

米索前列醇对比缩宫素预防产后出血的临床有效性及安全性的Meta分析^Δ

董魏徵^{1*}, 董敏², 陈海燕¹, 徐萌艳^{3#} (1. 杭州市临平区中西医结合医院药剂科, 杭州 311199; 2. 杭州市临平区中西医结合医院体检中心, 杭州 311199; 3. 杭州市妇产科医院护理部, 杭州 310016)

中图分类号 R714.7; R984 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)21-2655-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.21.16



摘要 目的: 系统评价米索前列醇对比缩宫素预防产后出血的临床有效性及安全性, 为临床用药提供循证参考。方法: 计算机检索中国知网、维普网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library, 检索时限均为建库起至2021年2月15日, 收集国内外公开发表的关于米索前列醇对比缩宫素预防产后出血的临床有效性及安全性的临床随机对照试验(RCT)。对检索获得的文献根据纳入与排除标准进行筛选和质量评价, 并采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果: 共纳入14项RCT, 合计25 732例产妇。Meta分析结果显示, 米索前列醇组产妇在平均出血量[MD=14.96, 95%CI(-2.62, 32.54), $P=0.10$]、第三产程时间[MD=-0.03, 95%CI(-0.19, 0.13), $P=0.69$]、输血率[RR=0.91, 95%CI(0.74, 1.12), $P=0.37$]、恶心发生率[RR=1.06, 95%CI(0.85, 1.31), $P=0.60$]方面与缩宫素组比较, 差异均无统计学意义; 但是寒战发生率[RR=2.99, 95%CI(2.22, 4.04), $P<0.000 01$]、发热发生率[RR=4.31, 95%CI(2.79, 6.67), $P<0.000 01$]、呕吐发生率[RR=2.16, 95%CI(1.63, 2.88), $P<0.000 01$]、腹泻发生率[RR=2.67, 95%CI(1.79, 3.98), $P<0.000 01$]均显著高于缩宫素组。结论: 米索前列醇预防产后出血的效果与缩宫素相当, 但是不良反应发生率较高, 在使用过程中需密切关注不良反应发生情况。由于纳入的研究存在一定的局限性, 今后仍需多中心、大样本、高质量的RCT进一步验证本结论。

关键词 米索前列醇; 缩宫素; 产后出血; 有效性; 安全性; Meta分析

Meta-analysis of Clinical Efficacy and Safety of Misoprostol versus Oxytocin in Preventing Postpartum Hemorrhage

DONG Weizheng¹, DONG Min², CHEN Haiyan¹, XU Mengyan³ (1. Dept. of Pharmacy, Hangzhou Linping District Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Hangzhou 311199, China; 2. Physical Examination Center, Hangzhou Linping District Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Hangzhou 311199, China; 3. Dept. of Nursing, Hangzhou Obstetrics and Gynecology Hospital, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of misoprostol versus oxytocin in preventing postpartum hemorrhage, and to provide evidence-based reference for clinical drug use. METHODS: Retrieved from CNKI, VIP, Wanfang database, CBM, PubMed, Embase and the Cochrane Library, randomized controlled trials (RCTs) published at home and abroad about clinical efficacy and safety of misoprostol and oxytocin in preventing postpartum hemorrhage were collected during the inception to Feb. 15th, 2021. According to the inclusion and exclusion criteria, the included studies were screened and evaluated. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. RESULTS: A total of 14 RCTs involving 25 732 lying-in women were included. The results of Meta-analysis showed that compared with oxytocin group, there was no difference in the mean blood loss (MD=14.96, 95%CI(-2.62, 32.54), $P=0.10$), the time of the third stage of labor (MD=-0.03, 95%CI(-0.19, 0.13), $P=0.69$), the incidence of blood transfusion (RR=0.91, 95%CI(0.74, 1.12), $P=0.37$) or the incidence of nausea (RR=1.06, 95%CI(0.85, 1.31), $P=0.60$) in misoprostol group; but the incidence of shivering (RR=2.99, 95%CI(2.22, 4.04), $P<0.000 01$), the incidence of fever (RR=4.31, 95%CI(2.79, 6.67), $P<0.000 01$), the incidence of vomiting (RR=2.16, 95%CI(1.63, 2.88), $P<0.000 01$) and the incidence of diarrhea (RR=2.67, 95%CI(1.79, 3.98), $P<0.000 01$) in misoprostol group were higher. CONCLUSIONS: The effect of misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage is similar to oxytocin, but the incidence of ADR is higher. It is necessary to pay close attention to the adverse reactions during use. Due to the limitation of included studies, multi-center, large-scale and high-quality RCTs are needed for further validation.

