

替勃龙片治疗老年性阴道炎疗效的系统评价

涂 静^{1*}, 张世应² (1. 华润武钢总医院药械中心, 武汉 430080; 2. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院药剂科, 武汉 430080)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)30-4249-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.30.23

摘要 目的: 系统评价替勃龙片治疗老年性阴道炎的临床疗效, 为临床治疗提供循证参考。方法: 计算机检索 PubMed、Medline、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库, 收集替勃龙片治疗老年性阴道炎的随机对照试验(RCT), 提取资料并进行质量评价后, 采用 Rev Man 5.2 统计软件对同质性结果进行 Meta 分析。结果: 共纳入 10 项 RCT, 合计 909 例患者。Meta 分析结果显示, 替勃龙片能显著提高老年性阴道炎患者的治愈率 [RR=1.46, 95% CI (1.32, 1.61), $P<0.001$]、阴道脱落细胞成熟指数评分 [SMD=1.83, 95% CI (1.65, 2.01), $P<0.001$] 和阴道健康状况评分 [SMD=1.56, 95% CI (1.21, 1.92), $P<0.001$]、降低复发率 [RR=0.07, 95% CI (0.02, 0.18), $P<0.001$] 和阴道炎症评分 [SMD=-1.44, 95% CI (-1.79, -1.08), $P<0.001$], 差异均有统计学意义。结论: 替勃龙片治疗老年性阴道炎临床疗效较好, 可以提高患者的阴道黏膜雌激素, 改善阴道环境, 降低复发率。

关键词 替勃龙片; 老年性阴道炎; 临床疗效; Meta 分析

Systematic Review of Efficacy of Tibolone Tablet in the Treatment of Senile Vaginitis

TU Jing¹, ZHANG Shiyong² (1. Equipments Center of Huarun Wu Steel General Hospital, Wuhan 430080, China; 2. Dept. of Pharmacy, Affiliated Liyuan Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the clinical efficacy of Tibolone tablet in the treatment of senile vaginitis, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline, CJFD, CBM, VIP and Wangfang Database, randomized controlled trials (RCT) about Tibolone tablet in the treatment of senile vaginitis were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extract and quality evaluation. RESULTS: Totally 10 RCTs were enrolled, involving 909 patients. Results of Meta-analysis showed Tibolone tablet can significantly improve the cure rate of senile vaginitis [RR=1.46, 95% CI (1.32, 1.61), $P<0.001$], maturation vaginal cell index score [SMD=1.83, 95% CI (1.65, 2.01), $P<0.001$] and vaginal health score [SMD=1.56, 95% CI (1.21, 1.92), $P<0.001$], reduce recurrence rate [RR=0.07, 95% CI (0.02, 0.18), $P<0.001$] and vaginitis score [SMD=-1.44, 95% CI (-1.79, -1.08), $P<0.001$]. CONCLUSIONS: Tibolone tablet has good clinical efficacy in the treatment of senile vaginitis, it can improve the vaginal mucosa estrogen and vaginal environment, reduce recurrence rate.

KEYWORDS Tibolone tablet; Senile vaginitis; Clinical efficacy; Meta-analysis

老年性阴道炎也称为萎缩性阴道炎, 是绝经期妇女常见的多发病之一, 治疗不及时或用药不合理, 可使阴道炎经久不愈, 严重影响患者的生活质量。临床研究证实, 老年性阴道炎的发病与患者卵巢功能衰退、雌激素水平下降有关, 因此适当补充雌激素是治疗本病的主要方法^[1]。替勃龙系天然雌二醇, 是一种组织选择性雌激素活性调节剂, 其能在人体不同部位产生不同的代谢产物, 从而发挥不同的激素活性^[2]。目前, 国内外学术期刊发表的替勃龙片治疗老年性阴道炎的临床观察均为小样本量的随机对照试验(RCT), 结论可信度较低, 导致该治疗方案尚未被临床完全认可。因此, 本研究采用 Meta 分析的方法系统评价了替勃龙片治疗老年性阴道炎的临床疗效, 以期临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 原始资料为已公开发表的 RCT, 盲法不限; 语种限定为中文或英文。中文期刊为入选《中国科技核心期

