DOI:10.16016/j.1000-5404.201412006

论著

用 ACROBAT-NRSI 评估中药治疗男性不育试验的研究

熊国兵[1],李 博[2],邹建华[1],龚百生[1],邱明星[1] (610072 成都,四川省医学科学院·四川省人民医院泌尿外科[1];100091 北京,中国中医科学院西苑医院消化科[2])

[摘要] **目的** 全面评价中药疗法治疗男性不育非随机研究的偏倚风险。**方法** 电子检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库(CCRCT)、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库(Sinomed),截至 2013 年 2 月,限定为中文与英语文献,采取主题词检索与自由词检索相结合,以"中医、中药、补充疗法"及"男性不育"等为检索词。纳入中药疗法治疗男性不育的非随机对照试验(nonRCT)。由 2 名评价者评估纳入研究偏倚风险,采用 Cochrane 非随机干预研究偏倚风险评估工具(ACROBAT-NRSI)进行评价,同时对应用中的问题展开讨论。**结果** ①共纳入 53 个非随机研究(non-randomized studies, NRS)(CCRCT 8 个、PubMed 4 个、Sinomed 41 个),包括 7 159 例男性不育患者,试验平均样本量为 135 例(15~208 例)。不育诊断主要为少、弱精子症及免疫性不育。对照组干预包括:西药疗法 29 个研究(54.72%)、手术 3 个研究(5.66%)、空白对照 1 个研究,其余为中医药疗法 20 个研究(37.74%)。② 53个研究总体偏倚风险均高,其中 20 个研究总体偏倚风险"极高"(37.74%)。3 个偏倚域(混杂偏倚、结局测量偏倚、选择性报告结果偏倚)偏倚风险较高。③单个研究偏倚风险比例:"混杂偏倚"高风险占 73.58%、极高风险占 16.98%;"选择受试者纳入研究偏倚"中风险 86.8%;"干预测量偏倚"低风险 67.92%、中风险 30.19%;"意向治疗退出偏倚"低风险 88.68%、高风险 11.32%;"丢失数据偏倚"低风险 86.79%;"结局测量偏倚"高风险 100%;"选择性报告结果偏倚"高风险 83.02%、中风险 11.32%;总体偏倚高风险 63.26%、极高风险 37.74%。所有研究偏倚风险比例:低偏倚风险 35.58%、中偏倚风险 19.41%、高偏倚风险 12.94%、极高偏倚风险 4.85%。④14 个研究(26.42%)未有证据支持其组间均衡性良好(偏倚风险"极高"),而未对关键的混杂因素予以报道。仅 12 个研究(22.64%)陈述了明确依据的中医辨证,大多数研究缺乏中医理论的基本运用。6 个研究("高"偏倚风险,11.32%)发生病例脱落或退出,研究者仅采用意向治疗分析而未对丢失数据采用措施,导致结局效益发生偏倚。41 个研究(77.36%)在不育干预的关键指标结局方面缺乏相关信息,从而限制其研究结论的临床价值。**结论** ACROBAT-NRSI 可用于评估中药治疗男性不育非随机研究偏倚风险,但会遭遇中医药学固有特征的限制,研究总体偏倚风险高。建议在选择受试者纳入、干预测量及结局测量 3 个偏倚域优化。此外,评价中医药临床研究偏倚风险过程中,建议纳入具有中医学背景学者。

[关键词] 补充疗法;不育;男(雄)性;偏倚;Cochrane 非随机干预研究偏倚风险评估工具
[中图法分类号] R181.23; R286; R698.2 [文献标志码] A

Quality evaluation of non-randomized studies on traditional Chinese medicines for male infertility by Cochrane risk of bias assessment tool for non-randomized studies of interventions

Xiong Guobing[1], Li Bo[2], Zou Jianhua[1], Gong Baisheng[1], Qiu Mingxing ([1]Department of Urology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan People's Hospital, Chengdu, Sichuan Province, 610072; [2]Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100091, China)

[**Abstract**] **Objective** As a severe public health problem, male infertility has always been the point at issue on how to diagnose and treat effectively. Traditional Chinese medicines have been used to treat male

[基金项目] 四川省卫生计生委科研课题(090458)
[通信作者] 邱明星,E-mail:1303624874@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150706.1612.001.html(2015-07-06)

