

# 多次与单次肌注甲氨蝶呤联合米非司酮治疗输卵管妊娠的疗效与安全性

福建省莆田市第一医院（莆田 351100） 许素琼 童黎敏

**【摘要】 目的** 观察多次与单次肌注甲氨蝶呤联合米非司酮治疗输卵管妊娠的疗效与安全性。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月入住我院的 86 例输卵管妊娠患者，按随机数表法分为多次组和单次组各 43 例。单次组按 1 mg/kg 一次性肌肉注射甲氨蝶呤；多次组按 0.4 mg/（kg·次），1 次/d，连续 5 d 肌肉注射甲氨蝶呤。两组均按 50 mg/次，2 次/d，连续 3 d 空腹口服米非司酮。比较治疗前及治疗 7 d 后两组血人绒毛膜促性腺激素（ $\beta$ -HCG）水平及盆腔包块直径变化，分析两组住院时间、血  $\beta$ -HCG 转阴时间、治疗 7 d 后治疗有效率及 7 d 内药物不良反应发生情况的差异。**结果** 治疗 7 d 后，两组血  $\beta$ -HCG 下降  $\geq 30\%$ 、包块缩小  $\geq 30\%$  的比例及治疗有效率比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；单次组住院时间及血  $\beta$ -HCG 转阴时间均少于多次组（ $P < 0.05$ ）；治疗 7 d 后，单次组与多次组血  $\beta$ -HCG 值和盆腔包块直径均明显低于治疗前（ $P < 0.05$ ），单次组血  $\beta$ -HCG 值略低于多次组，盆腔包块直径略小于多次组，但差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗 7 d 内，两组药物不良反应发生率比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。**结论** 多次与单次肌注甲氨蝶呤联合米非司酮治疗输卵管妊娠均可获得显著效果，且安全性相当，但单次给药后康复时间更短，对患者预后有利。

**【关键词】** 甲氨蝶呤；米非司酮；输卵管妊娠；疗效；安全性

**【中图分类号】** R714.22<sup>+</sup>1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2020)05-0045-03

受精卵由于各种原因着床于子宫体以外部位并进一步发育、成熟的病理现象称为异位妊娠，属于孕产妇死亡的主要诱因之一。异位妊娠可在孕妇生殖系统多个部位发生，绝大多数发生在输卵管<sup>[1]</sup>。目前临床上治疗输卵管妊娠的主要措施为手术治疗和保守治疗，保守治疗不会彻底切除输卵管，使患者保留再次生育条件，而为多数患者所接受。甲氨蝶呤属抗代谢药物，能阻止异位妊娠胚胎发育，疗效显著；米非司酮在治疗妇产科疾病领域应用广泛，可与孕激素受体结合使其不能正常发挥妊娠相

关生理功效，从而杀灭胚胎，终止妊娠<sup>[2]</sup>。有研究表明，肌肉注射甲氨蝶呤与空腹口服米非司酮联合用药相较于两者单独用药能够更好地发挥治疗效果，药物不良反应发生率小，安全性高<sup>[3]</sup>，但甲氨蝶呤不同剂量不同给药方式联合米非司酮对输卵管妊娠的治疗效果也存在差异。为探究保守治疗输卵管妊娠的最佳给药方式，本研究通过对 86 例输卵管妊娠患者分别采用同等剂量单次与多次甲氨蝶呤肌肉注射联合米非司酮空腹口服用药，研究其对输卵管妊娠的治疗效果及安全性。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料：**选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月入住我院的 86 例输卵管妊娠患者为受试对象，按随机数表法分为多次组和单次组各 43 例。纳入标准：1) 有详细病史记录，彩超检查后确诊患有输卵管妊娠，血  $\beta$ -HCG 不超过 2 000 U/L，盆腔包块直径不超过 4 cm；2) 患者或家属签署知情同意书，自愿接受本次药物保守治疗试验；3) 无严重器质性疾病；4) 妊娠囊未破裂，无异位妊娠史；5) 无精神疾病和认知障碍，在治疗过程中积极配合。排除标准：1) 有甲氨蝶呤、米非司酮使用禁忌证；2) 凝血功能不全；3) 骨髓抑制；4) 心、肝、肾功能障碍；5) 有恶性传染性疾病。单次组年龄 22~43 岁，平均  $(33.87 \pm 10.64)$  岁；孕周 6~14 周，平均  $(7.62 \pm 2.02)$  周；孕次  $(2.13 \pm 0.68)$  次，产次  $(1.26 \pm 0.34)$  次。多次组年龄 21~40 岁，平均  $(32.17 \pm 10.82)$  岁；孕周 6~13 周，平均  $(7.88 \pm 2.15)$  周；孕次  $(2.21 \pm 0.61)$  次，产次  $(1.24 \pm 0.30)$  次。两组患者年龄、孕周、孕产次比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性。该研究经我院伦理委员会批准通过。

