



米非司酮联合氨甲喋呤治疗输卵管异位妊娠

异位妊娠是妇产科常见急腹症，传统的处理方法是手术治疗。近年来，临床在药物保守治疗方面也取得了很大进展。对早期确诊的异位妊娠患者采取针对性的药物治疗措施，可以最大限度地保存输卵管的正常解剖与功能。我们应用米非司酮(RU486)联合氨甲喋呤(MTX)治疗输卵管异位妊娠102例，取得满意疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

对1998年1月至2003年6月期间收治的428例异位妊娠病例按以下标准筛选作RU486联合MTX治疗(治疗组)：(1)要求保守治疗，一般情况好，生命体征平稳，停经时间 <56 d；(2)B超提示输卵管妊娠且妊娠包块 <50 mm，子宫直肠陷凹液化性暗区 <20 mm；(3)血 β -HCG值 50 IU/L \sim $2\ 000$ IU/L，且连续两次血 β -HCG测定值上升，阴道出血时间不限。符合入选标准者102例，年龄 $17\sim 38$ 岁，平均26岁。其中初次妊娠57例、经产妇45例；有人流史58例、多次异位妊娠者9例。98例(96%)有阴道不规则流血、94例(92%)有轻度下腹胀痛、30例(29%)有肛门坠胀感、36例(35%)后穹窿穿刺抽出不凝血液。

选择1992年12月至1997年12月接受保守治疗的86例患者作为不同用药方法疗效对照组，入选条件及疗效判定同前述，年龄 $19\sim 37$ 岁，平均26.5岁。

1.2 方法

1.2.1 应用药物 治疗组：(1)口服RU486 75 mg，2次/d，连服3 d；(2)第一天单次肌肉注射MTX，剂量 1 mg/kg \cdot b.w.，24 h后肌肉注射四氢叶酸钙(CF) 0.1 mg/kg \cdot b.w.。

对照组：用药方法为单次肌注MTX，剂量 1 mg/kg \cdot b.w.，24 h后肌肉注射CF 0.1 mg/kg \cdot b.w.。

1.2.2 用药过程的监测与观察 用药过程中密切观察血压、脉搏并注意患者腹痛、肛门坠胀感等的变化，尤其注意有无腹痛突然加重。用药前后检查血常规及肝肾功能。用药后每周检测血 β -HCG三次；每周复查盆腔B超一次以了解妊娠包块及盆腔积液的吸收情况。若血 β -HCG下降每2 d $<15\%$ 者，可重复下一疗程，两疗程间隔时间一般为 $3\sim 5$ d，用药剂量方法相同。当血 β -HCG降至 <50 IU/L时可出院，并定期(1次/1 \sim 2周)门诊随访，直至包块完全消失。

1.3 疗效判定

治愈：(1)血 β -HCG逐渐下降，每2 d下降水平超过 15% ，直至降低到 50 IU/L以下；(2)B超监测异位妊娠包块及子宫直肠凹液化性暗区均无增大。无效：(1)血 β -HCG降低缓慢，不降或上升；(2)盆腔包块增大；(3)出现突然腹痛加重及轻度休克症状，需中转手术。

1.4 统计学处理

本组数据运用SPSS10.0统计软件，采用两样本均数比较t检验方法。

2.1 临床效果

治疗组102例中第一疗程治愈78例(76.5%)，中转手术3例；21例进入第二疗程，第二疗程治愈16例(15.7%)，中转手术5例。全组共保守治疗治愈94例(92.2%)，无效8例(7.8%)；无效8例均中转手术治愈。治疗过程每周监测肝肾功能和血常规，未见肝肾功能损害、骨髓抑制及脱发现象。所有病例血常规显示白细胞均在 $6.0 \times 10^9/L$ 以上。随访3个月85例(83%)，均在避孕期内，未见腹痛及异常阴道出血症状。

2.2 RU486联合MTX治疗前后患者血 β -HCG与盆腔包块的变化

治疗组94例治愈患者用药后 β -HCG水平和盆腔包块直径均较治疗前显著下降(表1、2)。在用药过程中，有6例患者出现恶心症状，给予对症处理后继续治疗。

表 1 患者治疗前后血 β -HCG 水平 (IU/L, $\bar{x} \pm s$)
Tab.1 β -HCG level of patients before and after
treatment with mifepristone and methotrexate
(IU/L, *Mean*±*SD*)

Treatment result	Before therapy	10 d after therapy
Effective ($n=94$)		45.37±4.52**
Ineffective ($n=8$)	1 402.33±102.41	2 261.50±251.38#

** $P < 0.01$

表 2 患者治疗前后盆腔包块的直径 (mm, $\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Changes in diameter of the pelvic mass of
the patients after treatment with mifepristone and
methotrexate (mm, *Mean*±*SD*)

Treatment result	Before therapy	10 d after therapy
Effective ($n=94$)		25.27±8.90**
Ineffective ($n=8$)	39.27±10.53	43.29±11.51#

