

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.03.013
文章编号: 1005-8982 (2023) 03-0083-04

临床研究·论著

甲氨蝶呤对异位妊娠血清人绒毛膜促性腺激素高值患者的疗效及安全性*

戴秋香¹, 杨舒盈², 余丽金², 肖淑¹, 邹玉珠¹

[1.海南现代妇女儿童医院 妇产科, 海南 海口 571100; 2.海南省人民医院(海南医学院附属海南医院) 妇产科, 海南 海口 570311]

摘要: 目的 探讨甲氨蝶呤在不同血清人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)水平的异位妊娠患者中的疗效和安全性。**方法** 选取2019年1月—2020年10月海南现代妇女儿童医院收治的90例异位妊娠患者为研究对象。根据治疗前24 h的 β -hCG水平将患者分为 β -hCG高值组55例(β -hCG \geq 3 000 u/L)和 β -hCG低值组35例(β -hCG <3 000 u/L)。所有患者给予甲氨蝶呤50 mg/m²肌肉注射。比较两组治疗后的临床疗效、 β -hCG水平恢复情况、异位妊娠包块消失情况及不良反应。**结果** 治疗7 d后 β -hCG高值组临床总有效率高于 β -hCG低值组($P < 0.05$); 治疗7 d后 β -hCG高值组 β -hCG恢复时间短于 β -hCG低值组($P < 0.05$), β -hCG水平低于 β -hCG低值组($P < 0.05$), 异位妊娠包块消失时间短于 β -hCG低值组($P < 0.05$), 异位妊娠包块直径小于 β -hCG低值组($P < 0.05$); 两组总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 相对于低值 β -hCG患者, 高值 β -hCG异位妊娠患者接受甲氨蝶呤治疗后的临床疗效及安全性更好。

关键词: 异位妊娠; 甲氨蝶呤; 人绒毛膜促性腺激素; 疗效; 安全性
中图分类号: R714.2 **文献标识码:** A

Efficacy and safety of methotrexate in treatment of patients with high serum human chorionic gonadotropin in ectopic pregnancy*

Dai Qiu-xiang¹, Yang Shu-ying², Yu Li-jin², Xiao Shu¹, Zou Yu-zhu¹

[1. Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Modern Women and Children's Hospital, Haikou, Hainan 571100, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan General Hospital (Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University), Haikou, Hainan 570311, China]

Abstract: Objective To observe the effect and safety of methotrexate in patients with ectopic pregnancy with different serum human chorionic gonadotropin (β -hCG) trends. **Methods** Ninety patients with ectopic pregnancy were selected from January 2019 to October 2020 in Hainan Modern Women and Children's Hospital and divided into the β -hCG high value group (β -hCG \geq 3 000 u/L, 55 cases) and the β -hCG low value group (β -hCG < 3 000 u/L, 35 cases) according to the changes of β -hCG 24h before treatment. All patients were given methotrexate 50 mg/m² intramuscularly. The treatment effect, β -hCG recovery, disappearance of ectopic pregnancy masses, progesterone, estrogen, and adverse reactions were observed. **Results** The total clinical effective rate in the β -hCG high value group was higher than that in the β -hCG low value group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The recovery time of β -hCG and the disappearance time of ectopic pregnancy mass in the β -hCG high value group were shorter than those in the β -hCG low value group, after 7 days of treatment, the diameters of β -hCG and ectopic pregnancy mass were lower than those in the β -hCG low value group, and the difference was statistically

收稿日期: 2022-10-21

* 基金项目: 海南省自然科学基金青年基金项目(No.:819QN388);海南省卫生计生行业科研项目(No.:19A200181)

significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared to low value β -HCG patients, the clinical effect of ectopic pregnancy patients with high β -hCG was better after receiving methotrexate treatment.