**1.2 方法：**单次组采用单次肌肉注射甲氨蝶呤 (瀚晖制药有限公司，5 mg/支，批号 20150717) 的方法，具体按 1 mg/kg 一次性注射；多次组采用分次注射甲氨蝶呤的方法，具体为 0.4 mg/(kg·次)，1 次/d，连续注射 5 d。两组患者均空腹口服

米非司酮 (上海新华联制药有限公司，25 mg×6 片，批号 20150520)，具体为 50 mg/次，2 次/d，连续服用 3 d。所有患者治疗期间注意休息，对阴道排出物进行病理检查。

**1.3 疗效评估标准：**根据文献 [4] 中相关标准，评定本次甲氨蝶呤联合米非司酮治疗输卵管妊娠的治疗效果。有效：患者腹痛和出血等临床症状得到明显改善，血  $\beta$ -HCG 转阴或下降 30% 及以上，盆腔包块消失或缩小 30% 及以上。无效：血  $\beta$ -HCG 值和盆腔包块直径无明显变化，患者病情加重。

**1.4 观察指标：**比较治疗前及治疗 7 d 后两组血  $\beta$ -HCG 水平及盆腔包块直径变化，分析两组住院时间、血  $\beta$ -HCG 转阴时间、治疗 7 d 后治疗有效率及 7 d 内药物不良反应发生率的差异。

**1.5 统计学方法：**通过 SPSS 19.0 统计学软件分析所有患者的观察指标数据。计数资料以百分率 (%) 表示，组间比较采用卡方检验；计量资料以平均数±标准差表示，组内及组间比较采用  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗效果比较：**治疗 7 d 后，两组血  $\beta$ -HCG 下降  $\geq 30\%$ 、包块缩小  $\geq 30\%$  的发生率及治疗有效率比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，单次组住院时间及血  $\beta$ -HCG 转阴时间均少于多次组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较 [n=43, 例 (%)]

组别	血 $\beta$ -HCG 下降 $\geq 30\%$	包块缩小 $\geq 30\%$	有效	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	血 $\beta$ -HCG 转阴时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )
单次组	35 (81.40)	37 (86.05)	40 (93.02)	17.25±5.53	23.97±2.98
多次组	34 (79.07)	35 (81.40)	37 (86.05)	19.78±4.84	25.69±2.37
统计值	$\chi^2 = 0.073$	$\chi^2 = 0.341$	$\chi^2 = 0.496$	$t = 2.258$	$t = 2.962$
P 值	0.787	0.559	0.481	0.027	0.004

**2.2 血  $\beta$ -HCG 值和盆腔包块直径比较：**治疗前，两组患者血  $\beta$ -HCG 值和盆腔包块直径差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 7 d 后，单次组与多次组血  $\beta$ -HCG 值和盆腔包块直径均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ )；单次组血  $\beta$ -HCG 值略低于多次组，盆腔包块直径略小于多次组，但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 药物不良反应发生率比较：**治疗 7 d 内，两组均发生轻微的药物不良反应，未经任何干预均自行缓解。组间药物不良反应发生率比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ，表 3)。

表 2 两组患者治疗前后血  $\beta$ -HCG 值及盆腔包块直径比较 (n=43)

指标	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
血 $\beta$ -HCG 值/ (IU/L, $\bar{x} \pm s$ )				
单次组	1 764.51±176.34	986.48±118.64	24.005	<0.001
多次组	1 823.17±160.95	1 027.12±104.37	27.121	<0.001
$t$ 值	1.611	1.678		
$P$ 值	0.111	0.095		
盆腔包块直径/ (cm, $\bar{x} \pm s$ )				
单次组	3.18±0.88	1.69±0.52	9.559	<0.001
多次组	3.20±0.64	1.77±0.46	11.897	<0.001
$t$ 值	0.121	0.756		
$P$ 值	0.904	0.452		

表 3 两组患者治疗后药物不良反应发生率比较

[n=43, 例 (%) ]

组别	恶心呕吐	白细胞下降	肝细胞受损	胃肠道反应	合计
单次组	2 (4.65)	1 (2.33)	0 (0.00)	1 (2.33)	4 (9.30)
多次组	4 (9.30)	1 (2.33)	1 (2.33)	2 (4.65)	8 (18.60)
$\chi^2$ 值	0.179	0.512	0.000	0.000	0.871
P 值	0.672	0.474	1.000	1.000	0.351

