

药物流产与手术流产比较 可接受性的 Meta 分析

邹燕 梁艳 吴尚纯 李幼平 鄢琳 梅玲 张炬倩 董琳

【摘要】 目的 评价米非司酮配伍米索前列醇药物流产与手术流产终止早期妊娠的可接受性, 为非意愿妊娠妇女选择流产方法提供参考和为临床医生的临床决策提供证据。方法 检索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane library、CBMdisc、CNKI、VIP 等 6 个医学数据库, 手工检索 12 种相关杂志, 并追查参考文献。由 2 名评价员独立筛选、评价文献和提取数据。对没有异质性的文献进行 Meta 分析。结果 纳入 9 篇文献(3565 例病例)。流产前妇女认为药物流产痛苦更少($OR = 466.51$, $95\% CI: 91.37 \sim 2381.88$); 而手术流产更快捷($OR = 0.02$, $95\% CI: 0.01 \sim 0.06$)。流产后妇女对两种流产方法满意度相似, 差异无统计学意义($P = 0.89$); 药物流产的再选择率更高($OR = 2.72$, $95\% CI: 2.13 \sim 3.47$); 向他人推荐药物流产的比率也更高($OR = 4.91$, $95\% CI: 2.16 \sim 11.16$)。结论 药物流产是一种痛苦小的方法, 但不如手术流产快捷, 其再次选择率和推荐给他人的比率高于手术流产。药物流产与手术流产比较各有利弊, 二者的满意度相似, 不能相互代替。

【关键词】 药物流产; 手术流产; 可接受性; Meta 分析

Study on Meta analysis regarding the acceptability of medical abortion compared with surgical abortion

ZOU Yan*, LIANG Yan, WU Shang-chun, LI You-ping, YAN Lin, MEI Ling, ZHANG Ju-qian, TONG Lin. *National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081, China

Corresponding author: LI You-ping. The Chinese Cochrane Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Objective To analyze and evaluate the acceptability of mifepristone compatible with misoprostone versus conventional surgical abortion among women under unwanted early pregnancy, so as to help the unexpected pregnant women to choose the satisfactory abortion, and to provide the evidence for clinicians to make a proper clinical decision. **Methods** Six medical databases were searched, including MEDLINE, EMBASE, Cochrane library, CBMdisc, CNKI and VIP, together with twelve journals hand-searched, and references of included studies additionally searched. Two qualified reviewers reviewed the original articles, evaluating qualities of articles, and extracting data independently. After heterogeneity test, the data was pooled using Revman software if capable, or descriptive analysis was applied. **Results** In total, nine original clinical controlled trials were included, containing 3565 cases. Before abortion, more unwanted pregnant women chose the medical abortion because they believed medical abortion was less painful than surgical abortion ($OR = 466.51$, $95\% CI: 91.37-2381.88$), but medical abortion was less time-consuming than surgical abortion ($OR = 0.02$, $95\% CI: 0.01-0.06$). After abortion, satisfaction with medical abortion was similar to that with surgical abortion, with insignificant difference ($P = 0.89$). However, second choice and recommendation rates of medical abortion were much higher than those of surgical abortion with OR and $95\% CI$ as 2.72, 2.13-3.47 and 4.19, 2.16-11.16, respectively. **Conclusions** Medical abortion was less painful than surgical abortion and the rate of second choice and recommendation to others were all also higher than those of surgical abortion. However, the process of medical abortion was not as quick as surgical abortion but the satisfaction of both methods seemed similar. Therefore, the two artificial abortion methods were not recommended to replace each other at the present time.

