

硫酸镁对早产胎儿神经保护作用的 Meta 分析

杨春艳, 胡小平, 韩凤珍, 杜娟

(广东省人民医院妇产科、广东省医学科学院, 广州 510080)

[摘要] 目的 系统分析产前使用硫酸镁对胎儿神经的保护作用。方法 检索 PubMed、Cochrane 图书馆、EMBASE、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库收录的公开发表与研究目的相关的随机对照研究文献,对满足条件的数据进行合并分析,Meta 分析软件用 RevMan 5.0。评价指标包括:胎儿出生后 18~24 个月发生脑瘫并围产儿死亡、脑瘫、中-重度脑瘫、中-重度脑瘫并围产儿死亡、围产儿死亡,根据使用硫酸镁时的妊娠周数来分析其对胎儿神经系统的保护作用。结果 5 个随机对照研究 (5 235 名胎儿/新生儿)纳入分析。妊娠 30~34 周使用硫酸镁并不能减少脑瘫并围产儿死亡的发生率(相对危险度 0.93,95%可信区间 0.79~1.09),但是单独发生的脑瘫(相对危险度 0.70,95%可信区间 0.54~0.90)、中-重度脑瘫(相对危险度 0.61,95%可信区间 0.44~0.84)明显减少,而围产儿死亡率(相对危险度 0.99,95%可信区间 0.82~1.19)并未增加。对于妊娠不足 30 周的胎儿进行研究得出同样的结论。对单纯从胎儿神经保护作用出发产前使用硫酸镁的 4 个研究(涉及胎儿 4 324 名)进行分析,结果为母体产前使用硫酸镁可以减少脑瘫的发生。结论 对于有早产风险的孕妇使用硫酸镁可以减少胎儿出生后脑瘫的发生率,而不会增加死胎的发生。

[关键词] 硫酸镁; 早产; 胎儿神经保护; Meta 分析

[中图分类号] R714.14*3 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2014.02.017

Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection in Preterm Infants: A Meta-analysis

YANG Chun-yan, HU Xiao-ping, HAN Feng-zhen, DU Juan

(Department of Obstetrics and Gynecology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: **Objective** To review the evidence regarding neuroprotective effects of antenatal exposure to magnesium sulfate. **Methods** We conducted database searches of PubMed, Cochrane library, EMBASE, China Journal Full-text Database, Chinese Biomedical Database, Chinese Scientific Journals Full-text Database. Randomized controlled trials comparing Magnesium Sulfate with placebo/other treatment in patients at risk of preterm labor were evaluated for inclusion and methodological quality. The data was analyzed by RevMan 5.0. The outcomes were death with cerebral palsy by 18~24 months corrected age, death, cerebral palsy, moderate-severe cerebral palsy, and death with moderate-severe cerebral palsy. **Result** Five randomized controlled trials were included (5 235 fetuses/ infants). When analyzed by GA (gestational age) at randomization, in utero exposure to magnesium sulfate during 30~34 weeks did not reduce the rate of death or cerebral palsy (RR 0.93, 95%CI 0.79~1.09). However, cerebral palsy (RR 0.70, 95%CI 0.54~0.90), moderate-severe cerebral palsy (RR 0.61, 95%CI 0.44~0.84), and death with moderate-severe cerebral palsy were significantly reduced, without an evident increase in risk death (RR 0.99, 95%CI 0.82~1.19). Similar results were obtained when the GA at randomization was less than 30 weeks. When only neuroprotection trials (four trials, 4 324 fetuses/infants) are analyzed, in utero exposure to Magnesium Sulfate additionally reduced the outcome of cerebral palsy. **Conclusion** Fetal exposure to Magnesium Sulfate in women at risk of preterm delivery significantly reduces the risk of cerebral palsy without increasing the risk of death.

