

氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠的 Meta 分析

宋华东, 陈士岭, 何锦霞, 裘毓雯 (南方医科大学南方医院妇产科, 广东 广州 510515)

摘要:目的 评价氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠的有效性和安全性。方法 按照循证医学的要求全面检索中国知识期刊网(1994.1-2005.5)、中国生物医学光盘数据库(1995.1-2005.5)及 Pubmed(1995.1-2005.5), 收集氨甲喋呤联合米非司酮与单用氨甲喋呤治疗异位妊娠的随机对照试验。结果 检索到符合纳入标准的随机对照试验文章 23 篇, 共 1706 例病人。Meta 分析结果显示, 氨甲喋呤联合米非司酮能有效治疗异位妊娠 [OR_{合并} = 2.84, 95% CI(2.18, 3.69), P = 0.0000]。在森林图中, OR_{合并} 的 95% CI 横线落在无效竖线右侧, 可认为氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠有效。结论 目前较低质量研究的 Meta 分析提示, 氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠与单用氨甲喋呤比较, 疗效的差异有高度显著性; 在森林图中, OR_{合并} 的 95% CI 横线落在无效竖线右侧, 可认为氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠有效, 安全性可能较高, 副作用较小, 但还需要严格设计的、大样本的随机双盲对照试验来进一步验证和支持。

关键词: 氨甲喋呤; 米非司酮; 异位妊娠; Meta 分析

中图分类号: R714.22; R195.4 文献标识码: A 文章编号: 1673-4254(2006)12-1815-03

Combined use of methotrexate and mifepristone for ectopic pregnancy management: a meta-analysis

SONG Hua-dong, CHEN Shi-ling, HE Jin-xia, QIU Yu-wen

Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect and safety of combined use of methotrexate and mifepristone for treatment of ectopic pregnancy. **Methods** By searching in the major databases of CNKI, CBM disk and Pubmed according to the criteria of evidence-based medicine, we collected data of randomized controlled trials pertaining to combined use of methotrexate and mifepristone in the treatment of ectopic pregnancy. **Results** Twenty-three randomized controlled trials involving totally 1706 patients were collected according to the inclusion criteria, and meta-analysis of the data indicated that combined use of methotrexate and mifepristone can be of great value in the management of ectopic pregnancy in comparison with exclusive use of methotrexate [combined odds ratio (OR) was 2.84 with 95% confidence interval [CI] (2.18, 3.69), Z = 7.79, P < 0.000 01]. **Conclusions** The clinical evidence derived from the analysis suggests that the combination of methotrexate and mifepristone for ectopic pregnancy management can be effective with good safety security and minimal side effects, but still, this conclusion needs further verification by randomized, double-blind, and controlled trials with larger sample size and more rigorous trial design.

Key words: methotrexate; mifepristone; ectopic pregnancy; meta-analysis

甲喋呤是叶酸拮抗剂,也是一种滋养细胞高度敏感的化疗药物,抑制细胞内胸腺嘧啶核苷和嘌呤的合成,使胚胎滋养细胞死亡。米非司酮是新型抗孕激素药,在分子水平与内源性孕酮竞争性结合受体,产生较强的抗孕激素作用使妊娠绒毛组织及蜕膜变性,内源性前列腺素释放,促使促黄体里成素下降,黄体萎缩,从而使依赖黄体发育的胚囊坏死而发生流产。异位妊娠是妇产科常见的一种急腹症,传统的处理方法是手术治疗,近年来药物保守治疗方面取得了很大进展^[1]。临床上药物保守治疗的标准:无药物治疗的禁忌证;输卵管妊娠未发生破裂或流产;输卵管妊娠包

块直径 < 4 cm; 血 β -HCG < 2000 U/L; 无明显内出血^[2]。近年来异位妊娠的发生率有明显的升高趋势,对其早期诊断和选择合理的治疗方案甚为关键。尽管氨甲喋呤、米非司酮在国内使用广泛,有较多文献报道^[3-7],但研究报道的质量参差不齐,结论不尽相同,有必要应用 Meta 分析方法探求一个综合性的结论。

