

人绒毛膜促性腺激素治疗先兆流产有效性的 meta 分析

王安妮¹, 冯欣^{2*}

(1. 首都医科大学 药学院, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京妇产医院 药事部, 北京 100026)

【摘要】 目的: 系统评价人绒毛膜促性腺激素治疗先兆流产的有效性。**方法:** 检索 2018 年 2 月前, 发表于万方医学、中国知网、维普医学、中国生物医学、Medline、Embase、Cochrane 和 Clinical trails 数据库的人绒毛膜促性腺激素治疗先兆流产的随机对照研究。纳入符合筛选标准的文献, 对文献进行质量评价, 提取数据后进行 meta 分析。**结果:** 与安慰剂组 (22.32%) 相比, 人绒毛膜促性腺激素治疗组流产率 (11.00%) 降低 ($MD=0.48$, $95\%CI: 0.30\sim0.76$), $Z=3.15$ ($P=0.002$)。纳入的英文文献中无不良反应报道, 中文文献中发现用药组新生儿体重略高于对照组, 且观测到 2 例先天性多囊肾的新生儿。归纳 hCG 相关文献, 还有存在应用后出现注射局部红肿和肝酶一过性升高等轻度不良反应, 以及卵巢过度刺激综合征、水肿和血栓等中重度不良反应的个案报道。**结论:** 人绒毛膜促性腺激素在治疗先兆流产中疗效显著, 但结合文献质量评价和不良反应报道, 该药物应在严密监控下谨慎使用。

【关键词】 人绒毛膜促性腺激素; hCG; 先兆流产; meta 分析

【中图分类号】 R977.12; R969

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)03-0010-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.003

Meta-analysis of the efficacy of human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage

WANG An-ni¹, FENG Xin^{2*}

(1. Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

【Abstract】 Objective: To systematically review the efficacy of human chorionic gonadotropin in the treatment of threatened abortion. **Methods:** Wanfang data, China National Knowledge Internet, VIP medical, China Biology Medicine disc, Medline, Embase, Cochrane and Clinical trials database were searched systematically for randomized controlled trials of human chorionic gonadotropin (hCG) in the treatment of threatened abortion published before February 2018. We selected the articles that accorded with all eligibility criteria and assessed the quality of the included studies. RevMan 5.3 was used to perform meta-analysis after data extraction. **Results:** Compared with the abortion rate in the placebo group (22.32%), that in the hCG treatment group (11.00%) was reduced ($MD=0.48$, $95\%CI: 0.30\sim0.76$, $Z=3.15$, $P=0.002$). No English trials reported any adverse effects of hCG on the mothers or fetuses. In the Chinese trials, the neonatal weight of the HCG group was slightly higher than that of the control group, and two newborns had congenital polycystic kidney disease. In the hCG related literature, some mild adverse reactions were reported such as local injection swelling and transient increase of liver enzymes, and there were also case reports of ovarian hyperstimulation syndrome, edema, and thrombosis. **Conclusion:** Human chorionic gonadotropin is effective for the treatment of threatened abortion. However, considering the literature quality and adverse reaction reports, the drug should be used with caution under monitoring.

【Key words】 human chorionic gonadotropin; hCG; threatened miscarriage; meta-analysis

先兆流产是指在妊娠期 20 周前发生的流产^[1], 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 将其定义为娩出或摘除体重在 500 g 以下

的胚胎或胎儿^[2]。传统思想经常将流产归结为单一因素所导致的疾病, 而现研究支持多因素、不断蓄积后引发流产^[3]。已知内源性人绒毛膜促性腺激素

[收稿日期] 2018-02-07

[作者简介] 王安妮, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; E-mail: 362863040@qq.com

[通讯作者] * 冯欣, 女, 主任药师、硕士导师; 研究方向: 药事管理与临床药学; E-mail: fengxin1115@126.com

(human chorionic gonadotrophins, hCG) 在早期妊娠过程中起着重要的生理作用^[4]。滋养层是胚胎外层的一层组织,为胚胎提供营养,同时也会产生 hCG 从而维持妊娠^[5]。外源性绒毛膜促性腺激素可引发排卵前卵巢卵泡的破裂、维持黄体活力、刺激晚期卵泡成熟,以此来支持怀孕周期。当监测到 hCG 异常,或者怀疑其分泌异常时,外源性补充 hCG 似乎是一种合理的治疗方法。

