

中国女性患者溴隐亭阴道给药治疗高催乳素血症有效性和安全性的Meta分析^Δ

袁洪波^{1,2,3*}, 张伶俐^{1,2,3}, 杨春松^{1,2,3#}, 刘砚韬^{1,2,3} (1.四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 3.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

中图分类号 R984 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0111-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.28

摘要 目的:系统评价中国女性患者溴隐亭阴道给药治疗高催乳素血症的有效性和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、The Cochrane Library、Excerpta Media Database、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBMdisc),收集中国女性患者采用溴隐亭口服片阴道给药(试验组)对比溴隐亭口服给药(对照组)治疗高催乳素血症的随机对照试验(RCT)。对符合纳入标准的研究提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价纳入研究的方法学质量后,采用Rev Man 5.1统计软件对血清泌乳素(PRL)水平、月经改善率、妊娠恢复率、溢乳消失率、消化道不良反应发生率、神经系统不良反应发生率指标进行Meta分析。结果:共纳入16项RCT,合计1 175例患者。Meta分析结果显示,试验组患者消化道不良反应发生率[OR=0.14, 95%CI(0.09, 0.23), $P<0.001$]、神经系统不良反应发生率[OR=0.32, 95%CI(0.11, 0.90), $P=0.03$]显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者血清PRL水平[MD=0.24, 95%CI(-0.94, 1.41), $P=0.69$]、月经改善率[RD=0.04, 95%CI(-0.04, 0.11), $P=0.32$]、妊娠恢复率[RD=0.01, 95%CI(-0.08, 0.10), $P=0.84$]、溢乳消失率[RD=0.05, 95%CI(-0.03, 0.13), $P=0.20$]比较,差异均无统计学意义。结论:溴隐亭阴道给药与口服给药相比,在疗效方面无显著差异,在消化道不良反应率、神经系统不良反应率方面存在明显优势,安全性更高,建议开发阴道给药的溴隐亭制剂。

关键词 溴隐亭;阴道给药;口服给药;系统评价;有效性;安全性;Meta分析

Meta-analysis of Effectiveness and Safety of Bromocriptine by Vaginal Delivery for Hyperprolactinemia in Chinese Female Patients

YUAN Hongbo^{1,2,3}, ZHANG Lingli^{1,2,3}, YANG Chunsong^{1,2,3}, LIU Yantao^{1,2,3} (1.Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3.Key Lab of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of bromocriptine by vaginal delivery in the treatment of hyperprolactinemia in Chinese female patients, and to provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, The Cochrane Library, Excerpta Medica Database, Chinese Journal Full-text Database, Wanfang Database and China Bdxiology Medicine disc, randomized controlled trials (RCTs) about bromocriptine oral tablets by vaginal delivery (trial group) vs. bromocriptine by oral administration (control group) in the treatment of bromocriptine in Chinese female patients were collected. After data extraction, quality evaluation of included studies with Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis of serum level of Prolactin levels, the rate of menstruation improvement, the rate of pregnancy recovery, the rate of galactorrhea disappearance, the incidence of ADR in digestive tract and the incidence of ADR in nervous system was conducted by using Rev Man

- (5):876-881.
- [17] WANG J, TOKORO T, HIGA S, et al. Anti-inflammatory effect of pitavastatin on NF-kappaB activated by TNF-alpha in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(4): 634-639.
- [18] 惠春, 林大专, 孙莹. 阿托伐他汀致不良反应24例文献分析[J]. *中国药房*, 2010, 21(44): 4189-4191.
- [19] 王龙琦. 匹伐他汀: 更适合国人的中小剂量他汀[N]. *医药经济报*, 2016-09-14(005).
- [20] POSTMUS I, TROMPET S, DESHMUKH HA, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins[J]. *Nat Commun*, 2014, 28(5): 5068.
- [21] CHUNG JY, CHO JY, YU KS, et al. Effect of OATP1B1 (SLCO1B1) variant alleles on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4): 342-350.

