

10%葡萄糖酸钙注射液辅助预防剖宫产产后出血疗效的系统评价

陈宝娟*,张幼萍,陈瑜(上虞市第二人民医院,浙江上虞 312365)

中图分类号 R719.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2659-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.23

摘要 目的:系统评价10%葡萄糖酸钙注射液辅助预防剖宫产产后出血的临床疗效和安全性。方法:计算机检索PubMed、Ovid、中国期刊全文数据库、维普中文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库公开发表的10%葡萄糖酸钙注射液辅助预防剖宫产产后出血的随机对照试验(RCT),评价纳入的文献质量提取有效数据后,采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入14项研究,合计4 083例患者。Meta分析结果显示,试验组产妇产后出血例数[RR=0.27,95%CI(0.19,0.37), $P<0.000$]、产后2 h出血量[MD=-64.83,95%CI(-75.75,-53.90), $P<0.000$]、产后24 h出血量[MD=-92.29,95%CI(-119.06,65.51), $P<0.000$]、产后24 h血红蛋白下降值[MD=-6.62,95%CI(-11.80,-1.44), $P=0.01$]均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义。两组产妇均未见严重不良反应发生。结论:剖宫产术前静脉滴注10%葡萄糖酸钙注射液可有效辅助预防产妇产后出血,安全性较好。由于纳入研究较少,质量不高,该结论尚需更大规模、高质量的RCT进一步验证。**关键词** 10%葡萄糖酸钙;剖宫产;产后出血;Meta分析;疗效;安全性

Clinical Efficacy of Adjunctive Therapy of 10% Calcium Gluconate Injection Preventing Postpartum Hemorrhage of Cesarean Section: A Systematic Evaluation

CHEN Bao-gui, ZHANG You-ping, CHEN Yu (Shangyu Municipal Second People's Hospital, Zhejiang Shangyu 312365, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy and safety of 10% Calcium Gluconate Injection preventing postpartum hemorrhage of cesarean section systematically. METHODS: Retrieved from PubMed, Ovid, CNKI, VIP, CBM, Wangfang database during 2000-2013, RCT about adjunctive therapy of 10% Calcium Gluconate Injection preventing postpartum hemorrhage of cesarean section were collected. The quality of literature was evaluated and effective data was extracted, and Meta-analysis of included trials was performed by using Rev Man 5.2 software provided by Cochrane network. RESULTS: A total of 14 literatures were included, involving 4 083 patients. Meta-analysis showed that the number of postpartum hemorrhage case [RR=0.27, 95% CI (0.19, 0.37), $P<0.000$], 2 h postpartum blood loss [MD=-64.83, 95% CI (-75.75, -53.90), $P<0.000$] and 24 h postpartum blood loss [MD=-92.29, 95% CI (-119.06, 65.51), $P<0.000$], decreased value of 24 h postpartum Hb [MD=-6.62, 95% CI (-11.80, -1.44), $P=0.01$] in trial group were lower than control group; there were statistical significance. No severe ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: The intravenous infusion of 10% Calcium gluconate injection before cesarean section can effectively prevent maternal postpartum hemorrhage and shows sound safety. Due to small-scale and low quality, this conclusion still needs to be validated by more large-scale and high quality RCT.

KEYWORDS 10% Calcium Gluconate Injection; Cesarean section; Postpartum hemorrhage; Meta-analysis; Efficacy; Safety

产后出血是常见的产科并发症,是目前我国产妇死亡的最主要原因^[1]。近年来,随着剖宫产数量的增加,剖宫产术中 and 产后出血已成为妇产科急需解决的重点问题。有研究发现^[2],在剖宫产术前30 min加用10%葡萄糖酸钙注射液辅助预防,可有效减少产妇产后出血例数及术中和产后的出血量。但是,各研究间相对比较分散,存在纳入样本量较少、结局指标不完整、说服力不足等缺点。因此,本文采用Meta分析的方法,系统评价了10%葡萄糖酸钙注射液辅助预防剖宫产产后出血的有效性和安全性,以为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 原始资料为已公开发表的随机对照试验

* 主治医师。研究方向:妇科内镜。电话:0575-82325864。E-mail:610337287@qq.com

(RCT)。

1.1.2 研究对象 选择足月剖宫产病例,无妊娠合并症,术前行常规检查,如血常规、尿常规、肝肾功能及凝血系统等均正常。两组产妇在孕周、年龄及剖宫产指征等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.3 干预措施 对照组产妇给予常规治疗,试验组产妇在对照组治疗的基础上,于剖宫产术前给予10%葡萄糖酸钙10 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml或0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注。常规治疗包括在胎儿娩出后产妇给予肌肉注射缩宫素20 U,或含服米索前列醇400 μ g等。

