

[文章编号] 1671-587X(2012)01-0028-05

新型多酸化合物 NCW-6 的毒理学安全性评价

原 野, 李金华, 王 娟, 张士尧, 鞠 文, 齐燕飞, 李 娟, 徐 坤
(吉林大学公共卫生学院卫生检验教研室, 吉林 长春 130021)

[摘 要] 目的: 评价具有抗病毒活性的多酸化合物 NCW-6 的安全性, 阐明 NCW-6 的毒性及潜在的危险。方法: 依据新药临床前毒理学评价方法进行 NCW-6 经口急性毒性实验和致畸敏感期实验。急性毒性实验中, 将健康的昆明小鼠随机分为 7 组, 每组 10 只, 雌雄各半; 给药剂量最低为 $4\ 000.00\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、最高为 $6\ 000.00\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 组距为 $400.00\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 经口灌胃 1 次给药, 观察给药后 14 d 小鼠的中毒表现, 记录死亡数, 用 Bliss 法计算半数致死剂量 (LD_{50}); 致畸敏感期实验中, 孕鼠随机分为 5 组, 每组至少 20 只; 给药组剂量分别为 91.7、366.8 和 $1\ 467.5\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 阴性对照组给予 $5\ \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 蒸馏水, 于受孕后第 6~15 天连续给药, 每天灌胃 1 次; 阳性对照组于妊娠第 10 天一次灌胃给予 $130\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的维甲酸; 各组孕鼠于孕期第 20 天颈椎脱臼处死, 检查受孕情况, 记录黄体数、活胎数、死胎数和吸收胎数等, 做胎鼠一般外观检查 (体质量、身长、尾长和外观有无异常), 取胎鼠雌雄各半行内脏形态检查和骨骼形态检查。结果: 急性毒性实验, NCW-6 的 LD_{50} 为 $5\ 869.9\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 属于无毒化合物。致畸敏感期实验, 3 个给药组孕鼠的体质量和增重与阴性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 各给药组胎鼠的平均体质量、身长、尾长以及平均胎质量、窝质量与阴性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 各给药组胎鼠外观、内脏畸形率、骨骼畸形率与阴性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: NCW-6 属于无毒化合物, 且对大鼠无致畸作用, 具有深入研究开发的价值。

[关键词] 金属氧酸盐; 急性毒性; 致畸敏感期; 毒理学

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A

Evaluation on toxicological security of new polyoxometalates NCW-6

YUAN Ye, LI Jin-hua, WANG Juan, ZHANG Shi-yao, JU Wen, QI Yan-fei, LI Juan, XU Kun
(Department of Health Laboratory, School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Objective To evaluate the safety of a polyoxometalates NCW-6 and clarify the toxicity and potential hazard of NCW-6. **Methods** Orally acute toxicity test and teratogenic sensitivity test of NCW-6 were performed according to the pre-clinical toxicological evaluation for new drugs. In acute toxicity test, the healthy Kunming mice were randomly divided into 7 groups ($n = 10$) with half of male and female, the maximum dose was

[收稿日期] 2011-04-20

[基金项目] 国家自然科学基金资助课题 (81072337); 国家“十一五”重大科技专项资助课题 (2009ZX09103-105); 吉林大学研究生创新基金资助课题 (20111070)

[作者简介] 原 野 (1986—), 男, 吉林省长春市人, 在读医学硕士, 主要从事多酸化合物活性及毒性研究。

[通信作者] 李 娟 (Tel: 0431-85619419, E-mail: li_juan@jluedu.cn);

徐 坤 (Tel: 0431-85619441, E-mail: xukun@jluedu.cn)

DOI: CNKI: 22-1342/R. 20111228. 1004. 002

网络出版时间: 2011-12-28 10: 04

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/22.1342.R.20111228.1004.002.html>

