

手术前后小剂量应用米非司酮对子宫肌瘤手术的效果影响

张秉杰, 杨魁红(山东省章丘市妇幼保健院妇产科 250200)

【摘要】 目的 探究手术前后小剂量应用米非司酮对子宫肌瘤手术的效果影响。**方法** 选取 2011 年 1 月至 2013 年 1 月来本院就诊的行手术治疗子宫肌瘤患者 180 例, 依据分层随机分组法将患者分为治疗组、对照组和空白组, 每组 60 例。对照组在术前 100 d 开始小剂量服用米非司酮直至手术时和术后停止; 治疗组在对照组的基础上术后小剂量服用米非司酮 6 个月; 空白组患者仅给予安慰剂处理, 处理结束后给予常规手术治疗。**结果** 患者初诊时子宫肌瘤大小、孕酮及雌激素水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 用药后, 治疗组及对照组患者术前的子宫肌瘤及孕酮明显小于空白组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组及对照组患者的术中出血量、阴道流血时间、手术时间、术后出现发热例数、术后疼痛时间及住院时间明显低于空白组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组及对照组肿瘤组织中孕激素受体水平(PR)、表皮生长因子受体(EGFR)水平均低于空白组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术后治疗组患者月经恢复时间明显高于对照组及空白组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术后 6 个月治疗组患者孕酮水平明显低于对照组及空白组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术后 6 个月及 12 个月后治疗组患者的子宫肌瘤复发例数明显低于对照组及空白组($P < 0.05$)。**结论** 术前小剂量应用米非司酮可显著抑制肿瘤的发展、缩小子宫肌瘤大小、降低术中出血、促进术后恢复, 术后使用小剂量的米非司酮可明显降低患者术后复发率。

【关键词】 米非司酮; 子宫肌瘤; 术中出血; 复发

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.16.014 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)16-2226-03

The effects of taking small doses of mifepristone before and after surgery for patients with uterine fibroids ZHANG Bing-jie, YANG Kui-hong (the Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Hospital in Zhangqiu City, Shandong Province, 250200, China)

【Abstract】 Objective To explore The effects of the results of surgery for patients with uterine fibroids taking small doses of Mifepristone before and after surgery. **Methods** 180 cases of uterine fibroids patients were selected which come to our hospital from January 2011 to January 2013 for treatment. The patients were divided into treatment group, control group and blank group according to the stratified randomization method. There were 60 cases of patients in each group. The control group accepted the small doses of mifepristone for 100 days until surgery and the treatment group accepted small doses of mifepristone for 6 months after surgery. The blank group accepted placebo from 100 days before until 6 months after surgery. Then all of the patients accepted operation for treatment. **Results** There was no statistically significant difference of the size of uterine fibroids, progesterone and estrogen level of the both groups at the first time for treatment ($P > 0.05$). The size of uterine fibroids and progesterone of treatment group and control group were significantly less than the blank group in the preoperative ($P < 0.05$). The blood loss during the operation, the numbers of days vaginal bleeding, operative time, the number of cases of postoperative fever, the days of the postoperative pain and the days of hospitalization of the treatment group and control group were all significantly lower than the blank group ($P < 0.05$). The levels of tumor tissue levels of progesterone receptor (PR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) of the treatment group and control group were still lower than the blank group ($P < 0.05$). The menstruation returned days after the surgery of the treatment group were significantly higher than the control group and the blank group ($P < 0.05$);. The progesterone levels of the treatment group was significantly lower than the control group and blank group six months after of treatment ($P < 0.05$); The recurrence of the treatment group was significantly lower than the control group and blank group 6 months and 12 months after operation ($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative low-dose mifepristone significantly inhibited tumor development, the size of uterine fibroids, reduce blood loss, and promote postoperative recovery, postoperative use of small doses of mifepristone can significantly reduce the recurrence rate in patients.