Δ 基金项目:四川省科技厅项目(No.2012DTPY0024)

* 主管药师。研究方向:循证药学。电话:028-85501336。E-mail:bobozhu0825@163.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:循证药学和药物流行病学。电话:028-85503220。E-mail:yangchunsong_123@126.com

(收稿日期:2017-04-17 修回日期:2017-08-14)

(编辑:刘柳)

5.1 statistical software. RESULTS: A total of 16 RCTs were included, involving 1 175 patients. The results of Meta-analysis showed that the incidence of ADR in digestive tract [OR=0.14, 95% CI(0.09, 0.23), $P<0.001$] and ADR in nervous system [OR=0.32, 95% CI(0.11, 0.90), $P=0.03$] in trial group were significantly lower than control group, with statistical significance. There was no statistical significance in serum level of PRL [MD=0.24, 95% CI (-0.94, 1.41), $P=0.69$], the rate of menstruation improvement [RD=0.04, 95% CI (-0.04, 0.11), $P=0.32$], the rate of pregnancy recovery [RD=0.01, 95% CI (-0.08, 0.10), $P=0.84$] or the rate of galactorrhea disappearance [RD=0.05, 95% CI (-0.03, 0.13), $P=0.20$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Compared with oral administration, bromocriptine by vaginal delivery has no significant difference in therapeutic efficacy but has obvious advantages in the incidence of ADR in digestive tract and in nervous system and better safety. It is suggested to develop the special vaginal delivery preparation of bromocriptine.

KEYWORDS Bromocriptine; Vaginal delivery; Oral administration; Systematic evaluation; Effectiveness; Safety; Meta-analysis

高催乳素血症(Hyperprolactinemia, HPRL)是由多种因素导致垂体前叶嗜酸性细胞分泌过多的血清泌乳素(Prolactin, PRL)引起的下丘脑-垂体-性腺轴功能失调所致的内分泌疾病。该病多发于女性,亦见于男性。HPRL临床上多表现为闭经、溢乳、不孕、习惯性流产、性功能障碍等症^[1-2]。不同检测人群中HPRL的发病率不尽相同,在未经选择的正常人群中,HPRL发病率为0.4%;而在计划生育门诊人群中,HPRL的发病率为5%^[3]。

引起HPRL的原因可归纳为生理性、药理性、病理性和特发性4类。HPRL的治疗可分为药物、手术和放疗治疗,临床以药物治疗为主。溴隐亭是第一个用于临床的多巴胺激动药,是目前临床上用于治疗HPRL的常规药物,据中华医学会妇产科学分会内分泌学组2016年发布的《女性高催乳素血症诊治共识》可知,口服溴隐亭治疗HPRL可使60%~80%的患者血清PRL水平降至正常、异常泌乳消失或减少,80%~90%的患者恢复排卵月经,70%的患者生育^[4]。口服溴隐亭治疗HPRL虽然治疗效果良好,但仍有10%~18%的患者对溴隐亭不敏感或不耐受,出现恶心、呕吐等不良反应症状^[4]。

为了减少溴隐亭的不敏感或不耐受所导致的不良反应症状,更好地发挥其治疗效果,近年来国内外出现了大量溴隐亭阴道给药与口服给药的对照研究。莫琳玲等^[5]研究认为溴隐亭阴道给药与口服给药治疗HPRL合并不孕,二者疗效差异比较无统计学意义;而林静等^[6]研究认为溴隐亭阴道给药的疗效显著优于口服给药的疗效。目前尚无溴隐亭阴道给药与口服给药的Meta分析。鉴于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了溴隐亭阴道给药对比口服给药治疗HPRL的疗效和安全性,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 血清PRL水平 >25 ng/mL(1.12 nmol/L)伴有溢乳、月经紊乱或闭经、无排卵和不孕等临

床症状,确诊为HPRL的正常育龄期中国女性患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用溴隐亭口服片阴道给药,对照组患者溴隐亭口服给药,试验组患者剂量为1.25~5 mg/次,对照组剂量不超出《女性高催乳素血症诊治共识》剂量要求,疗程不限。

