

## 甲氨蝶呤不同给药方式联合米非司酮治疗输卵管妊娠术后持续性异位妊娠效果分析

黄慧菲<sup>1</sup>, 周洪友<sup>2</sup>, 王福美<sup>1</sup>, 吴永茂<sup>1</sup>

(1. 庆元县人民医院 妇产科, 浙江 丽水 323800; 2. 丽水市人民医院 妇产科, 浙江 丽水 323800)

**【摘要】目的:**研究甲氨蝶呤(MTX)不同给药方式联合米非司酮治疗输卵管妊娠术后持续性异位妊娠的效果。**方法:**选取庆元县人民医院2014年4月至2017年6月收治的184例输卵管妊娠患者作为研究对象,根据MTX使用途径不同分为术前肌注组、术中局部注射组、单次肌注组、静脉注射组,各组46例。比较各组治疗临床相关指标、术后血 $\beta$ -HCG水平、不良反应及治疗有效率。**结果:**术前肌注组、术中局部注射组及单次肌注组的术中失血量、手术时间、住院时间、血 $\beta$ -HCG恢复正常时间、包块消失时间各临床指标均明显的低于静脉注射组,术后第3、7、14 d血 $\beta$ -HCG下降率明显的高于静脉注射组,不良反应发生率、治疗有效率均明显优于静脉注射组,差异均具统计学意义( $P<0.05$ );同时术前肌注组各临床相关指标明显的低于术中局部注射组及单次肌注组,术后第3、7、14 d血 $\beta$ -HCG下降率明显高于术中局部注射组及单次肌注组,不良反应发生率及治疗有效率明显优于术中局部注射组与单次肌注组,差异均具统计学意义( $P<0.05$ );术中局部注射组各临床指标与单次肌注组比较较低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );而术中局部注射组术后第7、14 d血 $\beta$ -HCG下降率明显高于单次肌注组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**微创保守手术前肌肉注射MTX治疗输卵管妊娠术后发生持续性异位妊娠,更有助于促进患者血 $\beta$ -HCG水平下降,降低术中失血、手术时间及血 $\beta$ -HCG恢复正常的时间,减少不良反应的发生。

**【关键词】**甲氨蝶呤;米非司酮;给药途径;微创保守手术;持续性异位妊娠

**【中图分类号】**R979.12; R714.2

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2018)03-0058-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.014

## Effect of different methotrexate routes combined with mifepristone in treating persistent ectopic pregnancy after tubal pregnancy

HUANG Hui-fei<sup>1</sup>, ZHOU Hong-you<sup>2</sup>, WANG Fu-mei<sup>1</sup>, WU Yong-mao<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Qingyuan, Zhejiang Lishui 323800, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Lishui City, Zhejiang Lishui 323800, China)

**【Abstract】Objective:** This study was designed to investigate the effect of different methotrexate (MTX) routes of administration combined with mifepristone in the treatment of persistent ectopic pregnancy after tubal pregnancy. **Methods:** 184 patients of tubal pregnancy admitted from April 2014 to June 2017 were selected as the research objects and they were divided into, preoperative intramuscular injection group, local injection group, single intramuscular injection group and intravenous injection group, and each group is composed of 46 cases. Clinical indexes, postoperative blood levels of  $\beta$ -HCG, adverse reactions and treatment efficiency were compared in each group. **Results:** Clinical indexes of intraoperative blood loss, operation time, hospitalization time, blood  $\beta$ -HCG decreased to normal time, mass disappeared time in the preoperative intramuscular injection group, the local injection group and the single intramuscular injection group were significantly lower than the intravenous injection group. On postoperative 3, 7 and 14 d, level of blood  $\beta$ -HCG decreased significantly higher than intravenous injection group, and the incidence of adverse reactions and effective rate were significantly better than the intravenous injection group with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). At the same time, clinically relevant indicators in the preoperative intramuscular injection group were significantly lower than those of local injection group and single intramuscular injection group. Level of blood  $\beta$ -HCG on 3, 7 and 14 d after surgeries decreased

