

新生化颗粒改善米非司酮联合米索前列醇用于早期妊娠药物流产效果的系统评价^Δ

胡霓霓*, 吴燕燕, 秦露露, 陈琳[#] (重庆市妇幼保健院药剂科, 重庆 400021)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)07-0848-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.07.017

摘要 目的:系统评价新生化颗粒对米非司酮联合米索前列醇用于早期妊娠药物流产的干预效果,为临床早期药物流产提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMBASE、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普数据库等,收集新生化颗粒(研究组)对比空白组(对照组)干预米非司酮联合米索前列醇用于早期妊娠药物流产的随机对照试验,检索时限均为建库至2020年3月。使用 Cochrane 手册指南中的标准评价纳入文献的质量,同时对纳入文献采用 RevMan 5.3 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果:最终纳入15项研究,共2 513例患者(研究组患者1 272例,对照组患者1 241例)。Meta 分析结果显示,与对照组比较,研究组治疗方案可显著提高患者的完全流产率($RR=1.14, 95\%CI=1.11\sim1.18, P<0.000\ 01$)、阴道出血持续时间正常率($\leq 7\text{ d}$)($RR=2.19, 95\%CI=1.34\sim3.56, P=0.002$)和阴道出血量正常率($\leq$ 平素月经量)($RR=1.37, 95\%CI=1.30\sim1.44, P<0.000\ 01$),缩短患者的阴道出血持续时间($WMD=-4.24, 95\%CI=-4.48\sim-4.00, P<0.000\ 01$)、月经复潮时间($WMD=-3.44, 95\%CI=-4.22\sim-2.65, P<0.000\ 01$)和孕囊排出时间($WMD=-2.48, 95\%CI=-2.70\sim-2.25, P<0.000\ 01$),差异均有统计学意义。结论:新生化颗粒能有效改善米非司酮联合米索前列醇用于早期妊娠药物流产的效果,提高完全流产率,缩短阴道出血持续时间、月经复潮时间及孕囊排出时间,减少阴道出血量。未来需要质量更高、方法学更完备的多中心、大样本的随机对照试验,进一步验证新生化颗粒对早期药物流产效果的干预作用。

关键词 新生化颗粒;米非司酮;米索前列醇;早期妊娠药物流产;Meta 分析

Systematic Review of Intervention Effects of Xinshenghua Granules on Mifepristone Combined with Misoprostol for Early Medical Abortion^Δ

HU Nini, WU Yanyan, QIN Lulu, CHEN Lin (Dept. of Pharmacy, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the intervention effects of Xinshenghua granules on mifepristone combined with misoprostol for early medical abortion, so as to provide evidence-based reference for clinical early medical abortion. **METHODS:** The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI, CBM, Wanfang database and VIP database were retrieved to collect the randomized controlled trial of Xinshenghua granules (study group) and blank group (control group) on intervention of mifepristone combined with misoprostol in early medical abortion, the retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 2020. Quality of the included literature was evaluated by using the criteria in the Cochrane Handbook guidelines, while Meta-analysis was performed on the included literature by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** Totally 15 literature were collected, including 2 513 patients (1 272 patients in the study group and 1 241 patients in the control group). Meta-analysis showed that, compared with the control group, the treatment regimen in the study group significantly increased patients' complete abortion rate ($RR=1.14, 95\%CI=1.11\sim1.18, P<0.000\ 01$), the normal rate of vaginal bleeding time ($\leq 7\text{ d}$) ($RR=2.19, 95\%CI=1.34\sim3.56, P=0.002$) and normal rate of vaginal bleeding volume (less than or equal to normal menstrual volume) ($RR=1.37, 95\%CI=1.30\sim1.44, P<0.000\ 01$), shortened the duration of vaginal bleeding ($WMD=-4.24, 95\%CI=-4.48\sim-4.00, P<0.000\ 01$), menstrual rehydration time ($WMD=-3.44, 95\%CI=-4.22\sim-2.65, P<0.000\ 01$) and the expulsion time of gestational sac ($WMD=-2.48, 95\%CI=-2.70\sim-2.25, P<0.000\ 01$), the differences were statistically significant. **CONCLUSIONS:** Xinshenghua granules can effectively improve the effect of early medical abortion of mifepristone combined with misoprostol, increase the rate of complete abortion, shorten the vaginal bleeding time, the menstrual rehydration time and the expulsion time of gestational sac, and reduce the amount of vaginal bleeding. In the future, multi-center, large-sample randomized controlled trials with higher quality and more complete

