

# 米非司酮联合甲氨蝶呤与单纯甲氨蝶呤治疗 宫外孕的临床安全性和有效性比较

范叶柏, 宫雪, 杨晓晨

(佳木斯市妇幼保健院生殖医学科, 黑龙江 佳木斯 154002)

**摘要:**目的 研究米非司酮联合甲氨蝶呤治疗宫外孕的临床有效性和安全性。方法 选取2019年10月~2020年10月我院诊治的74例宫外孕患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各37例。对照组采用单纯甲氨蝶呤治疗,观察组在对照组基础上联合米非司酮治疗,比较两组临床治疗总有效率、临床症状改善时间、血清孕酮和 $\beta$ -HCG水平以及临床不良反应发生情况。结果 观察组治疗总有效率为97.29%,高于对照组的81.08%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组包块消失、腹痛消失、阴道止血、血 $\beta$ -HCG转阴、孕酮恢复正常以及月经复潮时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组血清孕酮、 $\beta$ -HCG水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组不良反应发生率为8.11%,与对照组的10.81%比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 米非司酮联合甲氨蝶呤治疗宫外孕效果优于单纯甲氨蝶呤,可提高患者治疗总有效率,缩短临床症状改善时间,降低血清孕酮和 $\beta$ -HCG水平,且临床不良反应少,具有应用有效性和安全性。

**关键词:**米非司酮;甲氨蝶呤;宫外孕

中图分类号:R714.22

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.13.047

文章编号:1006-1959(2021)13-0170-03

## Comparison of the Clinical Safety and Effectiveness of Mifepristone Combined with Methotrexate and Methotrexate Alone in the Treatment of Ectopic Pregnancy

FAN Ye-bai, GONG Xue, YANG Xiao-chen

(Department of Reproductive Medicine, Jiamusi Maternal and Child Health Hospital/Jiamusi Anorectal Hospital, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

**Abstract:** Objective To study the clinical effectiveness and safety of mifepristone combined with methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. Methods A total of 74 patients with ectopic pregnancy diagnosed and treated in our hospital from October 2019 to October 2020 were selected as the research objects. They were divided into the control group and the observation group by random number table method, with 37 cases in each group. The control group was treated with methotrexate alone, and the observation group was treated with mifepristone on the basis of the control group. The total effective rate of clinical treatment, clinical symptom improvement time, serum progesterone and  $\beta$ -HCG levels, and the occurrence of clinical adverse reactions were compared between the two groups. Results The total effective rate of treatment in the observation group was 97.29%, which was higher than 81.08% in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); The observation group's mass disappearance, abdominal pain disappeared, vaginal hemostasis, blood  $\beta$ -HCG became negative, progesterone returned to normal, and menstrual re-moisture time were shorter than those of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); The levels of serum progesterone and  $\beta$ -HCG in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); The incidence of adverse reactions in the observation group was 8.11%, compared with 10.81% in the control group, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Conclusion The effect of mifepristone combined with methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy is better than that of methotrexate alone, which can increase the total effective rate of treatment and shorten the time for improvement of clinical symptoms. It reduces serum progesterone and  $\beta$ -HCG levels, and has fewer clinical adverse reactions, and has application effectiveness and safety.

**Key words:** Mifepristone; Methotrexate; Ectopic pregnancy

宫外孕(ectopic pregnancy)又称异位妊娠,是孕卵在子宫腔外着床发育,以输卵管妊娠最常见。临床早期异位妊娠患者基本无特异性症状,多在破裂或流产后察觉,增加了临床治疗危险性<sup>[1]</sup>。随着临床医学技术的不断发展,异位妊娠检出率提高,大多在妊娠囊破裂前确诊,为临床保守治疗提供了良好的契机<sup>[2]</sup>。目前,临床保守治疗多采用药物治疗,常见药物有甲氨蝶呤、米非司酮。研究显示<sup>[3-5]</sup>,单纯甲氨蝶呤药物治疗小病灶效果较好,但对于伴有其他症状或者较大病灶的临床效果不显著,使其在临床应用具有一定的局限性。本研究结合2019年10月~2020年10月我院诊治的74例宫外孕患者临床资料,比较米非司酮联合甲氨蝶呤与单纯甲氨蝶呤治

疗宫外孕的临床安全性和有效性,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2019年10月~2020年10月佳木斯市妇幼保健院诊治的74例宫外孕患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各37例。对照组年龄23~38岁,平均年龄(28.21±3.19)岁;停经时间39~52 d,平均停经时间(45.16±2.10)d;输卵管妊娠30例,卵巢妊娠4例,宫颈妊娠3例。观察组年龄22~39岁,平均年龄(29.11±2.87)岁;停经时间40~51 d,平均停经时间(44.98±2.23)d;输卵管妊娠32例,卵巢妊娠3例,宫颈妊娠2例。两组年龄、停经时间、宫外孕类型比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经过医院伦理委员会批准,患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

