

卡贝缩宫素对比缩宫素预防剖宫产后出血有效性及安全性的Meta-分析

万淑琼, 潘春燕*, 尹红章, 张印星

鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)妇产科, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 系统评价卡贝缩宫素对比缩宫素预防产后出血的临床疗效和安全性。**方法** 计算机检索 EMBase、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库, 收集卡贝缩宫素对比缩宫素用于预防产后出血的随机对照研究(RCT), 检索时限均从2000年1月至2017年12月。由2位研究者筛选文献、提取资料, 采用 Rev Man 5.1 软件进行 Meta-分析。**结果** 共纳入14个RCTs, 3 052例患者。Meta-分析结果显示相对于缩宫素, 卡贝缩宫素能显著降低产后出血率[OR=0.48, 95%CI (0.36~0.63), $P<0.001$], 术中出血量[MD=-67.31, 95%CI (-86.34~-48.28), $P<0.001$], 术后2 h出血量[MD=-50.43, 95%CI (-71.32~-29.55), $P<0.001$]和术后24 h出血量[MD=-62.87, 95%CI (-85.59~-40.16), $P<0.001$]; 血红蛋白减少[MD=-4.24, 95%CI (-6.16~-2.31), $P<0.001$]和不良反应发生率[OR=0.52, 95%CI (0.41~0.65), $P<0.001$]。**结论** 本研究结果显示卡贝缩宫素预防产后出血的临床疗效和安全性优于缩宫素, 值得临床推广。

关键词: 卡贝缩宫素; 缩宫素; 剖宫产; 产后出血; Meta-分析

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)08-1504-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.027

Meta-analysis of effectiveness and safety of caebetocin vs oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage of cesarean section

WAN Shuqiong, PAN Chunyan, YIN Hongzhang, ZHANG Yinxing

Department of Obstetrics and Gynecology, Huangshi Central Hospital of Edong medical group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of caebetocin vs oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage of cesarean section. **Methods** The related literatures were searched in the following databases: PubMed, EMBase, CNKI, VIP, and WanFang Data from January 2000 to December 2017. Randomized controlled trial (RCT) of caebetocin vs oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage of cesarean section was included. Two reviewers independently screened literatures and extracted data. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.1 software. **Results** A total of 14 RCTs were collected, including 3 052 patients. The Meta-analysis showed that: compared with oxytocin, caebetocin could significantly reduce the rate of postpartum hemorrhage [OR=0.48, 95%CI(0.36~0.63), $P<0.001$]; intraoperative bleeding [MD=-67.31, 95%CI(-86.34~-48.28), $P<0.001$], postoperative 2 h bleeding [MD=-50.43, 95%CI(-71.32~-29.55), $P<0.001$], and postoperative 24 h bleeding [MD=-62.87, 95%CI(-85.59~-40.16), $P<0.001$]; hemoglobin reduction [MD=-4.24, 95%CI(-6.16~-2.31), $P<0.001$] and incidence of adverse reactions [OR=0.52, 95%CI(0.41~0.65), $P<0.001$]. **Conclusion** The results of this study showed that the clinical efficacy and safety of caebetocin is better than oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage, and it is worthy of clinical use.

Key words: caebetocin; oxytocin; cesarean section; postpartum hemorrhage; Meta-analysis

产后出血是剖宫产常见并发症之一, 也是导致产妇死亡的主要原因, 其中子宫收缩乏力是导致产后出血的主要原因, 因此促进子宫收缩的药物在治

疗产后出血中具有重要作用, 是治疗子宫收缩乏力的一线治疗措施^[1]。缩宫素是2012年世界卫生组织(WHO)预防产后出血指南中推荐的用于预防剖宫

收稿日期: 2018-01-30

第一作者: 万淑琼, 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向为产科临床。Tel: 18971769933 E-mail: wanshuqiong998@163.com

*通信作者: 潘春燕, 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为产科临床。Tel: 13597674085 E-mail: 46655876@qq.com

