

· 论 著 ·

三种不同药物方案保守治疗异位妊娠的疗效观察

李小松, 胡艳丽, 刘小榕, 秦 永[△]
(重庆市黔江区中心医院妇科, 重庆 409099)

摘 要:目的 探讨不同方案保守治疗异位妊娠(EP)的疗效。方法 回顾性分析该院 2012 年 6 月至 2014 年 6 月经药物保守治疗的 198 例 EP 患者的病历资料, 根据治疗方案分为 A 组(39 例)单用甲氨蝶呤(MTX), B 组(92 例)MTX 联合米非司酮用药, C 组(67 例)采用 MTX 8 日疗法, 观察各组治愈率、人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -HCG)下降至正常水平时间等, 比较 3 种方案的疗效, 以及不同血 β -HCG 水平对 3 种方案的影响。结果 3 组治愈率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 最高为 C 组(86.57%), B 组次之(84.78%), A 组最低(66.67%)。3 组患者中 β -HCG 水平为 1 500~3 000 mIU/mL 者及大于 3 000 mIU/mL 者治愈率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 单用 MTX 保守治疗 EP 效果欠佳, 推荐选用联合方案或 8 日疗法, 较高 β -HCG 水平患者采用 8 日疗法疗效最好。

关键词:异位妊娠; 保守治疗; 甲氨蝶呤; 米非司酮

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.032

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3439-03

Observation on clinical effects of three different treatment regimens for conservative treatment of ectopic pregnancy

Li Xiaosong, Hu Yanli, Liu Xiaorong, Qin Yong[△]

(Department of Gynecology, Qianjiang Central Hospital of Chongqing Municipality, Chongqing 409099, China)

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic efficacy of three different treatment regimens for conservative treatment of ectopic pregnancy(EP). **Methods** Clinical data of 198 cases of patients with EP who were conservatively treated in this hospital from June 2012 to June 2014 were retrospectively analysed. All patients were divided into group A(39 cases), group B(92 cases) and group C(67 cases), which were treated with single-dose of methotrexate(MTX), MTX combined with mifepristone and multiple-dose of MTX respectively. The curative rate and time for human chorionic gonadotropin beta-subunit(β -HCG) dropping to normal were observed and recorded. **Results** The total curative rates in three groups were statistically different($P < 0.05$), additionally, group C had the highest curative rate(86.57%), followed by group B with 84.78% and group A with 66.67%. In the three groups, for patients with serum level of β -HCG 1 500—3 000 mIU/mL or $> 3 000$ mIU/mL, the curative rates were statistically different($P < 0.05$). **Conclusion** Single-dose of MTX has relative low curative rate. It is recommend to use combination regimens or multiple-dose of MTX regimens, and for patients with high level of β -HCG multiple-dose of MTX regimens might be the best choice.

Key words:ectopic pregnancy; conservative treatment; methotrexate; mifepristone

异位妊娠(EP)是指受精卵在子宫腔以外着床, 是妇产科临床常见的急腹症, 发病率约为 2%^[1], 是导致孕产妇死亡的重要原因之一。随着诊断技术的不断提高, 越来越多的患者在早期得到了诊断和治疗, 但其发病率仍逐年上升, 且未婚者与未生育者居多, 这可能与性生活年龄的提前、多个性伴侣、人工流产等有关^[2]。由于手术治疗可能造成输卵管等盆腔结构粘连及不可逆损伤等, EP 的保守治疗显得尤为重要。因此, 本文回顾性分析 2012 年 6 月至 2014 年 6 月, 在本院行 EP 保守治疗的病例, 比较不同方案的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 6 月至 2014 年 6 月在本院妇科因 EP 行药物保守治疗、有完整病历资料的患者 198 例, 年龄 17~41 岁, 平均(31.2±5.3)岁; 停经时间 38~52 d, 平均(45.7±4.6) d; 治疗前入绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -HCG)水平为 500~5 000 IU/L, 其中小于 1 500 IU/L 者 85 例, 1 500~3 000 者 77 例, 大于 3 000 者 36 例; 其中 167 例患者有明确停经史, 32 例停经史不明确。临床表现: 阴道流血者 172 例, 腹痛者 114 例,

