

他莫昔芬治疗多囊卵巢综合征疗效的系统评价

王爱华^{1*},唐惠林²,冯欣¹(1.首都医科大学附属北京妇产医院药剂科,北京 100006;2.北京大学第三医院药剂科,北京 100191)

中图分类号 R711 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)04-0359-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.25

摘要 目的:系统评价他莫昔芬对多囊卵巢综合征(PCOS)患者促排卵治疗的有效性。方法:检索万方数据库、维普数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、Pubmed、EMbase、Web of Science、Cochrane 系统评价和临床试验数据库,收集相关临床对照试验,用 Rev Man 5.1 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 6 项临床对照试验,共 762 名妇女,4 项随机对照试验(RCT),2 项非随机对照试验(Non-RCT)。Meta 分析结果显示,他莫昔芬组的排卵率低于枸橼酸氯米芬组(CC)[OR=0.60,95%CI(0.39,0.90), $P=0.01$],而人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日子宫内膜厚度优于 CC[WMD=0.80,95%CI(0.74,0.86), $P<0.000\ 01$]。而在妊娠率[OR=0.63,95%CI(0.37,1.05), $P=0.08$]、流产率[OR=1.50,95%CI(0.35,6.38), $P=0.58$]、HCG 注射日血清雌二醇(E_2)水平[SMD=-0.59,95%CI(-2.81,1.62), $P=0.60$]及 ≥ 18 mm 卵泡数方面[WMD=-0.46,95%CI(-1.54,0.62), $P=0.40$],他莫昔芬组和枸橼酸氯米芬组比较差异无统计学意义。在 CC 抵抗 PCOS 患者中,他莫昔芬联合 CC 的疗效显著优于 CC 单独应用[OR=12.36,95%CI(2.68,57.14), $P=0.001$]。尚无二药不良事件的具体报道。结论:在治疗 PCOS 患者中,他莫昔芬的疗效与 CC 无显著性差异,然而在 CC 抵抗的 PCOS 患者中,CC 联合他莫昔芬的疗效显著优于单独应用 CC,但尚需高质量的 RCT 进一步确证。

关键词 他莫昔芬;枸橼酸氯米芬;多囊卵巢综合征;系统评价

Tamoxifen for Polycystic Ovarian Syndrome: a Systematic Review

WANG Ai-hua¹, TANG Hui-lin², FENG Xin¹(1.Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100006, China; 2.Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of tamoxifen for polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients systematically. METHODS: Retrieved from Pubmed, EMbase, Cochrane Library, Web of SCI, CNKI, Wanfang database, VIP, relevant clinical control trials were collected and Meta-analyses were conducted by RevMan 5.1 software. RESULTS: A total of 6 clinical controlled trials were collected, involving in 762 women, 4 RCT and 2 Non-RCT. Meta-analysis showed that tamoxifen was inferior to clomiphene citrate (CC) in ovulation rate [OR=0.60, 95%CI(0.39, 0.90), $P=0.01$], but human chorionic gonadotrophin (HCG) was better than CC in endometrial thickness [WMD=0.80, 95%CI(0.74, 0.86), $P<0.000\ 01$]. There was no significant differences between tamoxifen and CC in pregnancy rate [OR=0.63, 95%CI(0.37, 1.05), $P=0.08$], miscarriage rate [OR=1.50, 95%CI(0.35, 6.38), $P=0.58$], serum E_2 [SMD=-0.59, 95%CI(-2.81, 1.62), $P=0.60$] and number of follicles ≥ 18 mm [WMD=-0.46, 95%CI(-1.54, 0.62), $P=0.40$]. In CC-resistant PCOS women, the efficacy of tamoxifen combined CC was better than CC alone [OR=12.36, 95%CI(2.68, 57.14), $P=0.001$]. No adverse event of 2 drugs was reported. CONCLUSION: Tamoxifen is similar to CC for PCOS women, but tamoxifen combined with CC is better than CC alone in CC-resistant PCOS women. Further high quality RCT are needed to confirm.