【Key words】 mifepristone; uterine fibroids; intraoperative bleeding; recurrence

子宫肌瘤可发生于女性的各个阶段, 临床上常见于 30~50 岁妇女^[1]。由于该病初期无较为明显的症状, 肌瘤体积小小时一般不易引起患者自身的察觉, 但体积过大时可引起患者月经异常以及压迫症状, 临床多数患者就诊时已经是症状明显时^[2]。常规治疗方法为手术治疗, 但需要行手术治疗患者的瘤

体体积一般较大, 况且子宫肌瘤还有一定概率发生术后复发, 而整个子宫摘除的治疗方式对患者术后生活质量的影响又是一个突出的问题。为了探究更好的治疗子宫肌瘤及预防其复发的方法, 本院在不耽误患者病情并且患者知情同意的前提下, 在子宫肌瘤切除术前及术后小剂量应用米非司酮, 现将结

果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对来本院治疗的 180 例子宫肌瘤患者进行前瞻性研究。纳入标准:患者均经临床检验检查确诊为子宫肌瘤;患者均需进行手术治疗;患者一般情况尚可,可耐受研究所需治疗;患者心肺肝肾等重要脏器代偿功能良好;患者未并发肝硬化及其他影响凝血功能的基础疾病;患者生活习惯良好,无长期大量吸烟饮酒史;患者居住地交通便利,联系方式方便且确切,能保证术后的定期追踪随访及来院复查;患者及其家属对本次研究知情且自愿参与。排除标准:患者一般情况较差,不能耐受手术治疗;患者瘤体数目较多或瘤体较大不适合进行保留子宫的子宫肌瘤切除术^[3];患者病情紧急,不能按照研究要求进行前期药物预处理;患者有糖尿病或高血压等可能对手术愈合造成影响的疾病;患者并发甲状腺功能亢进等内分泌疾病;患者并发结缔组织疾病如系统性红斑狼疮等;患者处于妊娠期或哺乳期;患者对本次研究所需应用的药物米非司酮过敏;治疗过程中患者病情加重需要进行紧急处理不适合继续参见本次研究。参与本次研究的 180 例患者中,失访率为 0。依据分层随机分组法将患者分为治疗组、对照组和空白组,每组 60 例。治疗组平均年龄(43.6±14.9)岁,平均体质量(63.7±12.6)kg,手术距下次月经平均时间(18.7±6.1)d。对照组平均年龄(48.3±16.4)岁,平均体质量(65.8±13.5)kg,手术距下次月经平均时间(16.0±5.8)d。空白组平均年龄(41.5±12.4)岁,平均体质量(61.1±12.8)kg,手术距下次月经平均时间(17.6±5.8)d,比较 3 组患者的一般资料如年龄、体质量及手术距下次月经时间差异均无统计学意义($P>0.05$)。三组患者均为自愿签署知情同意书者。

1.2 治疗方法 术前预处理:子宫肌瘤手术治疗为一个择期手术,治疗组及对照组患者就诊时给予口服米非司酮 10 mg/d 的术前预处理治疗,空白组给予相同外形及用量的安慰剂,在药物预处理 100 d 后进行手术治疗。手术治疗:按照手术常规进行子宫肌瘤切除术的各种操作^[4]。术后治疗:对治疗组患者

进行为期 6 个月的口服米非司酮 10 mg/d 治疗。

1.3 检测项目及方法 分别于初就诊及术前在 B 超下检测患者子宫肌瘤大小;分别于初就诊时、术前、术后 6 个月及术后 12 个月抽取患者静脉血 3 mL 检测血清孕酮(P)及雌激素(E2)水平。记录 3 组患者术中出血量、手术时间、术后出现发热例数、术后疼痛时间、术后阴道流血时间及住院时间。检测患者肿瘤组织中孕激素受体(PR)水平及表皮生长因子受体(EGFR)水平;对肿瘤组织进行固定、切片及组化染色,对高倍镜下(×400)染色面积占总面积在 25%以下者计 1 分,染色面积占总面积 25%~50%之间者计为 2 分,染色面积占总面积 50%~75%之间者计 3 分,染色面积占总面积 75%~100%者计 4 分,分数越高说明患者肿瘤组织中该受体水平越高^[5]。以术后第 1 天算起,记录患者术后到首次月经来临的天数。要求患者定期来院行 B 超检查,以任何一处出现大于 1 cm 的瘤体记为复发,观察术后 6 个月及 12 个月患者子宫肌瘤复发情况。

