

# 米索前列醇联合10%葡萄糖酸钙注射液防治产后出血的Meta分析

尹晴<sup>1,2\*</sup>, 李斌飞<sup>2#</sup>(1.中山大学附属第一医院, 广州 510080; 2.中山大学附属中山医院麻醉科, 广东中山 528403)

中图分类号 R714.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1641-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.20

**摘要** 目的:系统评价米索前列醇联合10%葡萄糖酸钙注射液防治产后出血的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Ovid、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和中文科技期刊数据库,收集米索前列醇联合10%葡萄糖酸钙注射液(试验组)对比缩宫素(对照组)治疗产后出血的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计1 254例妊娠期妇女。Meta分析结果显示,与使用常规缩宫素比较,米索前列醇联合10%葡萄糖酸钙注射液可显著减少产后2 h出血量[MD=-76.76, 95%CI(-105.73, -47.79),  $P<0.001$ ], 产后24 h出血量[MD=-118.28, 95%CI(-167.78, -68.78),  $P<0.001$ ], 降低产后出血发生率[OR=0.19, 95%CI(0.08, 0.46),  $P<0.001$ ], 缩短第3产程时间[MD=-3.52, 95%CI(-4.20, -2.84),  $P<0.001$ ], 差异均有统计学意义;两组妊娠期妇女术中出血量[MD=-61.31, 95%CI(-121.98, -0.64),  $P=0.05$ ]、新生儿1 min阿氏评分[MD=0.10, 95%CI(-0.38, 0.59),  $P=0.67$ ]比较, 差异均无统计学意义;试验组妊娠期妇女胸闷、气促、胃部不适发生率显著高于对照组[OR=18, 95%CI(2.42, 133.98),  $P=0.005$ ], 但症状较轻微, 而发热、寒战以及恶心、呕吐、腹泻等发生率两组比较差异均无统计学意义。结论:米索前列醇联合10%葡萄糖酸钙注射液防治产后出血的疗效和安全性均较好。

**关键词** 缩宫素;米索前列醇;10%葡萄糖酸钙注射液;产后出血;Meta分析

## Meta-analysis of Misoprostol Combined with 10% Calcium Gluconate Injection in the Treatment of Postpartum Hemorrhage

YIN Qing<sup>1,2</sup>, LI Binfei<sup>2</sup>(1.The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Dept. of Anesthesiology, Zhongshan Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Guangdong Zhongshan 528403, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of misoprostol combined with 10% Calcium gluconate injection in the treatment of postpartum hemorrhage, and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Ovid, CBM, CJFD and VIP, randomized controlled trials (RCT) about misoprostol combined with 10% Calcium gluconate injection (test group) versus conventional oxytocin in the treatment of postpartum hemorrhage were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extract and quality evaluation by Cochrane systematic review manual 5.1.0. RESULTS: Totally 7 RCTs were enrolled, involving 1 254 pregnant women. Results of Meta-analysis showed, compared with conventional oxytocin, misoprostol combined with 10% Calcium gluconate injection can significantly reduce 2 h postpartum hemorrhage [MD=-76.76, 95%CI(-105.73, -47.79),  $P<0.001$ ], 24 h postpartum hemorrhage [MD=-118.28, 95%CI(-167.78, -68.78),  $P<0.001$ ] and the incidence of postpartum hemorrhage [OR=0.19, 95%CI(0.08, 0.46),  $P<0.001$ ], and shorten the 3rd delivery process [MD=-3.52, 95%CI(-4.20, -2.84),  $P<0.001$ ], the differences were statistically significant; there was no significant difference in the intraoperative hemorrhage [MD=-61.31, 95%CI(-121.98, -0.64),  $P=0.05$ ] and neonatal 1 min Apgar score [MD=0.10, 95%CI(-0.38, 0.59),  $P=0.67$ ] in 2 groups. The incidences of chest distress, breathlessness and stomach discomfort in test group were significantly higher than control group [OR=18, 95%CI(2.42, 133.98),  $P=0.005$ ], but it was mild, and there was no significant difference in the incidence of fever, chills and nausea, vomiting, diarrhea and other adverse reactions. CONCLUSIONS: Both the efficacy and safety of misoprostol combined with 10% Calcium gluconate injection in the treatment of postpartum hemorrhage are good. Due to low quality and small-scale of included studies, more large-scale and long-term follow-up studies with strict designed are required for further validation of the conclusions.