1.1.4 结局指标 疗效指标:血清PRL水平、月经改善率、妊娠恢复率、溢乳消失率;安全性指标:消化道不良反应和神经系统不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①无对照的研究;②同一作者的研究排除旧研究选用最新的研究;③重复的文献;④综述和病例报告;⑤非RCT;⑥数据不完整的研究;⑦非中国女性患者。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、The Cochrane Library、Excerpta Medica Database(Embase)、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库(WanFang Database)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc),检索时限为各数据库建库起至2017年8月。中文检索词:“高催乳素血症”“溴隐亭”“溴隐停”“外用”“阴道”;英文检索词:“Hyperprolactinemia”“Bromocriptine”“Administration”“Intravaginal”。均采用主题词加自由词的检索方式。

1.3 文献质量评价与资料提取

由两位研究者独立根据纳入与排除标准筛选文献、提取数据并交叉核对,如遇分歧,则通过讨论或与第三位研究者协商解决。按照Cochrane系统评价员手册5.1.0对纳入研究进行质量评价,具体包括以下6个方面:1)具体随机分配方法;2)分配方案是否隐藏;3)是否采用盲法;4)结果数据的完整性;5)是否选择性报告研究结果;6)其他偏倚来源。并运用Jadad评分量表对纳入研究的质量进行定量评价^[7]。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。首先对纳入研究进行异质性分析,根据 I^2 值及 P 值来判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析^[8]。

连续型变量采用均数差(MD)为效应分析统计量;分类变量采用率差(RD)、比值比(OR)、相对危险比(RR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入研究基本信息

按照相应的检索词检索,初检出文献136篇,排除各数据库重复文献54篇后,余82篇;阅读标题和摘要后排除明显不符合纳入条件的文献,剩22篇;进一步阅读全文,严格按照纳入与排除标准进行筛选后,最终纳入16篇(项)研究^[5-6,9-22],合计1175例患者,其中试验组589例,对照组586例。试验组患者阴道给药剂量为1.25~5 mg/次,每晚1次;对照组患者给药剂量为1.25~7.5 mg/次,1~3次/d,疗程均为1~6个月。文献筛选流程图1。

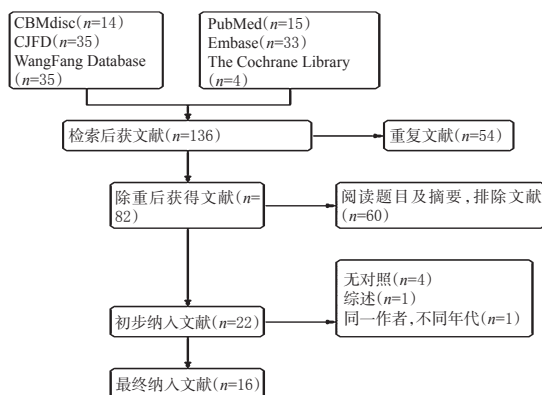


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart for literature screening

2.2 方法学质量评价结果

16项研究^[5-6,9-22]均为RCT,均为中文文献。16项研究均只有随机字样,但具体方法不明;均未描述分配方案隐藏、盲法;均使用Jadad评分量表进行质量评价,得分为0~2分,所纳入研究文献质量均较低,详见表1。纳入研究偏倚风险见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

Meta分析结果见图4。

2.3.1 血清PRL水平 11项研究^[6,10-17,19,22]报道了血清PRL水平(合计930例患者),各研究间无统计学异质性($P=0.43, I^2=2%$),采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示,两组患者血清PRL水平比较,差异无统计学意义[MD=0.24, 95% CI (-0.94, 1.41), $P=0.69$]。详见图4A。

将各项研究按患者血清PRL水平的观测时间点进行亚组分析。结果,试验组患者在1个月的血清PRL水平与对照组比较,差异有统计学意义;两组患者在第7d、15d、2个月的血清PRL水平相比,差异均无统计学意义,详见表2。