Δ 基金项目:重庆市科委基金项目 (No. cstc2018jcsx-msybX0101)

* 主管药师。研究方向:药事管理与临床合理用药。E-mail: hnnlily@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药理学与药理学。E-mail: clfxmm@163.com

methodology are needed to further verify the intervention effect of Xinshenghua granules on early medical abortion.
KEYWORDS Xinshenghua granules; Mifepristone; Misoprostol; Early medical abortion; Meta-analysis

在早期妊娠药物流产过程中,使用率最高的药物是米非司酮,其属于人工合成的抗孕激素类药物,在体内与孕酮竞争抗体,引起蜕膜绒毛变性坏死,导致子宫收缩,胎盘与子宫壁剥离,从而终止早期妊娠^[1]。米索前列醇是一种化学合成的前列腺素 E1 类似物,具有促进子宫平滑肌收缩、软化宫颈、使宫口扩张的作用^[2]。米非司酮与米索前列醇联合应用,可达到终止早期妊娠的目的,被认为是目前用于早期妊娠药物流产最有效的配伍方案。与手术流产比较,米非司酮联合米索前列醇用于终止早期妊娠(妊娠 49 d 内),具有操作简便、对患者身体伤害较小等优点^[3-4]。但有研究表明,使用米非司酮联合米索前列醇进行早期妊娠药物流产后,部分患者可能出现流产不全、阴道出血量过多和出血时间过长等问题^[5-6]。因此,亟待有效措施进行预防与改善。中医药可有效预防米非司酮及米索前列醇用于早期妊娠药物流产的不良反应^[7]。中医学将药物流产归为“堕胎”,药物流产后阴道出血属于“产后恶露不绝”“胞衣残留”,《灵枢·邪气脏腑病形》首次记载了“有所堕胎,恶肉留内”;《金匱要略》最早将其称之为“产后恶露不尽”,“产后七八日,无太阳证,少腹坚痛,此恶露不尽”;《外台秘要》首次记载为“恶露不绝”;《千金翼方》称之为“子血不尽”“余血不尽”“恶露不尽”和“留血不尽”等。现代医家继承治疗恶露不尽的传统方剂,并进行加减,在治疗药物流产后导致的子宫出血方面取得了新的经验^[8]。新生化制剂为生化汤加减方剂,生化汤来源于《傅青主女科·产后编》,具有活血化瘀、温里定痛的功效,用于治疗产后血瘀留瘀,恶露不行,血块内结,小腹冷痛。新生化制剂在生化汤基础上增加红花、益母草 2 味活血化瘀之药,增强活血祛瘀之功,能有效预防早期妊娠药物流产所致不良反应。虽然近年来关于新生化制剂改善米非司酮联合米索前列醇用于早期妊娠药物流产效果的临床研究较多,但是质量参差不齐,单个研究难以有效反映该治疗方案的疗效,且部分研究样本量较小。基于此,本研究采用荟萃分析(Meta 分析)方法,系统评价新生化制剂改善米非司酮联合米索前列醇用于早期妊娠药物流产的疗效,旨在为临床提供循证用药参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型:新生化制剂(包括片剂、颗粒剂)改善米非司酮联合米索前列醇用于早期妊娠药物流产效果的随机对照试验;文献语种仅限于中英文。
- 1.1.2 研究对象:符合《妇产科学》(第 8 版)^[9]中药物流产的适应证,(1)妊娠<49 d(停经 49 d 以内);(2)血或尿人绒毛膜促性腺激素阳性;(3)经 B 超检查确诊为宫内妊娠;(4)自愿药物流产,年龄<40 岁的健康妇女;(5)无药物流产禁忌证。
- 1.1.3 干预措施:研究组干预措施为在米非司酮联合米索前列醇进行药物流产后给予新生化制剂(片剂、颗粒剂);对照组