^Δ 基金项目: 浙江省自然科学基金杰出青年科学基金项目(No. LR19C060001)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 0571-86163067。E-mail: 1973300186@qq.com

通信作者: 主任护师, 硕士生导师。研究方向: 母婴护理。电话: 0571-56005051。E-mail: 1178574674@qq.com

the limitation of included studies, multi-center, large-scale and high-quality RCTs are needed for further validation.

KEYWORDS Misoprostol; Oxytocin; Postpartum hemorrhage; Efficacy; Safety; Meta-analysis

产后出血(postpartum hemorrhage)是导致产妇死亡的主要病因^[1]。相关研究表明,产后出血导致死亡占我国产妇死亡原因的80%,而子宫收缩乏力是导致产后出血的重要病因^[2]。近年来,随着产科技术的不断发展,虽然产后出血直接导致的产妇病死率呈现逐年下降的趋势,但是产后出血仍居产妇死因首位^[3-4]。为避免产妇发生产后出血,临床应制定合理的预防方案,根据产妇实际情况及时给予药物预防干预,以有效减少产妇的出血量、降低病死率。世界卫生组织(WHO)建议肌内注射缩宫素作为产后出血的标准预防措施^[5]。但是,缩宫素需要冷藏储存,并且需要采取注射的方式给药,在不发达国家或者偏远地区的使用非常不便。米索前列醇是前列腺素E₁的类似物,具有很强的收缩子宫作用,并且该药廉价、不需冷藏、可口服给药^[6],故可以考虑作为不发达国家或者偏远地区预防产后出血的药物。近年来,已经有多项多中心双盲试验对米索前列醇预防产后出血的作用进行了研究,但各研究对其疗效与安全性问题等方面的报道结果各异,所得结论参考价值有限。鉴于目前尚无比较单用米索前列醇与单用缩宫素预防产后出血的临床疗效与安全性的系统评价或Meta分析,为进一步明确单用米索前列醇的临床应用价值,本研究采用Meta分析方法,系统评价单用米索前列醇对比单用缩宫素预防产后出血的有效性和安全性,以期评估单用米索前列醇能否在不发达国家或者偏远地区作为缩宫素的替代药物预防产后出血提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入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 本研究的对象为经阴道分娩或剖宫产的产妇,其种族、国籍、年龄、孕周、孕次等均不限。

1.1.3 干预措施 试验组产妇单用米索前列醇口服或者舌下含服,对照组产妇单用缩宫素肌内注射,两组用药剂量不限。

1.1.4 结局指标 本研究的结局指标包括:①平均出血量;②第三产程时间;③输血率;④寒战发生率;⑤恶心发生率;⑥发热发生率;⑦呕吐发生率;⑧腹泻发生率。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括:①非中、英文文献;②重复文献、经验总结、个案研究、综述、信息过少及不全者、会议记录;③病例数少于20例的文献;④米索前列醇的给药途径为纳肛的研究。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网、维普网、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane Library。检索时限均从各数据库建库起至2021年2月

15日。中文数据库的检索词为“米索前列醇”“缩宫素”“产后出血”“随机对照试验”;英文数据库的检索词为“misoprostol”“oxytocin”“postpartum hemorrhage”“random”。同时,手工检索纳入文献的参考文献。以中国知网为例,具体检索策略为((主题=“米索前列醇”或者题名=“米索前列醇”或者主题=“中英文扩展(米索前列醇)”或者题名=“中英文扩展(米索前列醇)”)并且(主题=“缩宫素”或者题名=“缩宫素”或者主题=“中英文扩展(缩宫素)”或者题名=“中英文扩展(缩宫素)”))并且(主题=“产后出血”或者题名=“产后出血”或者主题=“中英文扩展(产后出血)”或者题名=“中英文扩展(产后出血)”)并且(主题=“随机对照试验”或者题名=“随机对照试验”或者主题=“中英文扩展(随机对照试验)”或者题名=“中英文扩展(随机对照试验)”)。

1.3 资料提取和质量评价

由2名研究者独立筛选并提取所纳入研究的一般资料(第一作者、发表年份、研究国家、例数、年龄、干预措施)、结局指标(平均出血量、第三产程时间、输血率、寒战发生率、恶心发生率、发热发生率、呕吐发生率、腹泻发生率)等资料;在提取过程中若遇到意见分歧之处,将由第3名研究者参与讨论后裁决。如果相关研究结局指标数据不清楚或缺失,研究者尽可能与文献通信作者联系以获取准确的原始数据,对无法获取数据或信息的文献予以排除。