**KEYWORDS** Oxytocin; Misoprostol; 10% Calcium gluconate injection; Postpartum hemorrhage; Meta-analysis

[19] 孙立娟.金银花的成分及药理学研究[J].中国实用医药,

\* 医师, 博士。研究方向:围术期血液保护。E-mail: Yin-qing255@163.com

# 通信作者:主任医师, 硕士。研究方向:围术期血液保护。电话:0760-89880045。E-mail: lbfs@msn.com

2011, 6(30):239.

[20] 沈佩芳, 詹建华.茵栀黄口服液治疗母乳性黄疸临床观察[J].上海中医药杂志, 2012, 46(3):59.

(收稿日期:2015-07-21 修回日期:2016-02-25)

(编辑:刘明伟)

世界上每天有超过800名妇女死于妊娠或分娩,其中最常见的原因之一是严重出血,如果未能及时防治,妊娠期妇女可在数小时内死亡<sup>[1]</sup>。因此,多学科参与和积极有效的管理对于防治产后出血至关重要。缩宫素防治产后出血作为第3产程积极管理的一部分,已被推荐作为妊娠期妇女的标准治疗措施<sup>[2]</sup>。但是,妊娠期妇女对缩宫素敏感性差异较大,且缩宫素需冷藏保存,由专业医护人员给予静脉注射或肌内注射,使其使用受到一定限制。米索前列醇是前列腺素E衍生物,作为缩宫素的替代药物,具有安全、有效、对温度不敏感的特点。有研究报道,米索前列醇联合葡萄糖酸钙可有效降低妊娠期妇女产后出血发生率及减少术中产后出血量,但各研究样本量较小,有些为非随机、追溯性研究,且结果存在分歧或不确定。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了米索前列醇联合10%葡萄糖酸钙注射液防治产后出血的疗效和安全性,以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),无论是否采用分配隐藏或盲法均纳入研究。语种不限。

1.1.2 研究对象 阴道分娩或剖宫产的妊娠期妇女,种族、国籍、年龄、孕周、孕次等均不限。

1.1.3 干预措施 试验组妊娠期妇女在胎儿娩出时给予米索前列醇+10%葡萄糖酸钙注射液;对照组妊娠期妇女在胎儿娩出时给予缩宫素。两组妊娠期妇女剂量均不限。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括:①术中出血量;②产后2 h出血量;③产后24 h出血量;④产后出血发生率;⑤第3产程时间;⑥新生儿1 min阿氏(Apgar)评分。安全性指标包括:⑦胸闷、气促、胃部不适发生率;⑧发热、寒战发生率;⑨恶心、呕吐、腹泻发生率。

1.1.5 排除标准 排除:用药期间两组妊娠期妇女交换使用药物的研究;动物实验和细胞组织研究;同期对照试验、回顾性分析等非RCT研究;结局指标不合适的研究。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Ovid、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和中文科技期刊数据库,检索时限均从各数据库建库起至2015年6月30日。同时,手工检索

2015年之后的中文期刊,追查已纳入文献的参考文献,并用谷歌等搜索引擎在互联网上查找相关文献。英文检索词包括“Misoprostol”“Calcium”“Calcium gluconate”“Oxytocin”“Postpartum hemorrhage”“Hemorrhage”“Bleed”“Third stage of labor”“Random”;中文检索词包括“米索前列醇”“钙剂”“葡萄糖酸钙”“催产素”“缩宫素”“产后出血”“第3产程”“随机对照试验”。

### 1.3 资料提取和质量评价

由两位研究者分别独立进行文献筛选,并提取纳入文献的第一作者、发表年份、患者基线特征、干预措施、结局指标等资料。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0<sup>[3]</sup>推荐的质量评价标准评价纳入研究的质量,包括随机序列生成、分配序列隐藏、对受试者和研究人员实施盲法、对结果测量者实施盲法、结果数据完整性、选择性报告以及其他潜在来源的偏倚。由两位研究者采用盲法对文献质量进行评价,如遇分歧则通过讨论解决。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件对数据进行分析。采用 $\chi^2$ 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性( $P>0.10, I^2\leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究间异质性可接受( $P\leq 0.10, I^2<50\%$ ),则仍采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究间有统计学异质性而无临床异质性( $P\leq 0.10$ 且 $I^2>50\%$ ),则采用随机效应模型进行Meta分析。此外,若异质性过大时则只进行描述性分析,必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。计数资料采用比值比(OR)为效应分析统计量,计量资料采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,初检到文献129篇,通过阅读题目、摘要以及查阅全文后去除115篇,按照纳入与排除标准去除7篇,最终纳入7篇(项)RCT<sup>[4-10]</sup>,合计1254例妊娠期妇女,其中试验组633例,对照组621例。纳入研究基本信息见表1。

