

·技术交流·

## 米非司酮配伍米索前列醇用于中期妊娠引产

朱波<sup>①</sup> 李大慈

(中山医科大学附属第一医院妇产科; 广州, 510080)

**摘要** 米非司酮配伍米索前列醇序贯口服用于中期妊娠引产 2 组共 83 例, 成功 79 例, 成功率 95.2%, 失败 4 例(4.8%), 仅 7 例(8.4%)有一过性恶心或呕吐, 无需特殊处理。结果提示: 口服药物用于中期妊娠引产, 有安全、简便、价廉、省时、效率高、副反应小的效果; 部分治疗过程可在门诊进行, 大大缩短了住院时间, 开辟了中期妊娠引产的新途径并能全部口服给药, 深受中期妊娠引产妇女的欢迎, 值得推广应用。

**主题词** 米非司酮/治疗应用; 米索前列醇/治疗应用; 妊娠中期/药物作用; 引产

**中图分类号** R 719

米非司酮(mifepristone, 简称 RU486, 商品名: 息隐)为去 19 甲类固醇<sup>[1]</sup>, 是目前已被临床应用主要作用于受体水平的新型抗孕酮药物, 而本身又无孕激素样作用<sup>[2]</sup>, 它能占据体内维持妊娠所必需的孕酮受体阻断孕酮的作用, 引起蜕膜变性、坏死、宫颈扩张、增加子宫肌对前列腺素的敏感性等作用<sup>[3]</sup>; 米索前列醇(misoprostol, 商品名: 喜克溃 cytotec)它是前列腺素 E<sub>1</sub> 类似物, 除治疗胃溃疡外, 尚对妊娠子宫有收缩作用<sup>[4]</sup>, 导致妊娠产物的排出; 两药协同作用可用于中期妊娠引产<sup>[5]</sup>, 但国内外报道较少, 且药物的剂量、用法、配伍等尚须进一步探讨, 以寻求安全可靠、简便有效、省时价廉的用药方案, 为此, 本院自 1995 年 7 月至 1996 年 5 月间对 83 例中期妊娠妇女试用两种给药方案, 取得了良好的成果。

## 1 对象与方法

## 1.1 对象

83 例中期妊娠妇女均来自我院门诊, 年龄 18~42 岁, 孕产次 0~4 次, 停经 12~24 周, 经尿 hCG、妇科检查或 B 超证实与停经时间相符合的正常宫内妊娠, 无前列腺素过敏史, 愿意按规定服药, 接受随访而要求终止妊娠的妇女(包括带环妊娠、剖宫产术后、心脏病术后恢复良好的宫内妊娠者)。

## 1.2 方法

1.2.1 分组与用药 将 83 例中期妊娠的妇女按首

次服药的顺序和随机号分配到甲组及乙组中。米非司酮用浙江仙居制药厂产品, 每片 25 mg。米索前列醇用澳大利亚 Searle 药厂产品, 每片 0.2 mg。甲组: 米非司酮早晚餐后 2h 各口服 1 次, 每次 25 mg, 共 3 d 总量 150 mg, 第 4 天上午 08:00 入院, 同时口服米索前列醇 0.4 mg; 乙组: 米非司酮早早餐后 2 h 各口服 1 次, 首剂 50 mg, 以后每次 25 mg, 共 2 d, 第 3 天上午 08:00 入院, 同时口服米非司酮 25 mg (共 150 mg) 及米索前列醇 0.6 mg; 两组均于第 1 次口服米索前列醇后根据分娩与否每隔 3 h 口服米索前列醇 0.4 mg, 最多 3 次, 若仍未分娩, 次日依上述方法再口服米索前列醇 1~4 次, 米索前列醇至分娩时即停止使用, 总量在 0.4~3.4 mg 之间取舍。

1.2.2 效果判定标准 成功指第 1 次用米索前列醇后 36 h 内胎儿完整排出, 胎盘在胎儿排出后 30 min 内排出或未排出者; 失败指第 1 次用米索前列醇后 36 h 后仍继续妊娠, 需用其它方法终止妊娠者。

