

米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠的疗效分析

梁之鹏

(广东省信宜市人民医院妇科, 广东 信宜 525300 E-mail: 1445789764@qq.com)

摘要: **目的** 探讨米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠的临床疗效。**方法** 选取128例异位妊娠且愿意保守治疗的患者随机分为观察组和对照组,分别采用米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗和单纯口服米非司酮治疗,比较两组患者治疗前后血 β -HCG值、包块直径大小、血 β -HCG值恢复正常时间、住院时间、治疗效果及不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗后血 β -HCG值及包块直径大小改善优于对照组患者,血 β -HCG值恢复正常时间、住院时间较对照组患者均显著缩短,观察组患者治疗的总有效率(93.75%)较对照组患者(76.56%)显著提高,治疗过程中两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠能够有效提高临床疗效,缩短临床症状消失时间和住院时间,促进患者的恢复,不良反应发生率无明显增高,值得进一步在临床上推广。

关键词: 米非司酮;甲氨蝶呤;保守治疗;妊娠,异位

中图分类号: R714.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2016)02-0184-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.02.020

异位妊娠是目前妇科临床上常见的疾病,患者表现为不规则阴道出血,腹痛及停经等临床症状,如患者不及时到医院治疗极易造成异位妊娠流产、破裂致腹腔内出血,出血量过多时造成患者休克,严重时甚至导致患者死亡,以往临床上主要采取手术治疗,虽然取得一定疗效,但是对患者的创伤较大,治疗费用高。近年来,对于有异位妊娠药物保守治疗指征(异位妊娠包块直径 <4 cm,血 β -HCG $<2\,000.0$ IU/L,无明显腹腔内出血)的患者,选择药物保守治疗,因其既能治疗疾病,又能避免手术的疼痛、风险、费用,在临床上受到广泛的关注^[1-2]。本文旨在探讨分析米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠的临床疗效,为其进一步在临床上推广应用提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2011年10月~2015年10月本院妇科收治的128例异位妊娠且愿意保守治疗的患者作为研究对象,所有患者经临床、超声检查均符合《妇产科学》^[3]关于异位妊娠的诊断标准,患者停经后出现轻微腹痛,伴或不伴阴道不规则流血,血 β -HCG值 $<2\,000.0$ IU/L,超声检查子宫内未见孕囊,附件区包块直径 <4 cm,盆腔无明显积液,排除严重心、肝、肾功能不全,患者生命体征稳定,无恶性肿瘤及对米非司酮、甲氨蝶呤过敏的患者。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组64例,其中观察组患者年龄20~40岁,平均年龄(24.89 \pm 6.19)岁,平均停经时间(43.27 \pm 8.15) d,血 β -HCG值1 695~2 585 mIU/ml,平均血 β -HCG值(2184.76 \pm 212.40)

mIU/ml,包块直径2.51~5.02 cm,平均包块直径(3.65 \pm 0.57) cm。对照组患者年龄20~38岁,平均年龄(25.54 \pm 5.78)岁,平均停经时间(42.89 \pm 6.46) d,血 β -HCG值1842~2533 mIU/ml,平均血 β -HCG值(2155.83 \pm 250.07) mIU/ml,包块直径2.71~4.89 cm,平均包块直径(3.70 \pm 0.48) cm,经统计学检验两组患者年龄、停经时间、血 β -HCG值及包块直径差异均无统计学意义($P>0.05$),临床上具有可比性。所有患者均签署知情同意书,并报医院医学伦理委员会审查。

1.2 治疗方法 对照组患者采用单一药物米非司酮治疗,予浙江仙琚制药股份有限公司生产的米非司酮片(含珠停,国药准字:H10950197,规格:25毫克/片)50 mg口服,2次/天,连续服用14 d。观察组患者采用米非司酮联合甲氨蝶呤治疗,予米非司酮(批号、规格、用法及用量与对照组相同)连续服用的第1 d,甲氨蝶呤注射液(批准文号:H20120441,规格:50 mg/2 ml)50 mg/kg,单次肌肉注射,两组患者在治疗期间禁止吸烟、饮酒、性生活,同时嘱咐患者禁止服用叶酸等维生素^[4]。