Keywords: pregnancy, ectopic; methotrexate; human chorionic gonadotropin; efficacy; safety

受精卵在子宫体腔以外着床称为异位妊娠,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)是胎盘滋养层细胞分泌的糖蛋白,与异位妊娠治疗效果有关, β -hCG指人绒毛膜促性腺激素的 β 亚单位,随着 β -hCG水平升高,异位妊娠治疗失败率增加^[1-2]。甲氨蝶呤是临床治疗异位妊娠的常用药物,然而,其用于治疗不同 β -hCG水平异位妊娠患者的研究结果报道不一^[3-4]。当前,对 β -hCG水平的监测是否能够指导异位妊娠治疗方法的选择仍存在很大争议。本研究观察不同 β -hCG水平异位妊娠患者接受甲氨蝶呤治疗的效果,为临床个体化、精细化治疗异位妊娠提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2020年10月海南现代妇女儿童医院收治的90例异位妊娠患者为研究对象。根据治疗前患者24 h β -hCG水平,参考《妇产科学》第9版^[5]的异位妊娠期 β -hCG水平临界值将患者分为 β -hCG高值组55例(β -hCG $\geq 3\ 000$ u/L)和 β -hCG低值组35例(β -hCG $< 3\ 000$ u/L)。纳入标准:①符合异位妊娠的诊断标准^[6];②年龄 ≥ 20 岁且 < 45 岁;③ β -hCG > 100 u/L^[5];④有治疗前24 h β -hCG检查结果;⑤符合异位妊娠保守治疗适应证;⑥异位妊娠包块直径 ≤ 4 cm;⑦均为输卵管妊娠且未破裂或流产。排除标准:①合并其他妇科疾病(子宫肌瘤、盆腔炎等)、肿瘤、自身免疫性疾病;②明显腹腔内出

血;③对本研究中使用药物过敏;④生命体征不稳定者;⑤心、肾、肝功能异常者。两组年龄、体质量指数(BMI)、妊娠、孕酮、雌激素、异位妊娠肿块直径、停经时间、 β -hCG等一般资料比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法

患者均接受甲氨蝶呤注射液治疗[规格:2 mL:50 mg,生产批号:JX20110257,国药准字:H20140205,美国Pfizer(Perth) Pty Limited公司],每次50 mg/m²,肌内注射,1次/d,间隔3 d注射1次。采集患者静脉血4 mL,3 000 r/min离心20 min,离心半径13.5 cm,收集上清液,放射免疫法检测 β -hCG水平[放射免疫试剂盒购自贝克曼库尔特商贸(中国)公司,批次:M611357]。

1.3 观察指标及评价标准

两组的一般资料、临床疗效、 β -hCG恢复情况、异位妊娠包块消失情况及安全性。①疗效^[3]:基本治愈、有效及无效。基本治愈指治疗后 β -hCG恢复情况正常,腹痛、阴道出血等症状消失,超声检查显示包块和积液缩小超过80%;有效指治疗后 β -hCG恢复情况正常或接近正常,腹痛、阴道出血等症状明显缓解,超声检查显示包块和积液缩小30%~80%;无效指未达到基本治愈或有效标准。总有效率=基本治愈率+有效率。② β -hCG恢复情况: β -hCG恢复时间、治疗前后 β -hCG水平。动态监测 β -hCG水平(于入院时、入院后24 h 检

表 1 两组患者一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	妊娠/次	孕酮/(ng/mL)	雌激素/(pmol/L)	异位妊娠肿块直径/mm	停经时间/d	β -hCG/(u/L)
β -hCG高值组	55	32.47 \pm 3.63	23.06 \pm 2.60	1.56 \pm 0.35	10.21 \pm 1.66	34.66 \pm 5.54	30.33 \pm 4.64	45.24 \pm 4.25	2 418.39 \pm 312.58
β -hCG低值组	35	32.21 \pm 3.69	23.24 \pm 2.49	1.59 \pm 0.39	10.16 \pm 1.40	34.74 \pm 5.82	31.20 \pm 4.59	45.71 \pm 4.30	1 854.17 \pm 276.92
<i>t</i> 值		0.329	0.325	0.379	0.148	0.065	0.871	0.542	8.718
<i>P</i> 值		0.743	0.746	0.706	0.883	0.948	0.386	0.589	0.000

测 β -hCG,治疗后每3天检测1次,直至 β -hCG $<$ 50 u/L,改为每周检测1次至 β -hCG阴性)。③异位妊娠包块消失情况:异位妊娠包块消失时间、治疗前后异位妊娠包块直径。④治疗期间不良反应:恶心呕吐、转氨酶升高、腹泻、口腔溃疡、白细胞计数下降等。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 21.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效的比较

治疗7 d后 β -hCG高值组总有效率为92.73%(51/55), β -hCG低值组总有效率为77.14%(27/35),两组比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.496, P=$

0.034), β -hCG高值组总有效率高于 β -hCG低值组。见表2。

表2 两组患者临床疗效的比较 例(%)

