

本文引用:伍庭凤,习元堂,郑丹如.黄体酮联合滋肾育胎丸治疗先兆流产的临床疗效和安全性评价[J].湖南中医药大学学报,2019,39(7):907-912.

黄体酮联合滋肾育胎丸治疗先兆流产的临床 疗效和安全性评价

伍庭凤,习元堂,郑丹如

(广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405)

〔摘要〕 **目的** 从循证医学角度评价黄体酮联合滋肾育胎丸对先兆流产患者的临床疗效和安全性。**方法** 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed及EMBASE等数据库,检索时间从建库至2018年6月,检索出滋肾育胎丸联合黄体酮治疗先兆流产的随机对照研究,按照Cochrane系统评价的方法对符合纳入的研究进行筛选和质量评价,对纳入研究的结局指标用RevMan 5.3软件进行Meta分析,用倒漏斗图检验和Egger检验评估发表偏倚,用TSA v0.9软件对临床总有效率和保胎成功率进行序贯分析。**结果** 共纳入11项研究,涉及1216名患者。Meta分析提示:在单用黄体酮治疗的基础上,加用滋肾育胎丸能提高15%保胎成功率、20%的临床总有效率,提高孕酮、 β -HCG、雌二醇水平,还能缩短治疗时间,无明显药物副作用;对总有效率和保胎成功率进行发表偏倚检验,显示不存在发表偏倚;序贯分析结果显示Meta分析结论可靠。**结论** 黄体酮联合滋肾育胎丸比单用黄体酮,可显著提高先兆流产的临床疗效且无明显副作用,临床上值得推广运用。

〔关键词〕 黄体酮;滋肾育胎丸;先兆流产;Meta分析

〔中图分类号〕R271.41

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.07.025

Efficacy and Safety Analysis of Zishen Yutai Pills Combined with Progesterone in the Treatment of Threatened Abortion

WU Tingfeng, XI Yuan tang, ZHENG Danru

(The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China)

〔Abstract〕 **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of Zishen Yutai Pills combined with progesterone in treatment of threatened abortion. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) about the treatment of threatened abortion with combination of Zishen Yutai pill and progesterone were retrieved from CNKI, WanFang, VIP, Pubmed and EMBASE database from the build up to June 2018 by internet. Risk assessment and quality evaluation were performed by Cochrane systematic review. Meta-analysis was performed for included studies by RevMan 5.3 software. Funnel plots and Egger's test were used to evaluate publication bias. TSA v0.9 software was used for trial sequential analysis (TSA) of the rate of pregnancy in cases of recurrent abortion and the total clinical effect. **Results** Eventually 11 clinical studies, 1216 cases of patients were included. Meta-analysis indicates that, compared with the treatment of pure progesterone, Zishen Yutai Pills combined with progesterone therapy could increase the 15% rate of pregnancy in cases of recurrent abortion, increase the total 20% clinical effect, improve the levels of

〔收稿日期〕2018-09-14

〔基金项目〕广东省科技厅科技计划项目(2016A020215180)。

〔作者简介〕伍庭凤,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗妇产科疾病,E-mail:879276570@qq.com。

progesterone, β -HCG, Estradiol (E_2), significantly shorten treatment times and no obvious side effects were found. Publication bias test of the rate of pregnancy in cases of recurrent abortion and the total clinical effect were conducted, and the results showed that there was no publication bias. The TSA analysis showed that the evidence of Meta-analysis was reliable. **Conclusion** Compared with the treatment of pure progesterone, Zishen Yutai Pills combined with progesterone therapy could increase clinical effect in the treatment of threatened abortion and no obvious side effects, which is worthy of clinical application.

[**Keywords**] progesterone; Zishen Yutai Pills; threatened abortion; Meta-analysis

