

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.13.006

中医药治疗早发性卵巢功能不全核心指标集的构建

曹雪¹, 于长禾², 孟祥然¹, 秦宇宁¹, 艾艳珂¹, 刘佳¹✉

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街16号, 100700;

2. 北京中医药大学东直门医院

[摘要] **目的** 构建中医药治疗早发性卵巢功能不全(POI)核心指标集, 规范POI中医药临床研究疗效评价指标体系。**方法** 检索2017年1月1日至2021年12月31日PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WF)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库获取文献, 检索建库至2021年12月31日中国临床试验注册中心数据库、美国临床试验注册中心数据库获得临床试验注册方案, 收集POI临床研究中使用的结局指标, 采用半结构化访谈补充患者重视指标, 构建结局指标条目池, 通过德尔菲调查和共识会议筛选出核心指标。**结果** 共纳入554篇临床研究及14项临床试验注册方案, 对20位患者进行半结构化访谈, 指标合并整理后共纳入77种结局指标进入指标池, 两轮德尔菲调查后初步纳入20个结局指标, 通过专家共识会议最终形成的核心指标集为3个指标域的8个核心结局指标, 包括卵巢储备功能(卵泡刺激素、雌二醇、抗苗勒管激素、窦卵泡计数)、月经相关指标(月经症状情况)和生育结局(妊娠率、活产率和获卵数)。并通过专家讨论确定核心指标相应的测量方法及测量时间点。**结论** 本研究形成了中医药治疗POI临床研究核心指标集, 实践了核心指标集制定方法, 并以此为载体探索了中医药特色核心结局指标集的制定要点。

[关键词] 早发性卵巢功能不全; 核心指标集; 中医药疗法; 临床疗效评价

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是女性在40岁以前出现促性腺激素水平升高(>25 U/L)、月经异常以及雌激素水平波动性下降的卵巢功能减退性疾病^[1]。卵巢功能衰竭具有一定的不可逆性^[2], 且可导致自然流产和胎儿畸变的风险增加^[3]。中医药治疗POI疗效较好, 可通过调节脏腑改善内分泌水平, 提高卵巢功能, 改善患者生活质量^[4], 但由于相关临床试验方法学质量较低^[5-6], 导致临床证据准确性和可靠性不高, 大多数研究成果无法得到广泛认可。制定核心指标集(core outcome set, COS)是解决疗效评价指标不规范和不一致的重要方法。国际上目前已发表的关于妇科领域的核心指标集, 包括妊娠和分娩、妇科麻醉镇痛控制等^[7], 而POI核心指标集尚未制定。本研究参照国际《有效性试验核心结局指标

(core outcome measures in effectiveness trials, COMET)手册》^[8]、相关规范指南和中医药核心指标集研制团体标准等方法^[9], 研制中医药临床研究POI核心指标集, 以避免研究经费的浪费、降低结论异质性以及降低选择性报告等偏倚发生的可能性, 便于对类似中医药治疗POI临床研究进行系统评价, 有利于高质量证据的合成。本研究已通过中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理审查委员会批准(审批号: P21021/PJ21), 并于2022年在COMET网站(www.comet-initiative.org/Studies/Details/2107)完成注册。

1 研究方法

1.1 建立工作组和指导委员会

工作组和指导委员会成员包括中西医临床医生、方法学专家、POI患者和在读研究生共14人。在研究过程中, 工作组负责遴选初始结局指标清单, 指导委员会给予方法学指导, 定期召开会议, 对课题进展以及研究过程进行沟通与探讨。

基金项目: 中国中医科学院重点项目(Z0733); 中国中医科学院科技创新工程中医临床基础学科创新团队项目(CI2021B003)