采用Cochrane偏倚风险评估工具5.3.0对纳入文献的质量进行评价,主要包括随机序列的产生、分配隐藏、研究对象和实施者的盲法、结局评估者的盲法、不完整结局数据、选择性报道和其他偏倚;每项均评价为低风险、不清楚和高风险^[7]。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。连续型变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^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;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析,同时分析其异质性来源,对可能的异质性因素进行亚组分析。敏感性分析则通过对同一个指标进行重复运行分析,每次删除1项研究,以显示某一项研究对合并效应的影响,进而排除该研究对该指标的影响。绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入文献基本信息

初检共得到相关文献118篇,根据纳入与排除标准筛选标题和摘要后,进一步阅读全文,最终纳入14篇(项)RCT^[8-21],合计25 732例产妇,其中试验组(米索前

列醇组)12 860 例、对照组(缩宫素组)12 872 例。文献筛选流程见图1,纳入文献的基本信息见表1。

表2 纳入研究的质量评价结果

Tab 2 Results of quality evaluation of included studies

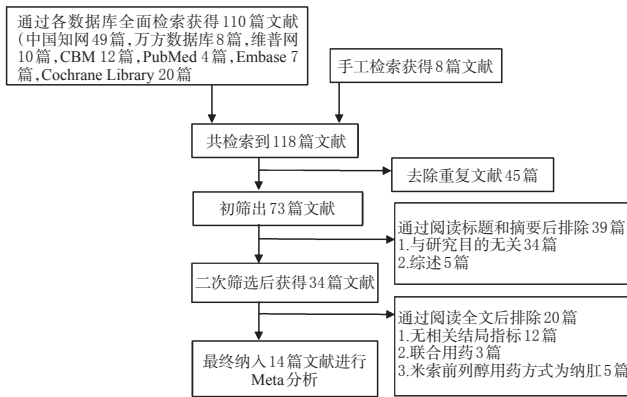


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入研究的质量评价结果

14项研究均为RCT;所有研究均描述了具体的随机序列产生方法,均报道了分配隐藏、盲法,数据均完整;所有研究均未明确说明选择性报告研究结果、是否存在其他偏倚来源^[8-21],详见表2。

第一作者及发表年份	随机序列的产生	分配隐藏	研究对象和实施者的盲法	结局评估者的盲法	不完整结局数据	选择性报道	其他偏倚
Atukunda 2014 ^[8]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Bellad 2012 ^[9]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Blum 2010 ^[10]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Chaudhuri 2012 ^[11]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Elbohoty 2016 ^[12]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Gülmezoglu 2001 ^[13]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Kundodyiwa 2001 ^[14]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Musa 2015 ^[15]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Oboro 2003 ^[16]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Rajaei 2014 ^[17]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Singh 2009 ^[18]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Walley 2000 ^[19]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Wimikoff 2010 ^[20]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Çalışkan 2003 ^[21]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚

2.3 Meta分析与敏感性分析结果

2.3.1 平均出血量 8项研究(3 702例产妇)报道了平均出血量^[11-12,15-16,18-21]。各研究间有统计学异质性($P < 0.000 01, I^2 = 88%$),采用随机效应模型合并效应量进行Meta分析。结果显示,两组产妇平均出血量比较,差异