人绒毛膜促性腺激素有近 60 年的应用史,但支持其使用的证据仍不足,在群体研究中,仅被报道的临床确诊流产就可占到妊娠的 12%~15%^[6],而且激素补充治疗后血清黄体酮水平的升高,与妊娠结局相关性也不能确定^[7]。中国专家共识和英国指南对于 hCG 治疗流产的应用保持谨慎态度,但其临床应用却较为普遍。hCG 治疗先兆流产缺少大规模的随机对照试验,本研究则通过 meta 分析的方法,初步评价临床应用 hCG 治疗先兆流产的有效性。

1 资料与方法

1.1 资料

Medline、Embase、Cochrane 和 Clinical trials、万方医学、中国知网、维普医学、中国生物医学文献数据库,自建库至 2018 年 2 月发表的关于人绒毛膜促性腺激素治疗先兆流产的随机对照研究(RCT)。纳入标准:① RCT 研究, hcg 单药肌肉注射治疗,对照组不应用药物或仅为卧床处理;② 受试者为入院诊断先兆流产的患者;③ 结局指标包含流产率。排除标准:① 病例报道、综述等述评类文献;② 重复发表的文章。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 英文数据库检索的关键词为 abortion、threatened、hCG 和 chorionic gonadotropin 等。中文数据库检索的关键词为:流产、人绒毛膜促性腺激素和绒促性素等。双人独立检索,筛选符合入选标准的文献。

1.2.2 研究指标 双人独立进行文献数据资料的提取,提取内容包括:研究作者、发表时间、国家、研究类型、干预措施、各组患者例数和各组平均年龄等资料。

1.2.3 文献质量评价 应用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的研究进行方法学质量评价^[8]。评价从

随机方法、隐藏随机分配方案、盲法、失访和退出以及选择性报道等方面进行,双人独立评分,有分歧时进一步讨论解决。

1.2.4 统计学分析 使用 RevMan5.3 软件进行统计学分析。计数资料采用 RR 值及其 95%CI 表示。通过 χ^2 检验和 I^2 统计量进行异质性检验,若 $P>0.05$ 且 $I^2\leq 50\%$ 则表示异质性小,采用固定效应模型分析;反之则采用随机效应模型。纳入文章的发表偏倚采用漏斗图评估,由于纳入研究少,仅人为观察图形是否对称,基本对称则评定其发表偏倚较小。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过数据库检索检出 15 300 篇文献,其中英文文献 868 篇,中文文献 14 432 篇。浏览文章题目和摘要,排除 15 271 篇不相关文献。阅读全文后,排除 24 篇文献,其中 5 项研究的实验组 hCG 非常规用法用量、7 项研究的实验组存在合并用药;其余文献 6 篇为非 RCT 研究,6 篇为综述。最终纳入 5 篇文献(共 636 例患者)。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

5 篇纳入研究的基本特征见表 1,各研究实验组均常规肌内注射治疗量 hCG 治疗先兆流产,且对照组无药物干预仅为卧床休息。各组年龄在 25~32 岁间浮动,总体基线相似性好。偏倚风险评价见表 2,纳入研究的偏倚风险评价高低不等,方法学质量一般,尤其是盲法评价一项,多数研究^[11-13]未设盲,即患者和医生均了解治疗方案。纳入研究的发表偏倚见图 1,由于符合纳入条件的文献少,故“倒漏斗图”仅供参考。

表 1 hCG 治疗先兆流产的纳入研究的基本特征

研究	国家	研究类型	药物干预	人数	年龄(岁)
Harrison 1993 ^[9]	爱尔兰	RCT	5 000 IU	20	32
			安慰剂组	41	29.8
Qureshi 2005 ^[10]	英国	RCT	5 000 IU	83	28
			安慰剂组	73	27
Suvonnakote 1986 ^[11]	泰国	RCT	2 000 IU	31	29.5
			安慰剂组	37	26.7
孙晓海 2013 ^[12]	中国	RCT	2 000 IU	92	25.8
			安慰剂组	85	26.3
柯国女 2010 ^[13]	中国	RCT	2 000 IU	83	25.9
			安慰剂组	73	26.2

表 2 hCG 治疗先兆流产的纳入研究的偏倚风险评价

研究	随机方法	分配隐藏	盲法	撤出与退出	选择性报道
Harrison 1993 ^[9]	低偏倚	低偏倚	不清楚	低偏倚	低偏倚
Qureshi 2005 ^[10]	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
Suvonnakote 1986 ^[11]	不清楚	不清楚	高偏倚	低偏倚	低偏倚
孙晓海 2013 ^[12]	不清楚	不清楚	高偏倚	低偏倚	低偏倚
柯国女 2010 ^[13]	不清楚	不清楚	高偏倚	低偏倚	低偏倚