【Key words】 Medical abortion; Surgical abortion; Acceptability; Meta-analysis

基金项目: 卫生部中国循证医学中心基金资助(200135)

作者单位: 100081 北京, 国家人口计划生育委员会科学技术研究所(邹燕、吴尚纯); 第二军医大学长征医院实验诊断科(梁艳); 四川大学华西医院临床流行病学与中国循证医学中心(李幼平); 国家食品药品监督管理局药品评价中心(鄢琳); 四川大学华西临床医学院(梅玲、张炬倩、董琳)

通讯作者: 李幼平

除禁欲外,任何其他避孕措施的效果都难达到百分之百,人工流产是避孕失败后迫不得已的补救措施,是全世界应用最广泛的医疗技术之一。近十多年来,除传统的手术流产外,已有十几种药物流产方法用于临床,为妇女处理非意愿妊娠提供了新的选择。其中,抗孕激素类的米非司酮配伍米索前列醇(药物流产)是迄今世界上最常用的药物流产方法^[1]。越来越多的国家接受药物流产进入国家卫生保健系统^[2]。由于药物和手术流产各有优缺点,很多妇女在选择时处于两难境地。本文旨在用循证医学的方法评价药物与手术流产的可接受性,为妇女选择流产方法提供参考,为医务工作者临床决策分析提供证据。

对象与方法

1. 研究对象:本文研究对象是比较药物流产与手术流产可接受性的原始研究文献。原始文献纳入的病例包括停经 ≤ 3 个月的早孕、B超证实为宫内孕且无手术和药物流产禁忌证,要求人工流产终止妊娠的健康妇女。

2. 干预措施:试验组采用米非司酮配伍米索前列醇行药物流产;对照组采用手术流产。

3. 原始文献纳入和排除标准:纳入妊娠3个月内药物流产与手术流产可接受性比较的对照研究。排除非米非司酮配伍米索前列醇药物流产的可接受性研究;排除单纯药物流产间的可接受性比较研究;排除高危妊娠药物流产的可接受性研究;排除失访率 $\geq 20\%$ 的研究。

4. 临床试验收集方法:

(1) 检索词:包括 abortion-induced, induce abortion, artificial abortion, medical abortion, surgical abortion, first pregnancy trimester, pregnancy-trimester-first; mifepristone or RU486, misoprostol; choice, choose, satisfaction, acceptability, patient-acceptance-of-health-care; randomized controlled trials, quasi-randomized controlled trials, clinical controlled trials 等英文检索词。人工流产、药物流产、手术流产、妊娠终止;米非司酮、米索前列醇;可接受性、选择、意愿、满意度或满意;随机对照试验、临床对照试验、半随机对照试验等中文检索词。

(2) 计算机检索:通过主题词和关键词结合的检索策略,检索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane library、CBMdisc(中国生物医学文献数据库 1978 -

2004); CNKI(中国学术期刊网专题全文数据库 1994 - 2004); VIP(中文科技期刊全文数据库 1989 - 2004)等医学数据库。

(3) 手工及其他检索:共手工检索 12 种相关中文杂志。用 Google, Yahoo, Baidu 等搜索引擎在互联网上查找相关的文献;追溯已纳入文献的参考文献。

5. 纳入文献的筛查、质量评价和资料提取:根据纳入排除标准,至少由 2 名经培训合格的系统评价员分别独立筛选文献,根据摘要和关键词初筛文献,查找初筛纳入的文献,阅读全文。当出现分歧时,通过第三者协商解决。随机对照试验质量评价按 Schulz 标准^[3];临床对照试验质量评价按 Stroup 标准^[4]。每份原始研究由 2 名评价员分别独立地用已设计好的资料提取表提取数据,并交叉核对。

6. 数据分析和证据合成:用 Revman 软件作 Meta 分析。文献异质性用 χ^2 检验($\alpha=0.05$),没有异质性的数据采用固定效应模型;若资料间存在异质性则分析异质性原因,并用亚组分析和敏感性分析处理。作 Meta 分析时,对能获得足够信息的资料采取意向性处理分析(intention to treat, ITT)。连续性数据统计结果用加权均数差(weighted mean difference, WMD)表示;二分类变量则用比值比(OR)表示。所有评价指标都给出 95% 可信区间(CI)。

结 果

1. 文献筛查:关于米非司酮配伍米索前列醇进行药物流产的可接受性研究原始文献初筛结果见表 1。对初筛纳入的文献进行剔除,根据纳入、排除标准严格评价,排除重复文献后,共纳入 9 篇(含 3565 例病例)关于药物流产和手术流产的可接受性临床研究进行 Meta 分析^[5-13]。其中 1 篇为按自愿就诊时间分组^[7], 6 篇为自愿选择分组^[5,7-9,11,13], 2 篇没有描述分组方法。7 篇试验在国内完成, 1 篇为国际合作的多中心试验^[8], 另一篇是在古巴进行^[12]。