表1 纳入文献的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	研究国家	组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$),岁	干预措施	结局指标
Atukunda 2014 ^[8]	乌干达	试验组	570	29.3 ± 3.4	600 μg米索前列醇,舌下含服	②③④⑥⑧
		对照组	570	29.7 ± 3.1	10 u缩宫素,肌内注射	
Bellad 2012 ^[9]	比利时	试验组	321	23.0 ± 3.1	400 μg米索前列醇,舌下含服	②③④⑤⑥⑦
		对照组	331	22.8 ± 3.0	10 u缩宫素,静脉注射	
Blum 2010 ^[10]	布基纳法索、土耳其、埃及	试验组	407	25.0 ± 5.3	800 μg米索前列醇,舌下含服	③④⑤⑦⑧
		对照组	402	25.0 ± 4.8	40 u缩宫素,静脉注射	
Chaudhuri 2012 ^[11]	印度	试验组	265	22.07 ± 3.60	400 μg米索前列醇,舌下含服	①④⑧
		对照组	265	22.35 ± 2.97	10 u缩宫素,肌内注射	
Elbohoty 2016 ^[12]	埃及	试验组	89	27.9 ± 5.2	400 μg米索前列醇,舌下含服	①③④⑤⑥⑦
		对照组	86	27.7 ± 5.5	10 u缩宫素,静脉注射	
Gülmezoglu 2001 ^[13]	阿根廷、中国、埃及、爱尔兰、尼日利亚、南非、瑞士、泰国、越南	试验组	9 264	26.5 ± 5.5	600 μg米索前列醇,口服	③④⑥⑦⑧
		对照组	9 266	26.3 ± 5.4	10 u缩宫素,静脉注射	
Kundodyiwa 2001 ^[14]	津巴布韦	试验组	243	24.4 ± 5.6	400 μg米索前列醇,口服	④⑤⑦⑧
		对照组	256	23.8 ± 5.3	10 u缩宫素,静脉注射	
Musa 2015 ^[15]	尼日利亚	试验组	100	29.60 ± 4.71	600 μg米索前列醇,口服	①②④⑦⑧
		对照组	100	29.50 ± 4.37	10 u缩宫素,静脉注射	
Oboro 2003 ^[16]	尼日利亚	试验组	247	23.6 ± 5.2	600 μg米索前列醇,口服	①②③⑤⑥⑦⑧
		对照组	249	23.9 ± 4.8	10 u缩宫素,静脉注射	
Rajaei 2014 ^[17]	伊朗	试验组	200	25.86 ± 5.79	400 μg米索前列醇,口服	③⑥
		对照组	200	25.86 ± 5.79	20 u缩宫素,静脉注射	
Singh 2009 ^[18]	印度	试验组	75	24.17 ± 2.57	400 μg米索前列醇,舌下含服	①②
		对照组	75	24.27 ± 2.67	5 u缩宫素,静脉注射	
Walley 2000 ^[19]	加纳	试验组	203	25.7 ± 5.0	400 μg米索前列醇,口服	①③④⑤⑥⑦⑧
		对照组	198	26.1 ± 5.5	10 u缩宫素,肌内注射	
Wimikoff 2010 ^[20]	厄瓜多尔、埃及、越南	试验组	488	25.0 ± 6.0	800 μg米索前列醇,舌下含服	①②③④⑤⑦⑧
		对照组	490	25.0 ± 5.3	40 u缩宫素,静脉注射	
Çalışkan 2003 ^[21]	土耳其	试验组	388	24.4 ± 4.7	400 μg米索前列醇,口服	①③④⑥⑦⑧
		对照组	384	25.0 ± 5.1	10 u缩宫素,静脉注射	

注:①平均出血量;②第三产程时间;③输血率;④寒战发生率;⑤恶心发生率;⑥发热发生率;⑦呕吐发生率;⑧腹泻发生率

Note: ① mean blood loss; ② time of the third stage of labor; ③ blood transfusion rate; ④ the incidence of shivering; ⑤ the incidence of nausea; ⑥ the incidence of fever; ⑦ the incidence of vomiting; ⑧ the incidence of diarrhea

无统计学意义[MD=14.96, 95% CI(-2.62, 32.54), $P=0.10$]。森林图见图2。

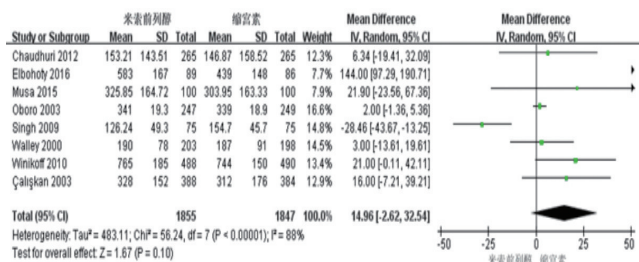


图2 两组产妇平均出血量的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the mean blood loss in 2 groups

根据米索前列醇的使用剂量分为 $\geq 600 \mu\text{g}$ 组及 $< 600 \mu\text{g}$ 组进行亚组分析:米索前列醇 $\geq 600 \mu\text{g}$ 组的各研究间无统计学异质性($P=0.15, I^2=46\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇 $\geq 600 \mu\text{g}$ 组产妇的平均出血量与缩宫素组比较,差异无统计学意义[MD=2.57, 95% CI(-0.74, 5.88), $P=0.13$]。米索前列醇 $< 600 \mu\text{g}$ 组的各研究间有统计学异质性($P<0.000 01, I^2=92\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇 $< 600 \mu\text{g}$ 组产妇的平均出血量与缩宫素组比较,差异无统计学意义[MD=22.41, 95% CI(-13.16, 57.98), $P=0.22$] (森林图略)。

2.3.2 第三产程时间 6项研究(3 616例产妇)报道了第三产程时间^[8-9, 15-16, 18, 20],各研究间无统计学异质性($P=0.36, I^2=8\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇组产妇的第三产程时间与缩宫素组比较,差异无统计学意义[MD=-0.03, 95% CI(-0.19, 0.13), $P=0.69$]。森林图见图3。

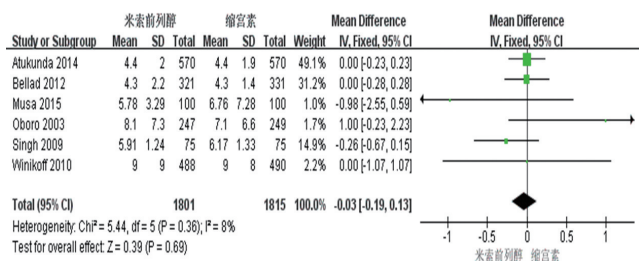


图3 两组产妇第三产程时间的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the time of the third stage of labor in 2 groups