** $P < 0.01$

2.3 不同用药方法的疗效比较

联合用药组102例中94例治愈(92.2%)，显著高于单一用药的对照组(76/80, 81.4%)，($P < 0.05$)。

3 讨论

输卵管妊娠的传统治疗方法是行输卵管切除术，破裂时尚需同时清理盆腔内积血及胚胎组织。随着 β -HCG及经阴道B型超声诊断技术的发展，部分输卵管妊娠在未破裂前可得到早期诊断，从而使保守治疗成为可能[1][2][3]。

本组报道的输卵管妊娠早期诊断102例，占同期异位妊娠病例的24%(102/428)，与文献报道的23%接近[4]。由于输卵管管壁缺少完整的蜕膜反应，胚胎组织剥离时便造成流产出血，本组有阴道出血症状者占92%

(94例), 因此, 妊娠早期出现阴道出血时, 要高度警惕异位妊娠, 力求早期诊断, 以争取时机进行药物保守治疗。

RU486是合成类固醇, 其结构类似炔诺酮, 由于其与孕酮受体的亲和力较黄体酮高5倍, 因而能竞争性地与蜕膜的孕激素受体结合, 抑制孕酮的活性, 致使绒毛组织发生退变, 蜕膜组织发生萎缩坏死, 导致胚胎死亡。MTX是一种滋养细胞高度敏感的化疗药物, 可抑制细胞内胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的合成, 从而抑制滋养细胞生长并可导致滋养细胞死亡。两药联合应用, 可以从两个方面干扰妊娠过程, 阻止胚胎发育, 终止异位妊娠。四氢叶酸钙的应用, 旨在限制MTX对正常细胞的损害程度, 预防MTX的毒性作用如骨髓抑制、胃肠道粘膜反应等。

本组病例采用Ru486联合MTX治疗异位妊娠, 治愈率为92.2%; 对照组单用MTX的治愈率为81.4%, 两组疗效比较有显著性差异。国外一些文献报道用MTX治疗异位妊娠的成功率在71.4%~91.0%之间[5][6][7], 国内也有报道单用MTX者治愈率为85%[8], 单用RU486者治愈率为81.82%[9], 从本组疗效上看, 联合用药明显优于单一用药。

由于输卵管的管壁薄弱, 在胚胎的发育过程中如破裂随时可引发大出血。在治疗过程中, 要严密观察病人的血压、脉搏、腹痛、肛门坠胀感及血红蛋白变化, 警惕内出血是否在继续。患者要避免过早下床, 保持大便通畅, 避免过度使用腹压诱发病灶破裂出血, 当出现病灶破裂出血时要及时中转手术。在本组中转手术病例中, 有1例经治疗后血 β -HCG如期下降, 在大便用力后突然出现剧烈腹痛、头晕、出汗等症状, 因病灶破裂大出血而行手术治疗。有1例因病情稳定, 麻痹大意而过早过多下床活动, 虽然阴道出血的症状不严重, 但B超显示腹腔内出血增多, 同样采取手术治疗, 术中证实输卵管妊娠破裂。在治疗后血 β -HCG持续上升不降、盆腔包块继续增大者, 要果断进行手术, 避免在用药过程中出现病灶破裂大出血的危险, 本组另外6例中转手术者属这种情况。

对于血 β -HCG $>2\ 000$ IU/L者, 由于其绒毛侵蚀能力强, 保守治疗效果差。我们以前曾有多例保守治疗失败的教训, 故宜采取手术治疗。对停经时间长, 阴道B超疑为间质部妊娠或残角子宫妊娠者, 由于此类病灶破裂时往往出血凶猛, 也宜尽早考虑手术。

文献报道异位妊娠保守性药物治疗的药物种类及给药途径颇多[10][11][12], 如口服或注射全身给药的药物有MTX、RU486、5-氟尿嘧啶、活血化瘀类中药等; 经腹腔镜或经阴道超声引导下穿刺局部给药的有MTX、天花粉、前列腺素、高渗葡萄糖、氯化钾注射液等。本组病例疗法疗效表明, 对早期未破裂型异位妊娠, 在严格掌握适应症前提下, 采用抗孕酮药物RU486和化疗药物MTX联合治疗, 安全简便、疗效确切, 值得临床推广。

参考文献:

[1] 罗国新, 王莎莎, 张宏, 等. 经阴道超声与经腹超声诊断输卵管妊娠38例临床对比分析[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(11): 1046.

Luo GX, Wang SS, Zhang H, et al. Transvaginal sonography and transabdominal sonography in the diagnosis of ectopic pregnancy in the fallopian tubal: a comparative study in 38 cases[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(11): 1046.

[2] 冯炜炜, 曹斌融, 李勤. 近10年异位妊娠诊断及治疗的变化-附1970例分析[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 25(7): 408-10.