产产后出血的宫缩药物,但是缩宫素存在受体饱和现象,无限制加大剂量效果不佳,反而易出现高血压、水钠潴留和心血管副反应^[2]。

卡贝缩宫素由瑞典辉凌制药有限公司研制开发,并于1990年应用于临床,是一种合成的8肽结构长效受体激动剂,作用机制与缩宫素相同,但其对受体亲和力更高,生物半衰期是缩宫素的4~10倍,因此起效快,维持时间长^[3]。临床上虽然有卡贝缩宫素用于预防剖宫产术后出血的文献报道,但缺乏相关的循证医学证据证明卡贝缩宫素的有效性和安全性优于缩宫素,加之其价格相对较高,在国内临床尚属二线用药方案。因此本研究采用Meta-分析法,旨在探讨卡贝缩宫素和缩宫素预防剖宫产产后出血的有效性和安全性的差别,为临床上预防产后出血提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照研究(RCT),是否采用盲法不限,语种设定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 年龄 ≥ 18 岁的妇女足月妊娠,且具备剖宫产指征的分娩者。

1.1.3 干预措施 试验组:在胎儿娩出后给予卡贝缩宫素注射液;对照组:在胎儿娩出后仅给予注射缩宫素液。其他干预措施两组均一致。

1.1.4 结局指标 ①产后出血率(产后24 h内总出血量 ≥ 500 mL)^[4],②产后出血量(术中、产后2 h、产后24 h),③血红蛋白下降幅度,④不良反应率。

1.1.5 文献排除标准 无法获得全文,无有效数据提取,同一作者或同一研究团队重复发表,孕妇合并严重并发症,非随机对照研究,综述及动物实验,非英文或中文的文献。

1.2 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的方式,计算机检索EMbase、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库,收集卡贝缩宫素注射液对比缩宫素注射液预防剖宫产产后出血的RCT,检索时限均为从2000年1月至2017年12月。中文检索词:卡贝缩宫素、缩宫素、剖宫产、产后出血;英文检索词:carbetocin、oxytocin、cesarean section、postpartum hemorrhage。

1.3 文献筛选及数据提取

由2位研究者根据预先设计好的纳入与排除标

准独立筛选文献和提取资料。首先阅读文题,若内容相关再阅读摘要及查阅全文。所有文献是否纳入由2位研究者共同决定,如遇分歧,通过讨论或交由第3位研究者裁决。采用自制Excel表提取资料:①纳入研究的一般资料,包括第一作者、发表时间、样本量等;②纳入患者的基本情况包括年龄、孕周等;③干预措施药物的具体用法用量;④偏倚风险评价的关键要素;⑤结局指标和结果测量数据。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0针对RCT的偏倚风险评估工具^[5],按照随机方法、分配隐藏、盲法、失访或退出、数据完整性和选择性报告等方面对纳入随机对照研究的偏倚风险进行评价。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.1软件进行Meta-分析。计数资料用比值比(OR)为效应指标,计量资料采用均数差(MD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和95%可信区间(95%CI)。采用 χ^2 检验分析各研究结果间的异质性,当 $P \geq 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型进行Meta-分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta-分析,并谨慎解释研究结果。若数据无法合并则行描述性分析。对纳入研究数 > 10 个的结局指标采用漏斗图分析文献的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究基本特征

初检出234篇文献,按纳入与排除标准阅读文题和摘要排除187篇,进一步阅读47篇全文,最终纳入14篇^[6-19],其中4篇^[6-9]英文文献、10篇^[10-19]为中文文献;包括3 052例患者,其中试验组1 570例,对照组1 482例。纳入研究基本特征见表1。

2.2 纳入研究偏倚风险评估

纳入的14个研究^[6-19]均提及随机,其中4个研究^[6-9]采用“计算机”产生随机序列,6个研究^[13-19]采用“随机数字表法”;2个研究^[7,9]提及“双盲”,并明确如何实施盲法;3个研究^[6,8,9]报道失访(退出)病例;所有研究均数据完整,无选择性报告。偏倚风险评价结果见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 产后出血率 纳入10个研究^[6,7,9,10,11,13-17],各研究间为同质性($P=0.67$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析。结果显示,卡贝缩宫素组的产后出血率显著小于缩宫素组,差异有统计学意义[OR=0.48, 95%CI (0.36~0.63), $P<0.001$]。见图1。

