

引用:赵婷玉,谢萍,姜文晶.中医药改善卵巢去势后低雌激素状态的系统评价及GRADE证据质量评价[J].中医导报,2025,31(10):138-146,184.

# 中医药改善卵巢去势后低雌激素状态的 系统评价及GRADE证据质量评价\*

赵婷玉<sup>1,2</sup>, 谢萍<sup>2</sup>, 姜文晶<sup>1,2</sup>

(1.成都中医药大学,四川 成都 610072;

2.成都中医药大学附属医院,四川 成都 610072)

[摘要] 目的:系统评价中医药改善卵巢去势后低雌激素状态的有效性及安全性。方法:检索万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、中国知网(CNKI)、维普中文期刊服务平台(CSTJ)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Embase数据库中有关中医药改善卵巢去势后低雌激素状态的随机对照试验(RCT),检索时限为建库至2024年5月14日。利用RevMan 5.4.1软件进行数据分析,根据Cochrane偏倚风险评估工具进行偏倚风险评估,根据GRADE系统进行证据质量评估分级。结果:共纳入28项RCTs,涉及2 292例患者。Meta分析显示,与对照组比较,试验组可提高临床疗效[RR=1.35, 95%CI(1.14, 1.59), P=0.04],降低Kupperman评分[MD=-4.22, 95%CI(-6.60, -1.85), P=0.000 5],改善中医证候积分[SMD=-8.32, 95%CI(-12.05, -4.58), P<0.000 01],提高骨密度[SMD=0.26, 95%CI(0.10, 0.42), P=0.002],降低不良反应发生率[RR=0.48, 95%CI(0.32, 0.72), P=0.000 4],并且不增加子宫内膜厚度[MD=0.45, 95%CI(-0.36, 1.27), P=0.27];两组雌二醇(E<sub>2</sub>)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、骨钙素比较,差异无统计学意义(P>0.05)。结论:中医药对干预卵巢去势后低雌激素状态具有一定的临床有效性及安全性。但纳入研究的异质性较大,结局指标的差异性较大,仍需开展更多高质量、大规模的RCTs进一步证明中医药的有效性,为临床提供可靠的循证医学依据。

[关键词] 卵巢去势;低雌激素状态;中医药;随机对照试验;系统评价;Meta分析

[中图分类号] R271.11+6 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)10-0138-09

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.10.024

## Systematic Review and GRADE Evidence Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine for Improving Low Estrogen Status After Ovarian Ablation

ZHAO Tingyu<sup>1,2</sup>, XIE Ping<sup>2</sup>, JIANG Wenjing<sup>1,2</sup>

(1.Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610072, China;

2.Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610072, China)

[Abstract] Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of TCM in improving low estrogen status following ovarian ablation. Methods: RCTs on TCM for low estrogen status after ovarian ablation were retrieved from Wanfang Data, CNKI, CSTJ, SinoMed, Cochrane Library, PubMed, Web of Science, and Embase databases from inception to May 14, 2024. Data analysis was performed using RevMan 5.4.1. The Cochrane risk-of-bias tool was used for methodological quality assessment, and the GRADE system was used for evidence quality grading. Results: Twenty-eight RCTs involving 2 292 patients were included. Meta-analysis showed that, compared to the control group, the TCM group demonstrated superior outcomes in improving clinical efficacy [RR=1.35, 95%CI(1.14, 1.59), P=0.04], reducing Kupperman scores [MD=-4.22, 95%CI(-6.60, -1.85), P=0.000 5],

\*基金项目:国家自然科学基金项目(82374512);四川省干部保健科研课题(川干研2023-507)

通信作者:谢萍,女,主任医师,教授,研究方向为中医药防治女性肿瘤的临床研究

improving TCM syndrome scores [ $SMD=-8.32$ ,  $95\%CI(-12.05, -4.58)$ ,  $P<0.000\ 01$ ], increasing bone mineral density [ $SMD=0.26$ ,  $95\%CI(0.10, 0.42)$ ,  $P=0.002$ ], and reducing the incidence of adverse reactions [ $RR=0.48$ ,  $95\%CI(0.32, 0.72)$ ,  $P=0.000\ 4$ ], without increasing endometrial thickness [ $MD=0.45$ ,  $95\%CI(-0.36, 1.27)$ ,  $P=0.27$ ]. No statistically significant differences were found between groups for  $E_2$ , FSH, LH, and osteocalcin levels. Conclusion: TCM shows certain clinical efficacy and safety in improving low estrogen status after ovarian ablation. However, due to significant heterogeneity among included studies and variations in outcome measures, more high-quality, large-scale RCTs are needed to further verify its efficacy and safety, providing more reliable evidence-based support for clinical practice.

[Keywords] ovarian ablation; low estrogen status; traditional Chinese medicine; randomized controlled trial; systematic review; Meta-analysis

卵巢去势又称卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS),是抑制或破坏卵巢功能来降低体内雌激素水平的手段<sup>[1]</sup>,主要用于治疗雌激素依赖性疾病,如妇科恶性肿瘤、子宫内膜异位症、乳腺癌等。OFS可分为三类:手术切除、放射治疗以及药物干预,其中以促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)为代表的药物去势在临床应用中较为普遍<sup>[1]</sup>。经卵巢去势后,患者体内血清雌激素水平显著下降,表现出一系列围绝经期症状,如潮热、盗汗、阴道干涩、失眠、情绪波动及骨量减少等,严重影响患者身心健康及生活质量<sup>[2-3]</sup>。临床上常采用激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)或反向添加疗法(add-back therapy),通过补充外源性激素以调节体内雌激素水平,但同时可能会增加疾病进展或复发的风险,并可能引发其他不良反应<sup>[2-4]</sup>。因此,探索安全有效的非激素替代方案以改善OFS导致的低雌激素状态,已成为当前妇科临床研究的重要方向。

中医学认为, OFS后出现的低雌激素状态可归属于中医“绝经前后诸证”范畴<sup>[5]</sup>。中医药治疗可有效改善临床症状,调节患者的内分泌水平,且安全性较高<sup>[6]</sup>,尽管目前相关研究数量日益增多,但仍缺乏对临床疗效及安全性的系统评估。鉴于此,本研究拟系统评估中医药干预OFS后低雌激素状态的临床有效性和安全性,旨在为临床提供高质量的循证医学依据。研究将严格遵循PRISMA声明规范,全面收集和分析现有临床证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),限中、英文文献。

1.1.2 研究对象 经卵巢手术、放疗或药物去势后出现低雌激素状态的女性患者,不限国籍、种族、地域、发病时间等。

1.1.3 干预措施 试验组采用内服中药(包括汤剂、丸剂、胶囊、中成药制剂等,不受剂型限制)或联合对症治疗;对照组采用空白、安慰剂、激素补充治疗、非激素治疗。

1.1.4 结局指标 (1)临床有效率;(2)Kupperman评分;(3)血清雌二醇( $E_2$ )水平;(4)卵泡刺激素(FSH)水平;(5)黄体生成素(LH)水平;(6)骨密度;(7)骨钙素(BGP)水平;(8)子宫内膜厚度;(9)中医证候积分;(10)不良反应。

1.2 排除标准 (1)非RCT研究;(2)综述、动物实验性研究、

基础药理学研究;(3)数据重复的文献;(4)无法获取结局指标数据的文献;(5)系统评价、数据挖掘;(6)外治法研究。

1.3 检索策略 检索万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、中国知网(CNKI)、维普中文期刊服务平台(CSTJ)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Embase共8个数据库,收集有关中医药改善OFS后低雌激素状态的RCTs,检索时限为建库至2024年5月14日。检索词为主题词结合自由词。中文检索词:中医药、中医、中药、卵巢去势、低雌激素、围绝经期症状、更年期症状及随机等;英文检索词:Chinese medicine、ovariectomy、perimenopause syndrome、climacteric symptom及random等。

1.4 文献筛选与数据提取 由2名研究人员独立开展工作,依次阅读文献标题、摘要及全文,确定符合要求的文献,若出现意见不一致的情况,则引入第3位研究人员参与讨论,最终达成共识。采用Excel提取数据表,收集以下信息:(1)研究对象基本特征(标题、第一作者、发表年份、病例数、年龄、病程等);(2)干预措施与疗程;(3)偏倚风险评价要素;(4)结局指标及测量结果。