1.2.3 研究程序 服药前测体温、脉搏、血压、查血尿常规、胸透、白带找念珠菌; 按上述方案服药, 第 3 天或第 4 天入院观察, 记录恶心、呕吐等副反应, 注意见红、宫缩、腹痛及妊娠物排出时间, 产后当晚或第 1 天出院, 第 1 次复潮后在门诊复查。

## 2 结果

<sup>①</sup> 第一作者, 1959 年出生, 男, 主治医师

## 2.1 临床效果

83例对象中成功79例总成功率为95.2%,失败4例(4.8%),而两种用药方案其效果无显著性差异(表1)。

表1 两种用药效果比较

组别	例数	成功		失败	
		例	%	例	%
甲组	34	32	94.1	2	5.9
乙组	49	47	95.9	2	4.1
甲+乙	83	79	95.2	4	4.8
P值		>0.05		>0.05	

## 2.2 临床经过

在79例引产成功者中,第1次口服米索前列醇后至胎儿排出的时间最短为75 min,最长为36 h,中位数为7 h,其中在12 h内排出者为67例(84.8%);胎儿胎盘同时排出者为31例(39.24%),胎儿排出后30 min胎盘仍未完全排出者为5例(6.3%),均行刮宫术,病理诊断为胎盘或胎膜组织;产时出血最少为10 ml,最多为150 ml,中位数为40 ml,两组的临床经过无显著性差异,见表2。

表2 用药后临床经过 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	成功数 n/例	宫缩开始 时间(h)	胎儿排出 时间(h)	胎盘排出 时间(h)	产时出血量 (mL)
甲组	32	0.63±0.86	9.21±1.96	0.27±0.26	49.33±19
乙组	47	0.61±0.84	9.18±1.95	0.26±0.25	47.50±21
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

## 2.3 米索前列醇用量与孕周的关系

甲组和乙组用米索前列醇的量最小分别为0.4 mg与0.6 mg,最大量分别为3.2 mg与3.4 mg,平均用量分别0.96 mg与1 mg,孕周包括12~24周,米索前列醇用量与孕周大小无关, $P>0.05$ ,见表3。

表3 米索前列醇用量与孕周的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

孕周	米索前列醇用量(mg)	
	甲组	乙组
12~16	0.8±0.5	1±0.3
17~20	1±0.7	0.9±0.7
21~24	1.1±0.4	1.1±0.56
P值	>0.05	

## 2.4 产后恢复情况

随访53例(67.1%),其血性恶露时间最短7 d,最长39 d,中位数为15 d,月经复潮最短28 d,最长52 d,中位数为34 d,经期最短3 d,最长9 d,中位数为6 d,经量较以往增多者12例,减少者10例,相仿者31例,引产前后平均血红蛋白检查无显著性差异,见表4。

## 2.5 副反应

两组服药后未出现严重的副反应,仅7例(8.43%)在服米非司酮后有较明显的恶心或呕吐,多为一过性,无需处理,均自行缓解。

表4 两组产后随访情况 ( $\bar{x} \pm s$ )(d)

组别	例数	恶露时间	复潮时间	经期时间
甲组	25	18.1±9.9	32±6.3	5.3±1.5
乙组	28	15.8±8	31.8±4.8	6.0±1.7
P值		>0.05	>0.05	>0.05

## 3 讨论

### 3.1 口服药物引产的理由

以往我院对大于12周妊娠的终止方法主要是钳刮术或继续妊娠至16周后住院行水囊或羊膜腔内注射利凡诺尔等引产;前者出血多,易出现感染或子宫破裂等并发症,后者由于推迟了终止妊娠的时间,加重了孕妇的精神负担,还需住院4~7 d,增加了孕妇的经济费用,且两者均要求有一定技术水平的医师进行手术操作,而米非司酮配伍米索前列醇仅需序贯服药,利用前者阻断孕酮的作用,引起蜕膜