1.1.4 结局指标 主要疗效指标:①产后出血例数;次要疗效指标:②产后2 h出血量、③产后24 h出血量、④产后24 h血红蛋白(Hb)下降值。

排除原始资料为非公开发表的文献、非RCT研究、动物试

验、综述、重复报道的研究文献等。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、Ovid、中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库等; 手工使用百度、谷歌检索相关资料及各论文参考文献目录, 检索年限为 2000 年 1 月—2013 年 12 月, 检索语种为中文和英文。主要检索词: “葡萄糖酸钙” “剖宫产” “产后出血” “Calcium gluconate” “Caesarean section” “Postpartum hemorrhage”。

1.3 文献资料提取

由两名评价者独立依据预先设定的文献纳入标准对检索出的引文信息进行筛选, 剔除明显不合格的文献, 对肯定和不能肯定的文献, 检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面, 有疑问或者有分歧, 通过与作者联系获得信息后再决定取舍。对有分歧的部分, 讨论解决, 必要时由第三位评价者协助解决。

1.4 文献质量评价

按照 Cochrane 系统评价手册 5.2 版推荐的质量评价标准评价纳入研究的质量。(1) 随机方法是否正确和充分; (2) 隐藏分组是否正确和充分; (3) 是否采用盲法; (4) 失访及其处理 (是否全程随访、是否报告失访人数、失访人数是否在 10% 以内等)。将研究质量分为 A、B、C 级。A 级: 低度偏倚, 完全满足以上四条质量标准, 发生各种偏倚的可能性最小; B 级: 中度偏倚, 其中一条或一条以上的标准为部分满足, 有发生偏倚的中度可能性; C 级: 高度偏倚, 其中一条或一条以上的标准完全不能满足, 有发生偏倚的高度可能性。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度 (Risk ratio, RR) 表示; 计量资料采用加权均数差 (Weighted mean difference, WMD) 或均数差 (Mean difference, MD) 表示, 两者均计算 95% 的可信区间 (Confidence interval, CI)。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性, 显著水平为 $\alpha=0.01$ 。如果 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$, 表明各研究间无异质性, 采用固定效应模型 (Fixed effects model) 分析; 如果 $P < 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$, 表明各研究间存在明显异质性, 采用随机效应模型 (Randomized effects model) 分析。以产后出血例数绘制漏斗图, 进行偏倚性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和质量评价结果

根据纳入和排除标准, 共纳入 14 篇符合要求的文献, 时间为 2000—2013 年, 均为中文文献, 合计 4 083 例患者^[2-15]。14 篇文献均为 RCT, 但均未提到盲法和分配隐藏, 亦未作意向性分析, 只有 3 项研究提到随机分组方案^[2-3, 11], 2 项提到脱落病例^[8, 14]。14 项研究间均衡性良好, 文献质量 6 篇评为 B 级, 8 篇评为 C 级。纳入研究基本信息和质量评价结果详见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 产后出血例数 11 项研究报道了产后出血例数, 试验组 1 444 例, 产后出血 39 例, 出血率为 2.70%; 对照组 1 420 例, 产后出血 143 例, 出血率为 10.07%^[2-12]。各研究间无统计学异质性 ($P=0.98, I^2=0$), 采用固定效应模型分析, 详见图 1。Me-

ta 分析结果显示, 试验组产妇产后出血例数显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [RR=0.27, 95% CI (0.19, 0.37), $P < 0.000$]。

表 1 纳入研究基本信息和质量评价结果

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者	发表年份	例数		干预措施		结局指标	质量评价
		试验组	对照组	试验组	对照组		
孔青梅 ^[2]	2010	59	59	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②④	B
宋晓辉 ^[3]	2009	120	120	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②④	B
巩学业 ^[4]	2013	179	179	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②③	C
张华琳 ^[5]	2009	60	60	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②③	C
张福云 ^[6]	2013	50	50	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②③	C
梁彩霞 ^[7]	2008	128	116	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②	C
温洁 ^[8]	2009	200	120	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②③	B
白凤姬 ^[9]	2013	156	144	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②③	B
邹霞 ^[10]	2010	100	100	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②③④	C
陈建 ^[11]	2004	196	196	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②④	B
韩毓 ^[12]	2009	196	196	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	①②④	C
董永瑞 ^[13]	2011	421	421	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	②③④	C
赵伟 ^[14]	2011	100	100	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	②③④	B
汤颖 ^[15]	2010	109	148	10% 葡萄糖酸钙注射液 10 ml+常规治疗	常规治疗	②④	C