二分类变量如不良反应发生率,提取试验组与对照组总例数及事件发生例数;连续性变量如Kupperman评分、女性激素等,提取结果的均数、标准差和总例数。数据提取过程中,如果一个研究中试验组或对照组的干预措施包含两个及以上亚组,参照《Cochrane干预措施系统评价手册》(2014版)<sup>[7]</sup>将各亚组信息进行合并。若数据为二分类变量,将各亚组的样本量和事件发生的病例数相加合并。若数据为连续性变量,则根据表1公式合并均数和标准差,将文献的2个干预组合并成1个干预组。如果有2个以上组合并,依次应用上述计算公式进行合并。

表1 亚组合并公式

	组1	组2	合并组
样本量	$N_1$	$N_2$	$N_1+N_2$
均数	$M_1$	$M_2$	$\frac{N_1M_1+N_2M_2}{N_1+N_2}$
标准差	$SD_1$	$SD_2$	$\sqrt{\frac{(N_1-1)SD_1^2+(N_2-1)SD_2^2+\frac{N_1N_2}{N_1+N_2}(M_1^2+M_2^2-2M_1M_2)}{N_1+N_2-1}}$

1.5 文献质量评价与证据质量评价 文献质量评价采用

Cochrane评价手册(2014版)<sup>[7]</sup>推荐的“偏倚风险评估工具”进行偏倚风险评估,最终将文献质量分为“高风险、不确定和低风险”三类。证据质量评价根据GRADE分级系统对结局指标进行证据质量评价,分为“高、中、低和极低”4个等级。评价过程由2名研究人员独立开展,若出现意见不一致的情况,则引入第3位研究者参与讨论,最终达成共识。

**1.6 统计学方法** 使用RevMan 5.4.1软件进行统计分析。若异质性检验中 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ ,表明研究间同质性较好,采用固定效应模型;若 $P\leq 0.1$ 且 $I^2\geq 50\%$ ,则表明异质性较大,采用随机效应模型。计数资料以相对危险度(RR)作为效应量,计量资料以均数差(MD)或标准化均数差(SMD)及95%置信区间(CI)作为效应量。通过敏感性分析探讨异质性的潜在来源,若无法确定原因,则进行描述性分析。若结局指标所纳入的文献 $\geq 10$ 篇,用漏斗图分析是否存在发表偏倚,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 初步检出相关文献899篇,经剔除、初筛、复筛后最终纳入文献28篇,均为中文文献,文献筛选流程见图1。

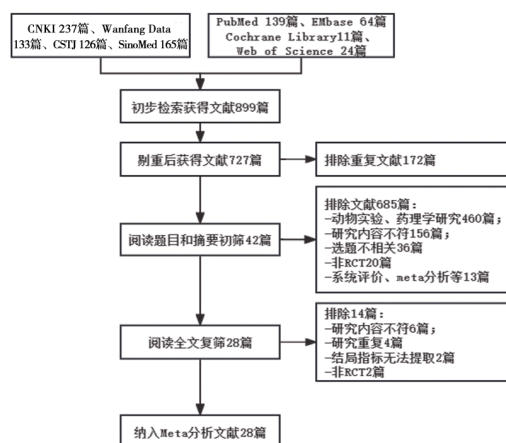


图1 文献筛选流程图

**2.2 纳入文献的基本特征** 本研究纳入28篇<sup>[8-35]</sup>RCTs,其中7篇<sup>[13,16-17,21-22,26,28]</sup>为多臂研究,余21篇为双臂研究,进入分析的样本量有2 292例,其中试验组1 031例、对照组1 261例。试验组干预措施涉及12种中药汤剂,包括:补肾活血方<sup>[8]</sup>、补肾祛瘀方<sup>[9]</sup>、二仙汤<sup>[10-11]</sup>、更年安加减<sup>[12]</sup>、滋肾宁心汤<sup>[21]</sup>、清心消癥汤加减<sup>[24]</sup>、益肾宁坤方<sup>[28]</sup>、育阴潜阳方加减<sup>[29]</sup>、知柏地黄汤加减<sup>[30]</sup>、滋肾清心汤<sup>[31]</sup>、滋肾疏肝活血汤<sup>[32]</sup>及益肾调经方<sup>[33]</sup>;4种中成药,包括:坤泰胶囊<sup>[13-23]</sup>(贵阳新天药业股份有限公司)、仙灵骨葆胶囊<sup>[25-26]</sup>(贵州同济堂制药股份有限公司)、仙子益真胶囊<sup>[27]</sup>(广东省中医院院内制剂)及左归丸<sup>[34-35]</sup>(河南省宛西制药股份有限公司)。13个研究<sup>[8-9,11,21,24,28-35]</sup>描述中医证型,包括:肾阴虚证<sup>[11,24,29,34-35]</sup>、肝肾阴虚<sup>[28]</sup>、肾虚血瘀证<sup>[8-9,33]</sup>、肝郁肾虚证<sup>[21,32]</sup>、阴虚火旺证<sup>[30]</sup>及心肾两虚证<sup>[31]</sup>。纳入文献的基本特征见表2。

**2.3 文献质量评价** 纳入的28篇RCTs中,17篇<sup>[8,11-13,16,19,21-23,25,27-29,31-34]</sup>采用随机数字表法,评为低风险偏倚;2篇<sup>[15,26]</sup>按就诊顺序分组,评为高风险偏倚;其余9篇<sup>[8,10,14,17,18,20,24,30,35]</sup>未提及具体随机

的方法,评为偏倚风险不确定。19篇<sup>[9,11-13,15-16,19,21-23,25-29,31-34]</sup>采用随机数字表或入组顺序可能会预知分配情况,故评为高风险;9篇<sup>[8,10,14,17-18,20,24,30,35]</sup>未提及分配隐藏方案,风险不明。对受试者和研究人员的盲法方面,仅1篇<sup>[18]</sup>提及双盲,评为低风险;其余27篇未报道盲法,评为不确定。所有研究均未提及研究结果的盲法,评为不确定。所有文献的观察指标与研究设计一致,且结局指标数据完整或提供了剔除脱落数据,评为低风险;所有研究未提及及其他偏倚,评为不确定。纳入研究的偏倚风险评价见图2。

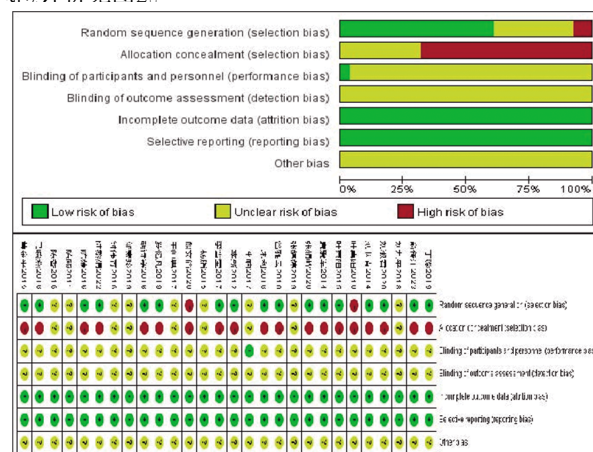


图2 纳入文献风险偏倚评价

## 2.4 Meta分析结果

**2.4.1 临床有效率** 3项研究<sup>[11,15,20]</sup>报告临床有效率,研究间异质性较高( $P=0.10$ ,  $I^2=57\%$ ),故采用随机效应模型。Meta分析结果显示,试验组的临床疗效优于对照组,差异有统计学意义 $[RR=1.22, 95\%CI(1.01, 1.49), P=0.04]$ 。进行敏感性分析剔除1篇<sup>[11]</sup>研究后,组间异质性下降( $P=0.95$ ,  $I^2=0\%$ ),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,试验组的临床疗效优于对照组,差异有统计学意义 $[RR=1.35, 95\%CI(1.14, 1.59), P=0.000 4]$ 。(见图3)

**2.4.2 Kupperman评分** 22项研究<sup>[8,11-16,18-27,29-33]</sup>报告Kupperman评分,研究间异质性明显( $P<0.000 01$ ,  $I^2=99\%$ ),敏感性分析未找到影响异质性的研究,故采用随机效应模型。Meta分析结果显示,试验组Kupperman评分低于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-4.22, 95\%CI(-6.60, -1.85), P=0.000 5]$ 。(见图4)

