

## · 药物利用研究 ·

# 米非司酮治疗子宫肌瘤中文文献的系统性综述——近期综合疗效研究结果的综合分析

傅 鹰<sup>1</sup>, 黄丽萍<sup>2</sup>, 陈冠容<sup>3</sup> (1. 药物流行病学杂志编辑部, 武汉 430014; 2. 武汉市四医院药剂科, 武汉 430030)

**摘要:** 目的: 了解和综合米非司酮治疗子宫肌瘤中文文献近期综合疗效的研究结果。方法: 全面检索有关中文文献; 应用系统性综述的方法分析和综合各原始研究的结果。结果: 搜集到 10 篇文献的全文, 占可能达标文献的 68.8% 或 84%; 试验设计均为自身对照试验, 疗效指标多为单项指标, 均未设定剔除标准, 不太重视影响因素的控制, 用药方案的介绍比较详细和严谨; 总的近期综合疗效的有效率为 90.4%, 95% 可信区间为 87.1~93.7% 或 86.9~93.9%。结论: 文献的试验设计和操作基本合理和规范, 但不太重视疗效综合标准、剔除标准的设立和对影响因素的控制; 米非司酮治疗子宫肌瘤的近期综合疗效相当好; 年龄及肌瘤的多寡、部位、类型等因素值得重视。

**关键词:** 米非司酮; 子宫肌瘤; 近期疗效; 综合疗效; 中文文献; 系统性综述

中图分类号: R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)06-0375-03

子宫肌瘤是育龄妇女的常见病, 不仅发病率高, 而且也是子宫切除的首要原因。虽然手术是治疗该病的有效方法, 但由于手术的风险、损伤和继发感染的缺憾, 探索非手术疗法的尝试日益受到重视。米非司酮疗法在非手术疗法中最为突出和热门, 大量的有关文献给人的直观印象是, 它对子宫肌瘤具有明显的疗效。为了更好地从文献总体上(全面)了解或理解米非司酮的疗效, 基于对中文文献的内容和质量的分析<sup>[1]</sup>, 采用系统性综述的方法<sup>[2]</sup>, 包括定性和定量的方法, 分析和综合有关文献的近期综合疗效的研究结果, 探索需进一步研究和证实的问题, 是一项必要的有益的工作。

## 1 资料与方法

### 1.1 目标文献的定义和标准

米非司酮治疗子宫肌瘤的群组性临床研究。入选标准: 具有综合性疗效判定标准或数据的文献; 治疗结束时或结束后 1 个月内进行疗效评定的文献; 原始文献; 中国大陆的文献; 对象、治疗方法、观察指标等基本项目齐全的研究。剔除标准: 重复的文献; 翻译的文献; 未对数据进行统计学处理的文献; 个例或系列病例类文献; 注明为摘要发表的文献。

### 1.2 检索方法

①检索工具: 《中国生物医学数据库光盘》; 关键词: 米非司酮、RU486 与子宫肌瘤组成的两对关键词; 文献年限: 1990-2000 年; 实际检索时间为 2000 年 10 月。②通过已获文献的引文进行回溯。

### 1.3 综合性疗效指标和标准

月经量的变化、痛经和腹部坠痛的变化、贫血和血红蛋白含量的变化、肌瘤体积的变化构成的综合性疗效指标。治疗结束时或结束后 1 个月内, 月经明显减少、痛经和腹部坠痛显著减轻、血红蛋白含量恢复正常或明显上升、子宫肌瘤体积下降 20% 以上为近期疗效的综合评定有效。失访者为无效。

### 1.4 数据的选择和综合的方法

对设有综合性疗效评定标准的文献, 按上述标准直接或调整后选用有关数据; 对仅制订了单项指标的文献, 按上述标准对各项指标进行评价; 如果能够得出综合性疗效的数据, 则选用。

采用定性分析的方法<sup>[2]</sup>, 介绍和分析可能影响疗效的因素。采用简单合计的方法综合各项研究的有效率; 应用正态近似法和将各项研究的有效率转化为计量资料后再加权进行总体均数可信区间估计的方法, 分别计算总体率的可信区间; 通过  $\chi^2$  检验的方法进行各项研究间有效率的总体差异的检验(一致性检验)。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