### 1.2 纳入及排除标准

作者简介:范叶柏(1969.6-),男,黑龙江伊春人,本科,副主任医师,主要从事不孕不育的研究

1.2.1 纳入标准 ①均符合临床宫外孕诊断标准<sup>[6]</sup>;②均经阴道超声确诊<sup>[7]</sup>;③异位妊娠包块<5 cm,符合保守治疗指征<sup>[8]</sup>;④依从性良好,能配合治疗者。

1.2.2 排除标准 ①合并肝、肾、心脑血管等严重系统疾病者;②明显阴道出血或输卵管破裂;③合并子宫肌瘤或其他盆腔疾病;④随访资料不完善者;⑤研究药物过敏者。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 采用单纯甲氨蝶呤注射液(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H31020644,规格:5 ml/0.5g)治疗,0.4 mg/kg,1 次/d,连续治疗 5 d。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合米非司酮(湖北葛店人福药业有限责任公司,国药准字 H20033551 治疗,规格:10 mg/片)治疗,口服,100 mg/次,1 次/d,连续治疗 5 d。

1.4 观察指标 比较两组临床治疗总有效率、临床症状(包块消失、腹痛消失、阴道止血、血-HCG 转阴、孕酮恢复正常、月经复潮)改善时间、血清孕酮和血人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)水平以及临床不良反应(口腔溃疡、胃肠道反应、白细胞下降)发生情况。临床疗效<sup>[9]</sup>:①显效:患者体征和症状显著改善,包块明显缩小,甚至完全消失,血  $\beta$ -HCG 显著下降

或恢复正常;②有效:患者症状和体征好转,包括缩小,血  $\beta$ -HCG 下降;③无效:患者症状和体征、包块、血  $\beta$ -HCG 均无明显变化,甚至有加重趋势。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times$ 100%。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较 观察组包块消失、腹痛消失、阴道止血、血  $\beta$ -HCG 转阴、孕酮恢复正常以及月经复潮时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 两组血清孕酮、 $\beta$ -HCG 水平比较 两组治疗后血清孕酮、 $\beta$ -HCG 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较 观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	37	22(59.45)	14(37.83)	1(2.70)	36(97.29)*
对照组	37	20(54.05)	10(27.02)	7(18.91)	30(81.08)

注:\*与对照组比较, $\chi^2=6.026, P=0.016$

表 2 两组临床症状改善时间比较( $\bar{x}\pm s, d$ )

组别	n	包块消失时间	腹痛消失时间	阴道止血时间	血 $\beta$ -HCG 转阴时间	孕酮恢复正常时间	月经复潮时间
观察组	37	18.12 $\pm$ 3.98	7.89 $\pm$ 2.33	12.34 $\pm$ 3.47	15.25 $\pm$ 3.54	11.20 $\pm$ 4.25	29.30 $\pm$ 7.69
对照组	37	27.91 $\pm$ 5.20	15.46 $\pm$ 3.21	24.56 $\pm$ 4.19	26.21 $\pm$ 4.20	15.30 $\pm$ 4.55	34.62 $\pm$ 8.19
t		11.485	12.805	12.304	11.529	14.307	9.084
P		0.002	0.001	0.001	0.005	0.000	0.007

表 3 两组血清孕酮、 $\beta$ -HCG 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	血清孕酮 (ng/ml)		$\beta$ -HCG (mIU/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37	12.30 $\pm$ 3.17	4.04 $\pm$ 1.09*	4.31 $\pm$ 1.20	2.13 $\pm$ 1.02*
对照组	37	12.25 $\pm$ 3.40	7.24 $\pm$ 1.44*	4.29 $\pm$ 1.17	3.16 $\pm$ 1.09*
t		0.041	11.763	0.138	15.234
P		0.483	0.003	0.907	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

表 4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	口腔溃疡	胃肠道反应	白细胞下降	总发生率
观察组	37	1(2.70)	1(2.70)	1(2.70)	3(8.11)*
对照组	37	2(5.41)	1(2.70)	1(2.70)	4(10.81)