Key words: Magnesium Sulfate; preterm labor; fetus neuroprotection; meta-analysis

[基金项目] 广东省自然科学基金资助项目(S2012010008177)

[作者简介] 杨春艳(1972-),女,湖南衡阳人,副主任医师,硕士研究生,主要研究方向为围产医学。

[通讯作者] 胡小平, Tel:020-83827812; E-mail:hxp3109@yahoo.cn

脑瘫一直是困扰产科医生的一个主要新生儿并发症。一些统计数据表明,脑瘫的发生与早产、宫内感染等有关,脑瘫的发病率为 1/276^[1],随着近年来早产率的升高,脑瘫的发生率也有升高的趋势。脑瘫的发生对于社会和家庭无论是经济上还是情感方面都是极大负担。美国疾病控制中心发布的一项调查表明,2003 年全美脑瘫患儿的直接医疗费用及间接费用约 115 亿美元^[2-3]。

对于如何减少脑瘫的发生展开了大量的研究,人们发现使用硫酸镁进行解痉治疗的子痫前期产妇,即使是极早产,新生儿发生脑瘫的比例较低。硫酸镁在我国应用也很广泛,子痫前期、先兆早产分别作为解痉和抑制宫缩药物在临床的广泛应用,使得临床医生意识到硫酸镁与胎儿神经保护有关^[4]。此后,一系列随机对照研究证实了硫酸镁的神经保护作用。这些研究主要说明硫酸镁可以降低早产儿脑瘫的发生率并降低其死亡率^[5],但是也有一部分研究认为,硫酸镁并不具有胎儿神经保护作用,产前母体使用硫酸镁可致胎死宫内比例增高^[6],使得这一类胎儿娩出后发生脑瘫的比例随之降低。

本 Meta 分析的目的在于系统回顾现有随机对照研究的数据,阐明在不同妊娠周数使用硫酸镁对胎儿的中枢神经系统是否有保护作用,并探讨产前使用硫酸镁能否降低围产儿死亡率。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照研究。

1.1.2 研究对象 在产前随机分配使用硫酸镁或安慰剂或其它治疗方法的孕妇。

1.1.3 纳入标准 妊娠周数小于 34 周;单胎或双胎妊娠;预期 24 小时内分娩;子痫前期患者;早产临产或先兆早产。

1.1.4 干预措施 纳入研究为最初使用硫酸镁的目的是为了保护胎儿中枢神经系统或为其它目的(如宫缩抑制剂或解痉治疗),对照组为使用安慰剂组或其它治疗方法,文章中有报道胎儿出生后脑瘫和/或是否发生死亡的长期随访结果。我们选用两个时间段:妊娠周数小于 30 周及妊娠周数为 30~33 周 6 天。

1.1.5 结局指标 ①脑瘫并围产儿死亡;②脑瘫;③围产儿死亡;④中-重度脑瘫;⑤中-重度脑瘫并围产儿死亡^[7]。

1.1.6 脑瘫的诊断标准 肌张力异常和运动功能丧失,出生 2 年患儿不能独立行走或有目的地行走^[6]。

1.1.7 硫酸镁的使用方法 负荷剂量 4~6 g,20~30 分钟内滴完,维持剂量 1~2 g/h,直至分娩或超过 24 h。

1.2 文献检索策略

检索词为“硫酸镁”(magnesium)、“产前”(antenatal)、“早产”(preterm)、“脑瘫”(cerebral palsy)、“神经保护”(neuroprotection),单独或使用“and”来连接上述各个词语进行检索。计算机检索 PubMed(1966-2012 年)、中国生物医学文献数据库(1992-2012 年)、EMBASE(1992-2012 年)、中国期刊全文数据库(1997-2012 年)、中文科技期刊全文数据库(1992-2012 年)。

1.3 质量评估

由 2 名评价人员独立选择研究并提取资料,如发生分歧通过讨论解决,具体评价内容包括^[8-11]:(1)研究的设计是否为随机对照研究;(2)研究的执行情况:患者的分组方法、病例选择标准、研究对象基线资料描述,均衡性检验,报告中途退出或失访病例,混杂因素的控制。

1.4 数据收集

用设计好的表格提取资料。提取资料项目主要包括方法学、病例数、干预和对照措施的种类、剂量和结局指标。

1.5 统计分析

统计软件用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0。二分变量采用相对危险度(relative risk, RR),用 95%可信区间(confidence interval, CI),双向 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况