表 1 纳入研究基本特征
Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	孕周/周	干预措施	结局指标
Attialakos G ^[6]	试验	186	25.8±1.3	37.5±2.1	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①②③④
2010	对照	189	26.2±1.5	38.1±2.5	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	
Borruto F ^[7]	试验	52	26.4±1.1	38.4±1.7	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①②④
2009	对照	52	25.9±0.8	37.6±1.2	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	
Jagielska I ^[8]	试验	150	25.2±3.9	37.8±1.9	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	②③④
2015	对照	160	26.9±4.1	37.3±1.8	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 20 μg	
Razzli N ^[9]	试验	271	25.8±2.7	36.8±2.8	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①②③④
2016	对照	276	24.6±2.2	37.3±2.4	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	
张 娟 ^[10]	试验	103	28.4±4.9	38.5±0.8	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①③④
2017	对照	103	28.5±5.1	38.5±0.7	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	
张朝霞 ^[11]	试验	160	25.2±3.9	37.8±1.9	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①②④
2011	对照	50	26.9±4.1	37.3±1.8	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 20 μg	
张洪丽 ^[12]	试验	64	—	—	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	②③
2017	对照	64	—	—	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	
杨晓杰 ^[13]	试验	107	29.1±5.4	34.9±1.6	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①②④
2017	对照	110	29.8±5.9	35.2±1.7	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 20 μg	
赵艳晶 ^[14]	试验	100	24.8±3.1	38.7±2.6	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①②③④
2016	对照	100	25.1±3.1	39.1±1.1	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	
韩凌霄 ^[15]	试验	90	28.2±4.4	35.1±1.9	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①②③
2014	对照	90	28.3±4.5	35.4±2.1	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 100 μg	
高素云 ^[16]	试验	22	—	—	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①②
2007	对照	23	—	—	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	
高 静 ^[17]	试验	60	28.3±2.6	36.4±2.1	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	①②④
2016	对照	60	28.9±2.7	36.9±1.7	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	
黄颖珊 ^[18]	试验	85	26.6±3.2	37.2±2.1	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	②③④
2017	对照	85	26.1±2.8	36.7±2.4	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	
屈小洁 ^[19]	试验	120	27.8±4.1	37.4±1.9	在胎儿娩出后子宫底 im 卡贝缩宫素 100 μg	②③
2016	对照	120	28.1±4.7	37.7±2.1	在胎儿娩出后子宫底 im 缩宫素 10 μg	

2.3.2 术后出血量 根据剖宫产术后不同时间（术中、术后 2 h 和术后 24 h）进行亚组分析。（1）术中：纳入 9 个研究^[6, 8, 11-14, 16-18]，各研究间存在异质性（ $P<0.001$ ， $I^2>50\%$ ），采用随机效应模型进行 Meta-分析（见图 2）。结果显示卡贝缩宫素组在术中出血量[MD=-67.31，95%CI（-86.34~-48.28）， $P<0.001$]显著小于缩宫素组，差异有统计学意义。

（2）术后 2 h：纳入 6 个研究^[9, 12, 14, 17-19]，各研究间存在异质性（ $P<0.001$ ， $I^2>50\%$ ），采用随机效应模型进行 Meta-分析（见图 2）。结果显示卡贝缩宫素组术后 2 h 的出血量[MD=-50.43，95%CI（-71.32~-29.55）， $P<0.001$]显著小于缩宫素组，差异有统计学意义。（3）术后 24 h：共纳入 11 个研究^[7-9, 11-18]，各研究间存在异质性（ $P<0.001$ ， $I^2>$

表 2 纳入研究文献质量评价
Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	退出/失访	数据完整性	选择性报告
Attialakos G (2010) [6]	计算机	未提及	未提及	是	是	否
Borruto F (2009) [7]	计算机	中心随机	双盲	未提及	是	否
Jagielska I (2015) [8]	计算机	未提及	未提及	是	是	否
Razzli N (2016) [9]	计算机	中心随机	双盲	是	是	否
张娟 (2017) [10]	不清楚	未提及	未提及	未提及	是	否
张朝霞 (2011) [11]	不清楚	未提及	未提及	未提及	是	否
张洪丽 (2017) [12]	不清楚	未提及	未提及	未提及	是	否
杨晓杰 (2017) [13]	随机数字表	未提及	未提及	未提及	是	否
赵艳晶 (2016) [14]	随机数字表	未提及	未提及	未提及	是	否
韩凌霄 (2014) [15]	随机数字表	未提及	未提及	未提及	是	否
高素云 (2007) [16]	不清楚	未提及	未提及	未提及	是	否
高静 (2016) [17]	随机数字表	未提及	未提及	未提及	是	否
黄颖珊 (2017) [18]	随机数字表	未提及	未提及	未提及	是	否
屈小洁 (2016) [19]	随机数字表	未提及	未提及	未提及	是	否

