

# 妊娠早期服用米非司酮和前列腺素对继续妊娠的安全讨论

姜薇, 陈玥(浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006)

**摘要:** 目的 系统评价妊娠早期服用米非司酮对继续妊娠是否有不良影响。方法 计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、Web of Science、Pubmed 等数据库, 检索时限从数据库建立时到 2017 年, 纳入服用米非司酮后继续妊娠试验-对照研究以及病案报道。对纳入的文献进行质量评价, 用 RevMan 5.3 软件进行统计分析, 计算纳入试验-对照研究的合并比值比(OR)及其 95%CI。结果 纳入 4 个试验-对照研究, Meta 分析结果显示, 口服紧急避孕药继续妊娠者产生不良反应的可能性是非口服紧急避孕者的 6.09 倍, 6.72 倍; 米非司酮紧急避孕失败者如果选择继续妊娠, 新生儿窒息发生率高于正常人群, 合并计算的 OR 值 7.65, 95%CI 为 3.13~18.69; 妊娠期服用米非司酮和同时服用米非司酮、前列腺素对继续妊娠造成新生儿畸形的发生率并无太大差异, 合并计算的 OR 值 0.45, 95%CI 为 0.12~1.73。结论 表明妊娠早期服用米非司酮可能会对继续妊娠产生不良影响, 如选择继续妊娠则要积极预防。但由于纳入的文献研究数量较少, 上述结论尚需开展更多高质量研究进一步加以证明。

**关键词:** 米非司酮; 继续妊娠; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)11-1601-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.11.023

引用本文: 姜薇, 陈玥. 妊娠早期服用米非司酮和前列腺素对继续妊娠的安全讨论[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(11): 1601-1604.

## Safety of Continuation of Pregnancy After First-trimester Exposure to Mifepristone and Prostaglandin

JIANG Wei, CHEN Yue(Women's Hospital School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To assess the safety of continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone. **METHODS** We searched China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang Database, Chinese Scientific Journals Full-text Database(VIP), Web of Science, Pubmed. Randomized controlled trials(RCT) of the safety of continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone were collected. Data analyses were performed with The RevMan 5.3 software. A total of 4 RCTs were included. **RESULTS** The results showed that, compared with control group, the pregnant women taking mifepristone for emergency contraception but failing to abort the fetus have higher rate of the adverse reaction(OR=6.09, 6.72). The rate of the neonatal asphyxia is significantly higher than the control group (OR=7.65, 95%CI 3.13-18.69). The rate of neonatal malformation of continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone there was no significant difference compared with the group which the mifepristone was associated with prostaglandin analogue (OR=0.45, 95%CI 0.12-1.73). **CONCLUSION** The pregnant women taking mifepristone during first-trimester have higher adverse reaction than the normal pregnant women. However, more randomized controlled trials with large sample size and quality are required to provide further evidences.

**KEY WORDS:** mifepristone; continuation of pregnancy; meta-analysis

米非司酮作为一种合成的抗孕激素和抗皮质激素类药物, 具有能与孕酮受体结合, 使体内孕酮水平下降, 导致蜕膜细胞变性坏死, 血管水肿和受损的药理作用, 临床上常用于紧急避孕或者配伍前列腺素终止早期妊娠。尽管米非司酮紧急避孕的成功率较高, 但避孕失败而意外妊娠的情况也时有发生。另一方面, 根据相关实验报道显示, 米非司酮和前列腺素用于终止妊娠的失败率不高, 但也有 0.5~2.8%<sup>[1]</sup>。不论是上述的哪一种情况, 其中都有一部分人可能改变主意选择继续妊

娠。已知前列腺素是妊娠期禁用的致畸药物<sup>[2]</sup>, 但在妊娠早期服用过米非司酮后继续妊娠的文献报道却较为少见。本研究运用循证医学原理, 对已发表的相关文献进行汇总和 meta 分析, 探讨在孕早期服用米非司酮对继续妊娠的影响, 以期为临床合理用药提供依据。

### 1 材料与方法

#### 1.1 资料来源

通过计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、Web of Science、Pubmed 等数据库。中文检