1.3 观察指标 ①治疗效果评价:张晓翠^[5]学者研究的文献制定治疗效果评价标准,显效:患者治疗后腹痛、阴道流血症状消失,超声检查异位妊娠包块明显缩小,血 β -HCG值明显下降,并且患者生命体征正常;有效:患者治疗后腹痛、阴道流血现象有所改善,超声检查包块缩小1/2以上,血 β -HCG值 $<1\,000$ mIU/ml;无效:患者治疗后腹痛、阴道流血现象无改善,超声

检查包块无缩小,血 β -HCG值未降低,甚至升高。②观察指标:观察记录并比较两组患者治疗前后血 β -HCG值、包块直径大小、血 β -HCG值恢复正常时间、住院时间及不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用Excel 2003和SAS 11.0软件进行统计学分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,同组患者治疗前后比较采用配对设计的 t 检验,两组患者比较采用成组设计的 t 检验,计数资料[$n(\%)$]表示,总有

效率和不良反应发生率比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血 β -HCG值及包块直径大小比较 两组患者治疗后血 β -HCG值及包块直径大小均显著改善,进一步分析观察组患者治疗后血 β -HCG值及包块直径大小改善程度优于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后血 β -HCG值及包块直径大小比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血 β -HCG值(mIU/ml)				包块直径大小(cm)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	64	2184.76 \pm 212.40	725.17 \pm 65.34	15.782	<0.001	3.65 \pm 0.57	1.11 \pm 0.42	3.356	0.011
对照组	64	2155.83 \pm 250.07	995.98 \pm 72.63	6.738	<0.001	3.70 \pm 0.48	2.05 \pm 0.30	2.805	0.039
t		1.320	6.738			0.282	2.796		
P		0.248	<0.001			0.719	0.041		

2.2 两组患者血 β -HCG值恢复正常时间、住院时间比较 观察组患者血 β -HCG值恢复正常时间、住院时间较对照组患者显著缩短,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者血 β -HCG值恢复正常时间、住院时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	血 β -HCG值	住院
		恢复正常时间	时间
观察组	64	15.47 \pm 2.05	13.03 \pm 2.16
对照组	64	19.98 \pm 1.49	17.14 \pm 3.08
t		2.985	3.056
P		0.032	0.036

2.3 两组患者治疗效果比较 观察组患者治疗效果的总有效率(93.75%)较对照组患者(76.56%)显著提高,且观察组患者总有效率均高于对照组患者,差异均具有统计学意义($P < 0.01$),见表3。

表3 两组患者治疗效果比较 ($n, \%$)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	64	36(56.25)	24(37.50)	4(6.25)	93.75
对照组	64	29(45.31)	20(31.25)	15(24.44)	76.56

注: $\chi^2 = 7.479, P = 0.006$

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 治疗过程中两组患者不良反应发生率对比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较 ($n, \%$)

组别	n	胃肠道反应	肝功能损害	口腔溃疡	合计
观察组	64	2(3.13)	1(1.56)	1(1.56)	4(6.25)
对照组	64	2(3.13)	1(1.56)	3(4.69)	6(9.38)
χ^2		0.000	0.000	1.032	2.494
P		1.000	1.000	0.316	0.104

3 讨论

异位妊娠是指受精卵着落在患者子宫腔外部的妊娠,常见的异位妊娠受精卵着落部位包括卵巢妊娠、腹腔妊娠、输卵管妊娠等,近年来,我国异位妊娠的发病率呈现逐年上升的趋势,随着血 β -HCG检测、超声、腹腔镜等医疗技术的不断发展,异位妊娠诊断的准确率也逐年提高,为该病药物保守治疗提供了基础条件^[6-8]。

米非司酮是临床上常用的人工流产药物,是抗孕激素药物,能够竞争性的与早孕脱膜组织的激素受体结合,造成患者孕酮与受体无法正常的结合,继而妊娠绒毛组织出现变性坏死,输卵管的蜕膜继发坏死,此时患者体内的黄体生成素、黄体素会不断下降,黄体开始出现萎缩,因为胚胎是以黄体发育的,黄体萎缩就会造成胚胎的死亡,内源性前列腺素的释放进一步促使胚胎与妊娠部位分离^[9]。甲氨蝶呤是一种叶酸拮抗剂抗肿瘤药物,与二氢叶酸还原酶活性结合,其活性丧失,一碳基团的代谢受到抑制,二氢叶酸无法还原为四氢叶酸,进而嘌呤和嘧啶的合成受到抑制,DNA不能正