6 000.00 mg · kg⁻¹ and the minimum dose was 4 000.00 mg · kg⁻¹ with 400.00 mg · kg⁻¹ class interval. The representation of mice was observed 14 d after administered by oral gavage once and the death number was recorded and the LD₅₀ was calculated. In teratogenic sensitivity test, the pregnant rats were randomly divided into 5 groups and there were 20 rats in each group at least. The NCW-6 doses were 91.7, 366.8 and 1 467.5 mg · kg⁻¹ in three treatment groups. 5 mL · kg⁻¹ distilled water was administered in negative control group, continuously by oral gavage 5–16 d after pregnancy, once a day; 130 mg · kg⁻¹ retinoic acid was administered by oral gavage on the 10th day after pregnancy. The pregnant rats were killed by cervical dislocation on the 20th day, the number of corpus luteum, implantation, live fetuses, resorption fetuses and dead fetuses were recorded. The weight, body length, tail length and appearance of fetal rats were observed. The osteological features examination and organ features examination were performed in fetal rats with half of male and female. **Results** In acute toxicity test, the LD₅₀ of NCW-6 was 5 869.9 mg · kg⁻¹. The results of teratogenic sensitivity test showed that the body weight and weight gain of pregnant rats in three treatment groups had no significant differences compared with negative control group ($P > 0.05$); the average fetal weight, body length, tail length and the average birth weight, litter weight of fetal rats in treatment groups had no significant differences compared with negative control group ($P > 0.05$); and the appearance, visceral deformity rate and bone malformation rate of fetal rats in treatment groups had no significant differences compared with negative control group ($P > 0.05$). **Conclusion** NCW-6 has no toxicity and no teratogenic effects on rats, which deserves further research.

Key words: polyoxometalates; acute toxicity; teratogenic sensitive period; toxicology

多酸化合物是一类金属氧簇化合物^[1]。20 世纪 70 年代初期,法国科学家报道多阴离子 [SiW₁₂O₄₀]⁴⁻ 具有抑制鼠白血病肉瘤病毒的活性^[2], 以后相继发现 [BW₁₂O₄₀]⁵⁻ 及 [P₂W₁₂O₄₀]⁶⁻ 等在体外表现出抗病毒活性^[3]。20 世纪 80 年代,多金属氧酸盐抗病毒活性的研究受到高度重视,其中具有代表性的多金属氧酸盐 (NH₄)₁₇Na [NaSb₉W₂₁O₈₆] · 14H₂O (HPA-23) 具有抑制艾滋病毒逆转录酶的作用^[4]。20 世纪 80 年代后期,HPA-23 曾作为治疗艾滋病 (AIDS) 药物应用于临床^[5-6]。由于多酸化合物类药物有毒副作用小、抗病毒吸附穿透作用强等特点,寻找新型、高效、低毒的具有广谱抗病毒活性的多酸化合物类药物成为抗病毒药物研究的热点^[7-10]。本文作者在对多酸化合物抗病毒作用研究的基础上,制备得到了具有较强抗 HBV 活性的新型多酸化合物 NCW-6。目前国内外尚未见相关报道。本研究依据新药临床前毒理学评价方法探讨 NCW-6 毒理学安全性,为该化合物的进一步开发应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 样品

新型多酸化合物 NCW-6,由吉林大学公共卫生学院合成。

1.2 实验动物

选用由吉林大学实验动物中心提供的昆明小鼠

70 只,雌雄各半,体质量 (20 ± 2) g。Wistar 大鼠,雌雄各 100 只,体质量 (260 ± 20) g。购置后饲养 2 周。动物于普通级饲养室饲养,室内温度 20~25℃,湿度 40%~50%。饲料购于吉林大学实验动物中心。饮用清洁自来水。

1.3 急性毒性实验

将健康小鼠随机分为 7 组,每组 10 只,雌雄各半,常规喂养 3~5 d。实验前禁食 12 h,给药后 3 h 喂食。给药剂量最低为 4 000.00 mg · kg⁻¹、最高为 6 000.00 mg · kg⁻¹,组距为 400.00 mg · kg⁻¹。按 0.2 mL/10 g 剂量经口 1 次灌胃给药,给药后观察小鼠的中毒表现,连续观察 14 d,记录死亡数。用 Bliss 法计算半数致死剂量 (LD₅₀),根据 WHO 毒性分级标准评价受试药物的毒性等级。