作者简介: 姜薇, 女, 硕士生, 药师

Tel: (0571)89991133

E-mail: 574181310@163.com

索词包括紧急避孕、妊娠、胎儿、米非司酮等，英文检索词包括 Emergency contraceptive, Mifepristone, Fetus, Pregnancy 等。采用主题词和关键词检索，检索时间从数据库建立时到 2017 年。

### 1.2 文献资料的纳入标准

①发表时间为 1990—2016 年；②独立的病例-对照研究；③研究的问题均包含米非司酮与用药后继续妊娠之间的关系。根据以上纳入标准，对收集到的 10 篇文献进行质量评价和筛选，剔除无法利用的文献。

### 1.3 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 Review 5.3 软件对筛选出的文献进行 meta 分析。采用  $I^2$  检验各试验结果异质性，如果各独立研究结果具有一致性(同质)，就采用固定效应模型计算合并后的综合效应；若各研究结果不同质，则在计算合并统计量时使用随机

效应模型。

## 2 结果

在妊娠早期服用过米非司酮后继续妊娠的文献报道较为少见，已发表的临床报告中共提及 660 人在妊娠早期服用米非司酮后选择继续妊娠(表 1)。其中 200 人服用米非司酮紧急避孕失败后选择继续妊娠。此外 460 人则是在妊娠早期进行药物流产，其中 351 人单服用过米非司酮后选择继续妊娠，另外 109 人在服用过米非司酮和前列腺素后选择继续妊娠。从表中可以看出，服用过紧急避孕药继续妊娠带来的风险比值比(OR)分别为 6.09, 6.72, 表明口服紧急避孕药继续妊娠者产生不良反应的可能性是非口服紧急避孕者的 6.09, 6.72 倍；但是服用过米非司酮继续妊娠者和同时服用过米非司酮、前列腺素的对照者风险比值比(OR)分别为 2.45 和 0.31。

表 1 纳入研究试验的基本特征

Tab. 1 Characteristics and quality assessment of the included RCTS

文献	样本数	干预措施	结局指标	Jadad 评分	OR
李静玲 2016 <sup>[3]</sup>	100/100	一次性服用 25 mg 米非司酮	①13 例自然流产 ②3 例胎儿畸形, 3 例新生儿畸形 ③9 例新生儿窒息	2	6.09
		未服用过任何避孕药的孕周相似的妇女	①1 例自然流产 ②2 例胎儿畸形, 2 例新生儿畸形 ③1 例新生儿窒息		
陈彩珍 2011 <sup>[4]</sup>	100/1 100	一次性服用 25 mg 米非司酮	①6 例胎儿呼吸窘迫, 8 例新生儿窒息 ②新生儿体重平均(2952.5±23.5)g	1	6.72
		无药物流产史及引产史的初产妇	①12 例胎儿窘迫, 14 例新生儿窒息 ②新生儿体重平均(3 236.5±63.2)g		
Bernard 2013 <sup>[5]</sup>	46/59	在妊娠期 4~12 周服用过米非司酮	①36 例正常 ②7 例流产 ③一例 21 体综合症 ④2 例畸形	2	2.45
		在妊娠期 6~12 周服用米非司酮和前列腺素	①53 例正常 ②2 例流产 ③4 例畸形		
Sitruk 1998 <sup>[6]</sup>	21/50	在妊娠期 7 周服用米非司酮	①20 例正常 ②1 例并腿畸形, 腭裂畸形	1	0.31
		在妊娠期 6~9 周服用米非司酮和前列腺素	①43 例正常 ②7 例畸形		
Pons 1991 <sup>[7-8]</sup>	2	在妊娠早期服用米非司酮	①1 例正常 ②1 例在 17 周时发现畸形		
Lim 1990 <sup>[9]</sup>	2/1	孕早期服用米非司酮	轻微出血和腹痛, 胎儿正常		
		孕早期服用米非司酮并吐了	腹痛, 胎儿正常		
Sentilhes 2007 <sup>[10]</sup>	1	在妊娠期 10 周服用 200 mg 米非司酮	①畸形		
Sorensen 2005 <sup>[11]</sup>	1	在妊娠期 8 周服用 200 mg 米非司酮	①正常		
Gary 2006 <sup>[12]</sup>	278	孕早期服用米非司酮	①畸形率至少高于 23%		

