

米非司酮在妇产科的应用研究进展

彭 茸*,赵纯全*(重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016)

中图分类号 R979.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)08-0747-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.27

摘要 目的:为促进米非司酮在妇产科的合理应用提供参考。方法:通过查阅相关文献资料,对米非司酮治疗妇产科疾病的分子作用机制、生物学效应、临床应用情况等进行归纳、总结。结果与结论:米非司酮因其抑制子宫内膜增生、损伤子宫内血管、促进子宫内膜萎缩、抑制排卵等作用的不断发掘,逐步应用于终止中晚期妊娠、流产、死胎引产、异位妊娠、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、紧急避孕和长期避孕、功能失调性子宫出血、妇科恶性肿瘤等方面。其临床应用前景广阔,但长期应用安全性有待进一步检验。

关键词 米非司酮;妇产科;临床应用;进展

米非司酮(Mifepristone, RU486)是1980年由 Teusch 等首次合成的一种受体水平的抗孕激素,1986年引进我国。米非司酮最初主要应用于终止早孕、紧急避孕等方面,近年来随着对米非司酮作用机制及生物学效应的深入研究及临床应用的不断拓展,其已逐步应用于更多的妇产科疾病的治疗。本文对米非司酮分子作用机制、生物学效应、临床应用等几个方面的情况进行综述,为促进米非司酮在妇产科的合理应用提供参考。

1 分子作用机制

孕激素受体(PR)存在3个独立的异构体:PR-A、PR-B和PR-C。PR-A含有2个转录激活域,主要介导子宫内膜增生^[1]。孕激素结合PR C端的42-氨基酸序列从而发挥生物学效应,但米非司酮由于第11β位的苯基基团的特点,能与PR N末端区域的激素结合域结合,故与PR的亲合力比孕酮强5倍,可起到拮抗孕酮活性的作用。米非司酮能有效激活抑制因子(如核受体辅阻遏子(NCoR)和维甲酸沉默介导因子等),亦能激活反应元件靶基因的启动子,其启动/抑制作用取决于产生的启动子/抑制因子的相对浓度^[2]。PR属于核受体家族一员,米非司酮与糖皮质激素受体(GR)的亲合力比地塞米松高出3~4倍,与其他类固醇激素(盐皮质激素、雄激素、雌激素和维生素D)受体也能相互作用,但影响微弱^[3]。

2 生物学效应

2.1 米非司酮的早期效应

米非司酮能直接作用于绒毛组织,阻碍绒毛细胞G₀、G₁期往S期的有丝分裂,促进及诱导其凋亡,并引起蜕膜细胞坏死^[4];降低绒毛细胞骨桥蛋白的表达,增加白血病抑制因子和白细胞介素6信使核糖核酸(mRNA)和蛋白表达,促进绒毛细胞凋亡^[5];作用于子宫内血管,造成血管损伤,进一步破坏着床、生长所需的内环境;增加肌层细胞间隙连接,促进钙离子内流,提高肌层细胞兴奋性;增加肌层细胞对外源性前列腺素的敏感性,加强子宫收缩;抑制前列腺素脱氢酶,从而增加细胞内前列腺素的释放和诱导前列腺素的积累。另外,米非司酮还能刺激一氧化氮(NO)的释放,表达诱导型NO合酶,促进宫颈扩张。

2.2 米非司酮的长期效应

* 硕士研究生。研究方向:妇科肿瘤。电话:023-86193009
通信作者:副教授,硕士研究生导师。研究方向:妇科肿瘤。电话:023-89011092。E-mail:zcq113@yahoo.com.cn

米非司酮可抑制子宫内膜增生、细胞有丝分裂活性和分泌活动,降低子宫内膜厚度;增加雌激素受体、PR和雄激素受体,加强雄激素对子宫内膜的抑制作用^[1-2];减少基质血管内皮生长因子(VEGF)蛋白表达,造成子宫内膜血管的损伤,诱导子宫内膜萎缩;延迟或抑制排卵,推迟下次月经时间;长期大剂量使用可影响下丘脑-垂体-卵巢轴功能;对子宫内膜的抑制作用导致月经减少,甚至发生闭经,闭经后雌二醇水平仍在月经周期早期卵泡期范围^[6]。