先兆流产主要指在妊娠早期(20周以前)出现少量阴道出血,宫口未开,胎膜未破,妊娠物未排出,常伴有下腹痛或腰背痛,继而发生流产的一种疾病^[1]。世界卫生组织将此种情况定义为娩出或摘除体质量在500 g以下的胚胎或胎儿^[2]。随着社会发展、人们生活水平提高,对医疗水平特别是生育问题的重视,先兆流产成为热点问题,而如何防治先兆流产亦成为研究的热点和难点。目前,外源性激素替代和免疫干预是现代医学防治先兆流产的主要手段^[3],但西医对于不明原因引起的先兆流产尚无很好的治疗方法。以整体观念和辨证论治为指导思想的传统中医药在防治自然流产方面具有明显的特色和优势,无论是中药汤剂或现代中成药制剂,均疗效显著,不良反应少,患者易于接受^[4-7]。滋肾育胎丸是全国名老中医、广州中医药大学第一附属医院妇科学泰斗罗元恺教授对先兆流产患者使用的经验方^[8],近年来被广泛应用于防治先兆流产^[9]。多项临床研究表明^[10-20],黄体酮联合滋肾育胎丸与单用黄体酮相比,在防治先兆流产时可显著提高临床疗效且未见明显不良反应,但尚未见循证医学方面的报道,本文采用Meta分析的方法,系统评价黄体酮联合滋肾育胎丸较单用黄体酮对先兆流产患者的临床疗效,并采用实验序贯分析验证Meta分析结论的可靠性,以期临床提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

本研究的设计、实施、统计分析和报告是按照系统评价和Meta分析的首选报告项目(PRISMA)声明来实施的^[21]。

1.1 文献检索

由两位作者独立检索出黄体酮联合滋肾育胎丸治疗先兆流产的随机对照试验,检索范围包括中国知网、万方、维普、PubMed及EMBASE等数据库,检索时间从建库至2018年6月,中文检索词:先兆流产、早期流产、滋肾育胎丸、黄体酮、孕激素、随机、临床观察。英文检索词:threatened abortion, threatened miscarriage, miscarriage, randomized controlled

trial, Zishen Yutai pill, Kidney-nourishing pill, Zishen Yutai Wan, Kidney-nourishing Wan, progesterone。根据不同数据库特点分别给予不同的主题词结合自由词或者关键词的方式进行检索。最终的检索结果通过多次重复检索后确定,保证检索结果的完整性,避免漏检。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究类型:黄体酮联合滋肾育胎丸对先兆流产患者的临床随机对照试验,无论是否采用盲法。(2)研究对象:妊娠期女性,无国籍、种族限制,无孕周、年龄限制,诊断为先兆流产(西医诊断符合《妇产科学》^[22]以及中医诊断符合《中医妇科学》^[23]中先兆流产的诊断标准)。具体中医辨证满足肾虚证的诊断标准^[23]:停经后,阴道出血、量少、色暗淡,面色黯淡、腰酸、腹痛、头晕、耳鸣、小腹下坠,小便频数,夜尿增多,舌淡苔白,脉沉等肾虚证表现。(3)干预措施:实验组为滋肾育胎丸联合黄体酮治疗,对照组为黄体酮治疗,实验组和对照组若同时含有其他相同干预措施(如同时含有VitE)的平行对照研究,也予以纳入。(4)结局指标:①临床总有效率:有效包括痊愈、显效和有效,无效判定标准为:孕妇症状无明显缓解或改善,孕酮不升或下降,B超提示胚胎发育不良,或者发生难免流产;②保胎成功率:保胎成功的标准为经治疗后症状得到控制或改善,B超提示胚胎存活,孕酮正常,随访期内,未复发,复查B超提示胚胎存活,孕酮正常;③治疗后孕酮水平;④治疗后 β -HCG含量(mIU/mL);⑤治疗后雌二醇含量(pg/mL);⑥治疗后症状消失时间,副作用或不良反应等。

1.2.2 排除标准 (1)不符合先兆流产的诊断标准或诊断不明确者;(2)合并其他严重疾病影响结局指标的患者;(3)数据有误、数据缺失、无法获取原始数据、重复发表的文献;(4)实验组、对照组的干预措施不符合要求,含有其他干预措施。

1.3 数据提取与质量评价

根据文献的纳入标准和排除标准,由2名评价员独立按照阅读文献标题、摘要、全文的顺序,进行

文献筛选。所有文献的纳入与否均由2名评价者共同决定,如意见不同,由第三方协助解决。资料提取的内容包括:作者、发表时间、实验时间、年龄、人群特征、样本量、干预措施、药品规格、用量和生产厂家、治疗和随访时间、结局指标等。质量评价按照Cochrane 偏倚风险评估工具的条目要求完成^[24],对每个纳入的研究进行逐条评价,评估内容有:随机序列的产生、分配隐藏、实施者与参与者双盲、结局评估中的盲法、不全的结局数据、选择性发表、其他偏倚等,对每项内容采用“低风险”“不明风险”“高风险”进行判定。