- 单纯使用米非司酮联合米索前列醇进行药物流产。
- 1.1.4 结局指标:(1)完全流产率;(2)阴道出血持续时间;(3)阴道出血持续时间正常率(≤ 7 d);(4)阴道出血量正常率($\leq$ 平素月经量);(5)月经复潮时间;(6)孕囊排出时间。
- 1.1.5 排除标准:(1)无对照组的个案或病例报道;研究未明确分组方法;研究采用非随机分组;随机方法明显错误。(2)研究组或对照组患者同时使用其他阳性对照药物治疗。(3)纳入的研究对象中有妊娠>49 d 的妊娠期妇女。(4)结局指标与纳入的结局指标不一致的文献。(5)数据有明显错误的文献。

1.2 文献检索策略

以“Medical abortion”“Xinshenghua”“Mifepriston”和“Misoprostol”为检索词,检索 Cochrane 图书馆、PubMed 和 EMBase 等数据库;以“药物流产”“药流”“引产”“稽留流产”“新生化”“米非司酮”和“米索前列醇”为主题词或关键词,系统检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM)。检索时限为各数据库建库至 2020 年 3 月。

1.3 资料提取与质量评价

提取内容:(1)纳入文献的基本信息,包括作者姓名、发表时间;(2)纳入患者的样本量;(3)干预措施;(4)结局指标;(5)偏倚风险评价的关键要素,如随机分配方法、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚来源等。根据 Cochrane 手册指南推荐的标准对纳入研究的文献进行偏倚风险评估,对每篇文献每条关键要素采用“偏倚风险低”“偏倚风险高”或“不清楚”进行逐条评估,其相对应的风险评估等级分别为“低”“高”或“不确定”。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析,二分类变量采用相对危险度(RR)、连续变量采用标准化均数差(SMD)或加权均数差(WMD)表示,所有变量均采用 95%置信区间(CI)为效应指标。采用 I^2 进行各研究文献之间的异质性检验,若 $I^2 \leq 50\%$,表明各研究文献之间具有同质性,此时可使用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则认为各研究文献之间具有统计学异质性,此时可使用随机效应模型进行 Meta 分析,对有显著异质性的研究可用亚组分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献的基本特征

按照文献检索策略,初检出相关文献 183 篇;经过 NoteExpress 软件查重后,有 71 篇文献可能符合纳入标准;经过反复筛选,最终纳入 15 篇文献^[10-24]进行 Meta 分析,见图 1。共涉及 2 513 例患者,药物流产用药均为米非司酮+米索前列醇,其中研究组患者均联合应用新生化颗粒,对照组患者不加入任何药物。纳入文献的基本特征见表 1。

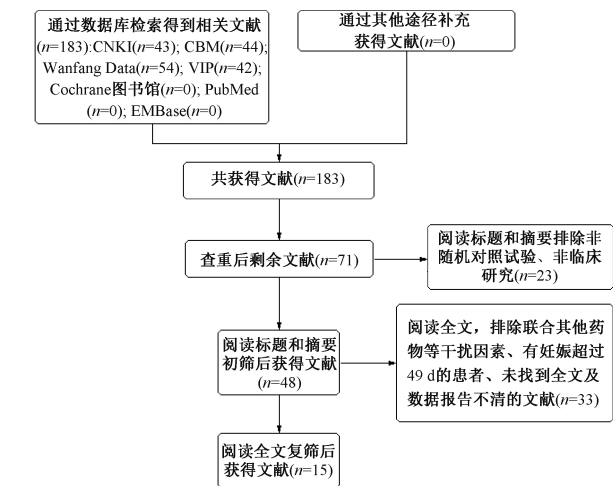


图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Process and results of literature screening