表1 纳入研究的方法学质量评价

Tab 1 Methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择报告偏倚	其他偏倚来源	Jadad评分
莫琳玲2015 ^[5]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
林静2016 ^[6]	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	0
陈虹九2003 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	1
朱春燕2015 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
高海杰2016 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	0
胡兴2000 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	2
焦岩2011 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
李文霞2013 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
李咏梅2017 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
李雨2015 ^[16]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
石磊2015 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
孙燕红2009 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
王秀珍2004 ^[19]	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	0
张放2016 ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
赵海波2010 ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1
朱修香2015 ^[22]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	1

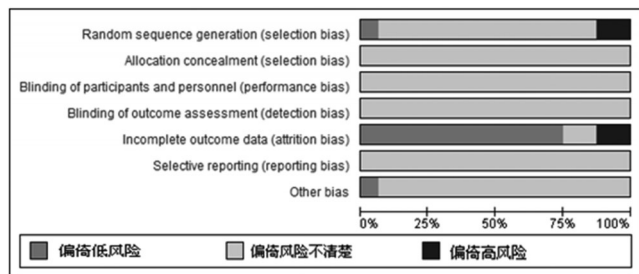
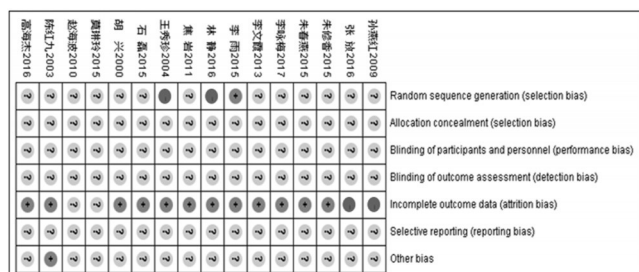


图2 纳入研究偏倚风险图

Fig 2 Risk bias of included studies



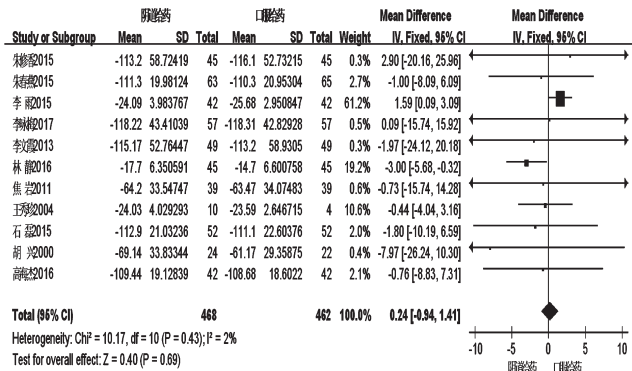
注: ○ 不清楚 ● 低风险 ■ 高风险

图3 纳入研究个体风险偏倚图

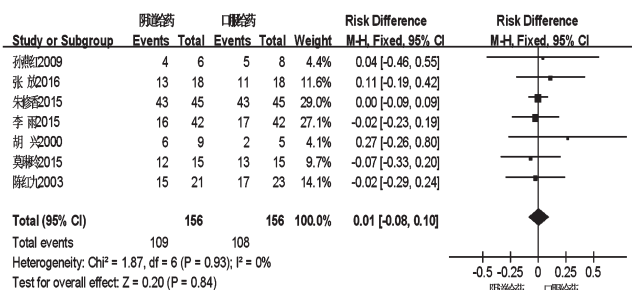
Fig 3 Individual risk bias of included studies

2.3.2 月经改善率 7项研究^[6,9-10,12-13,16,18](共计患者480例)报道了月经改善率,各研究间无统计学异质性($P=0.45, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示,两组患者月经改善率比较,差异无统计学意义[RD=0.04, 95% CI (-0.04, 0.11), $P=0.32$]。详见图4B。