1.4 统计学方法 将患者的研究数据录入到 SPSS12.0 统计学软件中进行分析,计量资料多组间比较采用分析,两两组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 3 组患者子宫肌瘤大小、血清孕酮、雌激素对比 初诊时 3 组患者的子宫肌瘤瘤体大小、血清孕酮及雌激素比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组及对照组患者术前的瘤体明显小于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$);术前治疗组及对照组的血清孕酮水平明显低于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$),术后 6 个月治疗组患者的血清孕酮水平明显低于对照组及空白组,三组患者雌激素比较差异无统计学意义,见表 1。

2.2 3 组患者术中及术后情况比较 治疗组及对照组的术中出血量、手术时间、术后阴道流血时间、术后疼痛天数及总住院时间均较空白组少,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者术后月经恢复时间较对照组及空白组明显延长,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 3 组患者各阶段子宫肌瘤大小、血清孕酮水平及雌激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	子宫肌瘤大小(mm)		血清孕酮(ng/L)				血清雌激素(pg/L)			
		初诊	术前	初诊	术前	术后 6 个月	术后 12 个月	初诊	术前	术后 6 个月	术后 12 个月
治疗组	60	57.31±14.86	47.53±15.64	0.80±0.13	0.75±0.18	0.72±0.15	0.78±0.16	102.53±21.84	98.75±18.67	97.53±17.34	99.53±14.73
对照组	60	61.35±16.85	49.36±13.92	0.81±0.15	0.73±0.16	0.79±0.18 ^a	0.80±0.19	105.32±19.72	103.64±19.63	102.36±16.74	97.27±13.61
空白组	60	58.15±15.23	62.43±17.97 ^{ab}	0.85±0.11 ^{ab}	0.85±0.15 ^{ab}	0.83±0.17 ^a	0.79±0.17	103.16±20.17	105.37±18.19	104.06±14.62	97.11±14.56

注:与治疗组比较,^a $P>0.05$,与对照组比较,^b $P>0.05$ 。

表 2 3 组患者术中及术后情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术中出血量(mL)	手术时间(min)	术后阴道流血(d)	术后疼痛(d)	术后月经恢复(d)	总住院时间(d)
治疗组	60	53.63±17.97	85.16±23.58	9.80±2.53	7.16±2.14	82.59±11.05	6.34±2.26
对照组	60	52.16±16.29	85.37±21.08	9.78±2.38	7.12±2.08	26.52±8.34 ^a	6.29±2.18
空白组	60	63.71±21.53 ^{ab}	93.64±29.52 ^{ab}	11.38±3.12 ^{ab}	8.37±2.89 ^{ab}	25.62±7.91 ^a	7.02±1.98 ^{ab}

注:与治疗组比较,^a $P<0.05$,与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 3 组患者肿瘤组织中 PR、EGFR 检查结果对比($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	PR	EGFR
治疗组	60	2.82±0.79	2.95±1.47
对照组	60	2.79±0.81	2.93±1.52
空白组	60	3.16±0.94 ^{ab}	3.73±1.75 ^{ab}

注:与治疗组比较,^a $P<0.05$,与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 3 组患者肿瘤组织中孕激素受体水平(PR)、表皮生长因子受体(EGFR)检查结果对比 治疗组及对照组患者肿瘤体中 PR 及 EGFR 水平均明显低于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 3 组患者出现术后发热及复发情况比较 治疗组及对照组患者术后发热例数均低于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者术后复发例数明显低于对照组及空白组,差

异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 三组患者出现术后发热及术后复发例数比较[n(%)]

组别	n	术后发热	术后复发	
			术后6个月	术后12个月
治疗组	60	6(10.00)	0(0.00)	1(1.67)
对照组	60	5(8.33)	4(6.67) ^a	7(11.67) ^a
空白组	60	19(21.11) ^{ab}	5(8.33) ^a	8(13.33) ^a