infertility with a long history and rich experiences, however, their effects have not yet been evaluated rigorously up to now. This paper aims to systematically evaluate the risks of bias of non-randomized studies (NRS) of traditional Chinese medicines in the management of male infertility, so as to provide invaluable information for further clinical and scientific references. **Methods** We searched the data about male infertility and traditional Chinese medicines from the Cochrane central register of controlled trials (CCRCT), PubMed, Embase and Chinese biomedical literature database (Sinomed) until February 30, 2013. Literature search strategies took the form of combination of subject headings and freewords such as "traditional Chinese medicine", "Chinese medicine", "complementary therapies" and "male infertility" as search words. Only NRS of traditional Chinese medicine therapies for male infertility were included. Two reviewers (Xiong, Li) independently screened the studies for eligibility and evaluated the risks of bias of the included studies based on Cochrane risk of bias assessment tool for non-randomized studies of interventions (ACROBAT-NRSI), and meanwhile, the discussion on related problems were conducted. **Results** Fifty-three NRS (8 studies from CCRCT, 4 studies from PubMed, and 41 studies from Sinomed), which were published in Chinese and English and involved 7 159 men (average 135 patients per study) with infertility, were included in the research. The diagnosis of the included studies mainly included oligospermia, asthenozoospermia and immunological infertility. The control interventions included Western medicine therapies in 29 studies (54.72%), surgery in 3 studies (5.66%), blank control in 1 study and traditional Chinese medicine therapies in 20 studies (37.74%). The risks of bias for all the 53 studies were serious, and especially, the risks of bias of 20 studies were critical (37.74%). The bias risk domains of single study showed higher proportions, and the serious and critical risks of bias due to confounding were 73.58% and 16.98%, respectively. The moderate risk of bias in selection of participants into the study was 86.8%, and the low and moderate risks of bias in measurement of interventions were 67.92% and 30.19%, respectively. The low and serious risks of bias due to departures from intended interventions were 88.68% and 11.32%, respectively. The low risk of bias due to missing data was 86.79%, and serious risk of bias in measurement of outcomes was 100%. The serious and moderate risks of bias in selection of the reported result were 83.02% and 11.32%, respectively. The serious and critical risks of bias in the overall judgment about risk of bias were 63.26% and 37.74%, respectively. The low, moderate, serious and critical risks of bias for all 512 studies were 35.58%, 19.41%, 12.94% and 4.85%, respectively. The research suggested that fourteen studies (26.42%) were lack of evidence for supporting the proportionality between the groups with critical bias risks, and the key confounding factors had not been reported. Only 12 studies (22.64%) stated the traditional Chinese medicine syndrome differentiation definitely, and most did not use the Chinese medicine theory. Six studies reported shedding and withdrawal cases, butonlythe intention-to-treat analysis was used not considering the missing data and this resulted in bias. Forty-one studies (77.36%) had no information of key outcome data for interventions, so the clinical applicability was limited. **Conclusion** ACROBAT-NRSI is suitable for evaluating the bias risks of NRS of traditional Chinese medicines for male infertility, but there are some limitations of inherent characteristics of traditional Chinese medicines, and the bias risks are serious. It is advised to improve and optimize the ACROBAT-NRSI in the bias domains of selection of participants into the study, measurement of interventions and measurement of outcomes. Moreover, the experts with subject-matter knowledge of traditional Chinese medicines should be included into the appraisal process.

[**Key words**] complementary therapies; male infertility; bias; ACROBAT-NRSI

Supported by the Project of Health and Family Planning Commission of Sichuan Province (090458). Corresponding author: Qiu Mingxing, E-mail: 1303624874@qq.com

世界卫生组织推荐,育龄夫妇同居一年未采取任何避孕措施,因男方原因造成不育者称为男性不育[1]。迄今,该病临床治疗效果有限,是令临床医师非常棘手的问题。中医药在男性不育应对中发挥了重要作用[2],相关基础研究支持该疗法广泛用于男性不育的治疗[3-4]。循证医学强调利用当前最佳研究证据进行临床和医疗卫生决策。结合作者前期研究[5-7],中医药随机临床研究大多所谓"随机"实为非随机研

究。此时,若不能从随机研究中获得对所关注的问题的回答,可通过纳入非随机研究(non-randomized studies,NRS)获得相关证据,但后者潜在偏倚可能更大。一项近期对30个Cochrane综述组的问卷调查表明,20个组报告其在部分综述中纳入了非随机研究。2011年底,受Cochrane方法创新基金资助,布里斯托大学Jonathan Sterne实施Cochrane偏倚风险工具扩展至非随机研究与非平行设计研究项目,并于2014年发布初始版Cochrane非随机干预研究偏倚风险评估工具(ACROBAT-NRSI)[8]。

目前,尚未见利用该质量评估工具对中药治疗男性不育相关研究进行评价。本研究旨在探讨应用ACROBAT-NRSI系统评估中药疗法治疗男性不育非随机对照研究偏倚风险,并就实践中相关问题提出建议。

1 对象与方法

1.1 研究设计

1.1.1 纳入与排除标准纳入标准 纳入中药疗法治疗男性不育的非随机同期临床对照研究(NRS)。排除标准:①随机对照试验、前后自身对照、历史对照/不同病例前后对照、非随机交叉试验等;②干预措施不一致(如病例纳入后辩证加减或者根据药敏试验结果选择不同抗生素);③治疗组干预为非中医药疗法;④用药少于1个月,资料不全而无法判断疗效者;⑤两组基础治疗不一致;⑥没有疗效指标或缺乏规范的疗效评价标准;⑦重复发表文献。

1.1.2 研究对象 男性不育患者,年龄18~50岁,种族不限。疾病诊断标准参照WHO不育诊疗手册、中华医学会男科学分会男性不育诊疗指南、相关专科学术著作、卫生部中药临床研究指导原则。

1.1.3 干预措施 试验组干预措施:①中医理论指导各类中药制剂口服用药,不包括药物穴位注射;②不包括针刺疗法、灸疗法、推拿疗法;③不包括无中医理论指导的经加工制成的现代中草药剂型;④不包括气功疗法、药膳、药酒;⑤不包括单纯植物提取物或花粉制剂;⑥不包括其他民族传统医药:壮医、蒙医、藏医、傣医。对照组干预措施:①安慰剂或空白对照;②非特异性治疗或其他中医药疗法;③西医疗法,包括纯植物制剂;④明确病因而施加的手术治疗,如精索静脉曲张手术。

1.1.4 结局指标 依据文献[1,9]确定。有效性:男性不育患者配偶受孕率、精液参数。安全性:发生药物不良反应例数或率、新生儿缺陷或其他异常情况,未能获取相应症状发生的例次数则取该症状发生的患者例数。