(下转第190页)

- [3] 徐栋. 米力农治疗心脏术后肺动脉高压的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(19): 200—202.
- [4] 姚兵, 达嘎, 李勇, 等. 米力农对高原地区先天性心脏病并肺动脉高压患儿术后心功能的保护作用[J]. 山东医药, 2014, 54(5): 49—51.
- [5] 李晓艳, 申孟平, 宫红梅, 等. 高频振荡通气联合米力农对新生儿持续性肺动脉高压的效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(18): 3096—3098.
- [6] Thunberg CA, Gaitan BD, Grewal A, et al. Pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery: pathophysiology, perioperative management, and outcomes [J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(3): 551—572.
- [7] 俸勇强, 伍伟锋. 先心病肺动脉高压与血管紧张素Ⅱ的关系研究[J]. 右江民族医学院学报, 2006, 28(1): 10—12.
- [8] 崔振田, 姚建民, 赵向东. 雾化吸入米力农对合并肺动脉高压心脏瓣膜病患者的临床观察[J]. 临床军医杂志, 2012,

40(3): 608—609.

- [9] 龚霄雷, 朱丽敏, 李小满, 等. 伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的疗效观察[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31(9): 1287—1290.
- [10] 王晋旺, 李波, 张振忠, 等. 米力农对先天性心脏病肺动脉高压患者术前血流动力学的效应[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(1): 113—115.
- [11] Butterworth JF 4th, Hines RL, Royster RL, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of milrinone in adults undergoing cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 1995, 81(4): 783—792.
- [12] 尹宁, 陈珏, 施晓华, 等. 雾化吸入与静脉输注米力农治疗先天性心脏病患儿术后肺动脉高压效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(11): 1281—1283.

收稿日期: 2015—10—14

(上接第 185 页)

常合成, 胚胎滋养细胞增生受到抑制, 胚胎出现死亡^[10-11]。两药联合使用既能有效抗孕激素作用, 又能使滋养细胞的增生受到抑制, 提高治疗效果。

本研究显示: 米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗的异位妊娠患者治疗效果总有效率为 93.75%, 较单纯口服米非司酮的患者 76.65% 显著提高, 前者治疗的患者血 β -HCG 值及包块直径大小改善程度优于单一治疗的患者, 且缩短住院时间, 减轻患者的经济压力, 在不良反应发生情况, 米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗患者不良反应发生率为 6.25%, 而单纯米非司酮治疗的患者不良反应发生率为 9.38%, 提示: 米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗的异位妊娠患者不良反应发生率没有明显增加, 具有安全性, 与罗丹^[11]、何静^[12]等学者研究一致。

综上所述, 米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠能够有效提高临床疗效, 缩短临床症状消失时间和住院时间, 促进患者的恢复, 不增加不良反应发生率, 值得进一步在临床上推广。

参考文献:

- [1] 赵晓华. 异位妊娠保守治疗 259 例疗效观察[J]. 山东医药, 2012, 50(1): 18.
- [2] 刘建芳. 异位妊娠 100 例超声诊断分析[J]. 实用医技杂志, 2011, 16(9): 705—706.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 110: 398.

- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 267.
- [5] 张晓翠. 影响药物流产效果的分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 24(16): 2249—2250.
- [6] Varma R, Vindla S, Mascarenhas L. Fertility following radical, conservative—surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population—based study[J]. *BJOG*, 2000, 107(6): 714—721.
- [7] McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non—productive cough using a comprehensive diagnostic protocol[J]. *Thorax*, 1998, 53(9): 738—743.
- [8] Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1981, 123(4Pt1): 413—417.
- [9] 葛翠华, 陆启如, 郭袁梅. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠临床疗效及安全性研究[J]. 中国妇幼保健, 2012, 31(27): 4949.
- [10] 程清华. 米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(6A): 74—76.
- [11] 罗丹, 钟玲, 赵腾飞. 甲氨蝶呤联合米非司酮与单用甲氨蝶呤治疗异位妊娠的疗效评价[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(2): 184.
- [12] 何静, 杨洋, 李华丽. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(12): 1042—1044.

收稿日期: 2015—12—15