✉ 通讯作者: marie_liujia@sina.cn

1.2 构建结局指标条目池

1.2.1 文献研究 计算机检索中英文数据库, 英文数据库包括 PubMed、EMbase、Cochrane Library 及 Web of Science, 中文数据库包括中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WF)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)及中国生物医学文献数据库(SinoMed), 检索时限为2017年1月1日至2021年12月31日。检索采用主题词结合自由词的方式, 中文检索词包括早发性卵巢功能不全、卵巢早衰、原发性卵巢功能不全、卵巢功能减退、卵巢功能衰退、卵巢功能不全、卵巢功能低下、卵巢功能下降、卵巢功能衰竭、过早绝经、卵巢低反应、卵巢功能早衰。英文检索词包括 primary ovarian insufficiency、premature ovarian failure、premature ovarian dysfunction、premature ovarian aging、POA、POR、POF、POI、premature menopause、premature, amenorrhea、early menopause、climacterium praecox、menopause praecox。为避免漏检, 未将干预措施限定为中医药, 但筛选文献时只保留干预措施为中医药相关治疗(包括中药复方、中成药、针刺、艾灸等)的临床研究。

文献纳入标准: 1) 中医药治疗 POI 的临床研究; 2) 以观察中医药治疗 POI 疗效及改善卵巢功能的效果为目的; 3) 试验组为中医药或中医药+常规基础治疗; 4) 文献报告有结局指标。

文献排除标准: 1) 作用机制研究、临床经验; 2) 继发性早发性卵巢功能不全; 3) 会议报告、报告过于简单、无法获取全文、结局指标无法提取、重复发表的研究(保留信息最全面或最新的研究)。

将检索出的文献全部导入文献管理软件 Note Express V3.2, 进行查重、剔除重复文献。并提取所需数据至预先制定的 Excel 2019 信息提取表, 内容包括: 1) 论文基本信息: 题目、研究类型、发表年份、第一作者、研究地点、发表期刊名称; 2) 研究基本内容: 研究对象、诊断标准、中医证型、样本量、脱落情况、年龄、病程、干预措施、对照措施、治疗疗程、随访疗程; 3) 结局指标、测量工具、测量时间点。

1.2.2 临床试验注册方案分析 计算机检索中国临床试验注册中心数据库(www.chictr.org.cn)和美国临床试验注册中心数据库(clinicaltrials.gov)。以 POI 为主题, 检索建库至 2021 年 12 月 31 日注册的临床研究。纳入标准: 1) 中医药治疗 POI 临床研究; 2) 试验组为中医药或中医药+常规基础治

疗; 3) 有结局指标。排除标准: 1) 作用机制研究; 2) 继发性早发性卵巢功能不全。由 2 名研究人员通过阅读题目以及注册方案进行筛选。数据提取内容包括: 1) 注册基本信息: 注册题目、注册号、注册时间、注册单位、研究类型; 2) 研究对象基本特征: 样本量、年龄、疾病证型; 3) 干预特征: 干预措施、疗程; 4) 结局指标。

1.2.3 基于患者半结构化访谈的指标采集与分析 为了补充患者重视的结局指标, 于 2022 年 7 月 1 日—8 月 31 日在中国中医科学院广安门医院招募 POI 患者。访谈提纲由研究工作组结合疾病特点经讨论后拟定, 内容主题为此病对患者产生的最大影响以及在治疗中最想解决的问题, 以事先拟定的访谈提纲(见附件 1, 扫描本文二维码获取)为主, 在征得被访者同意后录音。访谈结束后, 将录音转录成文字, 提取并规范结局指标。

1.3 德尔菲问卷调查法

以从事中医、西医及中西医结合妇科、生殖科的副高级及以上专家为主, 还纳入了医药器械企业代表、卫生政策制定者、方法学家、循证护理专家、管理人员和期刊编辑等。采用 9 分 Likert 量表^[9]判定重要指标, 每个指标评分为 1~9 分和“不确定”, 分值越高代表越重要, 1~3 分表示结局指标“不重要”, 4~6 分表示结局指标“重要但不关键”, 7~9 分表示结局指标“关键”, 如专家不确定指标是否关键, 无法进行评分, 可选择“不确定”。≥ 75% 的参与者认为该指标关键, 即保留。