3 临床应用

3.1 治疗妊娠相关疾病

3.1.1 终止妊娠 米非司酮已在35个国家批准用于终止妊娠。世界卫生组织明确表示:米非司酮200 mg联合25~800 mg米索前列醇(取决于胎龄),已被证明在整个妊娠期间均能有效终止妊娠。Chen QJ等^[7]研究显示,米非司酮口服联合米索前列醇阴道用药相对于传统口服药能缩短临产发作时间,减少阴道出血和胃肠道副反应。

(1)终止早期妊娠。完全流产率高达98%,人工流产失败率约为0.2%~0.5%。大多数妇女口服米非司酮3 d,并于第3天联合阴道应用米索前列醇后2~6 h内流产^[8]。Goel A等^[9]和Li YT等^[10]研究认为,同时口服米非司酮和阴道应用米索前列醇是一种有效的药物流产替代治疗方案。

(2)终止中晚期妊娠。在与米非司酮联合应用时,米索前列醇可重复用药,最多5次。22~24周妊娠以后,米索前列醇剂量应减少。完全流产率是95%左右,失败率约为1.5%。随着胎龄的增加,发作时间的延长,完全流产率降低。孕中期流产的平均时间大约是6~7 h,约3%的中期妊娠者需要第2次米索前列醇用药。Hertzen HV等^[11]研究发现,对于16周以上初产孕妇,米非司酮与米索前列醇用药的时间间隔36~48 h能提高孕妇以后的怀孕率。

3.1.2 治疗妊娠流产(稽留流产、不全流产) 传统治疗方法为清宫术。目前多项研究表明,米非司酮单独或联用前列腺素的方案有效率为74%~93%,米非司酮联合舌下含服米索前列醇较口服或阴道用药更加安全、有效^[1]。但Kollitz KM等^[12]研究显示,米非司酮配伍米索前列醇阴道用药也有较高成功率(83%,95%置信区间为75%~89%),其中有3%需要第2次米索前列醇用药。在治疗不全流产中,口服米索前列醇600 mg同负压吸引术有同样治疗效果^[13]。

3.1.3 死胎引产 米非司酮联合米索前列醇亦成功应用于死

胎的引产。如果第1次米索前列醇剂量没有引起有效的宫缩,随后的剂量可以增加1倍至200 mg,最多共4次(26周以后最多6次)。随着胎龄的增加,发作时间相应缩短($P=0.04$),如果72 h内仍没有发作,应更改治疗方案^[1,14]。

3.1.4 治疗异位妊娠 异位妊娠为妇产科常见的急腹症,发病率约为1%。米非司酮和甲氨蝶呤对绒毛细胞有直接杀伤作用,临床上常联合应用于非破裂性异位妊娠的治疗。妊娠包块 <5 cm,血清绒毛膜促性腺激素(β -HCG) <5 000 U/L,肝、肾功能及凝血功能正常,要求保守治疗者,成功率高达89%^[15]。Narang L等^[16]报道,腹腔镜下穿刺输卵管妊娠部位,术中肌肉注射甲氨蝶呤,术后再肌肉注射甲氨蝶呤,共50 mg/m²,同时术后口服米非司酮200 mg,成功治愈了间质部妊娠患者,避免了传统手术切除。

3.1.5 治疗胎盘粘连、胎盘植入 胎盘植入的危险因素包括前次剖宫产、前置胎盘、多胎、高龄、子宫畸形、妊娠高血压和吸烟,妊娠期妇女发生率为0.03%~0.3%。一项研究^[17]报道,米非司酮联合米索前列醇治愈了足月分娩后胎盘植入患者,且无明显并发症,表明米非司酮联合米索前列醇治疗胎盘植入是有效的,但如保守治疗失败,仍需要手术切除子宫。