组别	<i>n</i>	基本治愈	有效	无效	总有效率
β -hCG高值组	55	32(58.18)	19(34.55)	4(7.27)	51(92.73)
β -hCG低值组	35	11(31.43)	16(45.71)	8(2.86)	27(77.14)

2.2 治疗后两组 β -hCG恢复情况和异位妊娠包块消失情况的比较

治疗7 d后两组 β -hCG恢复时间、 β -hCG水平、异位妊娠包块消失时间、异位妊娠包块直径比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$), β -hCG高值组 β -hCG恢复时间短于 β -hCG低值组, β -hCG水平低于 β -hCG低值组,异位妊娠包块消失时间短于 β -hCG低值组,异位妊娠包块直径小于 β -hCG低值组。见表3。

表3 治疗7 d后两组 β -hCG恢复情况和异位妊娠包块消失情况的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	β -hCG恢复时间/d	β -hCG/(u/L)	异位妊娠包块消失时间/d	异位妊娠包块直径/mm
β -hCG高值组	55	21.41 \pm 3.13	302.12 \pm 15.11	19.52 \pm 3.62	18.52 \pm 3.11
β -hCG低值组	35	27.12 \pm 3.72	389.52 \pm 20.31	24.81 \pm 4.04	24.42 \pm 3.73
<i>t</i> 值		7.882	23.371	6.520	8.158
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组不良反应的比较

β -hCG高值组出现1例恶心呕吐,1例转氨酶升高, β -hCG低值组出现1例恶心呕吐,2例转氨酶升高。两组总不良反应发生率分别为3.64%(2/55)和8.57%(3/35),两组比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.993, P=0.674$)。

3 讨论

甲氨蝶呤可通过竞争性拮抗叶酸来抑制滋养细胞生长,使异位妊娠胚胎组织停止发育并脱落^[7-9]。甲氨蝶呤是常用的终止异位妊娠的有效保守治疗方法,目前在临床广泛使用且疗效颇为显著^[10-12]。

异位妊娠时血 β -hCG水平显著升高^[13-15],临床观察到部分患者 β -hCG水平升高幅度小,甚至增加到一定程度时逐渐降低^[16-17],该类患者与 β -hCG水平持续升高者治疗效果差异仍不清楚。本研究结

果发现,采用甲氨蝶呤治疗后, β -hCG高值异位妊娠患者的临床疗效、 β -hCG恢复正常时间、异位妊娠包块直径恢复情况均优于 β -hCG低值异位妊娠患者,提示甲氨蝶呤对 β -hCG高值异位妊娠患者的临床疗效更好。 β -hCG由胎盘滋养层细胞分泌, β -hCG水平下降说明滋养层细胞不活跃^[18-20]。本研究采用甲氨蝶呤治疗后 β -hCG高值患者异位妊娠包块直径较 β -hCG低值患者缩小, β -hCG水平降低,说明患者滋养细胞活跃,甲氨蝶呤可增强效果,对于此类患者推荐使用甲氨蝶呤治疗。甲氨蝶呤在输卵管内慢慢机化吸收,然后包块会慢慢消失,进而达到临床治疗目的^[21]。甲氨蝶呤可以抑制嘌呤和嘧啶合成,阻止体内胚胎滋养层细胞分裂,加快胚胎死亡^[22]。甲氨蝶呤通过抑制二氢叶酸还原酶从而抑制异位妊娠的滋养叶细胞的活性,降低 β -hCG表达^[23]。此外,本研究结果显示,两组患者治疗期间仅出现轻度转氨酶升

高和胃肠道反应,提示甲氨蝶呤治疗 β -hCG高值异位妊娠患者的安全性良好,这可能与其良好的药代动力学有关。甲氨蝶呤作为常见的叶酸还原酶抑制剂,其40%~90%以原形药经肾排泄,少量经胆汁代谢,半衰期为1h,终末期为8~10h,可能为甲氨蝶呤药物安全性良好的原因。

综上所述,相比 β -hCG低值异位妊娠患者, β -hCG高值异位妊娠患者接受甲氨蝶呤治疗的临床效果及安全性更好,监测 β -hCG水平可用于指导临床治疗。但是,本研究纳入的试验样本量较小,且为单中心研究,证据水平有限,在后续研究中需扩大样本量、增加其他类型异位妊娠进行大规模随机对照试验验证。

参 考 文 献 :