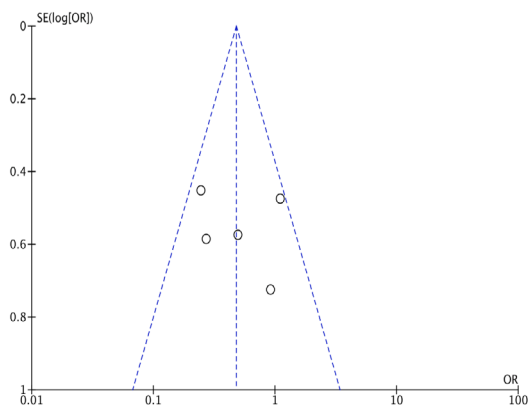


图 1 hCG 治疗先兆流产的纳入文献发表偏倚图

2.3 人绒毛膜促性腺激素有效性分析

纳入的 5 项研究中，hCG 治疗组累计 309 例，流产率 11.00%；安慰剂组累计 327 例，流产率 22.32%。主要结局指标为流产，即通过流产发生率对比治疗组与对照组疗效差异。结果见图 2，异质性检验 $I^2=43\%$ ， $P=0.14$ ，采用固定效应模型分析。合并后 $MD=0.48$ ，95%CI: 0.30~0.76，合并效应量 $Z=3.15$ ($P=0.002$)。可知与安慰剂组相比，hCG 治疗组的流产率显著下降。

3 讨论

在妊娠期间，由胎盘分泌的 hCG 可以维持黄

体的活力，以持续分泌雌激素和黄体酮来支持怀孕前 3 个月的顺利进行，故外源性绒毛膜促性腺激素的补充，旨在弥补体内分泌不全而引发的流产。另外，hCG 也可应用于已诱导排卵，卵泡发育后的激素补充。

本研究遵循循证医学相关研究原则，通过 meta 分析对国内外 hCG 治疗先兆流产的研究数据进行合并和定量分析，一定程度上提高了统计检验的效能。由本项荟萃分析的结论可知，hCG 治疗组与对照组妊娠流产率有统计学意义，即 hCG 在治疗先兆流产中疗效显著。但纳入的 5 项研究中，仅两项质量较好，其余 3 项在随机分配和分配隐藏方法方面均较差，使得结果可能存在选择偏倚。

本文纳入的英文文献中，母体及新生儿均无不良反应报道；纳入的中文文献中发现用药组新生儿体重略高于对照组，且观测到 2 例先天性多囊肾的新生儿，但是否与用药相关有待进一步探讨。回顾其他相关文献，关于 hCG 的不良反 应鲜有报道，部分患者应用后可能会出现注射局部的肿痛或肝酶的一过性升高，也可出现卵巢过度刺激综合征、过敏、水肿或血栓等。由于 hCG 的动物实验中，后小鼠胎儿前肢和中枢神经系统异常的文献报道^[14]，故美国 FDA 将其纳入为 X 类药物。所以，尽管在临床观察中，人绒毛膜促性腺激素的安全性尚可，但仍应在严密监控下谨慎使用，并且其远期对于胎儿的不良反 应有待收集和研究。

综上，相比于安慰剂对照组，hCG 在治疗先兆流产中疗效显著，鉴于部分文献质量不高，故目前的证据不支持常规使用 hCG 治疗先兆流产。研究中有报道 hCG 对胎儿的不良影响，但相关性评定不足。综上所述，人绒毛膜促性腺激素在治疗流产方面，虽然有生理学、病理学和药理学的理论支持，但临床证据仍然匮乏需要谨慎应用，并且迫切需要

