

滋肾育胎丸联合西药治疗复发性流产的临床疗效和安全性的Meta分析及GRADE分级^{*}

苏旭晗¹, 胡馨尹¹, 赵国桢^{1,2}, 李 博^{2,3**}, 彭湫焯¹, 黄玉华^{2**}

(1. 北京中医药大学临床医学院 北京 100029; 2. 首都医科大学附属北京中医医院 北京 100010;

3. 北京市中医药研究所 北京 100010)

摘要:目的 系统评价滋肾育胎丸联合西药治疗复发性流产的临床疗效和安全性。方法 检索 Medline、Cochrane Library、Embase、CNKI、VIP、CBM、万方数据库,筛选自建库至2022年1月12日公开发表的与滋肾育胎丸联合西药治疗复发性流产的疗效和安全性相关的随机对照试验(RCT)。根据Cochrane手册评价文献质量,应用RevMan5.4软件进行Meta分析,用倒漏斗图评估发表偏倚,并对结局指标进行GRADE分级。结果 本研究共纳入9篇随机对照试验,共计837例患者。Meta分析显示,与单独使用西药相比,联合滋肾育胎丸可提高临床分娩率(RR=1.41, 95%CI [1.26, 1.57], I²=0%)、保胎成功率(RR=1.33, 95%CI [1.20, 1.48], I²=0%)及降低孕期阴道流血率(RR=0.33, 95%CI [0.22, 0.50], I²=0%),纳入研究未提示明显药物不良反应。GRADE证据评价结果显示,临床分娩率为中级证据质量,保胎成功率为低级证据质量,阴道流血发生率为非常低级证据质量。结论 该研究发现,滋肾育胎丸联合西药在提高复发性流产临床分娩率、保胎成功率和降低孕期阴道流血发生率方面具有显著疗效,无明显副作用,临床值得推广运用。但该结论仍需更多高质量临床试验予以证实。

关键词:复发性流产 滋肾育胎丸 Meta分析 GRADE分级

doi: 10.11842/wst.20220516008 中图分类号: R-058 文献标识码: A

复发性流产(Recurrent spontaneous abortion, RSA)是临床上威胁女性身心健康的常见妊娠并发症之一^[1]。关于复发性流产的定义各个国家和地区不尽相同,其差异主要体现在自然流产(Spontaneous abortion, SA)的次数、孕周以及流产是否连续等的规定上^[2-4]。我国《自然流产诊治中国专家共识(2020年版)》^[5]中将复发性流产定义为连续发生2次或2次以上妊娠28周之前的胎儿丢失,包括连续发生的生化妊娠。

育龄期女性发生复发性流产的几率约为1%-5%^[6],而复发性流产患者再次妊娠后发生自然流产的概率可高达70%-80%^[7]。复发性流产严重影响女性及

其伴侣的生活质量,有研究表明流产后女性的焦虑抑郁情绪明显增加,而这些不良情绪甚至会影响下一次的妊娠^[8-9]。复发性流产的病因极其复杂,其中40%以上的复发性流产患者流产原因不明^[2],缺乏切实有效的诊疗手段,导致了临床治疗的困难和盲目性。目前西医主要针对复发性流产的不同病因进行治疗,而对于原因不明的复发性流产多采用免疫疗法^[10],早期补充HCG或天然孕激素类药物已成为治疗先兆流产及早期流产最常用的方案^[11]。复发性流产属于中医“滑胎”的范畴,中医药治疗本病有着悠久的历史和丰富的经验,其疗效也被越来越多的西医同道认可^[12],中西医结合,或将成为未来治疗复发性流产的趋势。

收稿日期:2022-05-16

修回日期:2022-09-08

^{*} 国家自然科学基金委员会面上项目(81774146):医患共建平行病历体现中医临床真实疗效的整体评价方法构建,负责人:李博。

^{**} 通讯作者:黄玉华,主任医师,主要研究方向:多囊卵巢综合征;李博,主任医师,主要研究方向:中医传承及循证疗效评价。

关于“滑胎”的描述可追溯至隋·巢元方所著的《诸病源候论》，书中称之为“数堕胎”，认为其具有反复发作、胚胎应期而下的特点，中医认为其病因病机为脾肾两虚、冲任不固^[13]。滋肾育胎丸^[14]原为罗元恺教授的经验方（原名补肾固冲丸），距今已有半个多世纪的临床应用史。罗元恺教授认为复发性流产，也就是胚胎屡孕屡堕的发生与肾脏密切相关，肾气不固、肾失封藏，加之气血受损，难以维系胎元则发为流产^[15]。并强调胎孕的形成主要在于肾气充盛，而维持妊娠状态、长养胎儿则关键在于母体后天脾胃化生之气血，据此理论提出了以“补肾健脾，固气养血”为主要原则防治胎漏、胎动不安、滑胎的滋肾育胎丸^[16]。有药理实验证实其不仅能促进卵巢雌、孕激素分泌，促进排卵和黄体发育，还能改善子宫及卵巢的血液供应，可用于防治复发性流产^[17-18]。目前已有较多临床研究表明滋肾育胎丸在安胎方面取得了令人较为满意的效果^[19-24]。为客观评价滋肾育胎丸联合包括地屈孕酮、黄体酮、维生素E、HCG在内的西药治疗复发性流产的临床疗效和安全性，本研究对临床已发表的随机对照试验(RCT)进行了系统评价和Meta分析。并对结局指标进行GRADE证据质量分级。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