### 3 讨论

输卵管妊娠作为妇产科常见急腹症,对患者生命威胁大。药物保守治疗可在有效缓解临床症状前提下降低对输卵管的损伤,免除手术创伤,避免形成瘢痕,以降低反复异位妊娠率,有利于身体恢复。经过药物保守治疗,输卵管妊娠患者的输卵管能够更好地恢复并在妊娠中发挥正常的作用,同时避免外科手术相关并发症,改善盆腔粘连状况,最终妊娠的成功率也明显高于手术治疗患者<sup>[5]</sup>。

甲氨蝶呤是一种抗代谢药物,因能遏制肿瘤细胞合成、生长与增殖而广泛应用于抗肿瘤治疗,近年来在保守治疗输卵管妊娠中发挥重要作用。甲氨蝶呤能通过与二氢叶酸还原酶结合抑制四氢叶酸合成,使叶酸代谢以及嘧啶与嘌呤合成不能正常进行,从而阻碍遗传物质以及相关蛋白质的生物合成。滋养细胞在甲氨蝶呤作用下无法增生,绒毛组织被破坏,胚胎组织细胞死亡、胚胎脱落,最终被机体吸收。甲氨蝶呤的用药会使输卵管妊娠患者出现一定的药物不良反应,不同用药剂量和用药时间发生不良反应的程度也不尽相同,大多数情况下通过对症处理即可有效消除。米非司酮广泛应用于终止宫内早孕,它对于孕酮受体的亲和力极强,具有高效的抗孕酮活性,是一种良好的抗孕酮类药物。它通过拮抗孕酮与孕酮受体结合从而竞争性抑制蜕膜组织中的孕酮受体,使孕酮无法发挥生理活性,蜕膜和绒毛失去血液供应而变性坏死,血  $\beta$ -HCG 水平急剧下降。胚胎组织会受到内源性前列腺素作用,黄体逐渐萎缩,胚囊因缺乏黄体营养物质供应而坏死并被机体吸收,输卵管妊娠得以终止,盆腔包块随之缩小。本研究显示,治疗后两组患者有恶心呕吐、白细胞下降、肝细胞受损、胃肠道反应等药物不良反应发生,但药物不良反应总发生率较低,单次组略低于多次组,差异不明显。这表明甲氨蝶呤单次给药联合米非司酮治疗输卵管异位妊娠药物不良反应发生率更小,安全性更好。究其原因,一次性肌内注射甲氨蝶呤能在短时间内使

机体药物浓度维持较高水平,使滋养细胞迅速死亡,胚胎迅速脱落,而机体肝脏、肾脏、消化器官以及黏膜组织对甲氨蝶呤的吸收能力较强,代谢水平较高,并不会使药物长期累积而导致药物不良反应大量发生。分次给药会使甲氨蝶呤治疗效果延缓,药物在机体滞留周期较长,机体不能及时吸收并清除药物,从而导致药物不良反应发生率升高。

有报道指出,甲氨蝶呤与米非司酮联合用药治疗异位妊娠,完全治愈率占 92.11%<sup>[6]</sup>,并且单次肌内注射甲氨蝶呤联合米非司酮口服治疗的成功率更高,安全性更好<sup>[7]</sup>。本研究显示,同等剂量单次与多次注射甲氨蝶呤联合口服米非司酮治疗输卵管妊娠的有效率均高达 85% 以上,两种注射方式治疗有效率无明显差异,但单次组在住院时间和血  $\beta$ -HCG 转阴时间上少于多次组。治疗后单次组与多次组血  $\beta$ -HCG 值均明显下降,盆腔包块直径明显减小,单次组血  $\beta$ -HCG 值略低于多次组,盆腔包块直径略小于多次组,差异不明显。这表明甲氨蝶呤联合米非司酮能够很好地起到对输卵管妊娠的治疗作用,两种给药方式治疗效果均比较理想,但单次给药能够更好更快地降低血  $\beta$ -HCG 值,缩小包块直径,缩短住院时间,临床效果更佳。

综上所述,多次与单次肌注甲氨蝶呤联合米非司酮治疗输卵管妊娠均具有显著效果,但前者显效更快,疗效更突出,不良反应小,安全性更高,值得临床运用推广。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 封全灵,熊祯祯,王智霖,等.米非司酮对孕激素受体 M 阳性子宫肌瘤细胞增殖、凋亡的影响[J].山东医药,2017,57(3):13-15.
- [3] 朱琴.米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠的疗效分析[J].中国妇幼保健,2015,30(10):1506-1508.
- [4] 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.
- [5] 吴红梅,王经泉.三种输卵管妊娠保守治疗方法妊娠结局临床比较分析[J].生殖医学杂志,2015,24(2):102-106.
- [6] 肖雪莲,刘祉君,王玉娟.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠 38 例疗效观察[J].贵州医药,2015,39(9):800-801.
- [7] 张欢欢,付衡,王慧.甲氨蝶呤联合米非司酮不同给药方式治疗异位妊娠患者临床研究[J].中国性科学,2016,25(10):127-130.