## 2.1 米非司酮紧急避孕失败后对继续妊娠安全性的 meta 分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行资料的统计分析。纳入的 4 篇文献中, 服用紧急避孕药失败后继续妊娠的有 2 篇<sup>[3-4]</sup>, 共计 1 400 名孕妇, 其中 200 名服用紧急避孕药失败继续妊娠的为试验组, 1 200 名无任何药物流产史及引产史的孕妇作为对照组(图 1)。异质性检验显示  $P=0.72$ ,  $I^2=0$ , 提示研究无异质性, 合并分析采用固定效应模型。结果显示实验组与对照组之间有统计学差异<sup>[13]</sup>, 合并计算的 OR 值 7.65, 95% CI 为 3.13~18.69, 检验效应量  $Z=4.47$ ,  $P<0.000 01$ , 米非司酮紧急避孕失败者如果选择继续妊娠, 新生儿窒息发生率高于正常人群, 要积极预防。

## 2.2 妊娠早期服用米非司酮后对继续妊娠安全性的 meta 分析

用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对资料进行统计分析。纳入的 4 篇文献中, 妊娠早期服用过米非司酮后又选择继续妊娠的有 2 篇<sup>[5-6]</sup>, 共计 176 名孕妇, 其中 67 名服用米非司酮后放弃终止药流选择继续妊娠的为试验组, 109 名服用米非司酮和前列腺素作为对照(图 2)。异质性检验显示  $P=0.61$ ,  $I^2=0$ , 提示研究无异质性, 合并分析采用固定效应模型。结果显示实验组与对照组之间无统计学差异<sup>[13]</sup>, 合并计算的 OR 值 0.45, 95%CI 为 0.12~1.73, 检验效应量  $Z=1.16$ ,  $P=0.25$ , 结果显示妊娠期服用米非司酮和同时服用米非司酮和前列腺素对继续妊娠造成新生儿畸形的发生率并

无太大差异。

## 3 讨论

米非司酮是作为一种受体水平的抗孕激素药物, 通过与孕酮竞争受体而达到抗孕酮作用, 可使子宫内膜发育受明显抑制, 从而不适于胚泡植入, 此外还通过作用于下丘脑和脑垂体, 抑制排卵, 从而最终达到紧急避孕的效果。尽管米非司酮在紧急避孕方面取得了非常好的疗效, 但米非司酮避孕失败而意外妊娠的情况也时有发生。因为紧急避孕药都是短期使用, 而且半衰期较短, 一般为 25~30 h, 而受精卵从受精开始到着床一般需要 6~8 d 左右, 所以可以推断假设米非司酮紧急避孕失败并不会对继续妊娠产生不良影响, 但是目前并没有文献报道明确指出这一点, 且也有可能服用紧急避孕药的时间不是真正在受精 72 h 之内。从表 1 中也可看出, 紧急避孕失败继续妊娠自然流产率、新生儿窒息发生率高于正常人群, 对新生儿体重也会产生一定的影响<sup>[3-4]</sup>。另一方面, 图 1 显示服用米非司酮紧急避孕失败选择继续妊娠的实验组与未服用过任何药物的对照组相比, 新生儿窒息发生率之间有明显差异, 合并计算的 OR 值 7.65, 95%CI 为 3.13~18.69, 实验组与对照组之间有统计学差异<sup>[13]</sup>。

前列腺素作为一种已知的致畸药物在妊娠期明确禁用, 但关于米非司酮致畸性的相关报道却很少。尽管表 1 显示共有 273 名妇女在妊娠早期服用过米非司酮后继续妊娠的过程中至少 20 例流产、11 例畸形、6 例胎儿呼吸窘迫、9 例新生儿窒息, 但并没有证据能够表明这些不良影响是因为