表1 药物流产的可接受性研究原始文献初筛结果

数据库	检索时间(年)	检得文献篇数	初筛 RCT/CCT 篇数
MEDLINE	1982 - 2004	49	1
CBMdisc	1978 - 2004	114	5
EMBASE	1984 - 2004	11	1
VIP	1989 - 2004	0	0
CNKI	1994 - 2004	15	5
Cochrane 图书馆	2003 - 2005*	12	5
手工检索	1982 - 2004	19	0
追查参考文献	-	14	8

* 2003 年第 4 期至 2005 年

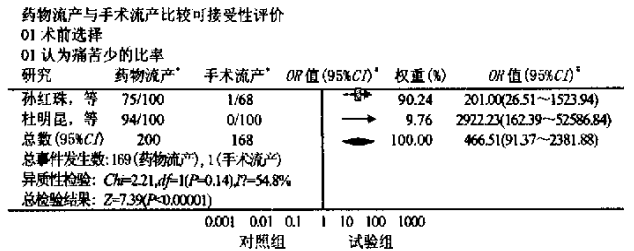
所有试验都制定了明确的纳入排除标准;随访 2 周以上,其中 1 篇报告了失访情况,并进行了 ITT^[14]。所有原始研究均未提及是否采用盲法评价,未说明分配隐藏。

2. 药物流产与手术流产比较可接受性的 Meta 分析:

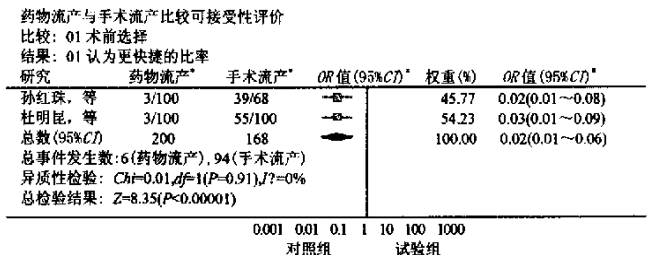
(1) 流产前的可接受性比较:有 2 篇文献表明流产前^[6,7],200 例药物流产妇女中,169 例认为痛苦少;168 例手术流产妇女中,1 例认为痛苦少,研究文献间无异质性 ($P > 0.05$), Meta 分析合并 $OR = 466.51, 95\% CI: 91.37 \sim 2381.88$ (图 1)。仅有 1 篇文献的 100 例药物流产妇女有 1 例认为有效而选择药物流产^[8];68 例手术流产妇女中 28 例认为手术更有效, $OR = 0.01, 95\% CI: 0.00 \sim 0.11$ 。有 2 篇文献比较了流产前认为某种流产方法更快捷的比率^[6,7]。200 例药物流产妇女中有 6 例认为使用药物流产更快捷;168 例手术流产妇女中 94 例认为手术更快捷。文献间无异质性 ($P > 0.05$), Meta 分析合并 $OR = 0.02, 95\% CI: 0.01 \sim 0.06$ (图 2)。安全无创也是妇女选择流产方法需要考虑的因素之一,只有一篇文献报道了流产前认为无创安全的比例^[6],100 例选择药物流产的妇女中有 8 例认为该法无创安全,而 68 例选择手术流产的妇女无一例认为手术是无创的, $OR = 12.59, 95\% CI: 0.71 \sim 221.86$, 无统计意义。

(2) 流产后的可接受性比较:9 篇文献均报道流产后妇女对所选流产方法的满意度、再次选择率等的评价^[5-13]。① 满意度比较:流产后的满意度是衡量流产可接受性的重要指标,7 篇文献报道 1800 例药物流产妇女有 1541 例对药物流产满意^[5,8-13];1580 例手术流产妇女有 1328 例对手术流产满意。文献间有异质性 ($P = 0.002$),分析异质性原因,发现有 2 篇原始文献的米非司酮用量为 600 mg^[8,12],其余为 150 mg,排除这 2 篇文献后作敏感性分析,文献间异质性消除 ($P = 0.63$),合并 $OR = 0.99, 95\% CI: 0.75 \sim 1.32$,无统计学意义(图 3)。只有 1 篇文献报道向他人推荐流产方法的比例^[8],100 例药物流产妇女有 90 例愿意向他人推荐,68