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	病例数		年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$, 中位数)		药物流产用药	干预措施		结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组		研究组	对照组	
刘琼辉等(2012年) ^[10]	32	30	27.77 ± 6.812	28.56 ± 7.483	米非司酮+米索前列醇	药物流产第1日加服新生化颗粒	不加用任何药物	②④⑤⑥
周松娜(2019年) ^[11]	50	50	26.12 ± 3.07	24.79 ± 2.28	米非司酮+米索前列醇	药物流产第3日开始服用新生化颗粒	不加用任何药物	①②⑤
张淑娟(2009年) ^[12]	160	146	—	—	米非司酮+米索前列醇	药物流产第3日开始服用新生化颗粒	不加用任何药物	①③④
张颖(2017年) ^[13]	41	41	27.0 ± 3.5	29 ± 4.6	米非司酮+米索前列醇	药物流产第3日开始服用新生化颗粒	不加用任何药物	①②⑤⑥
杨晓菊(2014年) ^[14]	50	50	26.7 ± 6.7	28.9 ± 4.5	米非司酮+米索前列醇	孕囊排出后服用新生化颗粒	不加用任何药物	①②⑥
王晓娜(2012年) ^[15]	50	50	—	—	米非司酮+米索前列醇	药物流产第1日加服新生化颗粒	不加用任何药物	①③④
王涛(2015年) ^[16]	127	120	26.6 ± 6.4	26.8 ± 6.2	米非司酮+米索前列醇	药物流产第1日加服新生化颗粒	不加用任何药物	①④
肖晗(2016年) ^[17]	73	72	25.6 ± 3.8	25.8 ± 4.2	米非司酮+米索前列醇	药物流产第3日开始服用新生化颗粒	不加用任何药物	①②④⑤
蒋静平(2014年) ^[18]	150	152	24.7 ± 3.6	24.9 ± 3.4	米非司酮+米索前列醇	药物流产第1日加服新生化颗粒	不加用任何药物	①②④⑤⑥
许舒颜(2017年) ^[19]	40	40	32	31	米非司酮+米索前列醇	药物流产第1日加服新生化颗粒	不加用任何药物	①②④⑥
谭艳红(2016年) ^[20]	125	125	—	—	米非司酮+米索前列醇	药物流产第3日开始服用新生化颗粒	不加用任何药物	①②④
赵岩(2007年) ^[21]	150	150	—	—	米非司酮+米索前列醇	孕囊排出后服用新生化颗粒	不加用任何药物	①③④
陈淑音等(2007年) ^[22]	85	85	—	—	米非司酮+米索前列醇	孕囊排出后服用新生化颗粒	不加用任何药物	①③④
陈玉蓉(2008年) ^[23]	39	30	—	—	米非司酮+米索前列醇	药物流产第1日加服新生化颗粒	不加用任何药物	①③④
魏岚等(2013年) ^[24]	100	100	27.19 ± 5.45	27.58 ± 5.07	米非司酮+米索前列醇	孕囊排出后服用新生化颗粒	不加用任何药物	①③④

注:“—”表示文献中未提及;①完全流产率;②阴道出血持续时间;③阴道出血持续时间正常率(≤ 7 d);④阴道出血量正常率($\leq$ 平素月经量);⑤月经复潮时间;⑥孕囊排出时间

Note: “—” means not mentioned in the literature; ①complete abortion rate; ②vaginal bleeding time; ③normal rate of vaginal bleeding time(≤ 7 d); ④normal rate of vaginal bleeding volume (less than or equal to normal menstrual volume); ⑤menstrual rehydration time; ⑥expulsion time of gestational sac

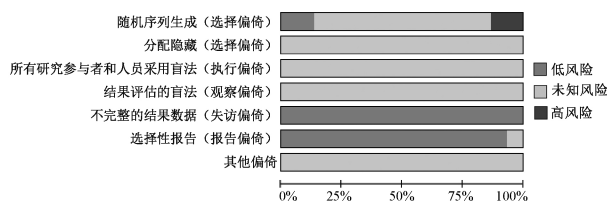


图2 纳入研究的风险偏倚评价汇总

Fig 2 Summary of risk bias assessment for included literature

2.3.3 阴道出血持续时间正常率(≤ 7 d): 6 篇文献^[12,15,21-24] 报告了阴道出血持续时间正常率,各研究文献间具有显著统计学异质性($P < 0.000 01$, $I^2 = 91\%$),此时使用随机效应模型进行 Meta 分析。结果表明,研究组患者阴道出血持续时间正常率(≤ 7 d)较对照组明显提高,差异有统计学意义($RR = 2.19$, $95\% CI = 1.34 \sim 3.56$, $P = 0.002$),见图 6。有研究结果显示,阴