1.4 统计学分析

利用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析,对于计数资料,采用相对比(RR)、计量资料采用标准化均数差(SMD)进行合并,异质性的评价采用 χ^2 检验,水准 $\alpha=0.05$,当异质性较小时($P>0.10, I^2<50%$),可使用固定效应模型分析,否则使用随机效应模型进行合并,同时给出用 95% 的置信区间,并通过倒漏斗图检验定性、egger 定量检验是否存在发表偏移,并对临床总有效率指标和保胎成功率结局指标进行 TSA 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索数据库,共发现了 101 条记录,在 endnoteX7 中剔除重复文献后余下 35 篇,通过阅读题目、摘要和全文后,排除综述、非临床研究、干预措施不符的文献后,最终共有 11 篇符合纳排标准的随机对照试验进入 Meta 分析^[10-20],均为中文。

2.2 纳入研究的基本特征

所有纳入的研究均于 2014 至 2018 年间以中文

出版。治疗和随访期为治疗症状好转后 2 周至治疗至孕 13 周不等。患者年龄从 21 岁到 43 岁不等,最小样本量为 80 人,最大样本量为 240 人。在所纳入的研究中,滋肾育胎丸的服法均为 5 g/次,3 次/d,淡盐水送服,药物规格较统一,均来自广州白云山中一药业有限公司,批准文号:国药准字 Z44020008,黄体酮用法和药物来源差异较大,有口服的(黄体酮胶丸:200 mg 口服;黄体酮胶囊:300 mg 口服)、肌注的(黄体酮注射液:20 mg 肌注/40 mg 肌注),但均为常规用法用量。见表 1。

2.3 纳入研究质量评价

所纳入研究在随机方面做得较好,除了 4 项研究外,其余所有研究均采用了随机数字表法,所有研究均未提及分配隐藏和盲法,均未报告脱落和失访,但从结局指标可知数据没有缺失,所有研究均未报告选择性报告结果或其他偏倚来源的信息。图 1 展示了纳入研究偏倚风险的详细信息。

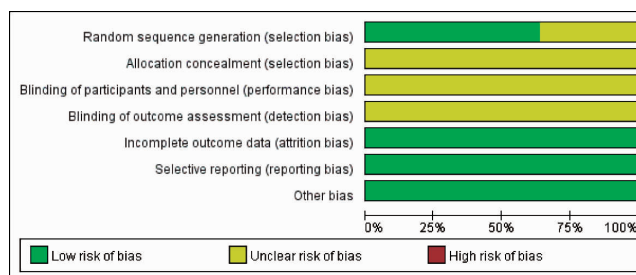


图 1 纳入研究的偏倚风险百分比分布图

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 保胎成功率 共纳入 7 项研究,各研究间异质性较低($I^2=0%, P=0.77$),固定效应模型分析提示实验组的保胎成功率明显高于对照组,且差异具有统计学意义[RR=1.15,95%CI(1.08,1.22), $P<0.0001$]。

表 1 纳入文献的一般情况

纳入研究作者、年代	样本量(n)T/C	年龄(岁)T/C	药物治疗		疗效评价指标	不良反应
			实验组	对照组		
陈笙佳 2014	40/40	28.6±3.1/28.6±3.1	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	①③	未提及
顾灵 2014	60/30	28.5±2.3/27.8±2.6	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	①⑥	未提及
刘晓虹 2014	40/40	22~37	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	①②	未提及
唐中锋 2015	120/120	28±2.6/27±2.9	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	①②	有
王素凌 2016	45/45	25.5±4.5/26.5±6.5	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	①②	未提及
温健中 2014	42/42	27.6±3.2/26.7±4.2	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	②③	未提及
夏丽君 2016	65/65	25.6±3.7/24.8±2.95	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	②③④⑤	未提及
钟敏林 2017	45/45	35.6±5.2/35.3±5.1	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	①③④	未提及
韩凤娟 2018	60/60	29.1±0.8/28.7±0.7	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	②③④⑤	未提及
胡克俭 2018	50/50	24.3±4.9/24.3±4.9	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	②③④⑤	未提及
赵金青 2017	42/42	40.1±1.8/39.9±1.8	黄体酮+滋肾育胎丸	黄体酮	①②③④⑤	有