通过光盘共检索到 50 篇文献。经对文题和部分摘要的筛选, 有 38 篇文献可能为目标文献。再经过对 33 篇获得全文文献的核查, 11 篇文献符合要求, 但其中有两篇内容重复, 另外 5 篇未得到全文。对 32 篇已获全文文献的引文进行筛选和核查, 未发现新的符合要求的文献, 故实际获得达标文献的全文共 10 篇<sup>[3-12]</sup>, 占可能达标文献的 68.8% (11/16)。

2.2 文献达标的情况

10 篇文献中: 制定了综合性疗效定性(等级)评价标准的文献仅 1 篇<sup>[3]</sup>; 通过调整的统一标准——月经量明显减少、痛经和坠痛显著减轻、贫血消失和肌瘤体积减小 20% 以上为有效, 又有 9 篇文献的数据可以利用<sup>[4-12]</sup>, 但其中各有 2 篇文献未论及贫血<sup>[4,9]</sup>和痛经<sup>[8,10]</sup>的改善情况。

2.3 定性分析的结果

2.3.1 试验类型

所有文献均为治疗前后的自身对照研究。

2.3.2 对象

虽然所有文献均未明示制定了纳入标准, 但有这方面的实际内容。从表 1 可见, 文献中研究对

象的许多情况大致相仿, 但在一些细节方面可能存在不同。2 篇文献明示包含无症状者, 其中 1 篇特意研究对小型肌瘤的疗效; 2 篇文献介绍了年龄的构成, 但并未列出各个年龄组有效数; 4 篇文献限定了子宫的大小; 4 篇文献介绍了肌瘤多寡的构成, 但未列出各构成组的有效数; 1 篇文献在结果中叙述了浆膜下肌瘤的构成和无效例数(2/9), 并在剔除项目中排除肌瘤变性。

2.3.3 用药方法

所有文献均为口服给药。日剂量见表 1, 其中 1 篇文献为每日 2 次, 每次 25mg。疗程均为 3 个月。

2.4 定量分析的结果

10 篇文献定量分析的初步结果见表 2。

表 1 10 篇文献影响因素的定性分析情况

作者	基本特征	剔除项目	纳入程序	对 象						日剂量
				年 龄 <sup>①</sup> (均值范围)	子宫 体积 <sup>②</sup>	肌 瘤				
					大小 <sup>③</sup>	多寡	部位	类型		
林	不适应或不愿手术 6 例无症状	无	无	38 30- 56 <sup>④</sup>	无	有	6/30 多发	无	无	25
赵	小型肌瘤 3 例无症状	有	无	43 34- 52	40- 60	< 5	22/30 多发	无	无	12. 5
邓	有症状者	有	无	40 32- 52	< 84	有	有	无	无	25
李		有	无	41 26- 54	无	无	无	无	无	25
王		有	无	45 31- 55	无	无	无	无	无	12. 5
钟		有	无	38±5. 5	无	有	无	无	无	50
周	有症状者	有	无	41 <sup>⑤</sup>	< 90	有	无	有 <sup>⑥</sup>	有 <sup>⑦</sup>	25
张		无	无	43 35- 55	40- 90 <sup>⑧</sup>	有	45/51 多发	无	无	25
王	有症状者	无	无	37 30- 53	无	无	无	无	无	12. 5
曾	有症状者	无	无	45 23- 47	无	有	无	无	无	12. 5

①均数、极差或标准差; ②天, 妊娠子宫的大小; ③厘米; ④10/30 小于 40 岁; ⑤30- 40 岁 20 例, 41- 45 岁 13 例, 46- 50 岁 6 例; ⑥9/39 例为浆膜下肌瘤; ⑦排除肌瘤变性; ⑧介绍了构成。