1 资料和方法

1.1 文献纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)原始资料为已公开发表的文献;(2)纳入患者的诊断符合异位妊娠药物保守治疗的诊断标准;(3)原始文献必须是临床随机对照试验或半随机对照试验;(4)原始文献内容中治疗组干预措施为氨甲喋呤联合米非司酮,并设立了单用氨甲喋呤的对照组;(5)各文献研究方法相似,各文献有综合的统计指标。

收稿日期: 2006-04-16

作者简介: 宋华东,女,主治医师,在读硕士研究生, E-mail: song_huai@126.com

通讯作者: 陈士岭,主任医师,博士生导师,主要从事生殖内分泌研究, E-mail: chensl@fmmu.com

1.1.2 排除标准 (1)原始资料为未公开发表的文献;(2)原始文献未设对照组;(3)原始文献试验设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交待不清或不全等)。

1.2 资料检索

1.2.1 检索范围 中国知识期刊网(1994.1-2005.5)、中国生物医学光盘数据库(1995.1-2005.5)及 Pubmed(1995.1-2005.5)。检索方法:以“氨甲喋呤 and 米非司酮 and 异位妊娠”为关键词,全文查找。

1.3 疗效和安全性指标

1.3.1 近期疗效指标 (1)血 β -HCG 下降程度;(2)B超监测包块缩小的程度。将疗效分为 2 级进行评判,即治愈:血 β -HCG 降为正常或接近正常,临床症状体征消失;B 超示包块缩小或无继续增大。失败:药物治疗 2 周后,血 β -HCG 不下降反而升高,出现腹痛加剧或内出血,B 超示包块不缩小或增大。

1.3.2 远期疗效指标 观察月经复潮时间、治疗后输卵管复通情况及再次妊娠的机率。

1.3.3 安全性指标 治疗及随访期间发生副作用的患者数。

1.4 统计分析

Meta 分析采用专用软件 Review Manager 4.2.2 for windows 进行,该软件由国际循证医学协作组提供(2004 年),可从 Cochrane 协作网下载。计数资料用比值比(odds ratio,OR)表示,计算 95% 可信区间(CI);发表性偏倚采用漏斗图显示。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

在纳入的 23 篇文献中,仅有 4 篇描述了产生随机的方法,但都为半随机(按就诊的先后顺序),另有 4 篇未采用随机,余下的 15 篇仅报告采用了随机,但未描述具体方法,也无随机方案是否隐藏的信息;基线比较方面:有 17 篇文献说明了治疗前患者的年龄、停经天数、用药前血 β -HCG、包块的直径无显著性差异($P>0.05$),其余 6 篇则只简单罗列了一些数据(如平均年龄、性别分布、平均病程等),而未进行组间均衡性比较;有 6 篇文献进行了随访(月经复潮时间、治疗后输卵管复通情况及再次妊娠的机率)。没有一个试验对有无退出病例进行了文字记录,14 篇文献有药物不良反应描述,但均在停药后 1 月恢复正常水平。

2.3 统计分析

2.3.1 合并分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2.2 软件进行资料的统计分析。对多个试验结果合并进行 Meta 分析前,先进行异质性检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。本文各试验间经检验无异质性存在,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。上述结果均用 95% 可信区间(95% CI)表示。从图 1 可知,按 Peto 法计算,合并比值比 $OR=2.84$,95% CI 为 [2.18, 3.69],整体效果检验 $Q=7.79$, $P<0.00001$ 。据此分析,可认为氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠与单用氨甲喋呤比较,疗效的差异有高度显著性。在森林图中,OR 合并的 95% CI 横线落在无效竖线右侧,故认为氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠有效。

2 结果

2.1 纳入研究的描述

共检出相关文献 57 篇,其中中文 55 篇、英文 2 篇^[8-9]。经筛选、评价后有 23 篇文献共计 1706 名患者符合纳入标准而进入研究。其中 13 篇文献氨甲喋呤用法为 50 mg(单次肌肉注射),米非司酮剂量从 250-600 mg 不等;6 篇文献氨甲喋呤用量为 100 mg(口服或静脉推注),米非司酮剂量 150-300 mg;2 篇文献米非司酮的用量为 300 mg,氨甲喋呤用量为 100-200 mg;2 篇文献氨甲喋呤用量为 250 mg,米非司酮用量为 300-1000 mg。因文献中氨甲喋呤及米非司酮的每次应用剂量不同,本研究只统计了各文献总疗程的总用量,对于用药方法、用药先后次序没有做详细分析。