①随机对照试验(RCT)。②患者符合复发性流产《自然流产诊治中国专家共识(2020年版)》中的标准^[5]，即连续发生2次或2次以上妊娠28周以前的自然流产(包括连续发生的生化妊娠)。③试验组为滋肾育胎丸联合包括地屈孕酮、黄体酮、HCG、维生素E在内的西医基础治疗措施，对照组单用西医基础治疗方案，不对药物剂型和给药方式作出限制。④主要结局指标为临床分娩率(成功分娩患者数/患者总数×100%)，次要结局指标为保胎成功率(治疗后继续妊娠患者数/患者总数×100%)和孕期阴道流血发生率。将试验中不良事件(AEs)患者的发生比例作为安全性结局指标。

1.2 排除标准

①研究设计类型描述不明确、统计方法应用错误者；②资料、数据不全而无法提取有效信息进行统计分析者；③重复发表的研究。

1.3 文献检索

检索 Medline、Cochrane Library、Embase、CNKI、VIP、CBM、万方数据库；检索词为“滋肾育胎丸”、“滑胎”、“复发性流产”、“习惯性流产”、“复发性自然流产”、“反复自然性流产”、“反复性自然流产”、“反复自然流产”、“反复性流产”“Zishen Yutai pill”、“Kidney-nourishing pill”、“Zishen Yutai Wan”、“Kidney-nourishing Wan”、“Ge Jie Nourishing Kidney pills”、“Bu Shen Wan”、“Bu Shen pills”、“You Gui Wan”、“You Gui pills”、“Jin Gui Shen Qi Wan”、“Jin Gui Shen Qi pills”、“Ji-Sheng-Shen-Qi-Wan”、“Ji-Sheng-Shen-Qi pills”、“ZYP”、“recrudescence abortion”、“recurrent abortion”、“habitual abortion”、“recurrent miscarriage”、“recurrent early pregnancy loss”。中文数据库以 CNKI 为例，检索式为：(滑胎 OR 复发性流产 OR 习惯性流产 OR 复发性自然流产 OR 反复自然性流产 OR 反复性自然流产 OR 反复自然流产 OR 反复性流产) AND (滋肾育胎丸)；英文数据库以 Medline 为例，检索策略为：(“Zishen Yutai pill” OR “Kidney-nourishing pill” OR “Zishen Yutai Wan” OR “Kidney-nourishing Wan” OR “Ge Jie Nourishing Kidney Pills” OR “Bu Shen Wan” OR “Bu Shen pills” OR “You Gui Wan” OR “You Gui pills” OR “Jin Gui Shen Qi Wan” OR “Jin Gui Shen Qi pills” OR “Ji-Sheng-Shen-Qi-Wan” OR “Ji-Sheng-Shen-Qi pills” OR “ZYP”) AND (“recrudescence abortion” OR “recurrent abortion” OR “habitual abortion” OR “recurrent miscarriage” OR “recurrent early pregnancy loss”)。不限制出版日期，文献语种仅限中文和英文。

1.4 文献筛选、资料提取与文献质量评价

2名研究者独立工作，完成文献筛选及资料提取(注：如果原始文献未采用2020版自然流产中国专家共识^[5]的诊断标准，研究者将对其诊断标准的内容进行评估，与该标准不一致的文献将被排除)，如遇分歧则请第三方专家协助判断。提取的信息如下：基本信息(作者、标题、出版时间、样本量)，研究对象(年龄、病程、复发性流产的诊断标准)，干预方法(干预措施、对照措施、疗程)，结局指标(分娩率、保胎成功率、孕期阴道流血发生率、不良反应发生率)。两名研究者应用 Cochrane 推荐的 ROB 工具评价文献质量，评估以下项目：①随机序列的生成：随机(例如抽签法、随

机数字表法或计算机生成)或假随机(例如按照用药方案、根据治疗方法分组)的随机化方法;②分配隐藏;③盲法(受试者、研究者、结局评估人员);④结果数据完整与否;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚(如利益冲突、资助来源等)。用“high risk”、“low risk”、“unclear”对每项指标进行评价,分别表示“高风险”“低风险”“不清楚”。

1.5 统计分析与偏倚

数据分析应用RevMan5.4软件。临床分娩率作为主要结局指标,属二分类变量,故采用相对危险度(risk ratio, RR)为统计量,同时给出95%的置信区间(Confidence interval, CI)。异质性较小($I^2 \leq 50\%$ 或 $P > 0.05$)时使用固定效应模型,否则用随机效应模型。敏感性分析可用以探索异质性来源。通过倒漏斗图观察是否存在发表偏倚。

1.6 GRADE证据质量评价

参照GRADE证据质量分级系统对结局指标进行证据分级,包含5个降级因素及3个升级因素,本研究纳入文献均为证据级别最高的RCT,故不再进行升级处理。根据偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚5个方面评定证据等级,将证据质量分为High(高)、Moderate(中)、Low(低)、Very Low(非常低)

共4个级别。

2 结果

2.1 文献检索流程

使用预先确定的检索策略初步检索数据库,获得文献169篇,其他途径补充文献0篇,剔除重复文献后余有研究91项。筛选文章标题、摘要后排除文献70篇,对剩余21篇文献进行全文阅读并评估,最终纳入Meta分析的RCT数目为9项。文献检索与筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征