5 个随机对照研究(5 235 名胎儿)被确定为研究对象^[12-17]。这些研究的基本情况见表 1。在 Crowther 组中涉及到两项研究,包括抑制宫缩或神经保护,这组作为两部分来进行 Meta 分析,涉及的 5 项研究包括使用硫酸镁抑制宫缩、预防子痫等作用。5 项研究中有 3 项为严格双盲随机对照研究,2 项为部分双盲及单盲随机对照研究,在进行数据处理时,将 2 项非双盲随机对照研究权重减少,以减少偏倚。纳入研究方法学及质量评估概况见表 2。

表1 纳入研究的基本情况

研究	时间	受试者特征(n, 孕妇/胎儿)	指标
Rouse et al ^[16]	1997-2004年	2 241/2 444。9%双胎, 10%早产, 87%早产胎膜早破。	①②③④⑤
Crowther et al ^[13]	1997-2000年	1 062/1 255。17%多胎, 63%早产, 9%早产胎膜早破, 15%子痫前期。	①②③④⑤
Marret et al ^[15,17]	1997-2003年	564/688。22%多胎, 85%早产, 61%早产胎膜早破。	①②③④⑤
Magpie ^[14]	1998-2001年	1 544/1 593。2%~3%多胎。	①②③
Mittendorf et al ^[12]	1995-1997年	预防组: 57/59。3.5%双胎, 100%早产。 抑制宫缩组: 57/106。15%双胎, 100%早产。	①②③

①脑瘫并围产儿死亡; ②脑瘫; ③围产儿死亡; ④中-重度脑瘫; ⑤中-重度脑瘫并围产儿死亡。Marret et al的多中心研究分别报道了随访2年^[15]和5年^[17]的结果。

表2 纳入研究方法学及质量评估概况

研究	盲法	随机方法	分层方法	意向治疗分析	新生儿随访是否盲法	混杂因素
Rouse et al ^[16]	双盲	计算机随机	在双胎妊娠中按照<28周、28周、>28周分层	是	是	头颅超声波, 失访率 4.4%
Crowther et al ^[13]	双盲	计算机随机, 排除数字 4、6、8	按多胎妊娠分层	是	是	失访率 1%
Marret et al ^[15,17]	单盲	计算机随机, 排除数字 2~16	按孕周分层	是	是	例数较少
Magpie ^[14]	双盲	计算机随机	按国家、多胎妊娠、孕周分层	是	是	失访率 27%
Mittendorf et al ^[12]	宫缩抑制组非盲法, 预防用药组为双盲	计算机随机	按种族、多胎妊娠、孕周分层	是	是	未按照照诊断标准进行诊断

2.2 Meta 分析的结果

妊娠 30~34 周、<30 周及仅涉及神经保护研究的各项指标的合并分析结果汇总表 3。

2.2.1 妊娠 30~34 周的分析结果

妊娠 30~34 周涉及胎儿共 5 235 名, 出生后 18~24 个月脑瘫并围产儿死亡的发生率差异没有统计学意义 (RR 0.93, 95%CI 0.79~1.09), 而且围产儿死亡率的差异亦不明显 (RR 0.99, 95%CI 0.85~1.19)。产前孕妇使用硫酸镁使得脑瘫 (RR 0.70, 95%CI 0.54~0.90)、中-重度脑瘫 (RR 0.61, 95%CI 0.44~0.84) 明显减少, 在这个亚群中, 56 名 (95%CI 34~164 名) 新生儿生存至 18~24 个月发生 1 例脑瘫。

2.2.2 妊娠 <30 周的分析结果

该妊娠阶段所涉及的 3 个研究共 3 107 名胎儿, 同样未发现使用硫酸镁和对照组在脑瘫并围产儿死亡有明显减少 (RR 0.94, 95%CI 0.751~

1.18), 围产儿死亡风险亦不明显 (RR 1.02, 95%CI 0.82~1.26)。宫内处理可以明显减少脑瘫 (RR 0.69, 95%CI 0.52~0.92) 和中-重度脑瘫 (RR 0.54, 95%CI 0.36~0.80) 的发生。在这个亚群中每 46 名 (95%CI 26~187 名) 新生儿生存至 18~24 个月发生 1 例脑瘫。

