

中图分类号: R969.3; R979.2  
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.18.023

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)18-0108-05



# 米非司酮超药品说明书用药循证评价

郭华<sup>1</sup>, 付强<sup>1</sup>, 刘俊<sup>1</sup>, 刘兰兰<sup>1</sup>, 丁建强<sup>2Δ</sup>

(1. 郑州大学第三附属医院, 河南 郑州 450052; 2. 武警河南总队医院, 河南 郑州 450052)

**摘要:**目的 为米非司酮超药品说明书用药提供循证依据。方法 检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国知网、维普和万方数据库, 检索时限为各数据库自建库起至 2023 年 3 月。筛选米非司酮治疗异位妊娠、稽留流产及围绝经期功能失调性子宫出血的系统评价 / Meta 分析, 采用 AMSTAR 2 量表对纳入文献进行方法学质量评估, 并依据 GRADE 分级对结局指标进行证据质量等级评价。结果 共纳入 7 篇系统评价 / Meta 分析, 其中英文文献 1 篇, 中文文献 6 篇。方法学质量, 低质量 1 篇, 极低质量 6 篇; 结局指标证据质量, 中级 3 个, 低级 10 个, 极低级 7 个。7 篇文献中, 2 篇报道了有利于异位妊娠患者治疗成功率升高, 其中 1 篇还报道了有利于患者持续性异位妊娠发生率降低; 1 篇报道了有利于稽留流产患者完全流产率升高, 二次清宫率降低; 4 篇报道了有利于围绝经期功能失调性子宫出血患者围绝经期功能性子宫出血症状和体征改善, 其中 1 篇还报道了米非司酮高剂量(12.5 mg/d)的总有效率优于低剂量(6.5 mg/d)。结论 米非司酮治疗异位妊娠、稽留流产及围绝经期功能失调性子宫出血的循证依据尚不充分, 可能存在潜在的用药安全风险, 仍需补充更多的高质量研究进一步考察。

**关键词:** 米非司酮; 超药品说明书用药; AMSTAR 2 量表; GRADE 分级; 循证评价; 用药安全

## Evidence - Based Evaluation of Off - Label Drug Use of Mifepristone

GUO Hua<sup>1</sup>, FU Qiang<sup>1</sup>, LIU Jun<sup>1</sup>, LIU Lanlan<sup>1</sup>, DING Jianqiang<sup>2</sup>

(1. The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China 450052; 2. Henan Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Zhengzhou, Henan, China 450052)

**Abstract: Objective** To provide evidence - based basis for the off - label drug use of mifepristone. **Methods** Systematic reviews / Meta - analyses of mifepristone in the treatment of ectopic pregnancy, missed abortion and perimenopausal dysfunctional uterine bleeding in PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP and WanFang databases from the inception of each database to March 2023 were searched. The AMSTAR 2 scale was used to evaluate the methodological quality of the included studies, and the GRADE grading was used to evaluate the quality of evidence for outcome indicators. **Results** A total of seven systematic reviews / Meta - analyses were included, including one English study and six Chinese studies. One study was of low quality and six were of very - low quality in methodological quality. Three outcome indicators were of medium quality, ten were of low quality and seven were of very - low quality in evidence quality. Among the seven studies, two showed that mifepristone could increase the success rate of ectopic pregnancy treatment in patients, one of which also showed that this drug could decrease the incidence of persistent ectopic pregnancy; one study showed that mifepristone could increase the complete abortion rate of patients with missed abortion, and decrease the secondary uterine - evacuation rate; four studies showed that mifepristone could improve the symptoms and signs of patients with perimenopausal dysfunctional uterine bleeding, one of which also showed that the total effective rate of high - dose mifepristone (12.5 mg / d) was better than that of low dose (6.5 mg / d). **Conclusion** The evidence - based basis of mifepristone in the treatment of ectopic pregnancy, missed abortion and perimenopausal dysfunctional uterine bleeding is insufficient, and there may be potential medication safety risks. More high - quality researches are still needed for further investigation.