KEY WORDS Tamoxifen; Clomiphene citrate; Polycystic ovarian syndrome; Systematic review

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄女性常见的内分泌紊乱疾病,占生育年龄妇女的5%~10%,为无排卵性不育患者的30%~60%,甚至有报道高达70%^[1]。以无排卵或排卵稀发、临床或生化高雄激素及多囊样卵巢为特征^[2-3]。调整内分泌紊乱和诱发排卵是治疗PCOS不孕患者的主要手段^[4]。枸橼酸氯米芬(Clomiphene citrate, CC)是传统的一线促排卵药物,然而仍有15%~20%的PCOS患者使用CC后持续无排卵^[4]。

随着他莫昔芬等其他促排卵药物的应用,近年来有不少研究对CC是否仍是PCOS不孕患者的一线促排卵药物提出质疑,研究结果也存在很多争议^[5-6]。本系统评价的目的是评价他莫昔芬与CC对比用于治疗PCOS妇女有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 他莫昔芬治疗PCOS的临床试验,包括随机

beyond lipid lowering: are they clinically relevant[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(3):225.

[28] 邹川南,李建美,张新金.辛伐他汀对老年单纯收缩期高血压压差的影响[J]. *中国药房*, 2011, 22(4):356.

(收稿日期:2012-07-09 修回日期:2012-08-19)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:010-65250731-7249。

E-mail: aihuacat@126.com

对照试验(RCT)和非随机对照试验(Non-RCT)。

1.1.2 纳入患者类型 符合鹿特丹标准诊断的PCOS患者^[7],平均年龄≤40岁;排除因输卵管、子宫及配偶精液检查异常等因素造成的不孕患者。

1.1.3 干预措施 ①治疗组为他莫昔芬,对照组为CC;②治疗组他莫昔芬联合CC,对照组为CC单独。

1.1.4 结局指标 ①妊娠率;②流产率;③排卵率;④人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日血清雌二醇(E₂)水平;⑤≥18 mm的卵泡数;⑥HCG注射日子宫内膜厚度;⑦不良事件发生率。

1.2 检索策略

计算机检索 Pubmed、EMbase、Cochrane 系统评价和临床数据库、Web of SCI、中文科技期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库等,检索时间截至2012年7月。以“他莫昔芬及PCOS”、“tamoxifen”、“polycystic ovarian syndrome”、“PCOS”等不同表述方法作为主题词、自由词进行组合制定相应的检索式。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 制定文献登记表,提取资料,包括文献信息采集表和方法学评价信息表。采集的信息包括:原文题目、作者、年份、研究设计、研究对象、研究方法、干预措施、结局指标的测量与评价、不良反应情况报告、研究结果及结论;方法学评价信息包括:采用的随机方法、是否采用分配隐藏、是否采用盲法、基线情况是否一致、是否进行了随访/有无失访。

1.3.2 质量评价 按照“Cochrane 系统评价员手册”5.0.1版推荐的质量评价标准评价RCT的质量^[9]:①随机方法是否正确;②是否采用隐藏分组;③是否采用盲法;④失访及其处理是否

恰当。将研究质量从高到低分为A、B、C级:A级:低度偏倚,完全满足以上4条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小;B级:中度偏倚,其中一条或一条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性;C级:高度偏倚,其中一条或一条以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。质量评价由2位研究者独立进行,若遇分歧,则通过讨论最终达成一致^[8]。由于对非RCT质量的标准仍存在争议,故暂不对其进行评价。

1.3.3 统计学方法 采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1软件进行Meta分析。妊娠率、排卵率、流产率等计数资料用比值比(Odds ratio, OR)作为疗效分析统计量,以95%置信区间(Confidence interval, CI)表示;对于HCG注射日血清E₂、≥18 mm卵泡数及HCG注射日子宫内膜厚度等计量资料则用加权均数差(Weighted mean difference, WMD)或标准化均数差(Standard mean difference, SMD)作为效应指标,以95% CI进行表示。使用 χ^2 检验进行异质性检验(检验水平为 $\alpha=0.1$),若各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行数据合并分析,反之则采用随机效应模型^[9-10]。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息和质量评价

共检索到51篇文献,经过筛选并阅读全文,最终纳入6项研究^[11-16],762名妇女,纳入研究的基本信息见表1(BMI:体质量指数)。4项研究为RCT^[11-13,16],2项为非RCT^[14-15]。其中2项研究为英文^[11,14],另外4项研究为中文^[12-13,15-16]。对RCT的研究进行了质量评价,1项研究的质量为A级^[11],其余为C级^[12-13,16],结果详见表2。仅1项RCT研究评价的患者为CC抵抗的PCOS妇女^[16]。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 Basic character and quality evaluation of included studies