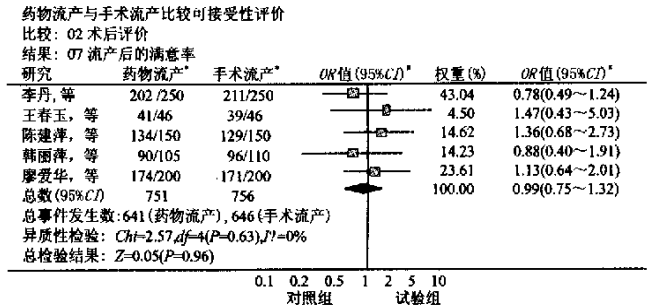
例手术流产妇女有 44 例愿意向他人推荐, $OR = 4.91, 95\% CI: 2.16 \sim 11.16$ 。② 再次选择率:有 7 篇文献报道 1795 例药物流产妇女中 1549 例愿意再次选择药物流产^[7-13];1570 例手术流产妇女中 1132 例愿意再次选择手术流产,经检验有异质性 ($P = 0.01$),



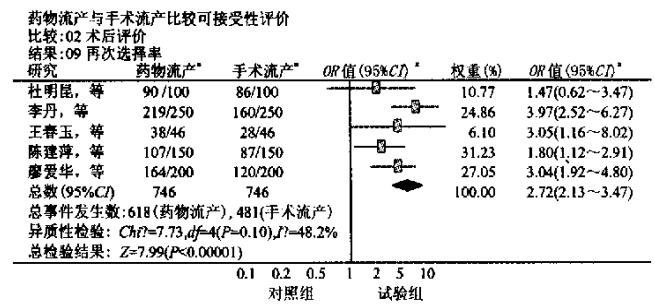
* 发病例数/总人数; # 为固定效应模型
图1 流产前认为痛苦少的 Meta 分析



*、#: 同图 1
图2 流产前认为更快捷的 Meta 分析



*、#: 同图 1
图3 流产后流产满意度的 Meta 分析



*、#: 同图 1
图4 流产后再次选择率的 Meta 分析

排除 2 篇米非司酮用量为 600 mg 的原始文献后^[8,12], 再作敏感性分析, 余下的 5 篇文献(米非司酮剂量均为 150 mg) 无异质性 ($P = 0.10$), Meta 分析示合并 $OR = 2.72, 95\% CI: 2.13 \sim 3.47$ (图 4)。

讨 论

1. 纳入文献质量分析: 纳入 9 篇文献的病例均未做到随机分配, 可能原因是该研究涉及医学伦理学及妇女知情选择权。国内外探讨药物流产可接受性的原始研究不多, 研究设计质量不高, 有很大部分非对照的系列病例没有纳入本系统评价。为了适应现代医疗模式的转变, 笔者认为应该加强患者知情选择权方面的研究。中国十多年来上百万例药物流产临床经验无疑是对世界生殖健康和卫生工作的贡献, 值得全世界学习和借鉴^[2], 在早期非意愿妊娠流产合法且人口众多的中国有条件开展药物流产可接受性的深入研究。

2. 判效指标: 9 篇纳入的原始研究中流产前、后可接受性的判效指标不统一, 描述不充分, 缺乏规范, 笔者呼吁在进一步作相关研究时应注意判效指标的统一和规范。本文纳入的指标很多根据孕妇的主诉, 可能存在测量偏倚, 怎样在原始研究中得出更客观可靠的指标将是伦理学循证评价的探讨重点之一。