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 15 篇文献^[10-24] 中,仅 2 篇描述了随机分配方法(1 篇^[13] 为随机信封法,1 篇^[17] 为随机数法),2 篇^[16,21] 未提及随机;所有研究均未提及分配隐藏及是否采用盲法,具体评价结果见图 2—3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 完全流产率: 14 篇文献^[7-20] 报告了完全流产率,各研究文献间具有同质性($P = 0.04$, $I^2 = 44\%$),此时使用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明,研究组患者的完全流产率较对照组明显提高,差异有统计学意义($RR = 1.14$, $95\% CI = 1.11 \sim 1.18$, $P < 0.000 01$),见图 4。

2.3.2 阴道出血持续时间: 8 篇文献^[10-11,13-14,17-20] 报告了阴道出血持续时间,各研究文献间具有同质性($P = 0.26$, $I^2 = 21\%$),此时使用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明,研究组患者阴道出血持续时间较对照组明显缩短,差异有统计学意义($WMD = -4.24$, $95\% CI = -4.48 \sim -4.00$, $P < 0.000 01$),见图 5。

道出血时间与新生化颗粒不同给药时间有关^[10,18]。故对阴道出血持续时间正常率按新生化颗粒不同给药时间进行亚组分析,结果表明,各亚组研究文献间异质性显著降低,各亚组中研究组患者阴道出血持续时间正常率(≤ 7 d)明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.000 1$),见表 2。

表2 阴道出血时间正常率的亚组 Meta 分析

Tab 2 Subgroup Meta-analysis of normal rate of vaginal bleeding time

新生化颗粒不同给药 时间亚组	研究 数/个	异质性 P $I^2/\%$	效应模型	$RR(95\% CI)$	P
药物流产第1日开始用药	3	0.31 14	固定效应模型	1.45(1.21~1.71)	<0.000 1
孕囊排出后开始用药	3	0.50 0	固定效应模型	3.47(2.73~4.41)	<0.000 01

2.3.4 阴道出血量正常率($\leq$ 平素月经量): 12 篇文献^[10,12,15-24] 报告了阴道出血量正常率($\leq$ 平素月经量),各研究文献间具有同质性($P = 0.06$, $I^2 = 43\%$),此时使用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明,研究组患者阴道出血量正常

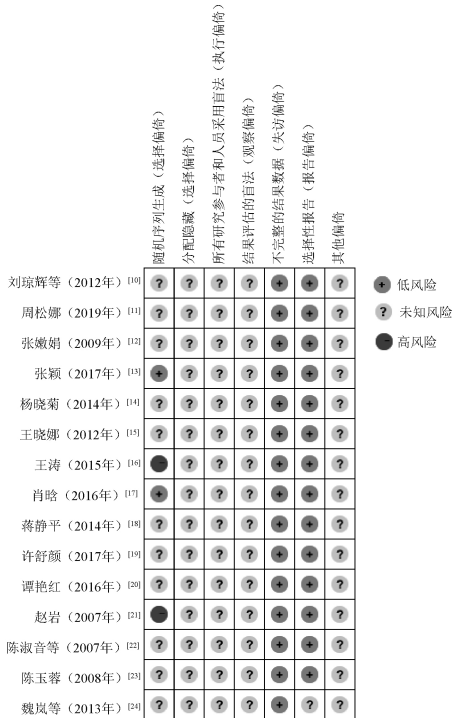


图3 纳入研究的风险偏倚基本信息

Fig 3 Basic information of risk bias of included literature

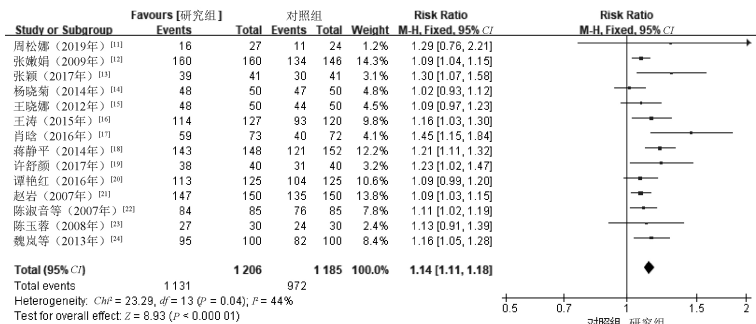


图4 两组患者完全流产率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of complete abortion rate between two groups