2.3.3 输血率 10项研究(24 270例产妇)报道了输血率^[8-10, 12-13, 16-17, 19-21],各研究间无统计学异质性($P=0.11, I^2=39\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇组产妇的输血率与缩宫素组比较,差异无统计学意义[RR=0.91, 95% CI(0.74, 1.12), $P=0.37$]。森林图见图4。

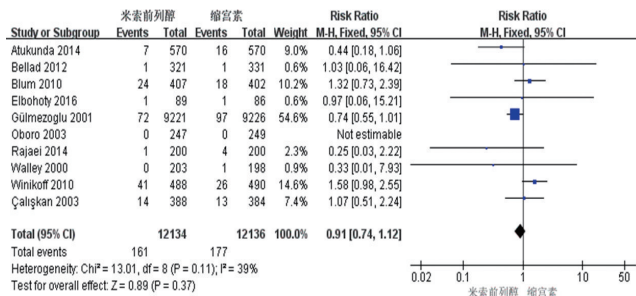


图4 两组产妇输血率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of blood transfusion in 2 groups

2.3.4 寒战发生率 11项研究(24 510例产妇)报道了寒战发生率^[8-15, 19-21],各研究间有统计学异质性($P<0.000 01, I^2=92\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇组产妇的寒战发生率显著高于缩宫素组,差异有统计学意义[RR=2.99, 95% CI(2.22, 4.04), $P<0.000 01$]。根据米索前列醇的使用剂量分为 $\geq 600 \mu\text{g}$ 组及 $< 600 \mu\text{g}$ 组进行亚组分析:米索前列醇 $\geq 600 \mu\text{g}$ 组的各研究间有统计学异质性($P<0.000 01, I^2=91\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇 $\geq 600 \mu\text{g}$ 组产妇的寒战发生率显著高于缩宫素组,差异有统计学意义[RR=2.65, 95% CI(1.97, 3.56), $P<0.000 01$]。米索前列醇 $< 600 \mu\text{g}$ 组的各研究间有统计学异质性($P<0.000 01, I^2=94\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇 $< 600 \mu\text{g}$ 组产妇的寒战发生率显著高于缩宫素组,差异有统计学意义[RR=3.99, 95% CI(1.65, 9.66), $P=0.002$]。但敏感性分析结果显示,剔除任意一项研究后的合并效应值未发生方向性改变,提示亚组各研究结果基本稳定。森林图见图5。

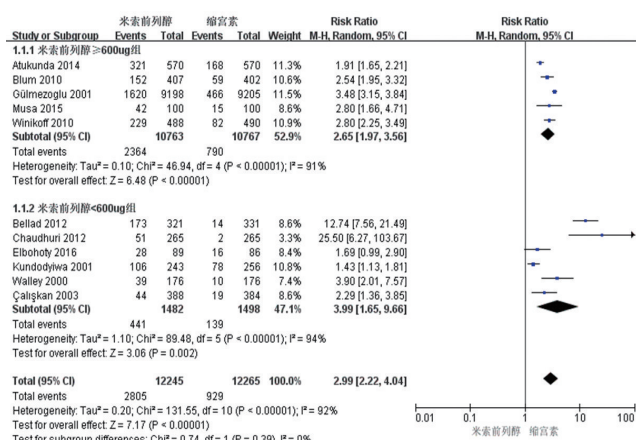


图5 两组产妇寒战发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of shivering in 2 groups

2.3.5 恶心发生率 7项研究(4 010 例产妇)报道了恶心发生率^[9-10, 12, 14, 16, 19-20],各研究间无统计学异质性($P=0.23, I^2=26\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇组产妇的恶心发生率与缩宫素组比较,差异无统计学意义[RR=1.06, 95% CI(0.85, 1.31), $P=0.60$]。森林图见图6。

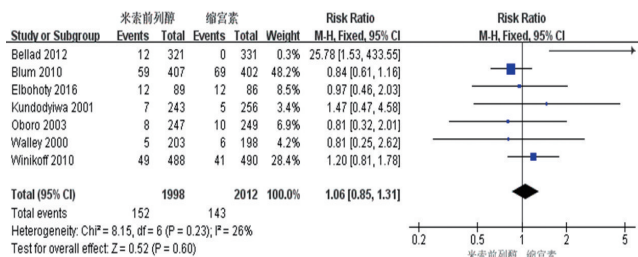


图6 两组产妇恶心发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of nausea in 2 groups