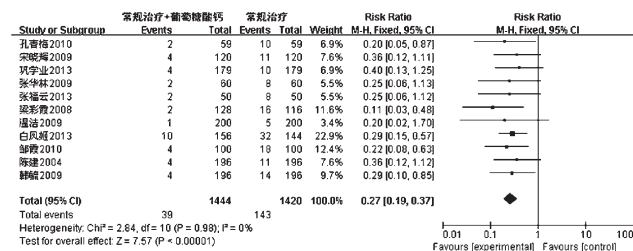


图 1 两组产妇产后出血例数的 Meta 分析森林图

Fig 1 Meta-analysis of the case number of postpartum hemorrhage in 2 groups

2.2.2 产后 2 h 出血量 14 项研究报道了产后 2 h 出血量, 试验组 2 074 例, 对照组 2 089 例^[2-15]。各研究间有统计学异质性 ($P < 0.000, I^2=91\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 2。Meta 分析结果显示, 试验组产妇产后 2 h 出血量显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [MD=-64.83, 95% CI (-75.75, -53.90), $P < 0.000$]。

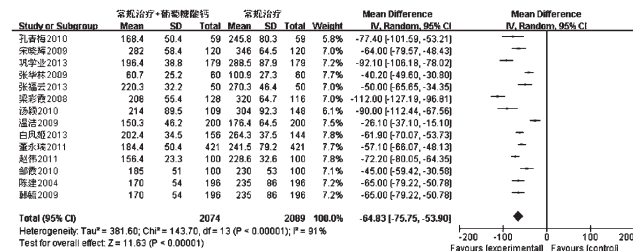


图 2 两组产妇产后 2 h 出血量的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of 2 h postpartum blood loss in 2 groups

2.2.3 产后 24 h 出血量 8 项研究报道了产后 24 h 出血量, 试验组 1 266 例, 对照组 1 254 例^[4, 6, 8-10, 13-14]。各研究间有统计学异质性 ($P < 0.000, I^2=97\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 3。Meta 分析结果显示, 试验组产妇产后 24 h 出血量显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [MD=-87.97, 95% CI (-117.07, -58.88), $P < 0.000$]。

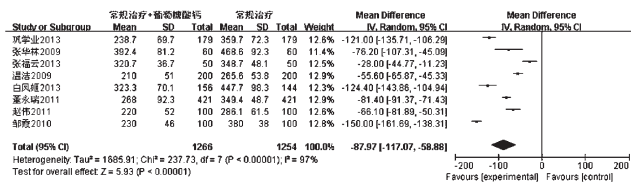


图3 两组产妇产后24 h出血量的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of 24 h postpartum blood loss in 2 groups

2.2.4 产后24 h Hb下降值 8项研究报道了产后24 h Hb下降值, 试验组1 301例, 对照组1 340例^[2-3, 10-15]。各研究间有统计学异质性($P < 0.000$, $I^2 = 100\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 试验组产妇产后24 h Hb下降值显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义[MD = -6.62, 95% CI (-11.80, -1.44), $P = 0.01$]。

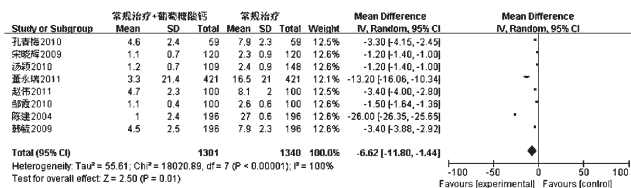


图4 两组产妇产后24 h Hb下降值的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of decreased value of 24 h Hb in 2 groups

2.3 发表偏倚分析

以产后出血例数绘制倒漏斗图, 详见图5。结果, 数据点主要分布在中部和顶部, 但仍有个别数据点散落在中下部, 提示存在一定的发表偏倚。

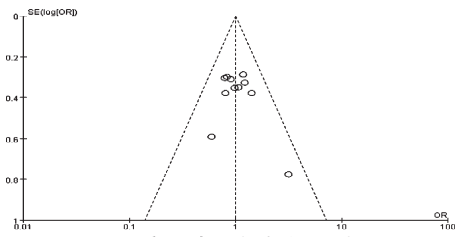


图5 产后出血例数倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of case number of postpartum hemorrhage