## 2.4.3 性激素

**2.4.3.1 血清 $E_2$ 水平** 23项研究<sup>[8,10,11,13-17,19-20,22-31,33-35]</sup>报告 $E_2$ 水平,研究间异质性明显( $P<0.000 01$ ,  $I^2=96\%$ ),敏感性分析未找到影响异质性的研究,故采用随机效应模型。Meta分析结果显示,两组 $E_2$ 水平比较,差异无统计学意义 $[SMD=0.43, 95\%CI(-0.12, 0.97), P=0.12]$ 。(见图5)

**2.4.3.2 FSH水平** 14项研究<sup>[10-11,13-16,19-20,22-23,28-31]</sup>报告FSH水平,研究间异质性明显( $P<0.000 01$ ,  $I^2=100\%$ ),敏感性分析未找到影响异质性的研究,故采用随机效应模型。Meta分析结果显示,两组FSH水平比较,差异无统计学意义 $[MD=0.10, 95\%CI(-0.93, 1.12), P=0.85]$ 。(见图6)

**2.4.3.3 LH水平** 5项研究<sup>[16,20,29-31]</sup>报告LH水平,研究间异质性明显( $P<0.000 01$ ,  $I^2=97\%$ ),敏感性分析未找到影响异质性

表2 纳入文献的基本特征

纳入文献	n		年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		干预措施		疗程/月	结局指标
	T	C	T	C	T	C		
陈颐2011 <sup>[8]</sup>	34	32	29.10 ± 4.00	31.20 ± 4.10	补肾活血方	空白	3	②③
罗忆凡2019 <sup>[9]</sup>	60	60	30.73 ± 4.93	30.90 ± 4.75	补肾祛瘀方	空白	3	⑥⑩
鄢素珍2019 <sup>[10]</sup>	60	60	28.80 ± 2.40	36.20 ± 3.70	二仙汤	空白	3	
黄金平2015 <sup>[11]</sup>	22(剔除4例)	22(剔除2例)	29.39 ± 4.78	31.45 ± 5.15	二仙汤加味	戊酸雌二醇片+地屈孕酮片	1	①②③④⑨⑩
李新2012 <sup>[12]</sup>	18(剔除3例)	35(剔除5例)	45.80 ± 5.56	42.13 ± 6.13	更年期加减	莉芙敏	3	②⑩
李雪莹2017 <sup>[13]</sup>	45(剔除3例)	Ca:45(剔除4例) Cb:45(剔除2例)	28.17 ± 3.84	Ca:29.93 ± 4.70 Cb:28.83 ± 3.90	坤泰胶囊	Ca:替勃龙 Cb:雌二醇屈螺酮片	2	②③④⑧⑩
张婷婷2019 <sup>[14]</sup>	40	40	/	/	坤泰胶囊	替勃龙	5	②③④⑩
殷文俏2020 <sup>[15]</sup>	50	50	27.80 ± 6.70	28.50 ± 6.50	坤泰胶囊	替勃龙	3	①②③④⑥⑩
张娟峰2020 <sup>[16]</sup>	45	Ca:45 Cb:45 Cc:45	34.19 ± 3.52	Ca:34.63 ± 3.48 Cb:34.72 ± 3.39 Cc:34.53 ± 3.75	坤泰胶囊	Ca:替勃龙 Cb:雌二醇屈螺酮片 Cc:空白	3	②③④⑤⑩
刘九平2018 <sup>[17]</sup>	20	Ca:20 Cb:20	32.67 ± 2.15	Ca:33.17 ± 2.27 Cb:33.73 ± 2.44	坤泰胶囊	Ca:替勃龙 Cb:空白	6	③⑩
李响2017 <sup>[18]</sup>	47	46	28.83 ± 5.14	28.85 ± 4.55	坤泰胶囊	安慰剂	3	②⑩
刘长青2014 <sup>[19]</sup>	50(剔除3例)	50(剔除2例)	35.00 ± 6.00	34.00 ± 3.00	坤泰胶囊	空白	3	②③④⑥⑦
钟伟青2016 <sup>[20]</sup>	20	20	34.56 ± 5.10	35.69 ± 4.78	坤泰胶囊	空白	3	①②③④⑤
朱利2016 <sup>[21]</sup>	Ta:30 Tb:30	30	Ta:34.00 ± 3.00 Tb:35.00 ± 5.00	37.00 ± 7.00	Ta:坤泰胶囊 Tb:滋肾宁心汤	空白	5	②⑨
俞传江2023 <sup>[22]</sup>	28	Ca:28 Cb:27	34.35 ± 3.12	Ca:34.22 ± 4.74 Cb:33.85 ± 5.21	坤泰胶囊	Ca:戊酸雌二醇片 Cb:空白	3	②③④
丁淼2019 <sup>[23]</sup>	46	53	34.54 ± 6.88	32.63 ± 5.88	坤泰胶囊+钙尔奇D-600 和阿法迪三	替勃龙+钙尔奇D-600和阿 法迪三	3	②③④⑥⑩
陈香2016 <sup>[24]</sup>	20	20	29.95 ± 4.48	30.10 ± 4.29	清心消瘀汤加减	替勃龙	6	②③⑩
叶喜阳2015 <sup>[25]</sup>	48	50	64.84 ± 4.36	63.22 ± 5.21	仙灵骨葆胶囊	维生素E	4	②③⑧⑩
叶喜阳2010 <sup>[26]</sup>	40	Ca:40 Cb:40	/	/	仙灵骨葆胶囊	Ca:妊马雌酮+甲羟孕酮 Cb:维生素E	3	②③⑥⑧⑩
胡诗寒2016 <sup>[27]</sup>	23(剔除2例)	24(剔除1例)	30.24 ± 1.41	31.70 ± 1.21	仙子益真胶囊	空白	3	②③⑨⑩
夏爱军2014 <sup>[28]</sup>	30	Ca:30 Cb:30	31.70 ± 4.10	Ca:31.50 ± 3.80 Cb:30.90 ± 3.80	益肾宁坤方	Ca:替勃龙 Cb:空白	3	③④
陈婕2016 <sup>[29]</sup>	42	42	28.62 ± 3.67		育阴潜阳方加减	替勃龙	2	②③④⑤⑥⑩
杨脂2015 <sup>[30]</sup>	30	30	29.03 ± 4.24	28.30 ± 3.99	知柏地黄汤加减	空白	3	②③④⑤⑧
陆黎娟2022 <sup>[31]</sup>	28	28	34.14 ± 4.14	36.29 ± 4.11	滋肾清心汤	空白	3	②③④⑤⑨⑩
马晓燕2016 <sup>[32]</sup>	34(剔除4例)	33(剔除3例)	36.27 ± 6.13	35.91 ± 6.23	滋肾疏肝活血汤	空白	3	②⑨
刘淑君2020 <sup>[33]</sup>	30	30	32.00 ± 7.00	34.00 ± 6.00	自拟益肾调经方	替勃龙	2	②③⑨
曾雅云2018 <sup>[34]</sup>	50(剔除2例)	50(剔除2例)	32.82 ± 4.99	33.18 ± 5.05	左归丸	戊酸雌二醇片+地屈孕酮片	2	③⑥⑦⑨⑩
王帅男2017 <sup>[35]</sup>	32	17	30.60 ± 5.70	31.20 ± 6.50	左归丸	空白	3	③⑥⑨⑩

注:T为试验组、C为对照组,Ta、Tb代表试验组各亚组,Ca、Cb、Cc代表对照组各亚组;“/”表示无相关报告。观察指标:①临床有效率;②Kupperman评分;③E<sub>2</sub>水平;④FSH水平;⑤LH水平;⑥骨密度;⑦BGP水平;⑧子宫内膜厚度;⑨中医证候积分;⑩不良反应。

的研究,故采用随机效应模型。Meta分析结果显示,两组LH水平比较,差异无统计学意义[MD=0.16,95%CI(-0.47, 0.79), P=0.62]。(见图7)

2.4.4 骨密度 8项研究<sup>[9,15,19,23,26,29,34-35]</sup>报告骨密度,其中7项<sup>[15,19,23,26,29,34-35]</sup>均测量腰椎骨密度,1项<sup>[19]</sup>测量桡骨骨密度。异