以微信或邮件的方式将问卷星调查发送给各专家。本研究德尔菲问卷共设定两轮。第一轮首先介绍研究基本情况、评分标准和此次问卷调查目的, 收集专家基本信息、对 POI 中医药临床研究及结局指标熟悉程度以及专家的判断依据。问卷主体为专家对每一结局指标条目进行重要性打分, 可补充其他重要结局指标, 以保证指标的全面性。第二轮德尔菲问卷主要内容包括第一轮筛选后关键指标以及补充增加的其他重要结局指标。

1.4 共识会议

邀请指导委员会专家、中西医妇科领域的权威高级职称专家(妇科专业委员会主任委员)、参加过两轮德尔菲调查中的部分专家以及研制工作组核心成员参加共识会议。参会人数不少于 20 人。会议内容包括: 1) 课题负责人对研究过程及结果做简要汇报, 并对进入共识会议的每一指标进行定义解释; 2) 各参会专家匿名背对背对各指标进行重

要性评分,采用9分Likert量表,根据重要性排序,保留达到75%的专家认为重要的指标(得分7~9分),作为核心指标集清单优先考虑的条目;3)所有参会专家均可对指标提出意见和建议,通过反复讨论,不断完善核心指标条目,直至达成共识。

2 结果

2.1 结局指标条目池

2.1.1 文献研究结果 共纳入554篇临床研究,报道了3245个指标,对同名指标合并后发现共涉及98种结局指标。有489项研究报告了结局指标的测量时点,有24项研究设置了随访时间。结局指标频次前10位为卵泡刺激素(FSH, 465次)、雌二醇(E_2 , 460次)、总有效率(409次)、促黄体生成素(LH, 377次)、不良反应(138次)、抗苗勒管激素(AMH, 114次)、窦卵泡计数(AFC, 109次)、中医证候积分(99次)、围绝经期症状(93次)、子宫内膜厚度(82次)。

2.1.2 临床试验注册方案研究结果 共纳入14项临床试验注册方案,报道了101个指标,对同名指标合并后发现共涉及50种结局指标。其中10项注册研究以具体测量工具(如:改良Kupperman评分、性功能量表)作为结局指标。结局指标频次前10位为FSH(9次)、AMH(8次)、 E_2 (7次)、LH(6次)、改良Kupperman评分(6次)、超声影像学指标(5次)、性激素(5次)、AFC(4次)、妊娠率(4次)、安全性指标(3次)。

2.1.3 访谈结果 POI在有生育需求的患者群体中重视程度高,因此按照3:1的比例进行抽样,共招募20名患者参与半结构访谈,于2022年5月15日—7月7日期间访谈了15名有生育需求的患者 and 5名无生育需求的患者。将名称不同但定义一致的指标进行合并,共获得20种结局指标。通过与文献研究和临床试验注册方案研究结果对比后,补充了社交活动减少、性功能2种指标。

2.2 指标阈确定

对从文献研究、注册方案研究和患者半结构访谈获得的结局指标进行去重、规范化整理,形成指标池;根据POI疾病特点和症状,结合临床重要性、特异性、实用性和一致性,对指标池指标进行删减完善;2022年9月13日经指导委员会投票,初步形成包含77个指标的结局指标清单。根据指标的功能属性以及患者不同治疗需求(如调整月经、生育需求),将指标分为通用指标和特定指标,

将77个结局指标归纳为中医相关指标、一般结局、生殖内分泌检查、免疫学检查、影像学指标、整体生活质量、情绪功能/幸福感、身体功能、社会功能、经济学评估、不良事件/安全性相关指标、月经相关指标、生殖相关指标、远期预后14个域,其中生殖相关和远期预后指标是特定指标。在患者有生育需求的特定条件下,可选用生殖相关指标;在患者有远期伴随疾病时,可选用远期预后指标。

