

· 论著 ·

低剂量米非司酮辅助甲氨蝶呤治疗未破裂异位妊娠的效果及可行性研究

周丽琴*

修水县第一人民医院妇产科(江西九江 332400)

【摘要】目的 研究低剂量米非司酮辅助甲氨蝶呤治疗未破裂异位妊娠的效果及可行性。**方法** 选取我院2021年2月到2023年2月期间接诊的90例未破裂异位妊娠患者作为研究对象。按照随机数表法分为研究组与对照组各45例。对照组给予甲氨蝶呤治疗,研究组给予低剂量米非司酮辅助甲氨蝶呤治疗。两组患者均连续治疗7d,记录并比较两组患者的治疗效果、治疗前后包块直径、血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)值、临床症状改善时间(盆腔包块减小时间、腹痛消失时间、 β -HCG水平降低时间)及药物不良反应发生情况。**结果** 研究组患者的总有效率为95.56%,明显高于对照组患者的82.22%($P<0.05$);两组患者的包块直径、血 β -HCG值在治疗前相比,差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者治疗后的包块直径、血 β -HCG值较治疗前均明显降低,且研究组明显低于对照组($P<0.05$);研究组患者的盆腔包块减小时间、腹痛消失时间、 β -HCG水平降低时间均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);药物不良反应方面,研究组(15.56%)稍高于对照组(8.89%),但无明显差异($P>0.05$)。**结论** 低剂量米非司酮辅助甲氨蝶呤治疗未破裂异位妊娠效果显著,可有效缩短患者临床症状改善时间,有利于降低血 β -HCG水平,且安全性高,具有临床应用价值,值得推广。

【关键词】 异位妊娠;低剂量;米非司酮;甲氨蝶呤;效果

【中图分类号】 R714.22

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.034

The Efficacy and Feasibility of Low-dose Mifepristone Assisted Methotrexate in the Treatment of Unruptured Ectopic Pregnancy

ZHOU Li-qin*

Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Xiushui County, Jiujiang 332400, Jiangxi Province, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and feasibility of low dose mifepristone assisted methotrexate in the treatment of unruptured ectopic pregnancy. **Methods** 90 patients with unruptured ectopic pregnancy who were treated in our hospital from February 2021 to February 2023 were selected as the research subjects. According to the random number table method, they were divided into a study group and a control group with 45 cases each. The control group was treated with methotrexate, while the study group was treated with low-dose mifepristone as an adjunct to methotrexate. Both groups of patients were treated continuously for 7 days, and the therapeutic effects of the two groups of patients were recorded and compared Diameter and blood of the mass before and after treatment β - Human chorionic gonadotropin(β -HCG) value, clinical symptom improvement time (pelvic mass reduction time, abdominal pain disappearance time β -HCG level reduction time) and occurrence of adverse drug reactions. **Results** The total effective rate of patients in the study group was 95.56%, significantly higher than 82.22% in the control group ($P<0.05$); there was no significant difference in mass diameter and blood β -HCG between 2 groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the mass diameter and blood β -HCG value of 2 groups were significantly decreased compared with before treatment, and the study group was significantly lower than the control group ($P<0.05$); the reduction time of pelvic mass, disappearance time of abdominal pain and reduction time of β -HCG level in study group were significantly lower than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); in terms of adverse drug reactions, the study group (15.56%) was slightly higher than the control group (8.89%), but there was no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Low dose mifepristone assisted methotrexate in the treatment of unbroken ectopic pregnancy has significant effect, which can effectively shorten the improvement time of patients' clinical symptoms, and is conducive to reducing blood β -HCG level, and has high safety, clinical application value, worthy of promotion.

Keywords: Ectopic Pregnancy; Low Dose; Mifepristone; Methotrexate; Effect

异位妊娠作为妇科常见的急腹症,是指孕卵在子宫腔外着床发育,其中多为输卵管妊娠,是由于输卵管堵塞造成孕卵停留,不能正常运行进而导致输卵管妊娠流产,甚至破裂。异位妊娠破裂的临床表现主要为阴道出血、急性腹痛等,严重者甚至会造成休克^[1-2]。近年来,异位妊娠发病率逐年上升,但随着HCG检测技术和超声检查技术的不断成熟,超过80%的异位妊娠患者可以得到早期诊断,极大地降低了因破裂引发的穿孔、大出血等情况发生,减轻了对患者的身心伤害,并为非手术治疗提供了条件^[3]。目前临床上主要采用甲氨蝶呤治疗未破裂异位妊娠,不仅可以有效抑制细胞的生长繁殖,还具有缓解出血的作用,但会伴有恶心、呕吐、口腔炎、咽炎等不良反应^[4]。米非司酮是一种强抗孕激素,可有效降低人体黄体生成素水平,从而使胚囊坏死促进流