3. Meta 分析结论: ① 流产前的可接受性: 流产前选择药物流产的主要原因是认为药物流产痛苦小^[6,7]; 选择手术流产的主要原因是认为手术流产比药物流产更快捷^[6,7]、更有效^[6]。② 流产后的可接受性: 人工流产后, 妇女再次妊娠愿意选择药物流产的比例仍明显高于手术流产组^[7,13], 且药物流产组妇女比手术流产组更愿意向他人推荐所用的流产方法, 说明现阶段药物流产的可接受性高于手术流产。但两种流产方法的满意度相似, 提示两种方法各有优缺点, 不能互相代替。

4. 本系统评价的应用性及局限性: 正确选择药物或手术流产方式一直是大多数早期非意愿妊娠妇女比较困惑的问题, 本系统评价纳入的 9 篇研究主要来自发展中国家, 尤其是中国 (77.8%, 7/9), 因此结论更适合我国国情。当然, 在参考本文结论的同时, 还需要考虑患者对不同医疗措施的耐受程度。因此, 选择何种流产方法应尊重每位孕妇的意见, 医务人员应客观地将药物和手术流产的利弊翔实相告, 结合患者的知情选择做出临床决策。由于本研

究纳入的文献不多, 样本量偏小, 尚不足以说明全世界妇女对药物流产的可接受性情况, 最重要的是没有一项研究是严格意义的随机对照试验, 对流产可接受性的评价指标也不够规范和全面, 大多数研究还有很多混杂因素, 如年龄、孕龄、孕产次和受教育程度等对可接受性的影响。本研究将随新的原始资料的出现不断更新。

米非司酮配伍米索前列醇终止早期妊娠是一种简便、痛苦小、行之有效、可接受的流产方法, 与手术流产相比各有利弊。药物流产再次选择率和推荐给他人的比率明显高于手术流产, 提示药物流产将有良好的发展前景。如何提高药物流产的有效率, 降低副作用的发生率, 使米非司酮配伍米索前列醇行药物流产可接受性的优越性进一步体现, 将是药物流产研究的新方向。

(感谢四川大学华西医院临床流行病学教研室李静和刘关键副教授给予方法学和统计学指导)

参 考 文 献

- 1 Peyron R, Aubeny E, Targosz V, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med*, 1993, 328: 1509-1513.
- 2 Rosa Z, Batya E, Beverly W. Medical abortion in China: results of a fact-finding mission. *Critical Issues in Reproductive Health, Population Council New York*, 2002, 1.
- 3 Schulz KF, Chalmers I, Hayes R, et al. Empirical evidence of bias. *JAMA*, 1995, 273: 408-412.
- 4 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 2000, 283: 2008-2012.
- 5 王春玉, 李蔓波, 李学荣, 等. 药物流产与人工流产吸宫术终止早孕的临床观察. *宁夏医学杂志*, 1999, 21: 739.
- 6 孙红珠, 吴尚纯, 徐惠颖, 等. RU486 药物流产与手术流产方法的可接受性比较研究. *生殖医学杂志*, 1995, 4: 138-141.
- 7 杜明昆, 应玉娣, 郑怀美, 等. 药流与负压吸宫法的效果和可接受性研究. *生殖与避孕*, 1996, 16: 194-198.
- 8 Beverly W, Irving S, Kurus J. Safety efficacy, and acceptability of medical abortion in China, Cuba, and India: a comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 176: 431-437.
- 9 李丹, 于立君, 杨晓波, 等. 米非司酮配伍米索前列醇和卡前列甲酯栓终止早孕与吸宫流产临床对比研究. *中国计划生育学杂志*, 1997, 31: 281-284.
- 10 陈建萍. 药物流产和人工流产终止早期妊娠的比较. *中国综合临床*, 2002, 18: 954-955.
- 11 韩丽萍, 魏振玲, 王世花. 人工流产术与药物流产 215 例疗效比较. *郑州大学学报(医学版)*, 2003, 38: 123.
- 12 Cabezas E. Medical versus surgical abortion. *Int J Gynecol Obstet*, 1999, 63 suppl: 141-146.
- 13 廖爱华, 朱继望, 周慧, 等. 药物流产与人工流产终止早孕的临床研究. *华中科技大学学报(医学版)*, 2003, 32: 416-418.
- 14 Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomized controlled trials. *BMJ*, 1999, 319: 670-674.

(收稿日期: 2005-05-30)

(本文编辑: 张林东)