2.3 德尔菲调查结果

2022年9月26日—10月20日开展的第一轮德尔菲问卷调查共发放80份,剔除重复填写问卷1份,回收71份有效问卷,回收率88.75%。45名为副高及以上职称,26名为中级职称。工作年限 ≥ 10 年者56名。保留 $\geq 75\%$ 的参与者认为重要的30个指标。本轮专家补充的开放性指标有13个,分别为:子宫内膜容受性、子宫弹性指数、睡眠质量、POI合并临床其他的情况、社会支持方面的影响、社会家庭关系的改变、基因检测、先天禀赋、职业、体质指数、生命质量、生理指标、社会心理因素,经专家指导委员会讨论皆纳入第二轮德尔菲调查问卷中。总计43个结局指标进入第二轮德尔菲问卷调查。

2022年11月11日—12月22日开展的第二轮德尔菲问卷调查面向回复第一轮问卷调查的专家发放问卷71份,回收65份有效问卷,回收率91.55%。两轮德尔菲问卷调查专家积极系数均较高,表明专家对课题参与有较高的积极性。第二轮德尔菲专家补充的11个开放性指标分别为:卵泡形态、性功能、生化妊娠、习惯性流产、工作强度、工作时长、经济基础、既往长期不良情绪史、发病年龄、诱因、家族史。经过专家指导委员会讨论,考虑生化妊娠、习惯性流产与活产率结局指标类似,既往长期不良情绪史、诱因、工作强度和时长属于疾病的诱发因素,经济基础在首轮卫生经济学指标中已讨论删去,发病年龄、家族史是卵巢功能早衰的高危因素,因此筛除以上指标,只纳入卵泡形态、性功能;依照指导委员会意见将AMH纳入,共计25个候选指标。

由专家指导委员会对共计25个候选指标进行了讨论:1)将同类指标进行了合并,月经症状疗效、月经复潮率、月经症状积分、月经来潮次数合并为月经症状情况;2)删除复合指标,总有效率评定标准不统一;围绝经期症状与月经症状有重复,建议结合本病特点明确为具体症状,以上2个

指标均予删除。最后 20 个指标 (FSH、中医证候/症状积分、妊娠率、AFC、优质卵率、AMH、活产率、 E_2 、排卵率、获卵数、FSH/LH 比值、生活质量、焦虑状态、受精率、优质胚胎率、POI 复发率、卵泡形态、性功能、LH、月经症状情况) 进入专家共识会议。

2.4 共识会议结果

2.4.1 参会人员 共识会议于 2023 年 3 月 7 日在北京采用腾讯会议的方式召开。26 名受邀专家中有 24 名出席, 包括中医妇科医生 2 人、西医妇科医生 5 人、中医临床非妇科医生 6 人、方法学专家 4 人、患者代表 1 人、政策制定者 1 人、护理代表 1 人、企业代表 1 人、期刊编辑 3 人。所有参会人员无利益冲突。

2.4.2 投票结果 投票结果显示, 有 11 个指标超过 18 名专家投票, 评分在 7~9 分, 分别为 FSH、中医证候/症状积分、妊娠率、AFC、优质卵率、AMH、活产率、 E_2 、月经症状情况、排卵率、获卵数。

2.5 专家讨论

投票后开展了专家讨论, 主要包括三方面: 1) 对未纳入的指标进行讨论后决定, 不予纳入核心指标集。2) 投票入选的同类指标的重要性确定: 针对选取中医证候/症状积分还是月经症状作为中医特色指标的问题, 中西医意见不一致, 考虑与 POI 疾病关联性更强的原则, 考虑中医妇科权威专家意见, 保留月经症状指标; 针对优质卵率、排卵率和获卵数, 生殖领域权威专家提出在生殖中心临床医生只观察成熟卵泡数, 考虑生殖领域权威专家意见, 保留获卵数。3) 域名称的改变: 经妇科权威专家讨论, 将卵巢功能域名称修改为卵巢储备功能, 经生殖领域权威专家讨论决定将生殖相关指标域名称修改为生育结局。