参与者共有837例,其中试验组422(50.4%)例,对照组415(49.6%)例,均为中文的随机对照试验。纳入的所有研究基线情况均衡可比,患者年龄从20-43岁不等,试验平均样本量93例,最大样本量150例,最小样本量50例。所有研究均为滋肾育胎丸合并西医基础疗法:其中滋肾育胎丸药物规格统一(广州白云山中一药业,Z4402000),服用疗程不等;西药包括口服黄体酮、地屈孕酮、维生素E以及肌注HCG,用法用量不尽相同。4项研究^[23,25-27]以分娩率为主要结局指标;5项研究^[28-32]以保胎成功率为主要结局指标,但均未详细报道保胎成功的参照标准。见表1。

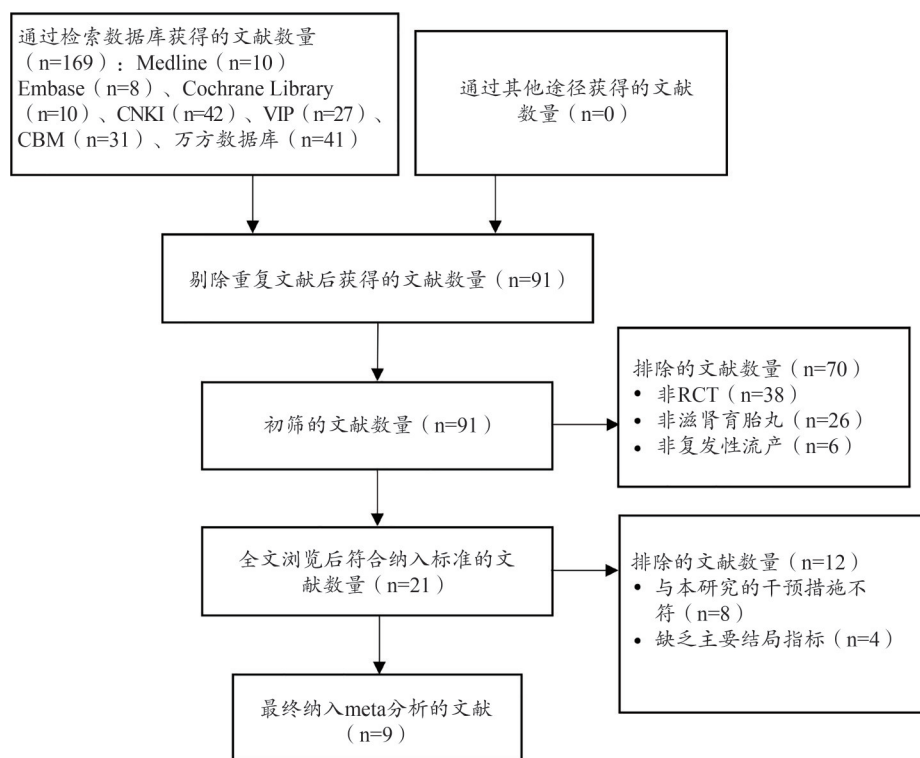


图1 文献检索与筛选流程

表1 纳入文献特征

纳入研究	诊断标准	样本量 (T/C)	干预措施		滋肾育胎丸服法		结局指标
			试验组	对照组	疗程	送服法	
陈淑音 2015 ^[23]	连续3次以上孕12周以内自然流产史	63/60	地屈孕酮10 mg po bid+维生素E 50 mg po tid+滋肾育胎丸5 g po tid	地屈孕酮10 mg po bid+维生素E 50 mg po tid	孕前连服3月,经期停药,孕后继续服用(未注明停药时间)	淡盐水或蜂蜜水	①③
钟敏林 2017 ^[28]	连续2次及以上的自然流产	45/45	黄体酮胶囊150 mg po bid+HCG 2000 U ivgtt qod+滋肾育胎丸5 g po tid	黄体酮胶囊150 mg po bid+HCG 2000 U ivgtt qod	入组后持续用药12周	未注明	②⑥
金长红 2018 ^[25]	连续3次以上的自然流产史	63/60	地屈孕酮10 mg po bid+维生素E 50 mg po tid+滋肾育胎丸5 g po tid	地屈孕酮10 mg po bid+维生素E 50 mg po tid	孕前连服3月,经期停药,孕后继续服用(未注明疗程及停药时间)	淡盐水或蜂蜜水	①③
李丽莉 2019 ^[29]	连续3次以上孕12周以内自然流产史	32/32	地屈孕酮10 mg po bid+滋肾育胎丸5 g po tid	地屈孕酮10 mg po bid	孕前连服3月,经期停药,孕后继续服用至孕12周	蜂蜜水	②③⑥
徐欣 2021 ^[30]	连续2次及以上的流产	37/26	地屈孕酮10 mg po bid+滋肾育胎丸5 g po tid	地屈孕酮10 mg po bid	孕后连续服药至孕20周	淡盐水	②⑥
张燕萍 2019 ^[31]	与同一性伴侣连续发生≥3次流产	75/75	地屈孕酮10 mg po bid+滋肾育胎丸5 g po tid	地屈孕酮10 mg po bid	孕后持续服药至孕20周	淡盐水或蜂蜜水	②⑥⑦⑧
张敬华 2018 ^[26]	同一配偶连续发生3次及以上自然流产	25/25	地屈孕酮10 mg po bid+维生素E 50 mg po tid+滋肾育胎丸5 g po tid	地屈孕酮10 mg po bid+维生素E 50 mg po tid	孕前连服3月,经期停药,孕后继续服用(未注明停药时间)	淡盐水或蜂蜜水	①
崔彬彬 2021 ^[27]	发生不明原因流产2次及以上	45/45	地屈孕酮10 mg po bid+黄体酮胶囊20-60 mg ivgtt qd+滋肾育胎丸5 g po tid	地屈孕酮10 mg po bid+黄体酮胶囊20-60 mg ivgtt qd	在孕前1-3个月开始服用,怀孕后持续服用至孕12周以上	未注明	①④⑤
孙燕 2020 ^[32]	连续性发生2次以上的自然流产	37/37	黄体酮胶囊150 mg po bid+HCG 2000 U ivgtt bid+滋肾育胎丸5 g po tid	黄体酮胶囊150 mg po bid+HCG 2000 U ivgtt bid	入组后持续用药12周	未注明	②