[收稿日期] 2018-01-19

[作者简介] 黄慧菲,女,主治医师;研究方向:妇产科学;Tel:15257810901;E-mail:whyee@21cn.com

significantly higher than local injection group and single intramuscular injection group. The incidence of adverse reactions and treatment efficacy were significantly better than local injection group and single intramuscular injection group with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Clinical indicators of local injection group and single intramuscular injection group were lower without statistically significant difference ( $P>0.05$ ). However, the decreasing rate of  $\beta$ -HCG in the local injection group on 7 d and 14 d after operation was significantly higher than that in the single intramuscular injection group with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Minimally invasive conservative surgery with preoperative intramuscular administration of MTX combined with mifepristone in the treatment of tubal pregnancy after continuous ectopic pregnancy can significantly promote the decline in blood  $\beta$ -HCG levels, reduce intraoperative blood loss, operation time and serum  $\beta$ -HCG decreased to normal time, and reduces the incidence of adverse reactions.

【Key words】 methotrexate; mifepristone; routes of administration; minimally invasive conservative surgery; persistent ectopic pregnancy

异位妊娠 (ectopic pregnancy, EP) 为早孕期间严重威胁孕妇生命安全的原因之一。近几年,随着性生活更趋年轻化,人工流产、宫腔镜等宫腔操作引起的附件炎、盆腔炎等疾病发病率日趋升高,使得 EP 发病率呈现上升趋势<sup>[1-2]</sup>。腹腔镜微创手术较剖腹产术创伤小,满足年轻孕妇美观与生育功能的需求,但是由于操作复杂、手术时间较长及绒毛组织清理不完全等原因,易引起持续性异位妊娠 (persistent ectopic pregnancy, PEP) 发生。研究表明 PEP 的发生与血  $\beta$ -绒毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -HCG) 水平高低、病灶大小及停经长短等因素有关<sup>[3-4]</sup>。甲氨蝶呤 (MTX) 与米非司酮作为异位妊娠手术的辅助治疗药物,被广泛应用于临床<sup>[5-6]</sup>,但是临床中 MTX 的给药时机及给药方式存在争议,本研究旨在通过观察比较 MTX 给药时机及给药途径 (术前肌肉注射、超声引导下局部注射、单次肌肉注射、静脉注射) 联合米非司酮治疗输卵管妊娠术后 PEP 的效果,探讨更加适合输卵管妊娠的联合治疗方案,为临床应用提供参考依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取庆元县人民医院 2014 年 4 月至 2017 年 6 月收治的输卵管妊娠患者作为研究对象。纳入标准:①符合妇产科学中异位妊娠的相关诊断标准;②年龄 20~36 岁;③阴道彩超显示附件区存在最大直径  $\leq 5$  cm 的液性或液固混合性无搏动的包块;④术前患者血  $\beta$ -HCG  $< 5\,000$  IU·L<sup>-1</sup>;⑤血生化常规、凝血功能正常。排除标准:①合并严重肝肾、心血管及造血系统等疾病患者;②伴严重精神障碍及意识障碍患者;③子宫形态较异常患者;④患侧输卵管不能修复、术中损伤无法保留患者;⑤存在米非司

酮及 MTX 应用禁忌证患者及麻醉禁忌证的患者;⑥不能按照规定用药,无法正确判断药效患者。本次研究经医院伦理委员会协商批准,患者及家属均知情同意积极配合,签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样及分组方法** 按照随机数表分组法将 184 例输卵管妊娠患者随机分为术前肌注组、术中局部注射组、单次肌注组、静脉注射组 (MTX 使用时间及途径不同), 各组 46 例患者。

**1.2.2 治疗方法** MTX 用药方式:①术前肌注组:术前行肌肉注射  $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$  MTX, 2 d 后接受腹腔镜微创保守手术;②术中局部注射组:术中取出妊娠物后行  $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$  MTX 加 3 mL 0.9% NaCl 溶液经阴道超声引导下在患者孕灶浆肌层处进行局部注射;③单次肌注组:手术结束时行  $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$  MTX 单次肌肉注射方式给药;④静脉注射组:手术结束时行  $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$  MTX 加 20 mL 0.9% NaCl 溶液静脉注射。患者术后 12 h 均接受米非司酮 50 mg 口服治疗,每天 2 次,连续服用 3 d。术后监测患者心率、血压、呼吸等生命体征,第 3、7、14 d 复查患者血  $\beta$ -HCG 水平,记录术后并发症发生情况。

