

·信息研究·

## 米索前列醇用于足月妊娠引产的 Meta 分析

李小毛, 许成芳, 张宇, 万璟, 方莉

(中山大学附属第三医院妇产科, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】评价米索前列醇(Miso)用于足月妊娠引产的有效性及其安全性。【方法】检索美国国立医学图书馆的 Medline 光盘数据库(1993~2001年)以及中文 CBMDISC(1994~2001年)的光盘数据库相关文献 623 篇, 其中 124 篇入选, 涉及病例数 19 287 例。应用 Meta 分析统计方法对 Miso 和缩宫素用于足月妊娠引产的效果、不良事件发生率进行综合分析比较。【结果】Miso 组的平均引产成功率为 89.6%, 缩宫素组的平均引产成功率为 66.8%, 两者率差为 21.76%,  $P < 0.05$  合并优势比  $OR = 4.43$ ; Miso 组的平均剖宫产率为 13.2%, 缩宫素组为 23.0%, 两者的合并率差为 -8.74%,  $P < 0.05$ ,  $OR = 0.49$ 。宫缩过强平均发生率 Miso 组为 10.4%, 缩宫素组为 3.2%, 平均率差为 5.25%,  $P < 0.05$ 。Miso 组的急产平均发生率为 6.4%, 缩宫素组为 1.4%, 两者率差为 2.9%,  $P < 0.05$ 。Miso 组平均羊水污染率为 20.7%, 缩宫素组为 12.2%, 平均率差为 7.4%,  $P < 0.05$ 。而用药至临产时间、总产程、胎儿窘迫率、出生窒息率、产后出血量、产后出血率等, 差异无统计学意义。【结论】米索前列醇用于足月妊娠引产效果优于缩宫素, 但宫缩过频、急产、羊水污染等发生率较高。在临床推广应用前, 有必要对 Miso 用于足月妊娠引产的用药剂量、途径进一步探讨。

**关键词:** 米索前列醇; 缩宫素; 妊娠; 引产; Meta 分析

中图分类号: R714.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)04-0300-03

**Meta-analysis on Misoprostol for Labor Induction of Term Pregnancy** LI Xiao-mao, XU Cheng-fang, ZHANG Yu, WAN Jing, FANG Li. (Department of Obstetrics and Gynecology, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract** 【Objective】To evaluate the efficacy and safety of misoprostol in term labor induction. 【Methods】Data of published English and Chinese literatures on misoprostol in term labor induction were selected and a data base was established. Standard meta-analysis was performed to analyze the efficacy and side-effect incidence of misoprostol(miso) and oxytocin(oxy). 【Results】The average successful induction rate of the miso- and oxy- groups were 89.6% and 66.8% respectively,  $OR = 4.43$ ,  $P < 0.05$ . The cesarean section rates were 13.2% in miso-group and 23.0% in oxy-group,  $OR = 0.49$ ,  $P < 0.05$ . Prevalences of tachysystole or hypertonus of uterine were 10.4% in miso-group and 3.2% in oxy-group,  $P < 0.05$ . The precipitate labor incidences in these two groups were 6.4% and 1.4% respectively,  $P < 0.05$ . The meconium rates in two groups were 20.7% and 12.2%,  $P < 0.05$ . The average durations from administration misoprostol and oxytocin to onset of labor, the durations of the stage of labor, the rate of fetal distress, neonatal asphyxia (1-minute Apgar score  $\leq 7$ ), postpartum hemorrhage and amount blood loss in postpartum were not different between the two groups. 【Conclusion】Misoprostol is an efficacious agent in induction of term labor, but its application faces the risk of potential unsafety in both mothers and fetuses, such as precipitate labor, abnormal uterus contraction or meconium, so the dose and the way need to investigate further.

**Key words:** misoprostol; oxytocin; pregnancy; labor induced; Meta-analysis

米索前列醇(misoprostol, 米索, Miso)用于足月妊娠引产自 1987 年 Mariani-Neto<sup>[1]</sup> 在巴西首先报道以来, 经过大量的临床研究, 其有效性在国内外已得到充分肯定<sup>[2,3]</sup>。然而, 在临床使用过程中, 出现了一些母儿并发症, 故临床医生对其安全性一直存在较大的争议。目前有关 Miso 用于足月引产的报道已有很多, 但单次的临床研究结果常因样本量较小, 难以全面正确反映药物的效应, 尤其