注:①分娩率;②保胎成功率;③孕期主要症状及体征;④妊娠期并发症发生率;⑤症状积分;⑥血清激素水平;⑦临床疗效比较;⑧不良反应发生率。

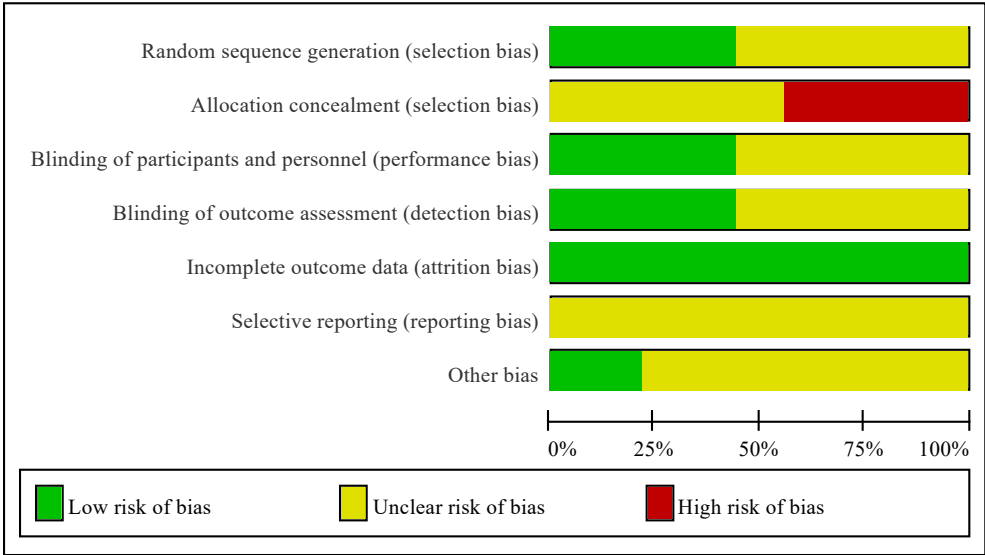


图2 偏倚风险评估

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
孙燕 2020	?	?	?	?	+	?	?
崔彬彬 2021	+	-	+	+	+	?	?
张敬华 2018	?	?	+	+	+	?	?
张燕萍 2019	+	-	?	?	+	?	?
徐欣 2021	+	-	?	?	+	?	?
李丽莉 2019	?	?	?	?	+	?	?
金长红 2018	?	?	+	+	+	?	?
钟敏林 2017	+	-	?	?	+	?	+
陈淑音 2015	?	?	+	+	+	?	+

图3 偏倚风险评估摘要

2.3 纳入研究的质量评价

纳入的9篇研究均在文中提及随机,其中4项研究^[23,25-26,29]仅提及随机分组,1项研究^[32]仅说明随机抽样,均未恰当报道随机序列的产生方法,由随机序列产生而导致的选择性偏倚评估为不清楚,4项研究^[27-28,30-31]明确说明采用随机数字表法分组,为低风险。4项研究^[27-28,30-31]采用随机数字表法,由于随机分配方案隐藏不完善导致的选择性偏倚为高风险,其余5项研究^[23,25-26,29,32]无充分信息判断分配隐藏为“低风险”或“高风险”,故评估为不清楚。所有研究均未使用盲法,其中4项研究^[23,25-27]以分娩率为主要结局指标,实施偏倚及测量偏倚评估为低风险,其余5项研究^[28-32]评估为不清楚。没有研究报道病例脱落,随访偏倚为低风险。9项研究均未见研究计划书,报告偏倚评价为不清楚。所有研究患者基线水平均衡可比,仅1项研究^[23]报告资助来源为潮州市级科技引导项目,为低风险,其余研究无充分信息判断其他偏倚风险来源,评估为不清楚。偏倚风险评估结果见图2-3。

2.4 Meta分析

2.4.1 分娩率

4项研究^[23,25-27]报告了分娩率,异质性不显著($I^2=0\%$, $P=0.96$),使用固定效应模型,结果提示滋肾育胎丸联合西药对提高复发性流产患者的分娩率具有较好疗效($RR=1.41$, 95%CI [1.26, 1.57]),差异具有统计学意义,见图4。

2.4.2 保胎成功率

5项研究^[28-32]报告了保胎成功率,应用固定效应模型($I^2=0\%$, $P=0.99$),结果提示试验组的保胎成功率显著高于对照组,说明滋肾育胎丸联合西药对于提高复发性流产患者的保胎成功率具有一定疗效($RR=1.33$,