1.2 检索策略

依据Cochrane系统评价手册[10]及既往研究[5-7]制定中药疗法治疗男性不育随机临床试验的高敏感检索策略,文献检索语言限定为中文和英文。电子检索Cochrane临床对照试验资料库(CCRCT)、PubMed、Embase、Sinomed数据库检索系统。检索时间截至2013年2月。检索策略采取主题词检索与自由词检索结合的方式,以“中医、中药、补充疗法”及“男性不育”等为检索词。

1.3 纳入研究偏倚风险评估

由两名评价员按照翻译自ACROBAT-NRSI[8]标准独立评价纳入研究的偏倚风险,不一致处相互讨论或由第三方仲裁解决。该评估工具共分为三部分评价域:干预前(混杂偏倚、选择选择受试者纳入研究偏倚)、干预中(干预测量偏倚)及干预后(意向治疗退出偏倚、丢失数据偏倚、结局测量偏倚、选择性报告结果偏倚),依据各自指示性问题的评判特定问题偏倚风险,继而汇总形成该域总偏倚风险,最终汇总各域偏倚形成标的研究(target trial)总偏倚风险。

汇总偏倚评估原则:所有域为低偏倚风险则总偏倚风险“低”,所有域为低或中风险则总体风险“中”,至少一个域风险高但无任何域为极高风险则总体风险“高”,若至少一个域风险极高则总体风险“极高”,若风险高或极高不清楚或缺乏关键域的相关信息则总体风险“缺乏信息不能评估”。

1.4 统计学分析

相关评估结果统计值以Excel 2007建立数据库,进行统计描述分析。

2 结果

2.1 检索与纳入研究结果

初检共获得文献256篇(CCRCT 47篇、PubMed 82篇、Embase 16篇、Sinomed 111篇),阅读标题和摘要后,从原始检索结果中初步检出有关中医药治疗男性不育随机临床研究共125个,阅读全文后最终纳入符合标准的NRS 53个[11-63],其中CCRCT 8个、PubMed 4个、Sinomed 41个。纳入研究的基本特征见表1。

表1 53个纳入的中药治疗男性不育非随机研究的基本特征

研究者及年份	例数（实验组/对照组）	诊断	治疗组	对照组
毕焕洲 2013[11]	85/43	微波职业暴露不育/肾精不足	海龙黄精散6 g 2次/d 口服	五子衍宗丸6 g 2次/d 口服
金方 2012[12]	50/50	弱精症/肾气不足、精脉淤阻	通补奇经方每天1剂口服	五子衍宗丸6 g 2次/d 口服
张国锋 2012[13]	30/30	精子活力低下	补肾生精汤200 mL 2次/d 口服	克罗米芬50 mg 1次/d 口服
王旭初 2012[14]	95,116/69	弱精子症	四子种王胶囊3次/d 口服;中西医结合	锌硒宝6粒 3次/d 口服 + vitE1 粒 3次/d 口服 + 绒促性素针2 000 IU im 每周2次肌注
张朝德 2012[15]	30/30	少弱精子症	复方玄驹胶囊3粒 3次/d 口服 + 左卡尼汀口服液10 mL 2次/d 口服	左卡尼汀口服液10 mL 2次/d 口服
何思挺 2012[16]	40/40	精索静脉曲张不育	生精逐瘀汤 + 精索内静脉高位结扎	精索内静脉高位结扎
YANG BC2011[17]	35/35	少弱精子症	生精种子汤150 mL 2次/d 口服	五子衍宗丸6 g 2次/d 口服
商学军 2011[18]	208/102	少弱精子症	麒麟丸6 g 3次/d 口服	五子衍宗丸6 g 2次/d 口服
孙成才 2011[19]	63/63	免疫性不育	精免康药液200 mL 3次/d 口服 + 强的松	强的松5 mg 3次/d 口服
陈寅生 2011[20]	60/45	少弱精子症	益心康泰胶囊2粒 3次/d 口服	vitE 50 mg 3次/d 口服
王倩 2011[21]	73/32	精液异常?	秘精丸12 g 2次/d 口服	五子衍宗丸9 g 2次/d 口服
赵磊 2011[22]	30/30	少精子症	生精汤2次/d 口服	五子衍宗丸6 g 2次/d 口服
徐基乔 2011[23]	46/16	少精子症/肾虚肝郁	生精合剂2次/d 口服	克罗米芬50 mg 1次/d + vitE 100 mg 2次/d 口服
孙景环 2011[24]	40/40	附属性腺感染不育/肾阳虚衰	左氧氟沙星胶囊0.2 2次/d 口服 + 龙驹胤嗣方150 mL 2次/d 口服	左氧氟沙星胶囊0.22次/d 口服
桂永洪 2011[25]	38/30	少精子症/肾精不足	益肾填精汤合鱼鱼鳔散1次/d 口服	五子衍宗丸6 g 2次/d 口服
刘茂松 2011[26]	38/38	少弱精子症/肾精亏虚、痰湿蕴结	生精活精汤2号方2次/d 口服	生精活精汤1号方2次/d 口服
杨丽霞 2011[27]	28/28	少弱精子症	生精散2.3 g 3次/d 口服	vitC、vitE 100 mg 3次/d 口服
孙伟 2011[28]	22/27	少弱精子症	生精散2.3 g 3次/d 口服	空白对照
王旭初 2010[29]	140/136	少弱精子症	四子种王胶囊5粒 2次/d 口服	生精胶囊4粒 3次/d 口服
李玉新 2010[30]	40/56	精索静脉曲张不育	精索内静脉高位结扎 + 高压氧 + 活血生精汤	精索内静脉高位结扎 + 高压氧
齐凤 2010[31]	63/63	精索静脉曲张不育	精索康药液200 mL 3次/d 口服	桃红四物汤200 mL 3次/d 口服
宋焱鑫 2010[32]	140/60	少弱精子症	育精汤200 mL 3次/d 口服 + 西药	vitE 100 mg 1次/d 口服、ATP 40 mg 2次/d 口服
薛宗勇 2010[33]	229/102	弱精子症	十八味中药组方散剂12 g 2次/d 口服 + 西药	VitE 0.2 g 3次/d 口服、VitC 0.3 g 3次/d 口服、葡萄糖锌0.14 g 2次/d 口服
熊国保 2009[34]	30/30	非炎性精液不液化/肾阳虚型	参附强精汤150 mL 2次/d 口服	VitC 0.2 g 3次/d 口服 + 糜蛋白酶4 000 U im 每3天肌注1次
张新东 2009[35]	180/60	精液不液化症	前列倍喜胶囊6粒 3次/d 口服	复合蛋白锌片4片 3次/d 口服
宋方闻 2009[36]	135/135	少弱精子症	生精胶囊1.6 g 3次/d 口服	vitE 50 mg 3次/d 口服
吴友平 2009[37]	30/30	弱精子症/命门火衰	温肾助育方2次/d 口服	VitE 100 mg、葡萄糖酸锌10 mg 3次/d 口服
王旭初 2009[38]	87,110/64	少弱精子症	四子种王胶囊3次/d 口服;中西医结合	锌硒宝6粒 3次/d 口服 + vitE1 粒 3次/d 口服 + 绒促性素针2 000 IU 每周肌注2次
李俊涛 2009[39]	35/35	精液迟缓液化症/湿热淤阻	解凝化精胶囊5粒 3次/d 口服	生精胶囊4粒 3次/d 口服
毕焕洲 2009[40]	40/30	微波辐射性生殖功能障碍	四海护精方150 mL 2次/d 口服	五子衍宗丸9 g 3次/d 口服
王志强 2008[41]	82,78/81	少弱精子症	五子衍宗丸9 g 2次/d 口服,五子衍宗丸 + 电针	电针