**Key words:** mifepristone; off - label drug use; AMSTAR 2 scale; GRADE grading; evidence - based evaluation; medication safety

米非司酮为孕激素受体拮抗药, 可与内源性孕酮竞争结合受体而拮抗孕酮, 具有终止妊娠、抗着床、诱导月经、促进宫颈成熟等作用, 对糖皮质激素受体也有一定结合力。国家药品监督管理局批准的适应证包括终止妊娠 16 周内的宫内妊娠、紧急避孕、子宫肌瘤的术前治疗。临床也用于治疗异位妊娠、稽留流产及围绝经期功能失调性子宫出血, 但属超药品说明书用药。临床

治疗指南与诊疗规范不断更新, 而药品说明书内容更新滞后, 往往无法满足临床实际需要<sup>[1]</sup>, 故超药品说明书用药在临床实践中普遍存在, 但也有用药安全风险。2021 年颁布的《中华人民共和国医师法》首次对超药品说明书用药作出明确规定, 在尚无有效或更好的治疗手段等特殊情况下, 医师取得患者明确知情同意后, 可采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品

第一作者: 郭华, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) guohuahua0421@163.com。

Δ通信作者: 丁建强, 男, 大学本科, 主任药师, 研究方向为药事管理与临床药学, (电子信箱) dingjianqiang2007@163.com。

表1 米非司酮片药品说明书调查情况

Tab. 1 Information of drug instructions of Mifepristone Tablets

规格	生产厂家(核准日期或修改日期)	适应证	数据来源
25 mg	武汉九珑人福药业有限责任公司(2021-03-11)	用于无保护性(未采用任何避孕措施)性生活后或避孕失败后(如避孕套破损或滑脱,体外排精失败,安全期计算失误等)72 h内预防意外妊娠的补救措施;与米索前列醇片序贯合并使用,可用于终止16周(112 d)内的宫内妊娠,包括用于终止7周(49 d)内的妊娠和8~16周(50~112 d)内的妊娠	合理用药信息支持系统V3
0.2 g	华润紫竹药业有限公司(2021-04-01)	与前列腺素药物序贯合并使用,可用于终止停经49 d内的妊娠	同上
10 mg	武汉九珑人福药业有限责任公司(2021-10-11)	用于成年育龄女性有中度症状的子宫肌瘤的术前治疗,疗程为3个月	同上
200 mg	GenBioPro, Inc. (2023-03-30)	与米索前列醇联合,用于终止70天内的宫内妊娠	Daily Med
300 mg	Concept Therapeutics Incorporated(2022-12-20)	用于控制成人内源性库欣综合征患者继发于高皮质醇血症的高血糖,同时伴有2型糖尿病或葡萄糖不耐受且手术失败(或不适合手术)	Daily Med

用法实施治疗。而是否具有循证证据是超药品说明书用药是否合法的关键。本研究中旨在通过方法学质量评价工具AMSTAR 2量表和GRADE分级,对米非司酮的超药品说明书用药进行循证评价,以期为临床合理用药提供循证依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 药品说明书调查情况

米非司酮片药品说明书调查情况见表1。

### 1.2 文献分析

#### 1.2.1 文献检索

检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国知网、维普和万方数据库,中文检索词为“米非司酮”“异位妊娠”“稽留流产”“围绝经期功能失调性子宫出血”,英文检索词为“mifepristone”“ectopic pregnancy”“missed abortion”“perimenopausal dysfunctional uterine bleeding”。检索时限为各数据库自建库起至2023年3月。

#### 1.2.2 文献纳入与排除标准

纳入标准<sup>[2]</sup>:研究类型为系统评价/Meta分析;研究对象为异位妊娠、稽留流产或围绝经期功能失调性子宫出血患者;干预措施为单用或联用米非司酮治疗,对照措施为安慰剂或不含米非司酮的治疗;结局指标包括有效率、生化指标、复发率等。

排除标准:重复发表;无法获取全文;非中英文。

#### 1.2.3 文献筛选与资料提取

由2名研究人员独立筛选文献,并交叉核对,如遇分歧,通过讨论解决。采用预先制订的资料提取表格提取资料。

#### 1.2.4 文献质量评价

文献的方法学质量评价和证据质量等级评价均由2名研究人员独立完成,并交叉核对,如遇分歧,通过讨论解决或由第3名研究人员仲裁。

方法学质量:采用AMSTAR 2量表评估<sup>[3]</sup>。量表共包括16个条目,其中条目2,4,7,9,11,13,15为关键条

目;各条目评价结果分为是(Y)、部分是(PY)、否(N,即不符合);≤1个非关键条目不符合为高质量,>1个非关键条目不符合为中等质量,1个及>1个关键条目不符合分别为低质量、极低质量。

