

· 临床研究 ·

# 早期妊娠流产患者应用米非司酮对两种激素受体损害的作用研究

吴伟英, 谭广萍

(广西医科大学第四临床附属医院/广西壮族自治区柳州市工人医院 545005)

**摘要:**目的 观察不同剂量米非司酮对早期妊娠流产患者子宫内膜雌激素受体及孕激素受体损害的影响。方法 门诊服用过米非司酮的早期妊娠流产者共 72 例。按患者给药剂量不同分为 A、B 两组。其中 A 组患者用药剂量为 200 mg/d, B 组患者用药剂量为 150 mg/d。另外选同期收入的早期妊娠且行人工流产的患者 27 例作为对照组(C 组)。观察 3 组治疗方案的完全流产率以及流产时间, 观察患者与米非司酮相关的不良反应发生情况。检查其雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)在早期妊娠子宫蜕膜上的表达及其与妊娠期限的关系。结果 入组人员术后恢复情况及并发症发生对比差异均无统计学意义。而 A 组比 B、C 组在 PR 腺体、间质表达较低, 结果差异有统计学意义。A 组比 B、C 组在 ER 腺体、间质表达较高, 结果差异有统计学意义。结论 大剂量米非司酮对早期妊娠流产患者子宫内膜雌激素受体及孕激素受体均有不同程度的损伤。

**关键词:**米非司酮; 妊娠; 受体, 雌激素; 孕激素类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)29-2931-02

## The effect of different doses of mifepristone to the membrane estrogen receptor and progesterone receptor during early intrauterine pregnancy abortion

Wu Weiyang, Tan Guangping

(The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/the Worker's Hospital of Liuzhou, Guangxi 545005, China)

**Abstract:** Objective To investigate the different doses of mifepristone to the membrane estrogen receptor and progesterone receptor during early intrauterine pregnancy abortion. **Methods** 72 cases of early pregnancy taken mifepristone leading to abortion were doseved. Patients according to administration were dosage divided into two groups with 200 mg/d of Group A and 150 mg/d of Group B. In addition, 27 cases of early pregnancy who was processed with artificial abortion was called Group C as control group. Completely spontaneous abortion rate, abortion time, and mifepristone influenced aderse reactions were observed in the three groups. The relationship between PR, ER expression in patients with early pregnancy uterine exuviante membrane and gestational period was checked. **Results** All group's postoperative recovery situation and complications were not statistically different. Then compared with B and C group, PR glands and stroma expression of Group A was statistically lower and the expression of ER glands and stroma was statistically higher. **Conclusion** High-dose of mifepristone have different degree of damage on membrane estrogen receptor and progesterone receptor during early intrauterine pregnancy abortion.

**Key words:** mifepristone; pregnancy; receptors, estrogen; progestins

早期妊娠流产一般分为手术流产以及药物流产两种方式, 由于手术流产对患者可能造成宫颈裂伤、子宫穿孔等影响, 而且手术时患者较痛, 容易发生人流综合征<sup>[1]</sup>。近年来药物流产由于更加安全、简便而被临床大力推广, 越来越多的孕妇选择药物流产。米非司酮是孕激素受体水平的拮抗剂, 它能与孕酮受体结合起到阻断靶器官水平孕酮的作用。米非司酮配伍前列腺素制剂为广大需要终止妊娠的早孕妇女提供了以药物为主的终止妊娠途径<sup>[2]</sup>。但相对米非司酮的药物效果, 其对早期妊娠流产患者子宫内膜雌激素受体及孕激素受体损害的作用仍不甚清楚, 本研究通过对子宫内膜雌激素受体及孕激素受体进行相关检测, 探讨米非司酮对子宫内膜雌激素受体及孕激素受体的损伤作用。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2008 年 10 月至 2010 年 10 月本院收入的门诊服用过米非司酮的早期妊娠流产者共 72 例。入选患者年龄 19~32 岁, 平均(27.2±8.5)岁, 两组入选患者 B 超确诊为宫内妊娠。按给药剂量不同分为 A、B 两组, A 组患者用药剂量为 200 mg/d, B 组患者用药剂量为 150 mg/d。患者在门诊于研究人员前当面空腹服用米非司酮, 并详细记录患者服用药物的日期以及时间, 嘱咐患者于用药后 2 h 进食以避免对结

果统计产生干扰。对受试者发送月经卡, 卡上注明米非司酮服用的日期及预约米索前列醇使用日期, 米索前列醇使用方法为治疗第 3 天早晨空腹口服 600 μg。操作在 24 h 以内。用药后嘱患者按时复诊, 并按月经卡上要求填写服用米非司酮后出现的反应、不良反应、时间及严重程度等。另外选同期收入的早期妊娠且行人工流产的患者 27 例作为对照组(C 组)。患者排除因素包括: (1)患者有相关疾病病史而禁止使用米非司酮药物者; (2)既往有严重或多发性肝脏疾病以及血栓性疾病者; (3)既往有子宫或宫颈手术史者; (4)具有子宫肌瘤、功能性子宫出血、子宫内膜异位症等干扰因素。入选的 3 组患者各项基本资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3 组患者基本资料对比见表 1。