2.3.6 发热发生率 8项研究(22 439 例产妇)报道了发热发生率^[8-9, 12-13, 16-17, 19, 21],各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=58\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇组产妇的发热发生率显著高于缩宫素组,差异有统计学意义[RR=4.31, 95% CI(2.79, 6.67), $P<0.000 01$]。森林图见图7。

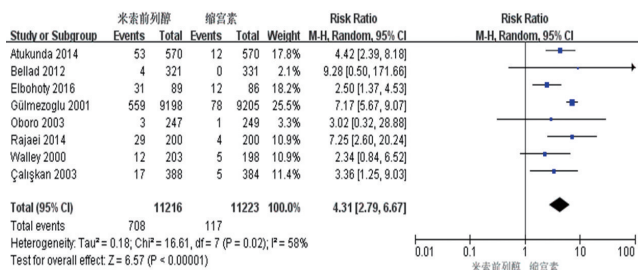


图7 两组产妇发热发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of fever in 2 groups

根据米索前列醇的使用剂量分为 $\geq 600 \mu\text{g}$ 组及 $< 600 \mu\text{g}$ 组进行亚组分析:米索前列醇 $\geq 600 \mu\text{g}$ 组的各研究间无统计学异质性($P=0.28, I^2=22\%$)^[8, 13, 16],采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇 $\geq 600 \mu\text{g}$ 组产妇的发热发生率显著高于缩宫素组,差异有统计学意义[RR=6.22, 95% CI(4.38, 8.85), $P<0.000 01$]。米索前列醇 $< 600 \mu\text{g}$ 组的各研究间无统计学异质性($P=0.39, I^2=4\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇 $< 600 \mu\text{g}$ 组产妇的发热发生率显著高于缩宫素组,差异有统计学意义[RR=3.20, 95% CI(2.09, 4.91), $P<0.000 01$]。但敏感性分析结果显示,剔除任意一项研究后的合并效应值未发生方向性改变,提示亚组各研究结果基本稳定(森林图略)。

2.3.7 呕吐发生率 10项研究(23 441 例产妇)报道了呕吐发生率^[9-10, 12-16, 19-21],各研究间无统计学异质性($P=0.48, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇组产妇的呕吐发生率显著高于缩宫素组,差异有统计学意义[RR=2.16, 95% CI(1.63, 2.88), $P<0.000 01$]。森林图见图8。

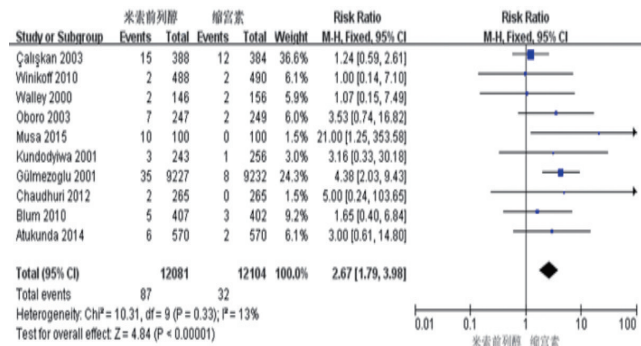


图8 两组产妇呕吐发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of vomiting in 2 groups

2.3.8 腹泻发生率 10项研究(24 185 例产妇)报道了腹泻发生率^[8, 10-11, 13-16, 19-21],各研究间无统计学异质性($P=0.33, I^2=13\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,米索前列醇组产妇的腹泻发生率显著高于缩宫素组,差异有统计学意义[RR=2.67, 95% CI(1.79, 3.98), $P<0.000 01$]。森林图见图9。

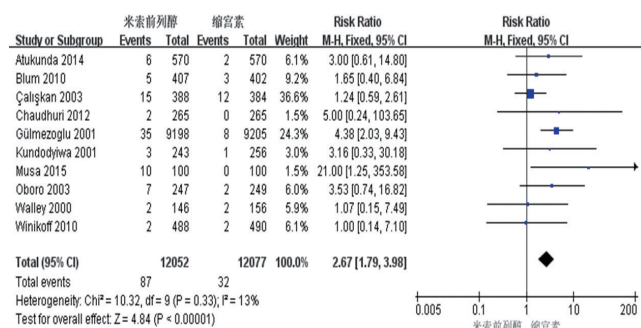


图9 两组产妇腹泻发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of diarrhea in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

以发热发生率(倒漏斗图的对称性最差)为指标进行发表偏倚分析,结果见图10。由图10可知,各研究散点分布的对称性一般,提示该指标存在发表偏倚的可能性较大。其余指标倒漏斗图的对称性稍好,具体倒漏斗图略。