续表 1

研究者及年份	例数（实验组/对照组）	诊断	治疗组	对照组
杜文彪 2008[42]	60/36	精液液化异常	四妙枸橘汤 100mL 3 次/d 口服	VitE、葡萄糖酸锌
刘增柱 2008a[43]	162/90	精液异常	生精育子丸 1 号 18 g 2 次/d 口服	五子衍宗丸 6 g 2 次/d 口服
刘增柱 2008b[44]	162/90	精子活力低下	生精育子丸 1 号 18 g 2 次/d 口服	五子衍宗丸 6 g 2 次/d 口服
张慧琴 2007[45]	82/82	少弱精子症	补肾生精汤 + 卵胞浆内单精子注射	卵胞浆内单精子注射
黄晨昕 2007[46]	41/41	弱精子症	益肾活血方 2 次/d 口服	克罗米芬 50 mg 1 次/d 口服
王秋香 2007[47]	100/100	免疫性不育	精抗灵胶囊 3 粒 3 次/d 口服	传统激素疗法?
曾继保 2007[48]	58/30	免疫性不育	消抗丸 20 g 3 次/d 口服	倍他米松 0.5 mg 3 次/d 口服
卢太坤 2006[49]	60/30	免疫性不育	虎杖丹参饮 2 次/d 口服	泼尼松 5 mg 3 次/d 口服
Sun Z2006[50]	100/100	免疫性不育	益抗汤 3 次/d 口服	强的松 5 mg 3 次/d 口服
马存亮 2006[51]	95/60	无精子症/精道淤阻	活血化瘀通络汤	四环素片、维生素 E、维生素 C
江立军 2006[52]	43/41	免疫性不育	八珍消抗汤 2 次/d 口服	强的松 5 mg 3 次/d 口服
金保方 2006[53]	195/50	弱精子症	养精胶囊 5 粒 3 次/d 口服	五子衍宗丸 6 g 3 次/d 口服
孙少鹏 2005[54]	43/43	少弱精子症	藿蓉补肾颗粒 16 g 3 次/d 口服	吲哚美辛片 25 mg 2 次/d 口服
马存亮 2005a[55]	74/74	死精子症/湿热蕴结	清热利湿汤 2 次/d 口服	甲基睾丸素片 5 mg 2 次/d 口服
周伟强 2005[56]	30/30	精液不液化症	化液汤 2 次/d 口服	知柏地黄汤 2 次/d 口服
马存亮 2005b[57]	88/88	少弱精子症/肾精亏损	补肾填精汤	克罗米芬 25 ~ 50 mg 1 次/d 口服
骆斌 2004[58]	60/60	精液异常	生精丸 8 2 次/d 口服	五子衍宗丸 6 g 2 次/d 口服
赵宝忠 2003[59]	178/52	少精子症、少精液症和无精子症	益精赞育汤 100 mL 3 次/d 口服	益肾丸 2 丸 3 次/d 口服
YANG B2002[60]	60/30	免疫性不育	生精种子汤 1 次/d 口服	泼尼松 5 mg、氯米芬 1 片 1 次/d 口服
韩兰英 2002[61]	27/15	免疫性不育/肾虚血瘀、湿热内阻	扶正祛邪方 2 次/d 口服	强的松 5 mg 2 次/d 口服
戚广崇 2001[62]	44/31	精索静脉曲张不育	通精冲剂 12 g 3 次/d 口服	精索静脉高位结扎/腹壁下静脉转流术
唐选训 1996[63]	32/16	精液异常	自拟延宗精方 2 次/d 口服 + 西药	克罗米芬 50 mg 1 次/d 口服