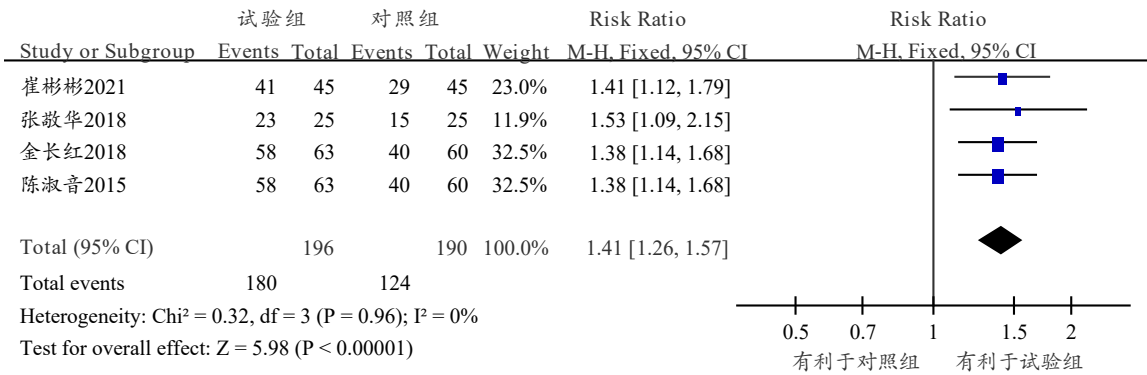


图4 分娩率的Meta分析

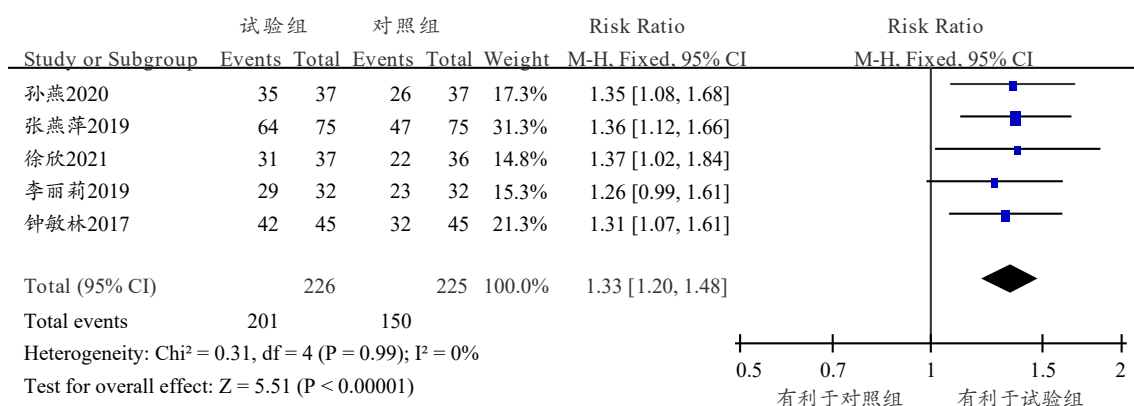


图5 保胎成功率的 Meta 分析

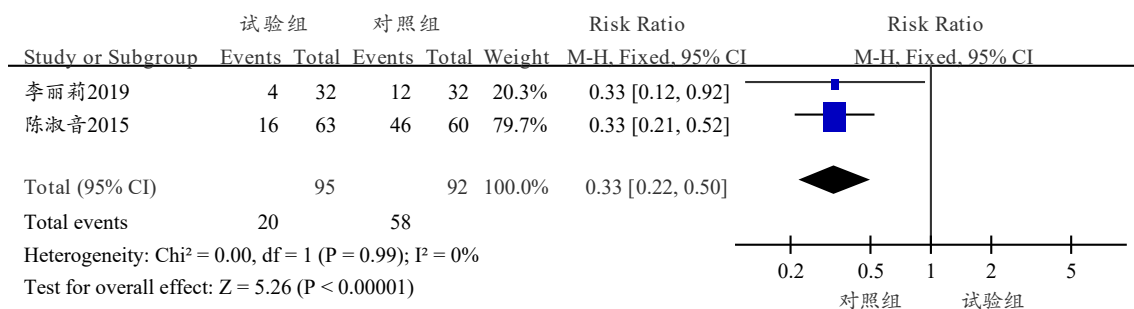


图6 孕期阴道流血发生率的 Meta 分析

表2 敏感性分析

结局指标	纳入研究	固定效应模型	随机效应模型
		RR 值(95%CI)	RR 值(95%CI)
分娩率	张敬华 2018 ^[26]	1.40 [1.24, 1.59]	1.40 [1.23, 1.59]
	金长红 2018 ^[25]		
	陈淑音 2015 ^[23]		
分娩率	崔彬彬 2021 ^[27]	1.41 [1.26, 1.57]	1.40 [1.26, 1.57]
	张敬华 2018 ^[26]		
	金长红 2018 ^[25]		
	陈淑音 2015 ^[23]		
保胎成功率	张燕萍 2019 ^[31]	1.34 [1.17, 1.54]	1.33 [1.16, 1.53]
	徐欣 2021 ^[30]		
	李丽莉 2019 ^[29]		
保胎成功率	孙燕 2020 ^[32]	1.33 [1.20, 1.48]	1.33 [1.20, 1.47]
	张燕萍 2019 ^[31]		
	徐欣 2021 ^[30]		
	李丽莉 2019 ^[29]		
	钟敏林 2017 ^[28]		

95%CI [1.20, 1.48]), 见图5。

2.4.3 孕期阴道流血发生率

纳入的研究中共有3项报告了阴道流血的发生情况,其中一项研究^[25]未详细报道阴道流血例数,对另外

两项研究^[23,29]进行数据合并,使用固定效应模型,结果提示联合使用滋肾育胎丸可能具有降低孕期阴道流血发生率的作用($RR=0.33$, 95%CI [0.22, 0.50]),异质性检验显示 $I^2=0\%$,研究间异质性较小。见图6。