表 1 三组患者基本资料对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	A 组	B 组	C 组
平均年龄(岁)	27.2±7.7	28.4±8.6	27.4±7.8
治疗选择	药物	药物	无
用药剂量(mg/d)	200	150	0
平均体质量(kg)	49.2±4.2	48.7±3.9	48.5±3.6

**1.2 方法** 对所有患者进行简单的全身检查,如有阴道出血者,检查阴道情况并查看阴道内是否有妊娠产物。观察 3 组治疗方案的完全流产率以及流产时间,与米非司酮相关的不良反应:恶心、呕吐、腹泻、头晕、疲乏、虚弱、下腹疼痛或痉挛、发热的发生情况;术后患者的恢复情况以及术后阴道出血时间、出血量、月经恢复时间。如果患者出血量过多,对患者进行相关检测。检查患者雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)在早期妊娠子宫蜕膜上的表达及其与妊娠期限的关系。3 组患者均在清宫后取得子宫内膜标本,用甲醛固定并石蜡进行包埋,组织标本每个切片 4 张,行病理学检查及免疫组化实验。免疫组化结果判定:免疫组化结果参照 Bracken 等<sup>[3]</sup>的免疫组化评分标准。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS13.0 统计软件对数据进行处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,均采用秩和检验,以单侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 用药后患者恢复情况** 3 组完全流产率相当,3 组之间流产时间对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 术后患者恢复情况( $\bar{x} \pm s$ )

项目	A 组(36 例)	B 组(36 例)	C 组(27 例)
完全流产率(%)	100	100	100
流产时间(h)	3.63 ± 1.64	3.42 ± 1.32	3.44 ± 1.54

**2.2 用药后患者并发症对比** A 组患者恶心、呕吐 12 例,腹痛、腹泻 4 例,头痛、头晕 7 例,疲劳、虚弱 4 例,阴道出血 8 例。B 组恶心、呕吐 11 例,腹痛、腹泻 4 例,头痛、头晕 5 例,疲劳、虚弱 3 例,阴道出血 7 例。两组用药后并发症对比差异无统计学意义。

**2.3 PR、ER 组化积分情况对比** A 组的 PR 腺体表达积分为  $3.62 \pm 1.98$ , B 组为  $4.46 \pm 1.35$ , C 组为  $4.69 \pm 1.47$ 。PR 间质表达中 A 组为  $3.34 \pm 2.03$ , B 组为  $4.52 \pm 2.12$ , C 组为  $4.79 \pm 2.06$ 。而 ER 腺体表达中 A 组为  $5.23 \pm 1.59$ , B 组为  $4.33 \pm 1.74$ , C 组为  $4.21 \pm 1.82$ 。ER 间质表达中 A 组为  $4.98 \pm 1.76$ , B 组为  $4.25 \pm 1.83$ , C 组为  $4.14 \pm 2.10$ 。A 组与 B、C 组中 PR 腺体、PR 间质、ER 腺体、ER 间质表达比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

人工流产技术作为一种提前终止妊娠的技术被应用很长时间,平均约有 1/3 的育龄女性一生中至少进行一次人工流产,其中 95% 流产是在妊娠期间早期发生<sup>[4]</sup>。既往的外科手段由于其带来的创伤而逐渐被简便、安全且有效的药流所替代。药物流产通过诱发蜕膜出血、内源性前列腺素释放,增加妊娠子宫对内、外源性前列腺素的敏感性,诱使子宫收缩而最终干扰了胚胎生长所必需的内环境,从而最终胚胎不能正常生长发育而导致流产<sup>[5]</sup>。

米非司酮是一种类固醇样化合物,结构类似炔诺酮,米非司酮可以与孕酮受体结合起到阻断靶器官水平孕酮的作用。其抗早孕机制主要是通过对于子宫蜕膜、肌层及宫颈的协同作用而发挥诱发流产的作用。雌激素受体及孕激素受体的生物学活性依赖于靶组织及激素受体的作用,雌性激素在转录过程中诱导雌激素受体及孕激素受体产生,导致 ER 及 PR 的含量增加,孕酮可以在转录过程中及转录以后让 ER、PR 含量下降,