无明显症状者 27 例。实验室检查: 尿人绒毛膜促性腺激素(HCG)阳性 178 例, 弱阳性 20 例。所有患者均根据病史、妇科检查、血 β -HCG 水平和阴道超声结果确诊为 EP。根据用药方案分为 3 组: 甲氨蝶呤(MTX, A 组, 39 例)、MTX+米非司酮(B 组, 92 例)、MTX 8 日疗法(C 组, 67 例)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 A 组: 单次肌内注射 MTX 50 mg/m²; B 组: 单次肌内注射 MTX 50 mg/m², 并在同时予以口服米非司酮 25 mg, 每日两次, 共 3 d; C 组: 于第 1、3、5、7 天肌内注射 MTX 50 mg, 于第 2、4、6、8 天肌内注射四氢叶酸 6 mg, 视情况可重复给药。用药后均严密观察腹痛、阴道出血及肛门坠胀等表现, 每天监测血压, 5~7 d 复查 1 次血 HCG, 定期复查 B 超及血常规。

1.2.2 疗效判定 有效: 用药后 1 周或 8 日疗法 1 个疗程结束后血 HCG 下降大于 15%; 无效: 用药后 1 周或 8 日疗法 1 个疗程结束后血 HCG 下降小于 15%, 或在治疗过程中出现剧烈腹痛、肛门坠胀等 EP 包块破裂的征象。不良反应包括: 胃

肠道反应、口腔溃疡、脱发、丙氨酸氨基转移酶水平一过性升高、中性粒细胞或血小板减少等。

1.3 观察指标 治愈率、血 β -HCG 转阴所需时间、包块缩小时间、不良反应发生率、腹痛、阴道流血等情况；并统计不同血 β -HCG 水平患者 3 种方案的治愈率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 q 检验;偏态分布计量资料以中位数和四分位数表示 [$M(P_{25}, P_{75})$],多组间比较采用秩和检验 Kruskal-Wallis 法;计数资料以例数或百分率表示,组间比

较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者一般病史资料及临床表现比较 3 组患者年龄、停经时间、治疗前 β -HCG 水平、阴道流血时间、腹痛发生率及包块大小比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 3 组各观察指标比较 用药后观察包块缩小时间、 β -HCG 转阴时间、不良反应发生率及不同方案的治愈率,结果显示,3 组治愈率及 β -HCG 转阴时间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);组间两两比较显示,A 组治愈率和 β -HCG 转阴时间与 B、C 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患者一般病史资料及临床表现比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	停经时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	β -HCG [$M(P_{25}, P_{75})$,mIU/mL]	阴道流血时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	腹痛发生率 [<i>n</i> (%)]	包块大小 ($\bar{x}\pm s$,cm)
A 组	39	30.45 $\pm$ 5.21	50.23 $\pm$ 10.21	636.67(549.23,1 267.42)	11.66 $\pm$ 9.12	25(64.10)	2.31 $\pm$ 1.81
B 组	92	29.82 $\pm$ 6.86	49.91 $\pm$ 11.52	838.16(616.92,1 483.89)	12.47 $\pm$ 10.72	53(57.60)	2.25 $\pm$ 1.72
C 组	67	31.19 $\pm$ 6.77	48.23 $\pm$ 13.68	801.65(684.23,1 754.55)	13.50 $\pm$ 10.19	35(52.24)	2.37 $\pm$ 1.66
<i>F/H</i> / χ^2		0.852	0.489	4.66	0.427	3.44	0.095
<i>P</i>		0.428	0.614	0.137	0.653	0.488	0.909

表 2 3 组各观察指标比较

组别	<i>n</i>	治愈率[<i>n</i> (%)]	包块缩小时间($\bar{x}\pm s$,d)	β -HCG 转阴时间($\bar{x}\pm s$,d)	不良反应发生率[<i>n</i> (%)]
A 组	39	26(66.67)	4.23 $\pm$ 2.35	38.41 $\pm$ 13.71	1(2.56)
B 组	92	78(84.78)*	4.01 $\pm$ 1.92	30.81 $\pm$ 14.21*	3(3.26)
C 组	67	58(86.57)*	4.72 $\pm$ 2.57	31.62 $\pm$ 10.38*	3(4.48)
<i>F</i> / χ^2		7.58	1.961	5.007	1.310
<i>P</i>		0.023	0.143	0.008	0.860