2.2.3 仅涉及神经保护的分析结果

涉及胎儿神经保护的研究共 4 项 4 324 名胎儿, 硫酸镁的使用可以明显减少脑瘫并围产儿死亡 (RR 0.86, 95%CI 0.75~0.98), 并明显减少脑瘫 (RR 0.71, 95%CI 0.55~0.97) 的发生。并没有增加围产儿死亡的风险 (RR 0.95, 95%CI 0.77~1.16), 这个结论与小于 30 周时的结论一致。见图 1。在这个亚群, 每阻止 1 例脑瘫需要治疗 52 名 (95%CI 30~184 名) 产妇。在这一亚群中主要涉及的是早产和早产胎膜早破的孕妇。

表 3 不同妊娠周数及仅涉及神经保护的合并分析结果汇总表

孕周/结局	研究数	新生儿数	硫酸镁组(%)	对照组(%)	RR	95%CI
妊娠 30~34 周						
脑瘫并围产儿死亡	5	5 225	2 589(49.6)	2 636(50.4)	0.93	0.79~1.09
脑瘫	5	5 225	2 589(49.6)	2 636(50.4)	0.70	0.54~0.90
围产儿死亡	5	5 235	2 594(49.6)	2 641(50.4)	0.99	0.82~1.19
中-重度脑瘫	3	4 250	2 096(49.3)	2 154(50.7)	0.61	0.44~0.84
中-重度脑瘫并围产儿死亡	3	4 250	2 096(49.3)	2 154(50.7)	0.85	0.72~1.00
妊娠 <30 周						
脑瘫并围产儿死亡	3	3 107	1 522(49.0)	1 585(51.0)	0.94	0.75~1.18
脑瘫	3	3 107	1 522(49.0)	1 585(51.0)	0.69	0.52~0.92
围产儿死亡	3	3 107	1 522(49.0)	1 585(51.0)	1.02	0.82~1.26
中-重度脑瘫	2	2 820	1 378(48.9)	1 442(51.1)	0.54	0.36~0.80
中-重度脑瘫并围产儿死亡	2	2 820	1 378(48.9)	1 442(51.1)	0.89	0.76~1.06
仅涉及神经保护						
脑瘫并围产儿死亡	4	4 314	2 130(49.4)	2 184(50.6)	0.86	0.75~0.98
脑瘫	4	4 314	2 130(49.4)	2 184(50.6)	0.71	0.55~0.97
围产儿死亡	4	4 324	2 135(49.4)	2 189(50.6)	0.95	0.77~1.16
中-重度脑瘫*	3	4 250	2 096(49.3)	2 154(50.7)	0.61	0.44~0.84
中-重度脑瘫并围产儿死亡*	3	4 250	2 096(49.3)	2 154(50.7)	0.85	0.72~1.00