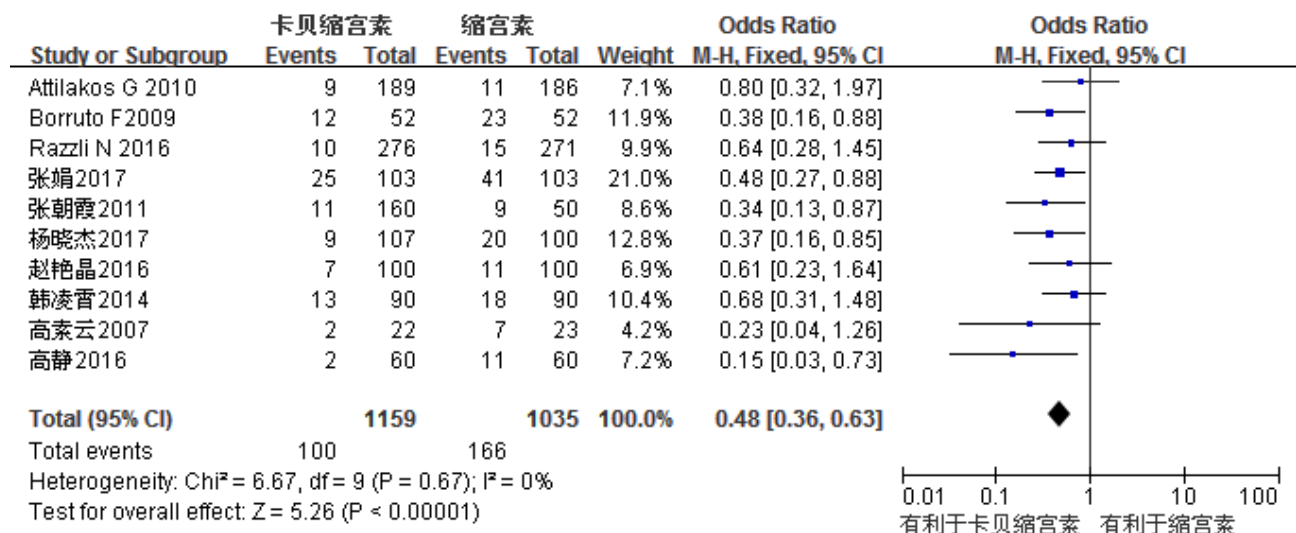


图 1 产后出血率比较的 Meta-分析

Fig. 1 Meta-analysis of postpartum haemorrhage rate between two groups

50%)，采用随机效应模型进行 Meta-分析（图 2）。结果显示，卡贝缩宫素组术后 24 h 的出血量 [MD=-62.87, 95%CI=-85.59~-40.16, $P<0.001$] 显著小于缩宫素组，差异有统计学意义。

2.3.3 血红蛋白下降值 纳入 8 个研究^[6,8-10,12,14,18,19]，各研究间存在异质性 ($P<0.001$, $I^2>50\%$)，采用随机效应模型进行 Meta-分析。结果显示卡贝缩宫素组的血红蛋白下降值 [MD=-4.24, 95%CI(-6.16~

-2.31), $P<0.001$] 显著小于缩宫素组，差异有统计学意义。见图 3。

2.3.4 不良反应率 纳入 10 个研究^[6-9,11-13,15,17,18]，各研究间为同质性 ($P=0.49$, $I^2=0\%$)，采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示卡贝缩宫素组的不良反应发生率显著小于缩宫素组，差异有统计学意义 [OR=0.52, 95%CI (0.41~0.65), $P<0.001$]。见图 4。