质性检验显示研究间异质性较高(P=0.000 2, I<sup>2</sup>=75%),采用随机效应模型。Meta分析结果显示,试验组骨密度值高于对照组,差异有统计学意义[SMD=0.40,95%CI(0.10,0.70), P=0.008]。进行敏感性分析剔除1篇<sup>[9]</sup>研究后,组间异质性下降(P=0.11, I<sup>2</sup>=42%),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,试

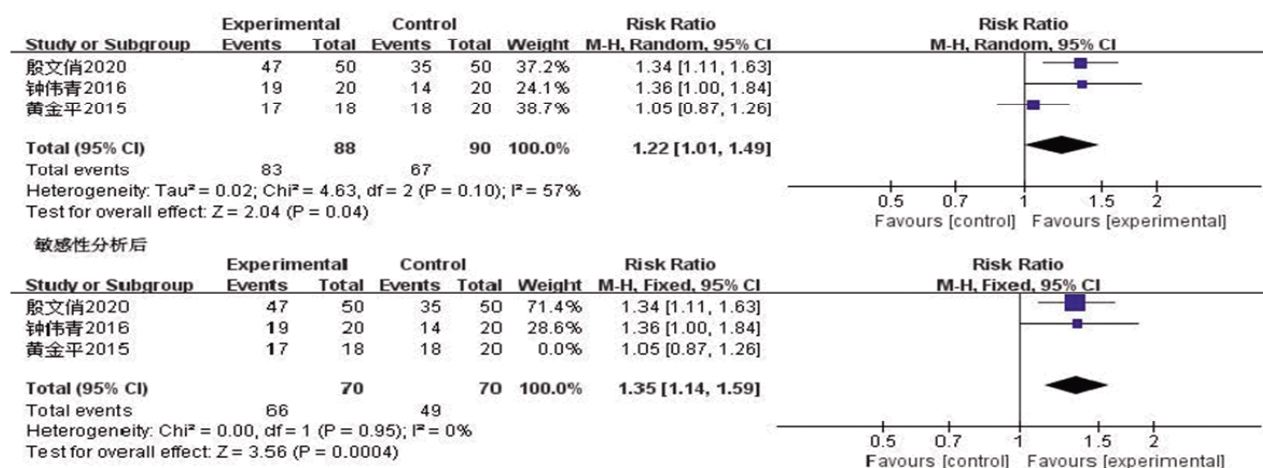


图3 临床有效率比较的森林图

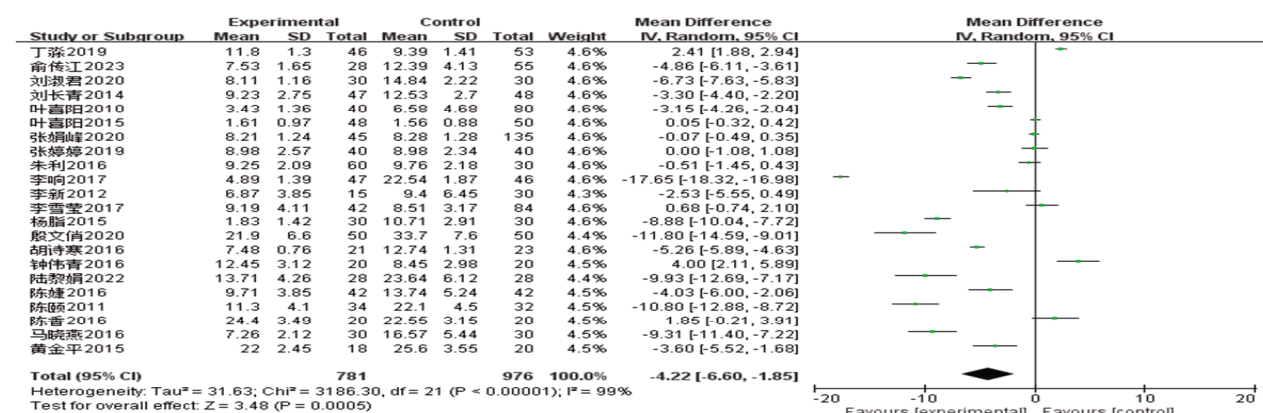


图4 Kupperman 评分比较的森林图

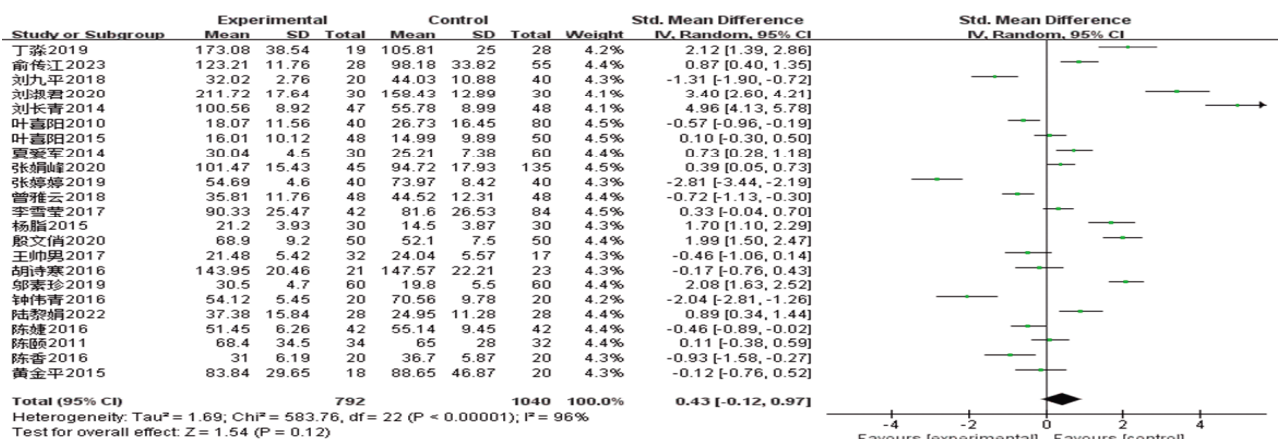


图5 E<sub>2</sub> 水平比较的森林图

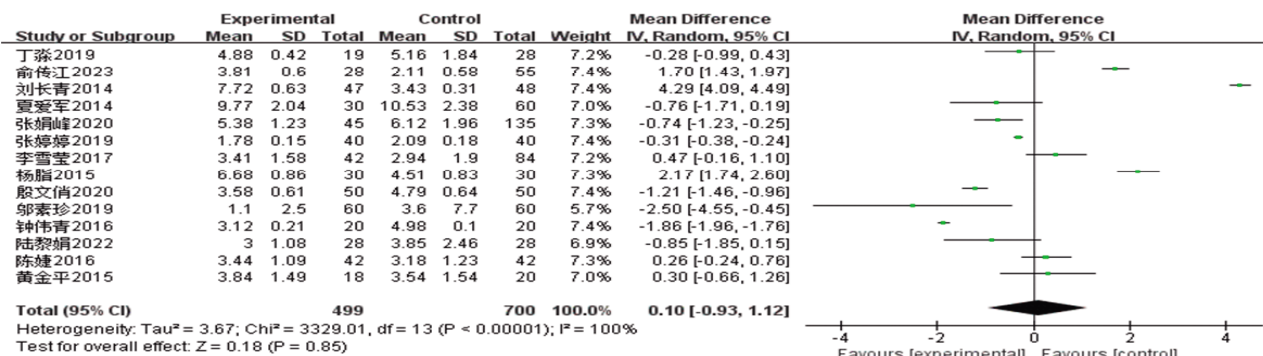


图6 FSH 水平比较的森林图



验组骨密度值高于对照组,差异有统计学意义[SMD=0.26,95% CI(0.10,0.42), $P=0.002$ ]。(见图8)

2.4.5 骨钙素(BGP)水平 2项研究<sup>[19,34]</sup>报告骨钙素,研究间异质性较高( $P<0.000\ 01$ , $I^2=97\%$ ),因纳入研究文献较少,故不进行敏感性分析,采用随机效应模型,Meta分析结果显示两组骨钙素比较,差异无统计学意义[MD=1.23,95% CI(-5.93, 8.39), $P=0.74$ ]。(见图9)