刊目录(2014年版)》的权威核心类期刊。

1.1.2 研究对象 年龄 ≥ 50 岁的女性患者, 符合《妇产科学》^[3]中阴道炎的相关诊断标准, 无严重肝、肾功能损害和激素使用禁忌证。

1.1.3 干预措施 对照组患者在补充雌激素、增强阴道抵抗力、调节阴道酸度、抑制细菌生长环境等常规治疗的基础上通过阴道给予甲硝唑、替硝唑或安慰剂, 试验组患者在对照组治疗的基础上加服替勃龙片, 剂量 ≤ 2.5 mg/d, 连用 7 d 后改为隔天服用, 疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①治愈率(患者自觉症状消失; 外阴黏膜、阴道黏膜及宫颈黏膜恢复正常, 阴道清洁度为 I 度^[4], 治愈率=治愈例数/总例数 $\times 100\%$); ②复发率(经治疗后患者临床症状、体征消失, 白带涂片正常, 但随后症状再现、白带涂片异常^[4], 复发率=复发例数/总例数 $\times 100\%$); ③阴道脱落细胞成熟指数(MV)评分; ④阴道炎症评分; ⑤阴道健康状况评分。

1.1.5 排除标准 非 RCT、基础研究(药理作用机制、药动学等)、数据前后矛盾、原始数据不完整、综述、重复报道文献等。

* 副主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 027-86487399。
E-mail: 826898589@qq.com

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Medline、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库;手工使用百度、谷歌等搜索软件检索相关资料及参考文献目录,检索年限为各数据库建库起至2015年5月。中文检索词包括“替勃龙”“老年性阴道炎”“随机对照研究”;英文检索词包括“Tibolone”“Senile vaginitis”“Randomized controlled trials (RCT)”。

1.3 资料提取

由两位研究者独立依据预定的文献纳入标准对检索出的引文信息进行筛选,剔除明显不合格的文献,对不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果有疑问或者分歧,通过与作者联系获得信息后决定取舍,必要时由第三位研究者协助解决分歧。提取数据包括:(1)研究者姓名、发表时间及期刊名、纳入文献质量评价相关数据;(2)受试者基线特征(年龄、性别等);(3)干预措施(常规治疗方法、相关药物用法用量、疗程等);(4)结局指标。

1.4 质量评价

根据 Cochrane 5.1 系统评价员手册对纳入文献进行质量评价,具体包括随机方法、分配隐藏、盲法和失访/退出及其处理4个方面。将研究质量分为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1条或1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1条或1条以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

1.5 统计学方法

采用 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(RR);计量资料采用标准均数差(SMD),各效应量均以95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,显著水平为 $\alpha=0.01$ 。如果 $P\geq 0.10$, $I^2\leq 50\%$,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析;反之,采用随机效应模型分析。采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚;采用敏感性分析检测 Meta 分析结果的稳定性。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检出76篇文献,阅读题目、摘要和全文后,逐层筛选,最终纳入10篇(项)研究,其中英文文献2篇,中文文献8篇,合计909例患者^[4-13]。其中,对照组461例,患者年龄为52~71岁,绝经时间为3~12年;试验组448例,患者年龄为53~72岁,绝经时间为2~14年。2项研究给予安慰剂^[5-6];1项研究给予甲硝唑片0.2 g/d,每晚1片,阴道给药^[4];5项研究给予替硝唑泡腾片0.2 g/片,每晚1片,阴道给药^[7-9,11,13];2项研究给予复方甲硝唑栓,每晚1枚,阴道给药^[10,12]。1项研究疗程为24周^[5],1项研究为12周^[6],其余研究均为8周。