证据质量等级:采用GRADE系统评估,包括偏倚风险、不精确性、不一致性、发表偏倚、间接性5个影响因素<sup>[4]</sup>,均分为高、中、低和极低4个等级<sup>[5]</sup>。

#### 1.2.5 统计学处理

对系统评价/Meta分析进行描述性分析。二分类变量采用相对危险度(RR)或比值比(OR)及其95%置信区间(95%CI)分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初筛得系统评价/Meta分析文献67篇,其中PubMed 10篇、Embase 22篇、The Cochrane Library 1篇、中国知网7篇、维普12篇、万方15篇。剔除重复文献37篇;阅读题目、摘要,必要时进一步阅读全文,剔除23篇;最终纳入7篇<sup>[6-12]</sup>,其中2篇是关于异位妊娠<sup>[6-7]</sup>,1篇是关于稽留流产<sup>[8]</sup>,4篇是关于围绝经期功能失调性子宫出血<sup>[9-12]</sup>。

### 2.2 纳入文献的基本特征

1篇<sup>[6]</sup>为英文文献,其余6篇均为中文文献;文献发表时间为2006年至2017年,原始研究数量2~40篇,样本量262~3 850例,详见表2(其中RCT为随机对照试验;米为米非司酮,甲为甲氨蝶呤,索为米索前列醇;诊刮为诊断性刮宫)。

### 2.3 方法学评价结果

文献<sup>[6]</sup>评价实施前计划书已注册,检索策略全面,纳入及排除文献信息详细,考虑存在偏倚和异质性,但未找到发表偏倚的内容;另外6篇文献均未提前注册,检索策略不够全面。1篇<sup>[10]</sup>提供了排除文献清单并说明原因;2篇<sup>[7-8]</sup>采用合适的统计学方法合并研究结果;1篇<sup>[9]</sup>未考虑纳入研究的偏倚风险;2篇<sup>[7,12]</sup>对发

表2 纳入文献的基本特征

Tab. 2 Basic characteristics of included studies

第一作者	发表年份	原始研究		样本量(例)		干预措施		偏倚风险评估工具	主要结论
		类型	数量(项)	试验组	对照组	试验组	对照组		
HAJENIUS <sup>[6]</sup>	2007	RCT	2	138	124	米+甲	甲	Cochrane工具	单剂量甲治疗输卵管异位妊娠的成功率显著低于联用米
宋华东 <sup>[7]</sup>	2006	RCT	23	890	816	米+甲	甲		米、甲联合治疗异位妊娠有效
汤娟娟 <sup>[8]</sup>	2010	RCT	9	386	385	米+索	雌激素	Jadad量表	试验组完全流产率显著高于对照组,而二次清宫率显著低于对照组
高玉兰 <sup>[9]</sup>	2015	RCT	21	3 623		米	其他性激素	Cochrane工具	试验组阴道出血症状改善的总有效率优于对照组
顾静 <sup>[10]</sup>	2012	RCT	40	3 850		诊刮+米	诊刮+雌激素	Cochrane工具	诊刮联合米提高总有效率,降低复发率效果优于诊刮联合雌激素
王娜 <sup>[11]</sup>	2015	RCT	6	492		米	雌激素		米的总有效率显著高于雌激素或孕激素,复发率更低
廖彬池 <sup>[12]</sup>	2017	RCT	14	629	632	高剂量(12.5 mg/d)米	低剂量(6.5 mg/d)米	Cochrane工具	米的疗效优于孕酮类药物,与雌激素类药物相当;且12.5 mg/d米治疗效果优于6.5 mg/d
		RCT	35	1 927	1 894	米	雌激素		

表3 纳入文献的AMSTAR 2量表方法学评价结果

Tab. 3 Results of methodological quality evaluation of included studies by AMSTAR 2 scale