第一作者	年份	n 治疗组/对照组	患者基本特征	干预措施		疗程	结局指标	研究设计
				治疗组	对照组			
Badawy A ^[11]	2011	184/187	PCOS妇女,平均年龄:26岁,平均BMI:30,基线平衡	他莫昔芬:20 mg	CC:100 mg	周期第3天开始,共5 d	①②③④⑤⑥⑦	随机对照
李 子 ^[12]	2011	40/44	PCOS妇女,平均年龄:28岁,平均BMI:21,基线平衡	他莫昔芬:20 mg	CC:50 mg	周期第4~5天开始,共5 d	①②④⑤⑥	随机对照
鲁 焯 ^[13]	2012	28/28	PCOS妇女,平均年龄:28岁,基线平衡	他莫昔芬:20 mg	CC:50 mg	周期第3~7天开始,共5 d	④⑥⑦	随机对照
Nardo LG ^[14]	2005	43/59	PCOS妇女,平均年龄:31岁,平均BMI:25,基线平衡	他莫昔芬:20 mg	CC:50 mg	周期第3~5天开始,共5 d	①③⑦	非随机对照
黄雪坤 ^[15]	2011	24/25	PCOS妇女,平均年龄:26.3岁,平均BMI:25.4,基线平衡	他莫昔芬:10 mg, bid	CC:50 mg	周期第5天开始,共5 d	②⑥	非随机对照
周晓梅 ^[16]	2010	50/50	CC抵抗PCOS妇女,平均年龄:27.5岁,平均BMI:27,基线平衡	他莫昔芬:40 mg+CC 100 mg	CC:100 mg	周期第3~7天开始,共5 d	①③⑤⑥	随机对照

表2 纳入研究的质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	年份	随机方法	分配隐藏	盲法实施	ITT分析	评价等级
Badawy A ^[11]	2011	恰当	恰当	恰当	恰当	A
李 子 ^[12]	2011	恰当	不清楚	不清楚	不清楚	C
鲁 焯 ^[13]	2012	恰当	不清楚	不清楚	不清楚	C
周晓梅 ^[16]	2010	恰当	不清楚	不清楚	不清楚	C

2.2 Meta分析结果

2.2.1 妊娠率 4项研究^[11-12,14,16]报道了妊娠率,2项RCT^[11-12]间无统计学异质性($P=0.23$),故采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果表明,2组间的妊娠率比较差异无统计学意义[OR=0.63, 95% CI(0.37, 1.05), $P=0.08$]。另外1项非RCT^[14]研究结果显示,2组比较差异无统计学意义[OR=1.33, 95% CI(0.55, 3.22), $P=0.53$],详见图1。1项研究^[16]纳入CC抵抗的患者,结果CC联合他莫昔芬组的疗效显著优于CC单独组[OR=12.36, 95% CI(2.68, 57.14), $P=0.001$],详见图2。

2.2.2 排卵率 2项研究^[11,14]报道了排卵率,1项RCT^[11]的Meta分析结果显示,他莫昔芬的疗效显著劣于CC组[OR=0.60, 95% CI(0.39, 0.90), $P=0.01$]。1项非RCT^[14]的结果表明,2组

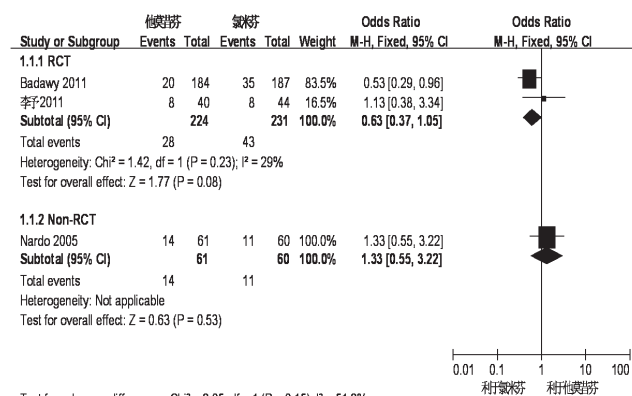


图1 2组对PCOS患者妊娠率影响的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the effect of 2 group on pregnancy rate in women with PCOS