2.2 方法学质量评价结果

10项研究均为RCT,其中2项研究描述了具体的随机方法^[7,9],其余研究虽提及“随机”,但未提及具体的随机方法;2项研究提到了盲法,均采用“双盲”^[5-6];5项研究描述了随访/退出^[6-8,9,11]。所有研究均进行了基线分析,基线相似,组间具有可比性。10项研究的综合质量评价结果为6篇B级^[5-9,11],4篇C级^[4,10,12-13]。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 治愈率 6项研究报道了治愈率^[4,8-12],各研究间无统计学异质性($P=0.23$, $I^2=27\%$),采用固定效应模型进行分析,

详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者治愈率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.46,95%CI(1.32,1.61), $P<0.001$]。

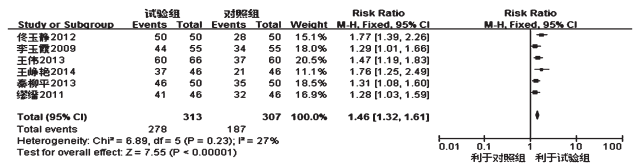


图1 两组患者治愈率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of cure rate in 2 groups
2.3.2 复发率 4项研究报道了复发率^[4,8-9,11],各研究间无统计学异质性($P=0.56$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者复发率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.07,95%CI(0.02,0.18), $P<0.001$]。

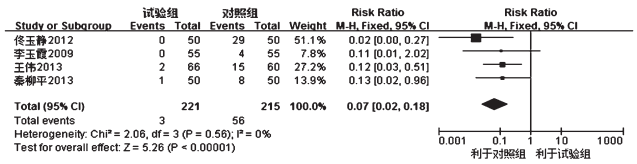


图2 两组患者复发率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of recurrence rate in 2 groups

2.3.3 MV评分 8项研究报道了MV评分^[6-11,13],各研究间无统计学异质性($P=0.41$, $I^2=2\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者MV评分显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD=1.83,95%CI(1.65,2.01), $P<0.001$]。

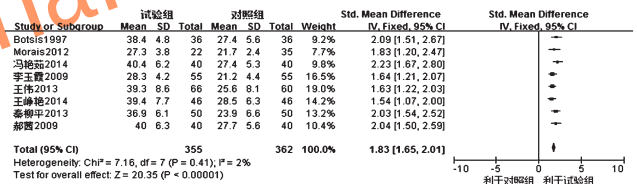


图3 两组患者MV评分的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of MV in 2 groups

2.3.4 阴道炎症评分 9项研究报道了阴道炎症评分^[5-13],各研究间有统计学异质性($P<0.01$, $I^2=80\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者阴道炎症评分显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-1.44,95%CI(-1.79,-1.08), $P<0.001$]。

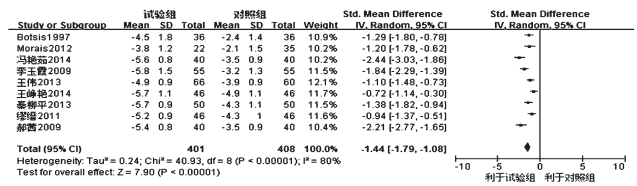


图4 两组患者阴道炎症评分的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of vaginitis score in 2 groups

2.3.5 阴道健康状况评分 7项研究报道了阴道健康状况评分^[7-13],各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=76\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者的阴道健康状况评分显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD=1.56,95%CI(1.21,1.92), $P<0.001$]。

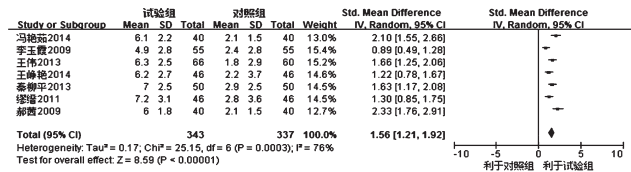


图5 两组患者阴道健康状况评分的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of vaginal health score in 2 groups

表1 对照组不同药物的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of different drug in control group

