

肌肉注射甲氨蝶呤与口服米非司酮保守治疗 86 例宫外孕的临床疗效观察

王小艳, 高 健(江苏省常州市新北区三井街道社区卫生服务中心 213022)

【摘要】 目的 观察肌肉注射甲氨蝶呤与口服米非司酮保守治疗宫外孕的临床疗效。**方法** 将纳入研究的 156 例宫外孕患者参照简单随机分组法原则,通过投掷硬币的方法分为观察组(86 例)和对照组(70 例),对照组给予甲氨蝶呤 60 mg/m² 单次注射,观察组给予甲氨蝶呤 50 mg/m² 单次注射,并配合口服米非司酮 100 mg 口服每 12 h 服用 1 次,连用 3 d 治疗。之后观察两组患者临床疗效,以及症状消失、血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)转阴及住院时间,并密切观察不良反应发生情况。**结果** 观察组治愈 82 例,保守治疗失败 4 例,治愈率 95.3%;对照组治愈 53 例,保守治疗失败 17 例,治愈率 75.7%,观察组治愈率明显高于对照组($P < 0.05$);观察组患者临床症状消失时间、血 β -HCG 转阴时间及平均住院日与对照组比较,各指标差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组不良反应率 12.8%,对照组不良反应率 17.1%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 肌肉注射甲氨蝶呤与口服米非司酮保守治疗宫外孕疗效确切,安全性可靠,值得临床推广应用。

【关键词】 宫外孕; 甲氨蝶呤; 米非司酮

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)21-3230-02

Observation on clinical curative effect of intramuscular injection of methotrexate and oral mifepristone conservative treatment for treating 86 cases of ectopic pregnancy WANG Xiao-yan, GAO Jian (Xinbei District Sanjing Street Health Service Center, Changzhou, Jiangsu 213022, China)

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of intramuscular injection of methotrexate and oral mifepristone conservative treatment for treating ectopic pregnancy. **Methods** 156 cases of ectopic pregnancy were enrolled in the study and divided into the observation group (86 cases) and the control group (70 cases) by throwing a coin according to the principle of simple random grouping method. The control group was given a single injection of methotrexate 60 mg/m² for treatment, while the observation group was given a single injection of methotrexate 50 mg/m² combined with oral mifepristone 100 mg, once per 12 h for 3 consecutive days. Then the clinical effects, symptoms disappearance, serum β -HCG negative conversion time and hospitalization time were observed in the two groups, and the occurrence of adverse reactions also was closely observed. **Results** In the observation group, 82 cases were cured, the conservative treatment was failed in 4 cases, the cure rate was 95.3%; in the control group, 53 cases were cured, the conservative treatment was failed in 17 cases, the cure rate was 75.7%, the cure rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); the disappearing time of clinical symptoms, blood β -HCG negative conversion time and average hospitalization days in the observation group had statistically significant differences compared with the control group ($P < 0.05$); the occurrence rate of adverse reactions of the observation group was 12.8%, while which of the control group was 17.1%, showing no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The conservative therapy of intramuscular injection of methotrexate and oral mifepristone has definite effect and reliable safety for treating ectopic pregnancy, and is worthy of clinical promotion and application.

【Key words】 ectopic pregnancy; methotrexate; mifepristone

受精卵在宫腔以外的部位着床发育即为宫外孕,是妇科常见的急腹症,临床主要表现为剧烈腹痛、不规则阴道流血等。该病情较为凶险,如不能及时、正确的处理,一旦发生腹腔内大出血,极易导致休克,甚至危及患者生命。宫外孕的发病率高,而未婚者及尚未生育者所占比例逐年升高,已有的统计数字表明达 47.33%~51.61%^[1],该群体对保留生育能力意识尤为强烈,因此选择最佳治疗措施的很重要。目前治疗宫外孕的措施主要有保守治疗和手术治疗,前者对保存患者的生育能力较为有利,故在符合保守治疗标准的前提下使用该措施是常规选择。作者在 2011 年 4 月至 2013 年 11 月对 86 例符合保守治疗标准的宫外孕患者采取肌肉注射甲氨蝶呤与口服米非司酮治疗,临床取得了良好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部病例来源于 2011 年 4 月至 2013 年 11 月本科室住院治疗的宫外孕患者,所有纳入病例均有生育需要,入院时已停经 30~49 d,伴有不同程度的腹痛、阴道流血,全部病例均经 B 超检查确诊,经妇科检查、血常规、肝肾功能、胸片检查等结果均满足保守治疗的条件,共得研究病例 156 例,参照简单随机分组法原则,通过投掷硬币的方法将研究病例分为观察组和对照组。观察组 86 例,年龄 18~40 岁,平均(29.8±6.7)岁;已停经(37.4±6.5)d;宫外孕位置:宫颈妊娠 7 例,输卵管妊娠 64 例,阔韧带妊娠 9 例,其他 6 例。对照组 70 例,年龄 18~42 岁,平均(30.2±8.6)岁;已停经(38.1±7.1)d;宫外孕位置:宫颈妊娠 5 例,输卵管妊娠 59 例,阔韧带