* 该两项指标的统计数据同妊娠 30~34 周数据。

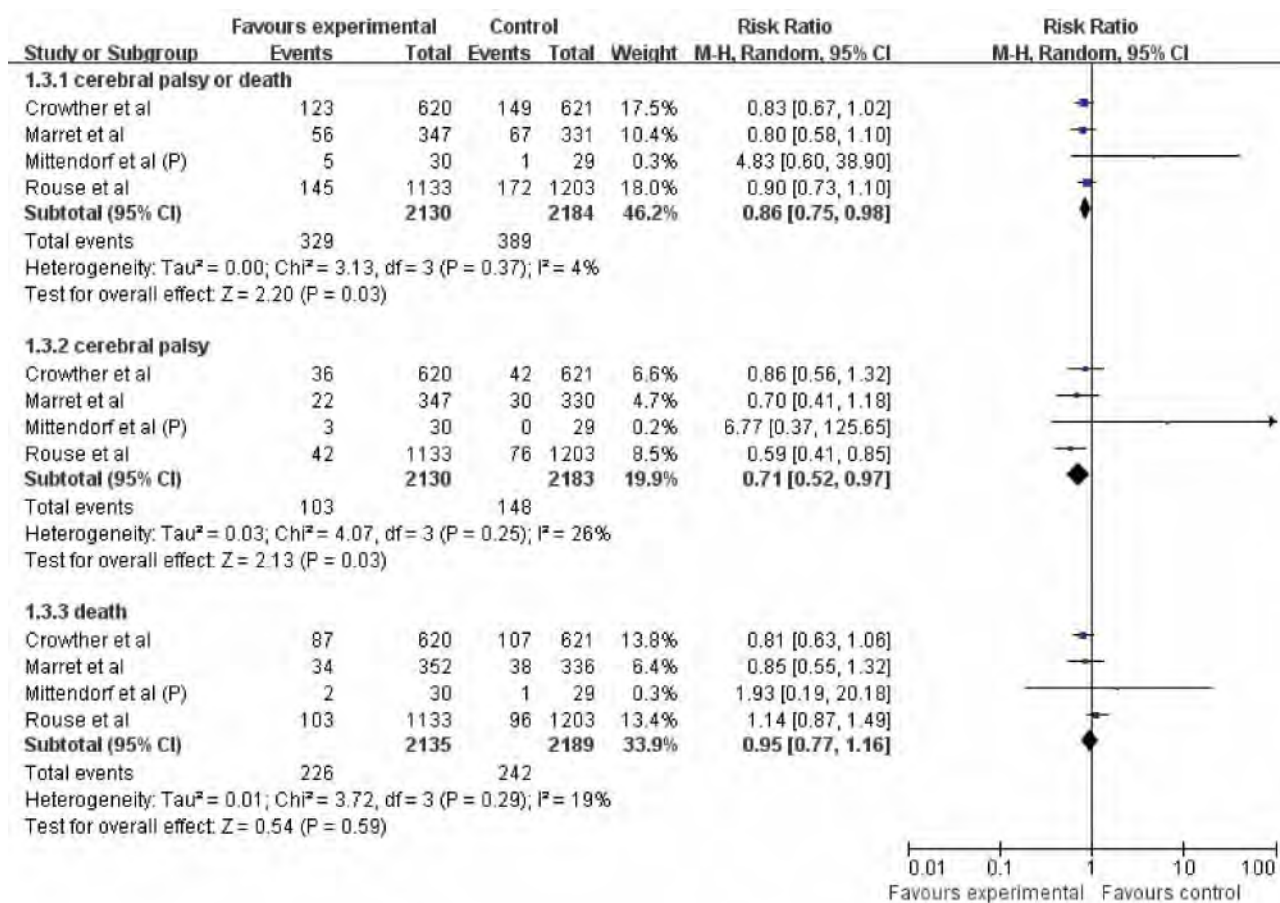


图 1 作为神经保护作用使用硫酸镁的合并分析图

3 讨论

给有早产风险的孕妇使用硫酸镁使胎儿暴露于硫酸镁可以分别减少严重脑瘫和中-重度脑瘫的发生率为 30% 和 40%~45%, 而没有增加围产儿和胎死宫内的风险, 这个结论是通过分析得出的。而且单纯因为神经保护作用而使用硫酸镁时, 可以明显减少围产儿的死亡和脑瘫的发生率。

本 Meta 分析包括的 4 项随机对照研究中, 均涉及以胎儿神经保护为目的使用硫酸镁。最重要的是, 本分析为产科医生提供了确凿证据, 说明产前使用硫酸镁并不会增高围产儿的死亡率, 包括胎死宫内的发生率。同时也证明了在妊娠 30~34 周和妊娠 30 周前使用硫酸镁所取得的效果是一样的。除 Magpie 研究外, 其他 4 项研究均未涉及妊娠周数超过 34 周, 故使用硫酸镁是否对妊娠 34 周以上胎儿有益尚未分析。

本分析某些条件未作限制。第一, 硫酸镁在各组中的用法和剂量是不同的。而且, 许多孕妇预期在 24 小时内分娩, 实际情况是并未完全在该时间段内发生分娩, 导致作为神经保护作用的硫酸镁使用的时间延长。硫酸镁能够通过胎盘, 用药后 1 小时内可在胎儿血液, 3 小时内可在羊水中测得^[18]。因此, 作为神经保护作用, 恰当的总剂量、用药的时间、是否需要重复用药均不确定。第二, 不同的研究中, 母体的状态和特性是不一致的。在 Magpie 的研究中, 所有参与研究的孕妇均为子痫前期, 而其他 4 项研究涉及的是因为早产、早产胎膜早破作为指征而使用硫酸镁。对于使用硫酸镁的指征为早产似乎更加合理。然而研究也证实了早产情况下使用硫酸镁更加有益于胎儿。我们无法将每 1 孕周的胎儿分类处理。