产^[5]。本研究通过对非破裂型异位妊娠患者采用单独甲氨蝶呤和低剂量米非司酮联合甲氨蝶呤治疗进行对比研究,以探究其不同治疗效果。相关报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取我院2021年2月到2023年2月期间接诊的90例未破裂异位妊娠患者作为研究对象。本次研究病例选取标准及评判标准均根据《子宫内膜异位症的诊治指南》^[6]中制定的标准进行。

纳入标准: 经临床诊断为未破裂型异位妊娠患者;所有患者均知情并已签署知情同意告知书。排除标准:对所用药物过敏者;伴有语言障碍、精神障碍者;伴有肝、心、肺、血液类疾病

【第一作者】周丽琴,女,主治医师,主要研究方向:妇科临床。E-mail: qinkangfu1@163.com

【通讯作者】周丽琴

者；输卵管妊娠破裂者。按随机数表法将90例患者分为研究组与对照组各45例。其中对照组年龄26-38岁，平均年龄(32.0±6.0)岁；孕周6-11周，平均孕周(9.5±1.5)周；产妇类型：初产妇18例，经产妇27例；停经时间：46-54d，平均停经时间(50.0±4.0)d。研究组年龄28-36岁，平均年龄(32.0±4.0)岁；孕周8-12周，平均孕周(10.0±2.0)周；产妇类型：初产妇19例，经产妇26例；停经时间：48-56d，平均停经时间(52.0±4.0)d。两组患者在产妇产科类型、年龄、停经时间、孕周方面相比，差异无统计学意义(P>0.05)。院内伦理委员会对本次研究已认可批准。

1.2 方法 对照组给予甲氨蝶呤治疗，具体为：给予患者静脉注射甲氨蝶呤(辅仁药业集团熙德隆肿瘤药品有限公司，国药准字H20074231)，将5mg甲氨蝶呤溶于3mL0.9%的氯化钠溶液，混合均匀后进行静脉注射，1次/d，5mg/次，连续治疗7d，治疗期间告知患者卧床休息，并严密监测其各项生命体征，发现异常及时处理。

研究组给予低剂量米非司酮辅助甲氨蝶呤治疗，具体为：(1)甲氨蝶呤的治疗方法同对照组。(2)米非司酮的服用方法：患者空腹或进食后2h口服米非司酮(湖北葛店人福药业有限责任公司，国药准字H20033551)，6.25mg/次，1次/d，连续治疗7d。

两组患者均连续治疗7d，7d后对患者的血β-HCG水平进行检测，若患者的血β-HCG水平恢复至正常水平，则停止治疗，若患者的血β-HCG水平未恢复至正常水平，则需为患者继续用药治疗，直至患者的血β-HCG水平恢复正常。

1.3 观察指标、评价标准及检测方法

1.3.1 观察指标 两组患者均连续治疗7d，记录并比较两组患者的治疗效果、治疗前后包块直径、血β-HCG值、临床症状改善时间(盆腔包块减小时间、腹痛消失时间、β-HCG水平降低时间)及药物不良反应发生情况。

1.3.2 疗效评价标准^[6] 显效：患者的临床症状明显改善或消失，且血β-HCG值降幅>50%，经B超检测盆腔包块消失或明显缩小；有效：患者的临床症状有所改善，且血β-HCG值降幅为15%-50%之间，经B超检测盆腔包块明显缩小；无效：患者的临床症状未

见改善或更为严重，且血β-HCG值降幅<15%，经B超检测盆腔包块未见缩小。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.3.3 检测方法 治疗前、治疗7d后所有患者空腹于清晨抽取静脉血5mL，采用离心机以3000r/min离心，提取上层清夜血清保存待测。应用化学发光法检测患者血β-HCG水平，试剂盒由深圳市科润达生物工程有限公司提供。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，比较采用t检验，计数资料采用 χ^2 检验，以P<0.05，差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗疗效的比较 研究组患者的总有效率为95.56%，明显高于对照组患者的82.22%(P<0.05)。详见表1。