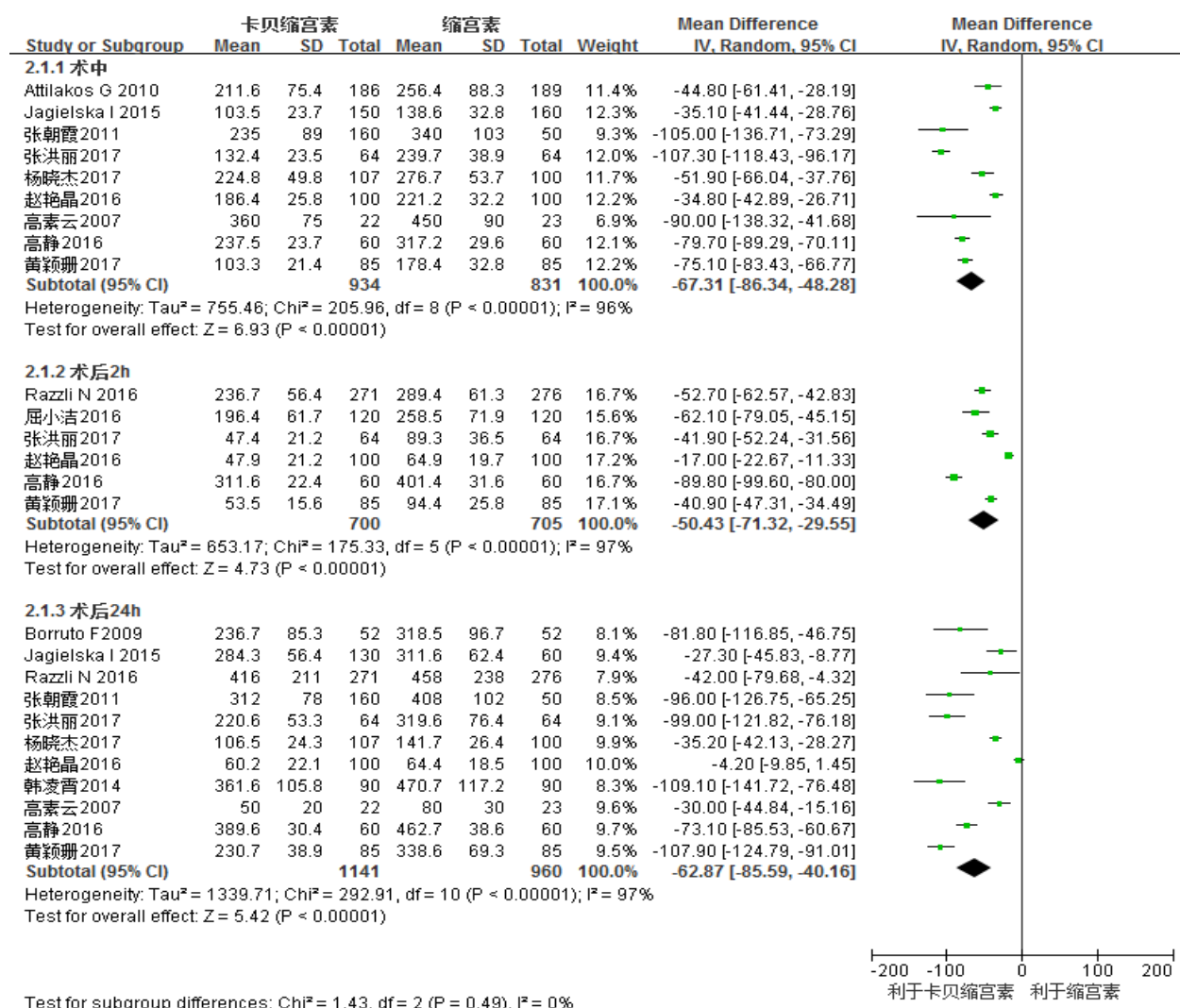


图2 产后出血量比较的 Meta-分析

Fig. 2 Meta-analysis of blood loss between two groups

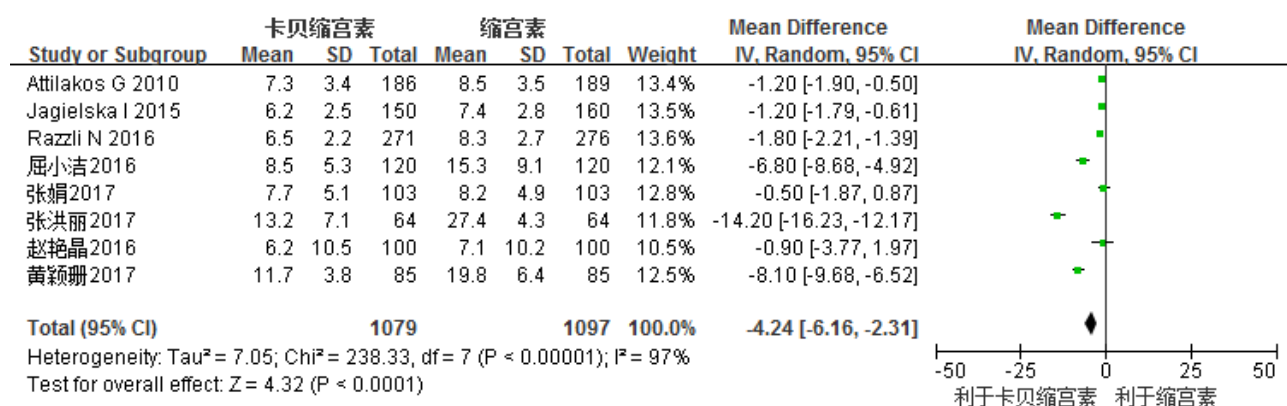


图3 产后血红蛋白下降值比较的 Meta-分析

Fig. 3 Meta-analysis of decline of postpartum hemoglobin between two groups

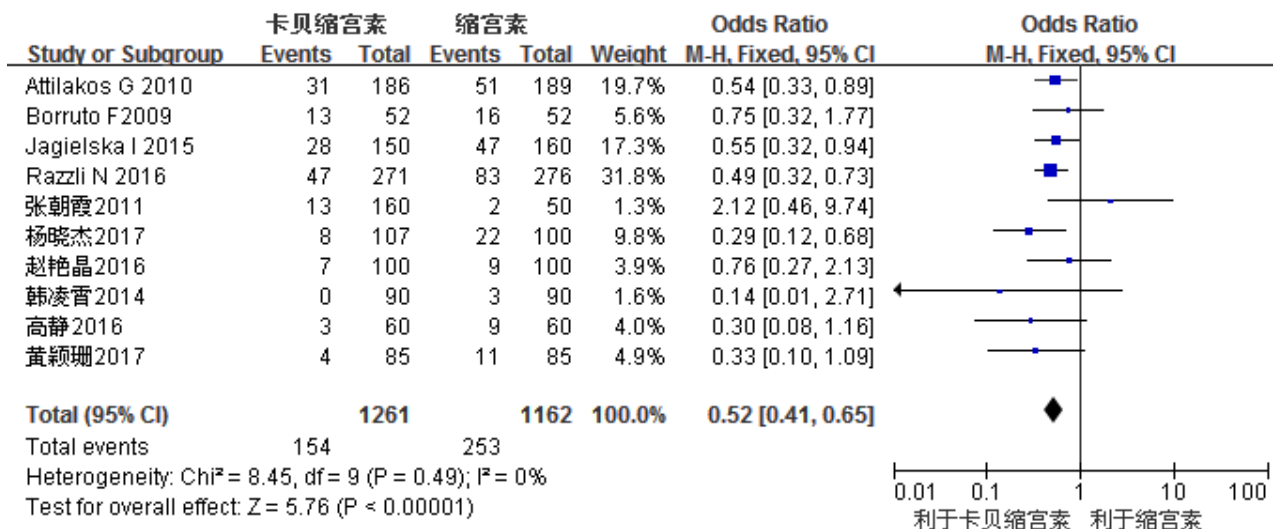


图4 不良反应发生率比较的 Meta-分析

Fig. 4 Meta-analysis of rate of ADR between two groups