*: $P<0.05$,与 A 组比较。

2.3 β -HCG 水平对 3 种方案治愈率的影响 3 组患者中 β -HCG 水平 1 500~3 000 mIU/mL 者及大于 3 000 mIU/mL 者治愈率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);而 β -HCG 水平小于 1 500 mIU/mL 者 3 种方案治愈率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 3 组中不同 β -HCG 水平患者治愈率比较[% (*n*/*n*)]

组别	<i>n</i>	β -HCG(mIU/mL)		
		<1 500	1 500~3 000	>3 000
A 组	39	82.35(14/17)	62.50(10/16)	33.33(2/6)
B 组	92	90.48(38/42)	92.89(34/37)	46.15(6/13)
C 组	67	88.46(23/26)	87.50(21/24)	82.35(14/17)
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

近年来,随着社会进步、性观念的改变,以及人工流产率的升高等,EP 的发病率呈现不断上升趋势,且患者年龄有降低趋势^[3]。近 30 年来,EP 的发病率约上升了 6 倍,约占所有妊娠的 2%^[4],其中未生育者和未婚者明显增加,保留其生育能力显得尤为重要。

药物保守治疗作为 EP 的一种非创伤性治疗方法,无手术相关风险及并发症,且较手术费用低、可增加治疗后的宫内妊娠率、疗效肯定^[5]。MTX 和米非司酮是宫外孕常用的保守治疗药物,其作用机制分别为:MTX 是二氢叶酸还原酶抑制剂,通过干扰叶酸的代谢,引起 DNA、蛋白质的合成障碍,抑制胚胎滋养细胞增生,破坏绒毛,从而使胚胎组织坏死、脱落、吸收;米非司酮是孕激素受体拮抗剂,通过竞争结合孕激素受体,引起蜕膜缺血变性、脱落,从而间接影响绒毛组织的血液供应。MTX 和米非司酮的作用机制与作用靶点不同,联合应用时可以起到协同作用,使治疗 EP 的疗效增加。在实际临床运用中,可以调整二者方法、用量及配伍方式,可分为单次单用 MTX 法、8 日疗法(单用多次 MTX)、单用米非司酮,以及 MTX 配伍米非司酮等多种用法。本研究回顾性分析了本院常用的 3 种 EP 药物保守治疗方案的疗效,结果显示,MTX 8 日疗法的治愈率最高,MTX 联合米非司酮的 β -HCG 转阴时间最短,3 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);而 3 组不良反应发生率、包块缩小时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,治疗前患者 β -HCG 水平对 3 种方案的疗效有影响:3 组患者中 β -HCG 处于较低水平者(<1 500 mIU/mL)治愈率比较差异无统计学意义($P>0.05$);而 3 组患者中 β -HCG 处于较高

水平者($\geq 1\,500\text{ mIU/mL}$),单用 MTX 治愈率明显低于另外两种方案,差异均有统计学意义($P<0.05$)。分析其原因,可能与孕囊活性有关:HCG 来源于滋养细胞, β -HCG 是 HCG 的特异性片段, β -HCG 的滴度可以反映滋养细胞的活性,以及着床后的孕卵活性。较低的 β -HCG 水平,说明孕囊活性欠佳,容易被“杀胚”药物破坏;而 β -HCG 水平较高者则不容易受到单一的药物杀伤,不同作用机制的药物此时能发挥更直接的杀伤作用。此外,3 组间两两比较显示,单用 MTX 的治愈率明显低于其余两种方案,差异均有统计学意义($P<0.05$);而 MTX 联合米非司酮与 MTX 8 日疗法的治愈率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,当患者 β -HCG $>3\,000\text{ mIU/mL}$ 时,8 日疗法的疗效明显优于其余两种方案。分析其原因,可能与本研究设计时将 8 日疗法 1 个疗程后 β -HCG 水平下降不满意而增加用药者也归入到 8 日疗法组有关。本研究结果中,较高 β -HCG 水平患者采用 8 日疗法的治愈率明显高于 MTX 联合米非司酮,表明治疗前患者 β -HCG 水平对保守治疗的疗效有着重要影响。