比较差异无统计学意义[OR=1.99, 95% CI(0.98, 4.05), $P=0.06$],详见图3。1项研究^[16]纳入CC抵抗的患者,结果CC联合他莫昔芬组的疗效显著优于CC单独组[OR=12.25, 95% CI

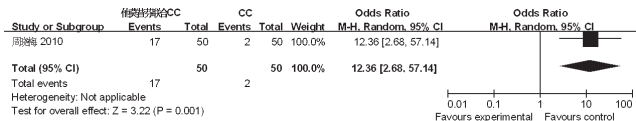


图2 2组对CC抵抗的PCOS患者妊娠率影响的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the effect of 2 groups on pregnancy rate in PCOS women with CC-resistant

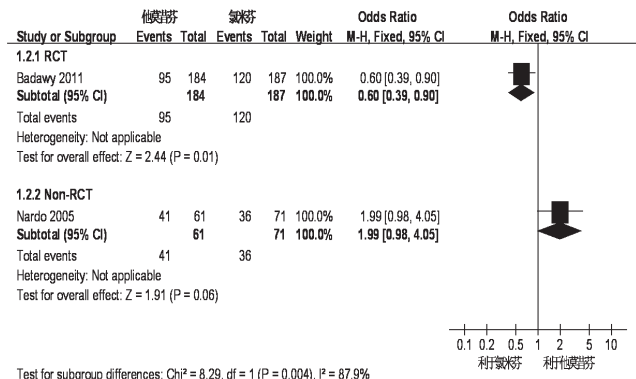


图3 2组对PCOS患者排卵率影响的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the effect of 2 groups on ovulation rate in women with PCOS

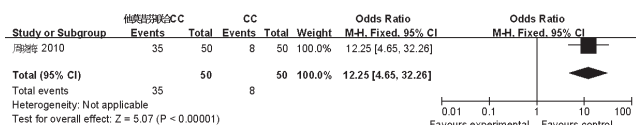


图4 2组对CC抵抗的PCOS患者排卵率影响的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the effect of 2 groups on ovulation rate in PCOS women with CC-resistant

2.2.3 流产率 2项研究^[11,14]报道了流产率,1项RCT^[11]的Meta分析结果显示,2组比较差异无统计学意义[OR=1.50,95%CI(0.35,6.38),P=0.58];1项非RCT^[14]的结果表明,2组比较差异无统计学意义[OR=0.17,95%CI(0.02,1.62),P=0.12],详见图5。

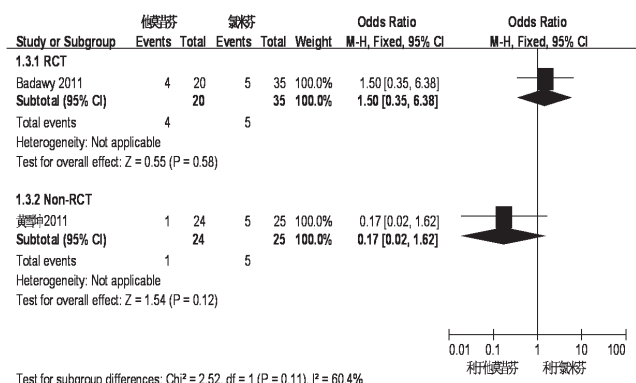


图5 2组对PCOS患者流产率影响的Meta分析森林图

2.2.4 HCG注射日的E₂水平 3项RCT报道了HCG注射日E₂的水平,各研究间有统计学异质性(P<0.00001),故采用随机效应模型分析,详见图6。Meta分析结果表明,2组E₂水平比

较差异无统计学意义[SMD=-0.59,95%CI(-2.81,1.62),P=0.60]。

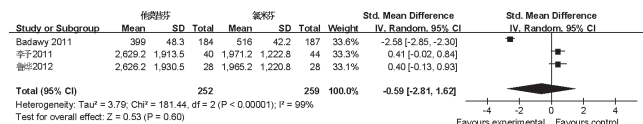


图6 2组对PCOS患者HCG注射日的E₂水平影响的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the effect of serum E₂ in women with PCOS on HCG injection day