2.4.4 不良事件发生情况

在纳入的9项研究中,有3项研究提及不良反应,其中仅1篇文献^[31]报道治疗期间试验组出现恶心3例、头痛2例,对照组出现恶心3例,两组均未提示肝肾功损伤等严重不良事件,试验组与对照组药物不良反应发生率分别为6.7%和4.0%,无统计学差异($\chi^2=0.528$, $P<0.05$)。其余两篇^[23,26]报道患者均未出现明显不良反应。根据上述研究的报道,在西药常规治疗的基础上联合滋肾育胎丸报道的不良不良反应较少,且不良反应症状较轻微,提示滋肾育胎丸的安全性可能较高。

2.5 敏感性分析

剔除个别干预措施不同的文献后再次进行Meta分析,以判断结果是否稳定可靠;分别采用固定效应模型和随机效应模型进行敏感性分析。结果见表2。结果显示剔除有可能引入临床异质性的文献以及变

试验组VS对照组 for 复发性流产

Patient or population: patients with 复发性流产
Settings:
Intervention: 试验组VS对照组

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk 试验组VS对照组				
分娩率	Study population		RR 1.4 (1.26 to 1.57)	386 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
	653 per 1000	914 per 1000 (822 to 1000)				
	Moderate					
保胎成功率	Study population		RR 1.33 (1.2 to 1.48)	451 (5 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{2,3,4}	
	667 per 1000	887 per 1000 (800 to 987)				
	Moderate					
症状体征改善-阴道流血	Study population		RR 0.33 (0.22 to 0.5)	187 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ very low ^{1,3,4}	
	630 per 1000	208 per 1000 (139 to 315)				
	Moderate					
	571 per 1000	188 per 1000 (126 to 285)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ 纳入研究在随机化、分配隐藏方面存在较大偏倚

² 纳入研究在分配隐藏、盲法和选择性报告方面存在较大偏倚

³ 证据的间接性: 使用替代结局指标

⁴ 不精确性: 纳入样本量较小

图7 结局指标Grade证据质量评价

换效应模型前后的RR值极为接近,且95%CI大部分重叠,提示合并结果较稳健。

2.6 倒漏斗图分析

由于各结局指标的纳入Meta分析的文章数目较少,最多者仅有5篇,故未进行倒漏斗图分析。

2.7 GRADE 分级结果

应用GRADEpro3.6软件进行证据质量分级,结果显示临床分娩率为中等证据质量(Moderate),保胎成功率为低级证据质量(Low),孕期阴道流血率为非常低级证据质量(Very Low)。见图7。

3 讨论

3.1 Meta 分析结果及启示

该评价结果显示,无论是分娩率还是保胎成功率,联合滋肾育胎丸组均优于单用西医基础治疗组,且在一定程度上可能减少孕期阴道流血的发生。而在不良反应发生率方面,研究报道较少,根据纳入文献报道信息两组未见明显差异。GRADE证据质量评

级结果显示,临床分娩率为中等级别证据质量,保胎成功率和孕期阴道流血发生率证据级别则分别为低和非常低,提示在西医基础治疗上联合滋肾育胎丸是比较有效、相对安全的方案,但由于纳入文献的质量较低/样本量较小,该结论的得出还需要未来大样本、多中心、高质量的研究加以验证。

在纳入的9项研究中,有些研究的干预措施不同于大部分,难免会引入临床异质性从而对Meta分析结果造成干扰。通过敏感性分析,剔除个别干预措施不同的研究以及变换效应模型后,Meta分析结果显示在分娩率、保胎成功率方面,联合滋肾育胎丸组效果仍然更优(RR值接近,且95%CI基本重合)。因此,以上结果提示本研究的合并估计是较为可靠的,即在西医基础治疗上联合滋肾育胎丸很可能具有提高复发性流产患者再次妊娠后的临床分娩率和保胎成功率的效果。

《校注妇人良方》:“若血气虚损,不能养胎,所以数堕也”。肾为先天之本,冲任之本在肾,若先天禀赋

不足或后天失养,气血虚弱则胎孕难固,易发为流产,数次流产又损伤冲任二脉,久则冲任及肾气俱损。滋肾育胎丸主要由人参、菟丝子、杜仲、续断、巴戟天、何首乌等15味中药组成。其中人参、菟丝子为君药,前者大补元气,后者补肾益精且可安胎;另有杜仲、续断、巴戟天、鹿角霜为臣,助君药补肾壮腰安胎;佐以党参、白术益气健脾,资后天气血以安胎,桑寄生、阿胶养血安胎,兼具止血之用,合枸杞子、熟地黄、首乌补肾益精;艾叶、砂仁为使,温经止血、理气调中。诸药合用,共奏补肾健脾、益气培元、养血安胎之功^[14],既可用于妊前调治,也可于妊后安胎。