2.4 发表偏倚性分析

卡贝缩宫素组与缩宫素组比较,对剖宫产术后产后出血发生率情况的倒漏斗图。结果显示漏斗图基本左右对称,说明存在发表偏倚的可能性相对较小。见图5。

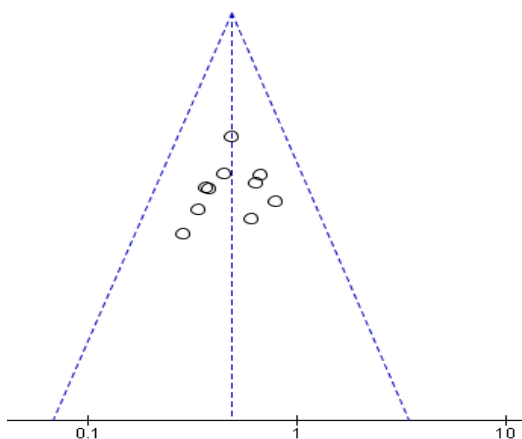


图5 产后出血率倒漏斗图

Fig. 5 Analysis of funnel plots of postpartum haemorrhage rate

3 讨论

3.1 卡贝缩宫素的药理和药动特点

缩宫素是一种临床最为常用子宫收缩剂,具有疗效显著、起效快和价格低廉的优点^[20]。卡贝缩宫素的药理作用与缩宫素相似,均通过与子宫平滑肌上催产素受体结合引起子宫节律性收缩,增强子宫张力,在非妊娠状态下时,子宫的催产素受体含