2.4.6 子宫内膜厚度 4项研究<sup>[13,25-26,30]</sup>报告子宫内膜厚度,研究间异质性较高( $P<0.000\ 01$ , $I^2=97\%$ ),敏感性分析未找到影响异质性的研究,故采用随机效应模型。Meta分析结果显示,两组子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义[MD=0.45,95% CI(-0.36,1.27), $P=0.27$ ]。(见图10)

2.4.7 中医证候积分 8项研究<sup>[11,21,27,31-35]</sup>报告中医证候积分,其中3项<sup>[21,31,35]</sup>参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[36]</sup>评分,1项<sup>[34]</sup>参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[36]</sup>及《中医内科学》<sup>[37]</sup>评分,3项<sup>[11,27,32]</sup>参照《绝经综合征评定量表》(根据“十五”国家支撑计划课题)评分,1项<sup>[33]</sup>未明确指出参照标准。

异质性检验显示研究间异质性明显( $P<0.000\ 01$ , $I^2=99\%$ ),敏感性分析未找到影响异质性的研究,故采用随机效应模型。Meta分析结果显示,试验组中医证候积分低于对照组,差异有统计学意义[MD=-8.32,95% CI(-12.05,-4.58), $P<0.000\ 1$ ]。(见图11)

2.4.8 不良反应 18项研究<sup>[9,11-18,23-27,29,31,34-35]</sup>报告不良反应,其中5项<sup>[18,24-25,29,31]</sup>试验组与对照组均未发生不良反应,其余13项报告不良反应发生情况(见表3)。研究间异质性较低( $P=0.35$ , $I^2=10\%$ ),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,试验组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.48,95% CI(0.32,0.72), $P=0.000\ 4$ ]。(见图12)

2.5 敏感性与异质性分析 对本研究纳入的文献逐一进行敏感性分析,结果显示研究的方向性未发生改变,表明结果具有较高的稳定性。在纳入的28项研究中,试验组的治疗方法均采用中药,剂型涵盖汤剂和中成药,且均通过口服给药,具体药物种类和剂量各异,疗程长短不一。此外,部分研究在实施过程中存在随机分配原则、隐藏和盲法方面的不确定性,