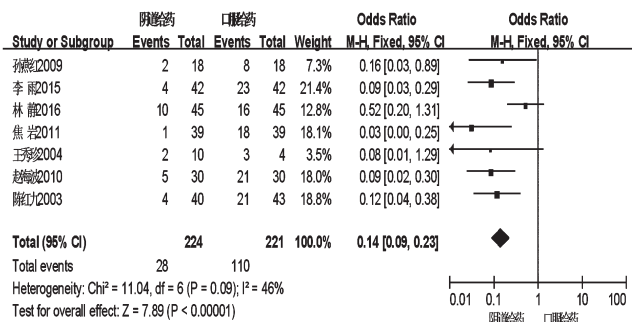
2.3.3 妊娠恢复率 7项研究^[5,9,12,16,18,20,22](共计312例患者)报道了妊娠恢复率,各研究间无统计学异质性($P=0.93, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示,两组患者妊娠恢复率比较,差异无统计学意义[RD=0.01, 95% CI (-0.08, 0.10), $P=0.84$]。详见图4C。



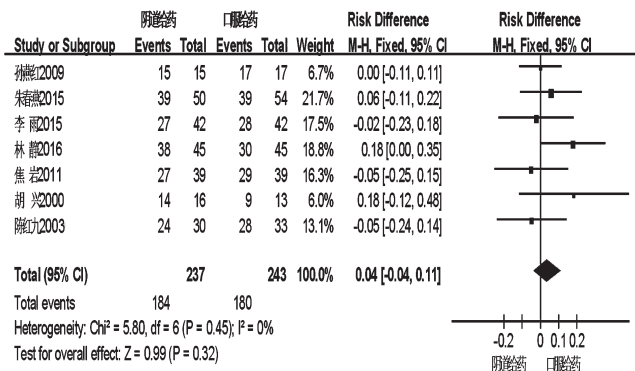
A.血清PRL水平



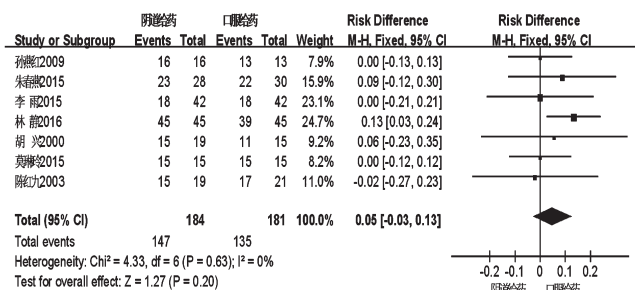
C.妊娠恢复率



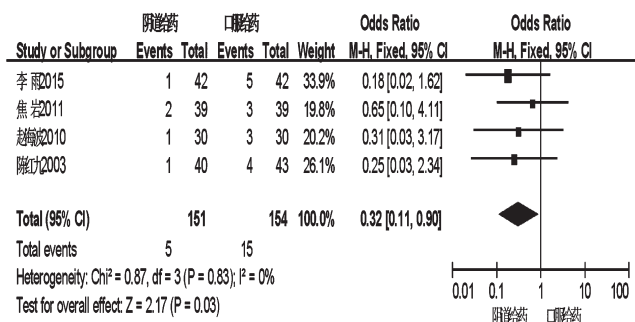
E.消化道不良反应发生率



B.月经改善率



D.溢乳消失率



F.神经系统不良反应发生率

图4 Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis

表2 不同时间点血清PRL水平的亚组分析

Tab 2 Subgroup analysis of serum PRL levels at different time points

观测时间点	纳入研究	MD(95%CI)	P
7 d	3项 ^[2,16,19]	-2.84(-9.34,3.66)	0.39
15 d	6项 ^[10,12-14,17,22]	0.88(-3.63,5.38)	0.70
1个月	9项 ^[10-14,16-17,19,22]	0.87(0.21,1.54)	0.01
2个月	5项 ^[10,13,15-16,19]	1.26(-0.09,2.60)	0.07