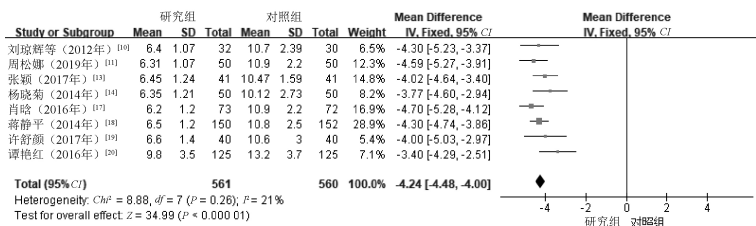


图5 两组患者阴道出血持续时间比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of vaginal bleeding time between two groups

有同质性 ($P = 0.26, I^2 = 21\%$), 此时使用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明, 研究组患者孕囊排出时间明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($WMD = -2.48, 95\% CI = -2.70 \sim -2.25, P < 0.000 01$), 见图 9。

3 讨论

大量研究结果表明, 米非司酮配伍米索前列醇是有效终止

率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($RR = 1.37, 95\% CI = 1.30 \sim 1.44, P < 0.000 01$), 见图 7。

2.3.5 月经复潮时间: 5 篇文献^[10-11, 13, 17-18] 报告了月经复潮时间, 各研究文献间具有显著统计学异质性 ($P = 0.000 3, I^2 = 81\%$), 此时使用随机效应模型进行 Meta 分析。结果表明, 研究组患者月经复潮时间明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($WMD = -3.44, 95\% CI = -4.22 \sim -2.65, P < 0.000 01$), 见图 8。有研究结果显示, 月经复潮时间与新生化颗粒不同给药时间有关^[10, 18]。故对月经复潮时间按新生化颗粒不同给药时间进行亚组分析, 结果表明, 各亚组研究文献间异质性显著降低, 各亚组中研究组患者月经复潮时间明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.000 01$), 见表 3。

表 3 月经复潮时间的亚组 Meta 分析

Tab 3 Subgroup Meta-analysis of menstrual rehydration time

新生化颗粒不同给药时间亚组	研究数/个	异质性 P	$I^2/\%$	效应模型	$RR(95\% CI)$	P
药物流产第 1 日开始用药	3	0.16	46	固定效应模型	-2.96 (-3.33 ~ -2.58)	<0.000 01
孕囊排出后开始用药	2	0.49	0	固定效应模型	-4.51 (-5.15 ~ -3.87)	<0.000 01

2.3.6 孕囊排出时间: 5 篇文献^[10, 13-14, 18-19] 报告了孕囊排出时间, 其中 1 篇文献^[14] 中新生化颗粒给药时间为孕囊排出后给药, 将其排除, 对剩余 4 篇文献进行分析。各研究文献间具

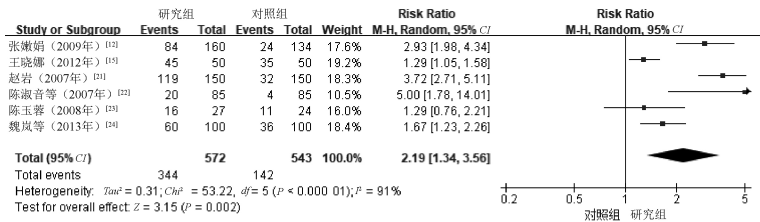


图6 两组患者阴道出血持续时间正常率 (≤ 7 d) 比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of normal rate of vaginal bleeding time (≤ 7 d) between two groups