2.5.1 中医药临床研究 POI 核心指标集的形成

最终形成的核心指标集包括 FSH、 E_2 、AMH、AFC、月经症状情况、妊娠率、活产率、获卵数 8 个指标, 分别归为卵巢储备功能、月经相关指标和生育结局 3 个域, 详见表 1。FSH、 E_2 、AMH 和 AFC 用于评估卵巢储备功能, 月经症状情况用于观察患者月经情况改善, 获卵数、妊娠率和活产率反映患者生育情况。卵巢储备功能和月经相关指标为通用指标; 生育结局为特定指标, 用于评价有生育需求患者。

2.5.2 核心指标集定义 经专家讨论, 对结局指标定义达成共识。

2.5.3 测量工具 通过检索文献和查阅相关书籍,

获得理化指标和影像学指标测量工具。通过专家讨论, FSH、 E_2 、AMH 推荐免疫分析法测定。AFC 推荐 B 超。妊娠率推荐 HCG 和 B 超。活产率由临床医生观察评定。通过文献检索获得月经症状测量工具, 即月经症状量表。本量表最早由美国斯坦福大学医学院精神病学系 RUDOLF H. MOOS 教授于 1968 年开发^[10], 用于评估月经期和经期前后的妇女症状及感受, 该量表在欧美得到广泛的应用^[11-13], 并于 2015 年^[11]被翻译成中文, 进行信效度评价。通过采用 COS-SOMIN 清单^[14]评估工具对其质量进行评估后, 发现量表信度 (Cronbach's α 系数 0.937, 重测信度为 0.861) 和结构效度很高 (KMO 的检验系数为 0.953, Bartlett 检验: $P < 0.001$), 但对量表内容效度、跨文化效度和校标效度未进行研究。

2.5.4 测量时间点 根据上述核心指标集和测量工具共识结果, 经过专家讨论, 认为测量时间点包括治疗前、治疗后 3 个月、治疗后 6 个月、随访 1 年、随访 2 年。

3 讨论

不孕症目前已成为全球第三大影响人类生存质量的疾病, 发生率逐年升高^[15], 经济负担仅次于心肌梗死冠状动脉搭桥^[16]。POI 是导致患者不孕的重要原因之一。传统文化观念和社会的负面认识会使不孕患者感觉到病耻感^[17], 从而影响患者心理健康、导致生活质量降低, 目前临床研究选择的结局指标在反映患者需求角度尚不完善。通过对中医药治疗 POI 临床试验进行文献研究, 发现存在评价指标不规范、指标定义描述不清、测量工具缺少公认度、测量时点差异大、终点指标关注不足及中医指标有待完善等问题。本研究构建了中医药临床研究 POI 核心指标集, 旨在通过筛选核心指标, 明确结局指标定义、测量工具和测量时间点, 以完善 POI 评价指标体系, 促进中医药干预措施的独特优势和临床疗效评价。

卫生经济学指标尚未得到重视, 此次纳入的所有文献均未报告卫生经济学指标, 为中医药干预措施的卫生技术评估、政策制定带来困难。通过专家指导委员会讨论, 在设计德尔菲调查问卷时纳入卫生经济学相关指标。但经过两轮德尔菲专家评分后, 该指标依旧未进入专家共识会议, 提示卫生经济学概念在中医药临床研究中仍处于发展阶段, 在今后的研究中应予以考虑。

表 1 中医药治疗早发性卵巢功能不全临床研究核心指标集

Table 1 Core outcome set for premature ovarian insufficiency in clinical researches of traditional Chinese medicine