2.2 两组患者治疗前后包块直径、血β-HCG值的对比 两组患者的包块直径、血β-HCG值在治疗前相比，差异无统计学意义(P>0.05)，两组患者治疗后的包块直径、血β-HCG值较治疗前均明显降低，且研究组明显低于对照组(P<0.05)。详见表2。

2.3 两组患者临床症状改善时间的比较 研究组患者的盆腔包块减小时间、腹痛消失时间、β-HCG水平降低时间均明显低于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。详见表3。

2.4 两组患者药物不良反应发生情况比较 药物不良反应方面，研究组(15.56%)稍高于对照组(8.89%)，但无明显差异(P>0.05)。详见表4。

表1 两组患者治疗疗效的比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
研究组	45	36	7	2	95.56
对照组	45	28	9	8	82.22
χ^2 值					4.050
P值					0.044

表2 两组患者治疗前后包块直径、血β-HCG值的对比

组别	例数	包块直径(cm)		血β-HCG值(mIU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	45	3.48±0.24	1.24±0.15a	1653.24±146.48	342.16±28.42a
对照组	45	3.43±0.19	2.16±0.18a	1654.82±158.67	563.49±27.64a
t值		1.096	26.340	0.049	37.451
P值		0.276	<0.001	0.961	<0.001

注：与治疗前相比，*P<0.05。

表3 两组患者临床症状改善时间的比较(d)

组别	例数	盆腔包块减小时间	腹痛消失时间	β-HCG水平降低时间
研究组	45	6.95±1.06	6.23±0.53	9.25±1.14
对照组	45	13.46±2.38	9.84±1.26	13.57±2.49
t值		16.762	17.716	10.582
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组患者药物不良反应发生情况比较(例)

组别	例数	肝功能受损	胃肠道反应	皮疹	骨髓抑制	不良反应总发生率(%)
研究组	45	2	3	2	0	15.56
对照组	45	1	2	1	0	8.89
χ^2 值						0.932
P值						0.334

3 讨论

有资料显示，异位妊娠主要是由于患者宫腔不畅，受精卵无法正常运行，致使其在子宫腔外部着床并发育，严重时会导致患者输卵管妊娠破裂甚至流产。近年来，异位妊娠发生率在逐年攀升，是导致孕产妇死亡的关键因素之一^[7]。临床研究表明，患者在破裂或流产前症状并不明显，仅会出现停经、腹痛或阴道少许出血现象，但孕囊一旦发生破裂，患者则会表现为腹部剧烈疼痛、阴道反复出血，甚至会出现失血性休克，危及患者生命^[8]。因此，在未破裂前采用药物方式进行保守治疗，可以减轻因破裂

后采取手术治疗带来的身体创伤和并发症的发生，最大可能保证输卵管的完整性，增加受孕几率、降低再次异位妊娠概率，对有再生育要求的女性至关重要。

当前，前列腺素、米非司酮、甲氨蝶呤均为临床治疗宫外孕的常用药物，但临床研究显示，甲氨蝶呤、米非司酮应用范围更广、治疗效果更好、使用频率更高。其中，作为抗叶酸类抗肿瘤药物，甲氨蝶呤是一种作用于细胞滋养的高度敏感性化学类药物，可有效阻止RNA、DNA与蛋白质的合成，其主要作用机理是通过与二氢叶酸还原酶结合，使四氢叶酸合成受阻，进而干扰细胞的复制与合成，从而抑制滋生细胞生长，尤其对胚胎细胞、恶

性肿瘤细胞、口腔和肠黏膜细胞等增殖活跃组织作用更为敏感^[9-10]。作为一种新型的抗孕酮药品,米非司酮被广泛应用于催经止孕、抗早孕、胎死宫内引产等治疗中。米非司酮可以在人体中与糖皮质激素受体和孕酮受体相结合,比黄体酮和孕酮受体相结合的效果强5倍,可以通过竞争性的方式和受体孕酮结合,从而抑制孕酮与孕酮受体的结合,促使妊娠绒毛组织出现明显变形,黄体生成素被刺激后功能减弱,导致黄体溶解,进一步造成依赖黄体发育的胚囊脱落坏死^[11]。