硫酸镁作为宫缩抑制剂预防早产一直受到质疑^[19], 本分析虽然涉及的都是原始研究, 但是仍然不能证实硫酸镁能够作为宫缩抑制剂。这类研究的难点在于如果联合使用其他宫缩抑制剂可能导致严重副反应。另一方面, 对于轻度子痫前期, 需要使用硫酸镁治疗 400 名患者才能阻止 1 例子痫的发生, 对于重度子痫前期孕妇, 需要使用硫酸镁治疗 71 名患者才能阻止 1 例子痫的发生^[19]。本分析认为, 在妊娠小于 30~34 周孕妇中使用硫酸镁治疗 46~56 名患者才能预防 1 例脑瘫的发生。这说明为预防脑瘫使用硫酸镁是恰当的, 尤其是该治疗方法对于孕妇是安全的, 且尚无证据说明硫

酸镁的使用与围产儿死亡有关。但涉及一个问题, 在发展中国家, 硫酸镁的使用常常受到限制, 因为在这些国家, 由于用法错误、超剂量用药、缺乏有效的监护等导致用药安全问题得不到保障。

4 结论

使用硫酸镁在早产、早产胎膜早破孕妇中作为神经保护剂使用可以有效减少新生儿脑瘫的发生, 并不会增高围产儿的死亡率, 包括胎死宫内的发生率。如何选择合适的患者和使用合适的剂量进行用药仍然不清楚, 需要进一步的研究来明确。

[参 考 文 献]

- [1] YeARGIN-Allsopp M, van Naarden Braun K, Doernberg NS, et al. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: A multisite collaboration [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(3):547-554.
- [2] Doly LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium Sulfate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus [DB/CD]. *The Cochrane Database of Systematic Review* 2009, 1: CD004661. DOI: 10.1002/14651858/CD004661. Pub3.
- [3] Nelson KB, Grether JK. Can Magnesium Sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? [J]. *Pediatrics*, 1995, 95(2):263-269.
- [4] Jacobsson B, Haberg G, Haberg B, et al. Cerebral palsy in preterm infants: A population-based case-control study of antenatal and intrapartur risk factors [J]. *Acta Paediatr*, 2002, 91(8):946-951.
- [5] Clark SM, Ghulmiyyah LM, Hankins GDV. Antenatal antecedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2008, 51(4):775-786.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment—United States, 2003 [J]. *MMWR*, 2004, 53(3):57-59.
- [7] Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 1997, 39(4):214-223.
- [8] Bax L, Yu LM, Ikeda N, et al. Development and validation of MIX: Comprehensive free software for meta-analysis of causal research data [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2006, 6(10):50-61.
- [9] Bax L, Yu LM, Ikeda N, et al. Moons KGM: MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. Version 1.7, 2008 [DB/OL]. Available at <http://mix-for-meta-analysis.info>. Retrieved May 29, 2009.
- [10] Begg CB, Mazumdar W. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias [J]. *Biometrics*, 1994, 50(4):1088-1101.

(下转第 128 页)