变性、坏死、宫颈扩张及增加子宫肌对前列腺素的敏感性,后者引起妊娠子宫收缩,导致妊娠产物排出的协同作用机理。这既使生产过程类似于自然分娩,又使以往引产的不足得到了相应的弥补。

### 3.2 两种服药方案的优点

本研究采取的两种服药方案有如下优点:①成功率分别达到 94.1% 和 95.9% (总成功率为 95.2%),效率高;②米索前列醇平均用量分别为 0.96 mg 与 1 mg,药量小;③宫缩发作距第 1 次口服米索前列醇后的平均时间分别为 37.8 min 和 36.6 min,临产快;④至胎儿排出的时间平均分别为 9.21 h 和 9.18 h,产程短;⑤失败各为 2 例,分别占 5.9% 与 4.1%,失败率低;⑥产时平均出血量分别为 49.3 mL 和 47.5 mL,小于我院的水囊、利凡诺尔引产时的平均出血量 72.5 mL 和 66 mL,出血量少;⑦引产过程中无严重的并发症,安全性好;⑧仅需留院观察 24 h (个别为 48 h),简便价廉,因此,这两种给药方案均可应用于中期妊娠引产,而且是最佳的配伍选择,值得推广应用。

### 3.3 服药引产的相关问题

两组结果亦表明:药量多少与孕周大小无关,而且与终止早孕类似,无量效关系<sup>[6]</sup>;米非司酮抗孕失败的原因尚不明<sup>[7]</sup>,可能与个体对药物的反应及靶细胞的敏感性不同,或存在于靶分子水平的抗孕激素量不足或者存在时间短,不能有效地拮抗孕激素的活性有关<sup>[8]</sup>;有 7 人服药后出现恶心或呕吐,尤其在第 1 次服米索前列醇后呕吐较明显,这是药物本身引起宫缩和胃肠蠕动所致<sup>[9]</sup>,均为一过性,无需特殊处理,自行缓解;两组中均并发有胎盘滞留或部分遗留情况(分别为 2 例和 3 例),需行刮宫术,这可能出产后出血,因而,必须在能够及时进行刮宫,甚至输血的医疗单位进行,产时应留院观察。

引产前后血红蛋白虽无明显变化,但产后阴道少许出血时间较长,个别长达 39 d 给予宫缩剂、止血药治疗效果欠佳,这或许是与抗早孕时一样,可能与妊娠蜕膜排出不全影响子宫收缩有关<sup>[10]</sup>,世界卫生组织的一项多中心研究课题显示华裔妇女出血时

间比非华裔妇女长,可能是血凝—纤溶系统的种族造成的<sup>[2]</sup>。出血时间长,就潜在感染的可能,所以,产后给予抗生素预防感染是十分必要的。

多数妇女产后有溢乳现象,应及时给予溴隐亭或炒麦芽退乳。

## 参 考 文 献

- Gottlieb C, Bygdemen M. The use of antiprogesterone (RU486) for termination of second trimester pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1991, 70:199
- WHO: Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost: A multicenter comparison between repeated doses and a single dose of mifepristone. *Fertil Steril* 1991, 56 (1):32
- 焦丽娅译,翁梨驹编译. 米非司酮(RU486)的临床药理学. 国外医学计划生育分册, 1994, 13(4):230
- 陈新谦,余有豫主编. 米索前列醇. 新编药理学,第 13 版. 北京:人民卫生出版社, 1994. 296
- HO, PC, Ma. HK. Termination of second trimester pregnancy with sulprostone and mifepristone: A randomized doubleblind placebocontrolled trial. *Contraception*, 1993, 47:124
- 林中明,贺昌海主编. 新型抗早孕药—米非司酮的临床应用. 上海:上海医科大学出版社, 1993. 12~157
- 宁丽娟. 联合应用 RU486 与 ONO802 抗早孕临床试验. *中国计划生育学杂志*, 1992, 2:24
- 杜明昆,应玉娣,张红美. 米非司酮并用卡前列甲酯栓抗早孕的临床观察. *中国计划生育学杂志*, 1992, 2:27
- 贺昌海,曹凤珍,冯贻冲,等. 米非司酮配伍米索前列醇临床抗早孕随机比较试验. *中国计划生育学杂志*, 1992, 2:22
- 石永恩,贺昌海,郑树衡,等. RU486 合并前列腺素终止早孕的效果及对性激素影响的研究. *生殖与避孕*, 1990, 10(4):15