虽然本研究结果显示,MTX 联合米非司酮用药或者 8 日疗法的疗效优于单用 MTX,但目前关于 EP 的药物保守治疗方案尚无明确统一意见,国内外对常见保守治疗方案的临床研究及循证医学研究结果也不尽一致。宋华东等^[6]对 MTX 联合米非司酮治疗 EP 进行了 Meta 分析,纳入 23 个随机对照试验,1 706 例患者,结果显示:MTX 联合米非司酮与单用 MTX 比较,疗效具有明显差异。而 Rozenberg 等^[7]的大型临床研究结果显示,米非司酮并不能增加 MTX 治疗的成功率,MTX 联合米非司酮组与 MTX 加安慰剂组的治愈率无明显差异(74.2% vs. 79.6%)。对于单次用药和多次用药,Lipscomb 等^[8]经 Meta 分析显示:多次疗法的治疗有效率(95%)与单次疗法(90%)无明显差异,而单次疗法的不良反应较多次疗法少。

对于 EP 的药物保守治疗,本研究显示,单用 MTX 疗效欠佳,MTX 联合米非司酮或者多次用药(8 日疗法)疗效更好;对

于不同 β -HCG 水平的患者,应综合评估患者基本情况,选用更合适的方案:较低 β -HCG 水平患者 3 种方案均可;稍高 β -HCG 水平患者推荐使用联合方案;对于 β -HCG $>3\,000\text{ mIU/mL}$ 的患者,更应该采用 8 日疗法。由于目前尚无统一推荐方案,具体方案应根据患者的实际情况进行甄选。

参考文献

[1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013: 51-58.

[2] Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors[J]. Clin Obstet Gynecol, 2012, 55(2): 376-386.

[3] 张佳丽. 948 例异位妊娠临床病例分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2011.

[4] 陈沛明, 李锦玉, 何凤仪. 异位妊娠发病增加的病因分析[J]. 广州医学院学报, 2002, 30(2): 24-26.

[5] Seror V, Gelfucci F, Gerbaud L, et al. Care pathways for ectopic pregnancy: a population-based cost-effectiveness analysis[J]. Fertil Steril, 2007, 87(4): 737-748.

[6] 宋华东, 陈士岭, 何锦霞, 等. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠的 Meta 分析[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(12): 1815-1817.

[7] Rozenberg P, Chevret S, Camus E, et al. Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo [J]. Hum Reprod, 2003, 18(9): 1802-1808.

[8] Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, et al. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(6): 1844-1847.

(收稿日期:2015-07-12)

(上接第 3438 页)

清除功能偏低,导致机体内 Hcy 堆积,这反过来加剧了患者心肌细胞的损伤程度,这也是导致重度窒息的高胆红素血症患儿体内 Hcy 水平较轻度窒息的高胆红素血症患儿更高的重要原因,提示 Hcy 是造成患儿心肌细胞损伤的重要危险因素。

综上所述,高胆红素血症患儿并无心肌细胞损伤的明显临床症状,经过胸部 X 线片及心电图测试,患儿均出现了不同程度的心电图改变且伴随心肌酶学指标升高,尤其是 Hcy 水平升高明显的患儿,其心电图改变也更加明显。提示临床医生在面对该类患儿时,应该特别留意患儿心肌酶学指标的改变,尤其是重度窒息的高胆红素血症患儿,更应注意保护其心脏。而通过大量前瞻性研究确立 Hcy 参考范围,以及设定 Hcy 诊断心肌损伤的临界值,尚需要进一步研究。

参考文献

[1] 杜传书. 我国葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症研究 40 年的回顾和展

望[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(4): 5-6.

[2] 米文育, 刘薇, 刘铁成, 等. 窒息新生儿血清同型半胱氨酸与叶酸的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(2): 130-132.

[3] 钟琳玲, 廖芳. 血清同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(10): 1713.

[4] 钱明, 袁君君, 吕雪云. 冠心病患者血清同型半胱氨酸与血脂水平的相关性探讨[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(10): 67.

[5] 曹登成, 邓耀, 郭健玉. 同型半胱氨酸联合心肌酶测定在新生儿高胆红素血症诊断中的价值[J]. 中国医刊, 2013, 48(10): 83-85.

[6] 虞敏, 苏本恩. 心肌损伤的血清生化指标[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 189-195.

[7] 米文育, 刘薇, 刘铁城, 等. 新生儿窒息血清同型半胱氨酸水平的临床研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2006, 12(6): 355.

(收稿日期:2015-07-15)