

## 米非司酮联合氨甲喋呤治疗输卵管异位妊娠

李卓华<sup>1</sup>, 全松<sup>2</sup> (汕头市第二人民医院妇产科, 广东 汕头 515011; <sup>2</sup>第一军医大学南方医院妇产科, 广东 广州 510515)

**摘要:**目的 探讨米非司酮联合氨甲喋呤治疗输卵管异位妊娠的疗效。方法 对早期确诊的 102 例输卵管异位妊娠患者, 口服米非司酮 75 mg, 2 次/d, 共服 3 d, 另单次肌肉注射氨甲喋呤 1 mg/kg·b.w., 24 h 后肌肉注射四氢叶酸钙 0.1 mg/kg·b.w.。对照组 86 例, 单次肌肉注射氨甲喋呤 1 mg/kg·b.w., 24 h 后肌肉注射四氢叶酸钙 0.1 mg/kg·b.w.。结果 94 例米非司酮治疗患者治愈率为 92.20%。对照组治疗成功 70 例, 治愈率 81.4%, 两组疗效差异显著 ( $P < 0.05$ )。结论 米非司酮联合氨甲喋呤保守治疗输卵管异位妊娠疗效确切, 无明显副作用。

**关键词:**妊娠, 异位 / 药物疗法; 米非司酮; 氨甲喋呤; 药物疗法, 联合

中图分类号: R714.22 文献标识码: A 文章编号: 1000-2588 2004 07-0829-03

## Mifepristone combined with methotrexate for conservative treatment of tubal ectopic pregnancy

LI Zhuo-hua<sup>1</sup>, QUAN Song<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Second People's Hospital of Shantou, Shantou 515011, China; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract: Objective** To observe the effects of mifepristone combined with methotrexate for conservative treatment of tubal ectopic pregnancy. **Methods** A total of 102 cases of tubal ectopic pregnancy diagnosed at early stage were enrolled to receive oral mifepristone at the dose of 75 mg twice daily for 3 d and intramuscular injection with calcium leucovorin at 0.1 mg/kg 24 h after a single dose of methotrexate injection (1 mg/kg·b.w.). In the control group consisting of 86 similar cases, intramuscular injection with calcium leucovorin at 0.1 mg/kg was given 24 h after a single dose of methotrexate (1 mg/kg·b.w.). **Results** Ninety-four of the 102 cases (92.20%) receiving oral mifepristone combined with calcium leucovorin and methotrexate were cured, a curative rate significantly higher than that in the control group, where 70 cases (81.4%) were cured ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Mifepristone combined with methotrexate is safe and effective in the treatment of tubal ectopic pregnancy, without obvious side effects.

**Key words:** pregnancy, ectopic/drug therapy; mifepristone; methotrexate; drug therapy, combination

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  $\beta$ -HCG 值 50 IU/L ~ 2 000 IU/L, 且

连续两次血  $\beta$ -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 17~38 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 19~37 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·b.w., 24 h 后肌肉注射四氢叶酸钙 (CF) 0.1 mg/kg·b.w.。

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

收稿日期: 2004-01-15

作者简介: 李卓华 (1974-), 女, 1996 年毕业于广州医学院, 本科, 主治医师, 电话: 0754-8289126

肾功能。用药后每周检测血  $\beta$ -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  $\beta$ -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 3~5 d,用药剂量方法相同。当血  $\beta$ -HCG 降至 < 50 IU/L 时可出院,并定期 (1 次 / 1~2 周) 门诊随访,直至包块完全消失。

1.3 疗效判定

治愈: (1) 血  $\beta$ -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  $\beta$ -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 结果

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  $\beta$ -HCG 与盆腔包块的变化

治疗组 94 例治愈患者用药后  $\beta$ -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。

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,

表 1 患者治疗前后血  $\beta$ -HCG 水平 (IU/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1  $\beta$ -HCG level of patients before and after treatment with mifepristone and methotrexate

(IU/L, Mean $\pm$ SD)		
Treatment result	Before therapy	10 d after therapy
Effective (n=94)		45.37 $\pm$ 4.52*#
Ineffective (n=8)	1 402.33 $\pm$ 102.41	2 261.50 $\pm$ 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  $\pm$  SD)

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

\*# $P < 0.01$

破裂时尚需同时清理盆腔内积血及胚胎组织。随着  $\beta$ -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 [1-3]。

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 [5-7], 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  $\beta$ -HCG 如期下降,在大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  $\beta$ -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  $\beta$ -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<sup>[10-12]</sup>,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 Pharmaceutical 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.

(上接 828 页)

综上所述,卡托普利可能通过改善病变心肌的能量供应及抗炎反应对糖尿病性心肌病心肌组织起保护作用。

参考文献:

[1] Hamby RI, Zoneraim S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy [J]. JAMA, 1974, 229, 1749-56.

[2] Thompson EW. Structural manifestations of diabetic cardiomyopathy in the rat and its reversal by insulin treatment [J]. Am J Anat, 1988, 182(3): 270-82.

[3] Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction [J]. Anal Biochemistry, 1987, 162: 156-9.

[4] Schena M, Shalon D, Heller R, et al. Parallel human genome analysis: Microarray-based expression monitoring of 1 000 genes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(20): 10614-9.

[5] Schena M, Shalon D, Dais RW, et al. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray [J]. Science, 1995, 270(20): 467-70.

[6] 陈刚,林丽香,庄维特,等.糖尿病性心肌病大鼠心肌组织中能量代谢相关基因的表达及其意义 [J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(11): 1009-10.  
Chen G, Lin LX, Zhuang WT, et al. Expression of energy metabolism-related genes in myocardial tissues of rats with diabetic cardiomyopathy [J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(11): 1009-10.

[7] 况少青,何汝敏.家族遗传性心肌病的研究进展 [J]. 国外医学·心血管病分册 (Foreig Med·Cardio Dis Sec) 1994, 21: 271-4.

[8] 陈刚,林丽香,庄维特,等.用基因芯片技术研究糖尿病性心肌病大鼠心肌组织的部分基因表达谱 [J]. 中华心血管病杂志 (Chin J Cardiol Dis), 2002, 30: 493-5.  
Chen G, Lin LX, Zhuang WT, et al. DNA microarray analysis of myocardial tissue from rats with diabetic cardiomyopathy [J]. Chin J Cardio, 2002, 30: 493-5.

[9] 苏晓华,姜晓姝,王孝铭,等. Captopril 对缺血再灌心肌线粒体电子质子偶联和氧化磷酸化的影响 [J]. 中国病理生理杂志 (Chin J Pathophysiol), 1996, 12: 316-9.  
Su XH, Jiang XS, Wang XM, et al. The effect of captopril on proton-electron coupling and oxidative phosphorylation of cardiac mitochondria during ischemia reperfusion [J]. Chin J Pathophys, 1996, 12: 316-9.