1.4 致畸敏感期实验

1.4.1 动物受孕检查及分组 Wistar 大鼠在饲养 2 周后,随机分为 5 组,分别为阴性对照组、阳性对照组及 NCW-6 高、中、低 3 个剂量组,要求每组孕鼠至少 20 只。按雌:雄=1:1 合笼交配,合笼时间不超过 5 d,第 2 天开始作雌鼠阴栓检查,查出阴栓者为受孕“0”天。

1.4.2 给药剂量及途径 NCW-6 低、中、高剂量分别为 91.7、366.8 和 1 467.5 mg · kg⁻¹,即 1/64 LD₅₀、1/16 LD₅₀ 和 1/4 LD₅₀; 阴性对照组给予 5 mL · kg⁻¹ 蒸馏水; 阳性对照组给予

130 mg · kg⁻¹的维甲酸,以 40 g · L⁻¹溶于橄榄油(陕西森弗生物技术有限公司,批号:100603)。阴性对照组和 3 个给药组雌鼠于受孕后第 6~15 天连续给药,每天固定时间灌胃 1 次;阳性对照组雌鼠于妊娠第 10 天一次灌胃给药。每 3 d 称 1 次体质量,并根据体质量变化随时调整给药量。给药期间观察动物的一般状态,记录体质量变化及死亡情况。

1.4.3 胚胎检查 各组雌鼠于孕期第 20 天颈椎脱臼处死,剖腹取出子宫及胎鼠,检查受孕情况,记录黄体数、活胎数、死胎数和吸收胎数等。取出胎鼠后做一般外观检查,测量体质量、身长和尾长,检查外观有无异常。然后每窝取 1/2 胎鼠置入 Bouins 液固定后,做内脏形态检查,另 1/2 胎鼠经茜素红染色后作骨骼形态检查。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理,各组孕鼠体质量变化,各给药组孕鼠的平均黄体数、着床数、活胎数、死胎数和吸收胎数,各给药组胎鼠的平均体质量、身长、尾长以及平均胎质量、窝质量和各给药组胎鼠外观、内脏畸形率、骨骼畸形率结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;外观畸形率、内脏畸形率和骨骼畸形率的比较采用卡方检验。

2 结果

2.1 小鼠急性毒性实验

根据 Bliss 计算, LD₅₀ = 5 869.9 mg · kg⁻¹, LD₅₀95% 可信限为 5 457.3~6 706.8 mg · kg⁻¹。按 WHO 毒性分级标准,NCW-6 属无毒物质。

2.2 致畸敏感期实验

2.2.1 母鼠的体质量和孕鼠生殖 ①一般状况观察:各组孕鼠在实验期内进食饮水和日常行为未见异常。整个妊娠期内,3 个给药组孕鼠的体质量和体质量增长与阴性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),各组孕鼠体质量增长结果见表 1。

② NCW-6 对胚胎形成的影响:各给药组孕鼠的平均黄体数、着床数、活胎数、死胎数和吸收胎数与阴性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2.2 胎鼠的生长发育和外观 ①胎鼠生长发育:各给药组胎鼠的平均体质量、身长、尾长以及平均胎质量、窝质量与阴性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。②胎鼠外观、内脏和骨骼畸形:各给药组胎鼠外观、内脏畸形率、骨骼畸形率与阴性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。骨骼畸变主要表现在第 V 胸骨缺失。阳性对照组外观畸形明显,主要表现为脊柱裂、唇腭裂及无尾、短尾。

3 讨论

随着多酸化合物在抗病毒方面的作用更深层次地被人们所认识,这一领域的研究呈现出广阔的前景^[11]。进一步研究多酸化合物在药学方面的作用,尤其是体内的药物活性和毒性,在新药研究领域极其重要。药物毒理学安全性评价是通过动物实验和对人群的观察,阐明待评物质的毒性及潜在的危险,决定其能否进入市场或阐明安全使用的条件,以达到最大限度地减小其危害作用、保护人群身体

表 1 各组孕鼠体质量

Tab.1 The changes of body weights of pregnant rats in various groups ($n=20, \bar{x} \pm s, m/g$)