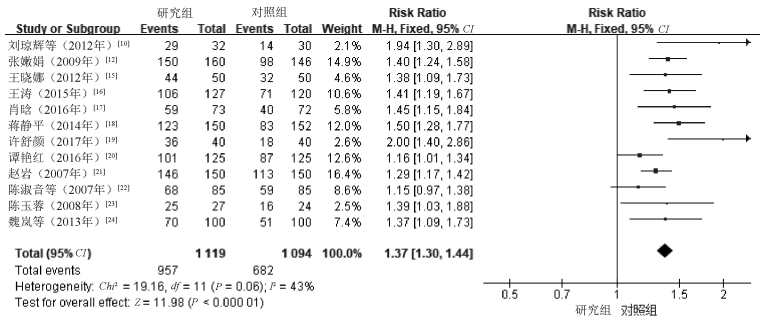


图7 两组患者阴道出血量正常率 ($\leq$ 平素月经量) 比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of normal rate of vaginal bleeding volume (less than or equal to normal menstrual volume) between two groups

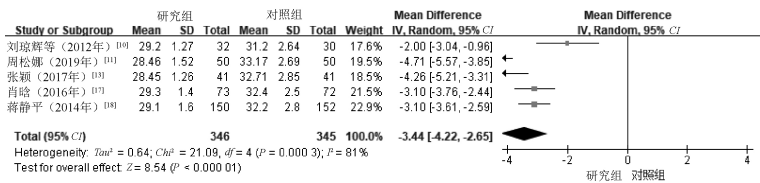


图8 两组患者月经复潮时间比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of menstrual rehydration time between two groups

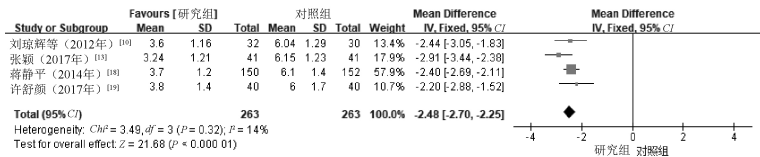


图9 两组患者孕囊排出时间比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of expulsion time of gestational sac between two groups

本研究系统评价了新生化颗粒改善米非司酮联合米索前列醇终止早期妊娠的效果,共纳入 15 项研究,涉及 2 513 例患者,其中,研究组患者 1 272 例,对照组患者 1 241 例。Meta 分析结果显示,与单独使用米非司酮和米索前列醇进行药物流产相比,联合应用新生化颗粒能明显减少药物流产不良反应,显著提高完全流产率 ($RR = 1.14$, $95\% CI = 1.11 \sim 1.18$, $P < 0.00001$),缩短阴道出血持续时间 ($WMD = -4.24$, $95\% CI = -4.48 \sim -4.00$, $P < 0.00001$),提高阴道出血持续时间正常率 (≤ 7 d) ($RR = 2.19$, $95\% CI = 1.34 \sim 3.56$, $P = 0.002$),提高阴道出血量正常率 ($\leq$ 平素月经量) ($RR = 1.37$, $95\% CI = 1.30 \sim 1.44$, $P < 0.00001$),缩短月经复潮时间 ($WMD = -3.44$, $95\% CI = -4.22 \sim -2.65$, $P < 0.00001$),缩短孕囊排出时间 ($WMD = -2.48$, $95\% CI = -2.70 \sim -2.25$, $P < 0.00001$),上述差异均有统计学意义。该研究结果可为临床早期妊娠药物流产用药提

供参考。

本研究结果的局限性为:(1)纳入研究的方法学质量评价结果提示,原始文献质量偏低,均存在不同程度的方法学缺陷,仅 2 项研究描述了随机分配序列的获取方法,一项为随机信封法,另一项为随机数法;所有文献均未提及分配隐藏和是否采用盲法,可能导致选择性偏倚。上述不足均可能导致发表偏倚和影响干预效果,因此,本研究结果仅为临床提供参考,临床实践中还需结合患者实际情况谨慎用药。(2)纳入的研究均为单中心、小样本临床研究,且全部为中文文献。(3)纳入的研究中,新生化颗粒给药时间不尽相同,可能导致结局指标量化不统一,造成发表偏倚,影响结果的可靠性。研究最佳给药时间成为亟待解决的问题,希望临床和科研工作者对此进一步研究。鉴于此,未来亟需更高质量、方法学更加完备的多中心、

(下转第 857 页)