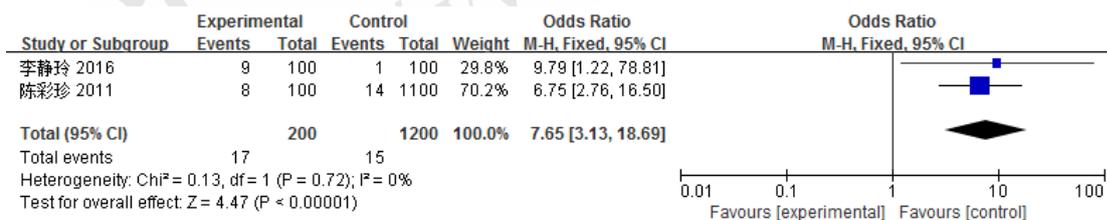


图 1 米非司酮紧急避孕失败后对继续妊娠安全性的 meta 分析

Fig. 1 The meta-analysis of the safety of continuation of pregnancy after taking mifepristone for emergency contraception

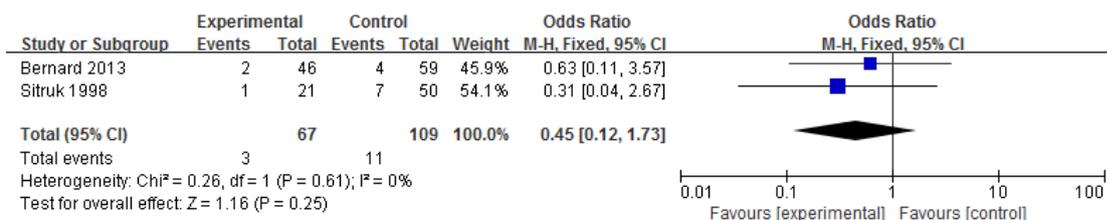


图 2 妊娠早期服用米非司酮后对继续妊娠安全性的 meta 分析

Fig. 2 The meta-analysis of the safety of continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone

孕妇在妊娠早期服用米非司酮。另一方面,以妊娠早期服用米非司酮为实验组,以妊娠早期同时服用米非司酮和前列腺素为对照组进行 meta 分析,结果显示合并计算的 OR 值 0.48, 95%CI 为 0.13~1.72, 实验组与对照组之间无统计学差异,表明在服用过这些药物之后继续妊娠造成新生儿畸形的发生率并没有很大的区别。前列腺素是众所周知的致畸药物,根据图 2 结果显示,在妊娠早期服用米非司酮是否会对继续妊娠造成不良影响有待进一步讨论。此外,在一些文献中也有人提出米非司酮通过改变细胞内激素分泌的平衡,导致绒毛滋养细胞变性、坏死,或通过抑制滋养细胞增殖,诱导和促进其凋亡<sup>[14-15]</sup>,使其抗孕酮作用于子宫内膜血管,造成损害,进一步影响胚胎,引起出血或破坏胎盘滋养层的功能与子宫蜕膜<sup>[16-17]</sup>。基于这一点,有文献提出米非司酮可造成相关组织缺氧性损伤,从而给新生儿造成相应的后遗症<sup>[18-19]</sup>。

同时也有报道称某些畸形可能与分娩时的条件有关<sup>[20]</sup>。如低剂量米非司酮可在软骨形成过程中引起子宫收缩造成兔子脑部畸形<sup>[21]</sup>;创伤性阴道分娩也可能引起先天性霍纳综合征<sup>[22]</sup>;此外以往人工流产史<sup>[23]</sup>、米非司酮引起的感染<sup>[12,20]</sup>都有可能造成胎儿畸形。除了上述影响因素,吸烟、喝酒、辐射、药物滥用也会对实验结果有一定的影响,而过往文献中对此也没有详细描述。由于过往对妊娠期服用米非司酮后继续妊娠的相关文献较少,在随机方法、方案分配等方面存在方法学的不足,不能排除回忆偏倚、选择偏倚等可能。综上所述,在妊娠早期服用米非司酮可能会产生如流产、早产、新生儿畸形、呼吸窘迫等不良影响,如选择继续妊娠则要积极预防,但此结论需要进一步研究加以证实。

## REFERENCES

[1] LIEVRE M, SITRUK W R. Meta-analysis of 200 or 600 mg mifepristone in association with two prostaglandins for termination of early pregnancy [J]. *Contraception*, 2009, 80(1): 95-100.