2.3.4 溢乳消失率 7项研究^[5-6,9-10,16,12,18](共计312例患者)报道了溢乳消失率,各研究间无统计学异质性($P=0.63, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示,两组患者溢乳消失率比较,差异无统计学意义[RD=0.05,95%CI(-0.03,0.13), $P=0.20$]。详见图4D。

2.3.5 消化道不良反应发生率 7项研究^[6,9,13,16,18-19,21](共计445例患者)报道了消化道不良反应发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.09, I^2=46%$),采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示,试验组患者消化道不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义

[OR=0.14,95%CI(0.09,0.23), $P<0.001$]。详见图4E。

2.3.6 神经系统不良反应发生率 4项研究^[9,13,16,21](共计305例患者)报道了神经系统不良反应发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.83, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析。结果显示,试验组患者神经系统不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.32,95%CI(0.11,0.90), $P=0.03$]。详见图4F。

2.4 纳入研究发表偏倚

各研究血清PRL水平、月经改善率、妊娠恢复率、溢乳消失率、消化道不良反应发生率、神经系统不良反应发生率Meta分析的Egger's检验 P 均 >0.05 ,提示无明显发表偏倚,详见表3。

3 讨论

HPRL是由于各种原因导致血清PRL水平异常升高($>25\text{ ng/mL}$),临床特征为溢乳及月经紊乱、不育、头痛等。引起HPRL的原因很多,包括肿瘤、炎症、创伤等因素,以垂体催乳素瘤为最常见原因。溴隐亭对功能性或

表3 Egger's 检验结果

Tab 3 Results of Egger's test

指标	t	P	95%CI
血清PRL水平	-0.27	0.791	-3.49,2.74
月经改善率	0.30	0.779	-6.46,8.03
妊娠恢复率	1.00	0.365	-0.51,1.15
溢乳消失率	-0.77	0.496	-3.67,2.23
消化道不良反应发生率	-1.96	0.108	-1.92,0.26
神经系统不良反应发生率	-3.37	0.078	-4.00,0.49

肿瘤引起的血清PRL水平升高均能产生抑制作用,有效降低催乳素水平,缩小垂体瘤体积^[23],使闭经-泌乳妇女月经和生育能力得以恢复。口服溴隐亭迅速从胃肠道吸收,其中90%经肝脏首关效应代谢^[24],服后3h达高峰水平,半衰期为3.3h,因口服常致恶心、头痛、眩晕、疲劳、便秘、直立性低血压等消化道及神经系统不良反应,部分患者因不良反应明显而无法坚持系统治疗^[9-10]。经阴道给药后,溴隐亭几乎全部可经阴道吸收^[23],且完全避开了肝脏首关效应。

本研究是以血清PRL水平、月经改善率、妊娠恢复率、溢乳消失率、消化道不良反应发生率、神经系统不良反应发生率为结局指标,系统评价溴隐亭阴道给药治疗HPRL的有效性和安全性,结果显示:在有效性方面,溴隐亭阴道给药与口服给药比较,在月经改善率、妊娠恢复率、溢乳消失率方面差异均无统计学意义;在血清PRL水平方面,阴道给药疗效随给药时间延长,有逐步优于口服给药的趋势。在安全性方面,溴隐亭阴道给药消化道不良反应发生率、神经系统不良反应发生率均显著低于口服给药,差异有统计学意义。这可能与以下因素有关:溴隐亭阴道给药,不直接通过肝脏代谢,药物可经阴道吸收,入血浓度持续升高,可维持较长作用时间,可以在获得口服给药同样疗效的情况下,最大程度地减少消化道不良反应和神经系统不良反应,还可减少用药量,提高患者的依从性,减少因不良反应所致的中断用药,从而缩短疗程,提高患者康复率。

综上所述,溴隐亭阴道给药与传统口服给药比较,在疗效方面无显著差异,在消化道不良反应率、神经系统不良反应率方面存在明显优势,安全性更高,建议开发阴道给药的溴隐亭制剂。