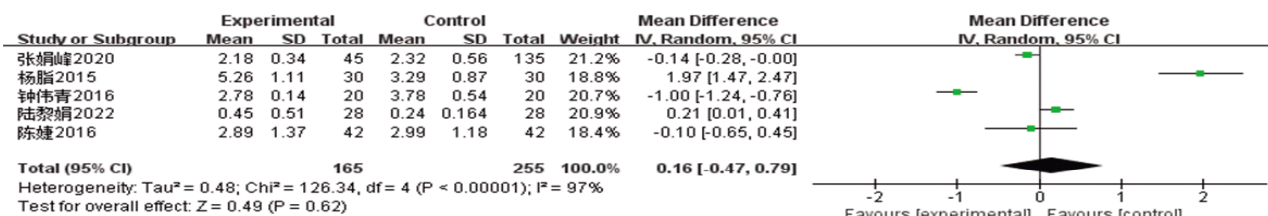


图7 LH水平比较的森林图

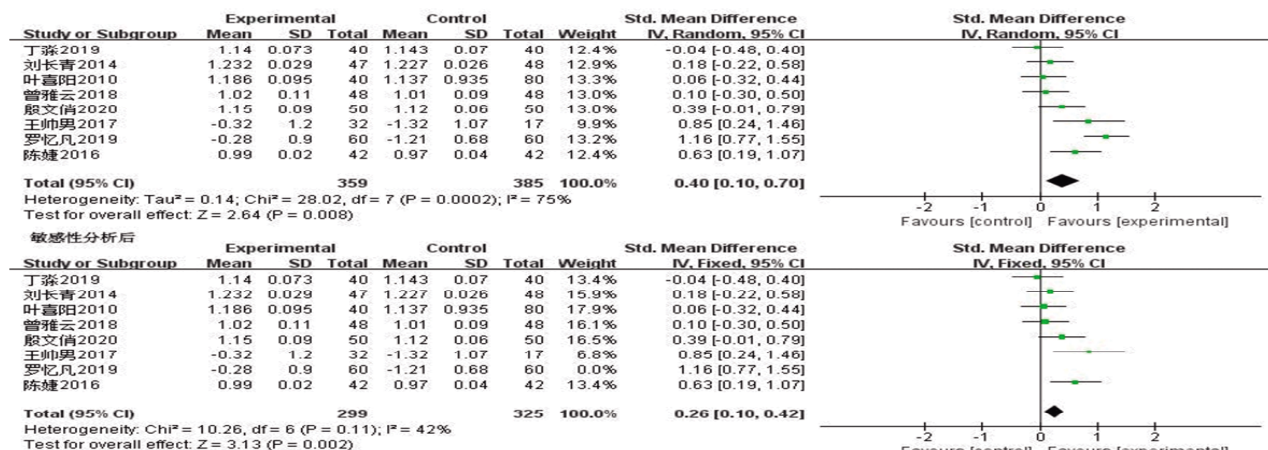


图8 骨密度比较的森林图

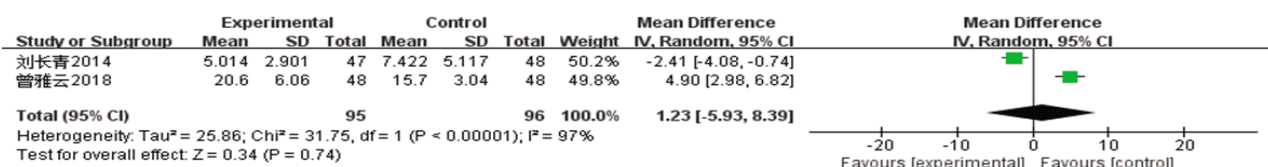


图9 BGP水平比较的森林图

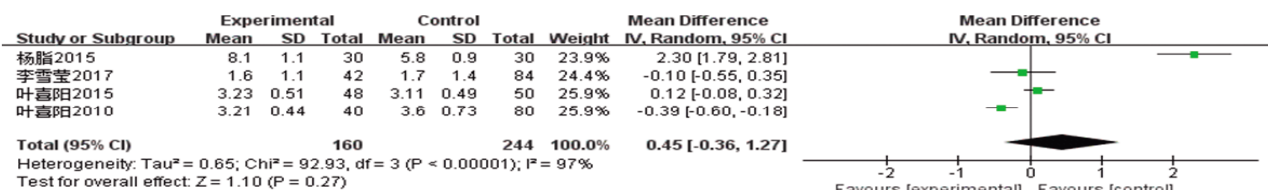


图10 子宫内膜厚度比较的森林图

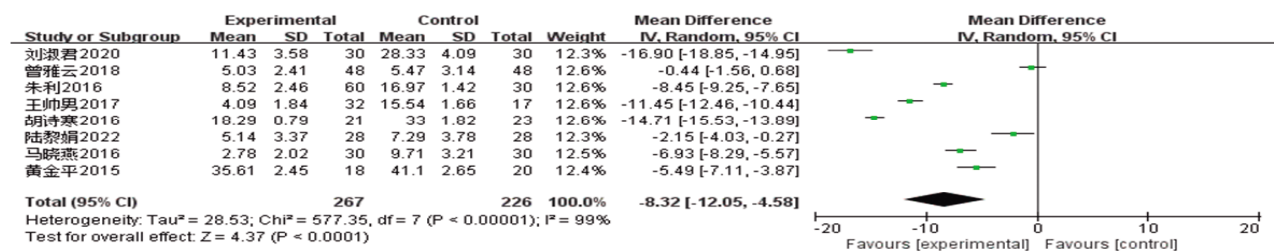


图 11 中医证候积分比较的森林图

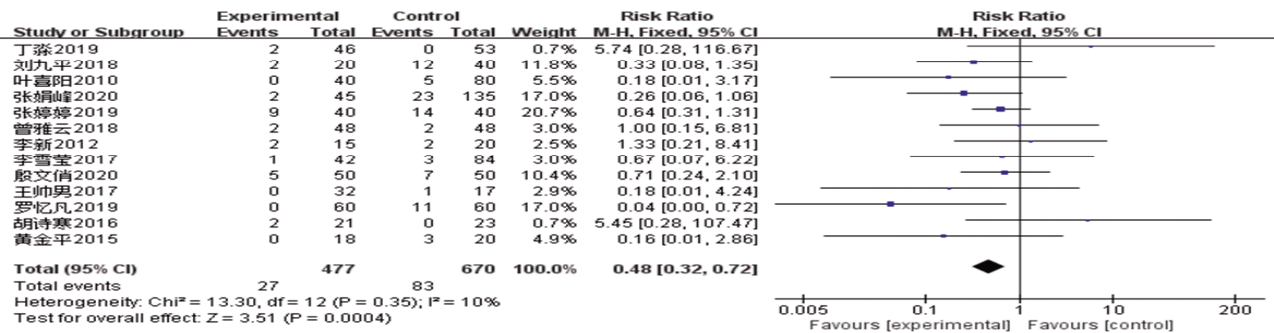


图 12 不良反应发生率比较的森林图

表 3 不良反应发生情况

纳入文献	试验组	对照组
罗忆凡2019 <sup>[9]</sup>	未见不良反应	潮热、汗出、阴道干燥等症状11例
黄金平2015 <sup>[11]</sup>	未见不良反应	阴道不规则出血3例
李新2012 <sup>[12]</sup>	腹泻1例, 口干1例	心悸、汗出1例; 口干、眼肿、手胀等症状1例
李雪莹2017 <sup>[13]</sup>	阴道不规则出血1例	阴道不规则出血3例
张婷婷2019 <sup>[14]</sup>	腹胀4例, 胃痛3例, 阴道不规则出血1例, 乳房胀痛1例	腹胀3例, 胃痛2例, 头痛1例, 阴道不规则出血5例, 乳房胀痛3例
殷文倩2020 <sup>[15]</sup>	乳房胀痛2例, 上腹不适3例	阴道不规则出血1例, 头痛眩晕2例, 恶心2例, 转氨酶升高2例
张娟峰2020 <sup>[16]</sup>	阴道干涩1例, 潮热出汗1例	阴道干涩7例, 潮热出汗8例, 阴道不规则出血8例
刘九平2018 <sup>[17]</sup>	阴道不规则出血1例, 潮热出汗1例	阴道不规则出血5例, 潮热出汗3例, 烦躁4例
丁淼2019 <sup>[23]</sup>	轻微上腹部不适感2例	未见不良反应
叶喜阳2010 <sup>[26]</sup>	未见不良反应	阴道不规则出血5例
胡诗寒2016 <sup>[27]</sup>	流鼻血2例	未见不良反应
曾雅云2018 <sup>[34]</sup>	阴道不规则出血2例	阴道不规则出血2例
王帅男2017 <sup>[35]</sup>	未见不良反应	阴道不规则出血1例

这些因素均为研究异质性的来源。

2.6 发表偏倚分析 对Kupperman评分进行发表偏倚检验, 漏斗图分析显示各研究在漏斗两侧的分布不完全对称, 提示存在发表偏倚的可能性(见图13)。这一现象可能与以下因素有关: 所纳入的文献均为中文, 样本量普遍较小, 大样本、多中心研究较为匮乏, 且研究质量相对较低。

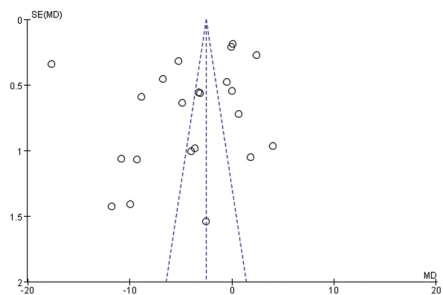


图 13 两组 Kupperman 评分的漏斗图

2.7 GRADE证据质量评价 通过GRADE系统评估各项结局指标的证据等级, 结果显示中医药在改善OFS后低雌激素状态的主要结局指标方面, 证据等级为低级或极低级, 推荐强度为弱推荐, 具体见表4。

### 3 讨 论

患者经卵巢去势(OFS)后会出现一系列雌激素缺乏的临床症状, 对患者的身心健康及生活质量造成显著不良影响<sup>[4,38]</sup>, 其严重程度与体内雌激素下降的程度及速度紧密相关<sup>[6]</sup>。国际妇产科联盟(FIGO)2018年的癌症报告中建议50岁以下丧失卵巢功能的女性需要考虑HRT以保证其生活质量<sup>[39]</sup>, 但长期应用雌激素治疗后, 可能增加肥胖、痴呆、乳腺癌、心血管疾病, 甚至卵巢癌等疾病发生的风险<sup>[40-41]</sup>。因此, 针对这一人群, 亟须寻求一种安全有效的治疗方法。中医学认为本病核心病机在于肾之阴阳失衡, 并累及心、肝、脾等多个脏腑<sup>[42]</sup>。主要证型包括肾阴虚证、肾阳虚证、肾阴阳两虚证、心肾不交

表4 GRADE 证据质量评价

结局指标	RCTs数量	证据质量评价					样本量		效应量	证据等级
		偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其他偏倚	T	C		
临床有效率	3	降一级 <sup>a</sup>	降一级 <sup>b</sup>	不降级	降一级 <sup>c</sup>	降一级 <sup>d</sup>	88	90	RR=1.22, 95%CI(1.01, 1.49)	极低
Kupperman评分	22	降一级 <sup>a</sup>	降一级 <sup>b</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>d</sup>	781	976	MD=-4.22, 95%CI(-6.60, 1.85)	极低
E <sub>2</sub> 水平	23	降一级 <sup>a</sup>	降一级 <sup>b</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>d</sup>	792	1 040	SMD=0.43, 95%CI(-0.12, 0.97)	极低
FSH水平	14	降一级 <sup>a</sup>	降一级 <sup>b</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>d</sup>	499	700	MD=0.10, 95%CI(-0.93, 1.12)	极低
LH水平	5	降一级 <sup>a</sup>	降一级 <sup>b</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>d</sup>	165	255	MD=0.16, 95%CI(-0.47, 0.79)	极低
骨密度	8	降一级 <sup>a</sup>	降一级 <sup>b</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>d</sup>	359	385	SMD=0.40, 95%CI(0.10, 0.70)	极低
BGP水平	2	降一级 <sup>a</sup>	降一级 <sup>b</sup>	不降级	降一级 <sup>c</sup>	降一级 <sup>d</sup>	95	96	MD=1.23, 95%CI(-5.93, 8.39)	极低
子宫内膜厚度	4	降一级 <sup>a</sup>	降一级 <sup>b</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>d</sup>	160	244	MD=0.45, 95%CI(-0.36, 1.27)	极低
中医证候积分	8	降一级 <sup>a</sup>	降一级 <sup>b</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>d</sup>	267	226	MD=-8.32, 95%CI(-12.05, -4.58)	极低
不良反应	18	降一级 <sup>a</sup>	不降级	不降级	不降级	降一级 <sup>d</sup>	477	670	RR=0.48, 95%CI(0.32, 0.72)	低

注:T为试验组、C为对照组;a.分配及盲法不明确;b.异质性大;c.样本量小;d.可能存在发表偏倚。

证、肾虚肝郁证、脾肾阳虚证等<sup>[49]</sup>。本研究选取的中药干预方案涉及补肾活血方、补肾祛瘀方、二仙汤、更年安、滋肾宁心汤、清心消癥汤、益肾宁坤方、育阴潜阳方、知柏地黄汤、滋肾清心汤、滋肾疏肝活血汤、自拟益肾调经方、左归丸、坤泰胶囊、仙灵骨葆胶囊,均以补肾为基本治疗原则,与贾慧雨等<sup>[5]</sup>通过数据挖掘和网络药理学分析的结果一致。此外,本病临床治疗主要遵循“补肾为本,兼顾肝脾”的用药规律,例如熟地黄-山药-山茱萸作为常见配伍组合,可能通过多组分协同、多靶点调节、多通路干预起到保护卵巢功能、调节雌激素水平及神经递质的作用<sup>[5]</sup>。