Group	Dose (mg · kg ⁻¹)	Weight of pregnant rat				
		(t/d)	0	6	9	12
Negative control	0	254.55 ± 18.15	270.80 ± 22.36	276.85 ± 26.51	293.90 ± 23.32	
Positive control	130.00	249.15 ± 18.84	269.75 ± 17.96	281.40 ± 18.38	291.10 ± 22.13	
NCW-6	91.70	256.90 ± 11.34	278.55 ± 15.70	286.70 ± 16.63	296.00 ± 19.07	
	366.80	253.30 ± 14.00	272.50 ± 17.02	282.70 ± 16.52	295.05 ± 20.31	
	1 467.50	251.55 ± 11.27	272.05 ± 15.16	279.30 ± 16.84	290.00 ± 15.11	
Group	Dose (mg · kg ⁻¹)	(t/d)	Weight of pregnant rat			Weight gain
			15	18	20	
Negative control	0	301.30 ± 17.32	324.80 ± 17.55	342.90 ± 17.81	88.35 ± 15.52	
Positive control	130.00	299.20 ± 16.32	325.65 ± 23.91	337.95 ± 26.29	88.80 ± 22.57	
NCW-6	91.70	307.70 ± 15.37	325.45 ± 14.88	343.55 ± 17.60	86.65 ± 16.21	
	366.80	306.20 ± 17.42	329.20 ± 16.11	339.05 ± 20.55	85.75 ± 22.18	
	1 467.50	297.10 ± 15.08	314.65 ± 15.23	326.35 ± 14.61	74.89 ± 22.57	

表 2 各组孕鼠的平均黄体数、着床数、活胎数、死胎数和吸收胎数

Tab. 2 The numbers of corpus luteum, implantation, live fetuses, dead fetuses and resorption fetuses (n=20)

Group	Dose (mg · kg ⁻¹)	Corpus luteum ($\bar{x} \pm s$)	Implantation ($\bar{x} \pm s$)	Live fetus	Resorption fetuses	Dead fetus
Negative control	0	13.80 ± 0.83	12.40 ± 2.43	222	14	1
Positive control	130.00	13.90 ± 1.68	12.60 ± 1.66	207	43 *	6
NCW-6	91.70	13.35 ± 1.56	11.68 ± 2.54	204	18	3
	366.80	13.29 ± 1.99	11.02 ± 3.42	230	12	1
	1467.50	13.42 ± 2.34	11.02 ± 3.42	201	18	6

* P < 0.05 compared with negative control group.

表 3 各组胎鼠的生长发育指标

Tab. 3 The growth and development of fetal rats in various groups (n=20, $\bar{x} \pm s$)

Group	Dose (mg · kg ⁻¹)	Number of fetal mouse	Mean weight of broods (m/g)	Meanweight of placenta (m/g)	Mean weight of fetal rat (m/g)	Fetal length (l/cm)	Tail length (l/cm)
Negative control	0	222	64.03 ± 10.63	7.92 ± 1.26	40.68 ± 7.87	3.82 ± 0.08	1.31 ± 0.12
Positive control	130.00	207	58.63 ± 12.14	7.67 ± 1.61	35.25 ± 10.91	3.46 ± 0.52 *	0.59 ± 0.64 *
NCW-6	91.70	204	60.19 ± 13.42	7.49 ± 1.62	39.18 ± 8.76	3.84 ± 0.15	1.31 ± 0.09
	366.80	230	62.06 ± 9.76	7.36 ± 1.38	41.11 ± 7.63	3.83 ± 0.19	1.30 ± 0.08
	1467.50	201	62.04 ± 5.12	7.59 ± 0.91	40.90 ± 4.15	3.83 ± 0.17	1.26 ± 0.10

* P < 0.05 compared with negative control group.