妊娠 3 例,其他 3 例。两组年龄、停经天数及妊娠部位差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组给予甲氨蝶呤(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32026443),单次使用 60 mg 肌肉注射。观察组给予甲氨蝶呤 50 mg/m² 单次肌肉注射,在此基础上给予米非司酮(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 20000684),用法:100 mg 口服每 12 h 服用 1 次,连用 3 d,共 600 mg,前后 2 h 内禁食,两组治疗期间注意卧床休息,避免剧烈活动,禁止同房。治疗期间密切观察患者生命体征,做好保守治疗失败急诊手术的准备。药物治疗开始后隔天复查 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)。

1.3 观察指标 包括腹痛、阴道流血及包块消失时间, β -HCG 值转阴时间,平均住院日,不良反应。

1.4 评价标准 治愈:用药后临床腹痛消失,阴道流血停止,血 β -HCG 下降超过 15%,B 超示腹部包块无增大或已缩小、消

失,未见血管搏动,临床无需进行手术;保守失败:用药后腹痛加重,阴道流血未见减少,血 β -HCG 无变化或上升,B 超见腹部包块增大,可见血管搏动,腹腔积液出现或增加。

1.5 统计学处理 应用 SPSS17.0 进行数据处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者疗效比较 观察组治愈 82 例,保守治疗失败 4 例,治愈率 95.3%;对照组治愈 53 例,保守失败 17 例,治愈率 75.7%。观察组治愈率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者临床症状消失、血 β -HCG 转阴时间及平均住院日比较 观察组患者临床症状消失时间、血 β -HCG 转阴时间及平均住院日与对照组比较,各指标差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床症状消失、血 β -HCG 转阴时间及平均住院日比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	<i>n</i>	腹痛消失时间	阴道流血消失时间	腹部包块消失时间	血 β -HCG 转阴时间	平均住院日
对照组	70	14.3 $\pm$ 6.5	19.7 $\pm$ 5.3	29.8 $\pm$ 8.4	17.6 $\pm$ 5.1	18.4 $\pm$ 8.7
观察组	86	6.9 $\pm$ 6.2	12.6 $\pm$ 5.1	16.8 $\pm$ 7.4	12.3 $\pm$ 4.6	11.6 $\pm$ 7.3

2.3 两组不良反应发生情况比较 观察组不良反应率 12.8%,对照组不良反应率 17.1%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组不良反应发生情况比较

组别	<i>n</i>	胃肠道 不良反应(<i>n</i>)	骨髓抑制 (<i>n</i>)	口腔溃疡 (<i>n</i>)	不良反应 发生率(%)
对照组	70	6	2	4	17.1
观察组	86	8	0	3	12.8

3 讨 论

宫外孕是孕囊定植于除宫体外其他部位的统称,其中输卵管妊娠占了多数^[2]。宫外孕严重威胁妇女的身心健康,在目前发病率明显升高的情况下危害更大。大出血是该症的最主要的危害^[3],大量出血可导致出血性休克^[4],甚至导致孕妇死亡。而本病的另一个主要的危害是威胁妇女的生殖能力^[5],如宫外孕导致输卵管需切除,这对有生育需求的妇女及其家庭来说是一个重大的打击。由此可见,发现宫外孕后及时治疗有助于避免大出血以及输卵管切除,有利于妇女的身心健康^[6]。目前临床对符合标准的患者首选药物保守治疗,这是一个趋势,但药物使用方式丰富,其中选择较多的是甲氨蝶呤和米非司酮联合治疗^[7],本研究也尝试对这种措施加以更深入的研究,以观察它们配合使用治疗宫外孕的疗效,并对临床使用安全性加以验证。