注:T:实验组;C:对照组;①保胎成功率;②临床总有效率;③治疗后孕酮(P)含量(ng/mL);④治疗后 β -HCG 含量(mIU/mL);⑤治疗后雌二醇(E2)含量(pg/mL);⑥治疗后症状消失时间

结果如图2。

2.4.2 临床总有效率 共纳入8项研究,各研究间异质性较低($I^2=0\%$, $P=0.44$),固定效应模型分析提示实验组的临床总有效率明显高于对照组,且差异具有统计学意义 [RR=1.20,95%CI(1.13,1.27), $P<0.0001$]。结果如图3。

2.4.3 治疗后孕酮水平 共纳入7项研究,各研究间异质性较大($I^2=75\%$, $P=0.001$),固定随机模型分析提示实验组的孕酮水平明显高于对照组,且差异具有统计学意义 [SMD=1.06,95%CI(0.75,1.37), $P<0.0001$]。同时去除异质性较大的2项研究后, $I^2=$

32%,异质性降低,提示结果较稳定,采用固定效应模型,[SMD=1.06,95%CI(0.75,1.37), $P<0.0001$],详细结果如图4。

2.4.4 治疗后 β -HCG水平 共纳入5个研究,各研究间异质性较大($I^2=99\%$, $P<0.001$),随机模型分析提示实验组的 β -HCG水平明显高于对照组,且差异具有统计学意义 [SMD=6.72,95%CI(3.27,10.18), $P<0.0001$],同时去除异质性较大的3项研究后, $I^2=0\%$,异质性降低,提示结果较稳定,采用固定效应模型[SMD=6.72,95%CI(3.27,10.18), $P<0.0001$],详细结果如图5。