3 讨论

本次Meta分析纳入研究的血液收集及计量方法基本相同。出血的判断标准均为产后24 h累积出血量超过500 ml。术中出血量为胎儿从胎盘娩出至术后2 h子宫出血量。产后出血量按容积法、称重法和面积法测得, 3种方法所得血量之和为总的产后出血量。14项研究中^[2-15], 10%葡萄糖酸钙注射液均采用静脉滴注给药, 但给药时机不完全相同, 1例在术前60 min给药^[7], 7例在术前30 min内给药^[2-6, 9, 11], 6例未提及给药时间。仅1项研究同时对4项结局指标进行研究^[10]。各研究间产后出血量计量差异较大, 不排除手术操作熟练程度及血液计量差异所致的误差。

本研究结果显示, 试验组产妇在常规治疗的基础上, 于剖宫产术前给予10%葡萄糖酸钙注射液10 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml或0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注, 产妇的产后出血例数[RR = 0.27, 95% CI (0.19, 0.37), $P < 0.000$], 产

后2 h出血量[MD = -64.83, 95% CI (-75.75, -53.90), $P < 0.000$], 产后24 h出血量[MD = -87.97, 95% CI (-117.07, -58.88), $P < 0.000$], 产后24 h Hb下降值[MD = -6.62, 95% CI (-11.80, -1.44), $P = 0.01$]均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义。安全性方面, 所有产妇在用药过程中出现的不良反应轻微, 均可自然恢复, 未见严重不良反应发生, 说明10%葡萄糖酸钙注射液辅助预防剖宫产术后出血安全性较好。

Meta分析结论的准确性与纳入文献质量有关。本次Meta分析纳入的研究, 随机方法不详, 随机分配隐藏不清楚, 是否采用盲法不明确, 文献质量评价中仅有6篇为B级, 其余均为C级。因此, 统计分析结果存在一定偏倚, 提示此结论尚需更大规模、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 224-227.
- [2] 孔青梅. 剖宫产术前补钙防治宫缩乏力性产后出血的临床观察[J]. 医学信息, 2010, 23(2): 483.
- [3] 宋晓琿. 钙剂辅助缩宫素预防剖宫产术后出血的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(19): 1 652.
- [4] 巩学业, 张文娟, 齐丽丽. 产时应用葡萄糖酸钙联合缩宫素、米索前列醇预防高危产妇产后出血的临床研究[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(8): 622.
- [5] 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.
- [6] 张福云, 王文华, 陈琳, 等. 垂体后叶素联合葡萄糖酸钙预防高危因素剖宫产术后出血的应用[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(7): 634.
- [7] 梁彩霞, 徐溢萍, 戴锦. 葡萄糖酸钙应用于剖宫产预防产后出血的观察和护理[J]. 中华中西医杂志, 2008, 6(2): 101.
- [8] 温洁, 王坤昌, 朱静文. 米索前列醇、缩宫素联合钙剂对产后出血的影响[J]. 临床护理杂志, 2009, 8(6): 37.
- [9] 白凤姬. 米索前列醇联合葡萄糖酸钙预防剖宫产术中和产后出血的疗效观察[J]. 血栓与止血杂志, 2013, 19(3): 118.
- [10] 邹霞, 游春慧. 剖宫产术前应用葡萄糖酸钙防治产后出血100例临床分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(25): 159.
- [11] 陈健, 陆晓明, 郭秀云, 等. 产时补钙防治宫缩乏力性产后出血的临床对比观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(10): 635.
- [12] 韩毓, 凌奕. 剖宫产术前补钙防治宫缩乏力性产后出血的临床观察[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(6): 646.
- [13] 董永瑞, 王炎. 钙剂联合缩宫素等预防剖宫产术后出血效果观察[J]. 人民军医, 2011, 54(8): 711.
- [14] 赵伟, 袁玉华. 钙剂联合缩宫素预防产后出血100例临床观察[J]. 航空航天医学杂志, 2011, 22(5): 598.
- [15] 汤颖, 徐仰英, 吴黛琳. 葡萄糖酸钙、米索前列醇用于防治剖宫产术后出血的疗效比较[J]. 临床合理用药, 2010, 3(21): 52.

(收稿日期: 2014-02-10 修回日期: 2014-06-05)