**1.2.3 观察指标** ①观察记录相关临床指标术中失血量、手术时间、住院时间、血  $\beta$ -HCG 降至正常时间、包块消失时间;②采用 Cobasc311 全自动生化仪测定患者血  $\beta$ -HCG 水平,计算血  $\beta$ -HCG 水平下降率 = (治疗前 - 治疗后) / 治疗前血  $\beta$ -HCG 水平  $\times 100\%$ ;③记录各组患者围手术期不良反应发生情况及治疗有效率。

**1.2.4 统计学方法** 采用 SPSS 18.0 统计软件行数据分析,计数资料以百分率 (%) 表示,采取  $\chi^2$  检验;计量资料以平均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,以正态性和方差齐性检验,组内及组间经  $t$  检验。

以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 184 例, 每组各 46 例, 各组停经天数、平均年龄、血  $\beta$ -HCG 水平等一般基线资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。详见表 1。

表 1 各组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=46$ )

组别	平均年龄 (岁)	停经天数 (d)	血 $\beta$ -HCG 水平 (IU·L <sup>-1</sup> )	包块大小 (cm)
术前肌注组	27.93±3.69	46.83±4.92	1 183.26±296.89	3.05±0.97
局部注射组	28.06±4.01	47.25±4.65	1 260.36±301.64	3.02±1.01
单次肌注组	27.62±3.48	46.12±4.16	1 193.14±287.67	3.08±0.98
静脉注射组	28.03±3.92	47.06±5.03	1 243.08±310.25	3.10±1.05
F 值	0.13	0.51	0.72	0.06
P 值	0.942 0	0.677 2	0.538 3	0.982 5

2.2 两组患者临床相关指标比较分析

术前注射组、局部注射组及单次肌注组术中失血量、手术时间、住院时间、血  $\beta$ -HCG 降至正常时间、包块消失时间各临床指标均明显低于静脉注射组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 同时术前肌注组各临床相关指标明显低于局部注射组及单次肌注组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 局部注射组各临床指标与单次肌注组比较较低, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。详见表 2。

表 2 各组患者临床相关指标统计比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=46$ )

组别	术中失血量 (mL)	手术时间 (d)	住院时间 (d)	血 $\beta$ -HCG 降至正常时 间 (d)	包块消失时 间 (d)
术前肌注组	23.84±13.84 <sup>1)2)</sup>	39.62±9.15 <sup>1)2)</sup>	9.07±4.27 <sup>1)2)</sup>	13.81±3.12 <sup>1)2)</sup>	23.58±3.57 <sup>1)2)</sup>
局部注射组	31.58±15.26 <sup>1)</sup>	44.96±10.16 <sup>1)</sup>	13.59±3.96 <sup>1)</sup>	18.05±4.26 <sup>1)</sup>	31.65±5.36 <sup>1)</sup>
单次肌注组	34.13±12.98 <sup>1)</sup>	48.26±11.37 <sup>1)</sup>	15.26±4.85 <sup>1)</sup>	20.11±5.03 <sup>1)</sup>	33.54±5.95 <sup>1)</sup>
静脉注射组	40.15±15.58	56.93±14.52	20.13±7.92	25.26±4.89	40.28±6.74

注: <sup>1)</sup>与静脉注射组比较,  $P<0.05$ ; <sup>2)</sup>与局部注射组、单次肌注组比较,  $P<0.05$

2.3 各组术后血  $\beta$ -HCG 水平情况统计比较

术前肌注组、局部注射组、单次肌注组术后第 3、7、14 d 血  $\beta$ -HCG 下降率均明显的高于静脉注射组,

差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 且术前肌注组术后第 3、7、14 d 血  $\beta$ -HCG 下降率明显高于局部注射组及单次肌注组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 局部注射组术后第 7、14 d 血  $\beta$ -HCG 下降率明显高于单次肌注组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。详见表 3。

表 3 各组患者术后各时间段血  $\beta$ -HCG 水平下降率比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=46$ ) (%)