二者维持动态平衡及相应的比例以确保妊娠的进行<sup>[6]</sup>。Fekih 等<sup>[7]</sup>对灵长类胚胎着床相关激素的研究表明是孕激素,而不是雌激素为子宫内腔容纳性同囊胚发育相适应的主要因素。孕激素可以经上皮细胞自分泌的形式诱导相关基因的表达,此外可以经间质细胞旁分泌的形式诱导上皮细胞核基因表达<sup>[8]</sup>。米非司酮通过拮抗孕激素受体从而终止妊娠的机制已经得到大家公认,但是米非司酮对 ER、PR 的具体损害形式还没有一个统一的认识。米非司酮经过损害孕激素的作用而影响妊娠,其损害位置在子宫的蜕膜,但是蜕膜细胞中又有许多孕激素受体<sup>[9]</sup>,所以米非司酮对子宫蜕膜及子宫内膜中的 ER、PR 的详细作用机制是大家研究的重点。

关于米非司酮对早孕绒毛细胞中 ER、PR 的损害,文献报道也不尽相同。最早的研究是从绒毛组织及妊娠蜕膜中 PR 的含量与米非司酮服用后的改变来推断,米非司酮不可以对绒毛组织产生直接作用,指出米非司酮导致蜕膜组织变性、坏死、脱落,影响绒毛的血液供应,使其产生退行性改变<sup>[10]</sup>。近来伴随研究的不断深入,得出米非司酮可以对绒毛产生直接作用,从而阻碍滋养细胞的增生,促进及诱导其凋亡,并能够阻碍滋养细胞从 G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub> 期往 S 期转移,终止细胞增殖,并且对绒毛的效果优于对蜕膜的效果<sup>[11]</sup>。Tran 等<sup>[12]</sup>经过对米非司酮的药物代谢动力学研究发现,米非司酮从胎盘屏障到达绒毛中的量显著高于经蜕膜的量,表明米非司酮对绒毛的直接效应,并不是仅仅由于血液供应障碍导致的坏死凋亡。胡碧洪和田乔<sup>[13]</sup>研究说明正常的早孕绒毛组织中有 ER、PR,在使用米非司酮以后都不表达,进一步说明米非司酮对绒毛的直接效应。Piaggio 等<sup>[14]</sup>研究发现米非司酮阳性细胞着染率及绒毛 ER、PR 着染强度明显高于对照组,蜕膜 ER、PR 染色强度同对照组之间的差异没有统计学意义,然而阳性细胞着染率明显降低。复方米非司酮(每片含有米非司酮 30 mg 与双炔失碳酯 5 mg)绒毛 ER、PR 的着染强度比对照组明显增多,阳性细胞着染率比对照组明显增多,但 PR 实验组与对照组之间的差异无统计学意义。蜕膜组织中 ER、PR 的着染强度之间的差异无统计学意义,但阳性细胞着染率明显低于对照组。作者研究中发现早期妊娠流产患者由于服用了大量的米非司酮而最终导致其蜕膜组织中的 PR 显著低于正常组,而 EP 的表达高于其他组。大剂量米非司酮对早期妊娠流产患者子宫内膜激素受体及孕激素受体均有不同程度的损伤,而其具体的机制则需要进一步的研究。

## 参考文献:

- [1] Lokeland M, Iversen OE, Dahle GS, et al. Medical abortion at 63 to 90 days of gestation[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(5):962-968.
- [2] Kopp Kallner H, Fiala C, Stephansson O, et al. Home self-administration of vaginal misoprostol for medical abortion at 50-63 days compared with gestation of below 50 days [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(5):1153-1157.
- [3] Bracken H, Clark W, Lichtenberg ES, et al. Alternatives to routine ultrasound for eligibility assessment prior to early termination of pregnancy with mifepristone-misoprostol[J]. *BJOG*, 2011, 118(1):17-23.
- [4] 骆盛琼. 妊娠期相关性宫颈癌误诊为先兆流产[J]. *临床误诊误治*, 2009, 22(6):58-59.

**3.6 治疗及预后** 治疗方法有放疗、手术加放疗、手术加放疗及化疗,目前多采用后两者之一。本组 6 例均行肿物及其周部分骨组织切除术,术后加放、化疗。出院后随诊 6 个月至 3 年亦无多骨受累表现。骨的孤立性浆细胞瘤的预后明显优于多发性骨髓瘤<sup>[15]</sup>,预后与细胞分化程度及生物学行为明显相关,病理学Ⅲ级者并发多发性骨髓瘤的比率较高<sup>[2]</sup>。

**3.7 总结** 骨的孤立性浆细胞瘤较为少见,好发红髓丰富的部位,以身体的中轴骨多见,临床特征可有骨的孤立性占位伴疼痛。诊断首先需排除多发性骨髓瘤,对有明显孤立性浆细胞瘤的患者,应仔细评估播散性疾病的存在,进行双侧髂嵴骨活检、放射学检查以及血尿的实验室检查等。