注:与治疗组比较,^a $P < 0.05$,与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

由于子宫肌瘤的恶变概率很低,临床一般对较小的肌瘤不予以特殊处理^[6]。但在出现压迫症状、急性蒂扭转或即将进入妊娠期的患者病情往往会比较紧急或在今后的一段时间呈进行性加重,如不及及时处理,可能会对患者的身体健康以及胎儿的发育造成影响,甚至会危及患者的生命安全。因此对特殊人群积极的处理也显得极其重要。现阶段尚无疗效确切且不良反应较小的药物问世,临床治疗一般仍旧依赖手术治疗^[7]。由于病因尚未明确,手术治疗作为一种有创操作虽然可在一定阶段有效缓解患者的临床症状,但一段时间之后往往会有新的瘤体出现并慢慢长大,造成疾病迁延反复难以根治。

现阶段临床应用的促性腺激素释放激素类似物(GnRH-a)可有效抑制卵泡刺激素及促黄体生成素的分泌,抑制卵巢的正常生理功能,造成类似去除卵巢的效果,从而降低子宫的血供及代谢,缩小瘤体的大小^[8]。但是促性腺激素释放激素类似物的价格较为昂贵且不良反应较大,不适合临床常规应用。有研究表明,子宫肌的正常生长发育离不开雌激素及孕激素的共同作用,子宫肌瘤的发生发展与该激素有密切联系。据报道,子宫肌瘤的瘤体部分激素受体水平出现异常,常见为雌激素及孕激素受体水平的偏高,在局部形成较强的激素作用,从而刺激子宫肌瘤瘤体不断增大^[9]。应用米非司酮进行术前预处理,可通过非竞争性抑制孕激素的分泌,降低孕激素水平,并可降低肿瘤组织中孕激素及表皮生长因子受体的含量,从两个方面降低子宫肌瘤瘤体收到孕激素及表皮生长因子的刺激,减弱瘤体继续分裂增大的基础促进因素^[10]。米非司酮还可以明显降低宫体部的血流量,促使瘤体萎缩变小^[11]。在后续的手术切除过程中可明显减小手术切口,降低对子宫的损伤,对保留患者正常子宫功能及生育能力意义重大。子宫是人体血液供应极其丰富的器官,如不进行预处理,手术中必然会出现较大的出血量,甚至会影响到患者术后恢复^[12];米非司酮预处理后子宫明显缩小,血供降低,从而明显降低术中出血量及手术时间^[13]。

术后患者的子宫内膜处于创伤后修复阶段,此时需要相对稳定的局部微环境以利于切口部位肉芽组织的产生和增殖^[14]。过早的恢复生理周期,可出现子宫内膜周期性剥脱修复并不利于损伤部位的愈合。米非司酮通过调控雌、孕激素的作用,可在一定程度上延后月经周期的恢复,为术后恢复创造更加有合适的愈合时机。术后继续低剂量应用米非司酮可协助患者平稳度过子宫损伤修复的过程,抑制雌激素、孕激素及表皮生长因子的作用,减少子宫肌瘤的复发。

本次研究表明,小剂量较长时间服用米非司酮可将药物不良反应控制在相对不明显水平,却可以通过长期的作用逐步降

低机体对子宫体的血液供应,并可通过调节雌孕激素的效果发挥而使子宫肌瘤瘤体萎缩,降低后续手术的出血量及创伤程度。相对于不加用小剂量米非司酮的患者,术前进行为期100 d的米非司酮预处理可明显降低子宫血供,缩小子宫肌瘤瘤体,为手术在相对微创下进行创造了条件;从而明显降低患者的手术时间及术中出血,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后继续应用米非司酮可推迟正常生理周期的到来,为患者的术后愈合创造条件,并可通过抑制雌孕激素效果的发挥而在患者创伤愈合期间阻止残留微小子宫肌瘤瘤体的继续增大,帮助患者度过因瘤体切除而造成的创伤期及激素波动期。术后常规组未进行小剂量米非司酮口服治疗,术后患者子宫肌内的肉眼不可见的微小肌瘤会在激素及损伤因素刺激下加速分裂。服用米非司酮的患者出现术后复发的概率明显低于未服用米非司酮患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);停药6个月后患者的激素水平恢复正常,说明小剂量米非司酮并未对患者性激素造成永久性影响。