组别	术后 3 d	术后 7 d	术后 14 d
术前肌注组	62.36±23.69 <sup>1)2)3)</sup>	83.26±11.03 <sup>1)2)3)</sup>	98.06±3.59 <sup>1)2)3)</sup>
局部注射组	54.55±18.95 <sup>1)</sup>	76.36±10.36 <sup>1)2)</sup>	86.15±4.27 <sup>1)2)</sup>
单次肌注组	51.29±20.16 <sup>1)</sup>	71.73±11.82 <sup>1)</sup>	81.29±5.61 <sup>1)</sup>
静脉注射组	43.54±30.51	64.29±15.73	76.25±9.25

注: <sup>1)</sup>与静脉注射组比较,  $P<0.05$ ; <sup>2)</sup>与局部注射组,  $P<0.05$ ; <sup>3)</sup>单次肌注组比较,  $P<0.05$

2.4 各组患者不良反应情况及有效率比较分析

术前肌注组、局部注射组、单次肌注组恶心呕吐、白细胞下降及转氨酶升高的不良反应发生率及治疗有效率均明显优于静脉注射组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 同时, 术前肌注组不良反应发生率及治疗有效率均明显优于局部注射组与单次肌注组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。详见表 4。

表 4 各组患者不良反应发生情况及有效率比较 [ $n$  (%) ]

组别 <sup>1)</sup>	恶心呕吐	白细胞 下降	转氨酶 升高	不良反应总 发生率	有效率
术前肌注组	2 (4.35)	1 (2.17)	0 (0.00)	3 (6.52) <sup>2)3)</sup>	44 (95.65) <sup>2)3)</sup>
局部注射组	5 (10.87)	3 (6.52)	2 (4.35)	10 (21.74) <sup>2)</sup>	38 (82.61) <sup>2)</sup>
单次肌注组	6 (13.04)	4 (8.70)	3 (6.52)	13 (28.26) <sup>2)</sup>	35 (76.09) <sup>2)</sup>
静脉注射组	11 (23.91)	7 (15.22)	5 (10.87)	23 (50.00)	26 (56.52)

注: <sup>1)</sup>每组均为 46 例患者; 与静脉注射组比较, <sup>2)</sup> $P<0.05$ ; 与单次肌注组、局部注射组比较, <sup>3)</sup> $P<0.05$

3 讨论

近几年, 临床研究表明多剂量 MTX 给药方案治疗输卵管异位妊娠并没有 MTX 单次给药方案治疗有效, 且多剂量 MTX 给药会引发较多不良反应, 所以, 临床目前多采取 MTX 单次给药治疗 PEP<sup>[7-9]</sup>。并且, 国内 MTX 单次给药的同时常联合米非司酮治疗, 能缩短疗程, 提高治愈率, 安全可靠<sup>[10-11]</sup>。张玲等<sup>[12]</sup>研究表明 MTX 术后联用米非司酮能有效抑制残留滋养细胞增生, 诱导和促进其凋亡, 有效降低了 PEP 的发生率。所以, 本次研究采用 MTX



单次给药联合米非司酮治疗异位妊娠。然而,临床上 MTX 给药时机及给药途径存在较大争议,本研究通过观察比较 MTX 给药时机及不同给药途径联合米非司酮、微创手术在治疗输卵管妊娠术后发生 PEP 效果。廖丹等<sup>[13]</sup>比较了术中局部注射与静脉注射两种给药途径治疗异位妊娠的疗效,表明术中局部注射更有利于降低术后血 HCG 水平。与本文研究结果一致。主要因为静脉注射首先进入血循环后至全身,然后才可到达孕灶,而要达到局部杀胚浓度需较大静脉给药量,毒副作用大,所需时间较长,起效较慢。所以,静脉注射治疗不良症状多,手术时间、住院时间、血  $\beta$ -HCG 降至正常时间更长,治疗成功率低。而本文更加深入的探讨了术中局部注射、单次肌肉注射与术前肌肉注射 MTX 在治疗异位妊娠的疗效差异。