3.2 治疗子宫肌瘤

子宫肌瘤在育龄期女性中发病率约为25%,以经量增多、经期延长为主要特点。研究表明,孕激素是肌瘤发生的促进因子,米非司酮作为孕酮拮抗药,能有效减少子宫肌瘤及子宫体积。国内、外研究普遍推荐小剂量米非司酮治疗子宫肌瘤。Esteve JL等^[18]、Carbonell E等^[19-20]的研究表明,2.5、5.0、10.0 mg米非司酮连续治疗3~6个月均能有效减少肌瘤体积39.1%~57.0%,减少子宫体积27.2%~40.0%,用药后90%患者发生闭经。Kulishova TV等^[21]认为,5 mg为临床推荐剂量,既能有效减少肌瘤和子宫体积,改善症状,又对子宫内膜影响小。目前,米非司酮多作为子宫肌瘤术前或术后用药,以及用于围绝经期子宫肌瘤的治疗。子宫肌瘤剔除术后辅助使用米非司酮耐受性好、副作用低,且能显著降低子宫肌瘤复发率。

3.3 治疗子宫内膜异位症

子宫内膜异位症属于激素依赖性疾病,在育龄期妇女的发生率为10%。米非司酮能降低异位病灶内微血管的数目,减少病灶的血供,抑制子宫内膜增生,诱导子宫内膜异位病灶的萎缩,且能抑制前列腺素的产生以减轻疼痛。1991年,Kettel LM等^[22]首次报道米非司酮能有效改善盆腔疼痛,子宫内膜异位病灶萎缩率达55%。但米非司酮治疗子宫内膜异位症易复发,原因可能是停药后异位病灶恢复原本血供状态,使临床症状重新出现。米非司酮载体皮下植入也许会成为治疗子宫内膜异位症的有效方法^[23]。目前,米非司酮已应用于子宫内膜异位症手术前、后或短期内控制症状。

3.4 用于紧急避孕和长期避孕

米非司酮能抑制排卵,延缓促黄体激素激增,延缓子宫内膜成熟,增加子宫自然杀伤细胞的细胞毒作用和穿孔素的表达,故被认为是潜在的避孕药^[24]。目前,推荐10 mg米非司酮用于无保护性交后120 h内紧急避孕,且对推迟月经影响最小^[25]。

对米非司酮的进一步研究表明,每天服用米非司酮5 mg可能具有长期避孕的潜力。有研究对比每日服用5 mg米非司

酮和0.03 mg左炔诺孕酮的避孕效果,发现米非司酮组阴道少量流血等副作用小,且米非司酮组妇女避孕成功率高,连续6个月服用米非司酮组子宫内膜腺体囊性扩张,但没有发现增生或异型,故认为5 mg米非司酮是一种有效的口服避孕药剂量^[26]。

3.5 治疗功能失调性子宫出血

米非司酮能调控血管退化,诱导子宫内膜萎缩,从而诱导闭经。有研究将小剂量米非司酮用于治疗功能失调性子宫出血,结果表明,小剂量米非司酮(5.00、6.25、12.50 mg)治疗功能失调性子宫出血效果好,闭经比例在80%以上,少数人停药后恢复正常月经,复发率小于7%,其中低剂量米非司酮副反应小,但复发率相对较高^[27-28]。可见,还需要大样本调查研究以进一步明确米非司酮用量及疗效。

3.6 治疗妇科恶性肿瘤

米非司酮具有抗肿瘤作用,其机制与拮抗孕激素、诱导细胞凋亡、逆转肿瘤耐药性、影响血管生成等作用有关。有研究^[29]表明,每天口服米非司酮200 mg,可增加卵巢癌患者对紫三醇和顺铂联合化疗的敏感性;每天口服200 mg米非司酮,对PR阳性的子宫内膜癌和子宫肉瘤有稳定病情的作用,病情稳定率在25%左右。另一项研究^[30]显示,米非司酮对子宫平滑肌肉瘤术后复发有效。