第一作者	条目号																方法学质量
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
HAJENIUS <sup>[6]</sup>	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	低
宋华东 <sup>[7]</sup>	Y	N	N	PY	N	N	N	N	PY	N	Y	N	Y	Y	Y	N	极低
汤娟娟 <sup>[8]</sup>	Y	N	N	PY	N	N	N	PY	PY	N	Y	N	Y	Y	N	N	极低
高玉兰 <sup>[9]</sup>	Y	N	N	PY	Y	N	N	N	PY	N	N	N	N	N	N	N	极低
顾静 <sup>[10]</sup>	Y	N	N	PY	N	N	Y	Y	Y	N	N	N	Y	N	N	N	极低
王娜 <sup>[11]</sup>	Y	N	N	PY	N	N	N	PY	N	N	N	N	Y	N	N	N	极低
廖彬池 <sup>[12]</sup>	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	PY	N	N	Y	Y	N	Y	N	极低

表偏倚进行了充分调查。纳入文献方法学评价结果见表3。

### 2.4 证据质量等级评估

证据质量等级评估结果见表4[其中FSH为卵泡刺激素,LH为黄体生成素,E<sub>2</sub>为雌二醇,P为孕酮;0,-1分别表示降0,1级;<sup>a</sup>表示纳入研究在随机、盲法、分配隐藏、结果数据的完整性或选择性报告方面有局限性;<sup>b</sup>表示合并结果的P值较大;<sup>c</sup>表示95%CI范围较宽,跨越无效线,或纳入研究的样本量相对较小;<sup>d</sup>表示漏斗图不对称、纳入研究<9篇或均为阳性结果(指米非司酮效果好)]。

## 3 讨论

### 3.1 治疗异位妊娠

文献[6-7]的结论显示,米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠成功率明显高于单用后者,尽管在异位妊娠的指南中并未推荐该用药方案。米非司酮作为孕酮受体阻断药,可阻断孕激素的生理作用,损伤蜕膜和绒毛组织,降低β-人绒毛膜促性腺激素(HCG)表达水平,阻断孕囊血供,达到终止妊娠的目的,因此该药普遍用于异位妊娠<sup>[13]</sup>。宋华东等<sup>[7]</sup>的研究中,米非司酮疗

效的证据质量等级为中级,即“对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性”,推荐等级为“弱推荐”<sup>[4]</sup>,该证据可供临床使用者参考。

### 3.2 治疗稽留流产

米非司酮可增加子宫肌层和子宫颈对前列腺素的敏感性,配伍米索前列醇用于早期妊娠药物流产有较高的成功率<sup>[14]</sup>。稽留流产患者的胚胎已停止发育,至于米非司酮可否升高流产成功率结论不一。一项最新的多中心RCT<sup>[15]</sup>结果显示,与单用米索前列醇比较,其联用米非司酮稽留流产成功率更高,米非司酮和米索前列醇干预被证明成本效益更佳。本研究中纳入相关文献的方法学和证据质量等级均较低,影响米非司酮治疗稽留流产的推荐强度,仍需更高质量的系统评价作为证据支撑。

### 3.3 治疗围绝经期功能失调性子宫出血

女性围绝经期卵巢功能出现衰退,排卵系统异常,体内孕激素水平下降,子宫内膜长期受雌激素作用,出现不规则出血症状,且诊断性刮宫后子宫内膜会增生。米非司酮可延长卵巢排卵时间,推动溶解黄体,降低机体中孕激素及雌激素水平<sup>[16]</sup>,治疗围绝经期功能失调性子宫出血有效,且可减少复发。目前米非司酮在该病中的应用仅限于临床研究,尚无指南推荐。本研究中,诊断性刮宫联合米非司酮可减少复发<sup>[10]</sup>,高剂量(12.5 mg/d)米非司酮的有效率显著高于低剂量(≤6.5 mg/d)<sup>[12]</sup>,结局指标证据质量等级为中级,推荐等级为“弱推荐”。

综上所述,纳入米非司酮治疗异位妊娠、稽留流产及围绝经期功能失调性子宫出血文献的方法学质量和证据质量均较低,影响结论的可信度。目前,循证医学证据尚不充分,可能存在潜在的用药安全风险,仍需更多的高质量研究。临床应针对患者自身情况具体分析,首选指南推荐药物;若需超药品说明书用药,则应提前