2.2.5 ≥18 mm成熟卵泡数 2项研究报道了≥18 mm成熟卵泡数,各研究间有统计学异质性(P<0.00001),故采用随机效应模型分析,详见图7。Meta分析结果显示,2组间的成熟卵泡数比较差异无统计学意义[WMD=-0.46,95%CI(-1.54,0.62),P=0.40]。1项研究^[16]纳入CC抵抗的患者,CC联合他莫昔芬组获得的卵泡数显著优于CC单独组[OR=1.10,95%CI(0.96,1.24),P<0.00001],详见图8。

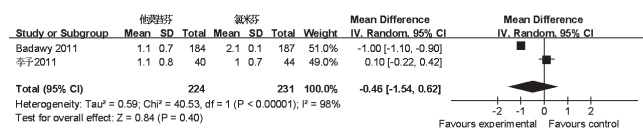


图7 2组对PCOS患者≥18 mm卵泡数影响的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the effect of number of follicles ≥18 mm in women with PCOS in 2 groups

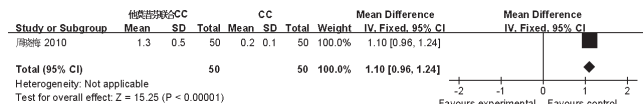


图8 2组对CC抵抗的PCOS患者≥18 mm卵泡数影响的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the effect of number of follicles ≥18 mm in PCOS women with CC-resistant in 2 groups

2.2.6 HCG注射日的子宫内膜厚度 3项研究报道了HCG注射日的子宫内膜厚度,各研究间无统计学异质性(P=0.73),故采用固定效应模型分析,详见图9。Meta分析结果显示,他莫昔芬组的子宫内膜厚度显著厚于CC组[WMD=0.80,95%CI(0.74,0.86),P<0.00001],详见图9。1项研究^[16]纳入CC抵抗的患者,CC联合他莫昔芬组的子宫内膜厚度显著厚于CC单独组[WMD=1.70,95%CI(1.25,2.15),P<0.00001],详见图10。

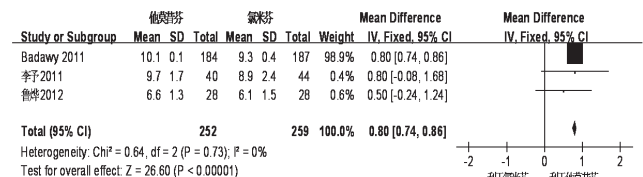


图9 2组对PCOS患者HCG注射日子宫内膜厚度影响的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the effect of 2 groups on endometrial thickness in women with PCOS on HCG injection day

2.3 不良事件

3项研究提及了不良反应事件,2组间无差异。由于未能

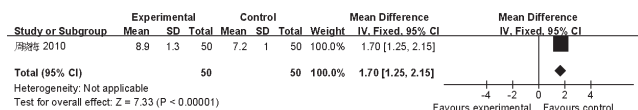


图 10 2组对CC抵抗的PCOS患者HCG注射日子宫内膜厚度影响的Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of the effect on endometrial thickness in PCOS women with CC-resistant

提取具体的数据,本研究无法对安生性进行Meta分析。

3 讨论

PCOS主要症状包括月经紊乱、闭经、无排卵、多毛、肥胖、不孕合并双侧卵巢增大呈囊性改变等,表现为排卵障碍而致不孕,主要通过调整内分泌紊乱和诱发排卵进行治疗。目前,CC、来曲唑及他莫昔芬等药物被用于PCOS的治疗,但存在很大的争议^[17]。本系统评价表明,在治疗PCOS患者中,他莫昔芬的疗效与CC之间无显著性差异。该结果与一项评价他莫昔芬在不管有无PCOS患者中用于促排卵疗效的Meta分析结果一致^[18]。然而在CC抵抗的PCOS患者中,CC联合他莫昔芬的疗效显著优于单独应用CC。现有的证据表明,他莫昔芬用于PCOS患者的疗效与CC相当,但对CC抵抗的患者仍有待进一步评价。

