

· 论著 ·

# 米非司酮联合甲氨蝶呤对剖宫产瘢痕部位妊娠患者血 $\beta$ -HCG及性激素水平的影响

洪 恩\* 马玉琴

广州市黄埔区中医医院妇产科 (广东 广州 510700)

**【摘要】目的** 探讨米非司酮联合甲氨蝶呤治疗剖宫产瘢痕部位妊娠(CSP)对患者血 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)转阴、性激素水平的影响。**方法** 选取2017年11月至2019年11月于我院治疗的76例CSP患者,按随机数字表法分为两组,各38例。对照组予以甲氨蝶呤治疗,观察组加用米非司酮治疗。比较两组血 $\beta$ -HCG转阴时间等临床相关指标、性激素水平及不良反应发生状况。**结果** 观察组血 $\beta$ -HCG转阴时间、月经恢复时间及包块消失时间分别为(35.34 $\pm$ 5.19)d、(53.47 $\pm$ 6.29)d、(38.46 $\pm$ 4.57)d,短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组治疗后雌二醇(E2)、抗苗勒氏管激素(AMH)水平分别为(104.69 $\pm$ 20.73)pmol/L、(3.28 $\pm$ 0.73)ng/mL,低于对照组,卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平分别为(9.18 $\pm$ 2.19)mIU/mL、(9.57 $\pm$ 2.34)mIU/mL,高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组均未出现严重不良反应。**结论** 米非司酮联合甲氨蝶呤治疗可加快CSP患者血 $\beta$ -HCG转阴,缩短月经恢复时间,并可调节性激素水平,安全可靠,值得临床推广。

**【关键词】** 剖宫产瘢痕部位妊娠; 米非司酮; 甲氨蝶呤; 性激素; 不良反应

**【中图分类号】** R714.2; R977.1+2

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2021.05.028

## Effects of Mifepristone Combined with Methotrexate on Serum $\beta$ -HCG and Sex Hormone Levels in Patients with Cesarean Section Scar Pregnancy

HONG En\*, MA Yu-qin.

Department of Obstetrics and Gynecology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Huangpu District, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of mifepristone combined with methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy (CSP) on the conversion of blood  $\beta$ -human villous gonadotropin ( $\beta$ -HCG) and sex hormone levels. **Methods** 76 patients with CSP who were treated in our hospital from November 2017 to November 2019 were selected and divided into two groups with random number table method, 38 cases each. The control group was treated with methotrexate, and the observation group was treated with mifepristone. The clinically relevant indexes such as blood  $\beta$ -HCG negative time, sex hormone levels, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The  $\beta$ -HCG negative time, menstrual recovery time and mass disappearance time of the observation group were (35.34 $\pm$ 5.19) d, (53.47 $\pm$ 6.29) d, (38.46 $\pm$ 4.57) d, which was shorter than the control group, the difference was statistically significant Significance ( $P<0.05$ ); The levels of estradiol (E2) and anti-Müllerian hormone (AMH) in the observation group were (104.69 $\pm$ 20.73) pmol / L and (3.28 $\pm$ 0.73) ng / mL, which was lower than that of the control group In the group, the levels of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were (9.18 $\pm$ 2.19) mIU / mL and (9.57 $\pm$ 2.34) mIU / mL, which were higher than the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); No serious adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion** Mifepristone combined with methotrexate treatment can accelerate the conversion of blood  $\beta$ -HCG in CSP patients, shorten the menstrual recovery time, and adjust the level of sex hormones. It is safe and reliable, and is worthy of clinical promotion.

**Keywords:** Cesarean Section Scar Pregnancy; Mifepristone; Methotrexate; Sex Hormones; Adverse Reactions

剖宫产瘢痕部位妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP) 效果及安全性。

主要指妊娠囊着床于剖宫产术后子宫切口瘢痕处,该部位肌壁薄且存在较多纤维组织,一旦妊娠可引起子宫破裂、大出血等严重并发症,威胁患者生命安全<sup>[1]</sup>。目前,临床治疗CSP方法较多,如外科手术、药物治疗等,但前者创伤较大,且对生育功能造成一定影响,故对于阴道流血少、妊娠包块未破裂等轻症患者多推荐药物治疗。甲氨蝶呤属于常用药物之一,可抑制滋养细胞生长,破坏绒毛组织,促使其坏死、脱落,从而终止妊娠<sup>[2]</sup>。但该药单用起效慢,疗效欠佳。米非司酮是常用抗早孕药物,可加快绒毛、蜕膜组织坏死,并调节机体孕激素水平,促使孕酮丧失生理活性,抑制胚胎发育<sup>[3]</sup>。本研究旨在分析米非司酮联合甲氨蝶呤治疗CSP患者的临床