现代药理提示菟丝子的主要活性成分黄酮类物质具有类雌激素样作用,可能具备维持早孕、保胎的作用^[33-34];续断浸膏、总生物碱、挥发油降低妊娠小鼠的子宫收缩活性,可有效治疗早产、流产^[35]。临床研究显示,滋肾育胎丸除在防治流产方面具有积极作用,在辅助生殖过程中应用还能提高胚胎种植率、临床妊娠率和活产率,能有效改善卵巢功能、提高卵子质量、改善子宫内膜容受性等,对于生殖医学具有重要意义^[36-37]。但需注意的是,滋肾育胎丸以人参、巴戟天、白术等性味偏温之品为主,整体药性偏温,适应于脾肾两虚、冲任不固证,对于血热证患者应属禁忌^[38],未予辨证加以应用不仅可能影响研究结果,还有可能造成难以估计的后果,而目前的临床研究大多未对纳入患者进行中医的辨证分型,建议进一步开展辨证与否的对比研究,明确适应证型及禁忌症以提高滋肾育胎丸的临床应用价值。总而言之,滋肾育胎丸的临床研究价值深远,值得进一步开展相关临床试验为应用推广提供高级别的证据支持。

3.2 研究的创新性

目前虽已有多项针对滋肾育胎丸联合西医基础治疗复发性流产的临床研究,但尚无研究对此进行疗效和安全性的系统评价。本研究主要针对滋肾育胎丸联合西医基础治疗方案对治疗复发性流产的临床

疗效和安全性进行评价,Meta分析结果提示联合滋肾育胎丸在提升临床分娩率、保胎成功率,降低孕期阴道流血发生率方面均有一定疗效,与现有临床研究结果相似。

3.3 研究的局限性

①本次研究所纳入的9篇文献方法学质量较差,所有研究均未对样本量是否合理进行估计,纳入研究中明确提及随机化方法的文献仅4篇,其余均未对随机序列的产生方式规范报道,且所有研究均未实施分配隐藏,在选择性偏倚方面存在风险。②纳入研究中有4项以分娩率为结局指标,参与病例数304,分娩率的提高是评价治疗复发性流产效果的重要结局指标,而本研究纳入病例数尚少,缺乏较高级别证据确定在西药基础上联合滋肾育胎丸提高分娩率的确切疗效;其余5篇文献以保胎成功率为结局指标,但均未对保胎成功率进行明确定义,影响对远期疗效及安全性的预测。③纳入研究中有4篇未明确规定滋肾育胎丸的服药疗程,3篇文献未注明送服方法,可能会引入临床异质性,影响试验结局从而干扰研究结果。④缺乏安全性指标。滋肾育胎丸中含有的何首乌可能会对肝肾功能造成损害^[39],尽管有药理毒理学的动物实验^[40-41]初步证明滋肾育胎丸中的何首乌剂量很可能是安全可靠的,但仍应设立治疗前后的安全性指标以及胎儿肝、肾、脑功能的远期安全指标,为临床提供长期应用价值。⑤随访时间较短。纳入研究中最长随访时间仅到分娩结束,无法得知服用滋肾育胎丸后的远期效应。

4 结论

本次Meta分析结果提示,鉴于当前现代医学针对复发性流产的治疗存在明显不足,在西药治疗基础上合用滋肾育胎丸可能对提高临床分娩率、提高保胎成功率及降低阴道流血发生率方面具有一定效果,暂未发现严重不良反应(肝肾功损害等)的发生,临床可斟酌使用,全面、高质量的研究仍待进一步开展。

参考文献

- 1 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学. 北京:人民卫生出版社,2018:71-74.
- 2 ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen O B, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2):hoy004.
- 3 No R G G. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG: London, UK, 2011. Rai, R.
- 4 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A