是不良事件的发生。如果进行大规模的多中心临床试验又可能会因为经费多、周期长、组织实施难度大而难以实现。Meta 分析是对既往具有相同研究目的的多个临床研究结果进行加权和综合评价的一种新方法, 通过对药物的临床研究的 Meta 分析可作出一个更有临床指导意义的结论。本研究通过检索文献进行 Meta 分析探讨 Miso 用于足月妊娠引产的有效性及其安全性。

收稿日期: 2002-03-16

作者简介: 李小毛(1962-), 男, 湖南郴州人, 医学硕士, 教授, 主任医师, 硕士生导师。

©1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

## 1 资料与方法

### 1.1 研究文献的选择

使用计算机检索美国国立医学图书馆的 Medline 光盘数据库(1993~2001年)以及中文 CBM DISC(1994~2001年)的光盘数据库。检索策略:英文检索主题词: Misoprostol 与 Labor Induction 的交集以及中文检索“米索前列醇+引产”。纳入标准:①论文正式发表;②随机对照试验;③对 Miso 引产组与缩宫素引产组的用药剂量、给药途径、方法有具体描述的,其观察指标有具体数据的;④研究对象为孕足月,单胎头位,无明显头盆不称及产道异常,有引产指征,排除心、肺、肝、肾疾病及青光眼、哮喘、癫痫等疾病;⑤效果判定:用药后 24 h 内临产为引产成功。按此标准,共检索到相关文献 623 篇,其中 124 篇文献符合纳入标准,涉及病例数 19287 例,其中 Miso 引产例数为 10411 例。部分主要入选文献的发表年限及病例数见表 1。

表 1 主要入选文献发表年限与例数

Table 1 Characteristics of important studies selected

First author	Publish year	No. in	
		Miso-group	oxy-group
宋殿荣 <sup>[5]</sup>	1997	1 009	819
田丽英 <sup>[6]</sup>	1999	360	250
强强 <sup>[7]</sup>	2000	102	106
宣樟标 <sup>[8]</sup>	2000	216	200
毕世梁 <sup>[9]</sup>	2000	140	145
徐步 <sup>[10]</sup>	2000	106	108
黄辉萍 <sup>[11]</sup>	1999	176	138
陈廷美 <sup>[12]</sup>	2000	127	112
杜秀英 <sup>[13]</sup>	1997	80	54
夏容 <sup>[14]</sup>	2000	100	100
曹杨 <sup>[15]</sup>	2000	80	80
Torre <sup>[16]</sup>	2001	168	192
Buccellato <sup>[17]</sup>	2000	62	61
Wing <sup>[18]</sup>	1998	98	99
Escudero <sup>[19]</sup>	1997	57	63
Sanchez <sup>[20]</sup>	1997	70	71
Kramer <sup>[21]</sup>	1997	65	65
Kadanalı <sup>[22]</sup>	1996	112	112
Mundle <sup>[23]</sup>	1996	111	111
Ozan <sup>[24]</sup>	2001	58	58

### 1.2 观察指标

采用下列观察指标并根据这些指标提取资料:

①引产成功率;②总产程;③用药至临产时间;④分娩方式;⑤不良事件:急产,宫缩过频(10 min 内宫缩 $\geq 6$ 次,连续两个 10 min),羊水粪染,胎儿宫内窘迫,出生窒息(Apgar 评分 $\leq 7$ 分),产后出血,子宫破裂,羊水栓塞,胎盘早剥,孕产妇死亡等。

### 1.3 统计方法

应用 SAS for Windows 中的 Meta 分析软件包进行数据分析,先对各研究的统计量进行同质性检验,如  $P \geq 0.05$ ,说明各研究间同质性较好,用固定效应模型,运用 Peto 法进行数据合并;如各研究结果显示不同质,则采用随机效应模型(Dersimonia-Laird 法<sup>[4]</sup>)进行数据合并。经济性检验得知,出生窒息率及产后出血率的  $P > 0.05$  ( $P$  值分别为 0.98、0.94),采用固定效应模型进行合并外;其余指标的  $P$  均  $< 0.05$ ,采用随机效应模型。

## 2 结果

平均引产成功率 Miso 组为 89.6%,缩宫素组为 66.8%,两者的率差为 21.8%, $P < 0.05$ ,差异有显著性,合并优势比 OR 为 4.43(95%CI 为 3.33~5.91),表明 Miso 组的引产成功率高于缩宫素组。剖宫产率 Miso 组低于缩宫素组, $P < 0.05$ ,OR=0.49(0.42~0.58)。急产发生率、宫缩过强发生率、羊水污染发生率 Miso 组高于缩宫素组,差异有统计学意义。Miso 组平均引产至临产的时间、总产程、胎儿窘迫、出生窒息、产后出血量及产后出血率,与缩宫素组比较,差异无统计学意义。详细结果见表 2。