甲氨蝶呤是公认的治疗宫外孕的首选药物^[8],属于嘧啶类抗代谢的药物,其主要作用是抑制四氢叶酸合成,具体过程是通过干扰二氢叶酸还原酶实现,使二氢叶酸不能转化为四氢叶酸,其合成不足导致 DNA、RNA 以及蛋白质缺乏原料合成受阻,胚胎和滋养细胞的发育和分裂因此受到抑制,同时局部胎盘绒毛膜变性坏死,最终导致胚胎缺乏营养而坏死脱落,而达到治疗宫外孕的目的^[9]。但甲氨蝶呤存在明显的不良反应,临床表现为对胃肠道、肝肾功能、皮肤、骨髓的损害作用。大剂量甲氨蝶呤用于宫外孕可明显提高保守治疗的成功率,但不良反应也大幅增加,而小剂量不良反应少但可能治疗宫外孕无效,

选择合适的剂量十分重要。米非司酮属孕酮拮抗剂,且亲和力极高,也用于抗早孕,本药具有抗黄体、抗排卵、抗着床以及诱导子宫内膜出血的作用,这些作用均与抑制孕酮活动有关。米非司酮促使绒毛组织退化性发展,并诱导蜕膜萎缩、坏死,引起内源性前列腺素释放后促黄体素的分泌量下降,黄体进而萎缩、溶解,这样胚囊失去助其生长发育的依靠后出现坏死或是被吸收,而达到药物流产的效果^[10]。米非司酮的局限性在于单用治疗宫外孕较困难,这与异位妊娠部位不具备大量的孕激素受体有关,实际上临床使用米非司酮治疗宫外孕主要是取其对抗糖皮质激素活性的作用^[8]。由此可见,甲氨蝶呤与米非司酮治疗宫外孕的药理作用不同,二者联合应用可起协同作用、优势互补,提高了治疗的成功率,并且可以减少单用的不良反应或是失败率,文献[4-8]可证实这一点,但这两种药物的最佳联合方式仍是目前研究的重点。

本研究中,观察组单次使用甲氨蝶呤肌肉注射配合使用米非司酮治疗方法,主要是为了减少甲氨蝶呤的使用剂量,单次甲氨蝶呤使用剂量足以对异位定植的胚胎和滋养细胞生长形成有效的抑制,使绒毛膜较快地萎缩、坏死,而小剂量的特点是对机体的影响较小,避免了大剂量使用对肝、肾、胃肠损伤和造血系统的过度抑制,而米非司酮总剂量 600 mg 属于中等剂量,在治疗宫外孕中不求单独杀死异位定植的胚胎,而与甲氨蝶呤联合应用发挥各自的疗效,起到协同治疗的作用。本研究结果显示观察组治愈率达 95.3%,远高于对照组的 75.7%,两组对比差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组腹痛、阴道流血、腹部包块消失时间、血 β -HCG 转阴时间、平均住院日缩短均佐证了这两种药物联合应用的有效性。由此可见,联合米非司酮之后临床可考虑适当减少甲氨蝶呤的使用剂量,并且临床疗效值得肯定。但甲氨蝶呤和米非司酮各自的选择剂量和给予方法需要进一步研究,期望未来能总结出最好的联合方案。

本研究显示肌肉注射甲氨蝶呤与口服米非司酮保守治疗宫外孕疗效确切,值得临床推广。

参考文献

[1] Elizabeth M, Shekell J, Stanley M, et al. (下转第 3282 页)