现有临床指南<sup>[4,38]</sup>推荐坤泰胶囊、香芍颗粒等中成药及黑升麻等植物药,用于缓解潮热、盗汗等症状,并具有显著效果。研究表明,中药中含有植物雌激素(Phytoestrogen, PE)成分,如黄酮类、香豆素类等。PE具有选择性雌激素受体调节作用,可显著改善潮热、情绪障碍等问题,提高睡眠质量,并且对子宫内膜的增殖影响较小,长期使用还可改善心血管功能、调节血脂代谢并提升认知能力,可作为HRT的替代方案<sup>[6]</sup>。赵秀萍等<sup>[44]</sup>通过网络药理学发现坤泰胶囊主要活性成分(如表小檗碱、谷甾醇等)可通过作用于GAPDH、SRC等核心靶点,调控PI3K-Akt、TNF等信号通路,发挥多效性作用,包括抗炎、抗氧化、促进雌激素分泌及调节骨代谢等。陈银梅等<sup>[45]</sup>通过生物信息学结合体外实验证实,坤泰胶囊通过改善线粒体功能发挥抗氧化效应,进而保护卵巢功能。LIU F X等<sup>[46]</sup>在去卵巢大鼠模型中发现,左归丸通过 $\beta$ 2AR介导调控RANKL/OPG通路,双向调节骨形成与骨吸收过程。王珍等<sup>[47]</sup>网状Meta分析显示,仙灵骨葆胶囊在改善绝经后骨质疏松方面具有良好的临床疗效和安全性。彭洁等<sup>[48]</sup>研究发现黑升麻提取物可以有效改善GnRHa造成的潮热出汗、失眠、乏力、阴道干燥;并且影响手术12周及24周后患者Kupperman评分。敖梅红等<sup>[49]</sup>研究表明香芍颗粒与谷维素相比,可明显改善经妇科恶性肿瘤OFS患者的疲倦、头痛、烦躁、抑郁、心悸、皮肤瘙痒等症状。

动物实验表明,和颜坤泰胶囊可显著调节卵巢去势后大鼠的骨代谢平衡,提高骨密度,用于防治骨质疏松<sup>[50]</sup>。王丹<sup>[51]</sup>研究发现OFS后大鼠血清5-HT和BDNF水平降低,坤泰胶囊可

以通过提高血清中5-HT的浓度来改善大鼠抑郁样行为。周世博等<sup>[52]</sup>发现补肾壮筋汤(熟地黄、川牛膝、酒萸肉、醋青皮、白芍、续断、杜仲、当归、茯苓、五加皮)可能通过调控OPG/RANKL/RANK信号通路,调节OFS大鼠骨代谢并发挥抗骨质疏松作用。李晓婷等<sup>[53]</sup>发现经OFS模型的年轻成年大鼠的抑郁行为增加,其血清皮质醇水平增加,脑源性神经营养因子及雌激素受体 $\alpha$ 和 $\beta$ 表达下降;而中药复方可通过调控下丘脑-垂体-肾上腺轴/卵巢轴、脑肠轴、细胞信号通路、神经环路、激素及神经递质水平等多方面调节情感障碍性疾病。

综上,中医药尤其是中药汤剂及中成药在改善OFS后低雌激素状态方面已取得一定的临床疗效及研究成果。本研究通过对28项RCTs进行综合分析,评估了中医药干预OFS后低雌激素状态的有效性及其安全性。研究结果表明,中医药治疗可显著提高临床疗效,有效降低Kupperman评分,改善中医证候积分,增加骨密度,降低不良反应发生率,并且不增加子宫内膜厚度。但本研究仍存在方法学局限:(1)纳入研究数量有限且均为中文文献,可能存在发表偏倚;(2)部分研究未详细报告随机分配方法和分配隐藏方案,盲法实施情况亦不明确;(3)各研究间干预方案存在显著差异(包括剂量、疗程等),中药汤剂的辨证加减用药更增加了临床异质性;(4)GRADE证据评级显示现有证据质量为低级,推荐强度仅为弱推荐。基于此,建议未来开展多中心、大样本、标准化、高质量的临床研究,并采用统一的疗效评价指标,以提供更具有说服力的循证医学证据。同时,建议开展中医药作用机制的深入探索,为临床应用提供更坚实的科学依据。

## 参考文献

- [1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2021年版)[J].中国癌症杂志, 2022, 32(2): 177-190.
- [2] 温宜萍,李艳,潘凌亚.卵巢癌与绝经激素治疗[J].实用妇产科杂志, 2014, 30(12): 888-890.
- [3] 马娴,傅萍,凌博越,等.自然衰老法与卵巢去势法建立围绝经期小鼠模型的比较研究[J].中华中医药学刊, 2017, 35



- (3):551-554.
- [4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组,郁琦.中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版[J].中华妇产科杂志,2023,58(1):4-21.
- [5] 贾慧雨,冯志海,吕娜,等.融合文献挖掘及生信分析探讨围绝经期综合征的用药规律及作用机制[J].中药新药与临床药理,2023,34(7):976-986.
- [6] 赵元,郑红霞,徐颖,等.中药植物雌激素的研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(18):3474-3487.
- [7] 四川大学华西医院中国Cochrane中心,兰州大学循证医学中心.《Cochrane干预措施系统评价手册》中文翻译版[EB/OL].李静,张鸣明,总审校.[2014-12-01].<https://www.doc88.com/p-4991548302514.html>
- [8] 陈颐.补肾活血方改善GnRHa诱发低雌激素状态的疗效观察[D].广州:广州中医药大学,2011.
- [9] 罗忆凡.补肾祛瘀法防治子宫内膜异位症腹腔镜术后应用GnRH-a引起骨质丢失的临床研究[D].福州:福建中医药大学,2019.
- [10] 邬素珍,许焕英.二仙汤治疗促性腺激素释放激素类似物所致围绝经期症状临床研究[J].新中医,2019,51(11):157-160.
- [11] 黄金平.二仙汤治疗内异症术后GnRH-a致绝经相关症状的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2015.
- [12] 李新,李颖,张新,莉芙敏与中药改善卵巢去势症状的平行对照研究[J].中国中医药信息杂志,2012,19(1):18-20.
- [13] 李雪莹,肖丽,黄薇,等.促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症反向添加药物疗效比较研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(6):605-608.
- [14] 张婷婷,王丽,刘学良,等.GnRH-a联合坤泰胶囊与联合替勃龙用于EMT术后临床疗效观察[J].潍坊医学院学报,2019,41(3):235-237.
- [15] 殷文俏.不同药物治疗方案对于改善GnRH-a致围绝经期症状及激素水平疗效观察[J].甘肃科学学报,2020,32(5):42-45,49.
- [16] 张娟峰,杨晓婷.Gn RH-a联合三种药物反向添加治疗子宫内膜异位症疗效研究[J].海南医学,2020,31(8):1010-1013.
- [17] 刘九平,刘进.子宫内膜异位症术后Gn RH-a联合不同反向添加方案的临床分析[J].中国继续医学教育,2018,10(33):139-141.
- [18] 李响,纪晔,关艳杰,等.坤泰胶囊对卵巢巧克力囊肿术后储备功能的影响[J].中国城乡企业卫生,2017,32(4):87-89.
- [19] 刘长青,秦爱新,姜芳芳,等.促性腺激素释放激素激动剂联合坤泰胶囊治疗中重度子宫内膜异位症的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2014,34(11):1288-1291.
- [20] 钟伟青,钱红燕.中重度子宫内膜异位症患者应用坤泰胶囊联合GnRH-a疗效及预后分析[J].中华中医药学刊,2016,34(12):3069-3072.
- [21] 朱利,成臣,罗梅,等.“滋肾宁心汤”对子宫内膜异位症术后患者应用GnRH-a致类绝经期症状的影响:附30例临床资料[J].江苏中医药,2016,48(10):86-89.
- [22] 俞传江,史晨.坤泰胶囊与戊酸雌二醇片治疗子宫内膜异位症术后加用GnRH-a致围绝经期症状的临床效果比较[J].临床合理用药,2023,16(16):89-92.
- [23] 丁淼,王良岸,李扬志,等.坤泰胶囊改善GnRH-a所致围绝经期症状的前瞻性随机对照研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(4):462-465.
- [24] 陈香.GnRH-a联合清心消癥汤与联合反加疗法治疗子宫内膜异位症术后的疗效评估[D].南京:南京中医药大学,2016.
- [25] 叶喜阳,蔡如玉.淫羊藿黄酮对药物卵巢去势引起的更年期综合征的临床疗效及安全性[J].中国临床药理学杂志,2015,31(22):2217-2219.
- [26] 叶喜阳,邓宇傲,马利国,等.仙灵骨葆胶囊植物雌激素活性的临床观察[J].福建医科大学学报,2010,44(2):137-139,145.
- [27] 胡诗寒.仙益真改善EMs术后GnRHa致低雌激素症状的临床观察[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [28] 夏爱军,韩克,翁时秋.益肾宁坤方治疗醋酸亮丙瑞林所致围绝经期症状的临床研究[J].环球中医药,2014,7(10):792-794.
- [29] 陈婕,谈勇.中药育阴潜阳方干预子宫内膜异位症腹腔镜术后联合促性腺激素释放激动剂治疗的临床研究[J].中华中医药杂志,2016,31(4):1516-1519.
- [30] 杨脂.知柏地黄汤加减治疗子宫内膜异位症患者术后使用诺雷得所致围绝经期症状的临床研究[D].杭州:浙江中医药大学,2015.
- [31] 陆黎娟,方晓慧,孙园园,等.滋肾清心法对子宫腺肌病患者GnRH-a治疗后低雌激素症状和性激素水平的影响[J].广西医学,2022,44(13):1545-1548.
- [32] 马晓燕.滋肾疏肝活血汤防治卵巢子宫内膜异位症术后应用GnRH-a类药物副反应的临床研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.
- [33] 刘淑君,张占波,苏丽梅,等.益肾调经方对子宫内膜异位症术后使用促性腺激素释放激素激动剂所致低雌激素状态的疗效观察[J].现代中医临床,2020,27(2):5-8.
- [34] 曾雅云.GnRH-a联合左归丸治疗肾阳虚型子宫内膜异位症的骨量观察[D].福州:福建中医药大学,2018.
- [35] 王帅男.左归丸对子宫内膜异位症应用GnRH-a后肾阴虚证型骨量变化的临床观察[D].福州:福建中医药大学,2017.
- [36] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [37] 周仲瑛.中医内科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007.
- [38] 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.