Feng WW, Cao BR, Li Q. Advances in diagnosis and treatment of ectopic pregnancy during the past ten years[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2000, 25(7): 408-10.

[3] 范江涛, 龙凤宜. 血清孕酮在异位妊娠治疗中的监测作用[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(2): 170-1.

Fan JT, Long FY. Value of progesterone for ectopic pregnancy in therapeutic effect monitoring[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(2): 170-1.

[4] 范建辉, 侯红英, 李小毛, 等. 三种方法治疗输卵管妊娠的临床观察[J]. 实用医学杂志(J Prac Med), 2000, 16(8): 679-80.

[5] Cannon L, Jesionowska H. Methotrexate treatment of tubal pregnancy[J]. Fertil

Steril, 1991, 55(6): 1033-8.

[6] Stika CS, Anderson L, Frederiksen C. Single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience[J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 174(6): 1840-8.

[7] Cobellis L. Use of methotrexate in ectopic pregnancy: results in 55 patients treated[J]. Minerva Gynecol, 1998, 50: 513-7.

[8] 龙菱, 刘芬哲, 姜萍, 等. 氨甲喋呤-甲酰四氢叶酸个体减量方案治疗异位妊娠20例报告[J]. 中华妇产科杂志(Chin J Obstet), 1993, 28(7): 402.

[9] 秦文. 米非司酮治疗异位妊娠的临床分析[J]. 药学实践杂志(J Pharmaceytical Prac), 1998, 16(6): 331.

[10] 何援利, 杨进, 苏继东, 等. 腹腔镜下治疗输卵管妊娠的三种方法比较分析[J]. 中国内镜杂志(Chin J Endoscopy), 2000, 6(2): 32-3.

[11] 王冬梅, 徐志敏, 孙秀芳. 输卵管妊娠的治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2000, 16(2): 72-3.

Wang DM, Xu ZM, Sun XF. The treatment of tubal pregnancy[J]. J Prac Obstet Gynecol, 2000, 16(2): 72-3.

[12] 单鸿, 马壮, 姜在波, 等. 未破裂期输卵管妊娠的介入治疗[J]. 中华放射学杂志(Chin J Radiol), 2000, 34(2): 78-80.

参考文献:

[1] 罗国新, 王莎莎, 张宏, 等. 经阴道超声与经腹超声诊断输卵管妊娠38例临床对比分析[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(11): 1046.

Luo GX, Wang SS, Zhang H, et al. Transvaginal sonography and transabdominal sonography in the diagnosis of ectopic pregnancy in the fallopian tubal: a comparative study in 38 cases[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(11): 1046.

[2] 冯炜炜, 曹斌融, 李勤. 近10年异位妊娠诊断及治疗的变化-附1970例分析[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 25(7): 408-10.

Feng WW, Cao BR, Li Q. Advances in diagnosis and treatment of ectopic pregnancy during the past ten years[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2000, 25(7): 408-10.

[3] 范江涛, 龙凤宜. 血清孕酮在异位妊娠治疗中的监测作用[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(2): 170-1.

Fan JT, Long FY. Value of progesterone for ectopic pregnancy in therapeutic effect monitoring[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(2): 170-1.

[4] 范建辉, 侯红英, 李小毛, 等. 三种方法治疗输卵管妊娠的临床观察[J]. 实用医学杂志(J Prac Med), 2000, 16(8): 679-80.

[5] Cannon L, Jesionowska H. Methotrexate treatment of tubal pregnancy[J]. Fertil Steril, 1991, 55(6): 1033-8.

[6] Stika CS, Anderson L, Frederiksen C. Single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience[J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 174(6): 1840-8.

[7] Cobellis L. Use of methotrexate in ectopic pregnancy: results in 55 patients treated[J]. Minerva Gynecol, 1998, 50: 513-7.

[8] 龙菱, 刘芬哲, 姜萍, 等. 氨甲喋呤-甲酰四氢叶酸个体减量方案治疗异位妊娠20例报告[J]. 中华妇产科杂志(Chin J Obstet), 1993, 28(7): 402.

[9] 秦文. 米非司酮治疗异位妊娠的临床分析[J]. 药学实践杂志(J Pharmaceytical Prac),

1998, 16(6): 331.

[10] 何援利, 杨进, 苏继东, 等. 腹腔镜下治疗输卵管妊娠的三种方法比较分析[J]. 中国内镜杂志(Chin J Endoscopy), 2000, 6(2): 32-3.

[11] 王冬梅, 徐志敏, 孙秀芳. 输卵管妊娠的治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2000, 16(2): 72-3.

Wang DM, Xu ZM, Sun XF. The treatment of tubal pregnancy[J]. J Prac Obstet Gynecol, 2000, 16(2):72-3.

[12] 单鸿, 马壮, 姜在波, 等. 未破裂期输卵管妊娠的介入治疗[J]. 中华放射学杂志(Chin J Radiol), 2000, 34(2): 78-80.

[回结果列表](#)