂志, 2006, 4(10): 66~67.
- [47]周元荣, 孙方亮, 王长营. 补肾破瘀化痰法治子宫肌瘤 48 例临床观察. 中国基层医药, 1999, 6(5): 282.
- [48]朱方红. 棱莪消癥汤配合米非司酮治疗子宫肌瘤 35 例. 福建中医药, 2006, 37(3): 37.
- [49]傅文君, 倪娟, 郑丽君, 等. 小剂量雷公藤多甙治疗子宫肌瘤疗效观察. 河北北方学院学报(医学版), 2005, 22(1): 46~48.
- [50]高秀玲, 张秀荣. 消癥 I 号治疗子宫肌瘤 104 例临床观察. 山西中医, 2001, 17(1): 17~18.
- [51]赵柳霞. 雷公藤多甙治疗子宫肌瘤 64 例. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(10): 787~788.
- [52]燕颖. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床观察. 徐州医学院学报, 2001, 21(5): 428~429.
- [53]卢淑琼, 林懿才, 彭镇耀. 消癥散结篇治疗子宫肌瘤 120 例观察. 中医函授通讯, 2000, 19(5): 48~49.
- [54]王萍, 王黎明, 李陵. 内外合治子宫肌瘤 74 例疗效观察. 中医药导报, 2005, 11(5): 31~33.
- [55]张丽君, 刘华莎. 通络消瘤汤治疗子宫肌瘤 36 例. 安徽中医学院学报, 2002, 21(3): 22.
- [56]蒋荣超, 夏敏. 长青胶囊治疗子宫肌瘤 92 例临床报道. 实用中医药杂志, 1995, 1: 13.
- [57]罗凌. 中西医结合治疗子宫肌瘤 40 例. 中国中医药科技, 2000, 7(2): 84.
- [58]慕桂丽. 桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤临床观察. 甘肃中医, 2000, (4): 47~48.
- [59]吴舫华, 姚萍. 米非司酮与桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的疗效观察. 河北医药, 2001, 23(4): 281~282.
- [60]苗晓玲. 消瘤冲剂治疗子宫肌瘤 130 例临床疗效观察. 云南中医中药杂志, 2002, 23(5): 9~10.
- [61]傅萍, 崔林. 血竭化瘤冲剂治疗子宫肌瘤 59 例观察. 实用中医药杂志, 2001, 17(5): 6.
- [62]傅萍. 少腹逐瘀汤合鳖甲煎丸加减治疗子宫肌瘤. 浙江中医学院学报, 1995, 19(4): 34.
- [63]聂勇, 梁春平, 陈丽. 消癥胶囊治疗子宫肌瘤 70 例临床观察. 国医论坛, 2000, 15(3): 33.
- [64]李桂斌, 王永滨. 中西医结合治疗气滞血瘀型子宫肌瘤 154 例. 中国中医药科技, 1996, 3(2): 21.
- [65]刘宪鸣. 自拟消癥汤治疗子宫肌瘤 53 例. 中国中医药科技, 2006, 13(2): 134~135.
- [66]Liu JP, Liu YX, Cardini F. Herbal preparations for uterine fibroids. [DB/OL] Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. [2007-08-16]. Art No. CD005292. DOL:10.1002/14651858.CD005292.

(收稿日期:2007-11-14;修回日期:2007-11-26)

[编辑:李春梅]