表 4 各组胎鼠外观、内脏和骨骼畸形发生率

Tab. 4 The externally-visible, visceral and skeletal abnormalities of fetal rats in various groups

Group	Dose (mg · kg ⁻¹)	Live fetuses	Externally-visible abnormality rate		Visceral abnormality rate		Skeletal abnormality rate	
			Abnormality number/ check number	Percent ($\eta/\%$)	Abnormality number/ check number	Percent ($\eta/\%$)	Abnormality number/ check number	Percent ($\eta/\%$)
Negative control	0.00	222	0/222	0.00	0/111	0	10/111	9.00
Positive control	130.00	207	65/207	31.40 *	0/104	0	28/103	27.18 *
NCW-6	91.70	204	0/204	0.00	0/102	0	10/102	9.80
	366.80	230	0/230	0.00	0/115	0	11/115	9.56
	1467.50	201	0/201	0.00	0/101	0	11/101	10.89

* P < 0.05 compared with negative control group.

健康的目的。急性毒性实验可了解受试物的毒性强度、性质和可能的靶器官, 是评价化合物体内毒性的常用方法, 本实验选用受试化合物经口灌胃染毒的给药途径, 观察受试物对小鼠的毒性, 采用 Bliss 法计算受试物的 LD₅₀, 即能够使 50% 小鼠死亡的化合物剂量。NCW-6 急性毒性实验结果显示: LD₅₀ 为 5 869.9 mg · kg⁻¹, 给药后实验动物无明显中毒反应, 按毒理学外来化合物毒性分级标准判定, 小鼠一次经口给予 LD₅₀ > 5 000 mg · kg⁻¹ 的化学物质属于无毒物质^[12], 因此该受试物属无毒物质。致畸敏感期实验中, 阳性对照组胎鼠有明显的致畸毒性表现, 按照 NCW-6 低、中、高 3 个剂量即 91.7、366.8 和 1 467.5 mg · kg⁻¹ 在致畸敏感期对孕鼠经口给药后, 药物对孕鼠和胎鼠的各

项毒效应指标表明: ① 给药后各组孕鼠在实验期内进食饮水和日常行为均未见异常。整个妊娠期内, 3 个给药组孕鼠的体质量和体质量增长与对照组比较差异无统计学意义, 表明药物对孕鼠的一般生活状况无明显影响。② 各给药组孕鼠的平均黄体数、着床数、活胎数、死胎数和吸收胎数与阴性对照组比较差异无统计学意义, 表明药物对胚胎形成过程无明显影响。③ 各给药组胎鼠的平均体质量、身长、尾长以及平均胎质量、窝质量与阴性对照组比较差异无统计学意义, 表明药物不会延缓胎鼠的生长发育。④ 各给药组胎鼠外观、内脏畸形率、骨骼畸形率与阴性对照组比较差异无统计学意义, 表明药物对胎鼠外观、内脏和骨骼无明显致畸作用。本研究结果表明: NCW-6 对母体、胚胎及胎鼠外

观、内脏和骨骼畸形无明显影响,因此在本实验条件下,NCW-6对孕鼠无母体毒性、对胎鼠无胚胎毒性及致畸作用。本实验结果为NCW-6的进一步应用提供了毒理学依据。

[参考文献]

- [1] 王恩波,胡长文.多酸化学导论[M].北京:化学工业出版社,1997:18-22.
- [2] World Health Organization. Hepatitis B [EB/OL]. United Nations: World Health Organization, 2000 [2005-10-12]. <http://www.who.int/en>.
- [3] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures [J]. *Viral Hepat*, 2004, 11 (2): 97-107.
- [4] Bi LH, Wang EB. Synthesis, properties and crystal structure of some polyoxometalates containing the tris (hydroxymethyl) aminomethane cation [J]. *Inorg Chem Acta*, 2000, 305 (2): 163-171.
- [5] Yamase T, Fujita H, Fukushima K. Medical chemistry of polyoxometalates. Part 1 potent antitumor activity of polyoxomolybdates on animal transplantable tumors and human cancer xenograft [J]. *Inorg Chem Acta*, 1988, 151 (1): 15-18.
- [6] 李寿琪. 卫生毒理学基本原则和方法 [M]. 成都:四川科学技术出版社,1987:461-480.
- [7] 刘毓谷. 卫生毒理学基础 [M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,1995:56-66.
- [8] Chauhan R, Kazim SN, Bhattacharjee J, et al. Basal core promoter, precore region mutations of HBV and their association with e antigen, genotype, and severity of liver disease in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Med Virol*, 2006, 78 (8): 1047-1054.
- [9] 钟绍鹏,陈建秋,沈卫阳.多酸化合物在药学领域的应用研究近况 [J]. *药学进展*, 2010, 34 (10): 449-453.
- [10] 张洪,于洗河,李娟,等.新型多酸化合物 POM-2 90 d 毒性试验 [J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2010, 31 (5): 643-644.
- [11] 刘杰,梅文杰,计亮年.多金属氧酸盐抗病毒药物研究 [J]. *化学进展*, 2006, 18 (1): 114-119.
- [12] 侯金林,曾国兵.乙型肝炎病毒基因型流行病学与临床 [J]. *中华内科杂志*, 2005, 44 (9): 707-709.