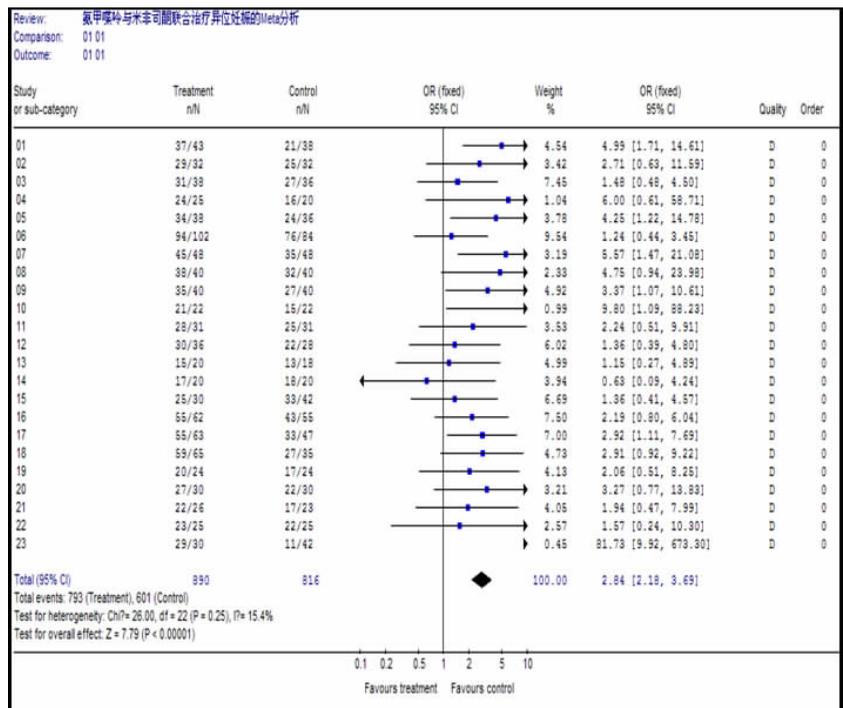


图 1 氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠的 Meta 分析(固定效应模型)
 Fig.1 Meta-analysis of combined use of methotrexate and mifepristone in the treatment of ectopic pregnancy (fixed effect model)

2.3.2 发表性偏倚分析 以各研究的 OR 为横坐标,OR 对数标准误 $SE(\log OR)$ 的倒数为纵坐标,以真数和 $SE(\log OR)$ 分别为横、纵坐标的标尺制成漏斗图。从图 2 可以看出,以合并比值比 OR (图中虚线)为中心,纳入的 23 篇文献分布较好,均在 95% CI 线之内,基本上呈倒漏斗状,提示发表偏倚较小。

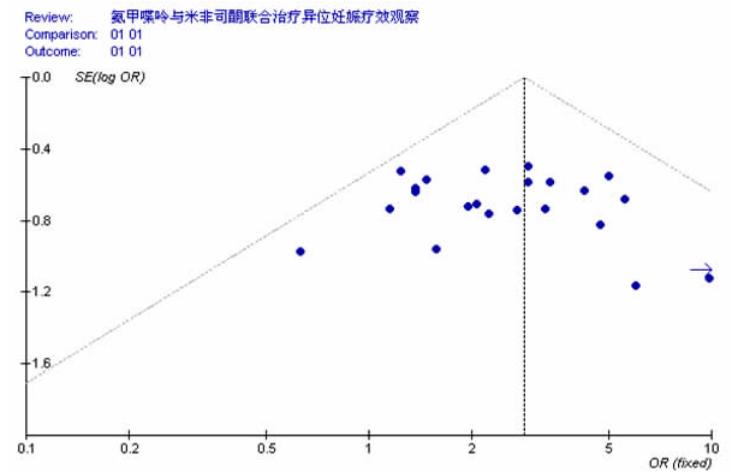


图 2 23 篇文献的漏斗图

Fig.2 Funnel plot of 23 literatures

3 讨论

通过本次 Meta 分析可知氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠有效,但由于存在以下几方面原因,在解释这一结论时仍需慎重。至于氨甲喋呤联合米非司酮的最佳剂量及最佳用药途径尚需要更加严格的实验设计及大样本的随机对照实验来加以论证。