### 2.2 方法学质量评价结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	n		干预措施	结局指标	
	试验组	对照组			
张华琳(2009) <sup>[4]</sup>	60	60	米索前列醇400 μg,口服+10%葡萄糖酸钙注射液20 ml,静脉注射	缩宫素10 U,肌内注射+10 U,静脉注射	①②③⑤⑧⑨
贺萍英(2013) <sup>[5]</sup>	100	100	米索前列醇400 μg,舌下含服+10%葡萄糖酸钙注射液10 ml加入0.9%氯化钠注射液10 ml中,静脉注射	缩宫素10 U加入到5%葡萄糖注射液中,静脉滴注	①②③④⑦⑧⑨
韦咏坊(2009) <sup>[6]</sup>	200	200	米索前列醇400 μg,直肠给药+10%葡萄糖酸钙注射液10 ml,静脉注射	缩宫素10 U,静脉推注(剖宫产时宫体注射)+缩宫素10 U,静脉滴注	③⑥⑦
文家英(2010) <sup>[7]</sup>	58	58	米索前列醇400 μg,直肠给药+10%葡萄糖酸钙注射液10 ml,静脉注射	缩宫素10 U,宫体注射+缩宫素10 U,静脉滴注	①②③④⑥⑦
雷莲云(2007) <sup>[8]</sup>	60	48	米索前列醇600 μg,口服+10%葡萄糖酸钙注射液10 ml,静脉注射	缩宫素20 U,宫体注射	②④
高洪波(2011) <sup>[9]</sup>	55	55	米索前列醇400 μg,直肠给药+10%葡萄糖酸钙注射液10 ml,静脉注射	缩宫素10 U,肌内注射+缩宫素10 U,静脉滴注	①③
韩桂芹(2010) <sup>[10]</sup>	100	100	米索前列醇400 μg,舌下含服+10%葡萄糖酸钙注射液10 ml加入5%葡萄糖注射液10 ml中,静脉注射	缩宫素20 U,静脉推注+按压子宫	②③④⑤

7项研究基线均具有可比性,均提及“随机”<sup>[4-10]</sup>,但其中仅1项研究描述了随机产生的具体方法<sup>[6]</sup>;7项研究均未描述分配隐藏的情况,均未使用盲法<sup>[4-10]</sup>;1项研究数据完整性不清楚<sup>[8]</sup>,其余研究数据均完整;7项研究均未详细描述选择性报道结果与其他偏倚<sup>[4-10]</sup>。

## 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 术中出血量** 3项研究(346例妊娠期妇女)报道了术中出血量<sup>[4,7,9]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 97%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组妊娠期妇女术中出血量比较差异无统计学意义[MD = -61.31, 95% CI(-121.98, -0.64),  $P = 0.05$ ]。

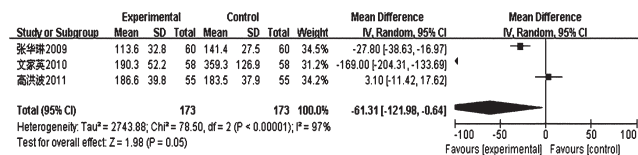


图1 两组妊娠期妇女术中出血量的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of intraoperative hemorrhage in 2 groups

**2.3.2 产后2 h出血量** 4项研究(544例妊娠期妇女)报道了产后2 h出血量<sup>[4,7-8,10]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 96%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组妊娠期妇女产后2 h出血量显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -76.76, 95% CI(-105.73, -47.79),  $P < 0.001$ ]。

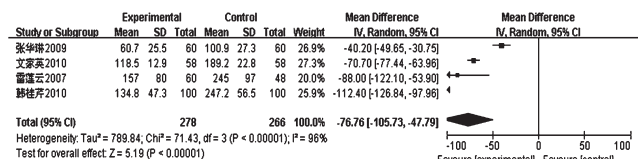


图2 两组妊娠期妇女产后2 h出血量的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of 2 h postpartum hemorrhage in 2 groups