本研究通过对非破裂型异位妊娠患者采用单独甲氨蝶呤和低剂量米非司酮联合甲氨蝶呤治疗进行对比研究,以探究其不同治疗效果。研究表明,采用低剂量米非司酮联合甲氨蝶呤治疗患者的总有效率为95.56%,明显高于采用单独甲氨蝶呤治疗患者82.22%的有效率;两组患者治疗后的包块直径、血β-HCG值较治疗前均明显降低,且联合治疗的患者明显低于单独治疗患者;采用低剂量米非司酮联合甲氨蝶呤治疗患者的盆腔包块减小时间、腹痛消失时间、β-HCG水平降低时间均明显低于采用单独甲氨蝶呤治疗的患者。这与刘翌^[12]、张家路^[13]的研究结果基本一致,分析其原因:(1)妊娠患者的胚胎发育较快,甲氨蝶呤能有效抑制胚胎细胞生长发育,破坏绒毛组织,使妊娠胚胎脱落、吸收、坏死,从而终止其异位发育。(2)米非司酮能结合孕酮体发挥抗孕酮作用,促进绒毛组织蜕膜,从而加快了黄体的萎缩与死亡,缩短了临床症状改善时间。(3)米非司酮通过与甲氨蝶呤联合治疗能起到协同作用,对因黄体发育的胚胎组织进行有效杀灭,从而使终止胚胎发育的作用增强,进一步提升了治疗效果^[14-15]。另有,在药物不良反应方面,本研究显示,两组患者不良反应发生情况无明显差异(15.56%, 8.89%)。这也证实了低剂量米非司酮辅助甲氨蝶呤治疗未破裂异位妊娠患者的安全性高。

综上所述,未破裂异位妊娠患者应用低剂量米非司酮辅助甲氨蝶呤治疗效果显著,可有效降低血β-HCG水平,有利于缩短患者临床症状改善时间,安全性高,具有临床应用价值,值得推广。

参考文献

[1]Hendriks E,Rosenberg R,Prine L.Ectopic pregnancy: diagnosis and

management [J]. Am Fam Physician, 2020, 101 (10): 599-606.
 [2]王坤,刘桂莹,杨雪.异位妊娠早期临床特点及诊疗进展[J].国际医药卫生导报, 2021, 27 (5): 701-703.
 [3]倪梁红,童陶然,胡海燕,等.阴道超声联合血清β-hCG、P检测诊断未破裂异位妊娠效能[J].中国计划生育学杂志, 2021, 29 (3): 524-527, 532, 635.
 [4]许健,户立生,高志文.血清β-人绒毛膜促性腺激素变化对甲氨蝶呤治疗未破裂型输卵管妊娠的预测效果[J].实用临床医药杂志, 2021, 25 (10): 103-106.
 [5]武志芳.米非司酮联合中药灌肠保守治疗未破裂型异位妊娠68例疗效观察[J].中国药物与临床, 2021, 21 (18): 3153-3154.
 [6]中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内异位症协作组.子宫内异位症诊治指南(第三版)[J].中华妇产科杂志, 2021, 56 (12): 812-824.
 [7]Nielsen SK, Møller C, Glavind-Kristensen M. Abdominal Ectopic Pregnancy [J]. Ugeskr Laeger, 2020, 182 (15): V08190467.
 [8]郑春花,邵文静,王媛,等.孕20周腹腔镜妊娠伴胎膜破裂1例[J].中国计划生育和妇产科, 2022, 14 (5): 23-25, 114.
 [9]戴秋香,杨舒盈,余丽金,等.甲氨蝶呤对异位妊娠血清人绒毛膜促性腺激素高值患者的疗效及安全性[J].中国现代医学杂志, 2023, 33 (3): 83-86.
 [10]陈丽,刘宝,池余刚.单剂量甲氨蝶呤治疗低水平血清人绒毛膜促性腺激素输卵管妊娠的临床疗效及影响因素分析[J].重庆医科大学学报, 2022, 47 (12): 1419-1423.
 [11]Stabile G, Romano F, Zinicola G, et al. Interstitial ectopic pregnancy: the role of mifepristone in the medical treatment [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18 (18): 9781.
 [12]刘翌,杨志勇,王齐尔,等.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠效果的回顾性队列研究[J].中国药房, 2023, 34 (4): 471-475.
 [13]张家路.米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠的效果及对患者β-HCG水平的影响研究[J].中国现代药物应用, 2022, 16 (9): 123-126.
 [14]邓珂.不同剂量米非司酮和甲氨蝶呤治疗宫外孕的临床效果分析[J].海峡药学, 2021, 33 (6): 151-153.
 [15]Su Q, Feng H, Tian T, et al. The efficacy of mifepristone combined with methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Med, 2022, 54 (1): 3269-3285.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑: 姚丽娜)