(1996-06-12 收稿 1997-02-16 修回)

(下转第 231 页)

玲<sup>[9]</sup>应用 PCR 检测 MP 时发现类似现象。本文 2 例间接凝集试验阳性而巢式 PCR 却为阴性,可能为此种现象所致,也可能为 MP 抗体的检测与生殖支原体的交叉反应,此时宜结合临床具体分析。尽管如此,在 MP 感染的急性期,巢式 PCR 仍为一种敏感可靠的诊断方法。巢式 PCR 整个试验过程 8 h 内可以完成,可用于批量标本的检测,为 MP 感染的检测提供了有效的工具。

(本文承蒙日本琉球大学医学部第一内科斋藤厚教授及日本长崎大学医学部第二内科原耕平教授的大力支持 and 援助)

### 参 考 文 献

- 1 Plikaytis BB. Rapid and sensitive detection of mycobacterium leprae using a nested primer gene amplification assay. *J Clin Microbiol* 1990, 28(4):1917
- 2 Pierre C, Lecossier D, Bousougant Y, *et al*. Use of a reamplification protein of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by amplification of DNA. *J Clin Microbiol* 1991, 29(8):712
- 3 Kowk S, Higuchi R. Avoiding false positives with PCR. *Nature* 1989, 339:237
- 4 曹玉璞,任桂珍,王秀亭,等. 人肺支原体的分离和鉴定. *中国医学科学院院报* 1981, 3(增刊 2):12
- 5 Yoshikazu Hirai, Junji SHiode, Toyohisa MAseyashi, *et al*. Application of an indirect immunofluorescence test for detection of mycoplasma pneumoniae in respiratory exudates. *J Clin Microbiol* 1991, 29(9):2007
- 6 Ezaki T, Hguchi R. Transfer of peptococcus indolicus, peptococcus asancharolyticus, peptococcus pperotii and peptococcus magnus to the genus peptostreptococcus and proposal of peptostreptococcus tetradius. *Sp Nov Int J Syst Bacteriol* 1983, 33:683
- 7 Burnet C, Garret M, de Barabeyrac B, *et al*. Detection of mycoplasma pneumoniae by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989, 27(11):2492
- 8 陈庆学,李娜,江崎孝行,等. 肺炎支原体 16s RNA 基因引物 A(201)、B(629)多聚酶链式反应特异性和敏感性的研究. *中国医科大学学报* 1992, 21(4):255
- 9 李子玲,陈金东,唐晓明,等. 应用聚合酶链反应快速检测临床标本中的肺炎支原体. *中华结核和呼吸杂志* 1995, 18(1):41

(1995-12-13 收稿 1996-06-08 修回)

(上接第 228 页)

## CLINICAL UTILIZATION ON COMBINED MIFEPRISTONE AND MISOPROSTOL IN INDUCED LABOR OF SECOND TRIMESTER PREGNANCY

Zhu Bo Li Daci

(Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

Eighty-three women with second trimester pregnancy asking for induced labor was randomly divided into two groups. The combination of mifepristone and misoprostol was orally administered by two treatment regimens in group I and II respectively. The successful rate of induced labor was 95.2% (79 cases), the failure rate was 4.8% (4 cases), only 7 cases (8.4%) experienced nausea or vomiting. These results suggest that the two regimens are safe, handy, inexpensive, efficient and have mild side-effective methods for induced labor of second trimester pregnancies.

**Subject headings** mifepristone/therapeutic use; misoprostol/therapeutic use; pregnancy trimester, second/drug effects; labor, induced