#### 参考文献:

[1] 黄稳定,肖建如. 脊椎孤立性浆细胞瘤诊治进展[J]. 国际骨科学杂志,2008,29(3):156-158.  
 [2] 白元松,孙步彤,张秀梅. 孤立性浆细胞瘤 21 例[J]. 中国肿瘤临床,2008,35(6):319-320.  
 [3] 朱雄增. WHO(2008)恶性淋巴瘤分类解读[J]. 诊断病理学杂志,2009,16(4):241-245.  
 [4] 朱梅刚. 恶性淋巴瘤病理诊断学[M]. 广州:广东科技出版社,2003:300-305.  
 [5] 侯健,郭垞. 国际上最新修订的骨髓瘤分类、疗效和预后判断标准介绍[J]. 中华血液学杂志,2004,25(4):251-253.  
 [6] Jaffe ES, Harris NL. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press,2001:142-150.

[7] Rosai I. Rosai and Ackerman's surgical pathology[M]. 9th ed. Mosby; Elsevier,2004:2104-2105.  
 [8] Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma[J]. Clinical Oncology,2004,16(6):405-413.  
 [9] 丁凯,周晓艳,李安,等. 肋骨单发性浆细胞瘤一例并文献复习[J]. 中国全科医学,2007,16(10):1395-1396.  
 [10] 唐勇,李晓君,刘晋新,等. 浆细胞瘤的 CT、MR 表现[J]. 实用医技杂志,2005,12(3):703-705.  
 [11] 周小鸽. 淋巴瘤病理诊断中的抗体选择[J]. 诊断病理学杂志,2010,17(1):4-6.  
 [12] Nolan KD, Mone MC, Nelson EW, et al. Plasma cell neoplasms. review of disease progression and report of a new variant[J]. Surg Oncol,2005,14(2):85-90.  
 [13] 何影娟,杨跣. 锁骨孤立性浆细胞瘤 1 例报道及文献复习[J]. 临床和实验医学杂志,2006,5(9):1279-1280.  
 [14] 陈永平,方伟,张榜硕,等. 羟基喜树碱联合 MP 方案治疗多发性浆细胞瘤的临床研究[J]. 重庆医学,2010,13(39):1669-1671.  
 [15] Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues[J]. Am J Otolaryngo,2003,24(6):393-399.

(收稿日期:2011-04-12 修回日期:2011-05-15)

(上接第 2932 页)

[5] Wang N, Zhao H, Han W, et al. Association of the G2014G genotype in estrogen receptor 1 gene with failure of the mifepristone-induced termination of early pregnancy[J]. Tohoku J Exp Med,2010,220(1):77-82.  
 [6] Heikinheimo O, Leminen R, Suhonen S. Termination of early pregnancy using flexible, low-dose mifepristone-misoprostol regimens[J]. Contraception,2007,76(6):456-460.  
 [7] Fekih M, Fathallah K, Ben Regaya L, et al. Sublingual misoprostol for first trimester termination of pregnancy[J]. Int J Gynecol Obstet,2010,109(1):67-70.  
 [8] Rearte B, Landoni V, Laborde E, et al. Differential effects of glucocorticoids in the establishment and maintenance of endotoxin tolerance[J]. Clin Exp Immunol,2010,159(2):208-216.  
 [9] Speake PF, Glazier JD, Greenwood SL, et al. Aldosterone and cortisol acutely stimulate Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger activity in the syncytiotrophoblast of the human placenta; effect of fetal sex[J]. Placenta,2010,31(4):289-294.  
 [10] Lal S, Kriplani A, Kulshrestha VE, et al. Efficacy of mife-

pristone in reducing intermenstrual vaginal bleeding in users of the levonorgestrel intrauterine system[J]. Int J Gynecol Obstet,2010,109(2):128-130.

[11] Feng C, Meldrum S, Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone[J]. Int J Gynecol Obstet,2010,109(2):121-124.  
 [12] Tran NT, Jang MC, Choe YS, et al. Feasibility, efficacy, safety, and acceptability of mifepristone-misoprostol for medical abortion in the Democratic People's Republic of Korea[J]. Int J Gynecol Obstet,2010,109(3):209-212.  
 [13] 胡碧洪,田乔. 米非司酮治疗异位妊娠临床疗效分析[J]. 中国妇幼保健,2008,23(9):1272-1273.  
 [14] Piaggio G, Van Look P, von Hertzen H, et al. Is there evidence for tripling the dose of 200 mg mifepristone for medical abortion [J]. Contraception,2010,81(3):265-267.

(收稿日期:2011-04-09 修回日期:2011-05-22)

**启事:本刊对院士及 863、973 项目文章开通绿色通道,欢迎投稿。**