- [1] Anon. Diagnosis and management of ectopic pregnancy: green-top guideline No. 21[J]. BJOG, 2016, 123(13): e15-e55.
- [2] 闻笔伟,俞晓敏,顾仲毅,等.血清 β -人绒毛膜促性腺激素对甲氨蝶呤单次注射治疗异位妊娠结局的预测作用[J].第二军医大学学报, 2021, 42(3): 270-274.
- [3] 魏世远,欧阳振波,许姣姣,等.单剂量和改良双剂量甲氨蝶呤方案治疗异位妊娠的对比分析[J].中国妇幼保健, 2021, 36(17): 4012-4015.
- [4] 韩俊江,窦加梅.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠的效果[J].中国妇幼保健, 2021, 36(22): 5243-5245.
- [5] 谢幸,孔北华,段涛,等.妇产科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社, 2018: 76-78.
- [6] 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.
- [7] HENDRIKS E, ROSENBERG R, PRINE L. Ectopic pregnancy: diagnosis and management[J]. Am Fam Physician, 2020, 101(10): 599-606.
- [8] STABILE G, ROMANO F, BUONOMO F, et al. Conservative treatment of interstitial ectopic pregnancy with the combination of mifepristone and methotrexate: our experience and review of the literature[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8703496.
- [9] 刘春花.甲氨蝶呤联合米非司酮用于异位妊娠保守治疗的疗效分析[J].中国药物与临床, 2019, 19(18): 3200-3202.
- [10] MISME H, AGOSTINI A, DUBERNARD G, et al. Indications for methotrexate in gynecology outside the first-line treatment of ectopic tubal pregnancies[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2015, 44(3): 220-229.
- [11] DEBRAS E, FERNANDEZ H, POURCELOT A G, et al. Medical management of interstitial pregnancy by in situ methotrexate[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016, 45(7): 673-678.
- [12] 姜雪峰,徐燕.异位妊娠保守治疗前血 β -hCG的变化对选择用药方案的临床疗效分析[J].中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 65-66.
- [13] 赵小来.少腹逐瘀颗粒联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠临床研究[J].新中医, 2020, 52(12): 104-106.
- [14] LI H Y, LIU Y, WEN S B, et al. Evaluation of serum biomarkers and efficacy of MTX in women with ectopic pregnancy[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(3): 2902-2908.
- [15] SABBIONI L, CAROSSINO E, SEVERI F M, et al. From β -hCG values to counseling in tubal pregnancy: what do women want[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(12): 1021-1026.
- [16] 王星然,程煜,胡卫国,等.妊娠滋养细胞肿瘤复发17月,多程化疗后血 β -hCG下降缓慢3月[J].实用妇产科杂志, 2021, 37(2): 92-94.
- [17] 颜晓钊,卢亦彬,马大正.宫外孕方联合甲氨蝶呤对未破裂型输卵管妊娠患者 β -HCG、CK、P水平及盆腔部包块的影响[J].新中医, 2020, 52(7): 106-109.
- [18] 姜雪峰,徐燕.异位妊娠保守治疗前血 β -hCG的变化对选择用药方案的临床疗效分析[J].中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 65-66.
- [19] 彭小灵.不同甲氨蝶呤应用方案联合米非司酮治疗异位妊娠的对照分析[J].中国医药科学, 2020, 10(1): 94-96.
- [20] AHMED M R, SAYED AHMED W A, MOHAMED T Y. Day 1 change in maternal serum β -HCG levels as an early predictor of successful medical therapy in ectopic pregnancies[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(14): 2403-2407.
- [21] AUGER N, AYOUB A, WEI S Q. Letrozole: future alternative to methotrexate for treatment of ectopic pregnancy?[J]. Fertil Steril, 2020, 114(2): 273-274.
- [22] 李常虹,黄赞怡,王琼.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗宫外孕对患者血清孕酮 β -HCG水平影响分析[J].河北医学, 2019, 25(4): 563-567.
- [23] STABILE G, ROMANO F, ZINICOLA G, et al. Interstitial ectopic pregnancy: the role of mifepristone in the medical treatment[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(18): 9781.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 戴秋香,杨舒盈,余丽金,等.甲氨蝶呤对异位妊娠血清人绒毛膜促性腺激素高值患者的疗效及安全性[J].中国现代医学杂志, 2023, 33(3): 83-86.

Cite this article as: DAI Q X, YANG S Y, YU L J, et al. Efficacy and safety of methotrexate in treatment of patients with high serum human chorionic gonadotropin in ectopic pregnancy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(3): 83-86.