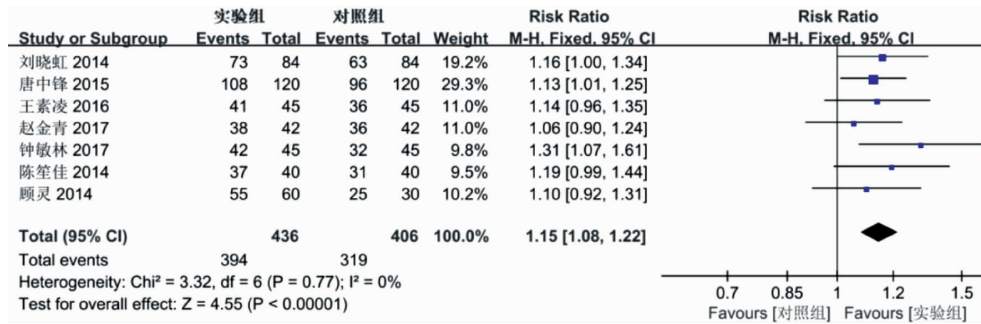


图2 黄体酮联合滋肾育胎 VS 单用黄体酮治疗先兆流产保胎成功率结局森林图

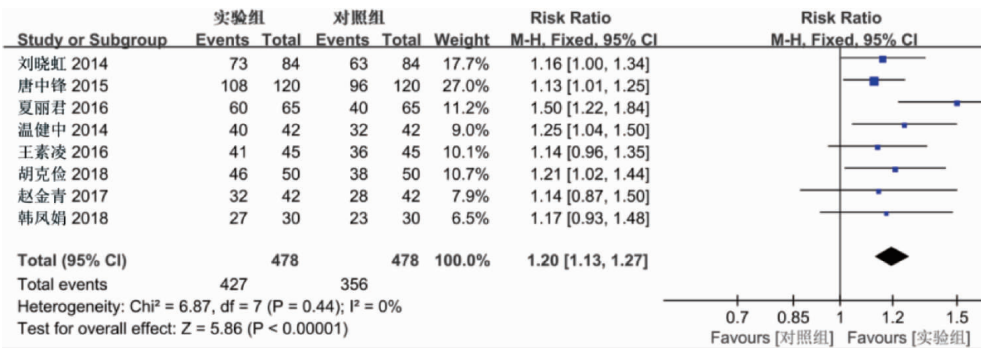


图3 黄体酮联合滋肾育胎 VS 单用黄体酮治疗先兆流产临床总有效率结局森林图

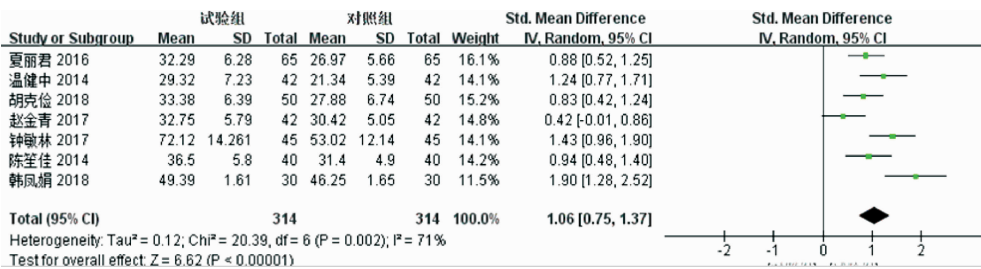


图4 黄体酮联合滋肾育胎丸 VS 单用黄体酮治疗先兆流产孕酮含量结局森林图

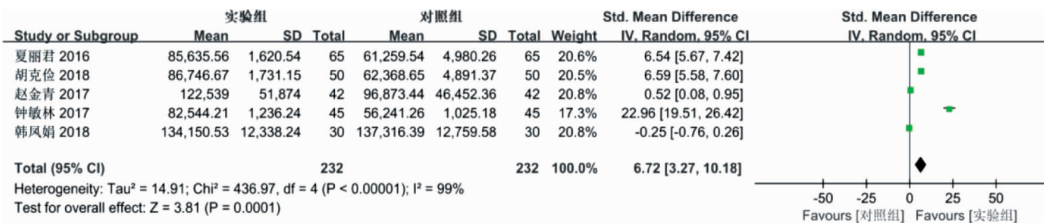


图5 黄体酮联合滋肾育胎丸 VS 单用黄体酮治疗先兆流产 β -HCG水平结局森林图

2.4.5 治疗后雌二醇水平 共纳入 4 个研究,各研究间异质性较大($I^2=97\%$, $P<0.001$),随机模型分析提示实验组的雌二醇水平明显高于对照组,但差异无统计学意义[SMD=1.03,95%CI(-0.22,2.28), $P=0.11$],去除异质性较大的 2 项研究后, $I^2=14\%$,异质性降低,采用固定效应模型,差异有统计学意义[SMD=2.10,95%CI(1.75,2.45), $P<0.0001$],详细结果如图 6。

2.4.6 用药期间副作用及其他结局指标 仅有 2 篇文献[11,18]提及用药期间出现副作用,但均较轻,主要为口干、恶心、纳差、便秘,且在停药后 1~2 周内症状消失,无需进行临床处理。有一篇文献[15]提及用药后患者先兆流产症状消失时间,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4.7 发表偏倚分析 采用倒漏斗图法对临床总有效率和保胎成功率两个主要指标进行发表偏倚分析,结果见图 7,从图 7 可以看出,漏斗图基本对称,进一步评估,采用 Stata13.0 软件进行egger 定量检验,提示在临床有效率方面($P=0.511$)、保胎成功率方面($P=0.656$)均不存在发表偏倚,详见图 7。

2.4.8 试验序贯分析 (TSA) 分别对临床总有效率和保胎成功率两个主要结局指标进行试验序贯分析,设定 I 类错误概率为 $\alpha=0.05$, II 类错误概率为 $\beta=0.1$,以样本量为期望信息值(RIS),由 Meta 分析的结果设置相对危险度减少率(RRR)和对照组阳性事件发生率,进行序贯分析。

结果:对于临床总有效率而言,第 2 个研究纳入时样本量已越过传统界值和 TSA 界值,提前得到肯定结论,和 Meta 分析结果一致,RIS 为 390 例,在纳入第 4 项研究后,样本量达到 RIS。

对于保胎成功率而言,同样的,第 2 项研究纳入时样本量已越过传统界值和 TSA 界值,提前得到肯定结论,和 Meta 分析结果一致,RIS 为 518 例,在纳入第 4 项研究后,样本量达到RIS。