3.7 其他

米非司酮还可用于乳腺癌、精神病、老年痴呆、库欣综合征等疾病的治疗^[31]。

4 不良反应

Fiscella J等^[32]研究显示,长期应用米非司酮子宫内膜可出现:非同步子宫内膜;大型充满液体的腺体,腺体扩张,且出现分层的细胞核,细胞异型性、化生和有丝分裂;异常血管,其中包括血管扩张、薄壁血管、网状毛细血管增生等。但也有研究^[30]显示,低剂量米非司酮仅引起子宫内膜单纯增生,并无显著细胞异型性。子宫内膜增厚可发生突破性出血,有时出血猛烈,甚至需要切除子宫。长期口服米非司酮还可能导致甲状腺功能减退,还有报道米非司酮可引起严重的肝损害^[33]。

综上所述,米非司酮目前在妇产科应用前景广阔,但长期应用米非司酮的安全性还有待进一步检验。间歇性治疗方法也许是一个有效的解决办法,既能收到治疗效果,又能避免长期用药导致的副作用^[34]。

参考文献

- [1] Spitz IM. Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century[J]. *Contraception*, 2010,82(5):442.
- [2] Philippe B, Nathalie CB, Bart F, et al. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety[J]. *Fertility and Sterility*, 2011,96(5):1 175.
- [3] Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators[J]. *Endocr Rev*, 2004,25(1):45.
- [4] 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 Gynaecol Obstet*,