表 2 10 篇文献定性分析的初步结果

作者	例数	有效数	无效数	有效率	95% 可信区间 <sup>①</sup>	权重 <sup>②</sup>	XX	权重*  X- X	[权重*  X- X ] <sup>2</sup>
林	30	26	4	0. 8667	0. 69- 0. 96	0. 872	0. 0374	0. 0326	0. 00106
赵	30	27	3 <sup>③</sup>	0. 9000	0. 73- 0. 98	0. 872	0. 0041	0. 0036	0. 00001
邓	28	28	0	1. 0000	0. 88- 1. 00	0. 814	0. 0959	0. 0781	0. 00610
李	40	35	5	0. 8750	0. 73- 0. 98	1. 163	0. 0291	0. 0338	0. 00114
王	30	27	3	0. 9000	0. 73- 0. 98	0. 872	0. 0041	0. 0036	0. 00001
钟	19	17	2	0. 8947	0. 74- 1. 00	0. 552	0. 0094	0. 0051	0. 00003
周	39	33	6	0. 8462	0. 69- 0. 94	1. 134	0. 0579	0. 0657	0. 00432
张	51	48	3	0. 9412	0. 89- 1. 00	1. 483	0. 0371	0. 0550	0. 00303
王	32	31	1	0. 9688	0. 84- 1. 00	0. 930	0. 0647	0. 0602	0. 00362
曾	45	39	6	0. 8667	0. 71- 0. 95	1. 308	0. 0374	0. 0489	0. 00239
Σ344		311	33						0. 02171

①查表法所得; ②例数(10/344); ③1 例失访。

2.4.1 有效率的合计

有效率= 311/344= 0. 9041= 90. 4%

2.4.2 95% 可信区间的计算

2.4.2.1 正态近似法

$S_p = [p(1-p)/n]^{1/2} = 9041 * 0. 0959/344^{1/2}$   
= 0. 0159

$p \pm U_{\alpha} S_p = 0. 9041 \pm (1. 96 * 0. 0159) = 0. 8710 \sim 0. 9372$

2.4.2.2 转换法

$S = \{[\sum(X - X)^2]/(n - 1)]^{1/2} = (0. 02171/9)^{1/2} = 0. 0491$   
 $S_x = S/n^{1/2} = 0. 0491/10^{1/2} = 0. 0155$

$p \pm t_{0.05(9)} S_x = 0.9014 \pm 2.262 * 0.0155 = 0.8690 - 0.9392$

2.4.3 各研究有效率差异的检验

$$x^2 = N(\sum ARC^2 / n_{rc} - 1) = 344[26^2 / (30 * 311) + \dots + 6^2 / (45 * 33) - 1] = 344(1.02459 - 1) = 8.4590$$

$$x^2 = 8.4590 < x_{0.25(9)}^2 = 11.39, P > 0.25$$

3 讨论

通过检索和搜集, 本文实际获得了 68.8% 的可能达标文献的全文。根据在可能达标文献中仅 1/3 (11/33) 的文献实际达标的情况, 在未得到全文的 5 篇文献中, 多则 2 篇文献可以达标, 因此从理论上讲, 本文获得了近 84% 的可能达标文献的全文。在 5 篇未获全文的文献中, 通过光盘检索可以得到 2 篇文献的摘要, 其结果的性质与本文相同。所以, 本文的分析基本上可以反映该专题中文文献的情况, 但由于没有搜集“灰色文献”——未发表的文献, 故还是存在着出现出版性偏倚的可能性。

单就每篇文献的主要研究目的来说, 10 篇文献的试验设计和操作程序基本合理和规范, 特别是在米非司酮的用药方面比较详细和严谨, 但从宏观和严格的角度出发, 依然存在着一些需要商榷的问题: 无症状患者的治疗; 纳入程序的制定; 年龄构成和肌瘤大小、部位、类型的构成的介绍及各组有效例数的列示等。虽然这些细节不会影响本文结果的性质, 但可能降低结果的准确性及进行亚组分析的可行性。

通过 Meta-analysis 和 observational study 组合的关键词对 Medline 的检索, 没有发现适合于本文资料的综合数据的方法, 故采用合计的方法计算总的有效率。这个方面的问题值得进一步探索和证实。