2.2 纳入研究基本特征

共纳入 53 个 NRS，包括 7 159 例男性不育患者，试验平均样本量为 135 例（15 ~ 208 例）。英文文献 2 篇。不育诊断主要为少、弱精子症及免疫性不育。对照组干预措施包括：西药疗法 29 个研究（54.72%），手术 3 个研究（5.66%），空白对照 1 个研究，中医药疗法 20 个研究（37.74%）。纳入研究主要结局指标为患者配偶受孕率及精液参数改善情况。

2.3 纳入研究偏倚风险评估

53 个研究总体偏倚风险均高，其中 20 个研究总体偏倚风险“极高”（37.74%），包括 3 个偏倚域（混杂偏倚、结局测量偏倚、选择性报告结果偏倚）偏倚风险较高，选择受试者纳入研究偏倚风险大多为“中”（表 2、3），提示 NRS 研究质量普遍较低。

表 2 纳入的中药治疗男性不育的 53 个研究的偏倚风险评估结果

作者年份	混杂偏倚	选择受试者纳入研究偏倚	干预测量偏倚	意向治疗退出偏倚	丢失数据偏倚	结局测量偏倚	选择性报告结果偏倚	偏倚风险（低/中/高/极高/无信息）（风险数）	总体偏倚风险
毕焕洲 2013[11]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
金方 2012[12]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3/0/0	高
张国锋 2012[13]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
王旭初 2012[14]	极高	中	低	低	低	高	高	3/1/2/1/0	极高
张朝德 2012[15]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
何思挺 2012[16]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3/0/0	高
YANG BC2011[17]	高	中	低	低	低	高	中	3/2/2/0/0	高
商学军 2011[18]	高	中	低	高	高	高	高	1/1/5/0/0	极高
孙成才 2011[19]	极高	中	低	低	低	高	中	3/2/1/1/0	极高
陈寅生 2011[20]	高	中	低	高	高	高	高	1/1/5/0/0	极高
王倩 2011[21]	极高	高	低	低	低	高	高	3/0/3/1/0	极高
赵磊 2011[22]	极高	中	中	低	低	高	高	2/2/2/1/0	极高

续表 2

作者年份	混杂偏倚	选择受试者纳入研究偏倚	干预测量偏倚	意向治疗退出偏倚	丢失数据偏倚	结局测量偏倚	选择性报告结果偏倚	偏倚风险(低/中/高/极高/无信息)(风险数)	总体偏倚风险
徐基乔 2011[23]	极高	中	中	低	低	高	高	2/2/2/1/0	极高
孙景环 2011[24]	高	中	高	低	低	高	高	2/1/4/0/0	极高
桂永洪 2011[25]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
刘茂松 2011[26]	极高	中	中	低	极高	高	极高	1/2/1/3/0	极高
杨丽霞 2011[27]	高	中	低	低	低	高	低	4/1/2/0/0	高
孙伟 2011[28]	高	中	低	低	低	高	低	4/1/2/0/0	高
王旭初 2010[29]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
李玉新 2010[30]	极高	中	中	低	低	高	高	2/2/2/1/0	极高
齐凤 2010[31]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
宋焱鑫 2010[32]	极高	高	低	低	低	高	中	3/1/2/1/0	极高
薛宗勇 2010[33]	高	中	低	低	低	高	中	3/2/2/0/0	高
熊国保 2009[34]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
张新东 2009[35]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
宋方闻 2009[36]	高	中	低	低	低	高	低	4/1/2/0/0	高
吴友平 2009[37]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3/0/0	高
王旭初 2009[38]	高	中	低	低	低	高	低	4/1/2/0/0	高
李俊涛 2009[39]	高	中	低	低	低	高	中	3/2/2/0/0	高
毕焕洲 2009[40]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
王志强 2008[41]	高	中	低	低	低	高	中	3/2/2/0/0	高
杜文彪 2008[42]	极高	高	低	低	低	高	高	3/0/3/1/0	极高
刘增柱 2008a[43]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
刘增柱 2008b[44]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
张慧琴 2007[45]	高	中	低	高	高	高	高	1/1/5/0/0	极高
黄晨昕 2007[46]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3/0/0	高
王秋香 2007[47]	极高	中	低	低	低	高	高	3/1/2/1/0	极高
曾继保 2007[48]	极高	中	低	低	低	高	高	3/1/2/1/0	高
卢太坤 2006[49]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
Sun Z2006[50]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3//0/0	高
马存亮 2006[51]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3/0/0	高
江立军 2006[52]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3/0/0	高
金保方 2006[53]	高	高	低	高	高	高	高	1/0/6/0/0	极高
孙少鹏 2005[54]	极高	中	低	高	中	高	高	1/2/3/1/0	极高
马存亮 2005a[55]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3/0/0	高
周伟强 2005[56]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3/0/0	高
马存亮 2005b[57]	高	中	中	低	低	高	高	2/2/3/0/0	高
骆斌 2004[58]	高	极高	低	低	低	高	中	3/1/2/1/0	极高
赵宝忠 2003[59]	极高	极高	低	低	低	高	高	3/0/2/2/0	极高
YANG B2002[60]	高	高	低	高	中	高	高	1/1/5/0/0	极高
韩兰英 2002[61]	高	中	中	低	低	高	中	2/3/2/0/0	高
戚广崇 2001[62]	高	中	低	低	低	高	高	3/1/3/0/0	高
唐选训 1996[63]	极高	中	中	低	低	高	高	2/2/2/1/0	极高