**2.3.3 产后24 h出血量** 5项研究(946例妊娠期妇女)报道了产后24 h出血量<sup>[4,6-7,9-10]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 98%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组妊娠期妇女产后24 h出血量显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -118.28, 95% CI(-167.78, -68.78),  $P < 0.001$ ]。

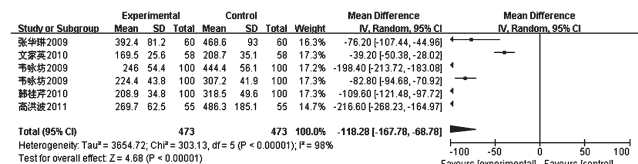


图3 两组妊娠期妇女产后24 h出血量的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of 24 h postpartum hemorrhage in 2 groups

**2.3.4 产后出血发生率** 4项研究(624例妊娠期妇女)报道了产后出血发生率<sup>[5,7-8,10]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.73, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta

分析结果显示,试验组妊娠期妇女产后出血发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR = 0.19, 95% CI(0.08, 0.46),  $P < 0.001$ ]。

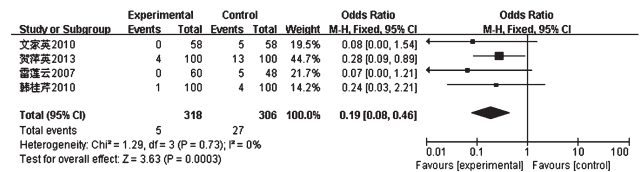


图4 两组妊娠期妇女产后出血发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of postpartum hemorrhage in 2 groups

**2.3.5 第3产程时间** 2项研究(320例妊娠期妇女)报道了第3产程时间<sup>[4,10]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.19, I^2 = 41%$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组妊娠期妇女第3产程时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD = -3.52, 95% CI(-4.20, -2.84),  $P < 0.001$ ]。

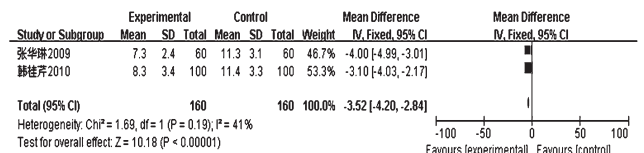


图5 两组妊娠期妇女第3产程时间的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of 3rd delivery processing time in 2 groups

**2.3.6 新生儿1 min阿氏评分** 2项研究(516例妊娠期妇女)报道了新生儿1 min阿氏评分<sup>[6-7]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P = 0.03, I^2 = 72%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组妊娠期妇女新生儿1 min阿氏评分比较,差异无统计学意义[MD = 0.10, 95% CI(-0.38, 0.59),  $P = 0.67$ ]。

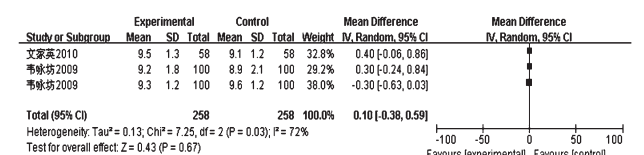


图6 两组新生儿1 min阿氏评分的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of neonatal 1 min Apgar score in 2 groups

**2.3.7 安全性指标** 安全性指标的Meta分析结果见表2。

表2 安全性指标的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis for safety indicators

指标	纳入研究数	n	I <sup>2</sup>	分析模型	OR(95%CI)	P
胸闷、气促、胃部不适发生率	2 <sup>[6-7]</sup>	516	0	固定效应模型	18.00(2.42, 133.98)	0.005
发热、寒战发生率	2 <sup>[6-7]</sup>	320	0	固定效应模型	5.00(0.59, 42.34)	0.14
恶心、呕吐、腹泻发生率	2 <sup>[6-7]</sup>	320	37	固定效应模型	0.56(0.12, 2.56)	0.45

## 2.4 发表偏倚分析

以产后出血发生率为指标绘制倒漏斗图,详见图7。结果显示,倒漏斗图左右不对称,提示纳入的文献存在一定程度的发表偏倚。

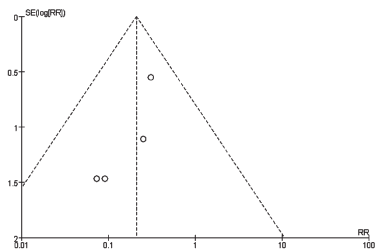


图7 产后出血发生率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of the incidence of postpartum hemorrhage