入选资料中子宫破裂共有 12 例,其中 Miso 组 10 例,缩宫素组 2 例。在入选文献中未发现胎盘早剥、孕产妇死亡的报道。

## 3 讨论

### 3.1 Miso 应用于足月引产的有效性

外源性前列腺素能刺激子宫收缩和临产,增加孕期子宫收缩的强度和频率,其引起的宫缩类似于自发分娩的宫缩。子宫对外源性前列腺素的反应随孕期增加而增高。前列腺素兴奋子宫肌层的作用机制有<sup>[25]</sup>:①调节细胞内游离钙离子浓度;②增强缩宫素的作用,并刺激缩宫素的生成与分泌;③促进子宫平滑肌细胞的间隙连接的形成;④直接作用于子宫平滑肌的收缩蛋白;⑤作为孕酮拮抗剂,作用于子宫内膜,减弱孕酮作用,使内源性前列腺

表 2 米索前列醇和缩宫素足月引产效果比较

Table 2 Clinical outcome comparison for labor induction between Miso- and Oxy-group  $\bar{x}$  (95% CI)

	Miso	Oxy	Rate difference	P
Rate of success induction (%)	89.6(78.9, 99.6)	66.8(65.3, 80.2)	21.8(17.1, 26.4)	0.000
Induction-delivery onset interval (h)	5.82(2.26, 8.75)	9.46(4.23, 15.62)	-2.26(-11.37, 6.68)	0.314
Total labor time (h)	7.06(4.03, 10.57)	9.23(6.13, 12.57)	-1.21(-4.45, 2.04)	0.234
Rate of section (%)	13.2(9.6, 17.6)	22.9(15.2, 30.1)	-8.7(-10.9, -6.6)	0.000
Precipitate labor (%)	6.4(2.1, 10.6)	1.4(0, 2.6)	2.9(1.7, 4.1)	0.000
Hypertonus uterus contraction rate (%)	10.4(0, 20.3)	3.2(0, 6.5)	5.3(3.7, 6.8)	0.000
Meconium rate (%)	20.7(11.5, 29.8)	12.2(3.2, 21.3)	7.4(1.5, 13.2)	0.007
Fetal distress rate (%)	13.3(8.3, 18.3)	11.9(6.5, 16.9)	1.2(-1.9, 4.3)	0.231
Neonatal asphyxia rate (%)	7.9(3.9, 11.6)	8.0(5.5, 10.9)	0.4(-0.2, 1.1)	0.103
Postpartum hemorrhage (ml)	186.6(132.3, 239.1)	192.9(112.6, 272.0)	-0.5(-3.5, 2.5)	0.380
Postpartum hemorrhage rate (%)	4.6(0.9, 3)	5.3(1.0, 9.3)	-0.4(-1.4, 0.6)	0.772

素释放,引起子宫收缩。

通过 Meta 分析结果可看出, Miso 组的平均引产成功率为 89.6%, 缩宫素组为 66.8%,  $P < 0.05$ , 合并优势比  $OR = 4.43$ ; Miso 组的平均剖宫产率为 13.2%, 缩宫素组为 23.0%,  $P < 0.05$ ,  $OR = 0.49$ , 表明 Miso 引产效果优于缩宫素。此外,与缩宫素引产比较, Miso 用于引产还具有孕妇不需卧床, 价格便宜, 临床应用上更为方便等特点。

### 3.2 Miso 足月引产的安全性

Miso 引产的一般副反应有恶心、呕吐、腹泻、发热等, 停药后可消失; 严重的可出现宫缩过强, 可致胎儿窘迫、急产、子宫破裂及羊水栓塞。从统计数据看到, Miso 组的急产率、宫缩过频发生率、羊水粪染率、子宫破裂发生率均明显高于缩宫素组。Wing<sup>[29]</sup> 等分析 Miso 引产致胎粪污染的机制有两点: ①宫缩过强致胎儿缺氧; ② Miso 对胎儿胃肠功能的直接作用。笔者检索中文文献时发现 1998 年至 2001 年有至少 19 例应用 Miso 致子宫破裂和 3 例羊水栓塞<sup>[27, 28]</sup> 的个案报道。这使人们对 Miso 的广泛应用引起了争议。临床资料表明, Miso 的并发症与其剂量、用药途径以及监护方法有关。我们将进一步对 Miso 足月引产中有效安全的用药剂量、用药途径及用药间隔时间进行分析研究。