(上接第86页)

参考文献

[1]李凌斌.罗哌卡因腰麻-硬膜外联合麻醉在剖宫产中的应用效果[J].中国妇幼保健, 2021, 36 (13): 2966-2968.
 [2]谢钱灵,黄星辉,李群杰,等.罗哌卡因腰麻-硬膜外联合右美托咪定在剖宫产中的应用[J].实用中西医结合临床, 2022, 22 (19): 107-110.
 [3]Aza B, Rkb C, Jd A, et al. Early use of fibrinogen replacement therapy in postpartum hemorrhage-A systematic review [J]. Transfusion Medicine Reviews, 2020, 34 (2): 101-107.
 [4]田明,李春明,王思亮,等.剖宫产术应用腰硬联合麻醉与硬膜外麻醉对妊娠高血压产妇应激反应及炎症因子影响[J].中国计划生育学杂志, 2021, 29 (9): 1868-1872.
 [5]柴建芳,齐鹏,孟令浩,等.揸针埋于不同穴位对腰硬联合麻醉下行剖宫产产妇不良反应的改善效果对比分析[J].临床和实验医学杂志, 2021, 20 (6): 670-673.
 [6]韩丽丽,郝惠梅,兰心昂,等.地佐辛在剖宫产术中的应用效果及其对应激反应和产后泌乳的影响[J].中国妇幼保健研究, 2022, 33 (4): 93-97.
 [7]Lee H L, Lu K C, Foo J, et al. Different impacts of various tocolytic agents on increased risk of postoperative hemorrhage in preterm labor women undergoing Cesarean delivery: a population-based cohort study [J]. Medicine, 2020, 99 (50): e23651.
 [8]夏鹏志,周丹,任青竹,等.小剂量腰麻-硬膜外联合阻滞麻醉用于妊娠期高血压剖宫产手术对产妇应激激素、免疫应答及新生儿的影响[J].解放军医药杂志, 2022, 34 (7): 103-106.
 [9]吴昊,石军,况雪静.两点法腰麻-硬膜外联合麻醉在剖宫产手术中的麻醉效果及安全性[J].川北医学院学报, 2022, 37 (8): 1050-1054.

[10]何程巧,曹文鹏.腰麻硬膜外联合麻醉对剖宫产麻醉效果、血流动力学及新生儿Apgar评分的影响[J].中国计划生育学杂志, 2022, 30 (11): 2494-2498.
 [11]Han M, Kang F, Yang C, et al. Comparison of adrenaline and dexmedetomidine in improving the cutaneous analgesia of mexiletine in response to skin pinpricks in rats [J]. Pharmacology, 2020, 105 (11-12): 1-7.
 [12]谢雷,史景发,张蓉,等.硬脊膜穿破硬膜外阻滞在产前期孕妇剖宫产术中的应用效果观察[J].中华解剖与临床杂志, 2022, 27 (4): 262-267.
 [13]谢钱灵,黄星辉,李群杰,等.罗哌卡因腰麻-硬膜外联合右美托咪定在剖宫产中的应用[J].实用中西医结合临床, 2022, 22 (19): 107-110.
 [14]李锦慧,张磊,陈文华.盐酸罗哌卡因椎管内麻醉用于合并HIV感染产妇产术的效果及对细胞免疫功能的影响[J].中国实用医刊, 2022, 49 (8): 46-49.
 [15]Parmar CD, Zakeri R, Mahawar K. A systematic review of one anastomosis/mini gastric bypass as a metabolic operation for patients with body Mass Index < 35 kg/m² [J]. Obesity Surgery, 2020, 30 (2): 725-735.
 [16]王敏.硬膜外麻醉联合腰麻及心理干预对剖宫产产妇心理状态及术后认知功能的影响[J].国际精神病学杂志, 2022, 49 (5): 881-884.

(收稿日期: 2024-05-25)

(校对编辑: 姚丽娜)