3 讨论

先兆流产对孕妇身心健康均产生不良影响,是妇科常见病、多发病。病因复杂,比较常见的有:染色体异常,环境因素,免疫功能异常,生殖器官疾病,母体全身疾病,感染内分泌因素(黄体功能不足,甲状腺功能低下)等^[2],治疗上多采用补充黄体酮以提高身体功能,查 β -HCG 值偏低时隔天肌注绒促性素^[2]。黄体酮在人体内所起到的作用与孕酮是一致的,孕酮是黄体的主要产物^[2]。

滋肾育胎丸是全国名老中医、广州中医药大学第一附属医院妇科学泰斗罗元恺教授用于治疗先兆流产的经验方,主要由补肾健脾中药(菟丝子、枸杞子、熟地黄、断续、巴戟天、桑寄生、鹿角霜、白术、人参、砂仁)组成,具有养血安胎、补肾健脾、强身健体的功效,近年来被广泛应用于临床,取得一定疗效。本研究结果提示:黄体酮联合滋肾育胎丸与单用黄体酮治疗相比,治疗先兆流产可以提高 15%的保胎

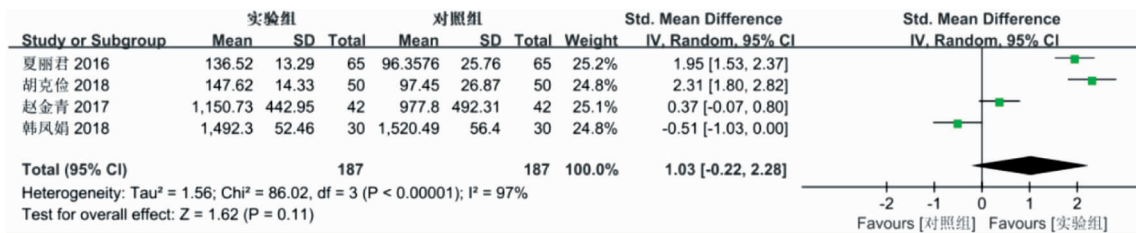


图 6 黄体酮联合滋肾育胎丸 VS 单用黄体酮治疗先兆流产雌二醇水平结局森林图

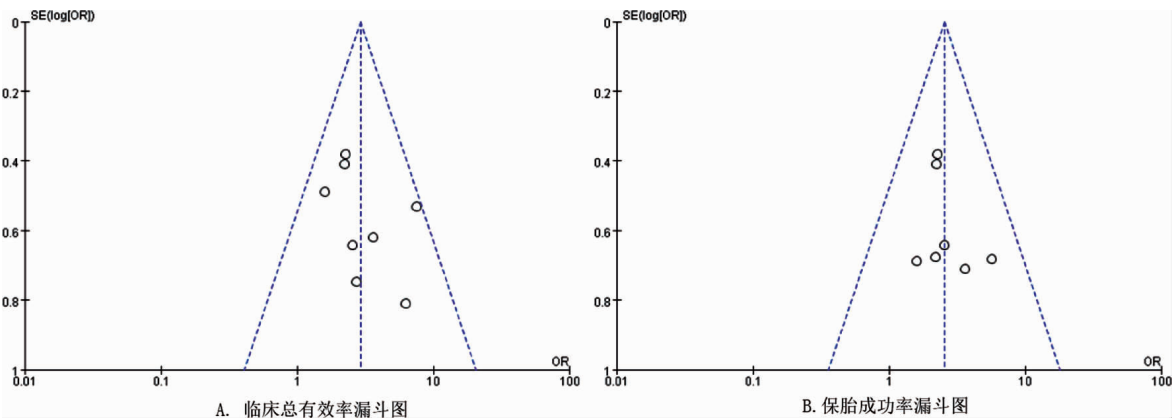


图 7 发表偏倚的倒漏斗图分析

成功率、提高 20% 的临床总有效率,两组之间差异具有统计学意义($P < 0.001$);同时可提高孕酮、 β -HCG、雌二醇水平,缩短治疗时间,无明显药物副作用;对总有效率和保胎成功率进行发表偏倚检验,显示不存在发表偏倚;TSA 分析结果显示 Meta 分析结论可靠。