[2] Da Silva Dal Pizzol T, KNOP F P, MENGUE S S. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and metaanalysis [J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 22(4): 666-671.

[3] 李静玲, 赵仁峰. 米非司酮紧急避孕失败后继续妊娠 100 例

临床分析[J]. *中国临床新医学*, 2016, 9(9): 782-784.

[4] 陈彩珍. 服用紧急避孕药失败后对胎儿影响的临床分析[J]. *吉林医学*, 2011, 32(27): 5728-5729.

[5] BERNARD N, ELEFANT E, CARLIER P, et al. Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study [J]. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2013, 120(5): 568-575.

[6] SITRUK W R, DAVEY A, SAKIZ E. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy [J]. *Lancet*, 1998, 352(9124): 323. Doi.org//10.1016/S0140-6736(05)60300-5.

[7] PONS J C, IMBERT M C, ELEFANT E, et al. Development after exposure to mifepristone in early pregnancy [J]. *Lancet*, 1991, 338(8769): 763. Doi.org//10.1016/0140-6736(91)91490-L.

[8] ULMANN A, RUBIN I, BARNARD J. Development after in-utero exposure to mifepristone [J]. *Lancet*, 1991, 338(8709): 1270. Doi.org//10.1016/0140-6736(91)92134-N.

[9] LIM B H, LEES D A, BJORNSSON S, et al. Normal development after exposure to mifepristone in early pregnancy [J]. *Lancet*, 1990, 336(8709): 257-258. Doi.org//10.1016/0140-6736(90)91792-9.

[10] SENTILHES L, PATRIER S, CHOUCHE S, et al. Amniotic band syndrome with limb amputation after exposure to mifepristone in early pregnancy [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2007, 22(1): 51-54.

[11] SORENSEN E C, IVERSEN O E, BJORGE L. Failed medical termination of twin pregnancy with mifepristone: a case report. *Contraception*, 2005, 71(3): 231-233.

[12] GARY M M, HARRISON D J. Analysis of severe adverse events related to the use of mifepristone as an abortifacient [J]. *Women's Health, Ann Pharmacother*, 2006, 40(6): 191-197.

[13] 刘关键, 吴泰相. Meta-分析的森林图及临床意义[J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(3): 198-201.

[14] 周先荣, 周剑萍, 张俊慧. 米非司酮对人早孕蜕膜和绒毛超微结构的影响[J]. *生殖与避孕*, 1995, 15(5): 342-346.

[15] 贾建军, 王自能. 米非司酮对妊娠早期人绒毛 Hofbauer 细胞超微结构的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(2): 92-93.

[16] JOHANNISSON E, OBERHOLZER M, SWAHN M L, et al. Vascular changes in the human endometrium following the administration of the progesterone antagonist RU 486 [J]. *Contraception*, 1989, 39(1): 103-117.

[17] SCHINDLER A M, ZARON P, OBRADOVIC D, et al. Early ultrastructural changes in RU-486-exposed deciduas [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 1985, 20(2): 62-67.

[18] 王自能, 罗晓青. 米非司酮对人胎肺组织超微结构的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 1999, 15(12): 1127-1130.

[19] 魏俊, 王自能, 郭祖文. 米非司酮对人脐静脉超微结构的影响[J]. *解剖学研究*, 2001, 23(4): 298-299.

[20] SITRUK W R. Mifepristone and misoprostol sequential regimen side effects, complications and safety [J]. *Contraception*, 2006, 74(1): 48-55.

[21] SITRUK W R, SPITZ I M. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies [J]. *Contraception*, 2003, 68(6): 409-420.

[22] JEFFERY A R, ELLIS F J, REPKA M X, et al. Pediatric horner syndrome [J]. *JAAPOS*, 1998, 2(3): 159-167.

[23] SHAH P S, ZAO J. Induced termination of pregnancy and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses [J]. *BJOG*, 2009, 116(11): 1425-1442.

收稿日期: 2017-03-28  
(本文责编: 蔡珊珊)