对照组药物	指标	纳入研究数	纳入病例数,例		RR/SMD	95%CI	P
			试验组	对照组			
安慰剂	MV评分	2 ^[5-6]	58	71	1.97	(1.54, 2.40)	<0.001
	阴道炎症评分	2 ^[5-6]	58	71	-1.25	(-1.63, -0.87)	<0.001
甲硝唑片	治愈率	1 ^[4]	50	50	1.77	(1.39, 2.26)	<0.001
	复发率	1 ^[4]	50	50	0.02	(0.00, 0.27)	0.004
复方甲硝唑栓	治愈率	2 ^[10,12]	96	96	1.48	(1.23, 1.78)	<0.001
	MV评分	1 ^[10]	46	46	1.54	(1.07, 2.00)	<0.001
	阴道炎症评分	2 ^[10,12]	92	92	-0.83	(-1.13, -0.53)	<0.001
	阴道健康状况评分	2 ^[10,12]	92	92	1.26	(0.94, 1.58)	<0.001
替硝唑泡腾片	治愈率	3 ^[8-9,11]	171	165	1.37	(1.20, 1.50)	<0.001
	复发率	3 ^[8-9,11]	171	165	0.12	(0.04, 0.36)	<0.001
	MV评分	5 ^[7-9,11,13]	251	245	1.86	(1.64, 2.07)	<0.001
	阴道炎症评分	5 ^[7-9,11,13]	251	245	-1.34	(-1.85, -1.01)	<0.001
	阴道健康状况评分	5 ^[7-9,11,13]	251	245	1.70	(1.20, 2.19)	<0.001

表2 治愈率的敏感性分析结果

Tab 2 Sensitivity analysis of cure rate

序号	亚组研究	纳入研究	样本量	分组后RR(95%CI)	分组前RR(95%CI)
1	质量为B级	4 ^[8-10]	428	1.35(1.21, 1.50)	1.46(1.32, 1.61)
2	质量为C级	2 ^[11-12]	192	1.77(1.44, 2.17)	

2.5 发表偏倚分析

以治愈率为指标绘制倒漏斗图,详见图6。由图6可知,大部分数据点基本对称地分布在倒漏斗图的中上部,但个别数据点离对称轴较远,提示纳入文献可能存在发表偏倚。

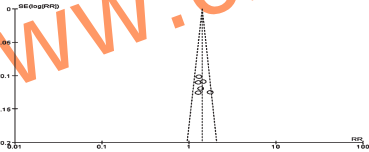


图6 治愈率的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of cure rate

2.6 安全性

纳入研究中有2项研究报道了替勃龙片致不良反应^[4-5],其中1项研究报道有2例患者出现阴道出血^[5],1项研究报道有1例患者四肢局部皮疹,1例患者胃肠道不适^[4],其余均未发现与替勃龙片相关的不良反应发生。替勃龙片说明书指出,替勃龙耐受性较好,不良反应发生率较低,主要为阴道出血,由用药剂量过大引起,因此推荐剂量为2.5 mg/d。本次Meta分析纳入的10项研究中,除2项研究给予2.5 mg/d剂量外^[5-6],其余均给予1.25 mg/d的剂量,说明按照替勃龙片说明书的推荐剂量是比较安全的。

3 讨论

李凤云^[14]研究发现,老年性阴道炎患者占绝经期妇女的58.6%,且绝经时间越长老年性阴道炎构成比越高,阴道健康评分越低,阴道萎缩越严重。临床研究证实,老年性阴道炎主要因卵巢功能衰退、雌激素水平降低、阴道壁萎缩、黏膜变薄、

2.3.6 亚组分析 按照对照组用药不同进一步行亚组分析,结果见表1。

2.4 敏感性分析

Meta分析结果与纳入分析的研究质量和样本量有关。以治愈率为主要评价指标,按照纳入研究的质量进行亚组分析,结果见表2。由表2可知,本次Meta分析结果不以纳入研究质量和样本量的改变而变化,说明Meta分析稳定性较好,结果可靠。