表 3　纳入的 53 个中药治疗男性不育 NRS 研究的偏倚风险统计

偏倚风险	混杂偏倚(%)	选择受试者纳入研究偏倚(%)	干预测量偏倚(%)	意向治疗退出偏倚(%)	丢失数据偏倚(%)	结局测量偏倚(%)	选择性报告结果偏倚(%)	偏倚风险(低/中/高/极高/无信息)[%(风险数)]	总体偏倚[%(风险数)]
低	0	0	67.92	88.68	86.79	0	5.66	35.58(132)	0
中	0	86.8	30.19	0	3.77	0	11.32	19.41(72)	0
高	73.58	9.43	1.89	11.32	7.55	100	83.02	12.94(48)	63.26(33)
极高	16.98	3.77	0	0	1.89	0	0	4.85(18)	37.74(20)
无信息	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3 讨论

3.1 混杂偏倚风险

男性不育症不是一个独立疾病,而是由某一种或多种疾病和(或)因素造成的疾病谱,通常根据影响生殖环节的不同,分为睾丸前、睾丸和睾丸后三类,总结而言,其主要的致病或危险因素可概括为如下几类:年龄、病程、原发/继发、精液;女方年龄及生育能力;睾丸前(内分泌因素);睾丸(先天异常、生殖腺毒素、全身疾病、睾丸炎、睾丸创伤及手术、精索静脉曲张、睾丸扭转);睾丸后(输精管梗阻、精子功能或运动障碍、免疫性不育、生殖道感染、性交或射精功能障碍);其他(家族史,特发性因素等)[1]。因此,讨论某治疗措施对男性不育的作用时,必须在制定研究方案阶段对可能的混杂因素进行严格的识别与界定,包括基线混杂(baseline confounding)因素、随时间变化的混杂(time-varying confounding)因素,组间比较及患者一般特征如年龄、病程、病情严重程度等因素必须一致。此外,受试者其余因素与配偶的年龄及生育能力也必须均衡,否则导致偏倚发生,使得治疗结果并非由于干预效果导致,可导致偏倚方向上调或降低。

本研究发现,纳入试验的混杂偏倚风险均较高,部分文献仅简单陈述两组资料基线数据比较无差异($P>0.05$),其中14个研究(26.42%)未有证据支持其组间均衡性良好(偏倚风险"极高"),而未对关键的混杂因素予以报道。这对我们今后开展多因素疾病临床干预性研究提出了新的课题与挑战。

3.2 选择受试者纳入研究偏倚

大多数研究明确陈述了依据WHO手册、相关指南或学术专著标准拟定纳入、排除标准。然而,中医药学具有自身的理论体系,缺乏中医药理论指导下的药物运用不能视为中药,其中关键的一个环节即为辨证施治。本研究发现,仅12个研究(22.64%)陈述了明确依据的中医辨证,大多数研究缺乏中医理论的基本运用,其中医药特色令人怀疑。另一方面,这提示欲将评价西医学中干预研究的质量评价标准运用于传统医学时,必须加以改良,增添如何评价中医学内容的偏倚域条目。

3.3 干预测量偏倚

中药疗法中绝大多数为汤剂型,部分研究陈述用药方法不清楚,更为重要的一个特征在于方药辨证加减,因此,这导致了干预测量偏倚的发生。本研究在文献初筛的过程中发现,部分文献由于治疗过程中辨证加减使得治疗组干预措施不一致,从而予以剔除。然而,辩证施治正是中医药临床实践的精索与核心,尽管这与西医药学中治疗的标准化原则相悖,如何就这类干预测量的偏倚进行有效控制成为制约中医药现代化的瓶颈。本文作者在前期研究中,创立了依据中医治则治法原则,即将相同治疗原则下的中药方剂均视为同一类药物,展开其有效性与安全性的相同评价,结果表明某些治法中药复方具有可喜的有效性与安全性[5,65-66],值得进一步探讨。

3.4 意向治疗退出与丢失数据偏倚

临床试验中,由于各种原因受试者发生中途退出或脱落,导致结果数据的丢失。本研究发现,纳入研究中6个研究("高"偏倚风险,11.32%)发生病例脱落或退出,研究者仅采用意向治疗分析而未对丢失数据采用措施,导致结局效益发生偏倚。建议研究方案阶段制定发生意向治疗退出时数据处理方法,恰当应对丢失数据,如直接删除法、均值填补法、末次观测值结转法(LOCF)、期望值最大化法(EM算法)及多重填补法对缺失数据集进行统计处理,降低偏倚风险[67]。

3.5 结局测量与选择性报告结果偏倚

本研究关注的主题为男性不育,因此关键结局终点指标包括配偶受孕率或妊娠率(有效性)与药物安全性指标。研究发现,多达41个研究(77.36%)在不育干预的关键指标结局方面缺乏相关信息,限制其研究结论的临床价值。尽管未能获得研究的试验方案,是否存在选择性结局报告的情况仍然令人怀疑。