- 2010,109(2):121.
- [5] Liu Meiling, Shi Xinquan, Jia Mengchun. Differentially expressed genes in early gestational chorionic villi after administration of mifepristone[J]. *Gynecological Endocrinol.*, 2011,27(6):371.
- [6] Narvekar N, Critchley HO, Cheng L, *et al.* Mifepristone-induced amenorrhoea is associated with an increase in microvessel density and glucocorticoid receptor and a decrease in stromal vascular endothelial growth factor[J]. *Hum Reprod.*, 2006,21(9):2 312.
- [7] Chen QJ, Hou SP, Meads C, *et al.* Mifepristone in combination with prostaglandins for termination of 10-16 weeks' gestation: a systematic review[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2011,159(2):247.
- [8] Ngoc NT, Blum J, Raghavan S, *et al.* Comparing two early medical abortion regimens: mifepristone+misoprostol vs. misoprostol alone[J]. *Contraception*, 2011, 83(5) : 410.
- [9] Goel A, Mittal S, Taneja BK, *et al.* Simultaneous administration of mifepristone and misoprostol for early termination of pregnancy: a randomized controlled trial[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2011, 283 (6) : 1 409.
- [10] Li YT, Hsieh JC, Hou GQ, *et al.* Simultaneous use of mifepristone and misoprostol for early pregnancy termination[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol.*, 2011,50(1):11.
- [11] von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, *et al.* Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomized factorial controlled equivalence trial[J]. *BJOG*, 2009, 116 (3):381.
- [12] Kollitz KM, Meyn LA, Lohr PA, *et al.* Mifepristone and misoprostol for early pregnancy failure: a cohort analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol.*,2011,204(5):386.e1.
- [13] Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology[J]. *BJOG*, 2009,116(Suppl 1):61.
- [14] Sharma D, Singhal SR, Poonam, *et al.* Comparison of mifepristone combination with misoprostol and misoprostol alone in the management of intrauterine death: condensation-misoprostol and mifepristone combination is more effective than misoprostol alone in the management of intrauterine death[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol.*, 2011, 50 (3):322.
- [15] 黄鑫,李莹莹,纪红,等.米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠的疗效观察[J].*中国药房*,2011,22(48):4 566.
- [16] Narang L, Kalu G. Laparoscopic salpingocentesis using methotrexate in combination with oral mifepristone for successful treatment of interstitial pregnancy: a case report[J]. *Fertil Steril.*, 2009,92(6):2 038.e5.
- [17] Morgan M, Atalla R. Mifepristone and misoprostol for the management of placenta accreta-a new alternative approach[J]. *BJOG*,2009,116(7):1 002.
- [18] Esteve JL, Acosta R, Pérez Y, *et al.* Treatment of uterine myoma with 5 or 10 mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomised clinical trial.[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2012,161(2):202.
- [19] Carbonell E, Lluís J, Rita A, *et al.* Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2008,112(5) : 1 029.
- [20] Carbonell Esteve JL, Riverón AM, Cano M, *et al.* Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery[J]. *Int J Womens Health*, 2012(4) : 75.
- [21] Kulishova TV, Tabashnikova NA, Akker LV, *et al.* The effectiveness of antiprogestins in treatment of uterine myoma in women of reproductive age[J]. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*,2010,91(6):773.
- [22] Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, *et al.* Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestone RU486 in patients with pelvic endometriosis[J]. *Fertility and Sterility*,1991,56(3):402.
- [23] 孙洪范,于祖茹,杨菁,等.米非司酮皮下埋植剂抑制大鼠异位子宫内膜的效果观察[J].*中国药房*,2008,19(4): 264.
- [24] Zhou F, Chen XY, Zhuang YL, *et al.* Low-dose mifepristone increases uterine natural killer cell cytotoxicity and perforin expression during the receptive phase[J]. *Fertility and Sterility*, 2011,96(3):649.
- [25] Brache V, Cochon L, Jesam C, *et al.* Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture[J]. *Hum Reprod.*, 2010, 25 (9):2 256.
- [26] Lakha F, Ho PC, Van der Spuy ZM, *et al.* A novel estrogen-free oral contraceptive pill for women: multicentre, double-blind, randomized controlled trial of mifepristone and progestogen-only pill (levonorgestrel) [J]. *Hum Reprod.*, 2007,22(9):2 428.
- [27] 马俊慧.不同剂量米非司酮治疗更年期功血疗效的研究 [J].*中国实用医药*,2012,7(2):22.
- [28] 郑蔓嘉,米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的剂量与疗效[J].*广东医学*,2011,32(14):1 874.
- [29] Ramondetta LM, Johnson AJ, Sun CC, *et al.* Phase 2 trial of mifepristone (RU-486) in advanced or recurrent endometrioid adenocarcinoma or low-grade endometrial stromal sarcoma[J]. *Cancer*, 2009,115(9):1 867.
- [30] Koivisto-Korander R, Leminen A, Heikinheimo O, *et al.* Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma[J]. *Obstet Gynecol.*, 2007,109(2):512.
- [31] Caraci F, Copani A, Nicoletti F, *et al.* Depression and Al-

阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的研究进展

胡君茹^{1*}, 姜 华¹, 刘效栓²(1.甘肃省中医药研究院, 兰州 730050; 2.甘肃省中医院, 兰州 730050)

中图分类号 R543.3¹; R743.32 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)08-0750-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.28

摘要 目的:为阿司匹林联合氯吡格雷的合理应用提供临床依据和参考。方法:查阅2000—2011年有关阿司匹林与氯吡格雷联合应用的国内、外研究文献,对阿司匹林和氯吡格雷抗血小板作用的机制以及阿司匹林联合氯吡格雷的各方面临床应用情况进行归纳、整理、综述。结果:阿司匹林不可逆地抑制血小板的环氧化酶活性,氯吡格雷选择性地阻断血小板膜表面的二磷酸腺苷受体,因其不同的抗血小板作用机制,二者联合用于急性冠状动脉综合征、辅助介入治疗和脑血管疾病等方面具有确切的预防和治疗作用。结论:阿司匹林联合氯吡格雷具有协同抗血小板作用,且二者长期应用可显著降低心脑血管事件的发生率和病死率。