(下转第184页)

- [3] HOFF N, HORN M P, SCHIBLI S, et al. Anti-exocrine pancreatic and proteinase -3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in paediatric patients with inflammatory bowel disease—a single center experience[J]. SWISS Med Week, 2014, 144: 20S.
- [4] HAGEMANN J, LAUDIEN M, BECKER S, et al. EGPA: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg -Strauss syndrome) as a special presentation of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) [J]. Allergol Select, 2024, 8: 18–25.
- [5] 陈森兰.高通量血液透析联合低钙透析液对终末期肾病合并皮肤瘙痒患者皮肤瘙痒及睡眠质量的影响[J].中国现代药物应用, 2024, 18(18): 14–17.
- [6] 盛凌黎, 王林, 罗健华, 等. 559例终末期肾病患者皮肤瘙痒相关因素分析及对策[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(12): 1–3.
- [7] 兰利珍.糖皮质激素的药理及临床应用探讨[J].中国实用医药, 2019, 14(30): 91–92.
- [8] 刘磊.糖皮质激素外用致轻、中度痤疮加重110例临床分析[J].中国实用医药, 2006, 1(9): 89–90.
- [9] 马慧冬, 李子艳.库欣综合征的研究进展[J].中国当代医药, 2011, 18(16): 21–22.
- [10] 李平, 王国柱, 余仁欢.时振声中医肾脏病学[M].北京: 中国医药科技出版社, 2023.
- [11] 陈楠, 曾勤, 闫蕾, 等.余仁欢治疗膜性肾病合并银屑病经验[J].北京中医药, 2021, 40(2): 125–127.
- [12] 杨嘉仪, 李艺含, 王殿文, 等.余仁欢治疗儿童蛋白尿经验[J].中医导报, 2023, 29(7): 181–183, 187.
- [13] 常卫东, 李健.浅谈肺肾交互的中医认识与治疗[J].四川中医, 2017, 35(2): 33–35.
- [14] 詹添, 展婧怡, 王文茹, 等.余仁欢从“脾虚致痒”辨治慢性肾脏病相关性瘙痒经验[J].河北中医, 2024, 46(9): 1416–1419.
- [15] 徐建龙, 余仁欢.聂莉芳运用调理脾胃八法治疗慢性肾脏病经验[J].山东中医杂志, 2024, 43(10): 1053–1057.
- [16] 刘涛, 孙红颖, 聂莉芳.聂莉芳运用调理脾胃法治疗慢性肾脏病经验[J].北京中医药, 2016, 35(3): 225–228.
- [17] 刘蕴葭, 赵艳, 林明欣.肾命关系演变与命门证治发展[J].中华中医药杂志, 2024, 39(9): 4562–4565.
- [18] 余仁欢.慢性肾病中医诊疗的传承与创新: 西苑医院名老中医学术思想与临床经验[J].山东中医杂志, 2024, 43(7): 665–669, 699.
- [19] 余仁欢, 乔雪枫, 李海玉, 等.浅谈肾风的内涵及其治疗[J].中国中医基础医学杂志, 2009, 15(1): 59–60.
- [20] 余仁欢.慢性肾脏病3~5期中西医结合治疗的目标与策略[J].中国中西医结合杂志, 2021, 41(4): 433–435.

(收稿日期: 2025-01-02 编辑: 罗英姣)

# (上接第146页)

- [39] BHATLA N, DENNY L. FIGO cancer report 2018[J]. Int J Gynecol Obstet, 2018, 143(S2): 2–3.
- [40] VANL P. The risk of cardiovascular disease, fracture, dementia, and cancer after long-term hormone therapy in perimenopausal and postmenopausal women[J]. Am Fam Physician, 2018, 98(2): 117–118.
- [41] GREISER M, GREISER M, D?REN M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: Systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2007, 13(5): 453–463.
- [42] 冯晓玲, 张婷婷.中医妇科学[M].5版.北京: 中国中医药出版社, 2021: 106–109.
- [43] 金志春, 黄佳梅, 蔡紫璨.更年期综合征中西医结合诊治指南(2023年版)[J].中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(8): 799–808.
- [44] 赵秀萍, 马小娜, 郭亚楠.基于网络药理学及实验研究探究坤泰胶囊异病同治卵巢早衰及绝经综合征作用机制[J].世界中医药, 2023, 18(14): 1945–1951.
- [45] 陈银梅, 朱启洪, 高强.基于系统药理学的和颜·坤泰胶囊发挥抗氧化作用的机制及其实验验证[J].中草药, 2020, 51(17): 4506–4512.
- [46] LIU F X, TAN F, TONG W W, et al. Effect of Zuoguiwan on osteoporosis in ovariectomized rats through RANKL/OPG pathway mediated by  $\beta$ 2AR [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 1052–1060.
- [47] 王真, 王从安, 王永泉, 等.口服补肾类中成药治疗绝经后骨质疏松症有效性与安全性的网状Meta分析[J].中草药, 2022, 53(13): 4084–4099.
- [48] 彭洁, 徐文飞, 李旭辉, 等.黑升麻提取物可改善子宫内膜异位症患者术后治疗的低雌激素状态[J].浙江大学学报(医学版), 2020, 49(3): 397–405.
- [49] 敖梅红, 张浩意, 谢利莎, 等.香芍颗粒治疗妇科恶性肿瘤医源性卵巢去势的临床效果研究[J].江西医药, 2023, 58(8): 910–912, 917.
- [50] 毛旭东, 王涵.浅谈坤泰胶囊在围绝经期妇女骨折治疗中的临床疗效[J].首都食品与医药, 2019, 26(4): 39.
- [51] 王丹.大鼠卵巢去势后行为改变的神经生物学机制及坤泰胶囊作用的研究[D].沈阳: 辽宁中医药大学, 2024.
- [52] 周世博, 俞兴, 仲文庆, 等.补肾壮筋汤调控OPG/RANKL/RANK信号通路抗骨质疏松的作用[J].中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 44–51.
- [53] 李晓婷, 徐守竹, 柯俊, 等.围绝经期抑郁动物模型构建及中药作用机制研究概述[J/OL].中国实验方剂学杂志, 2025: 1–14.(2025-03-24).https://link.cnki.net/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.20251126.

(收稿日期: 2025-03-05 编辑: 时格格)