3.1 证据的强度

本次研究纳入的试验方法学质量普遍较低。这些随机对照试验极少描述研究设计、随机化方法及随机方案的隐藏,大多数仅述及采用随机分组,而未给予足够的信息以判断该试验是否科学合理。出现的原因可能是:一方面研究者更愿意将有阳性的结果拿出来发表;另一方面,报刊杂志的编辑也愿意发表阳性结果的试验。这就导致阴性结果文献的缺乏而形成发表性偏倚,最终可能造成 Meta 分析过高地估计真实的治疗效果^[10]。克服的办法是尽可能收集未发表的研究(包括阴性结果),但这样做起来通常很难。理想的 Meta 分析应纳入当前所有相关的阳性和阴性的同质研究,并采用正确的统计方法。临床医生在应用证据来指导临床实践时,必须意识到有发表性偏倚存在的可能,了解偏倚存在的大小和对最终结论有无实质性影响。

3.2 推广应用性

对早期确诊的异位妊娠患者采取针对性的药物

治疗措施,可以最大限度地保存输卵管的正常解剖与功能。因此,氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠应是一种非常有前景的选择,值得进一步探索。

3.3 对后续研究的意义

通过本次研究发现,纳入文献的质量普遍较低,存在着样本例数选择不规范、随机方法描述不清楚、试验方案设计欠科学等不足之处。虽然经 Meta 分析,现有的证据初步表明氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠有效,但需要指出的是 Meta 分析并不能取代大规模、多中心的临床随机对照试验,因为后者属于真正的治疗试验研究,而 Meta 分析只是对现有资料进行综合分析的结果。随着新的研究资料不断的收集,其结论应加以更新。因此,在后续研究中应严格遵循临床流行病学和循证医学的原理、方法,使研究结果能更好地指导临床实践。综上所述,我们认为从现有的临床证据来看,氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠有效,安全性可能较高,但还需要严格设计的、大样本的双盲临床随机对照试验来进一步验证和支持。

参考文献:

- [1] 李卓华,全松.米非司酮联合氨甲喋呤治疗输卵管异位妊娠[J].第一军医大学学报,2004,24(7):829-31.
Li ZH, Quan S. Mifepristone combined with methotrexate for conservative treatment of tubal ectopic pregnancy[J]. First Mil Med Univ D Y i Jun Y i Da Xue Xue Bao, 2004, 24(7):829-31.
- [2] 乐杰.妇产科学[J].第6版.北京:人民卫生出版社,2004:1.
- [3] 田祖芳.氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2000,21(5):516-7.
- [4] 岳军,谢兰,杨荣秀,等.米非司酮配伍氨甲喋呤治疗异位妊娠的疗效分析[J].四川医学,2000,21(12):1051-2.
- [5] 蒋凤艳,龙凤宜,赵艳琼,等.氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠疗效观察[J].广西医科大学学报,2001,18(3):349-50.
- [6] 田巧花,封全灵.氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠 22 例疗效观察[J].郑州大学学报,2003,38(3):475.
- [7] 步仰高,朱贝利.氨甲喋呤单次肌注与米非司酮联合应用治疗异位妊娠[J].安徽医科大学学报,2004,39(1):71-2.
- [8] Peird M, Cam us E, Rozenberg P, et al. Treating ectopic pregnancy with the combination of mifepristone and methotrexate: a phase nonrandomized study[J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 179: 640-3.
- [9] Gazvani M R, Bauwah DN, Alfirevic Z, et al. Mifepristone in combination with methotrexate for the medical treatment of tubal pregnancy: a randomized controlled trial[J]. Hum Reprod, 1998, 13:1987-90.
- [10] 周旭毓,方积乾. Meta 分析的常见偏倚[J].循证医学,2002,2(3):216-220.