表4 纳入文献的证据质量评估结果

Tab. 4 Results of evidence quality assessment of included studies

适应证	第一作者	结局指标	研究数量 (项)	研究类型	降级因素					效应量[OR/RR/ SMD(95%CI)]	证据 质量
					偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚		
异位妊娠	HAJENIUS <sup>[6]</sup>	治疗成功率	2	RCT	0	0	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>d</sup>	0.59(0.35, 1.00)	低
		持续性异位妊娠发生率	2	RCT	0	0	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>d</sup>	1.40(0.69, 2.70)	低
		输卵管保留率	2	RCT	0	0	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>d</sup>	0.73(0.37, 1.40)	低
稽留流产	宋华东 <sup>[7]</sup>	总有效率	23	RCT	-1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	2.84(2.18, 3.69)	中
	汤娟娟 <sup>[8]</sup>	完全性流产率	9	RCT	-1 <sup>a</sup>	0	0	0	-1 <sup>d</sup>	28.20(14.72, 54.01)	低
围绝经期功能 失调性子宫 出血	高玉兰 <sup>[9]</sup>	二次清宫率	9	RCT	-1 <sup>a</sup>	0	0	0	-1 <sup>d</sup>	0.07(0.03, 0.17)	低
		总有效率	17	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	1.09(1.03, 1.12)	低
		血红蛋白水平	15	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	1.01(-1.11, 0.17)	低
	顾静 <sup>[10]</sup>	FSH水平	19	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	0	0.37(-0.12, 0.44)	极低
		LH水平	19	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	0	-0.51(-1.32, 0.41)	极低
		E <sub>2</sub> 水平	19	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	0	0.83(-0.29, 1.91)	极低
		P水平	19	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	0	0.35(-0.17, 0.54)	极低
		总有效率	35	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	1.11(1.06, 1.16)	低
		复发率	30	RCT	-1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0.44(0.36, 0.52)	中
	王娜 <sup>[11]</sup>	FSH水平	12	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	0.26(-0.01, 0.54)	低
		LH水平	11	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	0	-0.61(-1.42, 0.21)	极低
		E <sub>2</sub> 水平	11	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	0	1.03(-0.24, 2.31)	极低
		P水平	11	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	0	0.33(-0.18, 0.84)	极低
		子宫内膜的变化情况	7	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>d</sup>	0.26(-0.65, 1.17)	极低
		血红蛋白水平	3	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>d</sup>	0.85(-0.28, 1.98)	极低
廖彬池 <sup>[12]</sup>	总有效率	6	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>d</sup>	1.02(1.03, 1.53)	极低	
	复发率	4	RCT	-1 <sup>a</sup>	0	0	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>d</sup>	0.46(0.37, 0.55)	极低	
	不同剂量米非司酮有效率	14	RCT	-1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	2.13(1.53, 2.97)	中	
米非司酮/孕酮类有效率	23	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	0	6.05(3.92, 9.34)	低	
	米非司酮/雌激素类有效率	12	RCT	-1 <sup>a</sup>	-1 <sup>b</sup>	0	-1 <sup>e</sup>	0	1.52(0.45, 5.16)	极低	

综合评估用药风险,尽量合法合规。

### 参考文献

[1] 张延华,朱永红,刘美仑. 2019年某部医院超说明书用药现状及管理策略分析[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(5): 1061-1064.

[2] 李雪迎. Meta分析研究设计中的PICOS原则[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(11): 611.

[3] SHEA BJ, REEVES BC, WELLS GA, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMC, 2017, 358: j4008.

[4] 邓通,汪洋,黄笛,等. 临床实践指南制订方法: GRADE方法理论篇[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12): 1441-1445.

[5] GUYATT G, OXMAN AD, AKL EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394.

[6] HAJENIUS PJ, MOL F, MOL BWJ, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1):

CD000324.

[7] 宋华东,陈士岭,何锦霞,等. 氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠的Meta分析[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(12): 1815-1817.

[8] 汤娟娟. 米非司酮配伍米索前列醇用于稽留流产临床疗效的荟萃分析[J]. 海南医学, 2010, 21(1): 54-56.

[9] 高玉兰. 米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效与安全性的系统评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(64): 122-123.

[10] 顾静,杨克虎,张莉,等. 米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效与安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(4): 451-459.

[11] 王娜. 米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效与安全性的系统评价[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2015, 2(9): 111.

[12] 廖彬池,茅群霞. 米非司酮治疗中国女性围绝经期异常子宫出血有效性的Meta分析[J]. 中国药房, 2017, 28(36): 5101-5105.

[13] 周兰. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠的疗效[J].