3 讨论

严重的产后出血需要考虑手术治疗,甚至会导致产妇产子官被切除,因此,安全有效的药物选择在产后出血的预防措施中至关重要。产后出血的病因包括宫缩乏

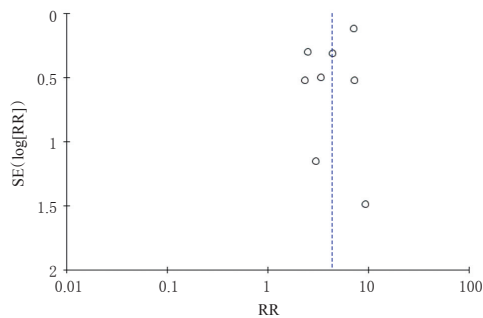


图 10 发热发生率的倒漏斗图

Fig 10 Funnel plot of the incidence of fever

力、胎盘因素、软产道损伤及凝血障碍等,其中子宫收缩乏力性出血是产后出血最常见的原因^[22]。目前,缩宫素已经在多个国家的指南中作为预防产后出血的一线药物^[23],临床应用较为广泛。缩宫素的作用机制是通过激活子宫平滑肌的缩宫素受体,进而使子宫平滑肌收缩张力得到增强,同时提高子宫收缩频率,最终达到止血的目的^[24-25]。缩宫素具有起效快、不良反应少的特点,并且该药半衰期仅 3~4 min,作用时间相对较短,因此可以多次使用。我国指南推荐该药的用法为 10~40 u 加入到 500~1 000 mL 液体中缓慢滴注或直接以 10 u 肌肉注射;但是总剂量不能超过 60 u,超过 60 u 将可能引起水中毒、冠状动脉缺血、血压升高等不良反应^[26]。米索前列醇是一种前列腺素 E 衍生物,在产科主要用于预防引产和产后出血;给药剂量通常为 200~600 μg;给药途径除了口服以外,还可以采取舌下含服或纳肛的方式^[27]。米索前列醇具有使用方便、吸收及起效快的优点,并且不会引起血压升高,不会增加心血管系统的负荷^[27-28]。

本次 Meta 分析共纳入 14 项 RCT,涉及 25 732 例产妇,其中试验组 12 860 例、对照组 12 872 例。Meta 分析结果显示,与缩宫素组比较,米索前列醇组产妇在平均出血量、第三产程时间、输血率、恶心发生率方面的差异均无统计学意义。米索前列醇具有 E 型前列腺素的药理活性,可直接作用于子宫使其产生节律性收缩,优点是吸收快、作用时间长^[29]。口服米索前列醇可引起子宫强烈收缩,减少产后出血量^[30],进而可以减少因出血导致的后期外科手术干预。从本次 Meta 分析结果可以看出,米索前列醇在预防产后出血的作用方面与缩宫素相当,加之其价格低廉、给药途径相对简便,对于缺乏冷链技术及无菌注射器难以获得的欠发达偏远地区可作为替代应急使用。但是本次 Meta 分析结果也显示,米索前列醇的不良反应较多。不良反应发生频率分为十分常见、常见、偶见、罕见、十分罕见 5 种类型,分别依次对应寒战、恶心、发热、呕吐、腹泻。米索前列醇组产妇的寒战发生率、发热发生率、呕吐发生率、腹泻发生率均较缩

宫素组高,原因是米索前列醇容易导致肠道平滑肌收缩,此外该药可通过转运蛋白多药耐药相关蛋白 4(multidrug resistance-associated protein 4, MRP4)和 SLCO1B1 的转运穿过血脑屏障^[31],因此其安全性尚待进一步商榷,在使用过程中需要密切观察不良反应并及时处理。

本研究也存在一定局限性:(1)从纳入文献总体的质量上来看,本 Meta 分析在文献纳入与排除标准方面虽然按照严格的标准执行,但多数纳入研究的样本量偏小;(2)不同的研究中,米索前列醇与缩宫素的使用剂量存在不一致。以上因素都可能影响本 Meta 分析结论的准确性。