### 3 讨论

子宫收缩乏力性出血是产后出血最常见的原因。米索前列醇给药后15 min内血浆活性代谢产物的血药浓度即达峰值,血浆药物半衰期为1.5 h,促子宫收缩作用起效快,持续时间长,可有效解决产后2 h内的出血,对使用缩宫素无效的妊娠期妇女仍可起到较好的促宫缩作用。而钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )是子宫平滑肌收缩必要的离子,子宫平滑肌细胞膜上含有丰富的前列腺素受体,米索前列醇是前列腺素 $\text{E}_1$ 的衍生物,可与受体结合后促进 $\text{Ca}^{2+}$ 跨膜内流,进入肌肉细胞内的 $\text{Ca}^{2+}$ 与肌动蛋白和肌球蛋白结合,引起子宫收缩和缩复;同时, $\text{Ca}^{2+}$ 可作为凝血因子参与机体凝血过程,发挥促凝血功能。有研究表明,妊娠晚期血清 $\text{Ca}^{2+}$ 含量降到生理范围最低点,而加强子宫收缩时需要 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度快速升高,因此补钙显得尤为重要<sup>[9]</sup>。

本系统评价共纳入7项研究,合计1 254例妊娠期妇女。Meta分析结果显示,在疗效方面,与使用缩宫素比较,米索前列醇联合10%葡萄糖酸钙注射液可显著减少产后2 h出血量、产后24 h出血量,降低产后出血发生率,缩短第3产程时间,两组比较差异均有统计学意义;两组妊娠期妇女术中出血量、新生儿1 min阿氏评分比较,差异均无统计学意义。在安全性方面,由于米索前列醇收缩子宫平滑肌的同时,也会作用于胃肠道平滑肌,因此部分患者会出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状,也可见发热、寒战。葡萄糖酸钙是临床上常用的补钙药物,一般无明显不良反应,个别患者在用药后有一过性胸闷、气促、胃部不适感。本研究结果显示,与使用常规缩宫素相比,米索前列醇联合10%葡萄糖酸钙注射液显著增加妊娠期妇女胸闷、气促、胃部不适等不良反应发生率,但症状较轻微;两组妊娠期妇女发热、寒战以及恶心、呕吐、腹泻等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。

综上所述,米索前列醇联合10%葡萄糖酸钙注射液防治

产后出血的疗效和安全性均较好。但是,本研究也存在一定的局限性:(1)关于本方面研究的RCT数量较少;(2)纳入的研究大多数质量较低,未明确随机方法的产生及分配隐藏的情况,且未进行盲法对照,这些都可能对分析结果造成一定影响。随着多学科参与防治产后出血,正确评估与选择适宜管理方案显得更加重要,想要进一步确认米索前列醇与葡萄糖酸钙联合应用的价值,尚需开展更多大样本、多中心、方法科学和规范的高质量RCT。

### 参考文献

- [1] Pavord S, Maybury H. How I treat postpartum hemorrhage[J]. *Blood*, 2015, 125(18): 2 759.
- [2] Pichon-Riviere A, Glujovsky D, Garay OU, et al. Oxytocin in uninject disposable auto-disable injection system versus standard use for the prevention of Postpartum Hemorrhage in Latin America and the Caribbean: a cost-effectiveness analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e129 044.
- [3] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5 928.
- [4] 张华琳,冯玉敏.米索前列醇联合葡萄糖酸钙预防产后出血的临床疗效观察[J]. *四川医学*, 2009, 30(3): 373.
- [5] 贺萍英,彭兰凤,唐玉梅,等.米索前列醇舌下含服联合脐静脉注射钙剂预防产后出血的临床研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(17): 2 667.
- [6] 韦咏坊.米索前列醇配伍钙剂用于高危产妇产后出血的防治及护理[J]. *广西医学*, 2009, 31(11): 1 725.
- [7] 文家英.米索前列醇联合钙剂防治剖宫产产后出血的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2010, 3(20): 52.
- [8] 雷莲云.葡萄糖酸钙配合米索前列醇预防宫缩乏力性产后出血的临床探讨[J]. *甘肃科技*, 2007, 20(3): 188.
- [9] 高洪波.米索前列醇联合钙剂预防剖宫产产后出血的临床观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 4(8A): 71.
- [10] 韩桂芹,孙风艳.米索前列醇联合葡萄糖酸钙预防宫缩乏力性产后出血100例临床观察[J]. *社区医学杂志*, 2010, 8(4): 33.

(收稿日期:2015-08-01 修回日期:2015-12-28)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