关键词 阿司匹林;氯吡格雷;联合;抗血小板;临床研究

阿司匹林联合氯吡格雷是目前临床上治疗心脑血管疾病中抗血小板治疗的标准组合^[1]。大量临床试验证实,阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗对动脉血栓事件的预防作用显著优于单用阿司匹林,对心脑血管疾病的预防和治疗具有积极作用。本文拟就阿司匹林和氯吡格雷抗血小板作用的机制以及其联合治疗不同类型心脑血管疾病的临床应用情况综述如下。

1 阿司匹林和氯吡格雷抗血小板作用的机制

血小板活化是动脉粥样硬化疾病进展的重要病理基础。一系列理化因素都可以刺激血小板活化,包括血栓素、二磷酸腺苷(ADP)、凝血酶、胶原和血流剪切力。抗血小板药物通过抑制相应的酶或受体发挥药理作用。血小板上的环氧化酶(COX-1)可作用于花生四烯酸,使其生成血栓素A₂(TXA₂)以及前列腺素, TXA₂刺激血小板的聚集并诱发血栓形成。阿司匹林与COX-1氨基酸序列第530位丝氨酸残基结合使之乙酰化,不可逆地抑制血小板上的COX-1的活性,并阻止花生四烯酸转化成前列腺素H₂,进而阻止TXA₂的合成,进一步阻止了血栓的形成^[2-3]。氯吡格雷为噻吩吡啶类抗血小板药物,其在肝脏内经过细胞色素P₄₅₀生物转化为活性代谢产物,该活性代谢产物能选择性地、不可逆地阻断血小板膜表面的ADP受体,使与此受体相耦联的血小板糖蛋白IIb/IIIa受体的纤维蛋白原结合位点不能暴露,从而间接地抑制了纤维蛋白原与糖蛋白IIb/IIIa受体的结合,使血小板不能进一步相互聚集^[1,4]。

阿司匹林通过抑制血小板代谢过程中的COX-1起到抗血小板的作用,而氯吡格雷能选择性及特异性干扰ADP介导的

血小板的活化,且研究证实,阿司匹林不改变氯吡格雷对由ADP诱导的血小板聚集的抑制作用,但氯吡格雷增强了阿司匹林对胶原诱导的血小板聚集的抑制作用,二者联合使用具有协同作用^[5]。

2 阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗在心脑血管疾病中的临床研究

2.1 治疗急性冠状动脉综合征(ACS)

ACS是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,不稳定型心绞痛(UAP)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(STEMI)是ACS 3种不同的临床状态。ACS发病急、变化快,如果临床得不到及时、有效的治疗,则极易引发严重的心脏不良事件。目前,早期保守治疗仍然是其主要的治疗策略,而抗血小板治疗在ACS治疗中有着重要地位和作用。Yusuf S等^[6]的CURE(the Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events)研究是一项多中心随机双盲平行对照临床研究,包括了6 155例年龄>65岁的ACS患者,在服用阿司匹林(75~325 mg/d)的基础上接受氯吡格雷(负荷剂量300 mg,维持量75 mg/d)或安慰剂治疗,持续3~12个月。结果显示,阿司匹林与氯吡格雷联用组获益显著高于阿司匹林单用组,在UAP和NSTEMI的患者中联合应用阿司匹林和氯吡格雷可减少心脏病发作、脑卒中和心血管病死亡的风险达14%。

2.1.1 UAP UAP是一种临床常见的ACS,是稳定劳力型心绞痛和急性心肌梗死的中间状态,如不及时、有效地治疗,极易发展为心肌梗死或猝死。其主要发病机制是冠状动脉粥样

zheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626(1):64.

[32] Fiscella J, Bonfiglio T, Winters P, et al. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone[J]. *Human*

Pathology, 2011, 42(7):947.

[33] Spitz IM, Grunberg S, Chabbert BN, et al. Management of patients receiving long term treatment with mifepristone [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(6):1 719.

[34] Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium[J]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2009, 21(4):318.

(收稿日期:2012-08-20 修回日期:2012-12-29)

* 主管药师,本科。研究方向:医院药学。电话:0931-2687224。
E-mail:hujunru726@163.com