上皮细胞糖原含量减少、阴道pH上升、局部抵抗力降低,致病菌容易入侵繁殖而引起炎症反应^[15]。因此,老年性阴道炎的治疗原则为提高阴道抵抗力,抑制细菌生长,补充雌激素。

本研究采用Meta分析的方法系统评价了替勃龙片治疗老年性阴道炎的疗效,并与常规药物进行了对比。结果显示,试验组患者治愈率[RR=1.46, 95%CI(1.32, 1.61), P<0.001]、MV评分[SMD=1.83, 95%CI(1.65, 2.01), P<0.001]和阴道健康状况评分[SMD=1.56, 95%CI(1.21, 1.92), P<0.001]显著高于对照组,复发率[RR=0.07, 95%CI(0.02, 0.18), P<0.001]和阴道炎症评分[SMD=-1.44, 95%CI(-1.79, -1.08), P<0.001]显著低于对照组,差异均有统计学意义。说明替勃龙片治疗老年性阴道炎疗效优于甲硝唑片、复方甲硝唑栓和替硝唑泡腾片,可以通过提高阴道黏膜雌激素,改善阴道环境来提高局部抵抗力,进而提高临床疗效。

本次Meta分析的局限性包括:纳入的研究大多未提及具体的随机方法、盲法等的具体实施情况,可能产生选择及测量偏倚,从而影响最终的系统评价结果;此外,纳入研究样本量均较小,使分析结果缺乏权威性。

综上所述,替勃龙片治疗老年性阴道炎临床疗效较好,可以提高患者的阴道黏膜雌激素,改善阴道环境,降低复发率。

参考文献

[1] 马丽霞,南静.保妇康栓与雌激素配伍治疗老年性阴道炎42例疗效观察[J].陕西医学杂志,2011,40(5):628.
[2] 樊尚荣.2006年美国疾病控制中心阴道炎的治疗方案[J].中国全科医学,2006,9(18):1529.
[3] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013;
[4] 佟玉静,王晓敏.3种不同用药方案治疗老年萎缩性阴道炎的临床疗效比较[J].中国药房,2012,23(28):2636.
[5] Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D, et al. Vaginal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urogenital atrophy on low-dose estrogen-

白英正丁醇萃取部位的化学成分研究^Δ

李瑞玲^{1,2*}, 孙俊馥², 杨森², 王林江², 徐顺^{2#} (1. 黄淮学院化学化工系, 河南驻马店 463000; 2. 郑州大学化学与分子工程学院, 郑州 450001)

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)30-4252-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.30.24

摘要 目的: 研究白英正丁醇萃取部位的化学成分。方法: 采用葡聚糖 LH-20 柱层析、硅胶柱层析、薄层色谱对白英正丁醇萃取部位的化学成分进行分离纯化, 根据理化性质和波谱数据分析鉴定化合物结构。结果: 从白英正丁醇萃取部位分离得到 10 个化合物, 分别为芹菜素-7-*O*- β -D-芹糖(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-葡萄糖(1)、芹菜素-7-*O*- β -D-葡萄糖(2)、腺苷(3)、*E*-苯丙烯醇-3-甲氧基-5-[(8'*S*)-3'-甲氧基-4'-羟基-苯丙醇]-4-*O*- β -D-葡萄糖苷(4)、*N*-(4-氨基正丁基)-3-(3-羟基-4-甲氧基-苯基)-*E*-丙烯酰胺(5)、*N*-(4-氨基正丁基)-3-(3-羟基-4-甲氧基-苯基)-*Z*-丙烯酰胺(6)、白藜芦醇(7)、柚皮素(8)、槲皮素(9)、薯蓣皂苷元(10)。结论: 化合物 1~8 均为首次从白英中分离得到, 该研究为白英质量评价奠定了一定基础。