综上所述,ACROBAT-NRSI可用于评估中药治疗男性不育非随机研究偏倚风险,结果表明相关研究偏倚风险高,与相关研究结论一致,建议采取切实行动提高中医药临床研究质量。同时,将ACROBAT-NRSI直接用于评价中药临床研究偏倚风险会遭遇中医药学固有特征的限制,建议重点在选择受试者纳入研究偏倚域、干预测量偏倚域及结局测量偏倚域3个偏倚域加以改良优化。此外,评价中医药临床研究偏倚风险过程中,建议纳入具有中医学科背景(subject-matter knowledge)的相关临床专家。

志谢 衷心感谢英国Bristol大学社会与社区医学系及York大学综述与传播中心Julian Higgins教授、英国Liverpool大学及Cochrane癫痫组综述员Jennifer Pulman理科硕士在研究偏倚风险评估工具方面提供的无私帮助

参考文献:

[1] 王晓峰, 朱积川, 邓春华. 2013版中国男科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 1-55.

[2] Tarlatzis B C, Bili H. Intracytoplasmic sperm injection. Survey of world results[J]. Ann NY Acad Sci, 2000, 900: 336-344.
[3] 袁源, 曹贵珠, 卞慧敏. 补肾法治疗男性不育症的实验研究概况[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(5): 306-307.
[4] 李海松, 李曰庆. 男性不育中医实验研究现状[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(2): 44-46.
[5] 邱明星, 王东, 熊国兵, 等. 补肾清热类中药复方治疗免疫性男性不育的系统评价[J]. 中国男科学杂志, 2007, 21(6): 37-42.
[6] 邱明星, 熊国兵, 龚百生, 等. 中医药治疗前列腺炎随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(1): 56-72.
[7] Xiong G, Li B, Wang K, *et al*. Chinese herb formulae for treatment of erectile dysfunction: a systematic review of randomised controlled clinical trials[J]. Andrologia, 2014, 46(3): 201-223.
[8] Sterne JAC, Higins JPT, Reves BC on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0, 24 September 2014[EB/OL]. (2014-10-11)[2014-10-21] http://www.riskofbias.info.
[9] 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: 165.
[10] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011][EB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011. [2015-05-26] http://handbook.cochrane.org.
[11] 毕焕洲, 朱明, 李文海, 等. 海龙黄精散治疗微波职业暴露男性不育症的临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(4): 281-283.
[12] 金方. 通补奇经方治疗男性弱精子症50例[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(4): 405-406.
[13] 张国锋, 李朋, 田占辉, 等. 补肾生精汤治疗精子活力低下的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(18): 1997-1998.
[14] 王旭初, 赵静淳, 徐福琴, 等. 中西医结合治疗弱精子症患者116例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(8): 683-684, 687.
[15] 张朝德, 陈刚, 杨进. 复方玄驹胶囊联合左卡尼汀口服液治疗少弱精子症30例临床观察[J]. 中医药导报, 2012, 18(7): 24-26.
[16] 何思挺, 陈乐仲, 黄常青, 等. 中药生精逐瘀汤联合手术治疗精索静脉曲张不育症患者的疗效观察[J]. 海南医学, 2012, 23(18): 24-25.
[17] Yang B C, Zhang C X, Yang J. Clinical observations on therapeutic effects of the modified shengjing zhongzi tang (see text) in patients with asthenospermia and oligozoospermia[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(3): 192-194.
[18] 商学军, 郭军, 陈磊, 等. 麒麟丸治疗少弱精子症的多中心临床疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2011, 17(12): 1139-1142.
[19] 孙成才. "精免康"联合强的松治疗男性免疫性不育症63例临床观察[J]. 江苏中医药, 2011, 43(11): 39-40.
[20] 陈寅生, 孙大林, 金保方, 等. 益心康泰胶囊对少弱精子症患者的精液质量和精浆MDA、SOD的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(5): 481-483.
[21] 王倩. 中药治疗精液异常的临床观察[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(22): 239-240.
[22] 赵磊, 马超, 王岩斌. 生精汤治疗少精子症临床观察[J]. 新疆中医药, 2011, 29(1): 8-9.
[23] 徐基乔. 生精合剂治疗少精子不育症46例[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(1): 44-45.
[24] 孙景环, 梁莉婕. 中西药结合治疗男性不育症疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(4): 219-221.
[25] 桂永洪, 桂龙泽. 益肾填精汤合鱼鳔散治疗38例肾精不足型精少不育症[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(8): 57.
[26] 刘茂松. 自拟生精活精汤2号方治疗特发性少弱精子症疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(7): 617-619.
[27] 杨丽霞, 孙伟, 孔凤云, 等. 生精散对损伤精子DNA修复作用的初步研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(9): 62-64.
[28] 孙伟, 杨丽霞, 于艳, 等. 中药生精散对精子DNA完整性的影响及其在IVF-ET治疗中的临床疗效[J]. 生殖与避孕, 2011, 31(9): 617-620, 612.
[29] 王旭初, 闫国强, 胡晓平. 四子种王胶囊治疗少、弱精子症140例临床研究[J]. 江苏中医药, 2010, 42(9): 20-21.
[30] 李玉新, 鲁法美. 手术配合高压氧及中药治疗精索静脉曲张不育患者的临床研究[J]. 中国医学创新, 2010, 7(25): 57-58.
[31] 齐凤. "精索康"治疗精索静脉曲张性男性不育症63例临床观察[J]. 江苏中医药, 2010, 42(10): 45-46.
[32] 宋焱鑫. 育精汤治疗男性不育应用体会[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 2(14): 282-283.
[33] 薛宗勇, 王敏, 张建国, 等. 十八味中药组方对男性弱精子不育症治疗研究[J]. 中华全科医学, 2010, 8(1): 75-77.
[34] 熊国保, 姚文亮, 吴飞华. 参附强精汤对肾阳虚型非炎性精液不液化的临床研究[J]. 中华男科学杂志, 2009, 15(12): 1138-1141.
[35] 张新东, 金保方, 周玉春, 等. 前列倍喜胶囊治疗精液不