量很低,在妊娠期间增加,分娩时达高峰,因此仅对妊娠状态和刚分娩的子宫具有强的收缩作用。药动学和药效学研究显示,卡贝缩宫素具有如下4个优点。(1)起效快、持续时间长:静脉注射或肌肉注射2 min,即可对子宫产生收缩作用,且静脉注射持续时间约60 min,肌肉注射持续时间约120 min^[21]。(2)毒性小:动物毒理学研究显示,大鼠静脉给予卡贝缩宫素1.0 mg/kg(人类常用剂量的10倍),28 d后均未发生与治疗有关的死亡或临床表现^[21-22]。(3)治疗窗较宽:临床研究发现,在剂量75~125 μg 范围内患者的失血量最少,且无严重不良反应发生,故临床以100 μg 作为临床预防和治疗出现的常规剂量^[21, 23]。(4)对婴儿安全性好:有文献报道卡贝缩宫素在乳汁中的药物浓度仅为血浆中的1/50,乳汁和血浆中的浓度相对时间曲线下面积比率仅为 $(1.7 \pm 0.9)\% \sim (3.1 \pm 2.8)\%$,因此非常小量的卡贝缩宫素进入乳汁或初乳,通过哺乳被婴儿吸取后不会引起明显的安全问题^[21, 24]。由于卡贝缩宫素的价格远高于缩宫素,参考2016年北京市药品招标采购平台公布的全国最低指导价格,卡贝缩宫素注射液(1 mL:100 μg /支)价格为242元/支,缩宫素注射液(1 mL:10 IU/支)的价格为2.6元/支,可能受制于价格因素使卡贝缩宫素未被WHO推荐用于预防和治疗产后出血的首选药品。

3.2 卡贝缩宫素对比缩宫素预防剖宫产后出血的有效性和安全性

本研究结果显示:卡贝缩宫素预防剖宫产术中、

术后的出血量显著小于缩宫素 ($P<0.01$), 因此在一定程度上减少产后出血的发生, 结果也表明卡贝缩宫素的出血率显著小于缩宫素 ($P<0.01$), 同时产后血红蛋白下降幅度显著小于缩宫素 ($P<0.01$), 表明卡贝缩宫素可显著降低产后出血的风险。卡贝缩宫素给药 1 次可使子宫有节律收缩 1~2 h, 能较长时间持续性和节律性有效收缩子宫, 使出血量减少, 特别是术后 2 h 内出血量, 缩宫素给药 1 次持续时间仅为 30~60 min, 因此临床中需要持续性予以缩宫素以达到减少出血量的目的。本研究结果也显示卡贝缩宫素使子宫收缩的强度和持续时间均优于缩宫素。卡贝缩宫素和缩宫素的作用机制相似, 也能产生类似缩宫素的不良反应, 其中以心动过速、水钠潴留、恶心呕吐、面部潮红、头痛头晕等常见。本研究结果显示, 相对于缩宫素, 卡贝缩宫素能显著减少不良反应发生率 ($P<0.01$)。王欣^[25]报道卡贝缩宫素能显著减少产妇心动过速和低血压等心血管不良反应的发生率。何菊颖等^[26]报道, 在不影响子宫收缩强度的前提下, 以较低速度静脉注入方式给药, 能显著降低卡贝缩宫素的不良反应发生率。因此可见卡贝缩宫素在剖宫产预防用药产后出血方面具有良好的应用前景。

3.3 本研究的局限性

本研究存在 4 个方面的局限性: (1) 纳入文献绝大部分未报道随机序列产生的方法、分配隐藏和是否采用盲法, 偏倚风险较高, 原始文献的高风险偏倚和低质量可能会影响本研究结果的准确性; (2) 不同研究间异质性较大, 潜在存在某些不可控制的因素而影响测量结果准确性, 从而影响本研究结果的准确性; (3) 鉴于卡贝缩宫素价格相对较高, 本研究纳入所有文献均未对药物经济学进行研究, 限制了其经济学评价; (4) 部分指标纳入的文献较少, 无法绘制倒漏斗图以分析其发表偏移性。因此, 本研究尚需进一步开展更大样本、多中心、高质量的随机对照研究进一步验证。

综上, 当前证据显示, 与缩宫素相比, 卡贝缩宫素能显著降低剖宫产术后出血量 (术中、术后 2 h 和术后 24 h)、血红蛋白下降幅度, 从而降低术后出血率, 同时降低不良反应发生率, 提高患者耐受性和用药依从性。鉴于本研究纳入文献质量不高, 对研究结果的准确性可能有所影响, 因此准确结论尚需前瞻性的、大样本量和多中心的随机对照研究进行验证。