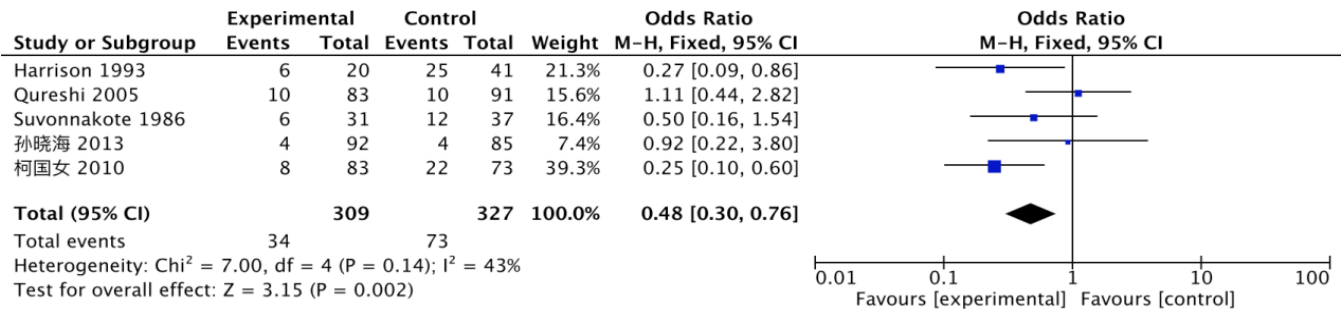


图 2 发生流产的绝对变化值分析森林图

优质的多中心随机试验来探究 hCG 对先兆流产的影响。

【参考文献】

- [1] Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage: Bailliere's Best Practice & Research[J]. Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2000, 14(5):839-854.
- [2] Makaju R, Shrestha S, Sharma S, et al. Histopathological changes in the chorionic villi and endometrial decidual tissues in the product of conception of spontaneous abortion cases[J]. Kathmandu University Medical Journal, 2015, 13(52):357-360.
- [3] Christiansen O B, Nybo Andersen A M, Bosch E, et al. Evidence based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss[J]. Fertil Steril, 2005(83):821-839.
- [4] Qureshi N S, Ediosagie E C, Ogbo V, et al. First trimester threatened miscarriage treatment with human chorionic gonadotrophins: a randomised controlled trial[J]. BJOG, 2005, 112(11):1536-1541.
- [5] Jackson A M, Berger P, Pixley M, et al. The biological action of choriogonadotropin is not dependent on the complete native quaternary interactions between the subunits[J]. Molecular Endocrinology, 1999, 13(12):2175-2188.
- [6] Hertz-Picciotto I, Samuels S J. Incidence of early loss of pregnancy[J]. N Engl J Med, 1988, 319(22):1483-1484.
- [7] AyÅy en B, Api M, Kayatas S, et al. Is progesterone supplementation necessary to prevent abortion[J]. Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2016, 36(8):1076-1079.
- [8] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 meta 分析中的应用 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2):147-148.
- [9] Harrison R F. A comparative study of human chorionic gonadotropin, placebo, and best rest for women with early threatened abortion[J]. International Journal of Fertility & Menopausal Studies, 1993, 38(3):160-165.
- [10] Qureshi N S, Edi-Osagie E C, Ogbo V, et al. First trimester threatened miscarriage treatment with human chorionic gonadotrophins: a randomised controlled trial[J]. BJOG, 2005, 112:1536-1541.
- [11] Suvonnakote T. Treatment of threatened abortion with human chorionic gonadotropin[J]. J Med Assoc Thai, 1986, 69(12):654-658.
- [12] 孙晓海, 李东升. 黄体酮与绒毛膜促性腺激素对先兆流产的效果分析 [J]. 医学理论与实践, 2013(19):2536-2537.
- [13] 柯国女, 张娜, 林维, 等. 地屈孕酮与绒毛膜促性腺激素对先兆流产的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(20):61-62.
- [14] Micromedex healthcare series. Micromedex. Available at: www.thomsonhc.com/home/dispatch. Accessed June 20, 2006.

量和单位的正确表述

文章中量和单位的表述, 请按照《中华人民共和国国家标准 (GB3100~3102—1993) 量和单位》书写, 如 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (物质的量浓度), m (米), g (克), mg (毫克), L (升), d (天), h (小时), min (分钟), s (秒)。统计学符号用斜体表示, 如样本数 (n), 概率 (P), 标准差 (s), t 检验, F 检验, χ^2 检验, 相关系数 (r)。对于非法定计量单位, 采用在其后加括号注明其与法定计量单位之间的换算系数, 如血压单位 mmHg 需用括号注明其与压力法定计量单位 kPa 之间换算关系 ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$); 离心速率单位用 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 g , 不用 rpm 。在一个组合单位符号内不用斜线, 改用负幂次方表示, 例如 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 不能写为 mg/kg/d 或 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。量符号一般采用单个斜体拉丁字母或希腊字母, 如浓度 $C(\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$, 质量浓度 $\rho(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$, 质量分数 W , 体积分数 V ; 相对分子质量 M_r , 相对原子质量 A_r ; 非物理量的单位 (如个、次、件、人等) 可用中文表示。具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版 (人民军医出版社 2001 年出版)。

——摘自本刊 2018 年投稿须知