液化180例临床研究[J]. 中华男科学杂志, 2009, 15(7): 665-668.
[36] 宋方闻, 钟惟德. 生精胶囊治疗少弱精子症的临床疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2009, 15(8): 762-764.
[37] 吴友平, 贾玉海, 吕世琪. 温肾助育方治疗弱精子症疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(4): 54-55.
[38] 王旭初, 王国华, 徐福琴, 等. 四子种王胶囊结合西药治疗男性不育症的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(5): 407-409.
[39] 李俊涛. 解凝化精胶囊治疗湿热瘀阻型精液迟缓液化症的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(7): 123-124.
[40] 毕焕洲. 四海护精方治疗微波辐射性男性生殖功能障碍的临床研究[J]. 中国性科学, 2009, 18(10): 9-11.
[41] 王志强, 黄耀全, 梁兵. 电针与中药治疗男性不育少、弱精子症临床观察[J]. 中国针灸, 2008, 28(11): 805-807.
[42] 杜文彪. 四妙枸橘汤加味治疗精液液化异常60例[J]. 云南中医中药杂志, 2008, 29(4): 67-68.
[43] 刘增柱, 王增欣, 李兰英, 等. 生精育子丸Ⅰ号治疗男性不育精液异常疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(12): 1883-1884.
[44] 刘增柱, 刘趁芬, 张兰. 生精育子丸1号治疗精子活力低下疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(2): 233-234.
[45] 张慧琴, 赵洪鑫, 张爱军, 等. 补肾生精汤与卵胞浆内单精子注射治疗男性严重少、弱精子症不育的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(11): 972-975.
[46] 黄晨昕, 夏于芳. 益肾活血方治疗弱精子症41例临床观察[J]. 江苏中医药, 2007, 39(2): 37-38.
[47] 王秋香, 雷鸣春, 王颖. 精抗灵胶囊的制备与临床观察[J]. 吉林中医药, 2007, 27(4): 52, 69.
[48] 曾继保, 冯海英, 许爱凤. 消抗丸治疗男性免疫性不育58例[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(6): 133.
[49] 卢太坤, 欧阳洪根, 金冠羽, 等. 虎杖丹参饮治疗免疫性不育男性的临床研究[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(8): 750-755.
[50] Sun Z, Bao Y. TCM treatment of male immune infertility--a report of 100 cases[J]. J Tradit Chin Med, 2006, 26(1): 36-38.
[51] 马存亮. 活血化瘀通络汤治疗精道瘀阻型无精子症[J]. 中医药学刊, 2006, 24(6): 1164-1166.
[52] 江立军, 李波. 八珍消抗汤治疗男性免疫性不育症的临床观察[J]. 四川中医, 2006, 24(7): 50-51.
[53] 金保方, 黄宇烽, 杨晓玉, 等. 养精胶囊治疗弱精子症的临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(5): 286-289.
[54] 孙少鹏, 商学军, 黄宇烽. 藿蓉补肾颗粒与吲哚美辛片治疗少弱精子症的临床疗效对比[J]. 中华男科学杂志, 2005, 11(8): 621-623.
[55] 马存亮. 清热利湿汤治疗湿热蕴结型死精子症[J]. 中医药学刊, 2005, 23(8): 1514-1515.
[56] 周伟强, 张继平. 化液汤治疗精液不液化症临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2005, 21(7): 394.
[57] 马存亮. 补肾填精汤治疗肾精亏损型少弱精子症88例[J]. 中医研究, 2005, 18(3): 36-38.
[58] 骆斌, 骆庆峰. 生精丸治疗男性不育60例临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(6): 73-75.
[59] 赵宝忠, 谷宝森, 刘鹏. 益精赞育汤治疗少精类不育症的疗效观察[J]. 河北中医, 2003, 25(2): 136-137.
[60] Yang B, Zhang C, Du L, *et al*. Clinical study on the treatment of male immune infertility with sheng jing zhong zi tang [J]. J Tradit Chin Med, 2002, 22(2): 102-103.
[61] 韩兰英, 欧汝强, 郑厚斌, 等. 扶正祛邪法治疗男性抗精子抗体阳性不育症27例疗效观察[J]. 新中医, 2002, 34(12): 23-24.
[62] 戚广崇, 陆寄坤, 阚钦林, 等. 通精冲剂与手术治疗精索静脉曲张不育症的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(6): 412-415.
[64] 唐选训. 中西医结合治疗男性不育症临床对照观察[J]. 广西中医药, 1996, 19(3): 1-3.
[65] 熊国兵, 邱明星, 龚百生, 等. 活血化瘀中药治疗慢性前列腺炎的系统评价[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2008, 14(6): 532-536.
[66] 邱明星, 熊国兵, 周仕轶, 等. 清热利湿类中药复方治疗慢性前列腺炎的系统评价[J]. 中华男科学杂志, 2007, 13(4): 370-377.
[67] 高海威. 中医药临床研究中缺失数据处理方法探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.

(**收稿**:2014-12-03;**修回**:2015-01-07)
(编辑 龙 亮)