参考文献

- [1] 曾林森, 周新伟, 俞晓莲, 等. 益母草注射液联合缩宫素预防剖宫产术后产后出血有效性及安全性的 Meta-分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 200-206.
- [2] 付晨薇, 刘俊涛. 如何规范产后出血的药物治疗 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(4): 262-265.
- [3] 李健和, 曹俊华, 周冬初, 等. 长效催产素受体激动剂卡贝缩宫素的药理作用与临床应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(3): 134-138.
- [4] 乐 杰. 妇产科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 205-208.
- [5] Higgins G S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. (2011-03-01) [2017-07-01]. <http://www.handbook.cochrane.org/>.
- [6] Attilakos G, Psaroudakis D. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomized trial [J]. Int J Obst Gynaecol, 2010, 117(13): 929-936.
- [7] Borruto F, Treisser A. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280(5): 707-712.
- [8] Jagielska I, Kazdepkaziemi SKA, Kaczorowska A, et al. Evaluation of carbetocin and oxytocin efficacy in prevention of postpartum hemorrhage in women after cesarean section [J]. Ginekol Pol, 2015, 86(9): 171-176.
- [9] Razali N, Mdlatar I L, Chan Y K, et al. Carbetocin compared to oxytocin in emergency cesarean section: a randomized trial [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 198(3): 35-39.
- [10] 张 娟, 李 华, 黄娟娟, 等. 卡贝缩宫素、米索前列醇和缩宫素对预防选择性剖宫产术后出血的疗效观察 [J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(5): 314-317.
- [11] 张朝霞, 梁丽凌. 卡贝缩宫素在预防和治疗剖宫产术中术后出血的临床研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(14): 1659-1661.
- [12] 张洪丽, 白 睿. 卡贝缩宫素对宫缩乏力性产后出血的预防作用观察 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(1): 120-123.
- [13] 杨晓杰, 范凌霞, 宋俊霞. 卡贝缩宫素和普通缩宫素在妊娠期高血压孕妇剖宫产中的应用效果对比 [J]. 实用医药杂志, 2017, 34(8): 715-717.
- [14] 赵艳晶, 尹国华, 朴桂顺, 等. 卡贝缩宫素注射液与缩宫素注射液预防腰硬联合麻醉下剖宫产术后出血的疗效比较 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(8): 715-717.
- [15] 韩凌霄, 于 芳, 侯海燕, 等. 卡贝缩宫素预防妊娠期高血压疾病妇女剖宫产术后出血效果分析 [J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(4): 423-425.

- [16] 高素云, 王晨, 李惜玉. 卡贝缩宫素预防和治疗剖宫产术中产后出血的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(9): 665-668.
- [17] 高静. 妊娠期高血压患者应用卡贝缩宫素预防剖宫产产后出血的疗效观察 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(3): 248-249.
- [18] 黄颖珊, 李夏影. 卡贝缩宫素对妊娠期高血压孕妇剖宫产宫缩乏力及产后出血的效果分析 [J]. 吉林医学, 2017, 38(5): 810-812.
- [19] 屈小洁, 庞妮妮, 赵娜. 卡贝缩宫素对高危产妇阴道分娩产后出血的预防作用 [J]. 安徽医学, 2016, 37(11): 1351-1353.
- [20] 彭丽钦, 李立. 益母草注射液联合缩宫素对剖宫产产后出血的预防效果研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 820-823.
- [21] 曹霞, 张樱. 卡贝缩宫素预防妊娠期高血压产妇剖宫产术后出血的效果 [J]. 江苏医药, 2017, 43(3): 213-214.
- [22] Klenerova V, Krejci I, Sida P, et al. Modulatory effects of oxytocin and carbetocin on stress-induced changes in rat behavior in the open-field [J]. J Physiol Pharmacol, 2009, 60(2): 57-62.
- [23] van Dongen P W J, Verbruggen M M, de Groot A N J A, et al. Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998, 77(2): 181-187.
- [24] Silcox J, Schulz P, Horbay G L, et al. Transfer of carbetocin into human breast milk [J]. Obstet Gynecol, 1993, 82(3): 456-459.
- [25] 王欢. 强力缩宫药物用于剖宫产手术中不良反应的观察 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(10): 1300-1302.
- [26] 何鞠颖, 彭宁. 卡贝缩宫素不同给药速度对剖宫产术中不良反应的影响 [J]. 中国计划生育和妇产科杂志, 2015, 7(6): 46-50.