异位妊娠保守治疗 43 例疗效观察

南京明基医院妇产科(江苏南京 210000) 陈珂

异位妊娠传统的治疗方法以手术治疗为主,但对于有生育要求的年轻妇女,在明确诊断异位妊娠尚未破裂前进行临床评估,根据评估结果选择药物保守治疗可增加保留患侧输卵管的机会,为生育提供更多的受孕机率,因此保守治疗易被年轻患者接受。本文作者对应用氨甲喋呤(MTX)、米非司酮及中药保守治疗异位妊娠的临床效果进行总结,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2010年1月—2011年8月本院收治未破裂异位妊娠选择保守治疗的住院患者43例。患者均有不同程度下腹隐痛、少量阴道流血等临床症状。入院后检查:①盆腔包块直径 $<3\text{ cm}$;②输卵管妊娠未发生破裂或流产;③无明显内出血征象;④血人绒毛膜促性腺激素(HCG) $<2\ 000\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。无心、肝、肾等用药禁忌证。大部分患者对手术恐惧或迫切要求保留生育功能。

1.2 治疗方法 肌注MTX单次剂量 $50\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,同时加用或不加用米非司酮片 $50\ \text{mg}$,每12h服1次,连续服用5d,治疗3d后部分并发盆腔包块患者加用中药汤方。所有患者均于用药后4和7d各查1次血HCG,7d复查B超。治疗期间严密监测患者生命体征变化及腹痛、阴道流血情况,嘱其绝对卧床休息。

1.3 疗效评估标准 成功:血HCG明显下降,接近或达到正常值;附件包块缩小或无继续增大趋势;腹痛症状消失,阴道流血渐止。失败:治疗过程中发生腹痛加剧、腹腔内出血增加征象需急诊手术;HCG不断升高或下降后反弹。

1.4 治疗结果 43例患者经保守治疗后,40例成功,成功率为93.02%,成功者中有1例为2次注射MTX后HCG下降明显;3例失败者中2例为保守观察过程中患者较为烦躁并要求尽快手术,术中探查为输卵管妊娠流产型,1例为治疗过程中盆腔包块进行性增大并出现腹痛加重表现而采取手术处理,术中探查亦为流产型。药物副反应:43例患者中出现严重的肝功能损害表现(ALT、AST均升高达 $200\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上)1例,予以保肝治疗半月后各项生化指标下降到正常范围;出现轻度恶心、呕吐等胃肠道不适5例。

2 讨论

异位妊娠药物保守治疗在一定程度上可以通过药物的作用杀灭滋养细胞,既达到了治疗目的又不破坏输卵管的解剖结构。MTX作为异位妊娠保守治疗的首选药物,是一种叶酸拮抗剂,能抑制四氢叶酸生成而干扰DNA的合成,使滋养细胞分裂受阻,从而使胚胎发育停止而死亡。MTX对以后的妊娠无副作用,并不增加流产率或畸形率。米非司酮是一种甾体类药物,通过与孕酮争夺孕酮受体,从而有较强的抗孕酮作用,使妊娠的蜕膜和绒毛组织变性,胚胎坏死。MTX与米非司酮的作用机制不同,二者联合应用,可进一步提高临床疗效。本组3例失败患者中,2例为单用米非司酮治疗后转手术,1例为单用MTX治疗后转手术。总之,异位妊娠早期诊断、早期采取药物保守治疗,其临床成功率较高。