虽然米非司酮在手术前后应用可明显改善患者手术术中状况及术后复发率,但该药物毕竟是一种干预机体正常激素作用的机制,对保守治疗患者则不适合长期应用。理想的子宫肌瘤治疗方法应该是寻找子宫肌瘤发病的特异性差异,探究子宫肌组织发生异型性分裂的原因和机制,针对病因特异性的治疗,降低对机体激素水平、生理周期及生育能力的影响。

综上所述,术前小剂量应用米非司酮进行预处理可明显改善患者手术中的出血、手术时间及术后恢复,术后应用可在一定程度上预防子宫肌瘤的复发,建议临床积极加以推广。

参考文献

- [1] 张淳. 米非司酮治疗子宫肌瘤78例临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(17): 135.
- [2] 周伟, 辛华, 杨绿舜, 等. 米非司酮对子宫肌瘤患者血清hs-CRP的影响[J]. 中国医药导报, 2010, 7(16): 89-90.
- [3] 倪艺. 腹腔镜辅助阴式子宫肌瘤剔除联合药物防治其术后出血[J]. 医学临床研究, 2011, 28(6): 1201-1202.
- [4] 李刚, 李佳黛, 范玉兰, 等. 两种减少腹腔镜子宫肌瘤切除术中出血方法的临床效果对比分析[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(7): 978-979.
- [5] 程雪梅. 米非司酮对子宫肌瘤雌、孕激素水平及受体表达的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2012, 37(4): 419-420.
- [6] 罗凤莲, 潘勇, 汤金全, 等. 巨大子宫肌瘤子宫动脉栓塞术后成功分娩健康女婴1例报道[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(6): 763-764.
- [7] 黄起. 小剂量米非司酮治疗子宫肌瘤90例临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(12): 931-932.
- [8] 耿中花. 小剂量米非司酮治疗子宫肌瘤疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 51(18): 89-89.
- [9] 陈莹. 米非司酮治疗子宫肌瘤疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(4): 386-387.
- [10] Esteve JL-C, 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. (下转第2230页)

2 结 果

2.1 在 2 117 例孕妇中, 筛查出高风险 145 例(阳性率 6.8%)。其中唐氏综合征高风险孕妇 128 例(6.0%), 18-三体高风险孕妇 4 例(0.2%), ONTD 高风险孕妇 12 例(0.6%)。145 例产前筛查高风险孕妇中, 有 124 例孕妇接受了产前诊断, 共发现 1 例唐氏综合征胎儿, 1 例 18-三体胎儿, 以及 3 例其他染色体异常胎儿。

2.2 69 例年龄高风险孕妇中发现 5 例染色体异常, 其中诊断出 45, X(Turner 综合征) 1 例, 47, XXY 1 例, 47, XXX 1 例, 其他染色体异常 2 例。

2.3 51 例直接适应羊水穿刺孕妇中发现 3 例染色体异常, 1 例 46, XX, del(5)(p15)(猫叫综合征)、2 例其他染色体异常。

2.4 1 例 ONTD 高风险孕妇经过 B 超诊断, 考虑胎儿为 ONTD, 引产后得到证实。1 例低风险孕妇分娩后经外周血染色体检查确定为唐氏综合征患儿。高龄孕妇中有 1 例拒绝产前诊断, 分娩后发现为唐氏综合征患儿。

3 讨 论

唐氏综合征是染色体病中最常见的一种, 主要表现为智力障碍, 在我国活婴中发生率约 1/(600~800), 母亲年龄愈大, 本病的发病率愈高。唐氏综合征给家庭和社会带来很大负担, 迄今尚无有效的治疗方法^[1]。国外有研究表明, 唐氏综合征的发生率与是否重视产前筛查, 以及产前诊断后是否及时做出处理(选择终止妊娠)密切相关^[2]。因此通过产前筛查诊断预防唐氏综合征患儿的出生是最有效的方法。18-三体是仅次于唐氏综合征第二种常见染色体疾病。目前确诊唐氏综合征及其他一些染色体疾病, 主要是通过羊水或脐血染色体核型分析。

产前筛查得到的高风险病例, 必须再通过产前诊断才能做出最后诊断^[3]。本地区的筛查阳性风险率与染色体检查阳性率之间的符合率较相符。本地区的筛查阳性风险率相对国内外的同类文献报道略高^[4]。可能由于本院开展产前筛查诊断工作年限不长, 实验室还未建立自己的中位数值, 在以后的工作中还需进一步完善, 根据本地区实际情况选择适当的筛查策略, 在提高唐氏综合筛查检出率的同时也可使假阳性率得到降低。