注:\*与对照组比较, $\chi^2=4.019, P=0.026$

### 3 讨论

宫外孕一旦破裂,会造成严重的腹痛和大量出血,导致患者出现休克甚至死亡,严重威胁患者的生命健康<sup>[10]</sup>。甲氨蝶呤是临床常用治疗药物,属于抗叶酸类抗肿瘤药物,通过抑制二氢叶酸还原酶,以阻止肿瘤细胞的合成,从而发挥良好的宫外孕治疗效果<sup>[11]</sup>。但是多项研究显示<sup>[12-13]</sup>,单用甲氨蝶呤作用范围较小,对病灶较大患者的治疗效果不理想,应用局限性较大。因此,临床推荐联合给药治疗,其中米非司酮是常用药物。米非司酮具有抗孕激素和抗糖皮质激素作用,可影响妊娠囊着床,抑制孕酮活性,同时可抑制黄体生成素,促进胚胎死亡<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,观察组治疗总有效率为97.29%,高于对照组的81.08%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示米非司酮联合甲氨蝶呤治疗效果理想,可提高宫外孕治疗总有效率,该结论与金海鸿<sup>[15]</sup>研究基本一致,进一步提示该治疗方案效果显著,具有良好的临床应用有效性,考虑原因为米非司酮联合甲氨蝶呤具有双途径作用,可互相促进,实现协同作用,进一步促进治疗效果。同时观察组包块消失、腹痛消失、阴道止血、血 $\beta$ -HCG转阴、孕酮恢复正常以及月经复潮时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明联合用药起效快,可在短时间内促进包块消失,减轻腹痛,促进孕酮恢复、血 $\beta$ -HCG转阴,进一步降低绒毛膜滋养细胞的增殖速度,分析认为米非司酮联合甲氨蝶呤可有效促进孕激素和雌激素拮抗作用,进一步加速细胞凋亡<sup>[16-18]</sup>。同时两组治疗后血清孕酮、 $\beta$ -HCG水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示米非司酮联合甲氨蝶呤可快速降低血清孕酮、 $\beta$ -HCG水平,快速改善激素拮抗作用,进一步促进胚胎死亡。此外,观察组不良反应发生率为8.11%,与对照组的10.81%比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与李莉<sup>[19]</sup>研究结果类似,提示联合用药不会增加不良反应,临床应用安全性良好。

综上所述,米非司酮联合甲氨蝶呤治疗宫外孕效果由于与单纯甲氨蝶呤,可提高总治疗有效率,缩短包块消失、腹痛消失、阴道止血、血 $\beta$ -HCG转阴、孕酮恢复正常以及月经复潮时间,显著降低血清孕酮、 $\beta$ -HCG水平,且不会增加不良反应,具有理想的临床应用有效性和安全性。

#### 参考文献:

[1]徐虹,汪龙霞,罗渝昆,等.甲氨蝶呤局部注射联合米非司酮口服治疗剖宫产切口瘢痕妊娠的临床研究[J].中国药物应用

与监测,2016,13(4):197-200.

[2]郭刚.腹腔镜手术后米非司酮联合甲氨蝶呤预防输卵管妊娠后持续性异位妊娠临床疗效分析[J].中国计划生育学杂志,2015,23(11):766-768.

[3]董云虹.米非司酮联合甲氨蝶呤治疗87例宫外孕的临床分析[J].陕西医学杂志,2016,45(12):1667-1668.

[4]任丽英.甲氨蝶呤联合米非司酮及宫外孕II号治疗宫外孕患者临床疗效分析[J].中国现代药物应用,2015,9(18):112-113.

[5]杨庆彪,张婷,陆燕,等.甲氨蝶呤联合米非司酮及宫外孕2号方加味治疗宫外孕子宫切口瘢痕妊娠疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2018,27(2):160-162.

[6]托鲁尼阿依·吐尔逊,夏日瓦娜·阿巴斯.米非司酮联合甲氨蝶呤与单纯甲氨蝶呤治疗宫外孕的疗效观察[J].实用妇科内分泌杂志,2016,3(8):31-32.

[7]王玉东.2016年英国皇家妇产科医师学会及早期妊娠学会《异位妊娠的诊断和管理》指南解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(9):916-919.

[8]杨励勤,陈华盈.宫外孕II号方辅助治疗异位妊娠的临床疗效及安全性评估[J].中医药导报,2016,23(23):102-104.

[9]张玲,王鹂,陈祥云,等.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.

[10]关蓓蓓.米非司酮联合甲氨蝶呤治疗宫外孕瘢痕部位妊娠的疗效及对新生儿Apgar评分的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(5):1120-1122.

[11]马瑶瑶,董跃,邓杰.米非司酮联合甲氨蝶呤与单纯甲氨蝶呤治疗宫外孕的临床疗效分析[J].当代医学,2018(7):82-84.

[12]周鹏军,张堃,吕向坤,等.甲氨蝶呤与米非司酮联合治疗异位妊娠疗效观察[J].河北医药,2016,38(6):913-915.

[13]刘青竹.宫外孕应用米非司酮联合甲氨蝶呤和单纯应用甲氨蝶呤治疗的临床观察[J].中国社区医师,2016,32(3):45.

[14]胡时聪.不同血 $\beta$ -hCG值宫外孕患者实施米非司酮联合甲氨蝶呤和宫外孕II号治疗的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2015(8):420-422.

[15]金海鸿.米非司酮联合甲氨蝶呤在宫外孕治疗中的临床疗效分析[J].中国继续医学教育,2016(4):148-149.

[16]徐保华.米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗对宫外孕患者的效果及性功能的影响[J].黑龙江中医药,2019,48(3):192-193.

[17]Gómez García MT, Aguarón Benitez 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.

[18]廖婧文,林少敏,陈芳敏.米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗宫外孕临床疗效及对 $\beta$ -HCG, CA125表达的影响[J].北方药学,2020,17(3):29-30.

[19]李莉.米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗宫外孕的效果分析[J].实用妇科内分泌电子杂志,2019,6(26):68-69.

收稿日期:2021-01-21;修回日期:2021-02-05

编辑/刘欢