CC是非甾体化合物,具有较强的抗雌激素作用和较弱的雌激素活性。低剂量能促进垂体前叶分泌促性腺激素,从而诱发排卵;高剂量则明显抑制垂体促性腺激素的释放。研究结果显示,CC治疗的患者具有较高的排卵率,却未能产生相应较高的妊娠率。这可能因为CC在促排卵时,由于半衰期较长,常影响到子宫内膜厚度,从而影响受精卵的着床,最终直接影响妊娠率^[11]。他莫昔芬对子宫内膜无此副作用,可为受精卵提供良好的子宫内膜环境,有利于胚胎着床,从而提高妊娠率。CC与他莫昔芬联合应用,减少了CC对子宫内膜的副作用。然而PCOS患者使用CC后,可能出现持续无排卵,对此类患者可考虑改用其他药物或联合用药。他莫昔芬是雌二醇竞争性拮抗剂,它能干扰雌激素的某些活动,能与雌二醇竞争结合细胞内雌激素受体,从而阻断雌二醇的作用^[13]。CC联合他莫昔芬治疗对CC抵抗的PCOS患者疗效优越。然而此结论的文献质量较低,且仅纳入1项RCT,有待进一步证明。

此外,本研究仍存在一些局限:(1)纳入的研究较少,仅有4项RCT及2项非RCT,共762名妇女,在RCT中仅有1项研究质量较高,其余均较低。纳入的患者数较少,影响到本次研究的证据强度。(2)在促排卵治疗中,终点指标应包括活产率,而本次纳入的研究中无评价该指标的研究,以后的研究应该考虑到该终点指标。

综上所述,在治疗PCOS患者中,他莫昔芬的疗效与CC无显著差异,然而在CC抵抗的PCOS患者中,CC联合他莫昔芬的疗效显著优于单独应用CC。然而文献存在较大的偏倚,尚需高质量的RCT来进一步确证。

参考文献

[1] 陈子江.高度重视PCOS的规范化诊断和治疗[J].中华妇

产科杂志,2007,42(5):289.

[2] 刘静敏,刘兰生.PCOS:胰岛素抵抗的研究进展[J].中国妇幼保健,2012,27(15):2376.

[3] 安小巧,刘桂娟,张静宇.来曲唑配合中药治疗多囊卵巢综合征排卵障碍的疗效观察[J].中国药房,2009,20(29):2289.

[4] Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Womens Health*, 2011,3(6):25.

[5] Dhaliwal LK, Suri V, Gupta KR, et al. Tamoxifen: an alternative to clomiphene in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2011,4(2):76.

[6] 刘真,唐惠林,翟所迪.来曲唑治疗多囊卵巢综合征的系统评价[J].中国药理学杂志,2011,46(22):1762.

[7] 李美芝,李蓉.多囊卵巢综合征诊断的金标准:鹿特丹标准? [J].中国实用妇科与产科杂志,2007,23(9):657.

[8] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*[EB/OL]. (2011-01-03)[2012-08-01]. <http://www.cochrane-handbook.org>.

[9] 唐惠林,栾嵘,翟所迪.消化酶制剂治疗消化不良的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(6):714.

[10] 李全志,段京莉.甘草酸二铵治疗药物性肝损害的系统评价[J].中国药房,2010,21(12):1100.

[11] Badawy A, Gibreal A. Clomiphene citrate versus tamoxifen for ovulation induction in women with PCOS: a prospective randomized trial[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011,159(1):151.

[12] 李予,杨冬梓,阿比德.来曲唑、他莫昔芬和氯米芬治疗多囊卵巢综合征不孕疗效比较[J].中国实用妇科与产科杂志,2011,27(8):606.

[13] 鲁焯.来曲唑、他莫昔芬和氯米芬治疗多囊卵巢综合征的临床效果比较[J].中外医学研究,2012,10(7):11.

[14] Nardo LG. Management of anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: tamoxifen citrate an effective alternative compound to clomiphene citrate[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2004,19(5):23.

[15] 黄雪坤,尚慧玲,张四友.不同促排卵药物对多囊卵巢综合征患者早期妊娠结局的影响[J].实用医学杂志,2011,27(20):3760.

[16] 周晓梅,周燕妮,张晓燕,等.他莫昔芬对氯米芬抵抗的多囊卵巢综合征促排卵作用研究[J].中国基层医药,2010,17(24):332.

[17] Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(4):CD002249.

[18] Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2005,20(6):1511.

(收稿日期:2012-07-10 修回日期:2012-12-05)