本研究存在的局限性:(1)只纳入中文文献,存在选择偏倚的可能;(2)纳入的16项研究均只有随机字样,具体方法不明,均未描述分配方案隐藏、盲法,存在选择偏倚、实施偏倚及测量偏倚的可能;(3)所纳入研究文献质量偏低;(4)所纳入的研究均为回顾性研究,没有前瞻性研究;(5)阴道给药血清PRL水平随时间延长,有逐步优于口服给药的趋势,但是否呈时间-剂量关系,还需大量的研究予以证实。因此,本研究所得结论需谨慎对待。

参考文献

[1] CASANUEVA FF, MOLITCH ME, SCHLECHTE JA, et

al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(2):265-273.

- [2] GILLAM MP, MOLITCH ME, LOMBARDI G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(5):485-534.
- [3] 中华医学会神经外科学分会.高催乳素血症诊疗共识[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(3):712-718.
- [4] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组.《女性高催乳素血症诊治共识》发布[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(3):161-168.
- [5] 莫琳玲, 王艳姣.溴隐亭治疗高泌乳素血症并合不孕的临床分析[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2015, 2(12):85-86.
- [6] 林静, 郑惠冰, 黄建邕, 等.溴隐亭阴道给药治疗高泌乳素血症的效果观察[J]. *广西医学*, 2016, 38(4):552-553.
- [7] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta分析系列之三:随机对照试验的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(3):183-185.
- [8] HIGGINS JP, THOMPSON SG, DEEKS JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414):557-560.
- [9] 陈红九.溴隐亭不同用药途径治疗高泌乳素血症的临床观察[J]. *中国基层医药*, 2003, 10(1):65-66.
- [10] 朱春燕.溴隐亭不同给药途径治疗女性高泌乳素血症临床分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2015, 17(3):54-56.
- [11] 高海杰, 杨宏毅, 李颂军, 等.溴隐亭不同给药途径治疗女性高泌乳素血症的临床研究[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(26):143-144.
- [12] 胡兴.溴隐亭阴道塞用治疗高催乳素血症研究[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2000(3):483-484.
- [13] 焦岩, 李秀云, 刘云.高泌乳素血症78例临床观察[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(13):57-58.
- [14] 李文霞.溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(33):441-442.
- [15] 李咏梅, 牛敬究.溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床疗效[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(46):82-87.
- [16] 李雨.溴隐亭阴道给药在高泌乳素血症中的应用探讨[J]. *中国临床实用医学*, 2015(2):54-55.
- [17] 石磊, 刘威.妇科高泌乳素血症采用阴道溴隐亭治疗的疗效观察[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2015, 2(11):127-128.
- [18] 孙燕红.不同途径使用溴隐亭治疗高泌乳素血症36例临床观察[J]. *皖南医学院学报*, 2009, 28(5):369-371.
- [19] 王秀珍, 刘淑珍, 刘俊燕, 等.阴道放置与口服溴隐亭治疗高泌乳素血症比较[J]. *生殖医学杂志*, 2004, 13(5):292-293.
- [20] 张放.溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(5):157-158.
- [21] 赵海波, 任红, 武雁, 等.溴隐亭局部应用治疗高催乳素血症的效果[C]//西安:陕西省医学会妇产科新进展学术研讨会.2010.
- [22] 朱修香.溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床疗

沙利度胺治疗强直性脊柱炎疗效的Meta分析^Δ

邢伟鹏*,李无阴#,侯宏理,田涛涛[河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)风湿科,河南 洛阳 471000]

中图分类号 R593.23 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0116-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.29