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2017年11月至2019年11月于我院治疗的76例CSP患者,按随机数字表法分为两组,各38例。对照组年龄23~37岁,平均年龄(31.25 $\pm$ 3.74)岁;孕次2~5次,平均孕次(3.34 $\pm$ 0.35)次;停经时间32~48d,平均停经时间(41.36 $\pm$ 2.59)d。观察组年龄24~38岁,平均年龄(31.28 $\pm$ 3.75)岁;孕次2~4次,平均孕次(3.31 $\pm$ 0.32)次;停经时间31~49d,平均停经时间(41.38 $\pm$ 2.61)d。本研究经医学伦理委员会审核通过。两组一般资料对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**【第一作者】** 洪 恩,女,副主任医师,主要研究方向:优生优育,围产期保健,生殖内分泌。E-mail: 2206101299@qq.com

**【通讯作者】** 洪 恩

纳入标准：存在剖宫产史；超声显示瘢痕妊娠部位孕囊尚未破裂，无内出血现象；孕周小于8周；患者及家属知情同意。排除标准：伴随严重血液系统疾病；对本研究用药过敏；肝肾功能障碍；合并恶性肿瘤；中途退出者。

**1.2 方法** 对照组予以注射用甲氨蝶呤(辉瑞公司，国药准字：H20140205)治疗，于超声引导下囊内注射25mg/次，1次/d。观察组加用米非司酮片(湖北葛店人福药业有限责任公司，国药准字：H20033551)治疗，50mg/次，2次/d。两组均持续用药14d，并随访3个月。

**1.3 观察指标** (1)临床相关指标：记录两组月经恢复时间、包块消失时间、血 $\beta$ -人绒毛促性腺激素( $\beta$ -HCG)转阴时间。(2)性激素水平：于随访3个月后，于患者经期第3d，抽取空腹时静脉血，离心10min，2500r/min，取得上清液后，采用酶联免疫吸附法检测雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及抗苗勒氏管激素(AMH)水平。(3)不良反应：恶心、腹泻、口腔溃疡。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 22.0分析数据，计数资料以百分数表示，用 $\chi^2$ 检验；计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示，用t检验； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床相关指标** 观察组血 $\beta$ -HCG转阴时间、月经恢复时间、包块消失时间短于对照组，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表1。

表1 两组临床相关指标对比( $\bar{x} \pm s, d$ )

| 组别        | 血 $\beta$ -HCG转阴时间 | 月经恢复时间           | 包块消失时间           |
|-----------|--------------------|------------------|------------------|
| 观察组(n=38) | 35.34 $\pm$ 5.19   | 53.47 $\pm$ 6.29 | 38.46 $\pm$ 4.57 |
| 对照组(n=38) | 43.76 $\pm$ 6.85   | 61.18 $\pm$ 7.56 | 45.82 $\pm$ 5.63 |
| t         | 6.040              | 4.833            | 6.257            |
| P         | 0.000              | 0.000            | 0.000            |

**2.2 性激素水平** 观察组治疗后E2、AMH水平低于对照组，FSH、LH水平高于对照组，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表2。

表2 两组性激素水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | E2(pmol/L)         | FSH(mIU/mL)     | LH(mIU/mL)      | AMH(ng/mL)      |
|-----------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 观察组(n=38) | 104.69 $\pm$ 20.73 | 9.18 $\pm$ 2.19 | 9.57 $\pm$ 2.34 | 3.28 $\pm$ 0.73 |
| 对照组(n=38) | 125.34 $\pm$ 22.85 | 7.04 $\pm$ 2.04 | 5.98 $\pm$ 2.17 | 3.94 $\pm$ 0.85 |
| t         | 4.126              | 4.408           | 6.935           | 3.631           |
| P         | 0.000              | 0.000           | 0.000           | 0.001           |

**2.3 不良反应** 对照组出现3例恶心、1例腹泻、1例口腔溃疡，不良反应发生率为13.16%(5/38)；观察组出现1例腹泻、2例口腔溃疡，不良反应发生率为7.89%(3/38)。两组不良反应发生率相比，差异无统计学意义( $\chi^2=0.140, P=0.455$ )。