项目	指标域	结局指标	指标定义	测量工具	测量时间点
通用指标	卵巢储备功能	卵泡刺激素 (FSH)	促进卵泡发育与成熟的一种激素, 也可以反应卵巢的功能。	免疫分析法	治疗前、治疗后 3 个月、6 个月、随访 1 年、2 年
		雌二醇 (E ₂)	是一种雌激素, 是卵巢分泌的重要激素之一, 在维持女性生殖功能和第二性征方面起着重要作用。	免疫分析法	
		抗苗勒管激素 (AMH)	能够反映整个生命周期的卵巢活性, 也是评估卵巢储备功能是否正常的重要标志。	免疫分析法	
		窦卵泡计数 (AFC)	窦卵泡的数量, 可以观察卵泡的数量和质量, 以判断卵巢的功能。	B 超	
	月经相关指标	月经症状情况	评价早发性卵巢功能不全 (POI) 患者不同月经情况 (含月经周期、经期、经量、经色、经质等方面) 治疗前后变化的指标。	参考月经症状量表 (MDQ)	
特定指标	生育结局	获卵数	某个时点双侧卵巢成熟卵泡数量。	B 超	
		妊娠率	抽血检查证实妊娠, 并且 B 超显示有孕囊才算临床妊娠。	人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 和 B 超	
		活产率	活产数/参与者数量。	活产数/参与者数量	

如何选择反映中医药特色指标, 部分中医药 COS 研究选择了中医证候/症状积分^[18], 但在本病选择此类指标时, 中医、西医专家均有不同意见, 但经专家深入讨论后一致认为, 指标的选择应考虑具体干预的疾病及评价的侧重点, 否则可能会放大或减少中医药干预效果。中医证候/症状积分具有普适性, 不能完全代表特定的妇女健康领域, 尚且缺乏统一、通用的评价标准。月经症状情况指标既可以体现中医药改善 POI 这个疾病的变化, 反映患者的主观需求, 也可以反映中医药改善患者生命健康状态。在本项指标的确定上, 充分体现了中医“以人为本”和中西医思路碰撞结合的过程, 也为今后此类选择提供了可参考模式。

本核心指标集可应用于中医药临床研究, 评价中医药治疗 POI 的疗效。充分发挥核心指标集作用, 提升同类中医药治疗 POI 临床研究结局报告的一致性, 减少结局指标选择不合理、不规范的问题, 促进证据的系统合成分析, 避免研究浪费, 对提升中医药相关临床研究价值具有重要意义。但本研究也存在一定不足, 我们采取了患者半结构化访谈以及邀请其加入共识会议以体现患者参与核心指标选择及制定, 但出于专业性考虑, 在德尔菲调查中未对患者进行意见征求, 可能会影响研究结果的全面性^[19]。

参考文献

[1]TORREALDAY S, KODAMAN P, PAL L. Premature ovarian insufficiency - an update on recent advances in understanding and management [J]. F1000Res, 2017, 6: 2069. doi: 10.12688/f1000research.11948.1.

[2]陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 577-581.

[3]中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(12): 1193-1198.

[4]滕秀香. 中医药治疗早发性卵巢功能不全的再认识 [J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(8): 883-886, 878.

[5]CAO X, SUN ML, QIN YN, et al. Overview of the systematic reviews of premature ovarian insufficiency treated with acupuncture [J]. World Journal of Acupuncture Moxibustion, 2022, 32(4): 287-297.

[6]陈颖庆, 邓阿黎, 陈林娜. 补肾疏肝中药治疗早发性卵巢功能不全系统评价[J]. 中西医结合研究, 2021, 13(6): 381-388.

[7]张明妍, 李凯, 蔡慧姿, 等. 临床试验核心指标集研究发展概况及其在中医药领域的关键问题[J]. 中医杂志, 2021, 62(2): 108-113.

[8]WILLIAMSON PR, ALTMAN DG, BAGLEY H, et al. The COMET Handbook: version 1.0 [J]. Trials, 2017, 18(Suppl 3): 280. doi: 10.1186/s13063-017-1978-4.