高龄孕妇中产前诊断发现 45, X 异常核型 1 例, 核型的发生主要由于早期合子 X 染色体丢失所致; 47, XXY、47, XXX 异常核型各 1 例, 其发病机制主要是由于 35 岁以上的孕妇染色体不分离所致。随着孕妇的年龄加大, 不分离率也明显增加。本组病例也表明染色体不分离与母亲的年龄密切相关^[5]。现今社会高龄孕妇所占比例有增高趋势, 所以年龄因素是评估风险率的重要指标之一。

产前筛查并不能完全避免遗传缺陷儿的出生, 多种因素可导致筛查结果呈假阴性^[6]。本次调查中有 1 例孕妇产前筛查为低风险(风险值 1:1 080), 最后却分娩出唐氏综合征患儿。本例孕妇唐氏筛查虽为低风险, 但该孕妇曾孕育过畸形儿, 在建立孕妇档案时其隐瞒了不良孕育史, 故只接受了产前筛查, 未直接接受产前诊断。所以孕妇在建立孕妇档案时, 医生应仔细询问并记录孕产史, 把握好羊水穿刺的适应证, 只有全面可靠的临床资料才能确保风险评估的准确性^[7]。除临床医生及孕妇提供可靠信息非常必要, B 超提供的双顶径对孕周的估算, 及血清学指标检测的准确程度都会影响筛查效果, 因此, 整个筛查过程需要严格的质量控制。

综上所述, 进行孕中期产前筛查可以降低产前诊断的盲目性, 具有明显的经济效益和社会效益, 能有效预防和减少出生缺陷, 对优生优育工作具有重要意义。

参考文献

[1] 王斌, 陈英耀. 我国唐氏综合征的疾病经济负担研究[J]. 中国卫生经济, 2006, 25(3): 25-26.

[2] Jackson JM, Crider KS, Cragan JD, et al. Frequency of prenatal cytogenetic diagnosis and pregnancy outcomes by maternal race-ethnicity, and the effect on the prevalence of trisomy 21, Metropolitan Atlanta, 1996-2005[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(1): 70-76.

[3] 余相, 李辉, 余小燕. 孕中期唐氏综合征筛查的临床意义[J]. 中国医药导报, 2010, 7(29): 62-64.

[4] Wang YY, Zhang L, Peng ZQ, et al. Chinese weight correction model for maternal serum markers in Down syndrome prenatal screening[J]. Int Gynaecol Obstet, 2007, 97(1): 21-25.

[5] 周希亚, 戚庆炜, 蒋宇林, 等. 高龄孕妇胎儿唐氏综合征中孕期产前筛查和产前诊断的卫生经济学分析[J]. 生殖医学杂志, 2012, 21(3): 209-213.

[6] Marttala J, Kajomaa M, Ranta J, et al. False-negative results in routine combined first-trimester screening for down syndrome in Finland[J]. Am J Perinatol, 2012, 29(3): 211-216.

[7] 杨灿锋, 陈道楨, 王俊峰, 等. 影响唐氏筛查准确性相关问题的分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(4): 117-118.

(收稿日期: 2013-12-26 修回日期: 2014-03-04)

(上接第 2228 页)

opean Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, 2012, 161(2): 202-208.

[11] 段孝勤. 米非司酮治疗子宫肌瘤 120 例疗效分析[J]. 海南医学, 2010, 21(6): 85-86.

[12] 王荣英, 梁珊, 张莹, 等. 术前应用米非司酮减少腹腔镜较大子宫肌瘤切除术中出血临床观察[J]. 河北医药, 2012, 34(22): 3448-3449.

[13] Feng C, Meldrum S, Fiscella K, et al. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. [J]. International journal of gynecology and obstetrics, 2010, 109(2): 121-124.

[14] 刘茹. 米非司酮治疗子宫肌瘤的临床观察[J]. 中国实用医药, 2010, 05(10): 149-150.

(收稿日期: 2013-12-22 修回日期: 2014-02-13)