综上所述,米索前列醇预防产后出血的有效性与缩宫素相当,但是不良反应发生率较高,在使用过程中需密切关注不良反应发生情况。由于纳入的研究存在一定的局限性,该结论仍需今后多中心、大样本、高质量的 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] 李玉梅,谭白菊.益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇用于预防剖宫产产后出血的临床观察[J].中国药房,2017,28(9):1197-1200.
- [2] 刘兴会,张力,张静.《产后出血预防与处理指南(草案)》(2009)及《产后出血预防与处理指南(2014年版)》解读[J].中华妇幼临床医学杂志,2015,11(4):433-447.
- [3] 何美霞.产后出血的治疗方式研究进展述评[J].双足与保健,2018(5):190-192.
- [4] 徐永平,路云霞,李计平,等.缩宫素联合米索前列醇预防剖宫产产后出血的临床效果分析[J].中国生化药物杂志,2017(7):231-232,234.
- [5] World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage[R]. Genève: World Health Organization, 2012.
- [6] 付丽红.米索前列醇预防剖宫产产后出血的疗效分析[J].中国医药指南,2017,15(4):60-61.
- [7] HIGGINS J, ALTMAN D G, GTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 18: 343.
- [8] ATUKUNDA E C, SIEDNER M J, OBUA C, et al. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in Uganda: a double-blind randomized non-inferiority trial[J]. PLoS Med, 2014, 11(11): e1001752.
- [9] BELLAD M B, TARA D, GANACHARI M S, et al. Prevention of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol or oxytocin: a double-blind randomised controlled trial[J]. BJOG-Int J Obstet Gynecol, 2012, 119(8): 975-986.
- [10] BLUM J, WINIKOFF B, RAGHAVAN S, et al. Treatment

- of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9710):217-223.
- [11] CHAUDHURI P, BISWAS J, MANDAL A. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in low-risk women[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2012, 116(2):138-142.
- [12] ELBOHOTY A E H, MOHAMMED W E, SWEED M, et al. Randomized controlled trial comparing carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2016, 134(3):324-328.
- [13] GÜLMEZOĞLU A M, VILLAR J, NGOC N T N, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour[J]. *Lancet*, 2001, 358(9283):689-695.
- [14] KUNDODYIWA T W, MAJOKO F, RUSAKANIKO S. Misoprostol versus oxytocin in the third stage of labor[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2001, 75(3):235-241.
- [15] MUSA A O, MUNIR' DEEN A I, SAIDU R, et al. Double-blind randomized controlled trial comparing misoprostol and oxytocin for management of the third stage of labor in a Nigerian hospital[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2015, 129(3):227-230.
- [16] OBORO V O, TABOWEI T O. A randomised controlled trial of misoprostol versus oxytocin in the active management of the third stage of labour[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2003, 23(1):13-16.
- [17] RAJAEI M, KARIMI S, SHAHBOODAGHI Z, et al. Safety and efficacy of misoprostol versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage[J/OL]. *J Pregnancy*, 2014[2021-04-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24734184/>. DOI:10.1155/2014/713879.
- [18] SINGH G, RADHAKRISHNAN G, GULERIA K. Comparison of sublingual misoprostol, intravenous oxytocin, and intravenous methylergometrine in active management of the third stage of labor[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2009, 107(2):130-134.
- [19] WALLEY R L, WILSON J B, CRANE J M G, et al. A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour[J]. *BJOG-Int J Obstet Gy*, 2000, 107(9):1111-1115.
- [20] WINIKOFF B, DABASH R, DUROCHER J, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9710):210-216.
- [21] ÇALIŞKAN E, DILBAZ B, MEYDANLI M M, et al. Oral misoprostol for the third stage of labor: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 101(5):921-928.
- [22] 尹晴, 李斌飞. 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[J]. *中国药房*, 2016, 27(12):1641-1644.
- [23] 徐崧圆, 应小燕. 产后出血药物治疗进展[J]. *实用医药杂志*, 2019, 36(4):371-375.
- [24] LIN Y T, HSU K S. Oxytocin receptor signaling in the hippocampus: role in regulating neuronal excitability, network oscillatory activity, synaptic plasticity and social memory[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 171:1-14.
- [25] ALOTAIBI M F. The response of rat and human uterus to oxytocin from different gestational stages in vitro[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2016, 36(1):75-82.
- [26] SHAKUR H, ROBERTS I, FAWOLE B, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10084):2105-2116.
- [27] VALLERA C, CHOI L O, CHA C M, et al. Uterotonic medications: oxytocin, methylergonovine, carboprost, misoprostol[J]. *Anesthesiology Clinics*, 2017, 35(2):207-219.
- [28] 崔海霞, 田春梅. 米索前列醇预防产后出血的对比观察[J]. *实用医药杂志*, 2012, 29(4):412-413.
- [29] QUIBEL T, GHOUT I, GOFFINET F, et al. Active management of the third stage of labor with a combination of oxytocin and misoprostol to prevent postpartum hemorrhage[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(4):805-811.
- [30] 左月英, 韦卉. 产后出血药物治疗进展[J]. *海南医学*, 2009, 20(9):132-134.
- [31] ALFIREVIC A, DUROCHER J, ELATI A, et al. Misoprostol-induced fever and genetic polymorphisms in drug transporters SLCO1B1 and ABCC4 in women of Latin American and European ancestry[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(9):919-928.

(收稿日期:2021-06-29 修回日期:2021-09-10)
(编辑:刘明伟)