[9]张明妍, 张俊华, 张伯礼, 等. 中医药临床试验核心指标集研制技术规范[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2):

- 924-928.
- [10] MOOS RH. The development of a menstrual distress questionnaire[J]. *Psychosom Med*, 1968, 30(6): 853-867.
- [11] CHAUDHURI A, SINGH A, DHALIWAL L. A randomised controlled trial of exercise and hot water bottle in the management of dysmenorrhoea in school girls of Chandigarh, India [J]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2013, 57(2): 114-122.
- [12] NILLNI YI, ROHAN KJ, MAHON JN, et al. The role of anxiety sensitivity in the experience of menstrual-related symptoms reported via daily diary [J]. *Psychiatry Research*, 2013, 210(2): 564-569.
- [13] ROSE JG, CHRISLER JC, COUTURE S. Young women's attitudes toward continuous use of oral contraceptives: the effect of priming positive attitudes toward menstruation on women's willingness to suppress menstruation [J]. *Health Care Women Int*, 2008, 29(7): 688-701.
- [14] 施月仙, 张海明, 黄亚琪, 等. 选择健康测量工具的共识标准(COSMIN)偏倚风险评价清单的解读[J]. *中国护理管理*, 2021, 21(7): 1053-1057.
- [15] CONG J, LI P, ZHENG L, et al. Prevalence and risk factors of infertility at a rural site of northern China [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155563.
- [16] 郑晓瑛, 邱月. 中国不孕症疾病经济负担分析[J]. *中国公共卫生*, 2012, 28(3): 257-260.
- [17] 刘生敏, 刘华雪, 陈丽萍. 基于 Web of Science 数据库的不孕症患者病耻感文献计量分析[J]. *当代护士(中旬刊)*, 2019, 26(10): 1-5.
- [18] 孙亚男, 刘雅莉, 郭俊明, 等. 体现中医药干预特色的结局指标集的构建[J]. *中医杂志*, 2021, 62(13): 1134-1137.
- [19] 张冬, 张明妍, 郑文科, 等. 中医药临床试验核心指标集构建及德尔菲法实施规范[J]. *中医杂志*, 2017, 58(1): 20-22.

The Development of Core Outcome Set for Premature Ovarian Insufficiency Treated with Traditional Chinese Medicine

CAO Xue¹, YU Changhe², MENG Xiangran¹, QIN Yuning¹, AI Yanke¹, LIU Jia¹

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To construct the core outcome set (COS) for premature ovarian insufficiency (POI) treated with traditional Chinese medicine (TCM), thereby standardizing the effect evaluation system of POI clinical researches.

Methods Databases including PubMed, EMbase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed from January 2017 to December 31, 2021, and Chinese Clinical Trials Registry (ChiCTR), ClinicalTrials.gov were searched to collect the outcomes used in clinical studies of POI. Supplemented with the patients preferred outcomes through semi-structured interviews, the outcome pool was then constructed. Finally through the Delphi survey and consensus conference, the COS for POI was obtained. **Results** A total of 554 clinical researches and 14 registered clinical research protocols were included. A semi-structured interview was conducted within 20 patients. A total of 77 outcomes were included in the pool after consolidation. After two rounds of Delphi surveys, 20 outcomes were initially included. The COS, which was finalized through expert consensus conference, consists of 8 outcomes in 3 domains, which were ovarian reserve function (follicle stimulating hormone, estradiol, anti-Mullerian hormone, sinus follicle count), menstruation-related indicators (menstrual symptoms condition) and fertility indicators (pregnancy rate, live birth rate and the numbers of retrieved oocytes). Through expert discussion, the corresponding measurement methods as well as the measurement time points of the COS were determined. **Conclusion** This study formed COS for clinical studies of TCM in the treatment of POI, by practicing the general method of developing COS, and exploring the key points of developing COS with TCM features.

Keywords premature ovarian insufficiency; core outcome set; traditional Chinese medicine therapy; clinical efficacy evaluation

(收稿日期: 2023-11-06; 修回日期: 2024-03-21)

[编辑: 柴倩云]