- committee opinion. *Fertil Steril*, 2012, 98(5):1103-1111.
- 5 自然流产诊治中国专家共识(2020年版). 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11):1082-1090.
 - 6 Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*, 2006, 368(9535): 601-611.
 - 7 Wu M J, Liu P, Cheng L C. Galectin-1 reduction and changes in T regulatory cells may play crucial roles in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2):1973-1978.
 - 8 Côté-Arsenault D, Leerkes E M, Zhou N. Individual differences in maternal, marital, parenting and child outcomes following perinatal loss: A longitudinal study. *J Reprod Infant Psychol*, 2020, 38(1):3-15.
 - 9 Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6:98.
 - 10 林其德. 原因不明复发性流产的基础与临床研究进展. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8):481-483.
 - 11 吴佳瑶, 段蓉, 李正翔. 复发性流产的药物治疗研究进展. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(12):1717-1721.
 - 12 张建平, 林其德, 李大金, 等. 复发性流产的诊断与治疗. 现代妇产科进展, 2006, 15(7):481-492.
 - 13 张玉珍. 中医妇科学. 北京: 中国中医药出版社, 2017:217-221.
 - 14 罗元恺, 张玉珍, 李宇萍, 等. 新中成药滋肾育胎丸. 医学研究通讯, 1985, 14(8):249.
 - 15 罗元恺. 先兆流产和习惯性流产的中医疗法. 新中医, 1979, 11(1): 11-14.
 - 16 张玉珍, 刘菊芬, 罗颂平. 罗元恺教授经验方“滋肾育胎丸”临床总结(附150例疗效分析). 新中医, 1983, 15(3):11-14.
 - 17 邹琦, 王如萍. 滋肾育胎丸. 广东药学, 2002, 12(2):56.
 - 18 姚春玲. 关于滋肾育胎丸的临床应用与研究. 名医, 2020, 7: 150-151.
 - 19 朱文杰, 李雪梅, 陈秀敏, 等. 滋肾育胎丸对体外受精-胚胎移植患者胚胎种植率的影响. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(10):729-730.
 - 20 周征, 王欣, 舒荣梅. 滋肾育胎丸治疗先兆流产56例疗效观察. 中医药导报, 2012, 18(1):41-43.
 - 21 刘淑娥. 滋肾育胎丸配维生素E治疗胎漏、胎动不安、滑胎. '99全国中药研究暨中药房管理学术研讨会论文汇编. 杭州, 1999:74-75.
 - 22 王艳丽. 滋肾育胎丸治疗习惯性流产临床观察. 中国民族民间医药, 2017, 26(12):120-121.
 - 23 陈淑音, 王金英. 中西医结合治疗复发性流产的疗效观察. 中国现代医生, 2015, 53(10):120-122.
 - 24 张睿, 李国成, 陈志辽, 等. 滋肾育胎丸治疗先兆流产50例临床观察. 中药材, 2005, 28(12):1144-1146.
 - 25 金长红. 探讨中西医结合治疗复发性流产的疗效观察. 饮食保健, 2018, 5(32):97.
 - 26 张敬华, 夏洪起, 王鹏. 滋肾育胎丸治疗复发性流产的疗效观察. 保健文汇, 2018, (5):137.
 - 27 崔彬彬. 滋肾育胎丸在复发性流产中的应用. 中外医学研究, 2021, 19(2):164-166.
 - 28 钟敏林. 滋肾育胎丸联合黄体酮、HCG治疗复发性流产临床分析. 医学理论与实践, 2017, 30(3):406-407.
 - 29 李丽莉. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮治疗复发性流产观察. 实用中医药杂志, 2019, 35(8):986-987.
 - 30 徐欣. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮治疗黄体功能不全复发性流产的效果及对血清激素水平的影响. 北方药学, 2021, 18(6):39-40.
 - 31 张燕萍. 滋肾育胎丸联合地屈孕酮治疗黄体功能不全所致复发性流产. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(8):1027-1030.
 - 32 孙燕, 林美玲. 探究滋肾育胎丸联合黄体酮、绒毛膜促性腺激素(HCG)治疗复发性流产的临床效果. 特别健康, 2020, 14:39.
 - 33 夏卉芳, 李啸红. 菟丝子的药理研究进展. 现代医药卫生, 2012, 28(3):402-403.
 - 34 马红霞, 尤昭玲, 王若光. 菟丝子总黄酮对大鼠流产模型血清P、PR、Th1/Th2细胞因子表达的影响. 中药材, 2008, 31(8):1201-1204.
 - 35 高秀芝, 马鲁豫, 金艳霞, 等. 川续断化学成分及药理作用研究进展. 亚太传统医药, 2010, 6(7):142-146.
 - 36 闫晓彤, 齐聪. 滋肾育胎丸临床应用及作用机制研究进展. 上海中医药杂志, 2016, 50(8):98-100.
 - 37 陈晓莉, 彭晓青, 刘风华, 等. 中成药滋肾育胎丸临床应用新进展. 今日药学, 2022:1-11. (2022-06-26). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20220624.1527.004.html>.
 - 38 赵颖, 曹蕾, 罗颂平. 滋肾育胎丸的临床应用与研究. 世界中医药, 2011, 6(4):318-319.
 - 39 梅雪, 余刘勤, 陈小云, 等. 何首乌化学成分和药理作用的研究进展. 药物评价研究, 2016, 39(1):122-131.
 - 40 骆永伟, 崇立明, 李雷, 等. 含何首乌的中药滋肾育胎丸对犬的慢性肝脏毒性研究. 中国中药杂志, 2018, 43(15):3184-3191.
 - 41 王加珍. 滋肾育胎丸药理毒理学研究. 济南: 齐鲁工业大学硕士学位论文, 2021.

Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Efficacy and Safety of Zishen Yutai Pill Combined with Western Medicine in Treatment of Recurrent Miscarriage

Su Xuhan¹, Hu Xinyin¹, Zhao Guozhen^{1,2}, Li Bo^{2,3}, Peng Haoye¹, Huang Yuhua²

(1.School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China; 3.Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Zishen Yutai Pill combined with western medicine in the treatment of recurrent miscarriage. **Methods** A comprehensive search of seven Chinese and English databases, including Medline, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, CBM, Wanfang database, was conducted to screen publicly published randomized controlled trials (RCTs) related to Zishen Yutai Pill combined with Western medicine for recurrent miscarriage from the date of establishment to January 12, 2022. Zishen Yutai Pill in combination with Western medicine for recurrent miscarriage related randomized controlled trials (RCTs). Two researchers independently searched and screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, completed data extraction, performed quality assessment using the Cochrane Collaboration's risk of bias tool, performed Meta-analysis of study outcome indicators using RevMan5.4 software, and assessed publication bias using inverted funnel plots. **Results** Nine randomized controlled trials with a total of 837 patients were included in this study meta-analysis showed that the combination of Zishen Yutai Pill increased the delivery rate ($RR=1.41$, 95% CI [1.26, 1.57], $I^2=0\%$) and the success rate of fetal preservation ($RR=1.33$, 95% CI [1.20, 1.48], $I^2=0\%$), reducing the rate of vaginal bleeding during pregnancy ($RR\ 0.33$, 95% CI [0.22 to 0.50], $I^2=0\%$), and no included studies suggested significant adverse drug effects. **Conclusion** This study found that the combination of Zishen Yutai Pill and Western medicine had significant efficacy in improving the clinical delivery rate of recurrent miscarriage and the success rate of fetal preservation without significant side effects, and is worthy of clinical promotion. However, more high-quality clinical trials are needed to confirm this conclusion.

Keywords: Recurrent spontaneous abortion (RSA), Zishen Yutai Pill, Meta-analysis, GRADE evaluation

(责任编辑: 刘玥辰)