- [13] 李雪峰,张毓.乙型肝炎患者血清 HBV 前 C 区 A1896 变异的检测分析[J].临床军医杂志,2011,39(6):1190-1192.
- [14] 张敏峰,钱培新,蒲蕊,等.乙肝相关疾病中乙型肝炎病毒核心启动子区变异频率及发病风险评估[J].第二军医大学学报,2013,34(9):929-933.
- [15] 管军,叶军.乙型肝炎病毒前 C 区(1896)和 BCP 区(1762/1764)变异对肝癌发病率的影响[J].实用临床医学,2014,15(5):20-21.
- [16] 闪明海,胡爱丽,杨琴,等.宁夏地区乙型肝炎病毒基因 BCP 区 A1762T/G1764A 突变与肝细胞癌的相关性[J].宁夏医科大学学报,2014,36(2):148-150.
- [17] 张勇扬,王爱平,潘金顺,等.乙肝病毒基因型及基因变异与原发肝癌的相关性[J].江苏医药,2011,37(11):1279-1281.
- [18] Lyu H, Lee D, Chung YH, et al. Synergistic Effects of A1896, T1653 and T1762/A1764 Mutations in Genotype C2 Hepatitis B Virus on Development of Hepatocellular Carcinoma[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(3): 219-224.
- [19] Liao Y, Hu X, Chen J, et al. precore mutation of hepatitis B virus may contribute to hepatocellular carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis[J]. Plos One, 2012, 7: e38394.
- [20] 杨小蓉,刁蔚欣,冯红梅.基因 HLA-DR13 表达及 BCP 突变与 HBV 感染后临床转归的相关性研究[J].免疫学杂志,2014,30(10):892-896.
- [21] Soad G, Zohreh S, Seyed MH, et al. Correlation between viral load of HBV in chronic hepatitis B patients and precore and basal core promoter mutations[J]. Hepat Mon, 2013, 13(2): e7415.
- [22] 刘成忠,肖传宇,侯文华,等. HBeAg 阴性乙型肝炎患者前 S1、前 C 区变异、HBV DNA 载量的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2011,32(7):766-767.
- [23] Bhattacharya H, Bhattacharya D, Nagarajan M, et al. Prevalence of mutations in basal core promoter and precore region of hepatitis B virus in vaccinated and nonvaccinated individuals of the aboriginal nicobarese tribe of car nicobar island, India[J]. Intervirology, 2014, 57(6): 357-364.
- [24] Abdolvahab M, Sareh Z, Amir G, et al. Mutations in precore and basal-core promoter regions of hepatitis B virus in chronic HBV patients from Golestan, Iran[J]. Iran J Basic Med Sci, 2014, 17(5): 370-377.
- [25] 陈永薪,李晓飞,楼莲青,等.原发性肝癌患者 HBV 前 C/BCP 区变异与 HBeAg 的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(23):5208-5210.
- [26] Vutien P, Trinh HN, Nguyen K, et al. precore and basal core promoter mutations in Asian American Patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(4): 464-472.
- [27] Nie H, Evans AA, London WT, et al. Quantitative dynamics of hepatitis B basal core promoter and precore mutants before and after HBeAg seroconversion[J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 795-802.
- [28] 詹勤,张欣欣,张东华,等.乙型肝炎病毒前 C 区 1896、基本 C 区启动子区 1762/1764 变异对拉米夫定抗病毒疗效的影响及其临床意义[J].检验医学,2009,24(9):655-658.
- [29] 孙国君,崔巍,李智伟.慢性乙型肝炎 HBVDNA 前 C 区变异检测及其与干扰素治疗关系的研究[J].中国实用内科杂志,2009,29(11):1030-1032.
- [30] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zwang L, et al. Hepatitis B e antigen level and response to peginterferon: influence of precore and basal core promoter mutants[J]. Antiviral Res, 2013, 97(3): 312-317.
- [31] 李小芬.乙型肝炎病毒前 C 区及 BCP 区变异与临床关系的研究[D].衡阳:南华大学,2010.
- [32] 王晓霖,黄少军.乙型肝炎病毒相关性肝癌前 C 区变异与外周血 T 淋巴细胞亚群的关系[J].肝脏,2014,19(7):498-501.

(收稿日期:2015-02-04 修回日期:2015-06-08)

(上接第 3231 页)

- Medical termination of pregnancy in cynomolgus macaques[J]. J Med Primatol, 2012, 41(6): 394-402.
- [2] Sun QL, Zhang XG, Xing QT, et al. A study of mifepristone/IFN- γ -induced apoptosis of human cholangiocarcinoma cell line FRH-0201 in vitro[J]. Onco Targets Ther, 2012, 5(4): 335-342.
- [3] 贺爱军.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗输卵管妊娠 48 例临床分析[J].实用妇产科杂志,2011,27(8):633-635.
- [4] 李翠兰,陈敦金,生秀杰,等.超小剂量米非司酮配伍米索前列醇终止超早期妊娠的临床研究[J].中华妇产科杂志,2012,47(10):764-768.
- [5] Gómez García MT, Aguarón Benítez G, Barberá Belda B, et al. Medical therapy (methotrexate and mifepristone) alone or in combination with another type of therapy for the management of cervical or interstitial ectopic pregnancy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 165(1): 77-81.
- [6] Thubert T, Denoiseux C, Faivre E, et al. Combined conservative surgical and medical treatment of a uterocutaneous fistula[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2012, 19(2): 244-247.
- [7] 刘久英,张兵.甲氨蝶呤联合米非司酮保守治疗异位妊娠 48 例[J].广东医学,2012,33(15):2345-2346.
- [8] 葛翠华,陆启如,郭袁梅,等.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠临床疗效及安全性研究[J].中国妇幼保健,2012,27(31):4949-4950.
- [9] Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, et al. Medical methods for first trimester abortion[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 11(2): 213-215.
- [10] 沈琼,冯丽娅,宋哲,等.甲氨蝶呤联合米非司酮保守治疗异位妊娠效果观察[J].临床误诊误治,2012,25(5):61-63.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-06-17)