### 3.3 本 Meta 分析的局限性

虽然 Meta 分析已被广泛应用于提供可靠证据以支持最新的临床治疗策略。但 Meta 分析并不能代替随机对照临床试验。Meta 分析在具有相当优越性的同时, 也有其内在的缺陷。本 Meta 分析仅收集已发表的资料, 被动地接受已有的研究报告,

其中可能存在设计欠严密的试验或观察结果; 也可能有阴性结果的论文未能发表而未能纳入本研究, 存在出版偏倚, 使 Meta 分析研究结果受到影响。为使 Meta 分析结论更科学有效地指导临床, 我们应进行局部小样本而设计严谨的多中心随机对照临床研究。

#### 主要参考文献:

- [1] Mariani-Neto C, Leas E J, Barerto E M, *et al.* Use of misoprostol for labor induction in stillbirth[J]. *Rev Paul Med* 1987, 105(7): 325.
- [2] Wing D A, Rahall A, Jones M M, *et al.* Misoprostol: an effective agent for ripening and labor induction[J]. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172(6): 1811.
- [3] 余江, 张进, 宋岩峰. 米索前列醇在妇产科临床的应用[J]. *中华妇产科杂志*, 1998, 33(1): 55.
- [4] Desimonian R, Laid N. Meta analysis in clinical trial[J]. *Controlled Clin Trials* 1986(7): 177.
- [5] 宋殿荣, 刘延魁, 李荣丽, 等. 米索前列醇用于足月妊娠引产 1828 例疗效观察[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 1997, 13(5): 287.
- [6] 田丽英, 邹兴梅. 米索前列醇用于足月妊娠引产 360 例临床观察[J]. *山东医学*, 1999, 39(12): 12.
- [7] 强强. 米索前列醇用于足月妊娠引产临床观察[J]. *浙江预防医学*, 2000, 12(5): 43.
- [8] 宣樟标, 陈香雅, 何丽萍. 米索前列醇舌下含服用于足月妊娠引产的安全性分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2000, 16(3): 143.
- [9] 毕世梁, 徐克惠, 邢爱耘, 等. 米索前列醇用于晚期妊娠引产随机对照研究[J]. *华西医科大学学报*, 2000, 31(4): 518.
- [10] 徐步. 催产素及米索前列醇用于足月妊娠计划分娩两种方法比较[J]. *苏州医学院学报*, 2000, 20(11): 1046.
- [11] 黄辉萍, 吴慧英, 傅新云, 等. 米索前列醇阴道给药用于足月妊娠引产的临床观察[J]. *现代妇产科进展*, 1999, 8(2): 163.
- [12] 陈廷美. 米索前列醇用于晚期妊娠引产 127 例分析[J]. *镇江医学院学报*, 2000, 10(4): 652.

(下转第 S2 页, to page S2)

(上接第 302 页 from page 302)

- [13] 杜秀英, 戴明宇, 刘英, 等. 米索前列醇在足月妊娠引产中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1997, 13(4): 227.
- [14] 夏荣. 米索前列醇在足月引产 100 例临床观察[J]. 锦州医学院学报, 2000, 21(6): 31.
- [15] 曹杨. 米索前列醇与缩宫素用于晚期妊娠引产的效果比较[J]. 广东医学院学报, 1998, 16(1-2): 53.
- [16] de-la-Torre S, Gilson G J, Flores S, *et al.* Is high-dose misoprostol able to lower the incidence of cesarean section? A randomized controlled trial[J]. J Matern Fetal Med, 2001, 10(2): 85.
- [17] Buccellato C A, Stika C S, Frederiksen M C. A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium infusion with oxytocin for induction of labor[J]. Am J Obstet Gynecol, 2000, 182(5): 1039.
- [18] Wing D A, Paul R H. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks gestation[J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 179(1): 94.
- [19] Escudero F, Contreras H. A comparative trial of labor induction with misoprostol versus oxytocin[J]. Int J Gynecol Obstet, 1997, 57(2): 139.
- [20] Sanchez-Ramos L, Chen A H, Kaunitz A M, *et al.* Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study[J]. Obstet Gynecol, 1997, 89

(6): 909.