如同有关原始研究, 本文的结果显示, 米非司酮治疗子宫肌瘤的近期疗效较好, 总的综合疗效的有效率为 90.4%, 95% 可信区间为 87.1% ~ 93.7% 或 86.9% ~ 93.9%。

参考文献:

- [1] 傅 鹰, 黄丽萍, 陈冠容. 米非司酮治疗子宫肌瘤中文文献的系统性综述——研究内容和质量的分析[J]. 药物流行病学杂志, 2001, 10(2): (待发表).
- [2] 廖静秋, 赵亚群, 傅 鹰. 系统性综述简介[J]. 药物流行病学杂志, 1999, 8(1): 40.
- [3] 林 清. 米非司酮口服治疗子宫肌瘤 30 例效果观察[J]. 福建医学杂志, 1998, 20(6): 77.
- [4] 赵 青, 廖金波, 曲铁岩. 米非司酮治疗小型子宫肌瘤 30 例临床观察[J]. 哈尔滨医学, 1999, 19(3): 36.
- [5] 邓亚丽, 李效玲. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效观察[J]. 湖南医学, 1999, 16(5): 376.
- [6] 李 萍, 王苏征, 张志襄, 等. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效观察及对血清生殖激素的影响[J]. 江苏医药, 1998, 24(11): 803- 804.
- [7] 王恩光. 米非司酮治疗子宫肌瘤 30 例疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 1998, 27(8): 503.
- [8] 钟蕙芳, 胡象莲. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效观察[J]. 上海医学, 1987, 20(5): 303.
- [9] 周丽蓉, 俞 瑾, 孙 梅. 米非司酮治疗子宫肌瘤的临床疗效及机理探讨[J]. 上海医学, 1998, 21(6): 316.
- [10] 张 娟, 李世益, 黄河玲, 等. 米非司酮治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. 实用妇产科杂志, 1999, 15(2): 75.
- [11] 王秀英, 叶月仙. 米非司酮治疗子宫肌瘤 32 例分析[J]. 徐州医学院学报, 1998, 18(6): 497.
- [12] 曾春英, 顾美姣, 黄宏英. 促性腺激素释放激素激动剂与米非司酮治疗子宫肌瘤的临床对照研究[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(8): 490.

收稿日期: 2001- 06- 01

(上接第 379 页)

含甲硝唑应为 0.48% ~ 0.53% ( $g \cdot ml^{-1}$ )。换算成百分标示量为 96.0% ~ 106.0%, 这不仅与《中国药典》不一致, 而且上下限也不一致。

4.3 乳酸依沙吡啶注射液

《中国药典》对乳酸依沙吡啶注射液规定, 含乳酸依沙吡啶应为标示量的 93.0% ~ 107.0%。《规范》规定, 含乳酸依沙吡啶应为 0.475% ~ 0.525% ( $g \cdot ml^{-1}$ )。换算成百分标示量为 95.0% ~ 105.0%。与《中国药典》不一致。《中国药典》和《规范》, 都是我国药品监督, 检验人员履行监督, 检验职责的法定依据。作为在中华人民共和国卫生部组织编写的这两部典籍同时刊载的相同品种, 本应具有

相同的质量标准, 否则会给基层监督检验工作带来造成无所适从, 建议再版时应加以统一。

参考文献:

- [1] 中国药典[S], 1995 版二部. 1995: 947.
- [2] 中国药典[S], 1995 版二部. 2000: 908.
- [3] 卫生部药政局编. 中国医院制剂规范[S]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 225.
- [4] 王惠成, 王 健. 鲎试验法检查细菌内毒素方法探讨[J]. 西北药学杂志, 1997, 12(3): 126.
- [5] 王惠成, 王 健, 扈 福. 浓氯化钠注射液中细菌内毒素检查[J]. 西北药学杂志, 2000, 15(3): 123.
- [6] 李文霞, 武 珍. 甲硝唑葡萄糖注射液中 5- 羟甲基糠醛的含量测定[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(9): 424.

收稿日期: 2001- 02- 19