不足之处:(1)本次研究所纳入研究质量不高,随机对照方面有所不足,存在风险,虽然在受试者脱落等方面做的较好,但是分配隐藏和盲法方面都存在未知风险;(2)报告不良反应或副作用研究数量较少,同时各研究用药和随访时间均较短,无法预测远期疗效和安全性;(3)黄体酮的用法虽然均为常规用法,但药物品种来源存在差异,对最终结论应当持谨慎态度;(4)评价指标过于单一,无法确切和全面评价其疗效,应该纳入其他指标,包括目前比较认可的 CA125、INH-A 等指标综合分析^[29];(5)所纳入研究样本量均较小,对结果的可靠性可能存在一定影响,同时,纳入研究均为中文文献,本研究结论是否适用于国外人种尚不得知;(6)缺乏具有中医特色能反映中医疗效的评价标准,无法更好地体现中医辨证论治的疗效。

综上所述,黄体酮联合滋肾育胎丸治疗先兆流产对比单用黄体酮疗效更优,且无明显副作用,临床上值得推广运用,然而,确切结论有待于更多的高质量、多中心、大规模的随机对照研究证实。

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] 邓玉娥, 杜小利. 先兆流产的临床研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(15): 55-57.
- [4] 梁程程, 雷磊. 中医药治疗复发性自然流产的 Meta 分析[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(5): 429-436.
- [5] 高悦, 高月平. 中医药治疗先兆流产临床研究进展[J]. 河北中医, 2014, 36(5): 774-776.
- [6] 雷磊, 李慧芳, 谭展望, 等. 蛋白印迹法检测寿胎丸对反复自然流产模型小鼠子宫蜕膜的蛋白表达[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(3): 12-16.
- [7] 潘艳秋, 刘婷. 补肾活血方治疗孕早期先兆流产合并宫腔血肿 34 例的疗效观察[A]. 国际数字医学会数字中医药分会成立大会暨首届数字中医药学术交流会论文集[C]. 珠海: 国际数字医学会, 2016: 413.
- [8] 罗元恺, 张玉珍, 李宇萍, 等. 新中成药滋肾育胎丸[J]. 医学研究通讯, 1985, 14(8): 249-250.
- [9] 闫晓彤. 滋肾育胎丸临床应用及作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(8): 98-100.
- [10] 刘晓虹. 黄体酮联合滋肾育胎丸治疗先兆流产临床观察[J]. 光明中医, 2014, 29(1): 145-146.
- [11] 唐中锋, 张小花, 穆荣肖. 滋肾育胎丸联合黄体酮胶囊治疗先兆流产疗效观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(4): 55-57.
- [12] 王素凌, 李胜强, 何成辉. 滋肾育胎丸联合黄体酮胶囊治疗肾虚型先兆流产的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(5): 38-39.
- [13] 温健中. 滋肾育胎丸·黄体酮联合维生素 E 治疗先兆流产的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(4): 483-484.
- [14] 陈笙佳. 滋肾育胎丸联合黄体酮滴丸治疗早期先兆流产的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2014, 23(16): 285-286.
- [15] 顾灵, 许小凤. 滋肾育胎丸联合黄体酮干预早期先兆流产的疗效观察[C]. 第十四次全国中医药妇科学术大会暨中医妇科学治疗疑难病证经验研讨会论文集, 2014: 277-279.
- [16] 胡克俭. 滋肾育胎丸联合黄体酮用于先兆流产的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2018, 13(12): 85-86.
- [17] 韩凤娟, 李佳, 田苗, 等. 滋肾育胎丸联合黄体酮注射液治疗先兆流产患者的临床效果[J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 826-829.
- [18] 赵金青, 陈玉荣. 滋肾育胎丸联合黄体酮对高龄二胎先兆流产孕妇血清性激素及妊娠结局的影响[J]. 中国实用医药, 2017, 38(12): 1695-1696.
- [19] 钟敏林. 滋肾育胎丸联合黄体酮、HCG 治疗复发性流产临床分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(3): 406-407.
- [20] 夏丽君, 刘文之, 费美智. 滋肾育胎丸、黄体酮联合治疗先兆流产疗效观察[J]. 青岛医药卫生, 2016, 48(6): 447-449.
- [21] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. PLOS Medicine, 2009, 6(7): 873-880.
- [22] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 25.
- [23] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 210-214.
- [24] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GOTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011. doi:10.1136/bmj.d5928.
- [25] 付州, 连方, 孙振高. 先兆流产预后评估指标研究进展[J]. 山东医药, 2014, 54(8): 90-92.

(本文编辑 邓杰)