## 3 讨论

剖宫产会对患者子宫肌层及内膜造成一定损伤，在愈合

过程中受多种因素影响，形成瘢痕组织。子宫瘢痕组织血管众多、血流丰富，且易受人体绒毛侵袭，当受精卵着床在该部位时则形成CSP，若不及时处理，随着妊娠组织发育增大会侵入子宫血管，造成血管破裂，诱发阴道不规则出血等症状<sup>[4]</sup>。甲氨蝶呤属于抗代谢药物，可阻止二氢叶酸还原，减少四氢叶酸生成，从而干扰DNA、蛋白质等合成，阻断滋养细胞增殖<sup>[5]</sup>。同时，该药可破坏绒毛组织，促使胚胎停止发育，并逐渐坏死、脱落，且经囊内注射进一步提高局部药物浓度，增强治疗效果。但该药单用起效较慢，大剂量使用则增大不良反应风险。

血 $\beta$ -HCG是一种糖蛋白，其由胎盘滋养组织分泌，当受精卵着床后血清内 $\beta$ -HCG水平迅速升高，常用于判断是否妊娠，通过监测其恢复正常时间，可了解终止妊娠状况<sup>[6]</sup>。E2、AMH、FSH、LH属于常见的性激素指标，前两者水平偏高提示卵巢储备功能降低、排卵能力差，后两者水平偏低可判断卵巢发育欠佳。本研究结果显示，观察组血 $\beta$ -HCG转阴时间、月经恢复时间及包块消失时间短于对照组，E2、AMH水平低于对照组，FSH、LH水平高于对照组，两组均未出现严重不良反应，表明米非司酮联合甲氨蝶呤治疗CSP效果显著，可加快月经恢复，促进 $\beta$ -HCG转阴，并调节机体性激素水平，降低对生育功能的影响。阮璐璐<sup>[7]</sup>研究显示，甲氨蝶呤联合米非司酮治疗CSP可加快血 $\beta$ -HCG转阴，促进体内病灶消失，缩短月经恢复时间，安全可靠，与本研究结果相类似。米非司酮是一种孕激素受体拮抗药物，可结合孕激素受体，抑制其发挥作用，促使高浓度孕激素受体的脱膜组织发生变性、坏死，从而阻断绒毛血供，致使胚胎发育停止<sup>[8]</sup>。同时，该药可破坏滋养细胞，将死胎引至宫外，加快妊娠终止。两药联合后可通过不同机制发挥滋养细胞抑制作用，促使胚胎变性、坏死，增强终止妊娠效果。

综上所述，米非司酮联合甲氨蝶呤改善CSP患者终止妊娠效果，加快月经恢复，促使血 $\beta$ -HCG快速转阴，且利于改善性激素状况，值得临床积极推广。

## 参考文献

- [1] 汪义泳, 王秀艳, 计婕, 等. 12例剖宫产瘢痕妊娠临床治疗分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(7): 962-963.
- [2] 赵玲. 甲氨蝶呤囊内注射联合米非司酮治疗瘢痕妊娠的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 18-20.
- [3] 王秋凤, 曾艳花, 唐晓霞. 不同甲氨蝶呤用药方案联合米非司酮治疗异位妊娠疗效观察[J]. 海南医学, 2017, 28(22): 3736-3738.
- [4] 何焕群, 梁善影, 赵正云, 等. 米非司酮加甲氨蝶呤联合宫腔镜治疗剖宫产瘢痕部位妊娠的疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1): 102-104.
- [5] 刘湘, 黄宝惠, 夏闪. 甲氨蝶呤不同给药途径联合米非司酮及微创保守手术治疗输卵管妊娠的临床疗效观察[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(6): 102-103.
- [6] 周彩霞. 米非司酮治疗未破损异位妊娠及对血 $\beta$ -HCG的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43(7): 1121-1123.
- [7] 阮璐璐. 超声介入引导下甲氨蝶呤局部注射联合口服米非司酮治疗子宫瘢痕妊娠的疗效观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(9): 1230-1233.
- [8] 胡静, 张晓珊. 康妇炎胶囊联合米非司酮治疗异位妊娠的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2456-2460.

(收稿日期: 2020-08-03)