李立安等<sup>[14]</sup>通过术中输卵管膜内注射 MTX 与术后肌肉注射 MTX 预防性应用均能显著降低 PEP 的发生,且两种给药方式对于改善 PEP 的发生无显著差异。文术前肌肉注射各临床相关指标明显低于术中局部注射及单次肌肉注射患者,术后第 3、7、14 d 血  $\beta$ -HCG 下降率、不良反应发生率及治疗有效率均明显高于术中局部注射及单次肌肉注射,差异均具统计学意义( $P<0.05$ )。术前肌肉注射 MTX 能更好抑制绒毛活性与滋养细胞生长发育,甚至使得局部细胞分裂坏死、脱离,术中更易被生理盐水冲洗掉,从而降低失血量、缩短手术时间,有助于保留输卵管残存的功能,更能满足患者对生育要求。吕晓琳等<sup>[15]</sup>研究显示腹腔镜微创保守治疗输卵管妊娠经术前肌肉注射 MTX,与术中给予局部注射 MTX 进行比较,术前注射 MTX 在手术时间、术中失血量及血  $\beta$ -HCG 降至正常时间均显著低于术中局部注射,并且术后随访 1 年发现,术前使用 MTX 患者的异位妊娠再发生率、不孕率均低于术中局部注射患者。可见,术前注射 MTX 治疗输卵管妊娠具有较好的远期疗效及妊娠状况。

综上所述,MTX 合理的给药时机及给药途径对治疗输卵管妊娠术后发生持续性异位妊娠的效果具有较大差异,术前肌肉注射相比于术中局部注射、单次肌肉注射、静脉注射效果更好,更有助于降低

不良反应,促进患者血  $\beta$ -HCG 水平下降,减少术中失血量,缩短手术时间、住院时间,保留残存输卵管功能,提高治疗有效率。由于本次研究样本数量有限,尚有待于大样本多中心进一步深入研究。

#### 【参考文献】

- [1] 宋菁华,王克芳,张军,等.腹腔镜输卵管妊娠保守性手术后发生持续性异位妊娠的多因素分析[J].中国微创外科杂志,2016,16(8):677-680.
- [2] 孙彦,车艳辞.腹腔镜手术联合药物治疗子宫内异位症临床效果的 meta 分析[J].现代妇产科进展,2015,24(1):37-39.
- [3] 王玉,卢丹.输卵管妊娠腹腔镜下输卵管切除术与输卵管切开取胚术应用比较[J].中国介入影像与治疗学,2016,13(5):289-292.
- [4] 李雪英,周静,罗军,等.血清  $\beta$ -hCG 水平动态变化与滋养细胞侵入输卵管壁深度的相关性研究[J].东南大学学报(医学版),2015,34(5):754-757.
- [5] 李海侠,田铁,广会娟.超声引导下甲氨蝶呤局部注射联合米非司酮治疗未破裂型输卵管妊娠[J].中国微创外科杂志,2015,15(10):907-909.
- [6] 邱勇华,刘二秀,李丽,等.中西药结合三步序贯法用于异位妊娠药物保守性治疗的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2016,36(9):1051-1054.
- [7] Guven E S, Dilbaz S, Dilbaz B, et al. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89(7):889-895.
- [8] 陈义波.三种处理方式在预防腹腔镜输卵管妊娠保守性手术后持续性异位妊娠中的效果探讨[J].中国现代医学杂志,2014,24(3):71-73.
- [9] 张春艳,徐金霞,李刚.血清  $\beta$ -hCG 变化百分比在甲氨蝶呤治疗异位妊娠疗效评价中的价值[J].山东医药,2015,55(33):67-69.
- [10] 宋佳玉,张清伟,赵晓,等.甲氨蝶呤不同给药方式联合宫腔镜治疗瘢痕妊娠的疗效比较[J].中国药房,2015,26(27):3774-3776.
- [11] 余娉,王颖,黄守国.米非司酮辅助治疗滋养细胞肿瘤的作用机制及研究进展[J].现代妇产科进展,2017,26(1):76-78.
- [12] 张玲,王鹤,陈祥云.米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(3):209-211.
- [13] 廖丹,李凤英,冯庆艺.甲氨蝶呤不同途径治疗异位妊娠 68 例临床疗效分析[J].中国医药导报,2009,6(11):70-71.
- [14] 李立安,游艳琴,胡凌云,等.甲氨蝶呤对输卵管妊娠腹腔镜保守手术治疗后持续性异位妊娠发生的影响[J].解放军医学杂志,2013,38(5):409-411.
- [15] 吕晓琳,艾浩,朱艳,等.不同甲氨蝶呤给药途径联合微创保守手术对输卵管妊娠的效果对比[J].中国生化药物杂志,2016,36(5):54-56.