关键词 白英; 黄酮类化合物; 结构鉴定

Study on the Chemical Compositions of *N*-butanol Extract from *Solanum lyratum*

LI Ruiling^{1,2}, SUN Junfu², YANG Sen², WANG Linjiang², XU Shun² (1. Dept. of Chemistry and Chemical Engineering, Huanghuai University, Henan Zhumadian 463000, China; 2. College of Chemistry and Molecular Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the chemical compositions of *n*-butanol extract from *Solanum lyratum*. METHODS: Glucan LH-20 column chromatography, silica gel column chromatography and TLC were adopted to separate and purify the chemical compositions, physicochemical property and spectral evidence to identify their structures. RESULTS: Totally 10 chemical compositions were separated from *n*-butanol extract, namely apigenin-7-*O*- β -D-apiofuranosyl(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucose (1), apigenin-7-*O*- β -D-glucose (2), adenosine (3), 3-methoxy-4-hydroxy-5-[(8'*S*)-3'-methoxy-4'-hydroxyl-phenyl-alcohol]-*E*-cinnamic-phenylpropyl alcohol-4-*O*- β -D-glucoside (4), *N*-(4-amino-butyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-*E*-acrylamide (5), *N*-(4-amino-butyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-*Z*-acrylamide (6), resveratrol (7), naringenin (8), quercetin (9) and dioscin (10). CONCLUSIONS: Compound 1-8 are first separated from *S. lyratum*, the study can lay a foundation for quality evaluation of *S. Lyratum*.

KEYWORDS *Solanum lyratum*; Flavonoid glycoside; Structural identification

白英 *Solanum lyratum* Thunb. 为茄科植物, 俗称白毛藤、毛骨风等, 始载于《本经》, 在我国分布较广, 江苏、江西、广东和四川等地均有分布。其全草具有清热解毒、抗癌等作用, 可用于治疗肿瘤、癌症等疾病^[1-2]。为了进一步了解白英所含的化

学成分, 以期探讨其药理作用提供物质基础, 笔者对白英的化学成分进行了系统的分离鉴定。

1 材料

1.1 仪器

- en or tibolone treatment: a comparison. [J]. *Matur*, 1997, 26(1):57.
- [6] Morais Socorro M, Cavalcanti MA, Martins R, *et al*. Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. [J]. *Gyn Endocrinol*, 2012, 28(6):483.
- [7] 冯艳茹. 替硝唑泡腾片联合替勃龙片治疗老年性阴道炎的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(2):108.
- [8] 李玉霞. 利维爱联合替硝唑泡腾片治疗老年性阴道炎效果观察[J]. 山东医药, 2009, 49(15):48.

- [9] 王伟, 贺海斌. 利维爱联合替硝唑泡腾片治疗老年性阴道炎的临床疗效分析[J]. 海峡药学, 2013, 25(6):117.
- [10] 王峥艳. 利维爱联合复方甲硝唑栓治疗老年性阴道[J]. 中国药业, 2014, 23(13):75.
- [11] 秦柳平. 替勃龙片联合保妇康栓治疗老年性阴道炎的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(10):788.
- [12] 缪缙, 陈宝霞. 替勃龙片联合复方甲硝唑栓剂治疗老年性阴道炎的临床[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(17):3410.
- [13] 郝茜. 利维爱联合替硝唑泡腾片治疗老年性阴道炎的疗效和安全性分析[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(7):1139.
- [14] 李风云. 老年性阴道炎发病现状分析[J]. 中国临床研究, 2002, 17(6):48.
- [15] 芸竹, 张伶俐, 申向黎. 药物治疗老年性阴道炎的研究进展[J]. 华西药科学杂志, 2008, 23(3):367.

(收稿日期: 2015-10-30 修回日期: 2016-08-09)

(编辑: 申琳琳)

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.J1210060)
* 讲师。研究方向: 分析化学及天然产物分析。E-mail: liruil-ing123@aliyun.com
通信作者: 教授, 博士。研究方向: 天然药物化学和药物分子设计。E-mail: shxuzz@zzu.edu.cn