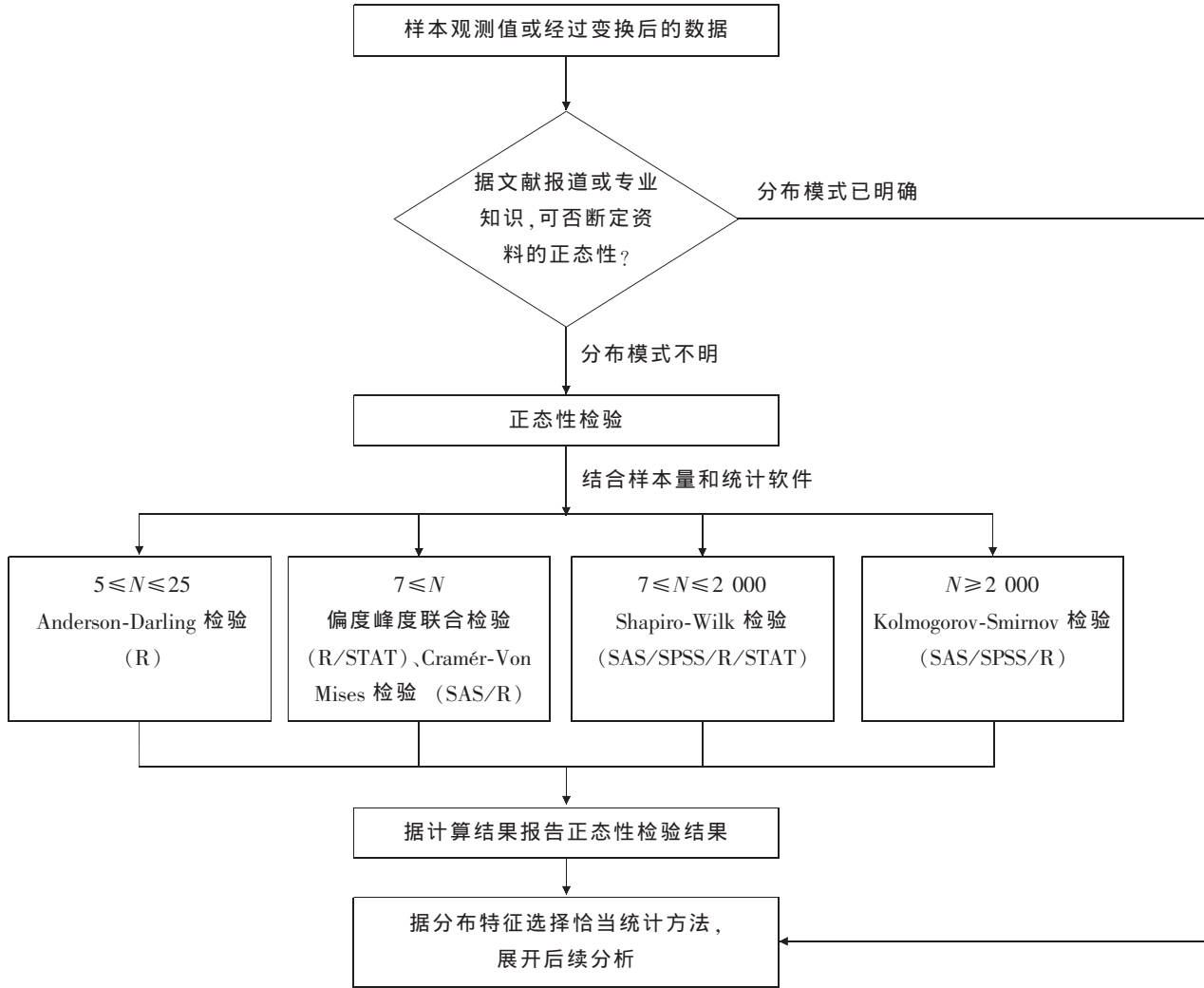


图 2 数值变量正态性检验参考流程图

[收稿日期] 2013-11-05

(上接第 108 页)

[11] Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies [J]. J Natl Cancer Inst, 1959,22(4): 719-748.

[12] Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infant [J]. Am J Obstet Gynecol, 2002,186(6):1111-1118.

[13] Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulfate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: A randomized controlled trial [J]. JAMA, 2003,290(20):2669-2676.

[14] Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: A randomized trial comparing magnesium sulfate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months [J]. BJOG, 2007,114(3):289-299.

[15] Marret S, Marpeau I, Zupan-Simunek V, et al. Magnesium sulfate given before very-preterm birth to protect infant brain:

The randomized controlled PREMAG trial[J]. BJOG, 2007,114(3):310-318.

[16] Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy [J]. N Engl J Med, 2008,359(9):895-905.

[17] Marret S, Marpeau I, Follet-Bouhamed C, et al. Effect of magnesium sulfate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn with two-year neurologic outcome: Results of the prospective PREMAG trial [J]. Gynecol Obstet Fertil, 2008,36(3):278-288.

[18] Hallak M, Cotton DB. Transfer of maternally administered magnesium sulfate into the fetal compartment of the rat: Assessment of amniotic fluid, blood, and brain concentrations [J]. Am J Obstet Gynecol, 1993,169(2 Pt 1):427-431.

[19] Crowther CA, Hiller JE, Dolye LW. Magnesium sulfate for preventing preterm birth in threatened preterm labour [DB/CD]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002,4: CD001060.

[收稿日期] 2012-11-03