摘要 目的:系统评价沙利度胺治疗强直性脊柱炎的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、万方数据库、Medline、PubMed、Elsevier 数据库和 The Cochrane Library,并查阅纳入文献的参考文献,收集单用沙利度胺或者沙利度胺联合其他常规药物(试验组)对比常规治疗或者其他药物(对照组)治疗强直性脊柱炎疗效的随机对照试验(RCT),提取资料并根据改良Jadad评分量表评价纳入研究质量后,采用 Rev Man 5.1 统计软件对有效率、强直性脊柱炎活动指数(BASDAI 评分)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)水平、胸廓活动度、枕臂距、Schober 试验结果、晨僵时间及外周关节肿痛数进行 Meta 分析。结果:最终纳入 10 项 RCT,共 636 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者有效率[OR=2.50,95%CI(1.36,4.62), $P=0.003$]、胸廓活动度[MD=0.22,95%CI(0.01,0.42), $P=0.04$]、枕臂距[MD=-0.82,95%CI(-1.32,-0.32), $P=0.001$]、Schober 试验结果[MD=0.64,95%CI(0.28,0.99), $P=0.0004$]、晨僵时间[MD=-2.33,95%CI(-3.92,-0.73), $P=0.004$]均显著优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者 BASDAI 评分[MD=-4.40,95%CI(-8.96,0.16), $P=0.06$]、ESR[MD=-3.51,95%CI(-7.76,0.74), $P=0.11$]、CRP 水平[MD=-1.60,95%CI(-3.22,0.03), $P=0.05$]、外周关节肿痛数[MD=-0.06,95%CI(-0.29,0.17), $P=0.60$]比较,差异均无统计学意义。结论:沙利度胺对患者中轴关节症状的改善有更明显的效果;而在外周关节功能的改善及炎性指标的控制方面,沙利度胺与常规用药的疗效相当。

关键词 强直性脊柱炎;沙利度胺;疗效;Meta 分析

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy of Thalidomide in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

XING Weipeng, LI Wuyin, HOU Hongli, TIAN Taotao[Dept. of Rheumatology, Luoyang Orthopaedics Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedics Hospital), Henan Luoyang 471000, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate therapeutic efficacy of thalidomide in the treatment of ankylosing spondylitis, and to provide evidence-based reference for clinic. **METHODS:** Retrieved from Chinese Journal Full-text Database, China Science and Technology Journal Database, China Biology Medicine disc, Wanfang database, Medline, PubMed, Elsevier database and Cochrane library, the references of the included literatures were also reviewed, randomized controlled trials (RCTs) about thalidomide alone or combined with other routine drug (trial group) versus routine treatment or other drug (control group) in the treatment of ankylosing spondylitis were collected. After data extraction, quality evaluation of included studies by modified Jadad scale, Meta-analysis of response rate, bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) score, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reaction protein (CRP) level, thoracic mobility, pillow wall distance, Schober trial result, morning stiffness time and the number of peripheral joints with swelling and pain were conducted by using Rev Man 5.1 statistical software. **RESULTS:** A total of 10 RCTs were included, involving 636 patients. Results of Meta-analysis showed that response rate [OR=2.50,95%CI(1.36,4.62), $P=0.003$], thoracic mobility [MD=0.22,95%CI(0.01,0.42), $P=0.04$], occipital wall distance [MD=-0.82,95%CI(-1.32,-0.32), $P=0.001$], Schober trial result [MD=0.64,95%CI(0.28,0.99), $P=0.0004$] and morning stiffness time [MD=-2.33,95%CI(-3.92,-0.73), $P=0.004$] of trial group were significantly better than those control group, with statistical signifi-

效分析[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(93):80-81.

^Δ 基金项目:河南省国家临床重点专科建设项目(No. SS1604006);2015 河南省中医药科学研究专项课题(No.2015-ZY01001)

* 住院医师,硕士。研究方向:骨科相关疾病的诊疗。E-mail: 534266454@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:骨科相关疾病的诊疗。E-mail: liwuyin9868@126.com

[23] 王雯,姚伟峰.不同剂量溴隐亭对催乳素瘤临床疗效、血清催乳素水平及肿瘤体积的影响[J].中国药房,2017,28(26):3681-3684.

[24] CONNER P, FRIED G. Hyperprolactinemia; etiology, diagnosis and treatment alternatives[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998, 77(3):249-62.

(收稿日期:2017-05-23 修回日期:2017-10-30)

(编辑:刘柳)