- [21] Kramer R L, Gilson G L, Morrison D S, *et al.* A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy[J]. Obstet Gynecol, 1997, 89(3): 387.
- [22] Kadanali S, Kucukozkan T, Zor N, *et al.* Comparison of labor induction with misoprostol vs oxytocin/prostaglandin E2 in term pregnancy[J]. Int J Gynecol Obstet, 1996, 55(2): 99.
- [23] Mundle W R, Young D C. Vaginal misoprostol for induction of labor: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 1996, 88(4): 521.
- [24] Ozan H, Uncu G, Yildirim V, *et al.* Misoprostol in labor induction[J]. J Obstet Gynecol, 2001, 27(1): 17.
- [25] 杨隽钧, 盖铭英. 前列腺素的引产机制[J]. 实用妇产科杂志, 2000, 16(3): 119.
- [26] Wing D A. Labor induction with misoprostol[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 181(2): 339.
- [27] 王彩霞, 尹国武, 彭德民, 等. 米索前列醇足月引产潜伏期羊水栓塞致死一例[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(12): 1460.
- [28] 赵忠栋, 李娟. 米索前列醇用于妊娠足月引产致羊水栓塞死亡 2 例[J]. 中华妇产科杂志, 1999, 34(5): 300.

(编辑 刘清海)

(上接第 313 页 from page 313)

有助于产妇正确屏气用力, 从而不延长第 2 产程及增加阴道助产分娩率。罗哌卡因(ropivacaine)对心血管系统和中枢神经系统毒性低; 感觉阻滞和运动阻滞分离更趋明显, 特别在低浓度时更能表现感觉神经和运动神经阻滞分离的特点<sup>[1]</sup>, 因而广泛应用于产科分娩镇痛。罗哌卡因对运动神经的阻滞程度很小。本组资料显示, 33 例分娩镇痛的产妇仅有 3 例产妇产后下肢感到麻木, 但下肢活动不受限制, 所有产妇均能下床活动, 基本产生了“可行走”的硬膜外阻滞效果, 达到较符合分娩生理的较理想的镇痛分娩方法。

PCEA 完全依据病人个体差异及需求而设置用药量, 产妇可自行控制给药频率和用药量, 明显增加镇痛效果, 使药物趋向于合理以及增加母婴的安全性<sup>[3]</sup>。本研究中 33 例分娩镇痛产妇均选择了 PCEA 给药模式, 镇痛前产妇均感到重度疼痛或极度疼痛, 用药后 15~30 min 产妇均感到无痛或只感轻度可耐受的疼痛, 镇痛效果达到 100%。本研究中分娩镇痛组产妇第一产程活跃期时间和第二产程时间明显缩短, 与对照组比较  $P < 0.05$ , 与程凤仙、何平等<sup>[4,5]</sup> 报道结果相似, 说明罗哌卡因产妇自控硬膜外分娩镇痛后由于疼痛的减轻, 使子宫颈、阴道壁、盆底肌肉等放松, 因而宫颈扩张加速,

促使第 1 产程活跃期和第 2 产程缩短<sup>[6]</sup>。第 3 产程及产后 2 h 内出血量两组  $P > 0.05$ , 表明罗哌卡因用于 PCEA 分娩镇痛不影响第 3 产程及产后 2 h 内出血量。娩出后胎儿 1.5 min Apgar 评分两组  $P > 0.05$ , 说明低浓度罗哌卡因分娩镇痛对新生儿无不良影响。

总之, 1.5 g/L 罗哌卡因产妇自控硬膜外分娩镇痛, 效果确切, 对运动神经阻滞轻, 缩短产程, 不影响产后出血量及新生儿 Apgar 评分, 副作用小, 是目前分娩镇痛较理想的方法。

参考文献:

- [1] McClure J H. Ropivacaine[J]. Br J Anaesth, 1996, 76(2): 300.
- [2] 陈治军, 田玉科, 张咸伟, 等. 罗哌卡因复合芬太尼用于可行走硬膜外分娩镇痛的可行性[J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21(12): 727.
- [3] Paech M, Carvalho A, Mannucci L, *et al.* New epidural techniques for labor analgesia: patient-controlled epidural analgesia and combined spinal-epidural analgesia[J]. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 1998, 12(2): 377.
- [4] 程凤仙, 程忠, 周敦诗, 等. 布比卡因加芬太尼硬膜外阻滞对分娩的影响[J]. 南京军医学院学报, 1999, 21(3): 154.
- [5] 何平, 袁健丽, 张峻霄, 等. 硬膜外阻滞无痛分娩 77 例分析[J]. 陕西医学杂志, 1999, 28(7): 406.
- [6] 应诗达. 分娩镇痛的国外进展[J]. 医学综述, 1996, 2(5): 200.

(编辑 刘清海)